

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Welche modifizierbaren Risikofaktoren hängen mit kognitiven Störungen und neurodegenerativen Erkrankungen bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zusammen? Ein systematisches Literaturreview mit Meta-Analyse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Frederik Georg Maximilian Pinger
aus Köln, Deutschland

promoviert am 16. Mai 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. sc. hum. U.F. Mons
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Univ.-Prof. Dr. Ute Mons

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden durch mich aus Literatur extrahiert, die über die Datenbanken Pub Med und Web of Science herausgesucht wurden. Neben der Literaturrecherche habe ich das Abstractscreening, das darauffolgende Volltextscreening sowie die Extraktion der Datensätze mit Hilfe eines von mir erstellten Datenprotokolls selbstständig durchgeführt. Zusätzlich wurden die Studien von mir auf ihre Qualität mittels einer modifizierten Newcastle Ottawa Scale überprüft. Zur Qualitätsbewertung führte Ute Mons parallel und unabhängig Volltextscreening, Datenextraktion sowie Qualitätsbewertung durch. Nach Abgleich der Ergebnisse wurden die finalen Daten durch mich mit Hilfe des Softwareprogramms RevMan ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe, und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.01.2024

Danksagung

Mein tiefer Dank gilt Frau Prof. Dr. Mons, die mir die Möglichkeit gegeben hat, über ein hochinteressantes und praxisnahes Thema eine Dissertation zu verfassen. Unsere Gespräche und Diskussionen wurden auf einer sehr wertschätzenden, konstruktiven und auf gegenseitigem Respekt basierenden Ebene geführt.

Insbesondere danke ich ihr, für eine durchgehend intensive, professionelle und exzellente Betreuung.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
Fragestellungen und Ziel der Arbeit	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
4. ERGEBNISSE	20
4.1. Ergebnisse zu den Risikofaktoren BMI und Hüftumfang	25
4.2. Ergebnisse zum Risikofaktor Rauchen	37
4.3. Ergebnisse zum Risikofaktor Alkohol	41
4.4. Studienqualität	45
5. DISKUSSION	47
5.1. BMI und Hüftumfang	47
5.2. Rauchen	51
5.3. Alkohol	53
5.4. Limitationen und Stärken	54
5.5. Implikationen und Schlussfolgerungen	55

6.	LITERATURVERZEICHNIS	57
7.	ANHANG	62
7.1.	Abbildungsverzeichnis	62
7.2.	Tabellenverzeichnis	62
7.3.	Modifizierte Newcastle Ottawa Scale	63

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BVFT	Borkowski Verbal Fluency Test
CDR	Clinical dementia rating
COGRT	Cognitive Reaction Time
CRT	Choice Reaction Time
DSC	Digit Symbol Coding
DSP backward	Digit Span backward
DSP forward	Digit Span forward
DSST	Digit Symbol Substitution Test
DSYM	Digit Symbol Subtest
GLUT-4	Glucosetransporter – 4
HDS-R	Revised Hasegawa Dementia Scale
LM	Logisches Gedächtnis
LNS	Letter-Number Sequencing
MCI	Mild Cognitive Impairment
MHVS	Mill Hill-Wortschatz-Skala
MMSE	Mini Mental Status Examination
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SCWT-C	Stroop Color Word Test
TICS	Telephone Interview for Cognitive Status
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail-Making Test-A
TMT-B	Trail-Making Test-B
Typ 2 DM	Typ 2 Diabetes mellitus
WAIS	The Wechsler Adult Intelligence Scale
WC	Waist Circumference
WHR	Waist to hip ratio
WtHR	Waist to height ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Fragestellung, welche modifizierbaren und lebensstilbezogenen Risikofaktoren mit dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen bei Personen mit einem Typ 2 Diabetes mellitus zusammenhängen. Hierzu wurde ein systematisches Review mit Meta-Analyse erstellt.

Nach Abschluss einer systematischen Suche ließen sich 27 Studien identifizieren von denen 14 in die Meta-Analyse eingeschlossen werden konnten. Die Ergebnisse der restlichen Studien wurden narrativ berichtet.

Es konnten 17 Meta-Analysen zu den Risikofaktoren BMI, Hüftumfang, Rauchen und Alkohol erstellt werden. Die Outcomes umfassten Demenz, Mild Cognitive Impairment (MCI) und die Ergebnisse von Tests zur Detektion neurodegenerativer Erkrankungen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen zeigten, dass ein erhöhtes Demenzrisiko bei Untergewicht vorliegt, Übergewicht und Adipositas hingegen erwiesen sich als protektive Faktoren. Ein erhöhter Hüftumfang ging dagegen mit verminderter kognitiver Funktion einher. Es wurde deutlich, dass Rauchen ebenfalls ein Risikofaktor für die Demenz ist jedoch nicht für das Auftreten von MCI. Zusätzlich konnte weder ein vermehrtes noch ein verringertes Auftreten bei Demenz in Abhängigkeit von Alkoholkonsum und Demenz beobachtet werden, jedoch wiesen die Daten darauf hin, dass sich mit Alkoholkonsum ein vermindertes Auftreten von MCI zeigte.

Aufgrund der begrenzten Datenmengen sowie der eher unterdurchschnittlichen Studienqualität der einzelnen Studien kann keine eindeutige Aussage über mögliche Risikofaktoren getroffen werden. Studien und andere Meta-Analysen zu den genannten Risikofaktoren im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung zeigten teils ähnliche Ergebnisse jedoch auch unterschiedliche.

Es bedarf weiterer hochwertiger Studien um eindeutig feststellen zu können, welche modifizierbaren Risikofaktoren mit kognitiven Störungen und neurodegenerativen Erkrankungen zusammenhängen.

2. Einleitung

Diabetes umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel charakterisiert sind¹. Dabei ist der Typ 2 Diabetes mellitus (Typ 2 DM) mit Abstand die häufigste Diabetesform mit bis zu 90 % der Betroffenen².

Im Jahr 2011 konnte eine Prävalenz für den Typ 2 DM in Deutschland von 7,5 % ermittelt werden. Die Inzidenz lag dabei über alle Altersgruppen hinweg bei 1,0 %³.

Bei gleichbleibender Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen würde man aufgrund der demographischen Alterung eine steigende Zahl von bis zu 1,4 Millionen mehr Erkrankten bis 2040 erwarten. Dies wäre ein Anstieg um 21 % auf 8,3 Millionen Menschen mit Typ 2 DM.

Unter der Annahme sinkender Mortalität sowie gleichzeitigem Anstieg der Inzidenz würden laut Schätzungen 3,8 bis 5,4 Millionen mehr Menschen an Typ 2 DM bis 2040 in Deutschland erkrankt sein, was einem prozentualen Anstieg von 54 % bzw. 77 % entspräche⁴.

Die Prävalenz des Typ 2 DM bei den 18 bis 79 jährigen Personen liegt bei 7,2 % (Frauen 7,4 %, Männer 7,0 %) laut Daten des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2013⁵. Es konnte eine deutliche Zunahme in den letzten Jahren in allen Altersbereichen auf Bundesebene beobachtet werden⁶.

Zudem existieren regionale Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland mit einer Prävalenz im Osten Deutschlands von 11,6 % und im Westen 8,9 %⁷.

Das endogene Hormon Insulin ist neben Glukagon und Somatostatin einer der zentralen Bestandteile des Zuckerstoffwechsels. Insulin ist dabei essenziell für den Transport von Zucker aus dem Blutkreislauf in die Zelle. Produziert werden die genannten Hormone in den Langerhans'schen Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse⁸.

Beim Typ 2 DM sind in der Frühphase der Erkrankung ein erhöhter Insulinspiegel und eine Resistenz der Zellen auf das Insulin vorhanden (verminderte Wirkung des Insulins auf die Zielzellen). Im Verlauf der Erkrankung nehmen die Insulinspiegel im Plasma ab. Die Folge ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel⁹.

Die Erkrankung tritt hierbei meist vor den Symptomen auf.

Die Folgen der erhöhten Blutzuckerspiegel sind makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen⁹.

Das Krankheitsbild bei Typ 2 DM ist durch modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren multifaktoriell bedingt.

Zwei bedeutsame modifizierbare Risikofaktoren sind u.a. Adipositas und vermehrtes viszerales Fettgewebe¹⁰. Studien konnten zeigen, dass durch eine Reduktion von Adipositas die Entstehung von Typ 2 DM verhindert werden konnte¹¹. Übergewicht betrifft fast doppelt so viele Personen in den unteren sozialen Schichten als in den oberen¹².

In Deutschland weisen 60 % der Erwachsenen (67 % der Männer und 53 % der Frauen) zwischen 18 und 79 Jahren ein erhöhtes Körpergewicht auf. Hierbei zeigt sich eine Abnahme der Prävalenz mit steigendem sozioökonomischem Status¹³.

Ein weiterer Risikofaktor bei der Entstehung des Typ 2 DM ist die körperliche Inaktivität¹⁴. Laut Daten aus dem Jahr 2014/2015 bewegen sich mehr als die Hälfte der Deutschen weniger als die empfohlenen 2,5 Stunden pro Woche (Empfehlung der WHO 120 bis 150 Minuten pro Woche)¹⁴. Bewegung hingegen hat einen positiven Effekt auf den Blutzucker. Die Blutzuckersenkung bei vermehrter körperlicher Aktivität erklärt sich dabei durch eine vermehrte Expression von GLUT-4-Transportern sowie eine verstärkte Insulinsensitivität⁹. Ein weiterer bedeutsamer modifizierbarer Risikofaktor ist das Rauchen¹⁵.

Laut Statistischem Bundesamt gaben im Jahr 2021 bei einer Auswertung insgesamt 18,9 % der Personen an, gelegentlich oder regelmäßig zu rauchen. Dabei sagten 22,3 % der Männer und 15,7 % der Frauen aus, zu rauchen¹⁶.

Trotz Rückgang der Prävalenz in den letzten 20 Jahren ist das Rauchen weiterhin ein bedeutsamer modifizierbarer und vermeidbarer Risikofaktor. Hierbei zeigt sich ein höherer Anteil von Rauchern in den unteren Bildungsschichten. Zusätzlich kann man auch regionale Unterschiede beobachten. Ein höherer Anteil an rauchenden Personen findet sich im Norden als Süden und Osten als Westen Deutschlands¹⁷.

Hierbei zeigt sich ebenfalls ein deutlich höherer Raucheranteil unter Personen mit einem niedrigen Bildungsniveau¹⁷.

Neben den modifizierbaren existieren auch nicht-modifizierbare Risikofaktoren. Bedeutend sind genetische Ursachen. So zeigen Studien, dass u.a. Kinder von Verwandten, die an Typ 2 DM erkrankt sind, ein höheres Risiko haben, ebenfalls zu erkranken¹⁸.

Bereits im Jugendalter ist bei diesen Kindern eine erhöhte Insulinresistenz nachweisbar⁹.

Für die Entstehung von Folgeerkrankungen ist die Diabetesdauer einer der bedeutendsten Faktoren¹⁹.

Durch die Dauer des Typ 2 DM und den chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel kommt es zu Folgeerkrankungen, die eine deutliche Einschränkung der Lebenserwartung mit sich bringen²⁰.

Die Folgeerkrankungen sind vielfältig und betreffen mehrere Organe. Neben einer durch den Diabetes verursachten Niereninsuffizienz, die bis zur Dialysepflichtigkeit führen kann²¹, ist auch das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Zu den bereits genannten Erkrankungen kann es ebenfalls im Rahmen des Typ 2 DM zu Retinopathien, Neuropathien verschiedener Art und Depressionen kommen²².

Die Folgeerkrankungen gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher²³.

Laut Kostenschätzung aus dem Jahr 2001 belaufen sich die mit den Diabeteserkrankungen zusammenhängenden Kosten in Deutschland auf 4457 EUR pro Kopf im Jahr, wovon 78 % der Kosten auf die Behandlung von Folgeerkrankungen bzw. auf Komplikationen entfielen²⁴. Diese Studie kommt entsprechend zu dem Ergebnis, dass 15 Mrd. Euro/Jahr an Kosten aufgrund von Diabetes anfallen²⁴.

Es ist davon auszugehen, dass die Behandlungskosten heute erheblich höher sind. Infolge einer steigenden Tendenz von Personen, die an Diabetes erkranken werden, kann davon ausgegangen werden, dass zusätzliche Kosten für die Krankenkassen entstehen werden²⁵.

Eine weitere Komplikation, die mit Diabetes mellitus (DM) einhergehen kann, ist das Auftreten von Demenz. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 zeigte sich ein um 50 % bis 100 % erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken bei Personen mit DM im Vergleich zu Personen ohne DM. Das Risiko an einer vaskulären Demenz zu erkranken, war bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes sogar um 100 bis 150 % erhöht²⁶.

Laut Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. sind die Demenzerkrankungen definiert „durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen“²⁷.

Die ICD-10 definiert Demenzerkrankungen „als erworbene Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Bei den meist chronisch-fortschreitenden Verläufen kommt es zu Beeinträchtigungen vieler kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Einbußen.“²⁸.

Zum Ende des Jahres 2021 lebten in Deutschland rund 1,8 Millionen Menschen mit Demenz, von denen 1,2 Millionen Frauen und 0,6 Millionen Männer waren.

Dabei waren 1,7 Millionen der an Demenz Erkrankten in Deutschland älter als 65 Jahre²⁹.

Das Risiko an Demenz zu erkranken, steigt mit dem Alter an³⁰.

Laut Schätzungen der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. liegt die Inzidenz für das Jahr 2021 bei 436.800 in Deutschland²⁹. In Anbetracht einer immer älter werdenden Bevölkerung ist dieser Umstand nicht nur eine Herausforderung für die Versorgung der Patienten sondern

auch eine zusätzliche Herausforderung bei den Kosten.

Die häufigste und bekannteste Demenzform ist die Alzheimer-Demenz die mit zwei Drittel der Erkrankten den größten Anteil ausmacht³¹.

Als Ursache für die Alzheimer Erkrankung kommen zwei Hypothesen in Betracht, die die Krankheit erklären: zum einen die Amyloidhypothese, die davon ausgeht, dass es zur extrazellulären Ablagerungen von Bruchstücken fehlgefalteter Aminosäuren kommt, sogenannten Amyloidplaques wodurch die Erkrankung ausgelöst wird³².

Eine weitere Hypothese bezieht sich auf das Tau-Protein, welches sich intrazellulär als neurofibrilläres Bündel ablagert und so zu einer Zellschädigung führt³³.

Die Hauptmerkmale der Alzheimer Erkrankung sind im frühen Stadium Vergesslichkeit sowie Verlegen von Alltagsgegenständen. Im Verlauf nimmt die Symptomatik zu und viele Patienten sind auf Hilfe anderer Personen angewiesen. Sprachliche und alltägliche Fähigkeiten können nicht mehr richtig ausgeführt werden³⁴.

Eine weitere bedeutsame Demenzform ist die vaskuläre Demenz. Diese macht 15 bis 25 % aller Demenzerkrankungen aus. Diese Demenzform wird durch Schädigungen des Gehirns aufgrund von vaskulären Ereignissen hervorgerufen²⁷.

Laut ICD-10 wird die vaskuläre Demenz beschrieben als „das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie“ (*ICD-10-WHO Version 2019*).

Anders als bei der Alzheimer Erkrankung ist die Symptomatik bei der vaskulären Demenz sehr heterogen und basiert auf der Lokalisation der vaskulären Ereignisse im Zentralen Nervensystems (ZNS)³⁵. Mögliche Symptome der vaskulären Demenz können Störungen der Aufmerksamkeit oder der Orientierung, Verlust der Sprache, Handlungsunfähigkeit und Apraxie (Abläufe und Bewegungsmuster können nicht mehr ausgeführt werden) sein³⁶.

Weitere Demenzformen sind die frontotemporale Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz, die alkoholbedingte Demenz sowie die Parkinson-Demenz³⁴.

Von den Demenzformen abzugrenzen sind leichte kognitive Störungen, wie MCI. Letztere können als Vorstufe oder „Prodromalstadium“ betrachtet werden. „MCI ist definiert als subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz“ bisher ist jedoch keine einheitliche Definition vorhanden. Das Risiko, eine Demenz beim Vorliegen einer MCI zu entwickeln, ist erhöht. Im Gegensatz zur Demenz ist die MCI allerdings potentiell reversibel²⁷. Eine Reversibilität ist jedoch nur möglich, wenn als Ursache beispielsweise eine Pseudodemenz (Depression), ein Vitamin B12 Mangel oder eine Hypothyreose vorliegt^{37,38}.

Es existiert keine Heilung bei der Demenz; und mit der Erkrankung geht eine reduzierte Lebenserwartung einher. Unterschiedliche Therapiemodelle und Interventionen beziehen sich daher auf Lebensqualität verbessernde Maßnahmen³⁹.

Die Kosten im Zusammenhang mit der Demenz lagen laut einer Studie aus dem Jahr 2019 bei den Personen, die älter als 65 Jahren sind, im Jahr 2016 bei 165 Mrd. Euro.

Bis zum Jahr 2060 werden die Kosten nach den Schätzungen der Studie verdoppelt werden auf 331 Mrd. Euro pro Jahr.

Daraus könnte sich eine enorme Herausforderung für das Gesundheitssystem in Deutschland ergeben⁴⁰.

Zur Detektion der Demenz oder der MCI sind (Fremd-)Anamnese, klinische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren geeignet.

Bei klinischen Untersuchungen werden zusätzlich Screening-Verfahren und Kurztests für diagnostische Zwecke angewendet.

Einer im Rahmen der Diagnostik angewendeter Test ist der Mini Mental Status Examination (MMSE). Dieser besteht aus zehn Fragen zu Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Sprache sowie zur Benennung von Gegenständen. Die zu untersuchenden Personen können insgesamt 30 mögliche Punkte erzielen. Ab 26 Punkten oder weniger besteht der Hinweis auf eine demenzielle Veränderung⁴¹.

Zur Detektion einer MCI oder einer demenziellen Veränderung eignet sich der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA). Die Testdauer beträgt 20 Minuten. Es können hierbei maximal 30 Punkte erreicht werden. Weniger als 26 Punkte können einen Hinweis auf eine kognitive Störung sein. Im Rahmen dieses Tests werden die visuo-konstruktiven Fähigkeiten, das konzeptuelle Denken, das Rechnen, die Orientierung, die Aufmerksamkeit und die Konzentration, die Exekutivfunktionen sowie die Sprache und das Gedächtnis getestet⁴².

Ein weiterer Test zur Überprüfung einer Demenz ist der Hierarchic Dementia Scale-Revised Test (HDS-R). Dieser umfasst neun Fragen und es können maximal 30 Punkte erzielt werden. Der Test überprüft neben Aufmerksamkeit und Orientierung u.a. auch die Sprache und die Gedächtnisleistung. Es wird die zu untersuchende Person u.a. zu Ort, Zeit und ihrem Alter befragt. Des Weiteren wird die Person aufgefordert gezeigte Objekte zu benennen sowie ihr zuvor genannte Wörter zu wiederholen^{43,44}.

Zur Überprüfung der Aufmerksamkeit kann zusätzlich zu den anderen erwähnten Tests der Stroop-Test verwendet werden. Hierbei sollen die Personen Wörter von Farben vorlesen, die sich farblich von dem vorliegenden geschriebenen Wort unterscheiden. Beispielweise ist das Wort „Rot“ in der Farbe Blau hinterlegt⁴⁵.

Als Screeninginstrument zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Kindern und Erwachsenen steht zusätzlich der Trail Making Test (TMT) zur Verfügung. Dieser in vielen Bereichen eingesetzte Test besteht aus zwei Komponenten (TMT-A und TMT-B). TMT-A überprüft visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Visuomotorik. Der TMT-B Teil befasst sich mit der Überprüfung von Exekutivfunktionen, dem Arbeitsgedächtnis sowie visuell-räumliche Fähigkeiten und kognitiver Flexibilität⁴⁶.

Der Entstehung von Demenz durch Diabetes liegen nach experimentellen Erkenntnissen mehrere Mechanismen zugrunde. So konnte gezeigt werden, dass bei Induktion von Diabetes bei Mäusen eine beschleunigte zerebrale A β -Bildung zu finden war ebenso eine Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen. Zudem zeigte sich in den Studien mit Mäusen, dass die beiden genannten Pathologien durch die Insulinresistenz verstärkt wird und die aus der Insulinresistenz resultierende Hyperinsulinämie die A β -Clearance vermindert⁴⁷. Des Weiteren wurde eine vermehrte vaskuläre endotheliale Dysfunktion ersichtlich, bei der es bedingt durch Ablagerungen von Proteinen zur verminderter zerebralen Durchblutung kommt, was hypoxisch bedingte Schädigungen zur Folge hat⁴⁷. Außerdem zeigte sich durch die vaskuläre endotheliale Dysfunktion eine erhöhte Konzentration an Entzündungsmediatoren, die abnorme neuronale Prozesse als Resultat hat⁴⁷.

Bekannt ist, dass gleiche Risikofaktoren für das Auftreten der Demenz und kognitive Beeinträchtigungen verantwortlich sind wie für den Typ 2 DM.

Es konnte gezeigt werden, dass gemeinsame Risikofaktoren sowohl für das Auftreten der Demenz als auch für Typ 2 DM existieren. Mit einem Typ 2 DM steigt das Risiko an einer Demenz zu erkranken deutlich an (RR, „Das relative Risiko für das Auftreten einer Demenz liegt bei Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 1,26 und 2,83“)³⁰.

Wie bereits beim Typ 2 DM erhöht das Rauchen das Risiko für das Auftreten einer Demenz. In einer Meta-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Rauchen und Demenz sowie kognitivem Verfall untersucht. Diese gelangte zu dem Ergebnis, dass das Rauchen das Risiko, an Demenz zu erkranken, um 40 bis 80 % erhöhen kann⁴⁸.

Die körperliche Aktivität ist wie beim Diabetes auch bei der Demenz ein protektiver Faktor. Eine Meta-Analyse untersuchte 16 prospektive Studien und kam zu dem Ergebnis, dass das Demenzrisiko bei körperlicher Aktivität um 28 % gesenkt werden konnte⁴⁹.

Als weiterer Risikofaktor für das Auftreten von Demenz gilt das Übergewicht. Insbesondere ein erhöhter BMI im mittleren Lebensalter zeigte in Studien einen Zusammenhang zwischen Demenz und Adipositas. Übergewicht wurde in diesen Studien als BMI >30 kg/m² definiert⁵⁰. Derzeit ist Demenz nicht heilbar, schreitet unterschiedlich schnell voran und ist mit einer reduzierten Lebenserwartung sowie einer erhöhten Pflegebedürftigkeit verbunden²⁷.

Wie bereits erwähnt, sind die verminderte Lebensqualität und Lebenserwartung eine besondere Herausforderung für die betroffenen Personen. Zum Erhalt dieser beiden Faktoren sollte darauf bei der Behandlung ein besonderer Schwerpunkt liegen⁵¹.

Eine weitere große Herausforderung bei Personen mit Typ 2 DM und kognitiver Einschränkung besteht in dem Selbstmanagement und dem Umgang mit der

Medikamenteneinnahme. Umstellungen in der Medikation oder neue Anordnungen seitens des Arztes könnten nicht mehr umgesetzt werden bzw. werden nicht eingehalten. Dadurch würde sich die Therapie-Adhärenz im Laufe der Erkrankung weiter verschlechtern, was nachteilige Auswirkungen auf die Prognose haben könnte⁵².

Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Um Ansatzpunkte für die Prävention zu identifizieren, soll in dieser Arbeit mittels systematischer Literaturrecherche und einer Meta-Analyse untersucht werden, welche modifizierbaren Risikofaktoren mit dem Auftreten von neurodegenerativen und kognitiven Erkrankungen bei Personen mit einem Typ 2 DM zusammenhängen. Wie erwähnt, existieren verschiedene gemeinsame modifizierbare Risikofaktoren bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Demenz und Typ 2 DM. Zudem ist Typ 2 DM an sich ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung von Demenz.

Daher ist es wichtig, herauszufinden, welche modifizierbaren Risikofaktoren bei Personen mit Typ 2 DM existieren, um kognitive Störungen und andere neurodegenerativen Erkrankungen zu verhindern bzw. deren Fortschreiten vorzubeugen. Daher wurde zu dieser Fragestellung eine systematische Literaturrecherche mit Meta-Analyse durchgeführt. Ziel war es, die Evidenz zu modifizierbaren Risikofaktoren für kognitive Outcomes bei Personen mit Typ 2 DM zusammenzufassen.

3. Material und Methodik

Das dieser Promotionsarbeit zugrundeliegende Studienprotokoll wurde auf der Website von PROSPERO registriert

(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021264778).

Die Studien wurden ausschließlich in den Literatur-Datenbanken „Pub Med“ und „Web of Science“ gesucht. Die Suche erfolgte im Monat Juni 2021. Für die Literatursuche wurden unter Zuhilfenahme des PICO-Schemas mehrere Suchbegriffe zum Thema Diabetes, Demenz und kognitive Einschränkungen kombiniert.

Die Suche erfolgte mit den Begriffen, „typ 2 diabetes“, „risk factor“, „correlation“, „association“, „determinant“, „dementia“, „Alzheimer“, „cognition“, „cognitive impairment“, „cognitive decline“, „cognitive function“, „cognitive dysfunction“, „cognitive health“ und „memory“ die mittels Boolescher Operatoren folgendermaßen kombiniert wurden: („type 2 diabetes“) AND ((„risk factor“) OR („correlation“) OR („association“) OR („determinant“)) AND ((„dementia“) OR („Alzheimer“) OR („cognition“) OR („cognitive impairment“) OR („cognitive decline“) OR („cognitive function“) OR („cognitive dysfunction“) OR („cognitive health“) OR („memory“)).

Im Anschluss wurden die gefundenen Studien in das Literaturmanagementsystem Endnote übertragen. Alle Duplikate wurden entfernt sowie all jene Studien die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden.

Es erfolgte das erste Screening der Studien auf ihre Eignung anhand des Titels und des beigefügten Abstracts durch eine Person. Hierbei wurde insbesondere geprüft, ob in den Studien Personen mit einem Typ 2 DM mit modifizierbaren oder nicht modifizierbaren Risikofaktoren untersucht wurden. Ebenfalls wurde geprüft ob die Studien neurodegenerative oder demenzielle Veränderungen als Outcome analysiert hatten.

Im folgenden Schritt wurden die Volltexte der verbliebenen Studien zusammengetragen. Die Volltexte wurden daraufhin von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Personen ebenfalls auf ihre Eignung gemäß der a priori im Studienprotokoll definierten Selektionskriterien gescreent.

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die explizit beschrieben, dass sie nur Probanden oder Teilnehmer untersuchten, die nachweislich an einem Typ 2 DM erkrankten. Jene Studien die Probanden oder Teilnehmer mit einem Typ 1 DM untersuchten oder in denen es nicht ersichtlich war ,welcher Diabetestyp vorlag, wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur Studien eingeschlossen, die in den Sprachen Englisch oder Deutsch verfasst waren.

Darüber hinaus wurden nur Studien eingeschlossen, die modifizierbare oder behandelbare verhaltensbezogene Risikofaktoren untersuchten. Hierzu zählten Faktoren wie Über- oder Untergewicht, körperliche Aktivität oder Rauchen.

Ausgeschlossen wurden Studien die nicht modifizierbare Risikofaktoren untersuchten, wie das Geschlecht, das Alter oder den sozioökonomischen Hintergrund.

Die Ergebnisse der beiden Prüfer wurden miteinander verglichen und Abweichungen wurden durch Diskussionen gelöst.

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe des Softwareprogramms Excel ein Datenextraktionsformular erstellt, in das die Daten aus den Studien eingetragen wurden. Die Übertragung der Daten aus den Studien erfolgte durch zwei unabhängig voneinander arbeitende Prüfer. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussionen aufgelöst.

Die Ergebnisse, die extrahiert wurden, waren zum einen die Effektschätzer der Assoziation zwischen den Risikofaktoren und dem kognitiven Outcome bzw. dem Demenzrisiko.

Weitere Variablen, die in das Datenextraktionsformular aufgenommen wurden waren Name der Studie, Namen der Autoren, Erscheinungsdatum, Studientyp, Teilnehmerzahl, Setting, in dem die Probanden rekrutiert worden waren (z. B. Hausarztpraxis, Krankenhaus, Facharztpraxis, häusliche Umgebung), untersuchte Expositionen, untersuchte Outcomes, Studiendauer, Bevölkerung, aus der die Teilnehmer stammen, Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, durchschnittliches Alter der Teilnehmer, Art der Rekrutierung, Geschlechterverhältnis, Ethnie, Erkrankungsdauer, Medikamenteneinnahme, Kofaktoren und andere Erkrankungen, soziodemographische Faktoren wie Bildung, Beschäftigung, Definition des Diabetes, Einkommen und Familienstand.

Zusätzlich wurde die Qualität der Studien anhand einer eigens angepassten Version der Newcastle Ottawa Scale (https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) bewertet, um mögliche Risiken für Verzerrungen innerhalb der Studien zu detektieren. Die angepasste Version der Skale ist in Anhang (unter 7.3) zu finden. Diese bestand aus den Elementen Selektion und Exposition, Vergleichbarkeit und Outcome. Maximal konnten acht Punkte erreicht werden. Die Studienqualität wurde von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Prüfern bewertet und Unstimmigkeiten wurden im Rahmen von Diskussionen aufgelöst.

Die Effektmaße, die für die Meta-Analyse extrahiert wurde, waren Risk Ratio, Odds Ratio, Hazard Ratio, linearer Regressionskoeffizient und Korrelationskoeffizient, sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle, Standardfehler oder p-Werte.

Im nächsten Schritt wurde eine Matrix erstellt, in der die untersuchten Risikofaktoren und Outcomes sowie die berichteten Effektmaße aus den einzelnen Studien aufgelistet wurden. Daraufhin wurde geprüft, welche Studien vergleichbare Risikofaktoren, Outcomes und Effektmaße verwendeten und in einer Meta-Analyse kombiniert werden konnten. Jene

Studien, die nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen wurden, wurden narrativ beschrieben.

Die Daten wurden in die Cochrane-Analysesoftware Review Manager Version 5.4 übertragen, die zur Berechnung der Meta-Analyse genutzt wurde. Für alle Meta-Analysen wurden Fixed-Effects-Modelle auf Basis der Inverse-Variance-Methode berechnet.

Zur grafischen Darstellung wurden Forest Plots erstellt.

Aufgrund der geringen Menge an Studien, die für die Meta-Analysen verwendet werden konnten, war eine Subgruppenanalyse nicht möglich. Zur Überprüfung auf Publication Bias waren die Erstellung und die Prüfung von Funnel Plots geplant. Diese waren jedoch wegen zu weniger Studien nicht aussagekräftig und wurden daher nicht erstellt.

4. Ergebnisse

Das in Abbildung 1 aufgeführte Flow-Chart zeigt die Anzahl der im Juni 2021 in PubMed und Web of Science gefundenen Studien sowie die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien für das systematische Review bzw. für die Meta-Analysen. Insgesamt konnten 27 Studien für das systematische Review eingeschlossen werden, für die Meta-Analysen konnten 14 Studien genutzt werden.

Abbildung 1. Flow Chart zum systematischen Review und zu den Meta-Analysen

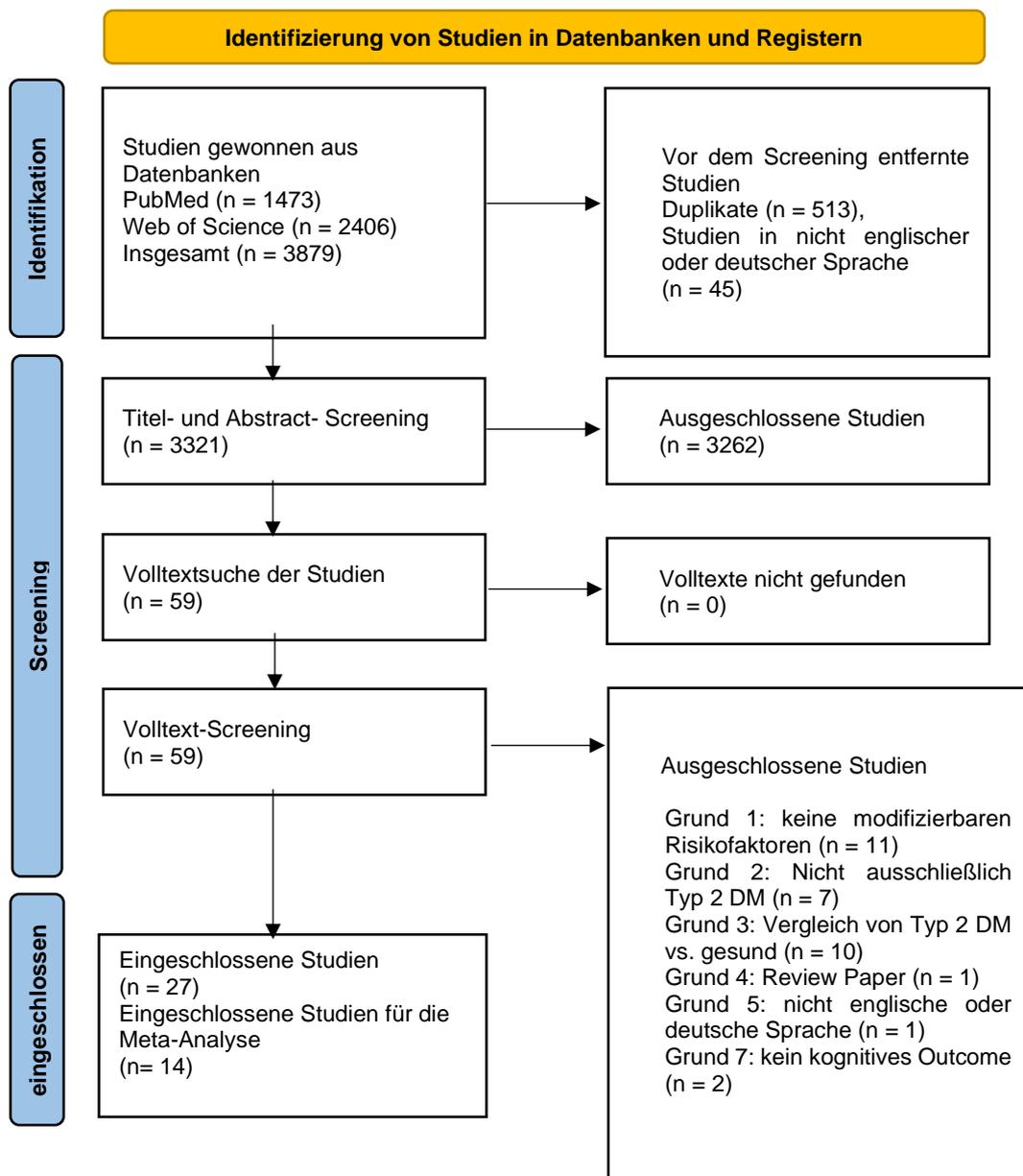


Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über alle Studien, die in das systematische Review eingeschlossen wurden. Neben der Teilnehmerzahl wurden das Setting, in dem die Probanden untersucht wurden, das Land, in dem die jeweilige Studie durchgeführt wurde, die untersuchten Risikofaktoren und die analysierten Endpunkte aufgeführt. Insgesamt wurden 2.236.266 Probanden aus 27 Studien in das systematische Review einbezogen, ebenso 2.227.835 Probanden aus 14 Studien in die Meta-Analyse. Das Setting der Studien war in den meisten Fällen eine Klinik oder Krankenhaus. Die Mehrheit der Studien kommt aus den USA, Japan und China.

Die am häufigsten untersuchten Risikofaktoren waren BMI, Rauchen und Alkoholkonsum. Zur Bestimmung kognitiver Funktionen oder Einschränkungen wurden am häufigsten der MoCA und MMSE verwendet.

Tabelle 1. Auflistung der Studien für das systematische Review und die Meta-Analysen

<i>Name der Studie</i>	<i>Teilnehmerzahl</i>	<i>Setting</i>	<i>Land</i>	<i>Risikofaktor</i>	<i>Outcomes</i>
Abbatecola 2010 ⁵³	221	Klinik	Italien	Body Mass Index (BMI), waist circumference (WC), waist to hip ratio (WHR), absolute Fettmasse	Kognitive Funktionen (Trail-Making Test-A (TMT-A) Trail Making Test- B (TMT-B), DIFF B-A, Dsp-Forward, Dsp- Backward, and D, Mini-Mental State Examination (MMSE))
Botnariu 2018 ⁵⁴	138	Klinik	Rumänien	BMI, WC	Kognitive Einschränkung (MMSE, MoCA)
Crichton 2016 ⁵⁵	96	Community Setting	USA	zuckerhaltige Getränke	Kognitive Einschränkung (Global composite, Visual spatial memory and organization, Verbal memory, Working memory, Scanning and tracking, Executive function, The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), MMSE)
Cukierman-Yaffe 2008 ⁵⁶	2977	Klinik	unbekannt	Alkoholkonsum, Rauchen, BMI	Kognitive Funktionen (Digit Symbol Substitution Test (DSST), MMSE, Stroop, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT))
Fan 2008 ⁵⁷	122	Klinik	USA	Alkoholkonsum	Kognitive Einschränkung Digit Symbol Subtest (DSYM), Digit Span Forward (DSP-Forward), Digit Span Backward (DSP-backward), TMT-A, TMT-B
Feinkohl 2015 ⁵⁸	831	Klinik	Schottland	Rauchen	Kognitive Funktionen (TMT-B, Borkowski Verbal Fluency Test (BVFT), Digit Symbol Coding (DSC), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), Mill Hill-Wortschatz-Skala (MHVS), Logisches Gedächtnis (LM), Subtest Letter-Number Sequencing (LNS))
Gorska-Ciebiada 2015 ⁵⁹	276	Klinik	Polen	BMI, Rauchen	Mild cognitive impairment (MoCA)
Gorska-Ciebiada 2020 ⁶⁰	194	Klinik	Polen	BMI, Rauchen	Kognitive Einschränkung (MoCA)

Huang 2015 ⁶¹	1174	Klinik	China	Rauchen, Alkoholkonsum	Kognitive Funktionen (MMSE, MoCA)
Kim 2008 ⁶²	60	Klinik	Süd-Korea	Stammfettleibigkeit	Kognitive Funktionen (immediate recall, delayed free recall, delayed cued recall, recognition, forward (total, span), backward (total, span), computerized simple reaction time (SRT) and choice reaction time (CRT))
Kinoshita 2016 ⁶³	88	Klinik	Japan	BMI	Kognitive Einschränkungen (Hasegawa dementia scale-revised (HDS-R))
Lee 2020 ⁶⁴	85514	Krankenkassendaten	China	BMI, Rauchen	Alzheimer- Demenz (ICD.10 Code, pharmakologische Behandlung)
Low 2019 ⁶⁵	1235	Klinik	Singapur	BMI, WC, Fettmasse	Kognitive Funktionen (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS))
Ma 2017 ⁶⁶	212	Klinik	China	BMI	Kognitive Einschränkung (MMSE)
Madarshahian 2014 ⁶⁷	160	Klinik	Iran	BMI, körperliche Aktivität	Kognitive Funktionen (MMSE)
Mehta 2016 ⁶⁸	53055	Krankenkassendaten	USA	BMI, Rauchen, Alkoholkonsum	Demenz (Patientendaten, gewonnen aus der Clinical Practice Research Datalink)
Minami 2019 ⁶⁹	118	Klinik	Japan	BMI	Exekutive Funktionen (animal fluency test/semantic fluency test)
Moh 2020 ⁷⁰	677	nicht beschrieben	Singapur	WHR, body roundness index, visceral fat area, WC, conivity index, abdominal volume index, Waist to height ratio (WThR)	Kognitive Funktionen (RBANS overall score, Immediate memory, Delayed memory, Language, Attention, Visuospatial)

Nam 2019 ⁷¹	167876	Krankenkassendaten	Südkorea	BMI, Gewichtsveränderung	Demenz (ICD-10 Codes)
Townsend 2009 ⁷²	2101	Bevölkerungssetting	USA	Alkoholkonsum	Kognitive Funktionen (Telephone Interview for Cognitive Status, Verbal Score, Global Score)
Umegaki 2012 ⁷³	261	nicht beschrieben	Japan	BMI, WC, Rauchen, Alkoholkonsum	Kognitive Funktionen (MMSE)
Xia 2019 ⁷⁴	297	Klinik	China	WC, Alkoholkonsum	Demenz, MCI (CDR (clinical dementia rating), MMSE, MoCA)
Yerrapragada 2019 ⁷⁵	194	Community Setting	Indien	BMI, WC, WHR	Kognitive Einschränkung (MoCA)
Yu 2020 ⁷⁶	1917702	Krankenkassendaten	Südkorea	BMI, Rauchen, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum	Demenz (ICD-10 Codes)
Zhang 2021 ⁷⁷	247	Klinik	China	BMI	Kognitive Einschränkung (MoCA)
Zhong 2012 ⁷⁸	248	Klinik	China	Rauchen	Kognitive Funktion (MMSE)
Zhu 2019 ⁷⁹	191	Klinik	China	BMI, Rauchen, Alkoholkonsum	Mild cognitive Impairment (Stroop color word test (SCWT-C), MoCA)

4.1. Ergebnisse für die Risikofaktoren BMI und Hüftumfang

Abbildung 2 zeigt die Meta-Analyse, für das Outcome Demenz sowie die BMI-Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas (in Referenz zum Normalgewicht). Es wurden vier Studien eingeschlossen mit insgesamt 2.224.147 Teilnehmenden, die das Hazard Ratio ermittelten. Die größte Gewichtung erhält dabei die Studie Yu 2020⁷⁶ mit 1.917.702 Probanden. Die Studie Lee 2020⁶⁴ unterschied explizit zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

In der Kategorie Untergewicht zeigten alle Studien einen positiven Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und dem Auftreten einer Demenz mit einem statistisch signifikantem Summenschätzer von 1,26 [95 %-Konfidenzintervall: 1,21 – 1,31].

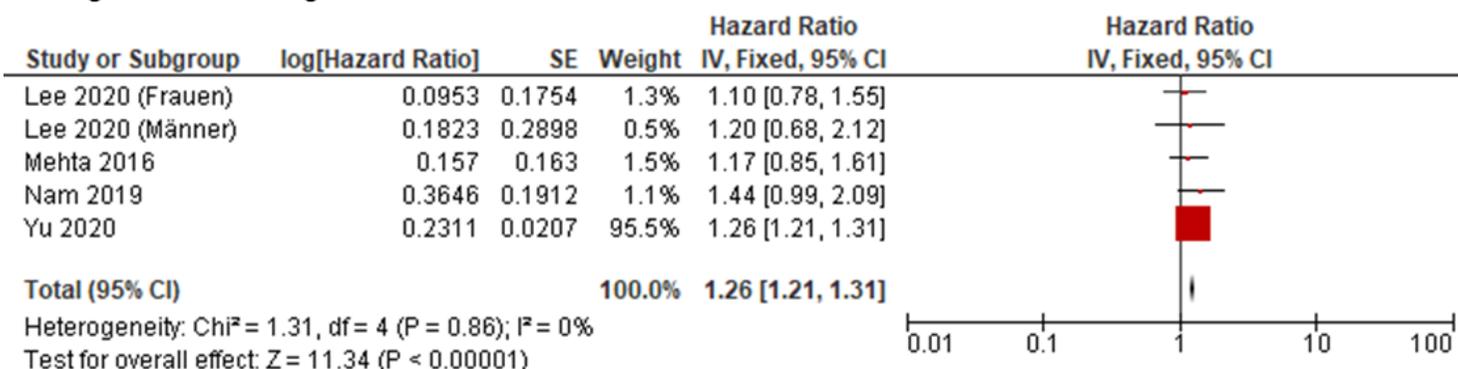
Hinsichtlich des Risikofaktors Übergewicht und Demenz zeigte sich in allen Studien ein negativer Zusammenhang. Der statistisch signifikante Summenschätzer beträgt hierbei 0,78 [0,77 – 0,79].

Bezüglich der BMI-Kategorie Adipositas zeigten drei von vier Studien einen negativen Zusammenhang mit Demenz. Der Summenschätzer weist hier mit 0,73 [0,71 – 0,76] insgesamt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang mit Demenz aus.

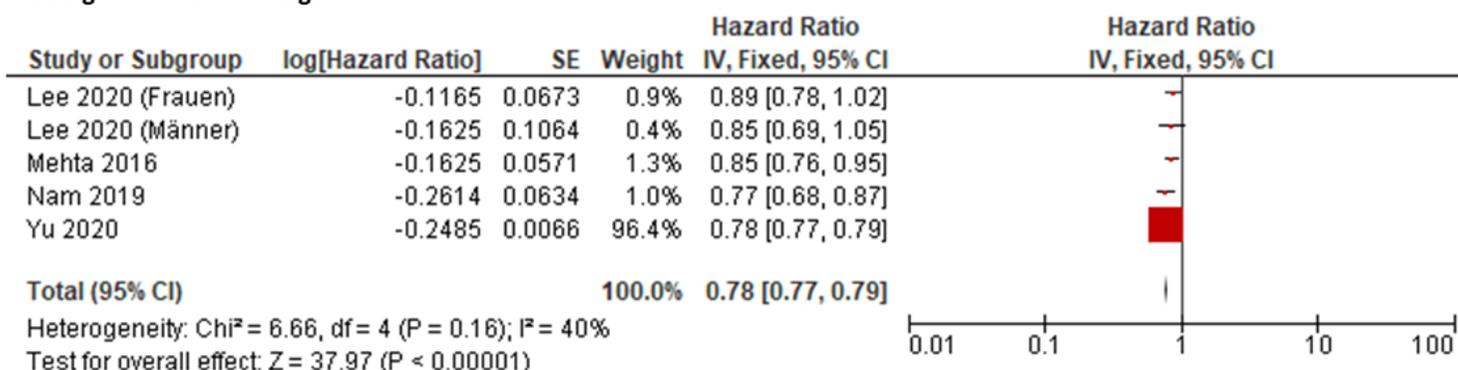
Die Studien Lee 2020⁶⁴, Nam 2019⁷¹ sowie die Studie Yu 2020⁷⁶ zeigten eine hohe methodische Qualität während die Studie Mehta 2016⁶⁸ eine mittelmäßige Qualität aufwies.

Abbildung 2. Forests Plot für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas (gemessen anhand des BMI) mit dem Outcome Demenz

Untergewicht vs. Normalgewicht



Übergewicht vs. Normalgewicht



Adipositas vs. Normalgewicht

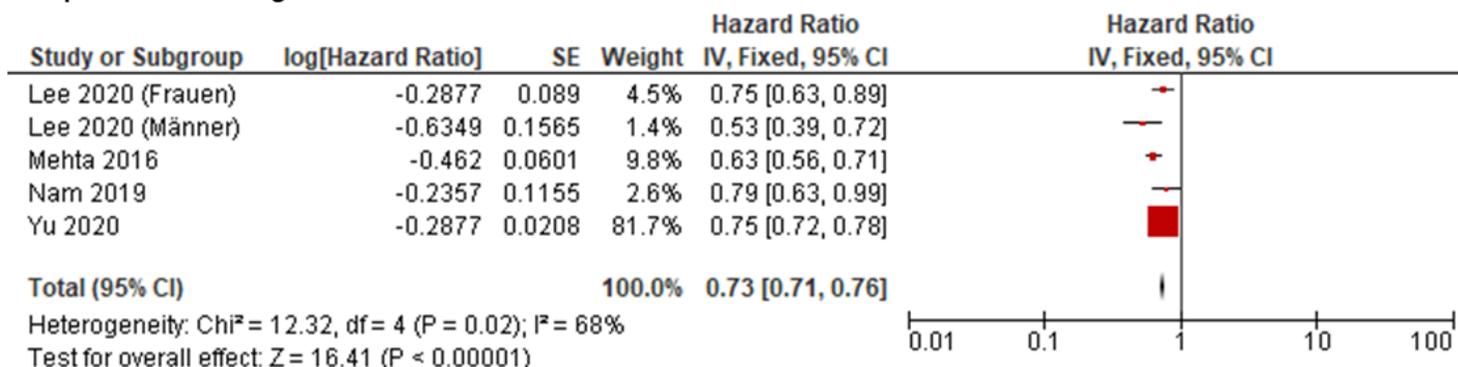


Abbildung 3 zeigt die Meta-Analysen zum Zusammenhang zwischen den BMI-Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas (in Referenz zum Normalgewicht) und dem Outcome Alzheimer- Demenz. Es wurden drei Studien eingeschlossen mit insgesamt 2.171.092 Probanden. In allen Kategorien wurde das Risk Ratio ermittelt. Die meisten Probanden (1.917.702) flossen aus der Studie Yu 2020⁷⁶ ein.

In der Kategorie Untergewicht zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem Outcome Alzheimer-Demenz.

Der statistisch signifikante Summenschätzer beträgt hier 1,26 [1,21 – 1,31].

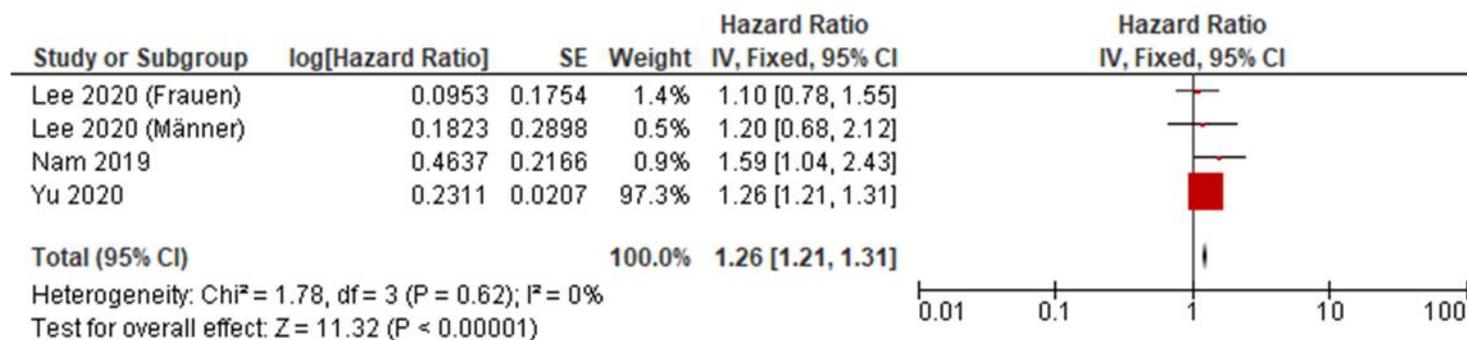
Hinsichtlich der Kategorie Übergewicht zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit dem Outcome Alzheimer Demenz, mit einem statistisch signifikantem Summenschätzer von 0,77 [0,76 – 0,78].

Für Adipositas ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang mit dem Outcome Alzheimer Demenz, wobei der statistisch signifikante Summenschätzer 0,74 [0,71 – 0,77] beträgt.

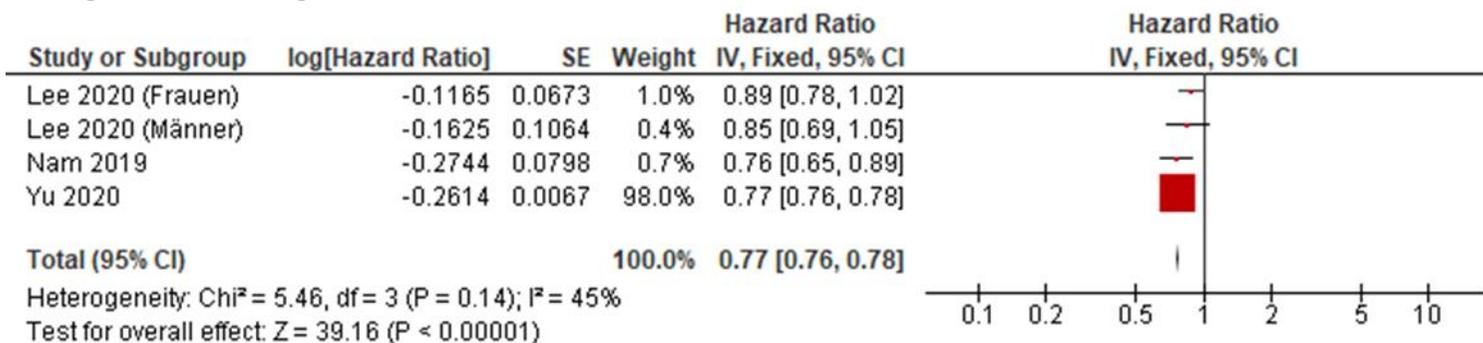
Abbildung 3. Forest Plots für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas

(gemessen anhand des BMI) für das Outcome Alzheimer-Demenz

Untergewicht vs. Normalgewicht



Übergewicht vs. Normalgewicht



Adipositas vs. Normalgewicht

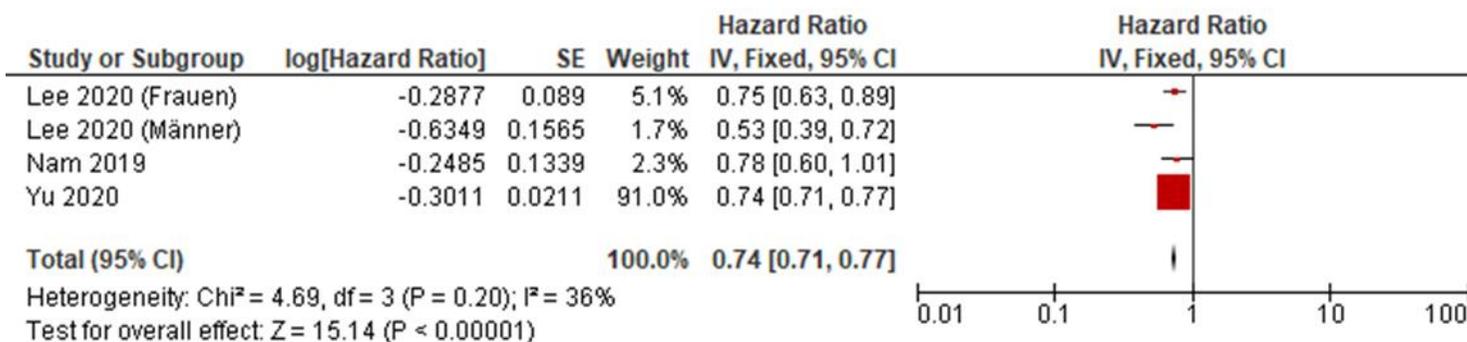


Abbildung 4 präsentiert drei Meta-Analysen zum Zusammenhang zwischen BMI-Kategorien und dem Outcome vaskuläre Demenz. In die Meta-Analysen wurden zwei Studien eingeschlossen mit insgesamt 2.085.578 Probanden. In beiden Studien wurde das Hazard Ratio ermittelt.

Für die Kategorie Untergewicht wurde eine positive Assoziation mit dem Outcome vaskuläre Demenz ersichtlich. Das Ergebnis zeigte eine statistische Signifikanz mit einem Summenschätzer von 1,14 [1,02 – 1,27].

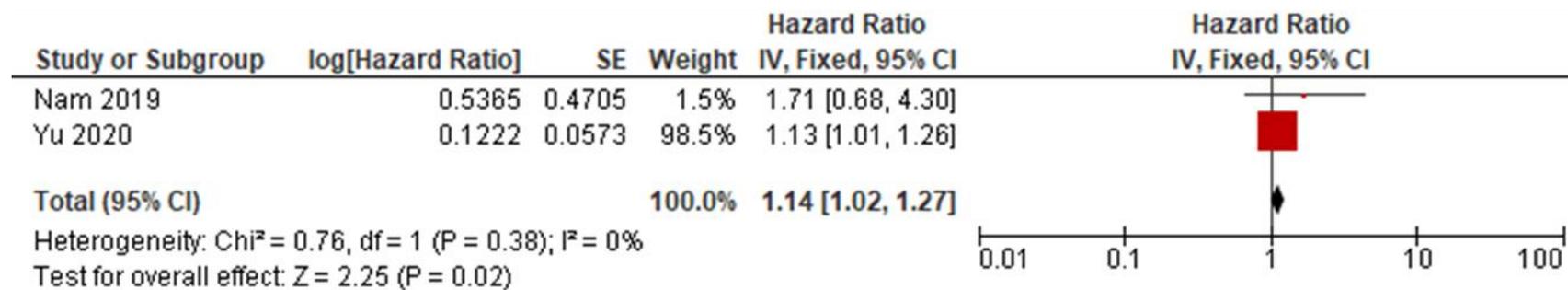
Für die Kategorie Übergewicht ergab sich eine statistisch signifikante negative Assoziation (Summenschätzer: 0,84 [0,81 – 0,87]).

Für die Adipositas-Kategorie wurde ebenfalls eine statistisch signifikante negative Assoziation mit dem Risikofaktor vaskuläre Demenz ersichtlich. Der Summenschätzer beträgt 0,80 [0,74 – 0,87].

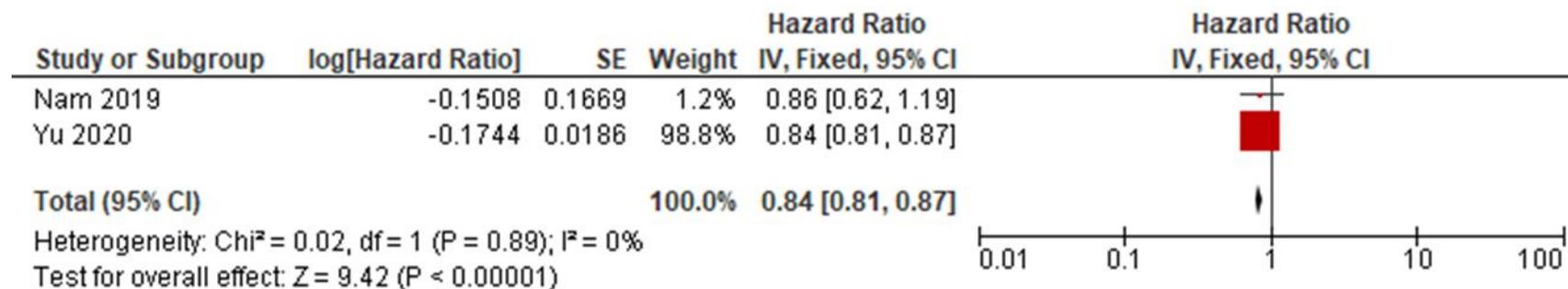
Zusammenfassend zeigen die Meta-Analysen, dass Untergewicht in allen Studien mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz, einer Alzheimer-Demenz oder einer vaskulären Demenz verbunden ist, während in den Kategorien Übergewicht und Adipositas ein vermindertes Risiko, eine der genannten Demenzformen zu entwickeln, zu beobachten ist.

Abbildung 4. Forests Plot für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas (gemessen anhand des BMI) für das Outcome vaskuläre Demenz

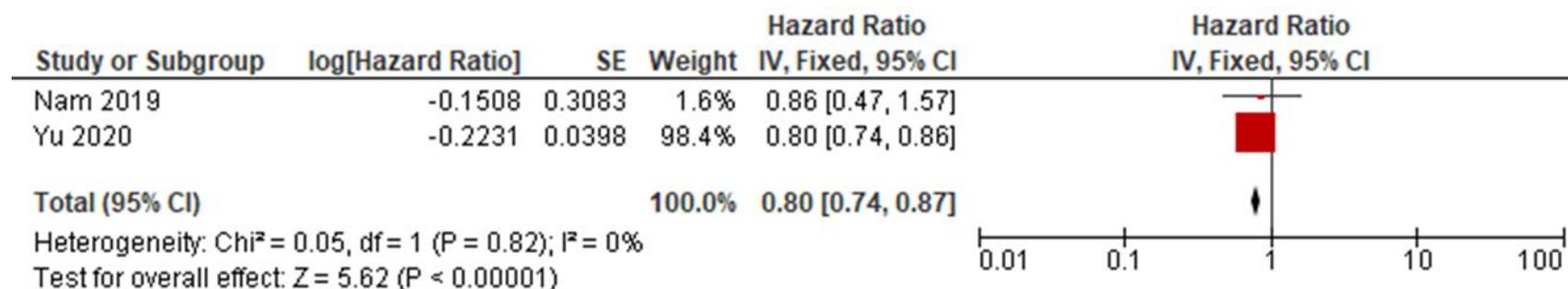
Untergewicht vs. Normalgewicht



Übergewicht vs. Normalgewicht



Adipositas vs. Normalgewicht



Der Forest Plot in Abbildung 5 präsentiert die Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen BMI und dem Outcome Mild Cognitive Impairment (MCI). Es konnten fünf Studien in die Analyse eingeschlossen werden, mit insgesamt 1094 Teilnehmern. Aus allen Studien flossen ähnlich viele Probanden in die Meta-Analyse ein. Ermittelt wurde das Odds Ratio.

Vier von fünf Studien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor BMI und dem Outcome MCI. Der Summenschätzer von 1,06 [1,01 – 1,12] weist ebenfalls auf einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang hin. Die Studie Abbatecola 2010⁵³ besaß eine hohe methodische Qualität auf während die Studien Gorska-Ciebiada 2015⁵⁹, Gorska-Ciebiada 2020⁶⁰, Ma 2017⁶⁶ und Zhu 2021⁷⁹ eine niedrige methodische Qualität aufwiesen.

Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen BMI und dem Outcome Ergebnis im MoCA-Test. Zwei Studien konnten identifiziert und eingeschlossen werden, mit insgesamt 385 Probanden. Ermittelt wurde der Korrelationskoeffizient.

Als Ergebnis zeigte sich insgesamt eine statistisch negative Korrelation zwischen dem BMI und dem MoCA-Testergebnis (Summenschätzer: -0,15 [-0,19 – -0,11]). Beide Studien hatten jedoch eine niedrige methodische Qualität.

Die in Abbildung 7 dargestellte Analyse untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Taillenumfang und dem Outcome kognitive Funktion (gemessen mit dem RBANS-Test). Es konnten zwei Studien in die Meta-Analyse einbezogen werden, mit insgesamt 1912 Teilnehmern. Beide Studien ermittelten den linearen Regressionskoeffizient.

Das Ergebnis weist mit einem Summenschätzer von -0,03 [-0,20 – 0,14] darauf hin, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Taillenumfang und den kognitiven Funktionen gibt. Die Studie Moh 2019⁷⁰ sowie die Studie Low 2020⁶⁵ wiesen beide eine hohe methodische Qualität auf.

In Bezug auf den Risikofaktor BMI konnten sechs Studien nicht in eine der Meta-Analysen aufgenommen werden. Die Studie Umegaki 2012⁷³ untersuchte den BMI in Bezug auf das Outcome kognitiver Verfall. Zur Bestimmung des kognitiven Verfalls wurde der MMSE-Test, zu Studienbeginn und nach sechs Jahren, erhoben. Es zeigte sich bei einem nicht statistisch signifikantem Effektschätzer kein Zusammenhang (0,96, [95 %-CI 0,82 – 1,13]) $p = 0,638$.

Die Studie Low 2019⁶⁵ untersuchte den Zusammenhang zwischen BMI und kognitiven Funktionen (gemessen mit dem RBANS-Test). Es wurde der lineare Regressionskoeffizient ermittelt der eine statistisch signifikante negative Assoziation aufwies (-0,11, [95 %-CI -0,17 – -0,05]) $p = < 0,001$.

Zwei Studien hatten den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor BMI und dem Outcome

MMSE untersucht. Die Studie Cuckiermann-Yaffe 2008⁵⁶ ermittelte den β -Koeffizienten und zeigte einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang ($0,04$ $p < 0,0001$).

Die Studie Botnariu 2018⁵⁴ zeigte hingegen bei der Ermittlung des Korrelationskoeffizienten, einen negativen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und den Ergebnissen der MMSE-Tests ($-0,134$, $p < 0,039$).

Eine weitere Studie zum Zusammenhang zwischen BMI und dem Outcome kognitive Funktion nutzte die Testergebnisse des HDS-R. Die Studie Kinoshita 2016⁶³ zeigte in einer Korrelationsanalyse eine positive Assoziation zwischen BMI und den Testergebnissen, die jedoch statistisch nicht signifikant war ($p: 0,14$; $p = n. s.$ (not significant)).

Die Studie Minami 2019⁶⁹ untersuchte den Zusammenhang zwischen dem BMI und einem Wortflüssigkeits-Test, bei dem die Probanden innerhalb von einer Minute so viele Tiere aufsagen sollten wie möglich. Die Ergebnisse zeigten bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis keine Assoziation ($\beta: -0,04$; $p = 0,81$)

Die Studie Low 2019⁶⁵ wies eine hohe methodische Qualität auf, die Studie Minami 2019⁶⁹ hingegen eine mittelmäßige Qualität. Alle weiteren narrativ dargestellten erwähnten Studien erzielten eine niedrige methodische Qualität.

Abbildung 5. Forest Plot für BMI und das Outcome Mild Cognitive Impairment

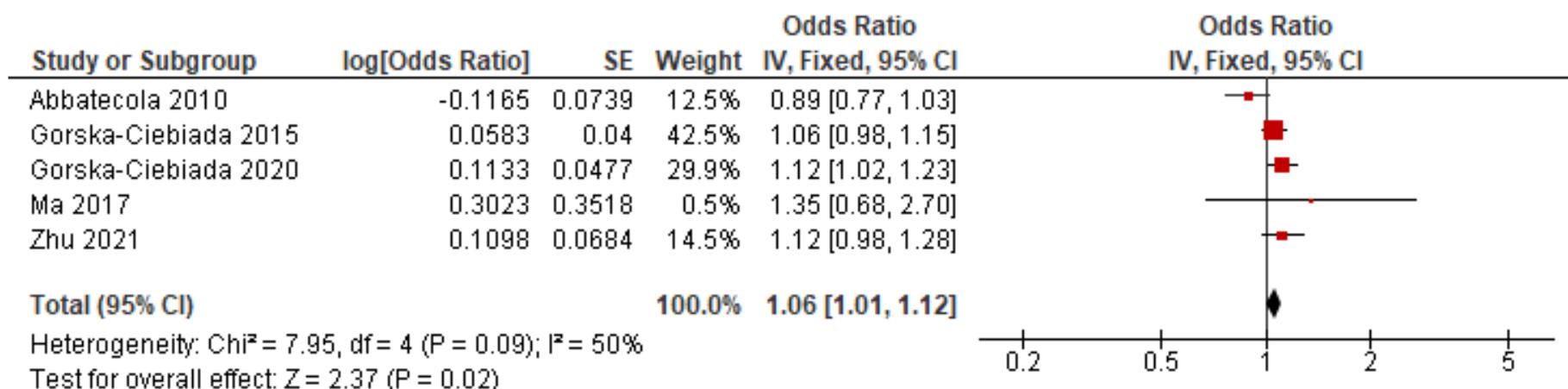


Abbildung 6. Forest Plot für BMI und das Outcome Montreal Cognitive Impairment - Test (MoCA)

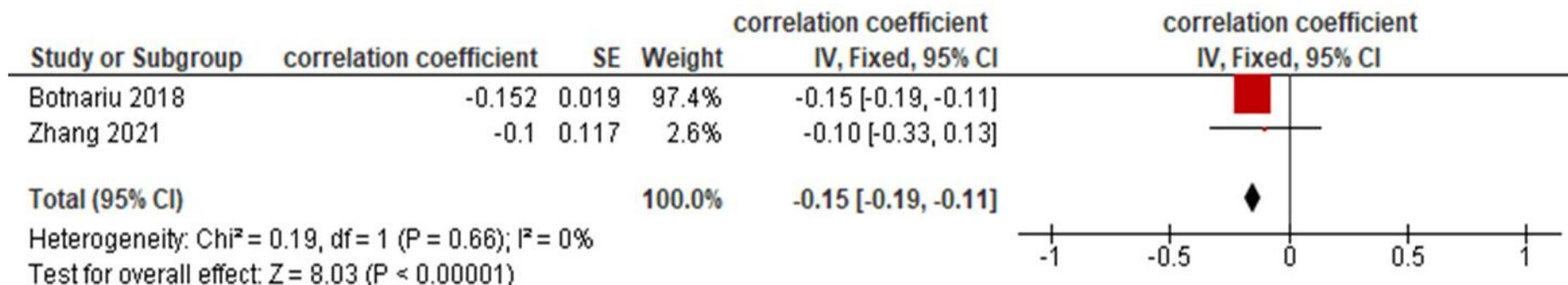
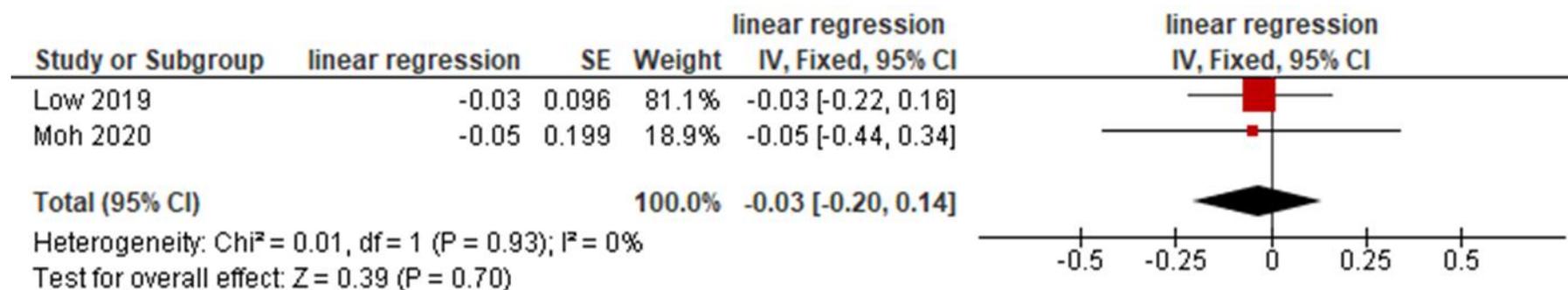


Abbildung 7. Forest Plot für Taillenumfang (gemessen in cm) und das Outcome kognitive Funktionen (gemessen mit dem RBANS-Test)



Für den Risikofaktor Taillenumfang (WC - Waist Circumference) konnten weitere sechs identifizierte Studien nicht in die Meta-Analysen einbezogen werden.

Die Studie Xia 2020⁷⁴ untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Taillenumfang und dem Outcome Demenz. Bei der Ermittlung des Odds Ratio zeigte sich, ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang (OR: 1,057 [95 %-CI: 1.013–1.103] $p = 0,011$).

Des Weiteren fand die Studie Abbatecola 2010⁵³ für den Risikofaktor Taillenumfang und das Outcome MCI einen statistisch positiven Zusammenhang bei einem Odds Ratio von 1,23 [95%-CI: 1,09 – 1.41].

Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Taillenumfang und dem Outcome kognitiver Rückgang bzw. kognitive Störung.

Die Studie Umegaki 2012⁷³ ermittelte das Odds Ratio und zeigte eine nicht statistisch signifikante positive Assoziation (1.03 [95 %-CL: 0,97 – 1,08] $p = 0,338$). Die Studie Yerrapragada 2019⁷⁵ kam zu dem Ergebnis, dass 81,6 % der Probanden mit einer kognitiven Dysfunktion eine zentrale Adipositas gemäß Taillenumfang aufwiesen, allerdings war der Anteil bei den Probanden ohne kognitive Dysfunktion mit 81,3 % nicht statistisch signifikant verschieden ($p = 0,945$).

In der Studie Kim 2008⁶² wurde der Zusammenhang zwischen zentraler Adipositas und der Leistung in verschiedenen Kognitionstests untersucht. Für drei Tests konnten in linearen Regressionsmodellen statistisch signifikante Ergebnisse gefunden werden, denen zufolge ein erhöhter Taillenumfang mit niedrigerer Leistung in zwei Tests zur Aufmerksamkeit und einem Test zur Verarbeitungsgeschwindigkeit einhergeht (Regressionskoeffizienten wurden nicht berichtet. (WC with digits forward ($p = 0,02$); WC with CRT ($p = 0,04$); WC with COGRT ($p < 0,05$)).

Die Studie Botnariu 2018⁵⁴ untersuchte den Zusammenhang zwischen Taillenumfang und den Testergebnissen im MMSE sowie im MoCA. Es wurde der Korrelationskoeffizient ermittelt und es zeigte sich bei beiden Tests ein nicht statistisch signifikanter negativer Zusammenhang (MMSE: -0,039 ; $p = 0,553$, MoCA: -0,029 ; $p = 0,654$).

Die Studie Abbatecola 2010⁵³ zeigte eine hohe methodische Qualität, die Studie Kim 2008⁶² eine mittelmäßige Qualität. Die Studien Xia 2020⁷⁴, Botnariu 2018⁵⁴, Umegaki 2012⁷³ und Yerrapragada 2019⁷⁵ erzielten nur eine niedrige Qualität.

Vier Studien untersuchten modifizierbare Risikofaktoren, die nicht in den Meta-Analysen berücksichtigt werden konnten.

Die Studie Nam 2019⁷¹ analysierten den Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und dem Auftreten von Demenz (Demenz insgesamt sowie Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz). Hierbei wurde sowohl die Gewichtszunahme als auch die Gewichtsabnahme in % berücksichtigt. Ermittelt wurde das Hazard Ratio und bei einer statistischen Signifikanz zeigten sich in fast allen Gewichtsveränderungs-Kategorien erhöhte Risiken für das Auftreten von Demenz im Vergleich zu einem stabilen Gewicht. ($\geq -10\%$: 1,34 (1,11–1,63); < -5 to $<5\%$: 1 (ref.); $\geq 10\%$: 1,38 (1,08–1,76). Ähnliche Zusammenhänge zeigten sich auch für die Subgruppen Alzheimer Demenz und vaskuläre Demenz.

Die Studie Yu 2020⁷⁶ untersuchte den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten von Demenz, Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz bei Personen unter 60 Jahren sowie bei Personen über 60 Jahren. Es wurde das Hazard Ratio ermittelt und es zeigte sich in allen Demenzkategorien sowie beiden Altersklassen eine negative Assoziation; also wurden höhere Risiken bei geringerer körperliche Aktivität ersichtlich. Das Hazard Ratio für den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Demenz aller Demenz-Kategorien bei Personen <60 Jahren betrug beispielsweise 0,75 (0,73–0,78) vergleichbare Effektschätzer fanden sich ebenfalls für die Kategorien Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz.

Die Studie Madarshahian 2014⁶⁷ untersuchte die Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und den Ergebnissen im MMSE. Bei statistischer Signifikanz zeigte sich eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und den MMSE-Testergebnissen, also höhere kognitive Leistung bei höherer körperlicher Aktivität. So erzielte die aktive Gruppe, die mindestens dreimal pro Woche 15 bis 30 Minuten sportlich aktiv ist, im Durchschnitt 28,2 Punkte im MMSE, während die nicht aktive Kontrollgruppe 25,2 Punkte erreichte ($p = 0,001$). In der Studie Crichton 2016⁵⁵ wurde der Zusammenhang zwischen dem Konsum zuckerhaltiger Getränke und kognitiven Einschränkungen untersucht. Sie ermittelte für insgesamt acht kognitive Tests den Regressionskoeffizienten und zeigte in allen Tests eine negative Assoziation zwischen dem täglichen Konsum von zuckerhaltigen Getränken und den Ergebnissen in kognitiven Tests. Für sechs von acht Tests wurde eine statistische Signifikanz ersichtlich.

Die Studien Nam 2019⁷¹, Studie Yu 2020⁷⁶ und Crichton 2016⁵⁵ erzielten eine hohe methodische Qualität, während die Studie Madarashian 2014⁶⁷ nur eine niedrige methodische Qualität aufwies.

4.2. Ergebnisse für den Risikofaktor Rauchen

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Rauchen in Bezug auf das Outcome Demenz. Für die Meta-Analyse konnten zwei Studien identifiziert werden: Yu 2020⁷⁶ mit 1.917.702 Teilnehmern und Mehta 2016⁶⁸ mit 53.055 Teilnehmern. Beide Studien ermittelten das Hazard Ratio. Beide Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, aber insgesamt zeigte sich ein statistisch positiver Zusammenhang mit einem Summenschätzer von 1,14 [1,12 – 1,16]. Die Studie Yu 2020⁷⁶ wies eine hohe und die Studie Mehta 2016⁶⁸ eine mittelmäßige methodische Qualität auf.

Die Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Risikofaktor Rauchen in Bezug auf das Outcome Alzheimer-Demenz. In die Analyse konnten zwei Studien eingeschlossen werden, mit insgesamt 2.003.216 Teilnehmern. Ermittelt wurde das Hazard Ratio. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem Summenschätzer von 1,11 [1,08 – 1,14].

Abbildung 10 visualisiert die Meta-Analyse zum Risikofaktor Rauchen und dem Outcome MCI. Es wurden drei Studien mit insgesamt 661 Teilnehmenden in die Analyse einbezogen. Ermittelt wurde das Odds Ratio.

Zwei von drei eingeschlossenen Studien zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und dem Outcome; der Summenschätzer erreicht jedoch keine statistisch signifikante Signifikanz (0,91 [0,73 – 1,14]). Die eingeschlossenen Studien, Gorska-Ciebiada 2015⁵⁹, Gorska-Ciebiada 2020⁶⁰ und Zhu 2021⁷⁹, wiesen alle eine niedrige methodische Qualität auf.

Zum Thema Rauchen ließen sich insgesamt fünf weitere Studien finden, die jedoch nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden konnten.

Die Studie Umegaki 2012⁷³ untersuchte als Outcome die kognitive Dysfunktion und verwendete hierbei den MMSE-Test. Es wurde das Odds Ratio ermittelt und es zeigte sich eine nicht statistisch signifikante positive Assoziation mit dem Risikofaktor Rauchen (1,87 (95 % CI: 0,56 – 6,24) $p = 0,31$).

Die Studie Feinkohl 2015⁵⁸ untersuchte ebenfalls die Assoziation zwischen Rauchen und dem Outcome kognitive Dysfunktion und ermittelte eine negative Assoziation bei einem statistisch signifikanten Ergebnis (β -Koeffizient: $-0,12$ ($p = 0,002$)).

Die Studie Cukierman-Yaffee 2008⁵⁶ untersuchte den Zusammenhang zwischen Rauchen und MMSE-Testergebnissen und fand eine statistische signifikante negative Assoziation (β -Koeffizient: -0,29 ($p = < 0,05$)). Die Studie Huang 2015⁶¹ analysiert die Zusammenhänge zwischen Rauchen und den Ergebnissen des MMSE- sowie des MoCA- Tests.

Bei Ermittlung des β -Koeffizienten konnte bei beiden Tests mit einer statistischen Signifikanz eine negative Assoziation zwischen Rauchen und den Testergebnissen gefunden werden (MMSE: -0,28; MoCA: -0,46).

Die Studie Zhong 2012⁷⁸ ermittelte den linearen Regressionskoeffizienten bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Rauchen und MMSE-Testergebnissen. Es zeigte sich bei einer nicht statistischen Signifikanz keine Assoziation (β -Koeffizient: -0,068 $p = 0,529$).

Die Studien Zhong 2012⁷⁸ und Feinkohl 2015⁵⁸ zeigten eine mittelmäßige methodische Qualität, die Studien Umegaki 2012⁷³, Cukierman-Yaffe 2008⁵⁶ und Huang 2015⁶¹ wiesen eine niedrige methodische Qualität auf.

Abbildung 8. Forest Plot für Rauchen und das Outcome Demenz

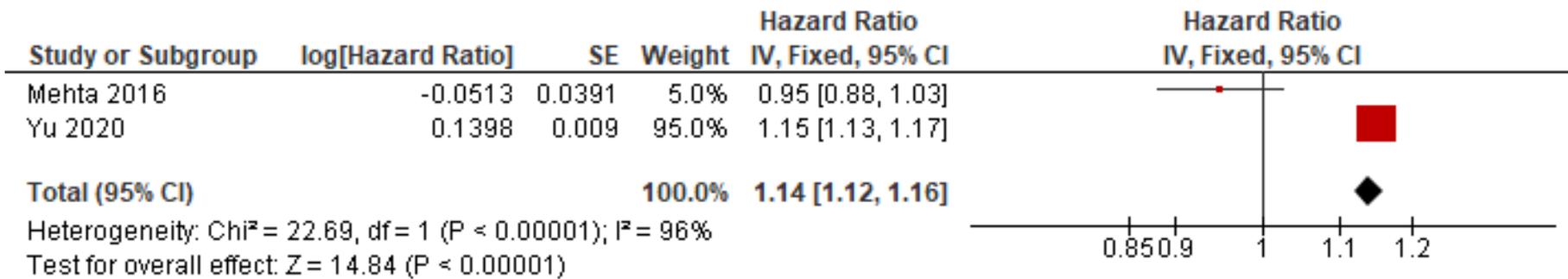


Abbildung 9. Forest Plot für Rauchen und das Outcome Alzheimer-Demenz

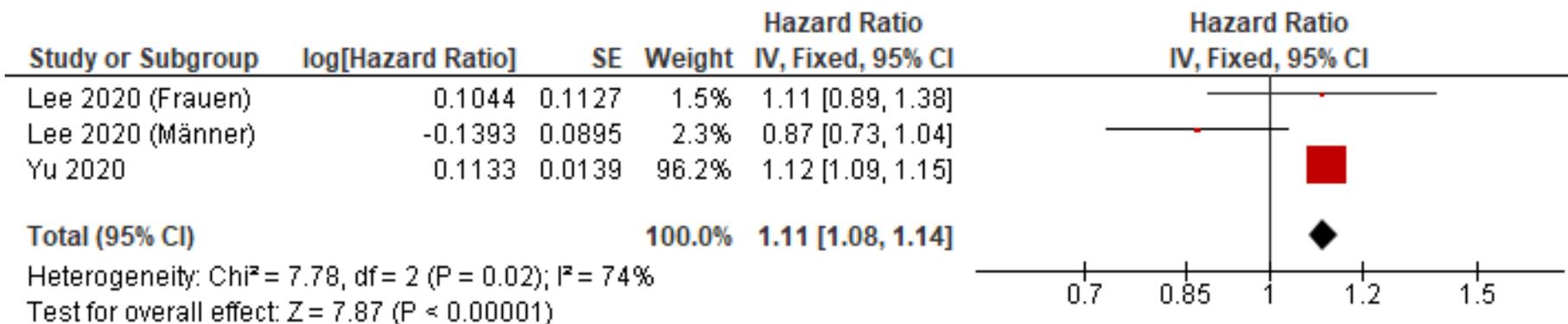
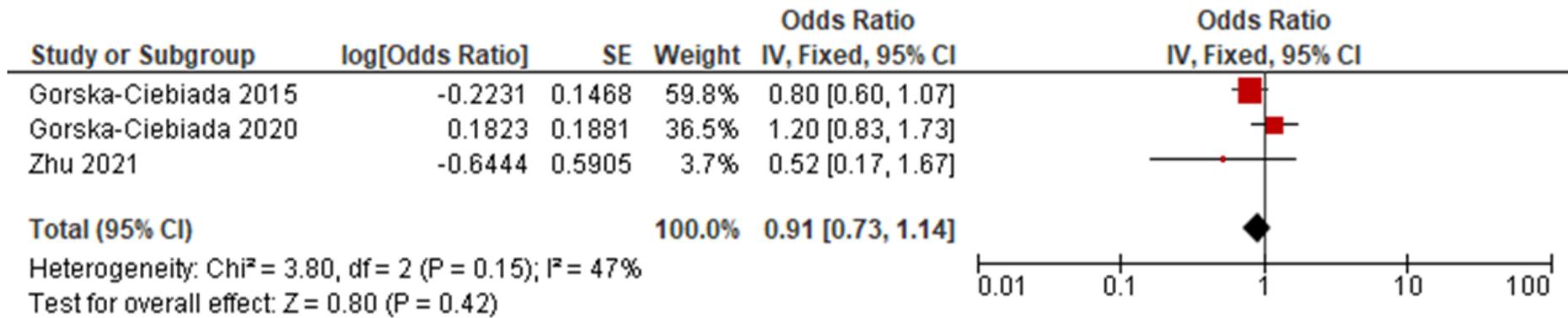


Abbildung 10. Forest Plot für die Variable Rauchen mit dem Outcome Mild Cognitive Impairment



4.3. Ergebnisse für den Risikofaktor Alkohol

In Abbildung 11 ist die Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Alkoholkonsum und dem Outcome Demenz dargestellt. Es konnten hierfür zwei Studien identifiziert werden, mit insgesamt 1.970.757 Teilnehmenden. Es wurde das Hazard Ratio ermittelt.

Es zeigte sich im Gesamtergebnis kein Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Auftreten einer Demenz, mit einem Summenschätzer von 0,99 [0,95 – 1,03].

Die Studie Yu 2020⁷⁶ zeigte eine hohe statistische Qualität, wohingegen die Studie Mehta 2016⁶⁸ nur eine mittelmäßige methodische Qualität erzielte.

Abbildung 12 visualisiert die Meta-Analyse zum Alkoholkonsum und dem Outcome MCI. Es konnten hierfür zwei Studien mit insgesamt 488 Probanden in die Analyse eingeschlossen werden. Es wurde das Hazard Ratio ermittelt.

Beide Studien generierten unterschiedliche Ergebnisse. Das Gesamtergebnis zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und MCI mit einem Summenschätzer von 0,50 [0,24 – 1,04], der jedoch statistische Signifikanz verfehlt ($p = 0,06$). Beide Studien wiesen eine niedrige methodische Qualität auf.

Fünf Studien zum Risikofaktor Alkohol konnten nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen werden.

Die Studie Umegaki 2012⁷³ untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkohol und dem Outcome kognitiver Rückgang. Hierzu verwendete sie die Ergebnisse des MMSE und ermittelte das Odds Ratio. Die Studie zeigte keinen Zusammenhang (1,03 (95 % CI: 0,32, 3,31) $p = 0,965$).

Die Studie Townsend 2009⁷² ermittelte bei Frauen mit Typ 2 DM ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen der Menge des täglichen Alkoholkonsums und kognitiven Rückgang in mehreren Tests (Alkoholkonsum 1,0 – 9,9 g/Tag vs. Abstinenz: TICS: -0,03 (95 %CI: -0,12, 0,07); Verbal score: -0,01 (-0,03, 0,01); Global Score: -0,01 (-0,03, 0,01), Alkoholkonsum 10,0 – 30,0 g/Tag vs. Abstinenz: TICS: -0,04 (-0,22, 0,15); Verbal score: 0,01 (-0,04, 0,05); Global Score: -0,00 (-0,04, 0,03).

Die Studie Cukierman-Yaffe 2008⁵⁶ untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und den MMSE-Testergebnissen und fand bei der Ermittlung des β -Koeffizienten eine statistisch signifikante positive Assoziation (0,76, $p=0,001$).

Eine weitere Studie, Huang 2015⁶¹, analysierte ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum sowie den Outcomes MMSE-Testergebnissen und MoCA-Testergebnissen. Der Effektschätzer zeigt für den MMSE einen positiven Zusammenhang mit Alkoholkonsum

bei statistischer Signifikanz (β -Koeffizient: 0,76, $p < 0,01$), während der Effektschätzer des MoCA keinen Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum aufwies (-0,01, p-Wert nicht ausgewiesen).

Die Studie Fan 2008⁵⁷ untersuchte Alkoholkonsum in Bezug auf die Outcomes Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen. Die Tests die in der Studie verwendet wurden, waren DSP-F, DSP-B, DSYM sowie TMT-A und TMT-B. Beim DSP-F, DSP-B und DSYM sind hohe Ergebnisse mit besseren kognitiven Leistungen verbunden, während hingegen bei TMT-A und TMT-B hohe Ergebnisse mit schlechteren kognitiven Leistungen verbunden sind. Die Studie teilte die Probanden in zwei Expositionsgruppen auf, eine Alkoholkonsumgruppe sowie eine Abstinenzgruppe. In drei von fünf durchgeführten kognitiven Tests (DSP-B, DSYM und TMT-B) zeigten sich eine positive Assoziation zwischen dem Alkoholkonsum und der kognitiven Leistung. Zusätzlich wurde bei diesen Tests eine statistische Signifikanz ersichtlich. Zum Vergleich der Tests wurden in der Studie zusätzlich die Mittelwerte angegeben.

Die Studie Fan 2008⁵⁷ zeigte als einzige Studie eine mittelmäßige methodische Qualität, die restlich genannten Studien zum Risikofaktor Alkohol, die nicht in die Meta-Analysen eingeschlossen werden konnten, wiesen eine niedrige methodische Qualität auf.

Abbildung 11. Forest Plot für die Variable Alkoholkonsum mit dem Outcome Demenz

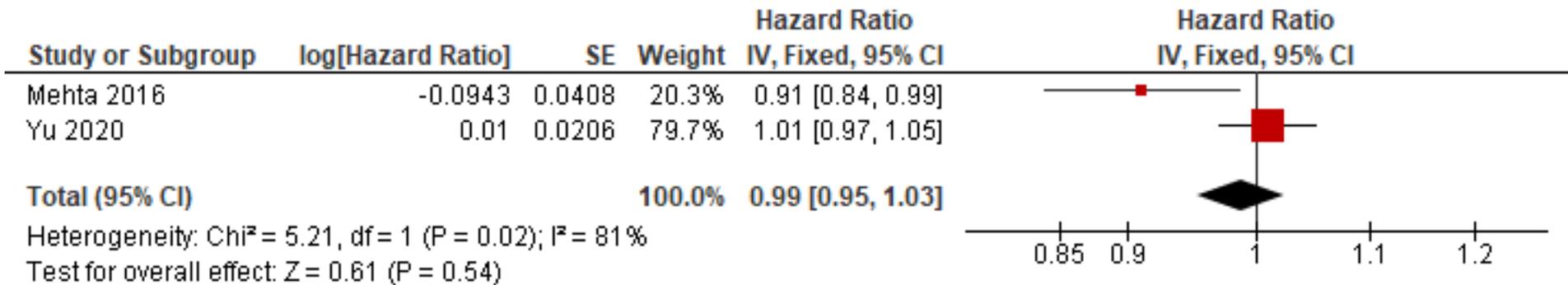


Abbildung 12. Forest Plot für die Variable Alkoholkonsum mit dem Outcome Mild Cognitive Impairment

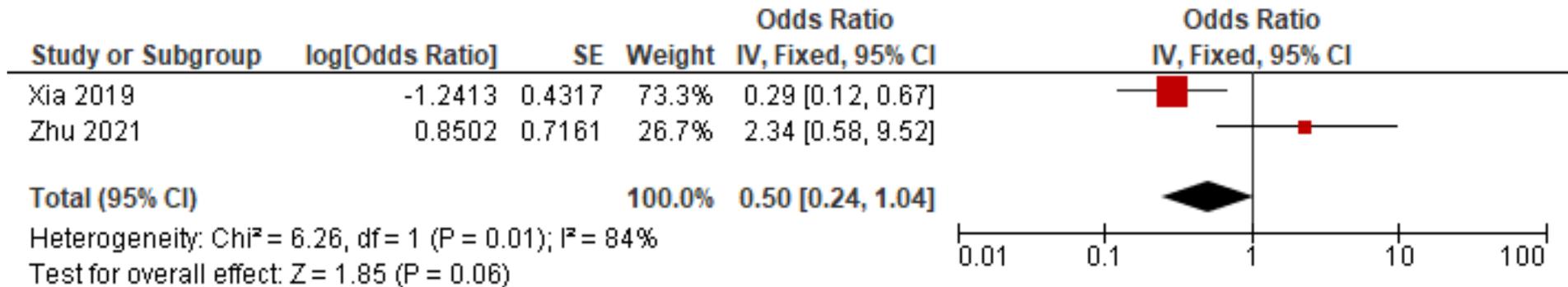


Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der 27 Studien, die in das systematische Review und in die Meta-Analysen eingeschlossen wurden, sowie die methodische Qualität, die die einzelnen Studien gemäß modifizierter Newcastle Ottawa Scale erzielten. Insgesamt konnten in drei Kategorien acht mögliche Punkte erzielt werden. Die Ergebnisse wurden unterteilt in die Kategorien hohe methodische Qualität, mittelmäßige methodische Qualität und niedrige methodische Qualität.

Von den 27 Studien zeigte etwa die Hälfte nur eine niedrige Studienqualität. Lediglich sieben Studien wiesen eine hohe methodische Qualität auf und genauso viele eine mittelmäßige methodische Qualität.

Tabelle 2. Ergebnisse der modifizierte Newcastle Ottawa Scale zu den Studien für das systematische Review und die Meta-Analysen

Name	I. Selektion und Exposition (max: ***)	II. Vergleichbarkeit/Vermeiden von Confounding (max: **)	III. Outcome (max: ***)	Insgesamt (max:8)	
Abbatecola 2010	**	**	**	6	
Botnariu 2018	0	0	**	2	
Crichton 2016	**	**	**	6	
Cukierman-Yaffe 2008	0	0	**	2	
Fan 2008	*	**	**	5	
Feinkohl 2015	*	*	***	5	
Gorska-Ciebiada 2015	** (BMI), * (Rauchen)	0	**	4 (BMI)	3 (Rauchen)
Gorska-Ciebiada 2020	** (BMI), * (Rauchen)	0	**	4 (BMI)	3 (Rauchen)
Huang 2015	*	0	*	2	
Kim 2008	**	*	**	5	
Kinoshita 2016	*	0	**	3	
Lee 2020	*** (BMI), * (Rauchen)	*	**	6 (BMI)	4 (Rauchen)
Low 2019	***	**	**	7	
Ma 2017	**	0	**	4	

Madarshahian 2014	*	**	**	5	
Mehta 2016	**	*	*	4	
Minami 2019	*	**	**	5	
Moh 2020	**	**	**	6	
Nam 2019	***	**	**	7	
Townsend 2009	0	**	***	5	
Umegaki 2012	0	0	***	3	
Xia 2019	0	*	**	3	
Yerrapragada 2019	*	0	**	3	
Yu 2020	**	**	***	7	
Zhang 2021	*	0	**	3	
Zhong 2012	*	*	**	4	
Zhu 2019	**	0	**	4	

1. hohe Qualität: Studien, die in jeder Kategorie mehr als null Punkte und insgesamt acht, sieben oder sechs Punkte über alle Kategorien erzielten
2. mittelmäßige Qualität: Studien, die in jeder Kategorie mehr als null Punkte und insgesamt fünf oder vier Punkte über alle Kategorien erzielten
3. niedrige Qualität: Studien, die drei Punkte oder weniger erzielten oder die null Punkte in mindestens einer der Kategorien erzielten

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten von kognitiven Störungen und neurodegenerativen Erkrankungen bei Personen mit einem Typ 2 DM zusammenhängen.

Auf Basis der Daten aus 14 identifizierten Studien mit insgesamt 2.227.835 Probanden konnten 17 Meta-Analysen erstellt werden. Die modifizierbaren Risikofaktoren, die hierbei untersucht werden konnten, waren der BMI, der WC, das Rauchen und der Alkoholkonsum. Die Meta-Analysen zeigten teils unterschiedliche Ergebnisse.

Die Resultate für den Risikofaktor BMI wiesen eine hohe Heterogenität auf. Zum einen ergaben die Analysen hinsichtlich des Zusammenhangs von BMI mit Demenz, dass mit dem Untergewicht ein erhöhtes Auftreten demenzieller Veränderungen verbunden ist, zum anderen deuten die Analysen darauf hin, dass Übergewicht und Adipositas protektive Faktoren sind. Für das Outcome MCI hingegen zeigte sich, dass mit höherem BMI ein erhöhtes Auftreten von MCI verbunden ist.

Keine Zusammenhänge mit den kognitiven Funktionen konnten bei erhöhtem Taillenumfang festgestellt werden.

In Bezug auf den Risikofaktor Rauchen waren die Ergebnisse ebenfalls sehr heterogen. Hierbei zeigte sich einerseits bei Rauchern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Demenz, andererseits wurde hinsichtlich des Outcomes MCI ersichtlich, dass der Tabakkonsum ein protektiver Faktor ist. Ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Demenz konnte nicht gezeigt werden. Jedoch wurde deutlich, dass Alkoholkonsum mit einem niedrigeren Auftreten von MCI verbunden ist.

Von fünf weiteren Studien zum Thema Alkohol konnte in drei kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Kognition nachgewiesen werden, während zwei eine positive Auswirkung von Alkohol auf die Testergebnisse des MMSE nahelegten.

5.1. BMI und Hüftumfang

In Bezug auf den Risikofaktor BMI konnten für die Meta-Analysen elf Studien identifiziert werden.

Die Ergebnisse der Studien zeigten neben einer bereits erwähnten Heterogenität zusätzlich

auch einige bemerkenswerte Gemeinsamkeiten. In Hinblick auf die Outcomes Demenz, Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz zeigten die eingeschlossenen Studien ähnliche Resultate.

So verdeutlichten alle in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien, dass Untergewicht mit erhöhtem Demenz-Risiko einhergeht, während Übergewicht und Adipositas mit geringeren Demenzrisiken assoziiert ist.

Allerdings wiesen vier der fünf Studien, die für die Meta-Analyse zum Zusammenhang von BMI und MCI identifiziert wurden, darauf hin, dass ein höherer BMI mit einem vermehrten Auftreten von MCI assoziiert ist.

Die Meta-Analyse bezüglich des Outcomes MoCA-Testergebnisse zeigte ebenfalls, dass mit steigenden BMI-Werten schlechtere Testergebnisse erzielt wurden.

Adipositas konnte als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Hypertonie sowie als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Typ 2 DM identifiziert werden^{80,81}. Die Frage, ob Adipositas und Übergewicht in der Allgemeinbevölkerung auch Risikofaktoren für das Auftreten von Demenz sind, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Diverse Studien kamen hierbei zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Eine umfassende Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 untersuchte den Zusammenhang zwischen BMI und Demenz. Dabei wurde das Hazard Ratio zu verschiedenen Beobachtungszeiträumen ermittelt (nach fünf, zehn, fünfzehn, und zwanzig Jahren). Die Studie adjustierte für die Faktoren Alter, Geschlecht und Ethnie und gelangte zu den Ergebnissen, dass Untergewicht mit einem deutlich erhöhten Risiko, eine Demenz zu entwickeln, einhergeht, während Übergewicht und Adipositas scheinbar protektive Faktoren sind. Die Studie zeigte jedoch auch, dass mit längerer Beobachtungszeit bei erhöhtem BMI ein deutlich vermehrtes Auftreten von Demenz zu beobachten war⁸².

Die Studien, die für die Meta-Analysen in dieser Arbeit für den Risikofaktor BMI verwendet werden konnten, wiesen vergleichsweise nur kurze Nachbeobachtungszeiten auf. Die Studie Lee 2020⁶⁴ hatte eine Nachbeobachtungszeit von median sechs Jahren, die Studie Mehta 2016⁶⁸ von zehn Jahren, die Studie Nam 2019⁷¹ von $3,5 \pm 1,7$ Jahren und die Studie Yu 2020⁷⁶ von durchschnittlich 5,1 Jahren.

Durch diese ungleichen und eher kurzen Nachbeobachtungszeiten könnte es zu falsch negativen Ergebnissen bezüglich des mit dem BMI assoziierten Demenzrisikos kommen und das eventuelle Risiko somit maskiert werden.

Eine umfangreiche Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 betrachte ebenfalls den Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren und der Alzheimer-Demenz in der

Allgemeinbevölkerung. Die Studie untersuchte und bewertete insgesamt 243 Beobachtungsstudien und 153 randomisierte kontrollierte Studien. Die Studien wurden entsprechend ihrem Evidenzgrad und ihrem Empfehlungsgrad in drei Kategorien bzw. in drei Klassen unterteilt. Insgesamt konnten in dem systematischen Review für 134 Risikofaktoren Meta-Analysen erstellt werden, von denen 43 ein Risiko für die Alzheimer-Demenz zeigten. Als protektiver Faktor für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz wurde u.a. ein erhöhter BMI im fortgeschrittenen Lebensalter identifiziert. Jedoch zeigte sich hierbei auch eine deutliche Heterogenität bei den Ergebnissen. Die Empfehlungen, die aus der Studie folgten, waren zum einen, dass Personen unter 65 Jahren einen normalen BMI anstreben sollten, und zum anderen, dass Personen über 65 Jahren nicht zu schlank sein sollten und ein Gewichtsverlust nur unter strenger Kontrolle erfolgen sollte⁸³.

In einem systematischen Review wurden potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer Demenz untersucht. Für den Risikofaktor Adipositas konnten neun Studien gefunden werden, von denen fünf zeigten, dass ein erhöhter BMI ein gesteigertes Auftreten von Demenz zur Folge hat. Zwei der restlichen vier Studien verdeutlichten, dass ein niedriger BMI ein Risikofaktor für Demenz ist⁵⁰.

Die Ergebnisse der aufgeführten Studien wiesen teils ähnliche, jedoch auch unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zu denen aus den Meta-Analysen auf.

Es zeigte sich bei allen Studien, dass Untergewicht mit einem erhöhten Risiko, eine Demenz zu entwickeln, einhergeht. Bezüglich des Übergewichts und der Adipositas sind die Ergebnisse hingegen heterogen und teils nicht eindeutig, deuten allerdings ebenfalls auf ein erhöhtes Demenzrisiko zumindest bei Übergewicht und Adipositas im mittleren Alter hin.

Adipositas sowie die damit verbundenen Erkrankungen, wie Typ 2 DM und koronare Herzerkrankung gehen mit einer erhöhten Mortalität sowie einer verminderten Lebenserwartung einher^{84,85}.

Demenz ist eine Erkrankung, die vor allem im höheren Lebensalter auftritt. Somit könnte eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse aus den Meta-Analysen sein, dass Personen mit Adipositas und ggf. damit verbundenen Begleiterkrankungen ein höheres Lebensalter nicht erreichen und daher auch keine demenzielle Veränderung entwickeln. Hinzu kommt, wie bereits aufgeführt, dass in einigen Studien die Nachbeobachtungszeiten möglicherweise zu kurz waren und es längere Beobachtungszeiten von mehr als 20 Jahren bedarf⁸², um die Auswirkung zu erfassen. Entsprechend könnten die Ergebnisse mancher Studien durch solche Selektionseffekte verzerrt sein und das Risiko für Demenz für Personen mit Übergewicht und Adipositas unterschätzen.

Die Resultate von Studien zu dem Risikofaktor BMI und dem Outcome MCI zeigten ähnliche Resultate verglichen mit jenen aus der in dieser Arbeit berichteten Meta-Analyse.

Eine Studie aus dem Jahr 2017 verdeutlichte, bei der Untersuchung BMI-Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas, dass alle Kategorien im Verhältnis zum Normalgewicht mit einem erhöhten Risiko, eine MCI zu entwickeln, assoziiert waren⁸⁶.

Auch eine weitere aktuelle Kohortenstudie aus Thailand zeigte, dass Adipositas, gemessen mit dem BMI, mit dem Auftreten von MCI assoziiert ist, jedoch nicht mit Demenz⁸⁷.

Zwei der in die Meta-Analyse dieser Arbeit eingeschlossenen Studien führten mögliche Erklärungen in ihrer Diskussion auf.

Die Studie Ma 2017⁶⁶ führte die Hypothese aus, dass die Kernursache für MCI und Alzheimer-Demenz eine erhöhte Insulinresistenz sein könnten. Der Mechanismus wird u.a. dadurch erklärt, dass Insulin an mehreren regulatorischen Prozessen beteiligt ist und eine Dysregulation des physiologischen Ablaufs mit kognitiven Defiziten einhergeht. So erfolgt mit einer erhöhten Insulinresistenz eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Dieses habe wiederum zur Folge, dass die mitochondriale Funktion eingeschränkt wird. Die Studie Abbatecola 2010⁵³ führte hierbei weitere mögliche Erklärungen auf. Zum einen beschreibt sie, dass es mit steigendem Lebensalter nicht zu starken Variationen des Körpergewichtes kommt, da es bei einem Verlust von fettfreier Körpermasse gleichzeitig zu einer Zunahme von Fettgewebe kommt. Der BMI bleibt somit konstant, was erklären würde, warum manche Studien keinen Zusammenhang zwischen BMI und MCI finden. Zum anderen legt die Studie dar, dass es mit einem erhöhten Anteil von Fettgewebe gleichzeitig auch zu einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen kommt die auf die kognitive Leistung einen negativen Einfluss haben könnten. Diese Hypothese wird durch eine Studie aus dem Jahr 2010 gestützt, die zeigte, dass bei Personen mit einem Typ 2 DM erhöhte Interleukinspiegel mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden ist⁸⁸.

Zum Taillenumfang konnte nur eine Meta-Analyse zum Zusammenhang mit kognitiven Funktionen (gemessen mit dem RBANS-Test) erstellt werden. Diese zeigte keinen Zusammenhang zwischen Taillenumfang und Kognition. Die narrativ berichteten Studien deuteten darauf hin, dass mit vergrößertem Taillenumfang ein Risiko für das Auftreten von Demenz und MCI besteht. Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen zum Zusammenhang zwischen BMI und MCI.

5.2. Rauchen

In Bezug auf den Risikofaktor Rauchen konnten insgesamt sechs Studien gefunden werden, aus denen drei Meta-Analysen erstellt wurden, zur Alzheimer-Demenz, Demenz im Allgemeinen und MCI.

Die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen zum Outcome Demenz waren ähnlich. Sie zeigten, dass mit Rauchen ein erhöhtes Risiko einhergeht, eine Demenz oder eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Hingegen deutet das Ergebnis der Meta-Analyse zum Outcome MCI darauf hin, dass Rauchen das Risiko senken könnte.

Rauchen gilt als einer der größten Risikofaktoren sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen^{89,90} als auch für die Entstehung von Lungenkrebs⁹¹. Gleichzeitig ist die Rauchentwöhnung einer der effektivsten und kostengünstigsten Maßnahmen zur Primärprävention⁹⁰.

Bezüglich des Risikofaktors Demenz, Alzheimer-Demenz oder vaskuläre Demenz zeigte sich auch in weiteren Studien in der Allgemeinbevölkerung, dass Rauchen mit einem gesteigerten Risiko, an Demenz zu erkranken, einhergeht.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 untersuchte 37 Studien mit 930.280 Probanden zum Thema Rauchen und Demenz. Es zeigte sich, dass Raucher ein signifikant höheres Risiko hatten eine Demenz zu entwickeln als ehemalige Raucher. Zusätzlich wurde ersichtlich, dass Personen die jemals regelmäßig geraucht haben, ein erhöhtes Demenzrisiko aufwiesen als solche, die nie geraucht haben⁹².

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die bereits erwähnte umfassende Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 mit 243 Beobachtungsstudien und 153 randomisierten kontrollierte Studien, in der verschiedene lebensstilbezogene Risikofaktoren untersucht wurden. Die Studie empfahl die Vermeidung jeglichen Rauchens zur Prävention der Alzheimer-Demenz, ergänzte jedoch, dass weitere hochwertige Studien nötig sind, um die kausale Rolle des Risikofaktors für die Alzheimer-Demenz eindeutig zu belegen⁸³.

Ein systematisches Review, aus den USA aus dem Jahr 2014, untersuchte mehrere Studien zum Thema Rauchen und Alzheimer-Demenz. Die Ergebnisse wiesen ebenfalls darauf hin, dass aktive sowie ehemalige Raucher ein erhöhtes Risiko haben, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln⁹³. Hinzu kommen die Resultate einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2019. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen modifizierbaren Risikofaktoren, u.a. Rauchen, und kognitivem Rückgang bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen untersucht. Die Ergebnisse zeigten niedrigere kognitive Leistungen und schlechtere Resultate beim MMSE bei aktiven Rauchern⁹⁴.

Die Ergebnisse aus den Studien sind kongruent zu den Resultaten aus den in dieser Arbeit berichteten Meta-Analysen.

Es gibt eine Reihe möglicher Hypothesen, die den Zusammenhang zwischen Rauchen und der Alzheimer-Erkrankung erklären könnten. Hierbei wird insbesondere der oxidative Stress, der durch den Tabakkonsum erhöht wird, betont, der eine möglichen abnormen Tau-Phosphorylierung im Gehirn fördern könnte⁹³.

5.3. Alkohol

Für den Risikofaktor Alkoholkonsum konnten vier Studien identifiziert werden. Die Meta-Analyse zu Alkoholkonsum und Demenz schloss zwei Studien, ein mit jeweils gegensätzlichen Ergebnissen, und zeigte in Summe keinen Zusammenhang. In der Meta-Analyse zu Alkoholkonsum und MCI mit zwei Studien mit ebenfalls gegensätzlichen Ergebnissen, wurde hingegen deutlich, dass mit Alkoholkonsum ein verstärktes Auftreten von MCI assoziiert ist.

Die Ergebnisse aus den beiden Meta-Analysen sind aufgrund der geringen Datenmenge nur unzureichend bzw. einschränkend zu verwenden. Hinzu kommen die gegensätzlichen Resultate der Studien. Ebenfalls kritisch zu bewerten ist, dass die Studien unterschiedliche Grenzwerte und Definitionen für den Alkoholkonsum verwendeten oder gar nicht weiter ausführten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine Höchstmenge von 10- Gramm Alkohol pro Tag für Frauen und 20- Gramm Alkohol pro Tag für Männer (<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/alkohol/>, zuletzt abgerufen am 04.11.2023).

Die Studie Yu 2020 differenzierte zwischen schwerem und leichtem Alkoholkonsum. Schwerer Alkoholkonsum wurde definiert als > 30 Gramm Alkohol pro Tag. Die Studie Xia 2015 hingegen definierte moderaten Alkoholkonsum erst ab 60 Gramm Alkohol pro Tag für Männer und 40 Gramm Alkohol pro Tag für Frauen. Die Studien Mehta 2016 und Zhu 2021 erwähnten keine Definition des Alkoholkonsums.

Generell kann krankhafter und übermäßiger Alkoholkonsum zu verschiedenen Folgeerkrankungen mehrerer Organsysteme führen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, der Leber und des Verdauungstraktes. Zu den Begleit- und Folgeerkrankungen gehören bei missbräuchlichem Konsum von Alkohol sowohl eine Atrophie von Hirngewebe als auch die Ausbildung einer alkoholassoziierten Demenz⁹⁵.

Ein systematisches Review aus 2019 untersuchte 28 Reviews zum Zusammenhang von Alkohol mit Demenz in der Allgemeinbevölkerung. Die meisten Studien beschrieben, dass es einen starken Zusammenhang zwischen einem schweren Alkoholkonsum und dem Auftreten einer Demenz gibt. Gleichzeitig wurde in den Ergebnissen des Reviews beschrieben, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem leichten Alkoholkonsum und einem verringerten Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen oder Demenz existiert⁹⁶.

Ein weiteres systematisches Review aus 2023 mit sieben eingeschlossenen Studien kam zu teils ähnlichen Ergebnissen und beschrieb ein hohes Demenzrisiko bei starkem Alkoholkonsum, während ein leichter bis moderater Alkoholkonsum in drei Studien ein geringeres Auftreten zeigte⁹⁷.

Darüber hinaus untersuchte eine Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 den Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum im mittleren Lebensalter und dem Auftreten von Demenz. Es zeigte sich, dass ein erhöhtes Risiko für eine Demenz bei jenen Personen mit einem erhöhten Alkoholkonsum zu finden war, im Vergleich zu jenen mit einem moderaten Alkoholkonsum. Jedoch wurde auch ersichtlich, dass das Demenzrisiko bei Personen mit Alkoholabstinenz im Vergleich zu Personen mit einem moderaten Alkoholkonsum höher war⁹⁸.

Eine Meta-Analyse mit 4244 Probanden aus dem Jahr 2020 untersuchte zudem den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und MCI sowie dem möglichen Fortschreiten zur Demenz. Es wurde kein Zusammenhang zwischen leichtem oder mäßigem Alkoholkonsum und dem Auftreten von MCI ersichtlich. Allerdings zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen steigendem Alkoholkonsum (Getränke/Woche) und dem Risiko, eine MCI zu entwickeln⁹⁹.

5.4. Limitationen und Stärken

Die Meta-Analysen zu den Risikofaktoren unterliegen, wie jede andere Meta-Analyse möglichen Verzerrungen oder Limitationen.

Kritisch zu bewerten ist, dass aus forschungsökonomischen Gründen das Titel- und Abstract-Screening von nur einer Person durchgeführt werden konnte und infolgedessen möglicherweise passende Studien übersehen wurden. Wegen eines konservativen Vorgehens bei dem Ausschluss von Studien und der Durchführung des Volltext-Screenings durch zwei Personen dürfte das Risiko, passende Studien fälschlicherweise ausgeschlossen zu haben, jedoch begrenzt sein

Zudem konnten insgesamt aufgrund begrenzter Vergleichbarkeit nicht alle identifizierten Studien in die Meta-Analysen eingeschlossen werden. Die nicht in die Meta-Analyse inkludierten Studien wurden aber narrativ berichtet, sodass deren Ergebnisse dennoch berücksichtigt werden konnte. Eine Limitation dieser Arbeit ergibt sich auch aus der quantitativen und qualitativen begrenzten Evidenz: Sämtliche Meta-Analysen umfassen nur wenige Studien, von denen zudem ein Großteil nur eine niedrige Studienqualität aufwies, sodass die Qualität der Evidenz insgesamt als gering eingeschätzt werden muss.

Hinsichtlich der Stärken dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass das Studienprotokoll vor Beginn der Arbeit im Register PROSPERO registriert wurde

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021264778).

Zusätzlich wurden das Volltextscreening und die Datenextraktion von zwei unabhängigen Personen durchgeführt, wodurch das Risiko von Fehlern reduziert wurde.

5.5. Implikationen und Schlussfolgerung

Abschließend stellt sich die Frage welche Relevanz diese Arbeit für Personen mit Typ 2 DM und für die weitere Forschung hat. Wie bereits erwähnt kann mit dem Typ 2 DM eine Vielzahl von Erkrankungen einhergehen, die neben einer Einschränkung der Lebensqualität zusätzlich mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Daher sollte es ab Diagnosestellung des Typ 2 DM umfangreiche Aufklärungsgespräche über mögliche Folgen geben.

Die Prävention spielt hierbei eine zentrale Rolle, um die Entstehung von Folgekrankheiten oder eine zusätzliche Verschlechterung der Grunderkrankung zu verhindern.

Wie bereits erwähnt, sind die verminderte Lebensqualität und Lebenserwartung eine besondere Herausforderung für die betroffenen Personen sowie deren Angehörigen. Zum Erhalt dieser beiden Punkte sollte darauf ein besonderer Schwerpunkt der Behandlung liegen⁵¹.

Ein wichtiger Aspekt bei Personen mit Typ 2 DM und Demenz oder anderer kognitiver Einschränkung besteht in der Selbstversorgung und dem Umgang mit der Medikamenteneinnahme. Umstellungen in der Medikation oder neue Anordnungen seitens des Arztes könnten beim Vorliegen kognitiver Einschränkungen nicht mehr umgesetzt bzw. eingehalten werden. Durch kognitive Einschränkungen kann es zudem zur verminderten oder gar fehlenden Blutzuckermessung durch die Personen selbst kommen¹⁰⁰. Dies hätte zur Folge, dass die vorgesehenen Blutzuckereinstellungen nicht eingehalten werden können. Dadurch würde sich die Adhärenz im Laufe der Erkrankung weiter verschlechtern, mit Auswirkung auf die Prognose⁵². Es könnte zu einem rascheren Fortschreiten sowohl der kognitiven Verschlechterung als auch der Diabeteserkrankung kommen. Daher sind bei Patienten mit Typ 2 DM und kognitiven Einschränkungen frühzeitig Maßnahmen und Ziele bei der Diabetesversorgung zu treffen. Zu diesen gehören u. a. spezielle Schulungen zur Behandlung des Diabetes sowohl für die betroffenen Personen als auch für deren Angehörige¹⁰¹.

Hierbei sollte auf mögliche Risiken aufmerksam gemacht und die Vermeidung bereits

genannter Begleiterkrankungen besprochen werden.

Besonders Hypo- und Hyperglykämien sollten vermieden werden, da diese mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen können^{102, 103,104}.

Insbesondere sollte der Fokus auf Personen mit einem höheren Lebensalter liegen. Ältere Menschen haben ein größeres Risiko, Hypoglykämien zu entwickeln, im Vergleich zu Personen im mittleren Lebensalter¹⁰⁵.

Die in der Arbeit präsentierten Meta-Analysen zeigen, welche modifizierbaren Lebensstilfaktoren mit einem erhöhten Risiko, eine kognitive Beeinträchtigung oder Demenz zu entwickeln, einhergehen könnten. Die Ergebnisse könnten möglicherweise einen Beitrag zur Integration des Themas Demenz in Diabetes-Präventionskursen oder -schulungen leisten. Da es sich um Faktoren handelt, auf die die Patienten bewusst Einfluss nehmen können, sollte darauf ein besonderer Wert in der Sekundärprävention von Typ 2 DM gelegt werden. Es bedarf jedoch auch weiterer umfangreicher und qualitativ hochwertiger Studien, um tatsächlich belastbare Rückschlüsse auf die Zusammenhänge zwischen lebensstilbezogenen Risikofaktoren und Demenz bei Personen mit Typ 2 DM zu ziehen. Außerdem sollten weitere Meta-Analysen zu den genannten Themen erstellt werden. Hierbei sollte sich die Forschung nicht nur auf die Primärprävention beschränken, sondern ebenfalls Risikofaktoren identifizieren, die zu einer beschleunigten Verschlechterung der Kognition der Demenz beitragen. Des Weiteren sollte stärker untersucht werden, welche Auswirkungen die Dauer der Exposition mit dem Risikofaktor haben und in welchem Lebensabschnitt die Exposition die größten Folgen für die Betroffenen im Alter hat.

6. Literaturverzeichnis

1. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 2019; **131**(Suppl 1): 6-15.
2. Scherbaum HHWA. Diabetes mellitus Typ 2. *Dtsch Med Wochenschr* 2002: 1003- 5.
3. Christian Schmidt LR, Jochen Dreß, Alexander Rommel, Thomas Ziese & Christin Heidemann. Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus – Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten. *Bundesgesundheitsbl* 2019; **63**: 93-102.
4. Tonnies T, Rockl S, Hoyer A, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med* 2019; **36**(10): 1217-25.
5. Dr. Christin Heidemann MR, Dr. Christa Scheidt-Nave. Prävalenz von Diabetes mellitus. *Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 – 2011)* 2016; (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008-2011)).
6. Benjamin Goffrier MS, Jörg Bätzing Feigenbaum. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *Versorgungsatlas-Bericht Nr 17/03* 2017; **Nr. 17/03**.
7. Claudia Diederichs HN, Lars Kroll, Cornelia Lange, Gert Mensink, Christina Dornquast, Christin Heidemann, Christa Scheidt-, Nave MB. Regionale Unterschiede in der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und Frauen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2017 2016; **60**: 151–62.
8. Unger RH, Dobbs RE, Orci L. Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Annu Rev Physiol* 1978; **40**: 307-43.
9. Reinehr T. Pathophysiologie und Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ 2. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2005; **153**: 933.
10. Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**(10): 1331-9.
11. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**(9): 2102-7.
12. Anja Schienkiewitz GBMM, Ronny Kuhnert, Cornelia Lange. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
13. G.B.M. Mensink AS, M. Haftenberger, T. Lampert, T. Ziese, C. Scheidt-Nave. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013 2013; **56**: 786-94.
14. Jonas D. Finger GBMM, Cornelia Lange, Kristin Manz. Gesundheitsfördernde körperliche Aktivität in der Freizeit bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
15. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; **310**(6979): 555-9.
16. Bundesamt S. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. 2021.
17. Johannes Zeiher BK, Cornelia Lange. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
18. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013; **4**(6): 270-81.
19. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; **57**(12): 2465-74.
20. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17 Suppl 1**: S3-8.
21. Pommer W. Epidemiologische Daten zur Nephropathie bei Diabetespatienten. *Diabetologe* 2006 2006; **2**: 394-9.
22. Kulzer B. [Physical and psychological long-term consequences of diabetes mellitus]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; **65**(4): 503-10.

23. B. Kulzer BL, R. Landgraf, N. Hermanns. Diabetesbezogene Belastungen, Wohlbefinden und Einstellung von Menschen mit Diabetes. *Diabetologe* 2015 2015; **11**: 211-8.
24. Hauner H. Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland. *Diabetologe* 2006 2006: 38-43.
25. Dirk Müller SS. Diabetes und Krankheitskosten. *Diabetologe* 2019 2019; **15**: 504-5013.
26. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**(1): 64-74.
27. S3 Leitlinie 11.12.2022, 2016. (accessed).
28. Dodel COR. Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie up2date 1 · 2019* 2019; **1**: 92.
29. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. *Infoblatt- Deutsche Alzheimer Gesellschaft eV*, 2022. (accessed).
30. Bahrmann A, Bahrmann P, Kubiak T, et al. [Diabetes and dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 2012; **45**(1): 17-22.
31. von Arnim CAF, Uttner I. [Rare forms of dementia-Atypical variants of Alzheimer's dementia]. *Inn Med (Heidelb)* 2023; **64**(2): 121-6.
32. Michael Hüll BLF. Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung. Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Band 2: spezielle Pathophysiologie: Rainer H. Straub; 2007: 46-53.
33. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; **388**(10043): 505-17.
34. Kopf D, Rosler A. [Dementia: diagnosis and therapy]. *Internist (Berl)* 2013; **54**(7): 827-43.
35. H. J. Gertz HW, T. Arendt Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* 2002 2002; **73**: 393-404.
36. M. Brainin KM. Diabetes und Demenz. *Diabetologe* 2007 2007; **3**: 51-60.
37. Brodaty H, Connors MH. Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020; **12**(1): e12027.
38. Muangpaisan W, Petcharat C, Srinonprasert V. Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12**(1): 59-64.
39. Romero B. Psychosoziale Interventionen bei Demenz. *neuoreha* 2014 2014; **6**: 175 - 80.
40. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. [The economic and social burden of dementia diseases in Germany-A meta-analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; **62**(8): 981-92.
41. Bühler S. Der schnelle Standardtest. *Ergopraxis* 2014.
42. Bühler S. In 20 Minuten zum Ergebnis. *Ergopraxis* 2013: 26-7.
43. Pei-Jung Chen M.D. C-YLMD, Yeong-Yuh Juang, M.D. The Revised Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R) as a Screening Tool for Delirium. *Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei)* 2014; **28**: 164-70.
44. Yukimichi Imai KH. The revised Hasegawa's dementia Scale (HDS-R)--- Evaluation of its usefulness as a screening Test for dementia. *Journal of Hong Kong Coll Psychiatr* 1994; **4**: 20-4.
45. Jensen AR, Rohwer WD, Jr. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)* 1966; **25**(1): 36-93.
46. Lars Tischler FP. Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2010; **58**: 79-81.
47. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; **14**(10): 591-604.
48. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; **166**(4): 367-78.
49. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009; **39**(1): 3-11.

50. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008; **585**(1): 97-108.
51. Zeyfang A, Zeeh J, Bahrmann A, Kugler JN, Heppner HJ. [Diabetes mellitus in old age]. *Z Gerontol Geriatr* 2021; **54**(1): 61-71.
52. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care* 2017; **40**(4): 461-7.
53. Abbatecola AM, Lattanzio F, Spazzafumo L, et al. Adiposity predicts cognitive decline in older persons with diabetes: a 2-year follow-up. *PLoS One* 2010; **5**(4): e10333.
54. Botnariu G, Popa A, Mitrea G, et al. Correlation of Glycemic and Lipid Control Parameters with Cognitive Dysfunction Scores, in Type 2 Diabetic Persons Results from a cross-sectional study. *Revista De Chimie* 2018; **69**(12): 3486-9.
55. Crichton GE, Elias MF, Torres RV. Sugar-sweetened soft drinks are associated with poorer cognitive function in individuals with type 2 diabetes: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Br J Nutr* 2016; **115**(8): 1397-405.
56. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, 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): 221-6.
57. Fan X, O'Donnell A, Singh SP, Pungan R, Perlmutter LC. Light to moderate alcohol drinking is associated with higher cognitive function in males with type 2 diabetes. *Exp Aging Res* 2008; **34**(2): 126-37.
58. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in older people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; **58**(7): 1637-45.
59. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. C-Reactive Protein, Advanced Glycation End Products, and Their Receptor in Type 2 Diabetic, Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* 2015; **7**: 209.
60. Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M. Association of hsCRP and vitamin D levels with mild cognitive impairment in elderly type 2 diabetic patients. *Exp Gerontol* 2020; **135**: 110926.
61. Huang L, Yang L, Shen X, Yan S. Relationship between glycated hemoglobin A1c and cognitive function in nondemented elderly patients with type 2 diabetes. *Metab Brain Dis* 2016; **31**(2): 347-53.
62. Kim E, Cho MH, Cha KR, et al. Interactive effect of central obesity and hypertension on cognitive function in older out-patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; **25**(12): 1440-6.
63. Kinoshita T, Shimoda M, Sanada J, et al. Association of GA/HbA1c ratio and cognitive impairment in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016; **30**(8): 1452-5.
64. Lee CH, Lui DTW, Cheung CYY, et al. Different glycaemia-related risk factors for incident Alzheimer's disease in men and women with type 2 diabetes-A sex-specific analysis of the Hong Kong diabetes database. *Diabetes Metab Res Rev* 2021; **37**(6): e3401.
65. Low S, Goh KS, Ng TP, et al. The prevalence of sarcopenic obesity and its association with cognitive performance in type 2 diabetes in Singapore. *Clin Nutr* 2020; **39**(7): 2274-81.
66. Ma L, Li Y. Cognitive function and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes. *Neurol Res* 2017; **39**(3): 259-63.
67. Madarshahian F, Hassanabadi M, Koshniat Nikoo M. Cognitive status and foot self care practice in overweight diabetics, engaged in different levels of physical activity. *J Diabetes Metab Disord* 2014; **13**(1): 31.
68. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of Hypoglycemia With Subsequent Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; **72**(8): 1110-6.
69. Minami T, Ito Y, Yamada M, et al. The effect of long-term past glycemic control on executive function among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2020; **11**(2): 114-20.

70. Moh MC, Low S, Ng TP, et al. Association of traditional and novel measures of central obesity with cognitive performance in older multi-ethnic Asians with type 2 diabetes. *Clin Obes* 2020; **10**(2): e12352.
71. Nam GE, Park YG, Han K, et al. BMI, Weight Change, and Dementia Risk in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2019; **42**(7): 1217-24.
72. Townsend MK, Devore E, Kang JH, Grodstein F. The relation between moderate alcohol consumption and cognitive function in older women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **85**(3): 322-7.
73. Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of the Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatrics & Gerontology International* 2012; **12**: 103-9.
74. Xia SS, Xia WL, Huang JJ, Zou HJ, Tao J, Yang Y. The factors contributing to cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. *Ann Transl Med* 2020; **8**(4): 104.
75. Yerrapragada DB, Rao CR, Karunakaran K, Lee HSE. Cognitive Dysfunction Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Karnataka, India. *Ochsner J* 2019; **19**(3): 227-34.
76. Yu JH, Han K, Park S, et al. Incidence and Risk Factors for Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Diabetes Metab J* 2020; **44**(1): 113-24.
77. Zhang J, Lu J, Zhu H, Zhou X, Wei X, Gu M. Association of Serum Melatonin Level with Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol* 2021; **2021**: 5566019.
78. Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients. *Biomed Environ Sci* 2012; **25**(1): 1-7.
79. Zhu W, Xu L, Zhang H, et al. Elevated Plasma Free Fatty Acid Susceptible to Early Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Alzheimers Dis* 2021; **82**(3): 1345-56.
80. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; **122**: 1-7.
81. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**(5): 305-13.
82. Kivimaki M, Luukkonen R, Batty GD, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement* 2018; **14**(5): 601-9.
83. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**(11): 1201-9.
84. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; **341**(15): 1097-105.
85. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; **138**(1): 24-32.
86. Wang F, Zhao M, Han Z, et al. Association of body mass index with amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment risk in elderly. *BMC Psychiatry* 2017; **17**(1): 334.
87. Manacharoen A, Jayanama K, Ruangritchankul S, Vathesatogkit P, Sritara P, Warodomwicht D. Association of body mass index and dietary intake with mild cognitive impairment and dementia: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr* 2023; **23**(1): 3.
88. Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, 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): 710-3.
89. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J* 2019; **83**(10): 1980-5.
90. Greten EWB-CZFUBH. Primärprävention von Herz-Kreislauf Erkrankungen - Ein Stiefkind der Inneren Medizin. *Internist* 2004 2004; **45**: 173-81.
91. Jayes L, Haslam PL, Gratiou CG, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest* 2016; **150**(1): 164-79.
92. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0118333.

93. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement* 2014; **10**(3 Suppl): S122-45.
94. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med* 2019; **16**(7): e1002853.
95. Wolter DK. Alkohol-assoziierte kognitive Beeinträchtigungen - Ein Kontinuum von subklinischer Leistungsminderung bis zur schweren Demenz? *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 2006; **19** (4) **2006**: 207–20.
96. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther* 2019; **11**(1): 1.
97. Kilian C, Klinger S, Rehm J, Manthey J. Alcohol use, dementia risk, and sex: a systematic review and assessment of alcohol-attributable dementia cases in Europe. *BMC Geriatr* 2023; **23**(1): 246.
98. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2018; **362**: k2927.
99. Lao Y, Hou L, Li J, Hui X, Yan P, Yang K. Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose-response meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021; **33**(5): 1175-85.
100. Kim MJ, Fritschi C. Relationships Between Cognitive Impairment and Self-Management in Older Adults With Type 2 Diabetes: An Integrative Review. *Res Gerontol Nurs* 2021; **14**(2): 104-12.
101. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus--a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing* 2009; **38**(4): 390-6.
102. Husain KH, Sarhan SF, AlKhalifa H, Buhasan A, Moin ASM, Butler AE. Dementia in Diabetes: The Role of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci* 2023; **24**(12).
103. Li T, Cao HX, Ke D. Type 2 Diabetes Mellitus Easily Develops into Alzheimer's Disease via Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Curr Med Sci* 2021; **41**(6): 1165-71.
104. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; **117**(4): 868-70.
105. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**(8): 1513-7.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart zu den Meta-Analysen und dem systematischen Review

Abbildung 2: Forest Plot für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas gemessen anhand des BMI mit dem Outcome Demenz

Abbildung 3: Forest Plots für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas gemessen anhand des BMI für das Outcome Alzheimer-Demenz

Abbildung 4: Forests Plot für die Kategorien Untergewicht, Übergewicht und Adipositas gemessen anhand des BMI für das Outcome Vaskuläre Demenz

Abbildung 5: Forest Plot für BMI und das Outcome Mild Cognitive Impairment

Abbildung 6: Forest Plot für BMI und das Outcome Montreal Cognitive Impairment-Test (MoCA)

Abbildung 7: Forest Plot für Taillenumfang gemessen in cm und das Outcome kognitive Funktionen (gemessen mit dem RBANS-Test)

Abbildung 8: Forest Plot für Rauchen und das Outcome Demenz

Abbildung 9: Forest Plot für Rauchen und das Outcome Alzheimer-Demenz

Abbildung 10: Forest Plot für Rauchen und das Outcome Mild Cognitive Impairment

Abbildung 11: Forest Plot für Alkoholkonsum und das Outcome Demenz

Abbildung 12: Forest Plot für Alkoholkonsum und das Outcome Mild Cognitive Impairment

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Studien für das systematische Review und die Meta-Analysen

Tabelle 2: Ergebnisse der modifizierte Newcastle Ottawa Scale zu den Studien für die Meta-Analysen und das systematische Review

7.3 Modifizierte Newcastle Ottawa Scale

Modified NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE zur Bewertung der Studienqualität

I. Selektion und Exposition (max: ***)

1) Repräsentativität der Stichprobe (Querschnittsstudie), der Patientenkohorte (Kohortenstudie) bzw. der Fälle/Kontrollen (Fall-Kontrollstudie)

- a) gewisse Repräsentativität für durchschnittliche Diabetespatienten gegeben → *
- b) Potenzial für Selektionsbias gegeben
- c) keine Beschreibung der Herkunft/Rekrutierung der Studienteilnehmer

Erläuterung: Repräsentativität kann angenommen werden, wenn in der Studie beschrieben wird, dass eine Repräsentativität gegeben ist (z. B. durch Zufallsstichprobe oder durch Vollerhebung), und wenn es keine Hinweise auf Selektionsbias gibt (z. B. wegen der Rekrutierung selektiver Gruppen wie Freiwilligen mittels Zeitungsanzeige, wegen geringer Teilnahmequoten, insbesondere bei Zufallsstichproben, wegen Rekrutierung von Kontrollen im Krankenhaus statt mittels Bevölkerungsstichproben). Hinweise auf Selektionsbias kann auch gegeben sein, wenn in der Studie darauf hingewiesen wird oder es sonstige Hinweise gibt, dass bestimmte Bevölkerungsgruppen unterrepräsentiert sind (z. B. Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status); in den Fällen ist b) anzukreuzen. Wenn die Studienbeschreibung nicht ausreichend ist, um eine Bewertung vorzunehmen, ist c) anzukreuzen.

2) Studienteilnehmer (bzw. Kontrollen bei Fall-Kontrollstudien) zu Studienbeginn frei von kognitiven Einschränkungen/Demenz

- a) ja → *
- b) nein oder unklar

Erläuterung: Sofern durch entsprechende Einschluss-/Ausschlusskriterien sichergestellt ist, dass die Studienteilnehmer zu Studienbeginn keine kognitiven Einschränkungen/ keine Demenz haben, ist a) anzukreuzen. Ist dies nicht der Fall oder liegen keine ausreichenden Informationen vor, um dies zu beurteilen, ist b) anzukreuzen.

3) Validität der Expositionsbestimmung

- a) validierte Messung/Bestimmung → *
- b) Patientenunterlagen oder Arztbericht
- c) Selbstbericht der Patienten
- d) bei Fall-Kontrollstudien: Methoden der Expositionsbestimmung oder der Anteil fehlender Werte bei Fällen und Kontrollen deutlich verschieden
- e) keine Beschreibung

Erläuterung: Wenn die Exposition mittels validierter/standardisierter Untersuchungen bestimmt wird (z. B. Messung durch Studienpersonal, Bestimmung von Labormarkern), dann ist a) anzukreuzen. Wenn die Angaben nachträglich aus Patientenunterlagen entnommen werden oder auf Angaben behandelnder Ärzte basieren, ist b) anzukreuzen, bei Selbstberichten der Patienten gilt c). Wenn bei Fall-Kontrollstudien davon ausgegangen werden kann, dass die Methoden der Expositionsbestimmung bei Fällen und Kontrollen deutlich verschieden ist (z. B. ärztliche Messung bei Fällen und Selbstbericht bei Kontrollen), oder wenn sich der Anteil der fehlenden Werte stark zwischen Fällen und Kontrollen unterscheidet, ist d) anzukreuzen. Liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität der Expositionsbestimmung zu beurteilen, ist e) anzukreuzen.

II. Vergleichbarkeit/Vermeiden von Confounding (max: **)

1) Vergleichbarkeit der Expositionsgruppen (bei Querschnitts- und Kohortenstudien) oder Fällen und Kontrollen (bei Fall-Kontrollstudien) aufgrund des Studiendesigns oder mittels statistischer Verfahren gegeben

- a) Studie kontrolliert für Alter, Geschlecht und Bildung → *
- b) Studie kontrolliert für Alter und mindestens einen einschlägigen vaskulären Risikofaktor → *
- c) Studie kontrolliert zusätzlich zu Alter, Geschlecht und Bildung für mindestens einen einschlägigen vaskulären Risikofaktor → **
- d) keine oder nicht ausreichende Kontrolle für die genannten Faktoren

Erläuterung: In Beobachtungsstudien unterscheiden sich die Verteilungen von prognose-relevanten Faktoren in der Regel zwischen den Expositionsgruppen bzw. zwischen Fällen und Kontrollen (bei Fall-Kontrollstudien). Eine statistische Vergleichbarkeit kann durch das Studiendesign (Matching) oder durch statistische Verfahren wie Stratifikation oder Confounder-Adjustierung herbeigeführt werden. Matching wird i.d.R. bei Fall-Kontrollstudien eingesetzt – für jeden Fall wird dann eine Kontrolle (1:1) oder es werden mehrere (1:2 oder 1:x) Kontrollen rekrutiert, die nach vorgegebenen Faktoren gematcht wurden. Darüber hinaus kann auch statistische Vergleichbarkeit hergestellt werden, entweder durch Stratifikation für relevante Confounder (d. h. Aufteilung der Teilnehmer nach einem Confounder, z.B. in Altersgruppen) oder durch statistische Adjustierung für relevante Confounder in den statistischen Analysemodellen. Hier sind insbesondere Alter, Geschlecht und Bildung als potenzielle Confounder relevant; sofern diese über Matching, Stratifikation oder Confounder-Adjustierung kontrolliert werden, ist a) anzukreuzen. Weiterhin können vaskuläre Risikofaktoren als Confounder wirken. Sofern mindestens für Alter und für mindestens einen einschlägigen Risikofaktor kontrolliert wurde, kann b) angekreuzt werden, wird außerdem für Alter und Geschlecht adjustiert, ist c) anzukreuzen. Wird nicht oder nicht ausreichend für relevante Confounder adjustiert, ist d) anzukreuzen. Statt Bildung kann auch ein Surrogatparameter verwendet werden (wie Einkommen oder sozioökonomischer Status), statt Alter kann auch das Geburtsjahr verwendet werden.

III. Outcome (max: ***)

1) Validität der Outcome-Bestimmung

- a) unabhängige Bestimmung des Outcomes mittels validierter Instrumente oder durch Linkage mit Krankheits- oder Mortalitätsregistern → *
- b) Patientenunterlagen oder Arztbericht
- c) Selbstbericht
- d) keine Beschreibung

Erläuterung: Wenn das Outcome (z. B. kognitive Leistungsfähigkeit oder Demenz) mittels validierter/standardisierter Untersuchungen bestimmt wird (z. B. durch neurologische Untersuchung unter Anwendung validierter Tests oder Diagnosekriterien) oder validen Quellen entnommen wird (z. B. Linkage mit Mortalitäts- oder Alzheimer-Registern oder mit Krankenkassendaten), dann ist a) anzukreuzen. Wenn die Angaben nachträglich aus Patientenunterlagen entnommen werden oder auf Angaben behandelnder Ärzte basieren, ist b) anzukreuzen, bei Selbstberichten der Patienten gilt c). Liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität der Outcome-Bestimmung zu beurteilen, ist d) anzukreuzen.

2) Temporalität

- a) es kann davon ausgegangen werden, dass die Exposition zeitlich vor dem Outcome liegt → *
- b) es ist unklar, ob die Exposition zeitlich vor dem Outcome liegt

Erläuterung: Bei Querschnittsstudien und Fall-Kontrollstudien ist in der Regel unklar, ob die Exposition zeitlich vor dem Outcome liegt (entsprechend wäre b) anzukreuzen), es sei denn, es handelt sich um eine valide retrospektive Bestimmung der Exposition (z. B. über rückwirkende Bestimmung aus Krankenkassendaten). In Einzelfällen kann auch angenommen werden, dass die Exposition zeitlich vor dem Outcome liegt, wenn eine andere Temporalität unplausibel wäre (z. B. Rauchen: in der Regel fangen Raucher im Jugendalter oder im frühen Erwachsenenalter mit dem Rauchen an).

Bei Kohortenstudien kann dann davon ausgegangen werden, dass die Exposition zeitlich vor dem Outcome liegt, wenn der Beobachtungszeitraum hinreichend lang ist, oder wenn die Exposition valide retrospektiv bestimmt wurde. Bei Kohortenstudien ohne retrospektive Bestimmung der Exposition sollte beim Outcome kognitive Einschränkungen das Follow-up mindestens 3 Jahre betragen, beim Outcome Demenz mindestens 5 Jahre. In Einzelfällen können aber auch längere Follow-ups

erforderlich sein, z. B. bei einem durchschnittlich eher jüngeren Teilnehmerkollektiv.

3) Vollständigkeit der Outcome-Bestimmung

- a) Outcome-Bestimmung weitgehend vollständig (< 10 % fehlende Werte), oder keine Hinweise auf Selektionseffekte durch fehlende Werte bei moderatem Anteil fehlender Werte (10 – 25 % fehlende Werte) → *
- b) Anteil an fehlenden Werten > 25 % oder Hinweise auf Selektionseffekte durch fehlende Werte bei niedrigerem Anteil an fehlenden Werten
- c) keine Angaben

Erläuterung: Die Outcome-Bestimmung ist unvollständig, wenn Angaben nicht für alle Studienteilnehmer vorliegen (z. B. wegen loss to follow-up in Kohortenstudien oder Antwortverweigerung in Querschnittstudien). Sofern die fehlenden Werte weniger als < 10 % betragen ist a) anzukreuzen. Wenn der Anteil fehlender Werte größer ist (bis zu 25 %), aber es keine Hinweise auf Selektionseffekte gibt (d. h. Anteil fehlender Werte unterscheidet sich nicht maßgeblich zwischen den Expositionsgruppen) kann ebenfalls a) angekreuzt werden. Ist der Anteil fehlender Werte > 25 % oder gibt es Hinweise auf Selektionseffekte (d. h. Anteil fehlender Werte unterscheidet sich deutlich zwischen den Expositionsgruppen), dann ist b) anzukreuzen. Fehlen in der Studienbeschreibung Angaben zur Vollständigkeit der Outcome-Bestimmung, so ist c) anzukreuzen.

Bei Fall-Kontrollstudien ist grundsätzlich a) anzukreuzen, es sei denn, es ist nicht eindeutig auszuschließen, dass die Kontrollen frei vom Outcome sind (z. B. keine neurologische Untersuchung von Demenz-Kontrollen, um Demenz auszuschließen).