

Aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum

an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. M. Roden

**Kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit einem
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2**

Dissertation

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

Vorgelegt von

Nora Theresa Ost

2024

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. phil. Dipl.-Psych. Wolfgang Wölwer

Zusammenfassung (Deutsch)

Der Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko für neurokognitive Defizite assoziiert. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollständig verstanden und die Ursachen sind multifaktorieller Genese. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob bereits bei der Diabetesdiagnose kognitive Einschränkungen bestehen, ob es Unterschiede zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes gibt und welche klinischen Parameter mit kognitiven Defiziten assoziiert sind.

Im Rahmen der Deutschen Diabetes-Studie wurden 133 Probanden mit neu diagnostiziertem Diabetes umfangreich klinisch charakterisiert und es erfolgte die Durchführung einer neurokognitiven Testbatterie (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Trail-Making-Test A/B, Picture of Facial Affect-Test, Mehrfach-Wortschatz-Test-B) zur Erfassung des verbalen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses, der motorischen Fertigkeiten, der Wortflüssigkeit, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktion, der sozialen Kognition und der kristallinen Intelligenz. Mittels linearer und multivariater Regressionsanalysen wurden die Zusammenhänge zwischen kognitiver Einschränkung und Einflussfaktoren ermittelt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Untersucht wurden 51 Typ-1-Diabetes-Patienten (Alter: $33,2 \pm 8,8$ Jahre; Body-Mass-Index (BMI): $25,4 \pm 3,8$ kg/m²; HbA1c $6,1 \pm 1,1\%$) und 82 Typ-2-Diabetes-Patienten (Alter: $53,1 \pm 8,5$ Jahre; BMI: $32,2 \pm 6,1$ kg/m²; HbA1c: $6,5 \pm 0,9\%$). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bestanden bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 Defizite in verbalem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und der sozialen Kognition. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe lediglich ein Defizit im Bereich der sozialen Kognition. Eine niedrige kristalline Intelligenz war bei den Patienten mit Typ-1- und Typ-2- Diabetes mit einem geringeren verbalen Gedächtnis assoziiert. Zudem zeigte sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes eine Assoziation zwischen einem geringen verbalen Gedächtnis und einem erhöhten BMI und dem weiblichen Geschlecht. Eine niedrige kristalline Intelligenz und ein erhöhtes Alter zeigten sich bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit einer geringeren Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert.

Diese Arbeit zeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes bereits zu Beginn ihrer Erkrankung Defizite in verbalem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und der sozialen Kognition aufweisen, die insbesondere mit einer geringen kristallinen Intelligenz assoziiert sind. Patienten mit einem Typ-1-Diabetes zeigen lediglich im Bereich der sozialen Kognition Defizite. In zukünftigen prospektiven Studien gilt es, die Zusammenhänge zwischen möglichen Risikofaktoren und Veränderungen in den kognitiven Funktionen an größeren Patientenkollektiven zu untersuchen.

Zusammenfassung (Englisch)

Diabetes mellitus is associated with an increased risk of neurocognitive deficits. The underlying mechanisms are not fully understood and the root causes are of multifactorial origin. The present work examines whether cognitive limitations already exist when diabetes is diagnosed, whether there are differences between patients with type 1 and type 2 diabetes and which clinical parameters are associated with cognitive deficits.

As part of the German Diabetes Study, 133 subjects with newly diagnosed diabetes were extensively clinically characterized and a neurocognitive test battery was performed (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Trail-Making-Test A/B, Picture of Facial Affect-Test, multiple -Vocabulary Test-B) to assess verbal memory, working memory, motor skills, verbal fluency, attention, executive function, social cognition and crystalline intelligence. The relationships between cognitive dysfunction and influencing factors were determined by means of linear and multivariate regression analyses. A p-value <0.05 was considered significant.

51 type 1 diabetes patients were examined (age: 33.2 ± 8.8 years; body mass index (BMI): 25.4 ± 3.8 kg/m²; HbA1c 6.1 ± 1.1 %) and 82 type 2 diabetic patients (age: 53.1 ± 8.5 years; BMI: 32.2 ± 6.1 kg/m²; HbA1c: $6.5 \pm 0.9\%$). Compared to the healthy control group, patients with type 1 diabetes mellitus only showed a deficit in the area of social cognition. Compared to the healthy control group, patients with type 2 diabetes mellitus had deficits in verbal memory, attention, processing speed and social cognition. Low crystalline intelligence was associated with lower verbal memory in both type 1 and type 2 diabetic patients. In addition, for type 1 diabetes patients, there was an association between low verbal memory and an increased BMI and being female. For type 2 diabetes patients, low crystalline intelligence and increased age were associated with lower attention and processing speed.

This work shows that, at the beginning of their disease, patients with type 2 diabetes already have deficits in verbal memory, attention, processing speed and social cognition, which are particularly associated with low crystalline intelligence. Patients with type 1 diabetes only show deficits in the area of social cognition. In future studies, it would be important to examine the correlation between possible risk factors and changes in cognitive functions in larger patient groups.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation Endproduct
AK	Antikörper
APOE ε4	Apolipoprotein Epsilon4
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BMI	Body-Mass-Index
CT	konventionelle Insulintherapie
DDS	Deutsche Diabetes-Studie
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
E	Einheit
g	Gramm
GAD-AK	Glutamic-Acid-Decarboxylase-Antikörper
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment-Index
IA2-AK	Tyrosinphosphatase-Antikörper
ICA	Inselzellantikörper
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
KG	Körpergewicht
kg/m²	Kilogramm/Quadratmeter
LDL	Low-Density-Lipoprotein
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm/Deziliter
Min.	Minute
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/mol	Millimol/Mol

MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MRT	Magnetresonanztomographie
mU/kg	Milli-Unit/Kilogramm
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Test-B
NAA	N-Acetylaspartatkonzentration
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
no.	Nummer
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKC	Protein-Kinase C
QUICKI	Quantitativer Insulin Sensitivitäts-Check Index
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2
β	Regressionskoeffizient
TMT-A und B	Trail-Making-Test A und B
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Diabetes mellitus.....	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Klassifikation	2
1.1.3	Diagnostik	4
1.1.4	Folgeerkrankungen	5
1.1.5	Therapie.....	8
1.2	Diabetes mellitus und kognitive Fähigkeiten.....	11
1.2.1	Einflussfaktoren auf kognitive Fähigkeiten.....	11
1.2.2	Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	17
1.3	Ziel der Arbeit.....	18
2	Methodik	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Votum der Ethikkommission	19
2.3	Neuropsychologische Testbatterie	20
2.3.1	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).....	20
2.3.2	Trail-Making-Test A und B (TMT-A und B)	22
2.3.3	Mehrfach-Wortschatz-Test-B (MWT-B)	22
2.3.4	Picture of Facial Affect-Test	23
2.4	Metabolische Untersuchungen	23
2.4.1	Glukagontest.....	23
2.4.2	Hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp Test	23
2.5	Statistik	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientencharakteristika	25
3.2	Neuropsychologische Testergebnisse.....	26
3.2.1	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Composite Score.....	26
3.2.2	Verbales Gedächtnis (Verbal Memory-Test).....	29
3.2.3	Arbeitsgedächtnis (Digit Sequencing Task)	32
3.2.4	Motorische Fertigkeiten (Token Motor Task)	35
3.2.5	Wortflüssigkeit (Verbal Fluency-Test).....	38
3.2.6	Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Symbol Coding-Test)	41
3.2.7	Exekutivfunktion (Tower of London)	44
3.2.8	Visuelle Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und geistige Flexibilität (Trail-Making-Test A und B).....	47
3.2.9	Soziale Kognition (Picture of Facial Affect-Test).....	53

4	Diskussion.....	56
4.1	Patientencharakteristika	56
4.2	Neurokognitive Funktionen.....	57
4.2.1	Verbales Gedächtnis	57
4.2.2	Arbeitsgedächtnis.....	59
4.2.3	Motorische Fertigkeiten	60
4.2.4	Wortflüssigkeit.....	61
4.2.5	Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	63
4.2.6	Exekutivfunktion	64
4.2.7	Visuelle Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und geistige Flexibilität.....	65
4.2.8	Soziale Kognition	67
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	68
5	Literaturverzeichnis	69

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die erstmalige Erwähnung des Krankheitsbildes des Diabetes mellitus findet man bereits in den Ausführungen von Aretaios von Kappadozien aus dem zweiten Jahrhundert. Jedoch erst zwischen dem 17. und 19. Jahrhundert wurden die Ursachen entdeckt, basierend auf den Untersuchungen von Thomas Willis, Claude Bernard sowie Joseph von Mering und Oskar Minkowski. Im Jahr 1922 ist durch die Einführung des Insulins ein großer Fortschritt in der Behandlung des Diabetes mellitus erreicht worden. [1]

Der Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen und ist gekennzeichnet durch eine chronisch erhöhte Blutglukose, die durch eine verminderte Insulinsekretion und/oder Insulinsensitivität entsteht. Die chronisch erhöhten Blutglukosewerte führen langfristig zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen, die insbesondere die Nieren, die Augen, die Nerven, das Herz und die Blutgefäße betreffen können. [2]

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat in den vergangenen Jahren weltweit zugenommen. [3] Im Jahr 2011 waren etwa 366 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus erkrankt. Bis zum Jahr 2030 wird ein Anstieg auf bis zu 552 Millionen erwartet. Dies entspräche einer globalen Prävalenz des Diabetes mellitus von 9,9% im Jahr 2030. [4] Zwischen 2010 und 2030 wird mit einer Zunahme der Diabeteserkrankungen bei Erwachsenen in Industrieländern von 20% und in Entwicklungsländern sogar von 69% gerechnet. Ein Drittel der in diesem Zeitraum neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes entfällt gemäß dieser Prognose auf die Länder China und Indien. [5] Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Anzahl an Menschen mit einem Diabetes mellitus in den nächsten Jahren ist damit einhergehend auch mit einem deutlichen Anstieg der volkswirtschaftlichen Belastungen zu rechnen. [6]

1.1.2 Klassifikation

Der Diabetes mellitus wird in die folgenden vier Klassen unterteilt:

- I. Diabetes mellitus Typ 1
- II. Diabetes mellitus Typ 2
- III. Andere spezifische Diabetesformen
- IV. Gestationsdiabetes.

Bei 90 bis 95% der Krankheitsfälle liegt ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. Hingegen tritt der Diabetes mellitus Typ 1 mit 5 bis 10% der Fälle deutlich seltener auf. Die übrigen Formen werden nur vereinzelt diagnostiziert. [2] Im Folgenden wird daher lediglich auf die zwei häufigsten Diabetesformen eingegangen.

1.1.2.1 Diabetes mellitus Typ 1

Diese Form des Diabetes mellitus führt durch eine autoimmunologische β -Zell-Zerstörung im Pankreas zu einem Verlust der Insulinsekretion. [2] Neben dem Insulinmangel wird des Weiteren eine gleichzeitig bestehende Insulinresistenz diskutiert, wobei dessen Bedeutung in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1 bislang nicht hinreichend geklärt wurde. [7, 8] Der Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ist variabel vom Kleinkind bis hin zum jungen Erwachsenen, wobei die Manifestation größtenteils im Kindes- und Jugendalter erfolgt. Auffällig werden die Patienten häufig durch eine Polydipsie mit einhergehender Polyurie, Müdigkeit, Gewichtsverlust und gelegentlicher Polyphagie [2], sowie in einem Drittel der Fälle durch schwere Stoffwechseldekompensationen, wie etwa der diabetischen Ketoazidose. [9]

In 85 bis 90% der diagnostizierten Krankheitsfälle können Marker der Autoimmunzerstörung, wie zum Beispiel Inselzellantikörper (ICA), Antikörper gegen Insulin (Insulin-AK), Glutamat-Decarboxylase (GAD-AK) und gegen die Tyrosinphosphatase (IA2-AK), im Blut nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigt der Typ-1-Diabetes eine starke Assoziation mit den *Human-Leukocyte*-Antigenen (HLA) HLADR/DQA sowie HLADR/DQB-Allelen. [2] Der Untergang der β -Zellen kann multiple Ursachen haben. Neben einer genetischen Prädisposition spielen Umweltfaktoren eine Rolle. Virusinfektionen, insbesondere Infektionen mit Enteroviren sowie glutenhaltige Lebensmittel können Einfluss auf die Entstehung eines Diabetes

mellitus Typ 1 haben. Eine kurze Stilldauer und eine zu frühe Gabe von Kuhmilch stehen ebenfalls in der Diskussion. [10] Ferner neigen die Patienten zu weiteren Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel der Hashimoto-Thyreoditis und der Addison-Krankheit.

Neben der autoimmunen Ursache gibt es Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, die keine erkenntliche Ätiologie vorweisen. In diesen Fällen wird von einem idiopathischen Diabetes mellitus Typ 1 gesprochen. Die Patienten zeigen häufig eine genetische Komponente, ohne dass autoimmunologische Prozesse erkennbar werden und sie nicht mit HLA assoziiert sind. [2] Neben den HLA gibt es weitere Genloki, die bei der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 eine Rolle spielen. Dazu zählen das Insulingen auf Chromosom 11p15 und das *protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 22*-Gen auf Chromosom 1p13. [11] Nur eine Minderheit der Patienten fällt in die Kategorie des idiopathischen Diabetes mellitus Typ 1. [2]

1.1.2.2 Diabetes mellitus Typ 2

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 beruht auf einer Insulinresistenz kombiniert mit einer Insulinsekretionsstörung. Infolge der verminderten Insulinwirkung, insbesondere an Leber-, Muskel- und Fettzellen kommt es zu Beginn der Erkrankung meist zu einer Hyperinsulinämie. [12] Neben der Insulinresistenz spielt im Verlauf die Beeinträchtigung der pankreatischen β -Zellen mit einem relativen Insulinmangel ebenfalls eine Rolle. Von dieser Krankheit sind sowohl Jugendliche wie auch Erwachsene betroffen. Kennzeichnend für diesen Typ ist jedoch ein schleichender Beginn der Erkrankung in zumeist höherem Erwachsenenalter. Der häufig symptomarme und schleichende Krankheitsbeginn resultiert in einer hohen Rate an nicht diagnostizierten Patienten. [2] Das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter, einem erhöhten Körpergewicht und einer verminderten körperlichen Aktivität. Der Diabetes mellitus Typ 2 ist häufig assoziiert mit einer ausgeprägten genetischen Prädisposition, wobei diese bisher nicht ausreichend erklärt werden konnte. Patienten haben oftmals betroffene Verwandte ersten Grades, die ebenfalls an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind. [13, 14] Die Nachkommen sind zum Diagnosezeitpunkt häufig jünger als bei negativer Familienanamnese. [15] Als weitere Risikogruppen lassen sich Frauen mit einem früheren Gestationsdiabetes,

Menschen mit erhöhtem Blutdruck und einer Dyslipidämie, sowie bestimmte ethnische Gruppen, insbesondere aus Asien und Afrika, identifizieren. [2]

Der Prädiabetes ist eine Vorform des Diabetes mellitus Typ 2. Dieser ist definiert durch einen 2h-Wert beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT) von 140-199 mg/dl oder einer Nüchternblutglukose von 100-125 mg/dl oder einer Kombination aus beidem. [2] Im Jahr 2021 waren weltweit 541 Millionen Menschen betroffen. Dies entspricht 10,6% der erwachsenen Weltbevölkerung. [16] Durch eine ausgewogene Ernährung und ausreichend Bewegung ist eine Normalisierung des Glukosehaushalts möglich. [2] Das Risiko einer Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch eine Lebensstilveränderung um 43% gesenkt werden. [17, 18] Bei Menschen mit einem *Body-Mass-Index* (BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$, einem Alter <60 Jahren und/oder bei Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes ist neben einer Lebensstilveränderung eine zusätzliche medikamentöse Therapie in Erwägung zu ziehen. [2]

1.1.3 Diagnostik

Entsprechend der *American Diabetes Association* (ADA) gelten folgende Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus:

- Nüchternblutglukose $\geq 126 \text{ mg/dl}$ (keine Nahrungsaufnahme für mindestens 8 Stunden),
oder
- Blutglukose im oGTT (75 g Glukose) nach zwei Stunden $\geq 200 \text{ mg/dl}$,
oder
- HbA1c (Glykohämoglobin) $\geq 6,5\%$,
oder
- Gelegenheitsblutglukose $\geq 200 \text{ mg/dl}$ mit klassischen Symptomen einer Hyperglykämie oder einer hyperglykämischen Krise.

Für die Diagnose des Diabetes mellitus ist bereits eines der oben genannten Kriterien ausreichend. Für den Diabetes mellitus Typ 1 können zur differentialdiagnostischen Abklärung verschiedene Antikörper (siehe Kap. 1.1.2.1) bestimmt werden.

Ein *Screening* auf den Diabetes mellitus Typ 2 sollte nach den folgenden Kriterien bei asymptomatischen Patienten mittels Nüchternblutglukose oder Gelegenheitsblutglukose erfolgen:

- BMI ≥ 25 kg/m² und folgenden beispielhaften Risikofaktoren: körperliche Inaktivität (<150 Minuten moderate Bewegung pro Woche), Verwandte 1. Grades mit Diabetes mellitus Typ 2, ethnische Hochrisikogruppen (Afroamerikaner, indigene Völker, Asiaten), Bluthochdruck, Frauen mit vorherigem Gestationsdiabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen;
- und
- ab einem Alter von 45 Jahren.

Bei unauffälligen Untersuchungsergebnissen sollte alle drei Jahre eine Kontrolle stattfinden. Bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 oder diabetestypischen Symptomen sollte bei der ersten Mutterschaftsvorsorge die Nüchternblutglukose bestimmt werden. Die Untersuchung hinsichtlich eines Gestationsdiabetes erfolgt für alle Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche mit Hilfe eines oGTT. [2]

1.1.4 Folgeerkrankungen

Langfristig sind die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 durch Komplikationen, wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Schlaganfall) gefährdet. [2] Im Folgenden werden die Komplikationen näher beschrieben.

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste Ursache für die Erblindung von Erwachsenen in Industrieländern. Eine Untersuchung der *World Health Organisation* (WHO) aus dem Jahr 2002 zeigte, dass von insgesamt 37 Millionen Erblindungsfällen weltweit ungefähr 4,8% (circa 1,8 Millionen) auf die diabetische Retinopathie zurückzuführen sind. [19] Die Länge der Diabetesdauer ist der wichtigste Risikofaktor bei der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie. Nach 15 bis 20 Jahren sind fast 95% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 von einer diabetischen Retinopathie betroffen. [20] Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer

Krankheitsdauer von bis zu 20 Jahren leiden circa 50% der Patienten ohne Insulinbehandlung an einer Retinopathie sowie 80% der Patienten mit einer Insulinbehandlung. [21] Eine gute Blutglukoseeinstellung wird als einer der wichtigsten Parameter für eine Risikominimierung für die Retinopathie erachtet. [22, 23] Aufgrund der erhöhten Anzahl an Retinopathien sollte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ein *Screening* spätestens fünf Jahre nach Erstdiagnose erfolgen. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sollte direkt bei der Erstdiagnose eine Untersuchung durchgeführt werden. Patienten mit unauffälligen Befunden sollten unabhängig vom diagnostizierten Diabetestyp alle zwei Jahre erneut kontrolliert werden. [24]

Die diabetische Nephropathie gehört zu den führenden Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz. Gemäß einer Studie erhalten 51% der Dialysepatienten aufgrund einer diabetischen Nephropathie eine Nierenersatztherapie. [25] Für Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer Nephropathie im Endstadium besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. [26] Mit Hilfe der Albuminmessung im Urin, sowie der Errechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird die diabetische Nephropathie klassifiziert. Aufgrund des erhöhten Risikos, eine Nephropathie zu entwickeln, wird eine jährliche Albumin- und GFR-Kontrolle empfohlen. Diese Empfehlung bezieht sich auf Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Krankheitsdauer von über fünf Jahren, für alle Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, sowie für alle Patienten mit einem zusätzlichen Bluthochdruck. Eine optimale Therapie zielt auf eine Normoglykämie, sowie einen gut eingestellten Blutdruck unter Einsatz eines *Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmers* (ACE-Hemmer) oder eines Angiotensin-Rezeptor-Inhibitors hin. [27]

Die Neuropathie ist eine weitere Folgeerkrankung. 50% der Diabetespatienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine diabetische Neuropathie. [28] Sie kann sowohl das periphere als auch das autonome Nervensystem betreffen. [29] Bei der sensomotorischen bzw. peripheren Polyneuropathie kann sich die Erkrankung unterschiedlich darstellen. Ein führendes Symptom sind häufig symmetrisch auftretende Schmerzen der unteren Extremität mit einem brennenden, stechenden Charakter. Weiterhin können Parästhesien und ein Taubheitsgefühl auftreten. Bei der autonomen Form kann es zu Ruhetachykardien, Blasenfunktionsstörungen, Störungen im gastrointestinalen Bereich, sowie zu gestörter Hypoglykämiewahrnehmung kommen. [30] Die Untersuchung auf eine diabetische Polyneuropathie beruht auf der Anamnese und der Durchführung einer

körperlichen sowie neurologischen Untersuchung. Die neurologische Untersuchung beinhaltet den Einsatz eines Monofilaments zur Messung der Druck- und Berührungsempfindung und einem Test zur Messung von Temperatur-, Schmerz- und Vibrationsempfindung der Extremitäten. Der Achilles- und Patellarsehnenreflex wird ebenfalls durchgeführt. Die Basistherapie erfolgt durch eine optimal eingestellte Blutglukose. Bei ausgeprägten Schmerzen können Medikamente zur Hilfe genommen werden. Hierbei werden trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitripitlyn), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (z.B. Duloxetin) und Antikonvulsiva (z.B. Pregabalin) eingesetzt. [30] Untersucht werden sollten alle Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 nach fünfjähriger Krankheitsdauer, sowie alle Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 bei Erstdiagnose. Im Anschluss sollte eine jährliche Kontrolle durchgeführt werden. [24]

Aufgrund des herabgesetzten Berührungsempfindens insbesondere der unteren Extremitäten im Rahmen der diabetischen Neuropathie kann es vermehrt zu Fußulzerationen und in Folge dessen zu Amputationen kommen. Eine schlechte Glukoseeinstellung, Tabakkonsum, die Diabetesdauer, zunehmendes Alter, eine diabetische Nephropathie und Retinopathie sowie eine pAVK erhöhen das Risiko, Fußulzerationen zu entwickeln. Bereits vorangegangene Fußulzera, Amputationen oder Fußfehlstellungen erhöhen ebenfalls das Risiko, eine Fußulzeration zu entwickeln. [24, 31] Die Prävalenz diabetischer Fußkomplikationen liegt bei etwa 3,3%. [31] Besonders aufgrund der schwerwiegenden Folge von Fußulzera in Form der Amputation wird eine jährliche Kontrolle bezüglich der Risikofaktoren und eine gezielte körperliche Untersuchung empfohlen. Weiterhin ist eine gute Schulung des Patienten notwendig. Hierbei ist wichtig, dass der Patient eigenhändig erste Anzeichen von Fußulzerationen, wie kleinere Verletzungen, Rötungen, Überwärmungen, erkennt, ein passendes Schuhwerk trägt, eine gute Nagel- und Hautpflege betreibt sowie ausreichend über die Risikofaktoren aufgeklärt wird. [24]

Neben den oben genannten diabetischen Folgeerkrankungen ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie etwa dem Herzinfarkt oder Schlaganfall, bei Patienten mit einem Diabetes mellitus erhöht [32, 33], unabhängig von anderen vaskulären Risikofaktoren. [34, 35] Ein normaler Blutdruck sowie ein gut eingestellter Blutglukosespiegel können zu einer starken Risikominimierung führen. [36, 37] Die Reduzierung des HbA1c-Wertes um 1% reduziert die Wahrscheinlichkeit für einen

Herzinfarkt um 14%, für einen durch Diabetes verursachten Tod um 21%, sowie für mikrovaskuläre Folgen um 37%. [33]

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Diabetes mellitus Typ 1

Aufgrund der fehlenden Insulinsekretion ist ab Diagnosestellung eine Insulinsubstitution nötig, die bis zum Lebensende des Patienten fortgeführt werden muss. Für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sollte ein HbA1c-Wert von 6,5-7,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien angestrebt werden. Mit der Insulintherapie sollte versucht werden, die physiologische Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse zu imitieren. [38] Im gesunden Körper erfolgt eine basale Ausschüttung von etwa einer Einheit (E)/ Stunde, welche etwa 40-50% des täglichen Insulinbedarfs abdeckt. Die Insulinausschüttung zur Nahrungsaufnahme deckt den verbleibenden Anteil des Tagesbedarfs ab. Diese Zahlen dienen als grober Richtwert für die Insulineinstellung eines Patienten. In Abhängigkeit von der verbleibenden Restaktivität der β -Zellen und der damit einhergehenden Insulinsekretion muss jeder Insulinbedarf individuell eingestellt werden. [39] Es wird zwischen Humaninsulinen und Insulinanaloga unterschieden. Humaninsuline sind mit dem menschlichen Insulin chemisch identisch, wohingegen die Insulinanaloga durch Veränderungen einzelner Aminosäuresequenzen pharmakokinetisch andere Eigenschaften erhalten. Sie weisen einen schnelleren Wirkungseintritt auf und kurzwirksame Insulinanaloga haben eine kürzere Wirkdauer. Langwirksame Insulinanaloga weisen eine längere Wirkdauer und eine verminderte Wirkspiegelvariabilität auf. [38]

Es wird unter anderem zwischen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) und einer konventionellen Insulintherapie (CT) unterschieden, wobei die ICT bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 bevorzugt werden sollte. Bei der ICT wird der basale Insulinbedarf mit einem Langzeitinsulin, und der Insulinbedarf zu den Mahlzeiten durch die Gabe eines kurzwirksamen Insulins gedeckt. Zusätzlich erfolgt eine Korrektur der Blutglukosewerte nach der „30-er-Regel“. Demnach senkt 1 E eines kurzwirksamen Insulins die Blutglukose um 30 mg/dl. Der große Vorteil der ICT gegenüber der CT besteht insbesondere in der Flexibilität bezüglich des Zeitpunktes und der Kohlenhydratmenge bei Nahrungsaufnahme, da der Patient in Abhängigkeit hiervon

das kurzwirksame Insulin spritzt. Die ICT ist nur durch Blutglukosemessungen zu den Mahlzeiten möglich. Die CT hingegen ist an ein festes Insulinschema und an vorgegebene Mahlzeiten gebunden. Zwei Mal täglich wird ein Mischinsulin in Form eines lang- und kurzwirksamen Insulins gespritzt. Die CT bietet sich bei Patienten mit einem sehr geregelten Tagesablauf an. [38] Im Vergleich zur CT zeigt sich bei der ICT eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes. [40] Außerdem kommt es weniger zu mikrovaskulären Folgeerkrankungen, wie etwa der Retinopathie, Neuropathie oder Nephropathie. [38]

1.1.5.2 Diabetes mellitus Typ 2

Es existieren verschiedene Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wobei alle Schemata auf einem Stufenprogramm aufbauen. Neben einer guten Blutglukoseeinstellung mit einem Ziel-HbA1c von 6,5-7,5% sind weitere Therapieziele zu beachten. [41] Bei der Einstellung des HbA1c-Wertes ist auf die Abwägung von Nutzen und Risiken zu achten. Ein niedriger HbA1c-Wert sollte nicht auf Kosten von vermehrten Hypoglykämien oder Gewichtszunahme erreicht werden. Vermehrte Hypoglykämien führen zu einem erhöhten Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. [42, 43] Im Rahmen einer großen Studie mit 11.140 Patienten zeigte sich eine Assoziation zwischen schweren Hypoglykämien (Blutglukose <50 mg/dl, Dysfunktion des zentralen Nervensystems, selbstständige Therapie nicht möglich) und dem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie mikrovaskulären Ereignissen (Nephropathie, Retinopathie). Leichte Hypoglykämien hingegen reduzierten das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse und erhöhten das Risiko für mikrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Patienten ohne Hypoglykämien. [42] Als mögliche Erklärung für die Assoziation zwischen schweren Hypoglykämien und kardiovaskulären Ereignissen wird unter anderem eine Hypoglykämie induzierte Inflammation, Thrombenbildung, Vasokonstriktion und eine endotheliale Dysfunktion diskutiert. [44] Neben einer optimalen Blutglukoseeinstellung ist zudem eine *Low-Density-Lipoprotein* (LDL)-Cholesterineinstellung von <100 mg/dl, eine Gewichtsabnahme bei Übergewicht, eine Blutdruckeinstellung von <140/80 mmHg und eine Raucherentwöhnung anzustreben. Bei der Therapieplanung sollten die Symptome, das individuelle Risiko für Komplikationen, weitere Erkrankungen, Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenwille und soziales Umfeld des Patienten berücksichtigt werden. Zu Beginn der Erkrankung ist häufig eine Veränderung des Lebensstils mit einer ausgewogenen Ernährung und regelmäßiger

Bewegung (mindestens 150 Minuten mittlerer Intensität pro Woche) von großer Bedeutung. Durch diese Veränderungen können alle oben genannten Therapieziele positiv beeinflusst werden. Sollte eine Lebensstilveränderung nicht zum individuellen HbA1c-Ziel führen, wird eine medikamentöse Therapie eingeleitet mit zusätzlicher Fortführung der nicht-medikamentösen Therapie. Im Folgenden werden auf die am häufigsten eingesetzten oralen Antidiabetika eingegangen.

Das Mittel der ersten Wahl ist das Biguanid Metformin. [41] Es zeichnet sich insbesondere durch ein fehlendes Hypoglykämierisiko, einen positiven Effekt auf die Lipidparameter und eine reduzierte Mortalität aus. Metformin hat nur einen geringen positiven Einfluss auf das Gewicht. [45] Bei einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion, sowie der Gefahr einer Laktatazidose (z.B. Gastroenteritis, respiratorische Insuffizienz) sollte Metformin umgehend abgesetzt werden. Bei Nebenwirkungen oder Kontraindikationen werden als Alternative Sulfonylharnstoffe eingesetzt. Diese zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit und eine effektive Senkung der Blutglukose aus, und sind verhältnismäßig kostengünstig. Durch die direkte Steigerung der Insulinsekretion haben Sulfonylharnstoffe jedoch eine große Hypoglykämiegefahr. Des Weiteren kommt es häufig zu einer moderaten Gewichtszunahme. [41] Einen positiven Einfluss auf mikrovaskuläre Endpunkte zeigen sich für die Wirkstoffe Glibenclamid und Gliclazid. [23, 46] Die Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) können als Monotherapie oder in Kombination eingenommen werden. Sie werden zunehmend als Alternative zu den Sulfonylharnstoffen eingesetzt. Sie zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit und insbesondere durch die mögliche Einnahme bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz aus. Sie haben einen gewichtsneutralen Effekt und haben im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen kein Hypoglykämierisiko. [41] Viele Studien haben gezeigt, dass DPP-4-Inhibitoren einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Endpunkte haben. [47] Eine weitere Gruppe der oralen Antidiabetika stellen die Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2-) Inhibitoren dar. Sie hemmen die Glukoserückresorption im proximalen Tubulus. [48] Sie können sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie eingesetzt werden. Das Hypoglykämierisiko ist gering und die Patienten verlieren leicht an Gewicht. [41] Sie haben einen positiven Einfluss auf die Entwicklung von renalen [49] und kardiovaskulären Komplikationen. [50] Es besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für

Genitalinfektionen [51] und ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Ketoazidose. [52]

Wird unter einer Monotherapie mit einer oralen Medikation das Therapieziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht, sollte auf eine Zweifachkombination (z.B. Metformin plus Glibenclamid, Metformin plus DPP-4-Inhibitor) oder eine alleinige Insulintherapie umgestellt werden. Als letzte Stufe erfolgt eine Insulintherapie zusätzlich zur oralen Therapie oder es kann eine intensivierete Insulintherapie eingesetzt werden. Bei allen Stufen ist die Fortführung der Basistherapie mit einer Lebensstil-Modifikation von elementarer Bedeutung. [41]

1.2 Diabetes mellitus und kognitive Fähigkeiten

1.2.1 Einflussfaktoren auf kognitive Fähigkeiten

Neben den zuvor genannten Folgeerkrankungen ist der Diabetes mellitus ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für kognitive Defizite und Demenz assoziiert. [53-55] Bereits im Jahr 1922 wurden kognitive Defizite bei Patienten mit Diabetes beschrieben. [56] Diabetes erhöht das Risiko für eine vaskuläre Demenz sowie für die häufigste Demenzform, die Alzheimer-Demenz. [57, 58] Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 haben ein zweifach erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. [59] Patienten zeigen im Verlauf von mehreren Jahren eine stärkere Abnahme von kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. [60] Die zugrunde liegenden Mechanismen für die kognitiven Einschränkungen sind noch nicht vollständig verstanden und die Ursachen sind multifaktoriell. Kognitive Beeinträchtigungen entstehen unter anderem durch metabolische und vaskuläre Veränderungen. [61, 62] Abbildung 3 stellt die möglichen Einflussfaktoren auf die Entwicklung von kognitiven Defiziten dar. Neben den zuvor genannten metabolischen und vaskulären Veränderungen haben auch eine Depression, die Dauer der Erkrankung und das Apolipoprotein E mit der Variante Epsilon4 (APOE ϵ 4) Einfluss auf kognitive Defizite.

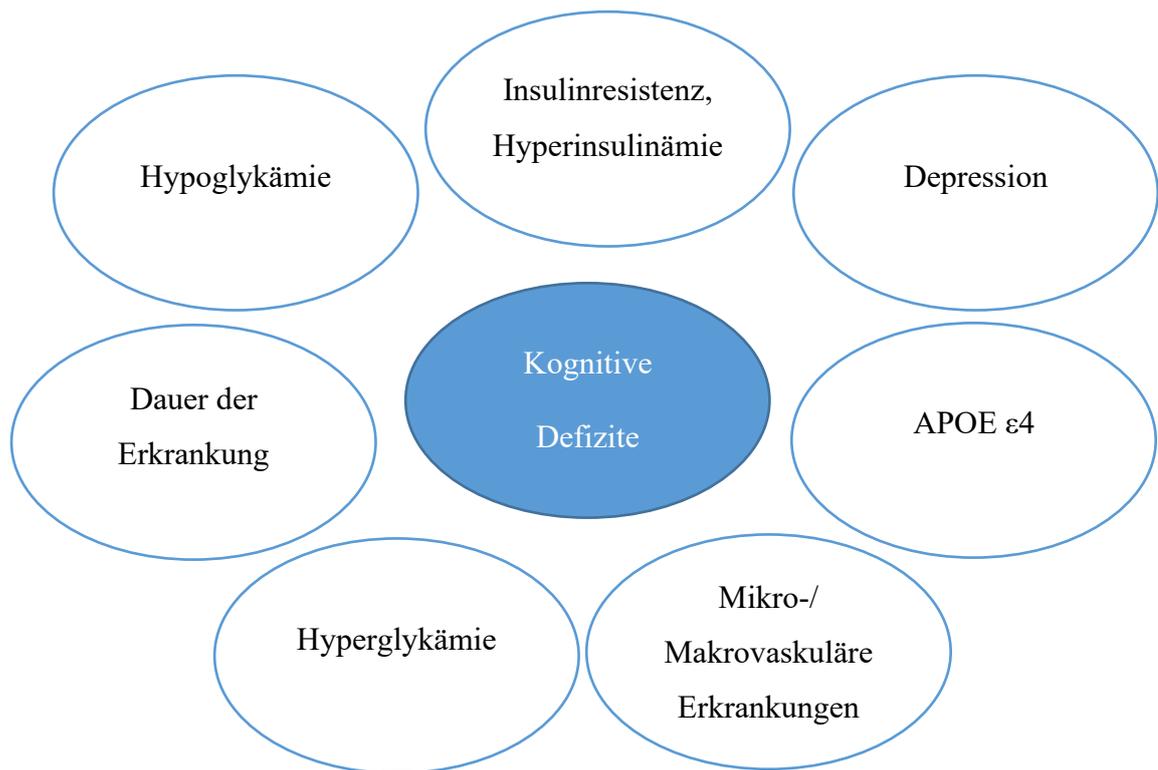


Abb.1: Mögliche Einflussfaktoren auf kognitive Defizite beim Diabetes mellitus

1.2.1.1 Hypoglykämien

In wissenschaftlichen Studien finden sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Assoziation zwischen Hypoglykämien und kognitiver Einschränkungen. Eine Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und kognitiven Defiziten bei Kindern. [63] In einer weiteren Studie wurde dieser Zusammenhang für Erwachsene ebenfalls bestätigt. Besonders ältere Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, die in der Vergangenheit mehrere schwere Hypoglykämien hatten, zeigten ein erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken. [64, 65] Eine Studie in Taiwan mit Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte, dass vermehrte Hypoglykämien das Risiko für die Entwicklung einer Demenz um das Dreifache erhöhen. [66] Die *ACCORD*-Studie ergab, dass eine verminderte kognitive Funktion bei Patienten zu einer erhöhten Anzahl an Hypoglykämien führt. [67] Allerdings konnte in anderen Studien ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und kognitiven Defiziten nicht bestätigt werden. [55, 68]

1.2.1.2 Hyperglykämien

Zur Erklärung der Mechanismen, über die eine Hyperglykämie zu kognitiven Defiziten führt, gibt es verschiedene Hypothesen. Bei der Hypothese des Sorbitol-Weges kommt es bei hohen Glukosewerten zu einer vermehrten Umwandlung von Glukose zu Sorbitol, wobei das reduzierte Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) als Kofaktor verbraucht wird. NADPH ist allerdings auch ein wichtiger Kofaktor für die Beseitigung von Antioxidantien. Somit kommt es durch die vermehrte Umwandlung von Glukose zu Sorbitol zu einem Anstieg des oxidativen Stresses in der Zelle. Eine weitere Hypothese beruht auf der vermehrten Bildung von *advanced glycation endproducts* (AGEs), die ebenfalls die Zellstruktur beschädigen kann. Diese entstehen bei einer nicht-enzymatischen Reaktion von Proteinen mit Zucker. [69] Eine weitere Hypothese basiert auf der durch die Hyperglykämie induzierte Aktivierung der Protein-Kinase C (PKC), die in eine Zellapoptose einmünden kann. [70]

Es wurde festgestellt, dass hohe Glukosewerte zudem mit einer Verminderung der Gehirnmasse im Hippocampus assoziiert sind. [71] Diese Gehirnregion spielt bei kognitiven Fähigkeiten eine tragende Rolle. [72] Darüber hinaus ist häufig eine Verminderung der gesamten Gehirnmasse sowie Läsionen in der weißen Substanz bei Patienten mit Diabetes mellitus zu beobachten. [73, 74] Diese strukturellen Veränderungen stehen mit einer verminderten kognitiven Leistung im Zusammenhang. [74]

Auch scheint die Höhe des HbA1c-Wertes mit kognitiven Einschränkungen in einem Zusammenhang zu stehen. [75, 76] Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c $\geq 7,0\%$ erzielten weitaus schlechtere Ergebnisse in neurokognitiven Tests als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c $\leq 7,0\%$. Menschen mit einem HbA1c von 5,7-6,4% (Prädiabetes) zeigten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe über einen längeren Zeitraum eine stärkere Abnahme kognitiver Fähigkeiten. [76] Eine Erhöhung des HbA1c-Wertes um nur einen Prozentpunkt geht mit verminderten kognitiven Leistungen einher. [77]

1.2.1.3 Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist mit kognitiven Einschränkungen assoziiert. [78] Ein erhöhter Insulinspiegel, der aus einer Insulinresistenz resultiert, geht mit einem erhöhten Risiko einher, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. [79, 80]

Der Typ-2-Diabetes ist durch eine subklinische Inflammation gekennzeichnet. Die erhöhten Entzündungsmarker, wie etwa das C-reaktive Protein oder Interleukin-6, tragen möglicherweise zu einer Funktionseinschränkung des Gehirns bei. [81] Eine Studie zeigte, dass erhöhte Entzündungsmarker mit einer schlechteren kognitiven Leistung einhergehen. [82] Patienten mit einer Alzheimer-Demenz weisen ebenfalls erhöhte Entzündungsmarker auf. [83, 84]

In dem Gehirn eines an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten finden sich charakteristischerweise außerhalb der Nervenzellen Ansammlungen von beta-Amyloid-Proteinen, die zur Bildung von senilen Plaques führen. Innerhalb der Nervenzelle finden sich typischerweise Ansammlungen von veränderten tau-Proteinen, die neurofibrillären *Tangles*. [58] Insulin beeinflusst eine Reihe von Enzymen, die an der Entstehung dieser Proteine beteiligt sind. Durch die verminderte Wirkung des Insulins infolge der Insulinresistenz kommt es deshalb zu einer Fehlregulation der Kaskade und in der Folge zur Akkumulation von beta-Amyloid- und tau-Proteinen. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der Insulinresistenz in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz. [85, 86]

1.2.1.4 Dauer und Zeitpunkt der Erkrankung

Die Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der kognitiven Leistung steigt mit der Dauer der Diabetes-Erkrankung. [75, 76] Patienten, die an einem Diabetes mellitus Typ 1 vor dem fünften Lebensjahr erkrankt sind, erreichten ein geringeres Ergebnis in kognitiven Tests im Vergleich zu Patienten, die nach dem fünften Lebensjahr an Diabetes erkrankt sind. [87]

1.2.1.5 Apolipoprotein E

Eines der Hauptgene, das mit einer Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht wird, ist das APOE ϵ 4. [88] Diabetespatienten mit der APOE ϵ 4-Variante weisen eine verminderte kognitive Leistung sowie eine erhöhte Anzahl an senilen Plaques und neurofibrillären

Tangles im Hippocampus im Vergleich zu Diabetespatienten ohne die APOE ϵ 4-Variante auf. [89, 90]

1.2.1.6 Mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen

Die diabetische Retinopathie ist mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert. [91-93] Eine Studie zeigte eine verminderte graue Gehirnmasse bei Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie. [91] Eine weitere Studie wies eine verminderte N-Acetylaspartatkonzentration (NAA) im Hippocampus bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer diabetischen Retinopathie im Vergleich zu Diabetespatienten ohne eine diabetische Retinopathie und einer gesunden Kontrollgruppe nach. [94] NAA befindet sich in hohen Konzentrationen vorwiegend in Neuronen der grauen Substanz und ihm wird eine Rolle als neuronaler Marker zugesprochen. Bei einer verminderten NAA-Konzentration stellen sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) eine zerebrale Atrophie und eine Demyelinisierung dar, welche eine mögliche Erklärung für die verminderte kognitive Leistung wären. [95]

Eine Mikroalbuminurie ist ein frühes Zeichen für eine diabetische Nephropathie [96] und ist ebenfalls mit einer kognitiven Einschränkung assoziiert. [97, 98] Bereits eine geringe Schädigung der Nierenfunktion geht mit einer verminderten kognitiven Leistung einher. [99, 100] Bei Einschränkungen der Nierenfunktion sind häufig *white matter hyperintensities* und eine zerebrale Atrophie in der MRT zu beobachten. [101] *White matter hyperintensities* zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Schlaganfällen und Demenz [102-104], und weisen eine heterogene Entstehung auf. Eine ischämiebedingte Demyelinisierung und axonale Schädigung aufgrund einer zerebralen Mikroangiopathie wird diskutiert. [105] Des Weiteren wird über eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke und eine veränderte Funktion der Mikrogliazellen diskutiert. [106]

Es zeigt sich vermehrt, dass die diabetische Neuropathie nicht nur das periphere, sondern auch das zentrale Nervensystem betrifft. Diabetespatienten mit einer peripheren Polyneuropathie weisen eine zunehmende Reduktion der peripheren grauen Substanz auf im Vergleich zu Diabetespatienten ohne eine periphere Polyneuropathie auf. [107] Eine weitere Studie zeigte, dass Diabetespatienten mit einer peripheren Neuropathie ebenfalls eine verminderte Rückenmarksfläche aufweisen im Vergleich zu Diabetespatienten ohne eine Neuropathie. [108] Bereits im frühen Stadium der diabetischen Polyneuropathie

konnte eine Rückenmarksatrophie nachgewiesen werden. [109] Die diabetische Neuropathie ist, wie die Retinopathie und Nephropathie mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert. [110, 111]

Für Diabetespatienten besteht ein zweifach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, unabhängig von weiteren Risikofaktoren. [32] Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall ist für Diabetespatienten höher als für Patienten ohne Diabetes. [112] Das Risiko, nach einem Schlaganfall kognitive Defizite oder eine Demenz zu entwickeln, ist bei älteren Menschen um das Fünffache erhöht im Vergleich zu Menschen ohne Schlaganfall. [113, 114]

1.2.1.7 Depression

Patienten mit einer Depression tragen ein 60% höheres Risiko als Patienten ohne Depression, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. [115] Eine Depression ist häufig mit einem Lebensstil mit körperlicher Inaktivität und ungesunder Ernährung assoziiert. [116] Eine Studie zeigte bei Patienten mit einer Depression eine verminderte Insulinsensitivität mit einhergehender Hyperinsulinämie auf. Diese Veränderung war nach erfolgreicher Behandlung der Depression nicht mehr messbar. [117] Der veränderte Lebensstil und die verminderte Insulinsensitivität erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Depressive Symptome sind zudem mit einem zunehmenden Risiko für kognitive Einschränkungen assoziiert. [118] Patienten mit einer Depression weisen vermehrt *White matter hyperintensities* in verschiedenen Hirnregionen auf, wie zum Beispiel im Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus longitudinalis inferior und Capsula extrema. Diese Hirnregionen sind mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert. [119] Umgekehrt erhöht der Diabetes mellitus das Risiko für Patienten, eine Depression zu entwickeln. [120] Insbesondere zeigt sich eine Assoziation zwischen Diabeteskomplikationen und einer Depression. [121] Es kommt zu vermehrten Diabeteskomplikationen bei zusätzlich vorliegender *Major Depression*. [122] Eine Erklärung für diesen Zusammenhang wäre unter anderem die Erhöhung von Interleukin-6 bei Patienten mit einem Diabetes mellitus, welche ebenfalls bei der Pathogenese der Depression eine Rolle spielt. [123] Des Weiteren spielt die psychische Belastung bei bestehender chronischer Erkrankung, mit Sorgen um Folgeerkrankungen, Blutglukoseschwankungen oder das alltägliche Spritzen, eine Rolle.

1.2.2 Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Auch wenn Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 Gemeinsamkeiten bei den kognitiven Einschränkungen aufweisen, mit Defiziten bei Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und exekutiver Funktion sowie einer motorischen und mentalen Verlangsamung, so bestehen doch in einigen Funktionen Unterschiede, wie etwa dem Lernen und Gedächtnis. [55, 124-128] In Tabelle 1 sind die Unterschiede zwischen dem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 dargestellt. Die Gründe für die unterschiedliche Ausprägung der kognitiven Defizite sind bislang allerdings nicht hinreichend untersucht und verstanden. Ein Erklärungsansatz liegt in der Interaktion zwischen Diabetes mellitus und dem Alter eines Betroffenen. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sich mit steigendem Alter. Ab einem Alter von über 65 Jahren liegt diese bei 13,5%. [129] Der Diabetes mellitus Typ 1 hingegen ist eine Erkrankung, die meist vor dem 18. Lebensjahr auftritt. Somit könnten mögliche Kompensationsmechanismen im frühen Alter entwickelt werden. Eine weitere Erklärung könnte die Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes sein. Die Insulinresistenz hat einen Einfluss auf die Entstehung von beta-Amyloid- und tau-Proteinen und damit eine große Bedeutung für die Entwicklung der Alzheimer-Demenz. [85, 86]

Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit
Exekutivfunktion	Exekutivfunktion
Motorische Verlangsamung	Motorische Verlangsamung
Mentale Verlangsamung	Mentale Verlangsamung
Informationsverarbeitung	Informationsverarbeitung
	Lernen
	Gedächtnis

Tabelle 1: Beim Diabetes mellitus eingeschränkte kognitive Funktionen

1.3 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die kognitiven Defizite und die unterschiedlichen Ausprägungen bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 aufzuzeigen. Auf folgende Fragestellungen wird eingegangen:

1. In welchen Bereichen weisen Patienten mit einem Diabetes mellitus kognitive Defizite auf?
2. Welche Faktoren haben Einfluss auf die kognitiven Defizite bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2?
3. Wodurch sind die Unterschiede in der Ausprägung der kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 bedingt?
4. Welche Rolle spielen Insulinsensitivität und -sekretion bei diesen Unterschieden?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung für diese Dissertation erfolgte im Rahmen der prospektiven Deutschen Diabetes-Studie (DDS) im Deutschen Diabetes-Zentrum in Düsseldorf. Ziel dieser Studie ist es, die Risikofaktoren für Komplikationen bei Diabetespatienten zu identifizieren und basierend darauf die Entwicklung einer gezielten Therapiestrategie zu ermöglichen.

Im Verlauf der zwei obligatorischen Studientage wird der Proband aufwändig auf klinische, metabolische, immunologische und vaskuläre Veränderungen untersucht. Des Weiteren erfolgt eine kognitive Testung, die etwa 45 Minuten andauert. Es erfolgt eine erneute Untersuchung nach fünf und zehn Jahren. In einem jährlichen Telefoninterview werden Stoffwechseleinstellung, Medikation, Diabeteskomplikationen, Begleiterkrankungen, Familienanamnese, Lebensqualität und Depressivität abgefragt. Zwei Drittel der eingeschlossenen Probanden leiden an einem Typ-2-Diabetes und etwa ein Drittel an einem Typ-1-Diabetes. Einschlusskriterien sind Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Alter zwischen 18 und 69 Jahren. Weiterhin muss ein HbA1c -Wert von kleiner 9% bestehen. Schwangerschaften, andere Diabetesformen, eine immunsuppressive Therapie, akute Infekte, sowie schwere Krankheiten (z.B. Krebserkrankungen) oder eine bekannte psychische Störung sind Ausschlusskriterien. [130]

Für diese Arbeit wurden 133 Probanden innerhalb von 12-15 Monaten getestet.

2.2 Votum der Ethikkommission

Unter der Studiennummer 4508 erfolgte eine Prüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von den Probanden nach vorheriger Aufklärung unterzeichnet.

2.3 Neuropsychologische Testbatterie

2.3.1 Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)

Der *BACS* wurde ursprünglich für die Untersuchung von schizophren erkrankten Patienten entwickelt. Der Vorteil dieser Testbatterie ist, dass sie mit etwa 30 Minuten nicht übermäßig lang dauert und zudem einfach durchzuführen ist. [131]

Der *BACS* dient der Bestimmung des verbalen Gedächtnisses und des Arbeitsgedächtnisses. Weiterhin werden motorische Fertigkeiten, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion untersucht. [131, 132]

Bei der Ausführung wurde die deutsche Version 3.1 genutzt.

2.3.1.1 Verbal Memory-Test

Der *Verbal Memory-Test* sieht die Testung des Kurzzeitgedächtnisses und der Lernfähigkeit vor. Eine vorgelesene Wortliste mit 15 Wörtern muss von dem Probanden so gut wie möglich in beliebiger Reihenfolge wiederholt werden. Dieser Vorgang wird insgesamt fünfmal wiederholt. Für die Auswertung werden alle richtig wiedergegebenen Worte gezählt (0-75). Es liegen acht verschiedene Wortlisten vor, wobei für eine Testreihe ausschließlich eine Liste verwendet wird. [132]

2.3.1.2 Digit Sequencing Task

Mit dem *Digit Sequencing Task* wird das Arbeitsgedächtnis geprüft. Bei diesem Test gilt es, eine vorgelesene ungeordnete Zahlenreihenfolge in die richtige Reihenfolge, von der kleinsten zur größten Zahl, zu bringen. Der Test ist in 7 Schwierigkeitsstufen eingeteilt mit aufsteigender Zahlenlänge (1. Stufe: 2 Zahlen; 7. Stufe: 8 Zahlen). In die Auswertung fließt die Anzahl aller richtiger Antworten (0-28).

2.3.1.3 Token Motor Task

Beim *Token Motor Task* werden motorische Fertigkeiten untersucht, indem die Probanden innerhalb von 60 Sekunden 100 runde Marken in einen Behälter legen müssen. Bei diesem Test ist zu beachten, dass mit jeder Hand nur eine Marke aufgehoben wird

und immer beide Hände gleichzeitig benutzt werden. Im Anschluss wird die Anzahl der korrekt in das Gefäß gelegten Marken gezählt (0-100). [131]

2.3.1.4 Semantic Fluency-Test

Der *Semantic Fluency-Test* dient der Ermittlung der Wortflüssigkeit. Den Versuchsteilnehmern stehen 60 Sekunden zur Verfügung, um alle Begriffe einer Kategorie (Tiere) zu nennen. Bei der Auswertung werden Unterkategorien in die Wertung mit einbezogen, wie zum Beispiel "Hund" und "Pudel". Als Messgröße werden alle genannten Wörter gezählt.

2.3.1.5 Letter Fluency-Test

Zusätzlich zum vorangegangenen Test wird der *Letter Fluency-Test* ebenfalls zur Prüfung der Wortflüssigkeit verwendet. Erneut werden dem Probanden 60 Sekunden zur Verfügung gestellt, um alle Wörter mit einem vorgegebenen Buchstaben (F und S) zu nennen. Eigennamen und Wörter mit dem gleichen Stamm werden nicht gezählt. Für die Auswertung werden alle richtig aufgeführten Wörter gezählt.

2.3.1.6 Symbol Coding-Test

Für die Prüfung der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit erfolgt die Durchführung des *Symbol Coding-Tests*. Die Aufgabe des Probanden ist es, mit einem vorgegebenen Schlüssel verschiedene Zeichen unterschiedlichen Zahlen zuzuordnen. Es darf keine Reihe oder Kästchen übersprungen werden. Hierfür stehen dem Probanden 90 Sekunden zur Verfügung. Gezählt werden alle richtig zugewiesenen Zahlen (0-110).

2.3.1.7 Tower of London

Der letzte Test des BACSs ist der *Tower of London* zur Prüfung der exekutiven Funktion. Bei diesem Test sind immer zwei Abbildungen gezeigt, auf denen drei Pflöcke mit drei unterschiedlich farbigen Bällen dargestellt sind. Das Bild A zeigt die Ausgangssituation. Die Aufgabe ist es, die geringste Anzahl an Bewegungszügen der Bälle zu benennen, um auf das Bild B zu gelangen. Abbildung 4 stellt beispielhaft die initiale Ausgangsposition

(*initial position*) der Bälle auf der linken Seite dar. Die übrigen drei Abbildungen (*no.2*, *no.6*, *no.10*) zeigen das Ergebnis nach einer bestimmten Anzahl an Zügen der Bälle, die der Patient im Rahmen des Tests benennen muss.

Insgesamt gibt es 20 Bildkombinationen mit unterschiedlichen Schweregraden. Werden alle 20 Aufgaben korrekt beantwortet, werden zwei zusätzliche Bilder gezeigt. Dem Probanden stehen pro Bild 20 Sekunden zur Verfügung. Als Messgröße dient die Anzahl aller richtigen Antworten (0-22). [131]

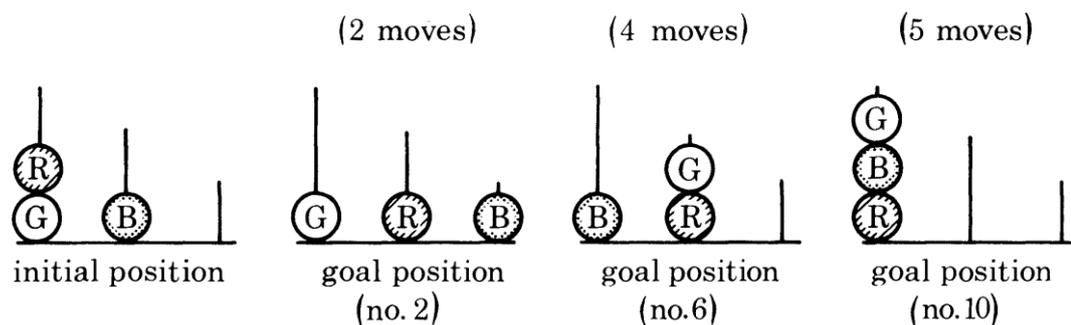


Abb.2: *Tower of London* [133]

Die Auswertung der BACSs- Testbatterie erfolgt geschlechts- und altersspezifisch. [131]

2.3.2 Trail-Making-Test A und B (TMT-A und B)

Der *TMT-A und B* misst neben der exekutiven Funktion die visuelle Aufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die geistige Flexibilität. [134-136] Der Test beinhaltet zwei Aufgaben. In dem ersten Teil des Tests müssen die Probanden mit Hilfe von Linien aufsteigende Zahlen von eins bis 25 miteinander verbinden. Im *TMT-B* müssen die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L in abwechselnder und aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden (1-A-2-B-3-C usw.). Die Auswertung erfolgt über die benötigte Zeit und ist altersspezifisch. [137]

2.3.3 Mehrfach-Wortschatz-Test-B (MWT-B)

Zur Erfassung der kristallinen Intelligenz wird der MWT-B durchgeführt. Bei diesem Test sind immer fünf ähnlich lautende Begriffe in einer Reihe aufgelistet und der Proband muss das einzig existierende Wort markieren (Beispiel: kentern-knerte-kanzen-kretern-trekern). Insgesamt gibt es 37 Aufgaben, wobei der Schwierigkeitsgrad im Laufe des

Tests zunimmt. Anhand der Anzahl richtiger Antworten kann ein Intelligenzquotient ermittelt werden. [138]

2.3.4 Picture of Facial Affect-Test

Der *Picture of Facial Affect-Test* zeigt insgesamt 28 Bilder mit Personen, die unterschiedliche Gefühlszustände ausdrücken. Jeder Ausdruck muss einer jeweiligen Emotion (fröhlich, ängstlich, traurig, ärgerlich, überrascht, angeekelt, unbeteiligt) zugeordnet werden. Das Testergebnis entsteht durch die Anzahl der richtigen Zuordnungen. Die Auswertung erfolgt alters- und geschlechtsunabhängig. [139]

2.4 Metabolische Untersuchungen

2.4.1 Glukagontest

Mit Hilfe des Glukagontests wurde die Aktivität der β -Zellen bestimmt und damit die Insulinsekretion abgeschätzt. 1 mg Glukagon wurden mit 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt und innerhalb von 60 Sekunden intravenös appliziert. C-Peptid, das Abspaltungsprodukt des Insulins, wurde vor und sechs Minuten nach der Gabe gemessen.

2.4.2 Hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp Test

Mit Hilfe des hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp Test wurde die Insulinsensitivität gemessen. Es erfolgte die Gabe einer Initialdosis Insulin von 10 mU/kg Körpergewicht (KG)/min für 10 Minuten und eine anschließende konstante Insulindosis (1,5 mU/kg KG/min) eines kurzwirksamen Insulins (Insuman® Rapid) mit der zusätzlichen variablen Dosierung einer 20%igen Glukoselösung zur Erreichung eines euglykämischen Bereichs (80-90 mg/dl) unter Vermeidung einer Hypoglykämie. Zur Ermittlung der geeigneten Infusionsrate der Glukoselösung wurde alle fünf Minuten der Blutzucker gemessen. Der M-Wert wurde ermittelt anhand der mittleren Glukoseinfusionsrate der letzten 30 Minuten des Tests. [130]

2.5 Statistik

Die Erfassung der Daten und Bearbeitung sowie die Erstellung der Grafiken erfolgte mittels Microsoft Excel 2013. Die statistische Berechnung erfolgte mit SAS, Version 9.3. Der Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und verschiedener Parameter, wie HbA1c, Body-Mass-Index, Alter, Geschlecht und Nüchternblutglukose, bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und der neurokognitiven Testung erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse. Mit Hilfe eines multivariaten Regressionsmodells mit Interaktionseffekten zwischen Diabetestyp und den verschiedenen Parametern ist ein Vergleich des Einflusses bestimmter Parameter auf die Ergebnisse der neurokognitiven Testung zwischen Patienten mit einem Diabetes-mellitus Typ 1 und Diabetes-mellitus Typ 2 möglich.

Die Signifikanzprüfung erfolgte anhand des p-Wertes. Ein Ergebnis $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Tabelle 2 stellt eine Übersicht über die Patientencharakteristika dar. Für diese Arbeit wurden insgesamt 133 Patienten einbezogen. Von den 133 Patienten wiesen 51 einen Diabetes mellitus Typ 1 und 82 einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen ein Alter von $33,2 \pm 8,8$ Jahren und eine Diagnosedauer von 165 ± 87 Tagen auf. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 waren $53,1 \pm 8,5$ Jahre alt und wiesen eine Diagnosedauer von 170 ± 98 Tagen auf. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 hatten einen BMI von $32,2 \pm 6,1$ kg/m² und die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 von $25,4 \pm 3,8$ kg/m². Bei den Patienten mit einem Typ-1-Diabetes zeigte sich zu Studienbeginn eine Nüchternblutglukose von $119,2 \pm 41$ mg/dl und ein HbA1c von $6,1 \pm 1,1\%$, bei den Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine Nüchternblutglukose von $129,7 \pm 23,4$ mg/dl und ein HbA1c von $6,5 \pm 0,9\%$.

	Diabetes mellitus Typ 1 N = 51	Diabetes mellitus Typ 2 N = 82
Alter [Jahre]	$33,2 \pm 8,8$	$53,1 \pm 8,5$
Diagnosedauer [Tage]	165 ± 87	170 ± 98
BMI [kg/m²]	$25,4 \pm 3,8$	$32,2 \pm 6,1$
Nüchternblutglukose [mg/dl]	$119,2 \pm 41,0$	$129,7 \pm 23,4$
HbA1c [%]	$6,1 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,9$
HbA1c [mmol/mol]	43 ± 11	48 ± 10

Tabelle 2: Patientencharakteristika.

Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index

3.2 Neuropsychologische Testergebnisse

3.2.1 Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Composite Score

3.2.1.1 Testergebnisse

Der *BACS Composite Score* fasst alle Ergebnisse der *BACS*-Testbatterie zusammen. Beim *BACS Composite Score* zeigten sich zwischen den Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zur Vergleichskohorte kein Unterschied (Abb.3). Ein Unterschied zwischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und einem Typ-2-Diabetes im *BACS Composite Score* zeigte sich ebenfalls nicht ($p=0,2432$).

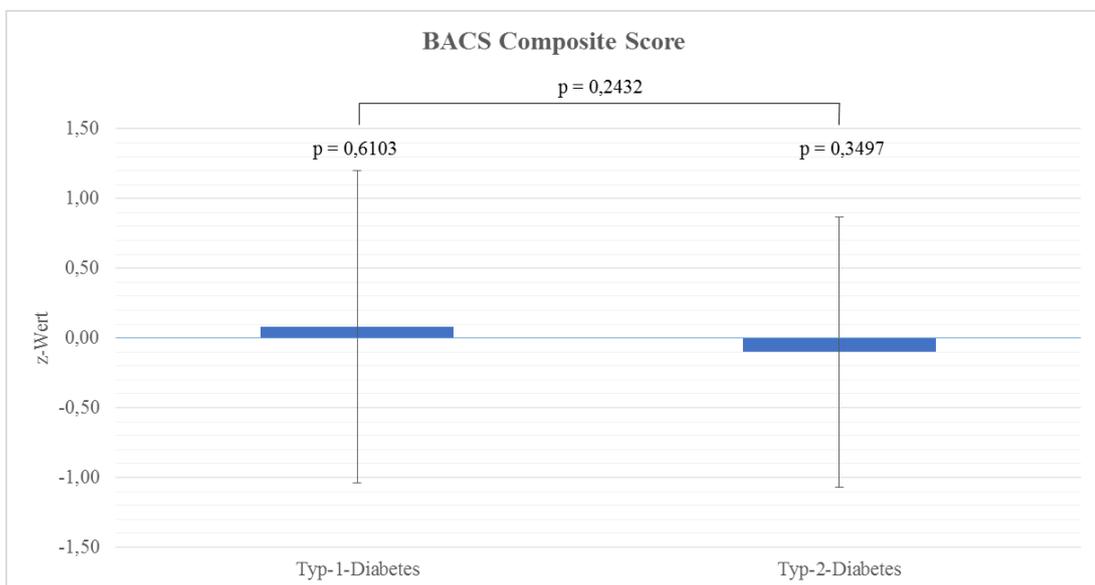


Abb.3: *BACS Composite Score* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes; *BACS*: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*

3.2.1.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und dem BACS Composite Score

Der *BACS Composite Score* assoziierte sowohl bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 mit dem Ergebnis im MWT-B ($p=0,0006$ und $p=0,0002$) (Tabelle 3). Zudem bestand eine Assoziation zwischen dem männlichen Geschlecht und einem höheren *BACS Composite Score* bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ($p=0,0146$).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,03 (-0,05; 0,11)	0,4574	0,03 (-0,07; 0,13)	0,5671
HbA1c	-0,16 (-0,51; 0,19)	0,3620	0,06 (-0,22; 0,35)	0,6476
MWT-B	0,61 (0,28; 0,94)	0,0006	0,41 (0,20; 0,63)	0,0002
BMI	-0,05 (-0,14; 0,04)	0,2747	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,3876
Alter	0,01 (-0,02; 0,04)	0,5835	0,00 (-0,03; 0,02)	0,8923
Geschlecht (männlich)	0,77 (0,16; 1,38)	0,0146	-0,02 (-0,49; 0,44)	0,9215
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,01)	0,7808	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9814
C-Peptid	-0,09 (-0,46; 0,27)	0,6090	0,11 (-0,06; 0,28)	0,1963

Tabelle 3: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen des *BACS Composite Score* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.1.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse eines Regressionsmodells zu Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und den verschiedenen Einflussfaktoren mit dem *BACS Composite Score*. Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 1 erzielten ein besseres Ergebnis im *BACS Composite Score* als Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ($p = 0,0420$).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,00 (-0,13; 0,13)	0,9967
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,22 (-0,67; 0,22)	0,3243
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,19 (-0,20; 0,58)	0,3311
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,5288
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,01 (-0,03; 0,05)	0,6086
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,80 (0,03; 1,56)	0,0420
Geschlecht (weiblich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,00 (-0,02; 0,02)	0,8525
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,20 (-0,61; 0,20)	0,3233
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 4: Assoziationen von Interaktionseffekten zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen des *BACS Composite Score*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.2 Verbales Gedächtnis (Verbal Memory-Test)

3.2.2.1 Testergebnisse

Beim *Verbal Memory-Test* zeigte sich eine geringere Leistung bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zur Vergleichskohorte ($p=0,0016$) (Abb.4), nicht jedoch bei den Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zeigten auch eine geringere Leistung im Kurzzeitgedächtnis im Vergleich zu Patienten mit einem Typ-1-Diabetes ($p=0,0003$).

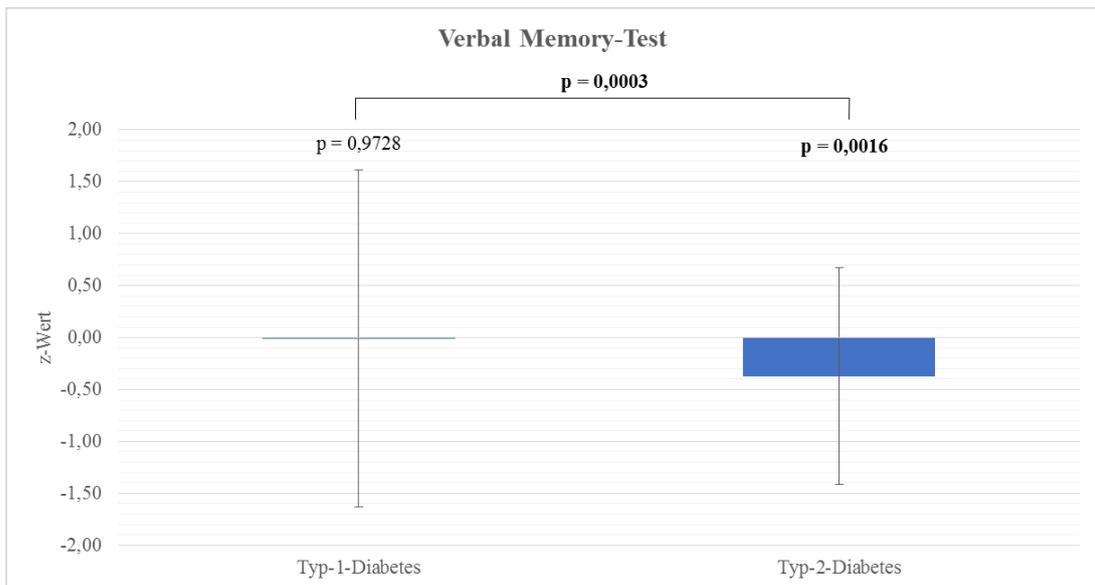


Abb.4: Ergebnisse im *Verbal Memory-Test* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.2.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und dem verbalen Gedächtnis

Tabelle 5 stellt die Assoziationen zwischen klinischen Parametern und den Ergebnissen des *Verbal Memory-Tests* dar. Eine niedrige kristalline Intelligenz war bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 mit einem geringeren verbalen Gedächtnis assoziiert ($p=0,0019$ und $p=0,0004$). Zudem zeigte sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine Assoziation zwischen einem geringen verbalen Gedächtnis und einem höheren BMI sowie dem weiblichen Geschlecht ($p=0,0282$ und $p=0,0151$).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,05 (-0,07; 0,17)	0,4017	0,03 (-0,08; 0,15)	0,5477
HbA1c	-0,20 (-0,70; 0,31)	0,4358	0,09 (-0,22; 0,40)	0,5594
MWT-B	0,78 (0,30; 1,25)	0,0019	0,44 (0,20; 0,67)	0,0004
BMI	-0,14 (-0,27; -0,02)	0,0282	-0,03 (-0,07; 0,02)	0,2016
Alter	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,4351	0,00 (-0,03; 0,02)	0,7983
Geschlecht (männlich)	1,13 (0,23; 2,02)	0,0151	0,08 (-0,42; 0,59)	0,7460
Nüchternblutglukose	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,2612	0,00 (-0,01; 0,01)	0,7893
C-Peptid	0,47 (-0,06; 1,00)	0,0825	0,11 (-0,08; 0,29)	0,2412

Tabelle 5: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Verbal Memory-Test* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.2.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

In der Interaktionsanalyse zwischen Diabetestyp und Einflussfaktor zeigte sich nur für das Geschlecht eine Assoziation mit dem verbalen Gedächtnis (Tabelle 6). Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 1 schnitten besser ab, als Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ($p=0,0304$). Die übrigen Interaktionen zwischen Diabetestyp und den verschiedenen Einflussfaktoren zeigten keine Assoziationen mit dem verbalen Gedächtnis.

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,02 (-0,14; 0,17)	0,8487
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,29 (-0,84; 0,26)	0,3008
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,34 (-0,13; 0,82)	0,1581
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	-0,12 (-0,23; 0,00)	0,0553
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	-0,02 (-0,07; 0,04)	0,5532
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	1,04 (0,10; 1,99)	0,0304
Geschlecht (weiblich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,4189
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	0,36 (-0,14; 0,86)	0,1542
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 6: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit den Ergebnissen im *Verbal Memory-Test*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.3 Arbeitsgedächtnis (Digit Sequencing Task)

3.2.3.1 Testergebnisse

Beim *Digit Sequencing Task* ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und der Vergleichskohorte (Abb.5). Ein Unterschied zwischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und einem Typ-2-Diabetes zeigte sich ebenfalls nicht ($p=0,6001$).

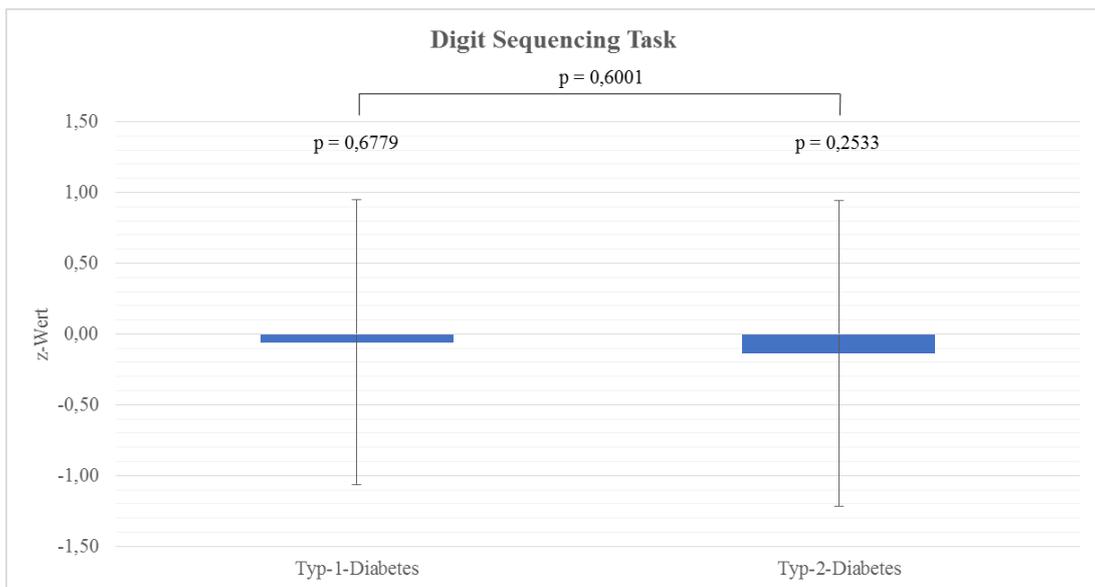


Abb.5: Ergebnisse im *Digit Sequencing Task* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.3.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und dem Arbeitsgedächtnis

Bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigte sich eine Assoziation zwischen einer niedrigen kristallinen Intelligenz und einem geringeren Arbeitsgedächtnis ($p=0,0214$). Zudem zeigte sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Assoziation zwischen einem jüngeren Alter und einem geringeren Arbeitsgedächtnis ($p=0,0481$) (Tabelle 7).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,01 (-0,07; 0,10)	0,7432	0,04 (-0,08; 0,16)	0,4670
HbA1c	-0,34 (-0,69; 0,02)	0,0621	-0,06 (-0,38; 0,27)	0,7276
MWT-B	0,40 (0,06; 0,73)	0,0214	0,22 (-0,03; 0,46)	0,0851
BMI	0,00 (-0,09; 0,09)	0,9485	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,6267
Alter	-0,03 (-0,06; 0,01)	0,1131	0,03 (0,00; 0,06)	0,0481
Geschlecht (männlich)	0,41 (-0,22; 1,03)	0,1950	0,15 (-0,39; 0,69)	0,5734
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,02)	0,4811	0,01 (-0,01; 0,02)	0,2290
C-Peptid	0,23 (-0,14; 0,61)	0,2133	0,07 (-0,13; 0,26)	0,5041

Tabelle 7: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Digit Sequencing Task* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.3.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktionen von klinischen Parametern und Diabetestyp

Unter Berücksichtigung der Interaktion zwischen Diabetestyp und Alter zeigten ältere Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ein geringeres Arbeitsgedächtnis als ältere Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ($p=0,0176$) (Tabelle 8).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	-0,03 (-0,17; 0,11)	0,6784
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,28 (-0,78; 0,22)	0,2678
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,18 (-0,25; 0,62)	0,4089
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,01 (-0,10; 0,12)	0,8794
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,0176
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,25 (-0,60; 1,11)	0,5569
Geschlecht (weiblich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,00 (-0,02; 0,02)	0,7018
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	0,17 (-0,28; 0,62)	0,4631
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 8: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit den Ergebnissen im *Digit Sequencing Task*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.4 Motorische Fertigkeiten (Token Motor Task)

3.2.4.1 Testergebnisse

In Abbildung 6 werden die Ergebnisse des *Token Motor Task* dargestellt. Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zeigten bessere motorische Fertigkeiten als die Vergleichskohorte ($p=0,0039$). Hingegen unterschieden sich die Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht von der Vergleichskohorte. Im Vergleich zwischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und einem Typ-2-Diabetes zeigte sich kein Unterschied ($p=0,7647$).

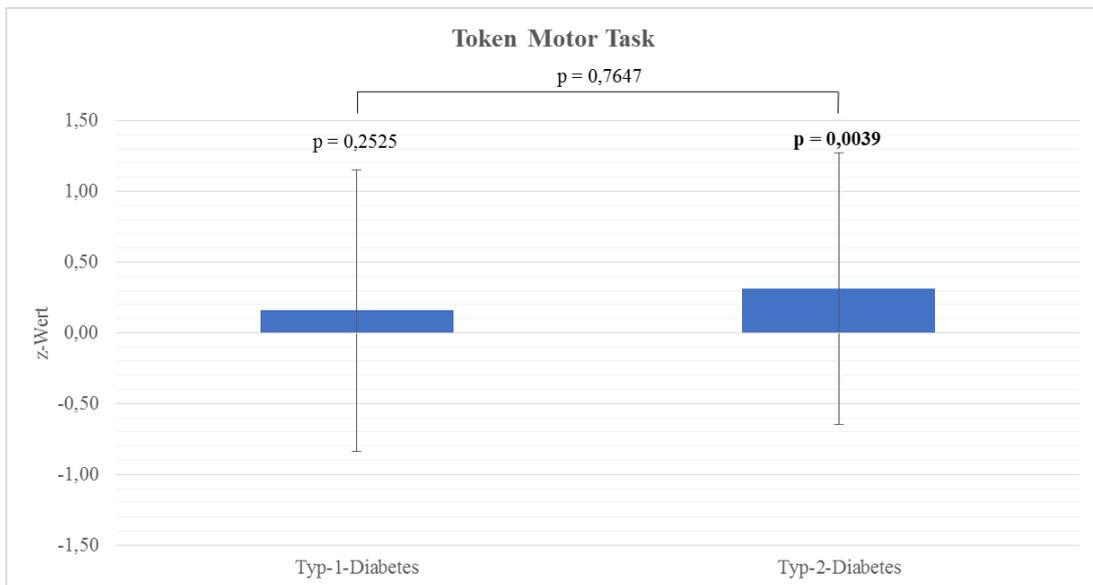


Abb.6: Ergebnisse im *Token Motor Task* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.4.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und den motorischen Fertigkeiten

Ein höheres Alter und ein niedriges C-Peptid waren bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 mit einer besseren motorischen Fertigkeit assoziiert ($p=0,0410$ und $p=0,0386$). Bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten sich keine Assoziationen zwischen dem Testergebnis im *Token Motor Task* und den klinischen Parametern (Tabelle 9).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,01 (-0,08; 0,11)	0,7731	-0,03 (-0,14; 0,08)	0,6079
HbA1c	-0,04 (-0,44; 0,35)	0,8233	0,14 (-0,17; 0,44)	0,3709
MWT-B	0,12 (-0,25; 0,49)	0,5087	0,10 (-0,12; 0,33)	0,3674
BMI	0,04 (-0,06; 0,14)	0,4193	0,00 (-0,04; 0,05)	0,8593
Alter	0,04 (0,00; 0,08)	0,0410	0,00 (-0,02; 0,03)	0,7986
Geschlecht (männlich)	0,26 (-0,44; 0,96)	0,4521	0,08 (-0,41; 0,58)	0,7456
Nüchternblutglukose	0,01 (-0,01; 0,02)	0,2974	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,3195
C-Peptid	-0,44 (-0,85; -0,02)	0,0386	-0,02 (-0,20; 0,17)	0,8693

Tabelle 9: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Token Motor Task* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.4.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktionen von klinischen Parametern und Diabetestyp

Die Ergebnisse im *Token Motor Task* assoziierten nicht mit den Interaktionen zwischen den beiden Diabetestypen und den klinischen Parametern (Tabelle 10).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,04 (-0,10; 0,18)	0,5612
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,18 (-0,67; 0,31)	0,4651
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,02 (-0,41; 0,44)	0,9331
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,04 (-0,07; 0,14)	0,4978
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,04 (-0,01; 0,08)	0,1211
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,18 (-0,66; 1,02)	0,6708
Geschlecht (weiblich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,01 (0,00; 0,03)	0,1480
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,42 (-0,87; 0,02)	0,0607
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 10: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *Token Motor Task*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.5 Wortflüssigkeit (Verbal Fluency-Test)

3.2.5.1 Testergebnisse

Bei der Wortflüssigkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und der Vergleichskohorte. (Abb.7). Ebenfalls zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zwischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes ($p=0,8431$).

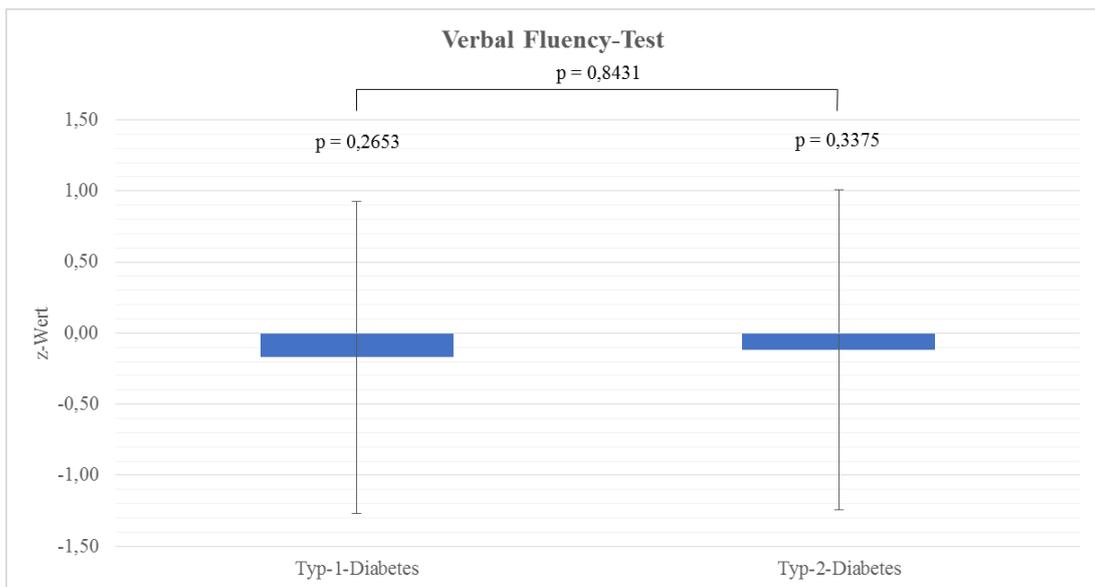


Abb.7: Ergebnisse im *Verbal Fluency-Test* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.5.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der Wortflüssigkeit

Wie in Tabelle 11 gezeigt, waren ein höheres Alter mit einem besseren Abschneiden in der Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert ($p=0,0135$). Eine niedrige kristalline Intelligenz und das männliche Geschlecht waren mit einer geringeren Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ($p=0,0166$ und $p=0,0330$).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,02 (-0,07; 0,11)	0,6932	0,03 (-0,09; 0,15)	0,5988
HbA1c	-0,08 (-0,47; 0,30)	0,6615	0,02 (-0,31; 0,35)	0,9034
MWT-B	0,24 (-0,12; 0,60)	0,1903	0,30 (0,06; 0,55)	0,0166
BMI	-0,08 (-0,18; 0,02)	0,1047	-0,04 (-0,09; 0,00)	0,0622
Alter	0,05 (0,01; 0,08)	0,0135	0,00 (-0,03; 0,03)	0,7962
Geschlecht (männlich)	0,30 (-0,38; 0,98)	0,3810	-0,59 (-1,13; -0,05)	0,0330
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,01)	0,9170	0,00 (-0,01; 0,01)	0,8513
C-Peptid	-0,20 (-0,61; 0,20)	0,3222	0,19 (0,00; 0,39)	0,0557

Tabelle 11: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Verbal Fluency Test* getrennt nach Diabetestyp. Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.5.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten eine bessere Wortflüssigkeit als Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (p=0,0489) (Tabelle 12).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	-0,01 (-0,16; 0,13)	0,8510
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,10 (-0,62; 0,41)	0,6880
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	-0,07 (-0,51; 0,38)	0,7685
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,5193
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,04 (0,00; 0,09)	0,0744
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,89 (0,00; 1,77)	0,0489
Geschlecht (männlich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,00 (-0,02; 0,02)	0,8395
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,39 (-0,86; 0,07)	0,0965
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 12: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *Verbal Fluency Test*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.6 Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Symbol Coding-Test)

3.2.6.1 Testergebnisse

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigten eine geringere Leistung im Bereich der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit als die Vergleichskohorte ($p=0,0171$). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigte sich kein Unterschied zur Vergleichskohorte (Abb.8). Im Vergleich zwischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und einem Typ-2-Diabetes zeigte sich ebenfalls kein Unterschied ($p=0,5892$).

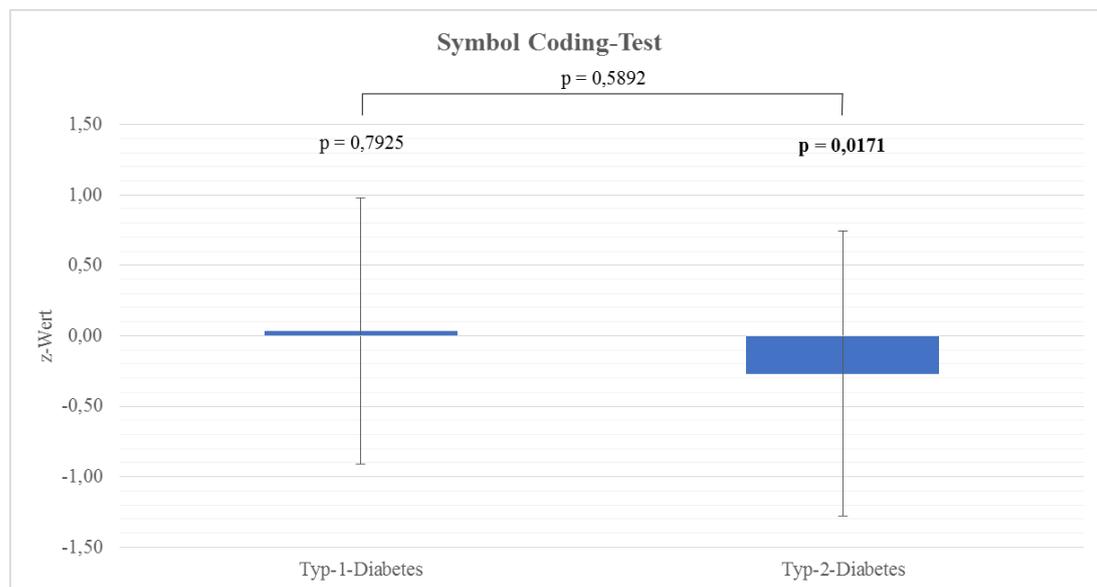


Abb.8: Ergebnisse im *Symbol Coding-Test* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.6.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

Eine niedrige kristalline Intelligenz und ein erhöhtes Alter waren bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer geringeren Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert ($p=0,0003$ und $p=0,0208$). Bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten sich keine Assoziationen zwischen den untersuchten klinischen Parametern und der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Tabelle 13).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	-0,03 (-0,13; 0,06)	0,4417	0,01 (-0,09; 0,11)	0,8361
HbA1c	0,01 (-0,38; 0,40)	0,9576	-0,12 (-0,40; 0,17)	0,4135
MWT-B	0,21 (-0,15; 0,58)	0,2402	0,40 (0,19; 0,62)	0,0003
BMI	0,01 (-0,09; 0,11)	0,8243	0,01 (-0,03; 0,05)	0,7916
Alter	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,6676	-0,03 (-0,05; 0,00)	0,0208
Geschlecht (männlich)	0,23 (-0,46; 0,92)	0,5076	0,23 (-0,23; 0,70)	0,3227
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,02)	0,6403	0,01 (-0,01; 0,02)	0,2883
C-Peptid	-0,28 (-0,69; 0,13)	0,1771	-0,04 (-0,21; 0,13)	0,6492

Tabelle 13: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Symbol Coding-Test* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.6.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Die Testergebnisse im *Symbol Coding-Test* waren nicht mit Interaktionen von den untersuchten klinischen Parametern und dem Diabetestyp assoziiert (Tabelle 14).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	-0,05 (-0,18; 0,09)	0,5067
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	0,13 (-0,34; 0,60)	0,5890
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	-0,19 (-0,60; 0,22)	0,3588
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,01 (-0,10; 0,11)	0,9137
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,02 (-0,02; 0,06)	0,3172
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,00 (-0,81; 0,80)	0,9904
Geschlecht (männlich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,00 (-0,02; 0,01)	0,7356
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,24 (-0,66; 0,19)	0,2662
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 14: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit den Ergebnissen im *Symbol Coding-Test*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.7 Exekutivfunktion (Tower of London)

3.2.7.1 Testergebnisse

Patienten mit einem Typ-1-Diabetes zeigten eine bessere Exekutivfunktion im Vergleich zur Vergleichskohorte ($p=0,0050$), nicht jedoch Patienten mit einem Typ-2-Diabetes (Abb.9). Im Vergleich zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zeigte sich kein Unterschied ($p=0,7374$).

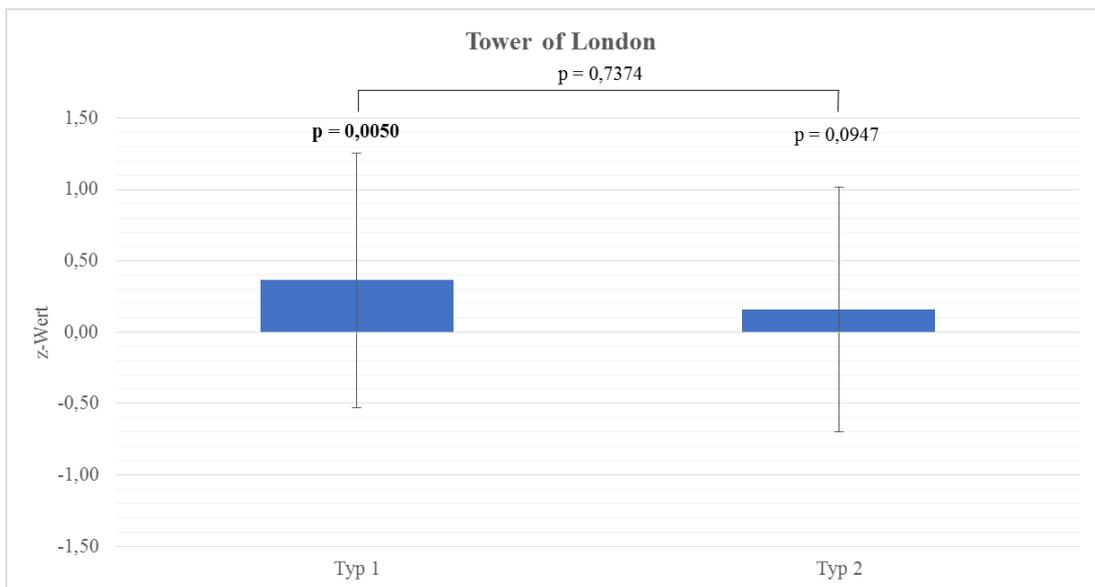


Abb.9: Ergebnisse im *Tower of London-Test* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.7.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der Exekutivfunktion

In dem Test *Tower of London* zeigten sich in beiden Patientengruppen keine Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der Exekutivfunktion (Tabelle 15).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,03 (-0,04; 0,11)	0,4087	0,02 (-0,08; 0,12)	0,6588
HbA1c	-0,03 (-0,35; 0,29)	0,8491	0,20 (-0,07; 0,48)	0,1471
MWT-B	0,28 (-0,02; 0,58)	0,0666	0,12 (-0,08; 0,33)	0,2408
BMI	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,6101	0,00 (-0,04; 0,04)	0,8776
Alter	0,02 (-0,01; 0,05)	0,1873	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,2534
Geschlecht (männlich)	0,56 (-0,01; 1,14)	0,0535	0,05 (-0,41; 0,50)	0,8429
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,01)	0,5562	0,00 (-0,02; 0,01)	0,4715
C-Peptid	-0,10 (-0,44; 0,24)	0,5532	0,11 (-0,06; 0,27)	0,2130

Tabelle 15: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Tower of London-Test* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.7.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Wie in Tabelle 16 gezeigt, bestanden keine Assoziationen von Interaktionen zwischen klinischen Parametern und Diabetestyp mit den Ergebnissen im *Tower of London*-Test.

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,01 (-0,12; 0,13)	0,8929
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,24 (-0,67; 0,20)	0,2826
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,16 (-0,22; 0,53)	0,4059
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	-0,02 (-0,12; 0,07)	0,6163
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,03 (-0,01; 0,07)	0,0896
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,52 (-0,23; 1,26)	0,1703
Geschlecht (männlich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,01 (-0,01; 0,02)	0,3635
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,21 (-0,60; 0,19)	0,3012
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 16: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *Tower of London*-Test.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.8 Visuelle Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und geistige Flexibilität (Trail-Making-Test A und B)

3.2.8.1 Testergebnisse

Im *Trail-Making-Test A* und *-B* zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und der Vergleichskohorte (Abb.10 und 11). Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der visuellen Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und geistigen Flexibilität ($p=0,7918$ und $p=0,1379$).

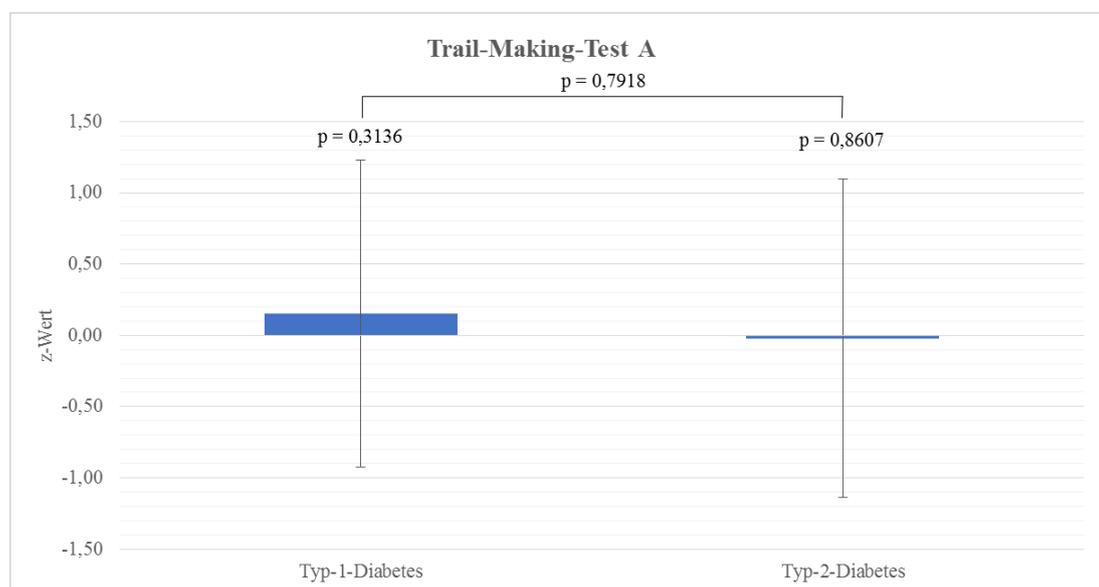


Abb.10: Ergebnisse im *Trail-Making-Test A* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

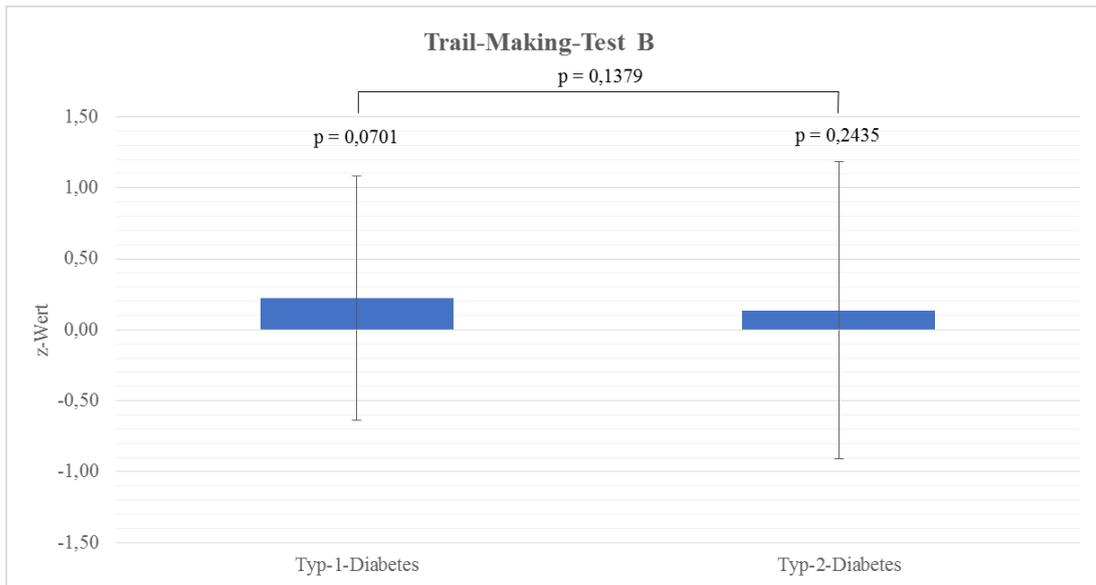


Abb.11: Ergebnisse im *Trail-Making-Test B* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.8.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der visuellen Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

Eine niedrige kristalline Intelligenz war bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 mit einem schlechteren Ergebnis im *TMT-A* assoziiert ($p=0,0307$). Bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich eine Assoziation zwischen einem schlechteren Testergebnis im *TMT-A* und einem höherem HbA1c, einem höheren Alter sowie einer geringeren Nüchternblutglukose ($p=0,0197$, $p=0,0387$ und $p=0,0069$) (Tabelle 17).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	-0,07 (-0,17; 0,03)	0,1808	0,03 (-0,09; 0,16)	0,6020
HbA1c	-0,14 (-0,58; 0,30)	0,5182	-0,41 (-0,74; -0,07)	0,0197
MWT-B	0,46 (0,04; 0,87)	0,0307	0,08 (-0,17; 0,34)	0,5051
BMI	0,04 (-0,07; 0,15)	0,4686	0,00 (-0,05; 0,05)	0,9839
Alter	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,4750	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,0387
Geschlecht (männlich)	-0,04 (-0,82; 0,74)	0,9185	-0,23 (-0,79; 0,32)	0,4007
Nüchternblutglukose	0,01 (-0,01; 0,02)	0,4349	0,02 (0,01; 0,03)	0,0069
C-Peptid	-0,03 (-0,49; 0,44)	0,9092	-0,03 (-0,24; 0,17)	0,7347

Tabelle 17: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *TMT-A* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

Für die Ergebnisse im *TMT-B* zeigte sich bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 keine Assoziation mit den unterschiedlichen klinischen Parametern (Tabelle 18). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 waren ein höheres Alter und ein niedrigeres C-Peptid mit einer geringeren Leistung im *TMT-B* assoziiert ($p=0,0263$ und $p=0,0284$).

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,04 (-0,04; 0,13)	0,2857	0,00 (-0,12; 0,11)	0,9702
HbA1c	0,14 (-0,22; 0,50)	0,4284	0,00 (-0,32; 0,31)	0,9749
MWT-B	0,11 (-0,22; 0,44)	0,5071	0,20 (-0,03; 0,43)	0,0922
BMI	0,03 (-0,06; 0,12)	0,5188	0,00 (-0,05; 0,04)	0,8928
Alter	0,02 (-0,01; 0,06)	0,1991	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,0263
Geschlecht (männlich)	-0,20 (-0,83; 0,44)	0,5365	-0,26 (-0,77; 0,25)	0,3207
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,02; 0,01)	0,7071	0,00 (-0,01; 0,02)	0,5463
C-Peptid	-0,29 (-0,67; 0,09)	0,1283	0,21 (0,02; 0,40)	0,0284

Tabelle 18: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *TMT-B* getrennt nach Diabetestyp.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.8.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Die Interaktionen zwischen den untersuchten klinischen Parametern und Diabetestyp waren nicht mit den Ergebnissen im *TMT-A* assoziiert (Tabelle 19).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	-0,10 (-0,26; 0,06)	0,2069
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	0,26 (-0,28; 0,81)	0,3400
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,37 (-0,10; 0,84)	0,1239
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,04 (-0,08; 0,16)	0,4968
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,02 (-0,03; 0,07)	0,5137
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,19 (-0,74; 1,13)	0,6817
Geschlecht (männlich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,2063
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	0,01 (-0,49; 0,50)	0,9738
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 19: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *TMT-A*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 20 stellt die Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *TMT-B* dar. Ältere Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigten ein besseres Ergebnis als ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes ($p=0,0197$). Patienten mit Typ-1-Diabetes mit einem höheren C-Peptid zeigten ein schlechteres Testergebnis beim *TMT-B* als Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einem höheren C-Peptid ($p=0,0259$).

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,05 (-0,09; 0,19)	0,5096
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	0,15 (-0,34; 0,63)	0,5492
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	-0,09 (-0,51; 0,33)	0,6731
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,03 (-0,07; 0,14)	0,5450
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,05 (0,01; 0,10)	0,0197
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,06 (-0,77; 0,89)	0,8854
Geschlecht (männlich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,4969
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	-0,50 (-0,94; -0,06)	0,0259
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 20: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit Ergebnissen im *TMT-B*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.9 Soziale Kognition (Picture of Facial Affect-Test)

3.2.9.1 Testergebnisse

In der sozialen Kognition zeigten sowohl Patienten mit einem Typ-1-Diabetes als auch Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine geringere Leistung als die Vergleichskohorte ($p=0,0156$ und $p<0,001$) (Abb.12). Ein Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 ergab sich nicht ($p=0,6116$).

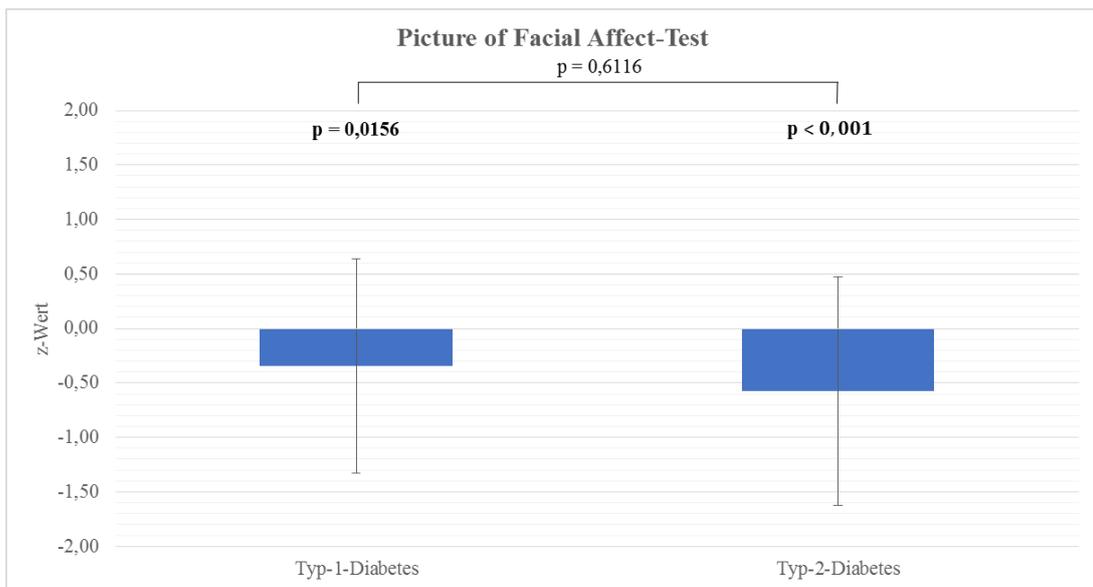


Abb.12: Ergebnisse im *Picture of Facial Affect-Test* bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung, Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; p-Wert bezieht sich auf den Vergleich mit der Vergleichskohorte sowie auf den Vergleich zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

3.2.9.2 Assoziationen zwischen klinischen Parametern und der sozialen Kognition

Im *Picture of Facial Affect*-Test ergab sich für die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine Assoziation zwischen einer niedrigen kristallinen Intelligenz und einer verminderten sozialen Kognition ($p=0,0266$) (Tabelle 21). Für die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich keine Assoziation von sozialer Kognition mit den verschiedenen klinischen Parametern.

Klinische Parameter	Diabetes mellitus Typ 1		Diabetes mellitus Typ 2	
	β (95% KI)	p-Wert	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert	0,00 (-0,09; 0,09)	0,9312	-0,08 (-0,20; 0,03)	0,1566
HbA1c	-0,17 (-0,55; 0,21)	0,3787	-0,15 (-0,46; 0,17)	0,3640
MWT-B	0,41 (0,05; 0,77)	0,0266	0,04 (-0,21; 0,28)	0,7534
BMI	-0,03 (-0,12; 0,07)	0,5817	-0,04 (-0,08; 0,01)	0,1001
Alter	-0,02 (-0,06; 0,01)	0,2088	-0,02 (-0,05; 0,00)	0,0999
Geschlecht (männlich)	-0,27 (-0,95; 0,41)	0,4235	-0,38 (-0,90; 0,14)	0,1532
Nüchternblutglukose	0,00 (-0,01; 0,02)	0,4897	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,1091
C-Peptid	0,18 (-0,23; 0,58)	0,3781	0,12 (-0,07; 0,31)	0,2241

Tabelle 21: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Ergebnissen im *Picture of Facial Affect*-Test getrennt nach Diabetestyp. Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); Fett-gedruckte p-Werte weisen auf ein Signifikanzniveau von $<0,05$ hin; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

3.2.9.3 Assoziationen unter Berücksichtigung der Interaktion von klinischen Parametern und Diabetestyp

Wie in Tabelle 22 gezeigt, ergaben sich keine Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und den untersuchten klinischen Parametern mit den Ergebnissen im *Picture of Facial Affect-Test*.

Klinische Parameter * Diabetestyp	β (95% KI)	p-Wert
M-Wert * DM TYP 1	0,08 (-0,07; 0,22)	0,2806
M-Wert * DM TYP 2	0	
HbA1c * DM TYP 1	-0,02 (-0,52; 0,47)	0,9262
HbA1c * DM TYP 2	0	
MWT-B * DM TYP 1	0,37 (-0,07; 0,81)	0,0960
MWT-B * DM TYP 2	0	
BMI * DM TYP 1	0,01 (-0,10; 0,12)	0,8488
BMI * DM TYP 2	0	
Alter * DM TYP 1	0,00 (-0,05; 0,05)	0,9769
Alter * DM TYP 2	0	
Geschlecht (männlich) * DM TYP 1	0,11 (-0,75; 0,96)	0,8088
Geschlecht (weiblich) * DM TYP 2	0	
Nüchternblutglukose * DM TYP 1	0,02 (0,00; 0,03)	0,1106
Nüchternblutglukose * DM TYP 2	0	
C-Peptid * DM TYP 1	0,06 (-0,39; 0,51)	0,7879
C-Peptid * DM TYP 2	0	

Tabelle 22: Assoziationen von Interaktionen zwischen Diabetestyp und klinischen Parametern mit den Ergebnissen im *Picture of Facial Affect-Test*.

Angegeben sind der Regressionskoeffizient (β) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI); DM Typ 1/2: Diabetes mellitus Typ 1/2; M-Wert: Maß für die Insulinsensitivität; MWT-B: Mehrfachwortschatztest-B; BMI: Body-Mass-Index

4 Diskussion

4.1 Patientencharakteristika

Die Daten dieser Arbeit sind Querschnittsdaten aus der Deutschen Diabetes-Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Die Diagnosestellung bei den Patienten dieser Arbeit lag im Mittel bei Patienten mit Typ-1-Diabetes 165 Tage und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 170 Tage zurück. Die in der Literatur vorwiegend zu findenden Studien, die sich mit kognitiven Defiziten bei Diabetespatienten befassen, weisen meist eine deutlich längere Diabetesdauer auf. [54, 55] Zudem gibt es Studien ohne Angabe der Diabetesdauer. [57, 60] Das Patientenkollektiv dieser Arbeit war zudem jünger (Diabetes mellitus Typ 1: MW 33,2 Jahre, Diabetes mellitus Typ 2: MW 53,1 Jahre) im Vergleich zu anderen Studien. [57, 60, 65] Eine Meta-Analyse wies eine höhere kognitive Einschränkung bei Erwachsenen mit einem Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Kindern mit einem Typ-1-Diabetes auf. Die Dauer der Erkrankung lag bei den Kindern mit einem Typ-1-Diabetes bei unter zehn Jahren und bei den Erwachsenen bei über zehn Jahren. [140] Dies weist auf eine Assoziation zwischen kognitiven Einschränkungen und der Dauer der Erkrankung hin und ist ein Erklärungsansatz für die geringen Unterschiede in den kognitiven Funktionen zwischen den beiden in dieser Arbeit untersuchten Diabetesformen und der gesunden Kontrollgruppe.

In vorangegangenen Studien wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten HbA1c-Wert und einer Insulinresistenz mit kognitiven Einschränkungen festgestellt. [75, 76, 78, 79] Diese Assoziationen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Ursächlich für die fehlende Assoziation mit der Insulinresistenz könnten die unterschiedlichen angewandten Messmethoden zur Erfassung der Insulinresistenz sein. Mit Hilfe des hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp-Tests wurde in dieser Arbeit der Goldstandard zur Erfassung der Insulinsensitivität verwendet. In den anderen Arbeiten wurde die Insulinresistenz zumeist mit Hilfe des Nüchtern-Insulinplasmaspiegel und dem Nüchtern-Glukoseplasmaspiegel berechnet. Hierbei wurde der HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment-Index) und der QUICKI (Quantitativer Insulin Sensitivitäts-Check Index) angewendet. [78, 79] Die gute Blutglukoseeinstellung (HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1: MW 6,1%, HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: MW 6,5%) der Patienten dieser Arbeit

ist eine mögliche Erklärung dafür, dass sich keine Assoziation zwischen einer geringeren kognitiven Leistung und dem HbA1c und der Nüchternblutglukose zeigte.

In dieser Arbeit zeigte sich eine Assoziation zwischen einer geringen kristallinen Intelligenz und einer geringeren Leistung in verschiedenen kognitiven Bereichen. In der Literatur wurden die Testergebnisse meist für den Intelligenzquotienten oder für die Schulbildung adjustiert, sodass ein möglicher Störfaktor und dessen Einfluss minimiert wurden. Jedoch findet sich keine vergleichbare Untersuchung bezüglich einer Assoziation zwischen der kristallinen Intelligenz und kognitiven Defiziten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Eine Studie zeigte, dass ein höherer Intelligenzquotient mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung einherging. [141]

4.2 Neurokognitive Funktionen

4.2.1 Verbales Gedächtnis

In dieser Arbeit zeigten die Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine geringere Leistung im verbalen Gedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Vergleich zu Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Patienten mit einem Typ-1-Diabetes zeigten hingegen keine geringere Leistung im verbalen Gedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine große Meta-Analyse ergab jedoch, dass Patienten mit einem Typ-1-Diabetes eine geringere Leistung im verbalen Gedächtnis zeigten. Die Studien unterschieden sich zu der hier vorliegenden Arbeit insbesondere in einer deutlich längeren Dauer der Erkrankung und einer schlechteren metabolischen Einstellung. [140] Eine weitere Meta-Analyse mit 33 eingeschlossenen Studien wies hingegen nicht auf ein beeinträchtigtes verbales Gedächtnis bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe hin. [124] Bereits in vielen vorangegangenen Studien wurden Einschränkungen im verbalen Gedächtnis bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes festgestellt. [142-145] Dieses Ergebnis bestätigt sich in der vorliegenden Arbeit. Allerdings wurde in den anderen Arbeiten die Untersuchung des verbalen Gedächtnisses bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes bei länger bestehender Erkrankung durchgeführt und nicht bei Diagnosestellung. Eine niederländische Studie untersuchte die Patienten bei einer Dauer der Erkrankung von $3,6 \pm 0,6$ Jahren und zeigte ebenfalls Defizite im verbalen Gedächtnis. [145] Eine weitere Studie untersuchte Männer und Frauen mit

einem Typ-2-Diabetes bei einer Dauer der Erkrankung von unter 5 Jahren, 5-15 Jahren und über 15 Jahren. Hierbei zeigte sich bereits bei der ersten Testung bei einer Dauer der Erkrankung unter 5 Jahren eine Einschränkung im verbalen Gedächtnis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine höhere Abnahme des verbalen Gedächtnisses über zwei Jahre im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. [144] Die vorliegende Arbeit zeigt bereits bei der Diagnosestellung bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes ein geringeres verbales Gedächtnis.

Die Einflussfaktoren auf die kognitiven Fähigkeiten werden in der Literatur kontrovers diskutiert und sind multifaktoriell. Insbesondere wird eine unzureichende metabolische Einstellung, ebenso wie Hypoglykämien als mögliche Einflussfaktoren angenommen. Die hier vorliegenden Daten zeigten für beide Diabetesformen eine Assoziation zwischen einer niedrigen kristallinen Intelligenz und einem geringen verbalen Gedächtnis. Zudem zeigte sich bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes eine Assoziation zwischen einem geringen verbalen Gedächtnis und einem höheren BMI sowie dem weiblichen Geschlecht. In der Literatur finden sich keine Untersuchung zur Assoziation zwischen einem geringen verbalen Gedächtnis und einem höheren BMI bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Es wurde jedoch in diversen Studien eine Assoziation zwischen Übergewicht und einem geringen verbalen Gedächtnis sowohl bei metabolisch gesunden Menschen als auch bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes festgestellt. [146-148] Eine Studie zeigte eine reduziertes Gehirnvolumen im Bereich des Hippocampus und des präfrontalen Kortex bei Patienten mit Übergewicht und einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einer übergewichtigen Kontrollgruppe ohne Anhalt für einen Typ-2-Diabetes. [149] In einer weiteren Studie zeigten sich ebenfalls strukturelle zerebrale Veränderungen bei adipösen Patienten in Form einer verminderten grauen und weißen Substanz im Frontallappen, im vorderen Gyrus cinguli, im Hippocampus und in den Basalganglien. [150] Insbesondere der vordere Gyrus cinguli ist ein wichtiges Areal für kognitive Funktionen. [151] Eine Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen 7 und 16 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes bestätigte die in dieser Arbeit beschriebenen Assoziation zwischen einem geringeren verbalen Gedächtnis und dem weiblichen Geschlecht nicht. In der früheren Arbeit wurde eine geringere Leistung bei Jungen festgestellt. [152] Eine weitere Analyse der Deutschen Diabetes-Studie, die mehr Patienten als die vorliegende Arbeit einschloss, zeigte ebenfalls eine Assoziation

zwischen dem männlichen Geschlecht und einem geringeren verbalen Gedächtnis bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes. [148] Östrogen wird als neuroprotektives Hormon diskutiert und wäre damit ein Erklärungsansatz für die Assoziation zwischen dem männlichen Geschlecht und dem geringeren verbalen Gedächtnis. [153] Zudem führen Männer meist einen ungesünderen Lebensstil mit einhergehendem Übergewicht und schlechterer metabolischer Einstellung. Dies erhöht ebenfalls das Risiko für kognitive Defizite. [154] Eine weitere Studie an Erwachsenen mit einem Typ-2-Diabetes zeigte wiederum keine Assoziation des Geschlechts mit dem verbalen Gedächtnis. [144]

4.2.2 Arbeitsgedächtnis

Die Testung des Arbeitsgedächtnisses in dieser Untersuchung zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und der gesunden Kontrollgruppe. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem Diabetes mellitus Typ 2. Eine Studie aus Beijing konnte hingegen ein vermindertes Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 feststellen. [155] Die Dauer der Erkrankung wurde in der Studie aus Beijing nicht angegeben. Die Patienten wiesen jedoch ein deutlich höheres Alter auf als die Patienten aus dieser Untersuchung. Hieraus könnte auf eine längere Dauer der Erkrankung geschlossen werden. Die Probanden beider Studien zeigten eine gute metabolische Einstellung. Eine Meta-Analyse bestätigte hingegen das Ergebnis der vorliegenden Arbeit und ergab keinen Hinweis auf ein vermindertes Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [156] In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Assoziation zwischen einem jüngeren Alter und einem geringeren Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Eine Meta-Analyse von 12 Studien ergab jedoch keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen dem Alter und einem verminderten Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [157] In früheren Studien fanden sich vorwiegend Assoziationen zwischen einer unzureichenden Blutglukoseeinstellung und einem geringeren Arbeitsgedächtnis sowie der Dauer der Erkrankung und einem geringeren Arbeitsgedächtnis. [158-160]

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten in einer Studie ein vermindertes Arbeitsgedächtnis. [161] Hierbei zeigte sich jedoch eine deutlich längere Dauer der Erkrankung sowie ein höheres HbA1c im Vergleich zu den vorliegenden

Untersuchungsergebnissen. Die vorherige Studie zeigte zudem eine Assoziation zwischen der Dauer der Erkrankung, dem Alter bei Diagnosestellung, dem weiblichen Geschlecht und einem höheren BMI mit einem verminderten Arbeitsgedächtnis. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Assoziation zwischen einer geringen kristallinen Intelligenz und einem verminderten Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Weitere Assoziationen wurden bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 jedoch nicht festgestellt. Eine Meta-Analyse zeigte ebenfalls ein geringeres Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. [162] Bei der Mehrzahl der dort aufgeführten Studien zeigte sich eine Assoziation zwischen häufig auftretenden Hypoglykämien sowie einem erhöhten HbA1c mit einem geringeren Arbeitsgedächtnis. Wie bereits in der zuvor aufgeführten Studie lag auch in den eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse eine deutlich längere Dauer der Erkrankung sowie ein höheres HbA1c (soweit angegeben) vor, als wichtiger Unterschied zu der vorliegenden Arbeit.

4.2.3 Motorische Fertigkeiten

Die vorliegende Arbeit zeigte bessere motorische Fertigkeiten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Einen Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 ergaben sich nicht. Eine Untersuchung von Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte hingegen Defizite in den motorischen Fertigkeiten. Eine Dauer der Erkrankung wurde in der Studie nicht angegeben. Es zeigte sich jedoch eine geringere motorische Fertigkeit bei Frauen mit einem Beginn der Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr, welche wiederum auf eine längere Dauer der Erkrankung schließen lassen könnte. [163] Eine weitere Meta-Analyse bestätigte diese Ergebnisse ebenfalls. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine geringere Leistung in motorischen Fertigkeiten. Lediglich eine eingeschlossene Studie untersuchte den Einfluss einer peripheren Neuropathie. Eine Assoziation konnte nicht festgestellt werden, jedoch zeigte sich eine Assoziation zwischen einem erhöhten HbA1c sowie der Dauer der Erkrankung mit einer geringeren motorischen Fertigkeit. [127] Mögliche Erklärungen für die besseren motorischen Fertigkeiten der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 in dieser Arbeit sind die gute Blutglukoseeinstellung, die kurze Dauer der Erkrankung sowie ein jüngeres Durchschnittsalter. Bei den Patienten mit einem

Diabetes mellitus Typ 2 dieser Arbeit zeigten sich keine Assoziationen zwischen motorischen Fertigkeiten und den untersuchten klinischen Parametern.

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten in dieser Arbeit keinen Unterschied in den motorischen Fertigkeiten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. In der Literatur wurde hingegen vermehrt eine Verminderung der motorischen Fertigkeiten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt, [164, 165] auch wenn in anderen Studien die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt wurden. [124, 166] Insbesondere eine unzureichende Blutglukoseeinstellung zeigte eine Assoziation mit einer geringeren motorischen Fertigkeit. [68, 167] Zudem wurden Assoziationen mit vermehrten Hypoglykämien sowie eine längere Dauer der Erkrankung mit verminderten motorischen Fertigkeiten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt. [168] Eine Assoziation zwischen einer diabetischen Neuropathie und einer geringeren motorischen Leistung wurde nicht nachgewiesen. [166] In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Assoziation mit einem höheren Alter und einer besseren motorischen Fertigkeit. Wie bereits erwähnt wurden Assoziationen zwischen dem Alter und kognitiven Funktionen in früheren Studien selten untersucht. So auch in einer Meta-Analyse, welche angab, dass keine der angegebenen Studien eine mögliche Assoziation zwischen Alter und kognitiven Defiziten untersuchte. [124] Dieser Aspekt gilt es in weiteren Studien zu untersuchen. Des Weiteren zeigte sich in dieser Arbeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine Assoziation zwischen einem niedrigen C-Peptid und einer besseren motorischen Fertigkeit. Experimentelle Studien mit Ratten haben jedoch gezeigt, dass die subkutane Hinzugabe von C-Peptid vor oxidativen Stress und neuronalem Verlust im Hippocampus schützt. Die hierdurch verringerte Zellapoptose konnte der Entwicklung von kognitiven Defiziten entgegenwirken. [169, 170] Diese Erkenntnis steht konträr zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Es bedarf daher einer Untersuchung an einer größeren Population in Hinblick auf die Assoziation zwischen den C-Peptid-Spiegeln und motorischen Fertigkeiten.

4.2.4 Wortflüssigkeit

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, und ebenso im direkten Vergleich zwischen den zwei Diabetestypen, keinen Unterschied in der Wortflüssigkeit. Die Literatur zur

Wortflüssigkeit bei Diabetes ist widersprüchlich. In manchen Studien bestand kein Anhalt für eine verminderte Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [171, 172] Eine Studie zeigte hingegen, dass bereits bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einer Dauer der Erkrankung von unter 5 Jahren eine Volumenminderung im Hippocampus vorlag und diese Volumenminderung mit einer geringeren Wortflüssigkeit assoziiert war. [171] Auch fand sich in weiteren Studien eine verminderte Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Die teilnehmenden Patienten waren jedoch älter und wiesen eine längere Dauer der Erkrankung auf im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit. [76, 173, 174] Es zeigte sich insbesondere eine Assoziation zwischen der Dauer der Erkrankung und einer geringeren Wortflüssigkeit. [174] Eine Studie zeigte eine Assoziation zwischen einer Insulinresistenz und einer verminderten Wortflüssigkeit bei Frauen ohne einen Hinweis auf einen Diabetes mellitus Typ 2. Die Assoziation zeigte sich unabhängig von der Höhe des HbA_{1c}-Wertes. Dies unterstreicht den möglichen Einfluss der Insulinresistenz auf die Beeinträchtigung der Wortflüssigkeit. [175] Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine Assoziation zwischen einer Insulinresistenz und einer geringeren Wortflüssigkeit bei Menschen ohne einen Hinweis auf einen Diabetes mellitus und unabhängig vom Geschlecht. [176] In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei männlichen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Assoziation zwischen einer niedrigen kristallinen Intelligenz und einer geringeren Wortflüssigkeit. Eine Assoziation zwischen dem männlichen Geschlecht und einer geringeren Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurde in einer früheren Studie festgestellt. [177]

Diese Arbeit zeigte keinen Hinweis auf eine verminderte Wortflüssigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Eine Meta-Analyse stellte eine geringere Wortflüssigkeit bei Kindern mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und vermehrten Hypoglykämien fest im Vergleich zu Kindern mit weniger Hypoglykämien. [178] Eine weitere Studie zeigte eine verminderte Wortflüssigkeit bei jungen Erwachsenen mit einem Beginn der Erkrankung vor dem siebten Lebensjahr im Vergleich zu Patienten mit einem Beginn der Erkrankung nach dem siebten Lebensjahr. [179] Dies verdeutlicht den möglichen Einfluss des Zeitpunktes der Erkrankung auf die Wortflüssigkeit. Eine weitere Studie hingegen untersuchte Kinder bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 und zeigte bereits zu diesem Zeitpunkt eine verminderte Wortflüssigkeit. Des Weiteren stellte diese Studie fest, dass depressive

Symptome mit einer geringeren Wortflüssigkeit assoziiert waren. [180] Eine weitere Studie zeigte ebenfalls Defizite in der Wortflüssigkeit, allerdings bei sehr langer Dauer der Erkrankung (MW 41 Jahre). [181] In dieser Arbeit zeigte sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine Assoziation zwischen einem höheren Alter und einer besseren Wortflüssigkeit. In der Literatur findet sich eine Assoziation zwischen der Diabetesdauer sowie einem frühen Beginn der Erkrankung und einer geringeren Wortflüssigkeit. [179, 181] Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten in dieser Arbeit eine bessere Wortflüssigkeit als Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Hingegen zeigten frühere Studien an metabolisch gesunden Teilnehmern eine bessere Wortflüssigkeit bei Frauen als bei Männern. [182, 183]

4.2.5 Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine geringere Leistung im Bereich der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit als die Vergleichskohorte. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur. [184, 185] Eine niedrige kristalline Intelligenz und ein erhöhtes Alter waren in dieser Arbeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 mit einer geringeren Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert. Die Assoziation zwischen einem erhöhten Alter und einer geringeren Leistung wurde bereits in früheren Untersuchungen beschrieben. Ein Zusammenhang zwischen einer schlechteren metabolischen Einstellung und einer geringeren Aufmerksamkeit sowie einer geringeren Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde hingegen nicht festgestellt. [185] Eine weitere Studie zeigte eine verminderte Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer vorliegenden Major Depression im Vergleich zu einer metabolisch und psychisch gesunden Kontrollgruppe. [186] Zudem zeigte sich in einer Studie eine Assoziation zwischen einem erhöhten Alter, Nikotinkonsum sowie makrovaskulären Erkrankungen und einer verringerten Verarbeitungsgeschwindigkeit. Im Vergleich zu der Mehrzahl der Studien bestand in dieser Untersuchung eine kürzere Diabetesdauer von drei bis vier Jahren. [145] Ein Unterschied zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und der Vergleichskohorte sowie zwischen den beiden Diabetesformen zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen wird in der Literatur eine verminderte Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1

beschrieben. [124, 187, 188] Eine Studie zeigte eine Assoziation zwischen einer bestehenden Hypoglykämie und einer verminderten Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit. [189] Eine Studie an 150 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigte eine Assoziation zwischen einer langen Diabetesdauer sowie einem frühen Beginn der Erkrankung und einer verminderten Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Eine Assoziation mit einer unzureichenden metabolischen Einstellung oder mikrovaskulären Komplikationen zeigte sich für diese kognitiven Bereiche nicht. [161] Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten sich keine Assoziationen zwischen den untersuchten klinischen Parametern sowie der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Alle genannten früheren Studien haben gemeinsam, dass bei den Patienten eine deutlich längere Dauer der Erkrankung und ein höheres Alter im Vergleich zur vorliegenden Arbeit vorlagen. Eine Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten von Kindern mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigte ebenfalls eine verminderte Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit. In diesem Fall lag ein jüngeres Durchschnittsalter vor, jedoch ebenfalls eine Dauer der Erkrankung im Durchschnitt von 5,23 Jahren. Dies weist möglicherweise auf den Einfluss der Dauer der Erkrankung auf diese kognitive Fähigkeit hin. [190]

4.2.6 Exekutivfunktion

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Exekutivfunktion kein Unterschied zwischen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und der Vergleichskohorte. In der Literatur hingegen findet sich meist ein Defizit in der Exekutivfunktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [157, 191, 192] Eine Meta-Analyse, die 9.815 Typ-2-Diabetes-Patienten in die Analyse einbezog, zeigte eine verminderte Exekutivfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und zeigte zudem eine Assoziation zwischen der Dauer der Erkrankung und den Defiziten. Eine Assoziation zwischen Alter sowie Geschlecht und den kognitiven Fertigkeiten konnte nicht festgestellt werden. [191] Eine weitere Studie zeigte zudem eine Assoziation zwischen einer Depression und einer verminderten Exekutivfunktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [193] In der vorliegenden Arbeit wurde keine Assoziation zwischen klinischen Parametern und der Exekutivfunktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt.

Patienten mit einem Typ-1-Diabetes zeigten in dieser Untersuchung eine bessere Exekutivfunktion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. In der Literatur hingegen finden sich vorwiegend Hinweise auf eine verminderte Exekutivfunktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. [140, 162, 194] Die Dauer der Erkrankung war jedoch deutlich länger und die metabolische Einstellung schlechter im Vergleich zu dieser Arbeit. Ähnlich wie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 scheint die Dauer der Erkrankung eine sehr wichtige Rolle für die Entstehung der kognitiven Defizite in diesem Bereich zu spielen. [161] Eine Studie an Jugendlichen mit einem Typ-1-Diabetes zeigte keine Assoziation zwischen einem erhöhten HbA1c oder depressiven Symptomen und einer verminderten Exekutivfunktion. [195] In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer schlechteren metabolischen Einstellung und einer verminderten Exekutivfunktion bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes festgestellt werden. Eine niederländische Studie untersuchte verschiedene kognitive Bereiche, unter anderem die Exekutivfunktion, bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Im direkten Vergleich zwischen den beiden Diabetesformen zeigte sich kein Unterschied in der Exekutivfunktion, jedoch zeigte sich bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes in der MRT bereits eine größere kortikale Atrophie und vermehrt Läsionen der weißen Gehirnsubstanz. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiesen eine Dauer der Erkrankung im Mittel von 34 Jahren und ein HbA1c im Mittel von 7,7% auf. Im Vergleich hierzu hatten die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Dauer der Erkrankung im Mittel von 7,2 Jahren und ein niedrigeres HbA1c im Mittel von 6,9%. Dies zeigt wiederum, dass bei deutlich längerer Dauer der Erkrankung Patienten mit einem Typ-1-Diabetes ähnliche kognitive Fähigkeiten wie Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einem kürzeren Diabetesverlauf aufweisen. Bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes bestanden jedoch deutlich mehr makrovaskuläre Komplikationen, Arteriosklerose und eine arterielle Hypertonie im Vergleich zu den Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Dies könnten mögliche Gründe für die zerebralen Veränderungen und die damit einhergehenden kognitiven Einschränkungen sein. [196]

4.2.7 Visuelle Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und geistige Flexibilität

In dieser Arbeit zeigten die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 keine Defizite im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

(*Trail-Making-Test A*) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Diabetesformen. Zwei frühere Studien zeigten ebenfalls keine verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Im Vergleich zu einer Reihe von anderen Studien war eine Dauer der Erkrankung von nur 3-4 Jahren bzw. 6 Jahren angegeben und es lag eine gute metabolische Einstellung vor. Eine Assoziation zwischen einem hohen HbA1c und einer geringeren Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde nicht festgestellt. [145, 197] Eine Studie zeigte eine Assoziation zwischen einer verminderten Verarbeitungsgeschwindigkeit und Nikotinkonsum sowie makrovaskulären Ereignissen. [145] In der Literatur finden sich aber auch Studien ohne einen Anhalt für eine verminderte visuelle Aufmerksamkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. [198] In dieser Arbeit zeigte sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Assoziation zwischen einer geringeren visuellen Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit und einem höherem HbA1c, einem höheren Alter sowie einer geringeren Nüchternblutglukose. Das widersprüchliche Ergebnis mit einem höheren HbA1c und einer geringeren Nüchternblutglukose sollte in einer zukünftigen Studie mit einer größeren Teilnehmerzahl erneut untersucht werden. Zudem ist die Nüchternblutglukose ein tagesaktueller Wert und kann somit Schwankungen unterliegen und das HbA1c hingegen spiegelt den Glukoseverlauf der vergangenen 2-3 Monate wider.

Eine Meta-Analyse fasste unter anderem Defizite im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zusammen. Ein großer Unterschied zwischen den in der Meta-Analyse erfassten Studien und der vorliegenden Arbeit ist eine deutlich längere Dauer der Erkrankung sowie eine schlechtere metabolische Einstellung. Es wurde eine Assoziation zwischen mikrovaskulären Folgeerkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) sowie einem frühen Beginn der Erkrankung und einer verminderten kognitiven Leistung festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien oder einem erhöhten HbA1c und kognitiven Defiziten konnte in dieser Meta-Analyse nicht bestätigt werden. [124] Eine weitere Studie zeigte hingegen einen Zusammenhang zwischen vermehrten Hypoglykämien und einer verminderten Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. In dieser Untersuchung war eine durchschnittliche Dauer der Erkrankung von 38 Jahren angegeben. [199] In der vorliegenden Arbeit zeigte sich

lediglich eine niedrige kristalline Intelligenz bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 mit einem schlechteren Ergebnis im *TMT-A* assoziiert.

Im Bereich der geistigen Flexibilität (*Trail-Making-Test B*) zeigten die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 dieser Arbeit ebenfalls kein Defizit im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Eine Meta-Analyse von mehr als 60 Studien zeigte eine verminderte geistige Flexibilität bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Auch in diesem Fall bestand im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit eine meist deutlich längere Dauer der Erkrankung. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen einem höherem Alter und einer geringeren geistigen Flexibilität. [191] Diese Assoziation zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls. Zudem war ein niedrigeres C-Peptid mit einer geringeren Leistung im *TMT-B* assoziiert. Eine Meta-Analyse zu kognitiven Defiziten bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ergab einen Hinweis auf eine verminderte geistige Flexibilität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Bei den einbezogenen Studien bestand bei den teilnehmenden Patientinnen und Patienten eine deutlich längere Dauer der Erkrankung und zumeist ein höheres HbA1c im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit. Allerdings lag bei dem Großteil der Studien nur eine begrenzte Teilnehmerzahl von weniger 50 Patienten vor. Es fand sich eine Assoziation zwischen einer geringeren kognitiven Leistung und mikrovaskulären Folgeerkrankungen (Retinopathie, Neuropathie). [124] Für die Ergebnisse im *TMT-B* zeigte sich bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in der vorliegenden Arbeit keine Assoziation mit den verschiedenen klinischen Parametern.

4.2.8 Soziale Kognition

Eine Einschränkung in der sozialen Kognition ist insbesondere bei psychiatrischen Erkrankungen wie etwa der Schizophrenie und dem Autismus bekannt. [200, 201] In der vorliegenden Arbeit zeigten sowohl die Patienten mit einem Typ-1-Diabetes als auch die Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine eingeschränkte soziale Kognition im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Unterschied zwischen den beiden Diabetesformen lag nicht vor. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Studien zu diesem Thema. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass der Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 möglicherweise Einfluss auf die soziale Kognition haben und es bedarf daher in diesem Bereich der Kognition weiteren Untersuchungen. Lediglich eine Studie untersuchte

Patienten mit einem Typ-2-Diabetes bezüglich ihrer Eigenschaften der Gesichtsausdruckserkennung. In diesem Fall wurden allerdings nur drei illustrierte Gesichter mit den Emotionen neutral, glücklich und traurig gezeigt. Die Studie ergab, dass Patienten mit einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe nur verzögert die verschiedenen Emotionen in den illustrierten Gesichtern wahrnahmen. [202]

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 bestanden zu dem Diagnosezeitpunkt Defizite in verbalem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und der sozialen Kognition, die insbesondere mit einer geringeren kristallinen Intelligenz assoziiert waren. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe lediglich ein Defizit im Bereich der sozialen Kognition. Bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes stellten ein höherer BMI, eine niedrigere kristalline Intelligenz und das weibliche Geschlecht Risikofaktoren für ein reduziertes verbales Gedächtnis dar. Insgesamt zeigten sich in dieser Arbeit nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Diabetesformen und der gesunden Kontrollgruppe in den verschiedenen kognitiven Bereichen im Vergleich zur Literatur. Eine mögliche Erklärung ist die gute metabolische Einstellung, die kurze Dauer der Erkrankung und das junge Durchschnittsalter der Patienten dieser Arbeit.

Dennoch weist die vorliegende Arbeit daraufhin, dass bereits bei kürzlich diagnostizierten Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 kognitive Defizite bestehen. Daher ist es wichtig, dass kognitive Defizite als frühzeitige Komplikation des Diabetes mellitus sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag mehr Aufmerksamkeit erhalten. In zukünftigen prospektiven Studien gilt es, die Zusammenhänge zwischen möglichen Risikofaktoren und Veränderungen in den kognitiven Funktionen an größeren Patientenkollektiven zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Karamanou, M., et al., Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*, 2016. 7(1): p. 1-7.
2. American Diabetes Association Professional Practice, C., 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2022. 45(Suppl 1): p. S17-S38.
3. Wild, S., et al., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004. 27(5): p. 1047-53.
4. Whiting, D.R., et al., IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 94(3): p. 311-21.
5. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. 87(1): p. 4-14.
6. Zhang, P., et al., Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. 87(3): p. 293-301.
7. Schauer, I.E., et al., Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*, 2011. 60(1): p. 306-14.
8. Perseghin, G., et al., Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. 285(6): p. E1174-81.
9. Dabelea, D., et al., Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*, 2014. 133(4): p. e938-45.
10. Akerblom, H.K., et al., Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet*, 2002. 115(1): p. 18-29.
11. Steck, A.K. and M.J. Rewers, Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*, 2011. 57(2): p. 176-85.
12. Zeyda, M. and T.M. Stulnig, Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology*, 2009. 55(4): p. 379-86.
13. Raghavan, S., et al., Metabolic factors and genetic risk mediate familial type 2 diabetes risk in the Framingham Heart Study. *Diabetologia*, 2015. 58(5): p. 988-96.

14. Bo, S., et al., Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2000. 17(7): p. 538-42.
15. Molyneaux, L., M. Constantino, and D. Yue, Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2004. 6(3): p. 187-94.
16. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas Tenth Edition*. 2021.
17. Li, G., et al., The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 2008. 371(9626): p. 1783-9.
18. Lindstrom, J., et al., Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006. 368(9548): p. 1673-9.
19. Resnikoff, S., et al., Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*, 2004. 82(11): p. 844-51.
20. Klein, R., et al., The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102(4): p. 520-6.
21. Klein, R., et al., The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102(4): p. 527-32.
22. Diabetes Control Complications Trial Research Group, et al., The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 977-86.
23. UKPDS Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 837-53.
24. American Diabetes Association Professional Practice, C., et al., 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2022. 45(Suppl 1): p. S185-S194.
25. Lok, C.E., et al., The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(12): p. 3098-103.

26. Chang, Y.T., et al., Diabetes and end-stage renal disease synergistically contribute to increased incidence of cardiovascular events: a nationwide follow-up study during 1998-2009. *Diabetes Care*, 2014. 37(1): p. 277-85.
27. American Diabetes Association Professional Practice, C., et al., 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2022. 45(Suppl 1): p. S175-S184.
28. Feldman, E.L., et al., Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 41.
29. Boulton, A.J., et al., Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005. 28(4): p. 956-62.
30. Bundesärztekammer. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften., Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter–Langfassung, 1. Auflage. Version 4. . 2011.
31. Al-Rubeaan, K., et al., Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015. 10(5): p. e0124446.
32. Emerging Risk Factors, C., et al., Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010. 375(9733): p. 2215-22.
33. 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.
34. Khaw, K.T., et al., Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*, 2001. 322(7277): p. 15-8.
35. Standl, E., et al., Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*, 1996. 39(12): p. 1540-5.
36. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(8): p. 634-47.
37. Nathan, D.M., et al., Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005. 353(25): p. 2643-53.

38. Böhm, B.O., Deutsche Diabetes Gesellschaft, S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018.
39. Waldhausl, W., et al., Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia*, 1979. 17(4): p. 221-7.
40. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 977-86.
41. Landgraf, R., et al., Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2022. 17(S 02): p. S159-S204.
42. Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010. 363(15): p. 1410-8.
43. Goto, A., et al., Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 2013. 347: p. f4533.
44. Wright, R.J. and B.M. Frier, Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*, 2008. 24(5): p. 353-63.
45. UK Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, 1998. 352(9131): p. 854-865.
46. Advance Collaborative Group, et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2560-72.
47. Monami, M., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15(2): p. 112-20.
48. Vallon, V., The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*, 2015. 66: p. 255-70.
49. Seidu, S., et al., SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*, 2018. 12(3): p. 265-283.
50. Usman, M.S., et al., Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2018. 25(5): p. 495-502.

51. Puckrin, R., et al., SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*, 2018. 55(5): p. 503-514.
52. Monami, M., et al., Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. 130: p. 53-60.
53. 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.
54. 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.
55. Ryan, C.M., et al., Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia*, 1993. 36(4): p. 329-34.
56. Miles, W. and H. Root, Psychologic tests applied to diabetic patients. *Archives of Internal Medicine*, 1922. 30(6): p. 767-777.
57. Ott, A., et al., Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 1996. 39(11): p. 1392-7.
58. Alzheimer's, A., 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2014. 10(2): p. e47-92.
59. Biessels, G.J., et al., Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006. 5(1): p. 64-74.
60. Yaffe, K., et al., Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*, 2012. 69(9): p. 1170-5.
61. Gispen, W.H. and G.J. Biessels, Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci*, 2000. 23(11): p. 542-9.
62. Tatemichi, T.K., et al., Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(2): p. 202-7.
63. Aye, T., et al., The feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes Care*, 2011. 34(7): p. 1458-62.

64. Bale, R.N., Brain damage in diabetes mellitus. *Br J Psychiatry*, 1973. 122(568): p. 337-41.
65. Whitmer, R.A., et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009. 301(15): p. 1565-72.
66. Lin, C.H. and W.H. Sheu, Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med*, 2013. 273(1): p. 102-10.
67. Punthakee, Z., et al., Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*, 2012. 35(4): p. 787-93.
68. Diabetes, C., et al., Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*, 2007. 356(18): p. 1842-52.
69. Brownlee, M., Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 813-20.
70. Shao, B. and U. Bayraktutan, Hyperglycaemia promotes human brain microvascular endothelial cell apoptosis via induction of protein kinase C- α and prooxidant enzyme NADPH oxidase. *Redox Biol*, 2014. 2: p. 694-701.
71. Kerti, L., et al., Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*, 2013. 81(20): p. 1746-52.
72. Squire, L.R., Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 1992. 99(2): p. 195-231.
73. Weinstein, G., et al., Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology*, 2015. 84(23): p. 2329-37.
74. Manschot, S.M., et al., Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006. 55(4): p. 1106-13.
75. Ebady, S.A., M.A. Arami, and M.H. Shafiqh, Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008. 82(3): p. 305-9.
76. Rawlings, A.M., et al., Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2014. 161(11): p. 785-93.
77. 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.

78. Bruehl, H., et al., Cognitive impairment in nondiabetic middle-aged and older adults is associated with insulin resistance. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010. 32(5): p. 487-93.
79. Schrijvers, E.M., et al., Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*, 2010. 75(22): p. 1982-7.
80. Luchsinger, J.A., et al., Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004. 63(7): p. 1187-92.
81. Hak, A.E., et al., Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(9): p. 4398-405.
82. Marioni, R.E., et al., Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*, 2010. 59(3): p. 710-3.
83. Fillit, H., et al., Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1991. 129(2): p. 318-20.
84. Griffin, W.S., et al., Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(19): p. 7611-5.
85. Hong, M. and V.M. Lee, Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem*, 1997. 272(31): p. 19547-53.
86. Pandini, G., et al., Insulin has multiple antiamyloidogenic effects on human neuronal cells. *Endocrinology*, 2013. 154(1): p. 375-87.
87. Ryan, C., A. Vega, and A. Drash, Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics*, 1985. 75(5): p. 921-7.
88. Schmechel, D.E., et al., Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(20): p. 9649-53.
89. Peila, R., et al., Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 2002. 51(4): p. 1256-62.
90. Irie, F., et al., Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*, 2008. 65(1): p. 89-93.

91. Hugnenschmidt, C.E., et al., The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*, 2014. 37(12): p. 3244-52.
92. Ding, J., et al., Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*, 2010. 59(11): p. 2883-9.
93. 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.
94. Lu, X., et al., Correlation Between Diabetic Cognitive Impairment and Diabetic Retinopathy in Patients With T2DM by (1)H-MRS. *Front Neurol*, 2019. 10: p. 1068.
95. Tsai, G. and J.T. Coyle, N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol*, 1995. 46(5): p. 531-40.
96. Verhave, J.C., et al., An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl*, 2004(92): p. S18-21.
97. Kurella Tamura, M., et al., Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2011. 58(5): p. 756-63.
98. Joosten, H., et al., Association of cognitive function with albuminuria and eGFR in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(6): p. 1400-9.
99. Barzilay, J.I., et al., Albuminuria and cognitive decline in people with diabetes and normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8(11): p. 1907-14.
100. Palmer, N.D., et al., Kidney disease and cognitive function: African American-diabetes heart study MIND. *Am J Nephrol*, 2014. 40(3): p. 200-7.
101. Weiner, D.E., et al., Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(3): p. 438-47.
102. Vermeer, S.E., et al., Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 2003. 348(13): p. 1215-22.
103. Vermeer, S.E., et al., Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2003. 34(5): p. 1126-9.

104. Debette, S. and H.S. Markus, The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010. 341: p. c3666.
105. Prins, N.D. and P. Scheltens, White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11(3): p. 157-65.
106. Gouw, A.A., et al., Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(2): p. 126-35.
107. Selvarajah, D., et al., Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 2014. 37(6): p. 1681-8.
108. Eaton, S.E., et al., Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*, 2001. 358(9275): p. 35-6.
109. Selvarajah, D., et al., Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 2006. 29(12): p. 2664-9.
110. Gul, C.B., et al., Relationship between glycemic control, microalbuminuria and cognitive functions in elderly type 2 diabetic patients. *Ren Fail*, 2014. 36(8): p. 1258-62.
111. Rucker, J.L., et al., Adults with diabetic peripheral neuropathy exhibit impairments in multitasking and other executive functions. *J Neurol Phys Ther*, 2014. 38(2): p. 104-10.
112. Putaala, J., et al., Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology*, 2011. 76(21): p. 1831-7.
113. Tatemichi, T.K., et al., Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*, 1992. 42(6): p. 1185-93.
114. Tatemichi, T.K., et al., Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology*, 1994. 44(10): p. 1885-91.
115. Mezuk, B., et al., Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2008. 31(12): p. 2383-90.
116. Strine, T.W., et al., The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008. 30(2): p. 127-37.

117. Okamura, F., et al., Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism*, 2000. 49(10): p. 1255-60.
118. Barnes, D.E., et al., Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(3): p. 273-9.
119. Sheline, Y.I., et al., Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry*, 2008. 165(4): p. 524-32.
120. Goldney, R.D., et al., Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*, 2004. 27(5): p. 1066-70.
121. de Groot, M., et al., Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2001. 63(4): p. 619-30.
122. Lin, E.H., et al., Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2010. 33(2): p. 264-9.
123. Doyle, T.A., et al., Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Psychosom Res*, 2013. 75(5): p. 419-24.
124. 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.
125. Lyoo, I.K., et al., Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(8): p. 878-87.
126. Tiehuis, A.M., et al., Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2008. 51(7): p. 1321-6.
127. van Harten, B., et al., Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing*, 2007. 36(2): p. 164-70.
128. Perlmutter, L.C., et al., Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med*, 1984. 77(6): p. 1043-8.
129. Mo, F., et al., Prevalence of diabetes and cardiovascular comorbidity in the Canadian Community Health Survey 2002-2003. *The Scientific World Journal*, 2006. 6: p. 96-105.
130. Szendroedi, J., et al., Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol*, 2016. 15: p. 59.

131. 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.
132. 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.
133. Shallice, T., Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1982. 298(1089): p. 199-209.
134. Tombaugh, T.N., Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 2004. 19(2): p. 203-14.
135. Bowie, C.R. and P.D. Harvey, Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*, 2006. 1(5): p. 2277-81.
136. Arbuthnott, K. and J. Frank, Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2000. 22(4): p. 518-28.
137. Reitan, R.M., The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*, 1955. 19(5): p. 393-4.
138. Lehrl, S., Mehrfachwahl- Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 2005, Balingen: Splitter Verlag.
139. Ekman P, F.W., Pictures of Facial Affect. . Consulting Psychologists Press, 1976.
140. Tonoli, C., et al., Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes*, 2014. 6(6): p. 499-513.
141. Anderson, E.L., et al., Education, intelligence and Alzheimer's disease: evidence from a multivariable two-sample Mendelian randomization study. *International journal of epidemiology*, 2020. 49(4): p. 1163-1172.
142. McCrimmon, R.J., C.M. Ryan, and B.M. Frier, Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*, 2012. 379(9833): p. 2291-9.
143. 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.
144. Okereke, O.I., et al., Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(6): p. 1028-36.

145. Ruis, C., et al., Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1261-5.
146. 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.
147. Gunstad, J., et al., Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eat Weight Disord*, 2006. 11(1): p. e15-9.
148. van Gemert, T., et al., Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*, 2018. 2018: p. 1470476.
149. Bruehl, H., et al., Obese Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus Have Hippocampal and Frontal Lobe Volume Reductions. *Neurosci Med*, 2011. 2(1): p. 34-42.
150. Raji, C.A., et al., Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*, 2010. 31(3): p. 353-64.
151. Devinsky, O., M.J. Morrell, and B.A. Vogt, Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995. 118 (Pt 1): p. 279-306.
152. Ghetti, S., et al., Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2010. 156(1): p. 109-14.
153. Garcia-Segura, L.M., I. Azcoitia, and L.L. DonCarlos, Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*, 2001. 63(1): p. 29-60.
154. von Bothmer, M.I. and B. Fridlund, Gender differences in health habits and in motivation for a healthy lifestyle among Swedish university students. *Nurs Health Sci*, 2005. 7(2): p. 107-18.
155. Chen, Y., et al., Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014. 37(12): p. 3157-63.
156. Sadanand, S., R. Balachandar, and S. Bharath, Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016. 32(2): p. 132-42.
157. Pelimanni, E. and M. Jehkonen, Type 2 Diabetes and Cognitive Functions in Middle Age: A Meta-Analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 2019. 25(2): p. 215-229.
158. Ryan, C.M., et al., Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(2): p. 345-51.

159. 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.
160. Brady, C.C., et al., Obese adolescents with type 2 diabetes perform worse than controls on cognitive and behavioral assessments. *Pediatr Diabetes*, 2017. 18(4): p. 297-303.
161. Brismar, T., et al., Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007. 32(8-10): p. 1041-51.
162. Broadley, M.M., M.J. White, and B. Andrew, A Systematic Review and Meta-analysis of Executive Function Performance in Type 1 Diabetes Mellitus. *Psychosom Med*, 2017. 79(6): p. 684-696.
163. Espeland, M.A., et al., Cognitive function and fine motor speed in older women with diabetes mellitus: results from the women's health initiative study of cognitive aging. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011. 20(10): p. 1435-43.
164. Hershey, T., et al., Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care*, 1999. 22(8): p. 1318-24.
165. van Duinkerken, E., et al., Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with long-standing type 1 diabetes with and without microvascular complications: a magnetoencephalography study. *Diabetes*, 2009. 58(10): p. 2335-43.
166. Ryan, C.M., et al., Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1992. 41(1): p. 107-13.
167. Jacobson, A.M., et al., Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia*, 2011. 54(2): p. 245-255.
168. Bade-White, P.A. and J.E. Obrzut, The Neurocognitive Effects of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Young Adults With and Without Hypoglycemia. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 2009. 21(5): p. 425-440.
169. Sima, A.A., et al., Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-Peptide. *Rev Diabet Stud*, 2009. 6(3): p. 211-22.

170. Sima, A.A. and Z.G. Li, The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes*, 2005. 54(5): p. 1497-505.
171. Lee, S., et al., Hippocampal subregional alterations and verbal fluency in the early stage of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Neurosci*, 2021. 54(10): p. 7550-7559.
172. Perlmutter, L.C., et al., Age and diabetes related changes in verbal fluency. *Exp Aging Res*, 1987. 13(1-2): p. 9-14.
173. Callisaya, M.L., et al., Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*, 2019. 62(3): p. 448-458.
174. Logroscino, G., J.H. Kang, and F. Grodstein, Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ*, 2004. 328(7439): p. 548.
175. Ekblad, L.L., et al., Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women. *Diabetologia*, 2015. 58(11): p. 2545-53.
176. Benedict, C., et al., Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in the elderly. *Diabetes Care*, 2012. 35(3): p. 488-94.
177. Guerrero-Berroa, E., et al., Age, gender, and education are associated with cognitive performance in an older Israeli sample with type 2 diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014. 29(3): p. 299-309.
178. Blasetti, A., et al., The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol*, 2011. 26(11): p. 1383-91.
179. Ferguson, S.C., et al., Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*, 2005. 28(6): p. 1431-7.
180. Schwartz, D.D., M.E. Axelrad, and B.J. Anderson, Neurocognitive functioning in children and adolescents at the time of type 1 diabetes diagnosis: associations with glycemic control 1 year after diagnosis. *Diabetes Care*, 2014. 37(9): p. 2475-82.
181. Nunley, K.A., et al., Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38(9): p. 1768-76.

182. Bolla, K.I., et al., Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy elderly. *J Clin Psychol*, 1990. 46(5): p. 623-8.
183. Weiss, E.M., et al., Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *J Int Neuropsychol Soc*, 2006. 12(4): p. 502-9.
184. 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.
185. Takeuchi, A., et al., Characteristics of neuropsychological functions in inpatients with poorly-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2012. 3(3): p. 325-30.
186. Watari, K., et al., Cognitive function in adults with type 2 diabetes and major depression. *Arch Clin Neuropsychol*, 2006. 21(8): p. 787-96.
187. van Dijk, M., et al., Impaired sustained attention in adult patients with type 1 diabetes is related to diabetes per se. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. 30(2): p. 132-9.
188. Brands, A.M., et al., Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1800-6.
189. McAulay, V., et al., Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2006. 23(1): p. 26-31.
190. Gaudieri, P.A., et al., Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2008. 31(9): p. 1892-7.
191. Vincent, C. and P.A. Hall, Executive Function in Adults With Type 2 Diabetes: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med*, 2015. 77(6): p. 631-42.
192. van Eersel, M.E., et al., The interaction of age and type 2 diabetes on executive function and memory in persons aged 35 years or older. *PLoS One*, 2013. 8(12): p. e82991.
193. Guerrero-Berroa, E., et al., Depressive Symptoms Are Associated with Cognitive Function in the Elderly with Type 2 Diabetes. *J Alzheimers Dis*, 2018. 65(2): p. 683-692.
194. Musen, G., et al., Cognitive Function Deficits Associated With Long-Duration Type 1 Diabetes and Vascular Complications. *Diabetes Care*, 2018. 41(8): p. 1749-1756.

195. Perez, K.M., et al., Executive Function in Adolescents With Type 1 Diabetes: Relationship to Adherence, Glycemic Control, and Psychosocial Outcomes. *J Pediatr Psychol*, 2017. 42(6): p. 636-646.
196. Brands, A.M., et al., Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007. 23(5): p. 343-50.
197. Cosway, R., et al., Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2001. 18(10): p. 803-10.
198. Asimakopoulou, K.G., S.E. Hampson, and N.J. Morrish, Neuropsychological functioning in older people with type 2 diabetes: the effect of controlling for confounding factors. *Diabet Med*, 2002. 19(4): p. 311-6.
199. Duinkerken, E., et al., Cognition in older patients with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59(3): p. 563-5.
200. Holdnack, J., G. Goldstein, and L. Drozdick, Social perception and WAIS-IV Performance in adolescents and adults diagnosed with Asperger's Syndrome and Autism. *Assessment*, 2011. 18(2): p. 192-200.
201. Green, M.F., W.P. Horan, and J. Lee, Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2015. 16(10): p. 620-31.
202. Hou, D., et al., Facial expression recognition in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med*, 2019. 7(22): p. 654.