

Kommentar

Diese bevölkerungsbezogene Kohortenstudie in den USA ergab, dass die Therapie mit GLP-1-RA und SGLT-2-I bei Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu anderen Zweitlinientherapien das Demenzrisiko reduzieren. Die Anwendung von GLP-1-RA war mit einem um 33 % niedrigeren Risiko assoziiert und die Verwendung von SGLT-2-I mit einem 43 % niedrigeren Risiko im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Die Studienergebnisse stimmen mit früheren Beobachtungsstudien und Metaanalysen überein [2]. GLP-1-RA können eine Neuroinflammation verringern

und die Neurogenese fördern. Sie können auch die synaptische Plastizität verbessern und die Amyloid-beta- und Tau-Pathologie, die Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit sind, verbessern. In ähnlicher Weise können SGLT-2-I wirken, indem sie zu einer verbesserten zerebralen Durchblutung führen, oxidativen Stress reduzieren und mitochondriale Funktionen positiv beeinflussen. Wichtig ist allerdings, dass es sich hier um Beobachtungsstudien und nicht um randomisierte Therapiestudien handelt. Solche werden aber derzeit durchgeführt.

Quelle

Tang H, et al. GLP-1RA and SGLT2i medications for type 2 diabetes and Alzheimer disease and related dementias. JAMA Neurol. Published online April 7, 2025. doi: 10.1001/jamaneuro.2025.0353r.

Literatur

1. He D, et al. Is it time to repurpose geroprotective diabetes medications for prevention of dementia? J Am Geriatr Soc 2023;71:2041–5. doi: 10.1111/jgs.18405.
2. Tang H. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Geriatr Soc 2023;71:2096–106. doi: 10.1111/jgs.18306

Demenzkrankungen



Kardioprotektive Antidiabetika und Demenzrisiko – systematische Literaturrecherche und Metaanalyse

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer Metaanalyse von 26 randomisierten Studien waren kardioprotektive Medikamente zur Senkung des Blutzuckerspiegels nicht mit einer Reduktion von Demenzkrankungen assoziiert. Die Metaanalyse von randomisiert-klinischen Studien zeigte allerdings, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerspiegel mit Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) mit einer statistisch signifikanten Reduktion von Demenzkrankungen assoziiert war.

D iabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von Demenzen sowie ein Risikofaktor für ischämischen Schlaganfall und somit indirekt für die Entstehung vaskulärer Demenz. Noch nicht geklärt ist die Wirkung einer kardioprotektiven glucosesenkenden Therapie zur Vorbeugung einer Demenz. Daher sollte in einer Metaanalyse ermittelt werden, ob eine kardioprotektive Senkung erhöhter Glucosespiegel mit Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2-)Inhibitoren,

Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), Metformin oder Pioglitazon mit einer Verringerung des Risikos primärer Demenzkrankungen oder kognitiver Beeinträchtigungen einhergeht.

Studiendesign

Die Datenbanken PubMed und Embase wurden nach Studien durchsucht, die bis Juli 2024 veröffentlicht wurden. Berücksichtigt wurden randomisierte klinische Studien zum Vergleich einer kardiopro-

tektiven glucosesenkenden Therapie mit einer Kontrollgruppe (Placebo, übliche Behandlung oder keine glucosesenkende Therapie), wenn in der Studie Demenz oder Verschlechterungen der kognitiven Funktionen erfasst wurden. Kardioprotektive glucosesenkende Therapien wurden als Medikamentenklassen definiert, die in Leitlinien zur Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen werden und für die dafür Nachweise aus randomisierten klinischen Studien vorliegen. Die Daten wurden unabhängig voneinander von zwei Autoren unter Einhaltung der PRISMA-Definitionen extrahiert. Zur Schätzung eines gepoolten Behandlungseffekts wurden Metaanalyse-Modelle mit zufälligen Effekten verwendet.

Der primäre Endpunkt war die Diagnose einer Demenz oder kognitiver Beeinträchtigungen. Die sekundären Endpunkte waren Demenz-Subtypen der primären Demenzen, einschließlich vaskulärer und Alzheimer-Demenz, sowie Veränderungen der kognitiven Funktionen.

Ergebnisse

Sechszwanzig randomisierte klinische Studien mit 164 531 Patienten kamen für die Analyse infrage. In 23

Studien mit 160 191 Teilnehmern wurde die Häufigkeit von Demenzen oder kognitiver Beeinträchtigungen erfasst. Es handelte sich um 12 Studien zur Wirksamkeit von SGLT-2-Inhibitoren, 10 Studien zur Wirksamkeit von GLP-1-RA und eine Studie zur Wirksamkeit von Pioglitazon. Zu Metformin wurde keine Studie identifiziert. Alle Studien waren Placebo-kontrolliert. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 64,4 ($\pm 3,5$) Jahre und 57 470 (34,9%) waren Frauen. Die mittlere Beobachtungsdauer (Follow-up) betrug 31,4 Monate.

Im Beobachtungszeitraum der Studien trat der primäre Endpunkt bei 93 Patienten in den Behandlungsgruppen und bei 199 Patienten in den Kontrollgruppen auf. Die Diagnose einer Alzheimer-Demenz war häufiger als die Diagnose einer vaskulären Demenz. Über alle Medikamente hinweg war die glucose-senkende Therapie nicht signifikant mit einer Verringerung der kognitiven Beeinträchtigung oder Demenz verbunden (Odds-Ratio [OR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,60–1,14). Bei getrennter Betrachtung der Medikamentenklassen waren GLP-1-RA allerdings mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Demenzrisikos verbunden (OR 0,55; 95%-KI 0,35–0,86), nicht jedoch die SGLT-2-Inhibitoren (OR 1,20; 95%-KI 0,67–2,17; p-Wert für Heterogenität = 0,04).

Kommentar

Die Studien von Seminer et al. und Tang et al [1] untersuchten die Assoziation von kardioprotektiven glucosesenkenden Therapien, einschließlich GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitoren, mit dem Risiko für Demenz und kognitive Beeinträchtigungen bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2. In der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Seminer et al. zeigte sich unter der Anwendung von GLP-1-RA eine statistisch signifikante Verringerung von Demenzen und kognitiven Beeinträchtigungen aller Ursachen, unter SGLT-2-Inhibi-

toren hingegen nicht. Bei der Analyse von Demenz-Subtypen fanden die Autoren keinen Zusammenhang zwischen kardioprotektiven glucosesenkenden Therapien und der Verringerung von vaskulärer Demenz, Alzheimer-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz. Dies ist überraschend, da kardioprotektive Therapien zur Senkung des Blutzuckerspiegels das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken. Damit sollten sie auch das Risiko für eine vaskuläre Demenz verringern.

Im Gegensatz dazu fanden Tang et al. [1] heraus, dass sowohl GLP-1-RA als auch SGLT-2-Inhibitoren das Risiko für eine Alzheimer-Krankheit und verwandte Demenzerkrankungen signifikant verringerten, wobei es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamentenklassen gab. Tang et al. zeigten jedoch, dass Semaglutid, der neueste und wirksamste GLP-1-RA auf dem Markt, im Vergleich zu SGLT-

2-Inhibitoren mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert war.

Beide Studien haben Limitationen. Dazu gehören eine kurze Nachbeobachtungszeit, die die langfristigen Auswirkungen dieser Medikamente auf die Krankheitsprävention unterschätzen könnte, und niedrige Inzidenzen von Demenzereignissen. Mit Zulassung neuer GLP-1-RA wird es notwendig, diese neueren Medikamente einzeln zu untersuchen, anstatt sie mit älteren Medikamenten derselben Klasse zu vergleichen.

Quelle

Seminer A, et al. Cardioprotective glucose-lowering agents and dementia risk: A systematic review and meta-Analysis. *JAMA Neurol*, published online April 7, 2025. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0360

Literatur

1. Tang H, et al. GLP-1RA and SGLT2i medications for type 2 diabetes and Alzheimer disease and related dementias. *JAMA Neurology* 2025.

Klinisch isoliertes Syndrom

Kann Vitamin D in ultrahohen Dosen die Krankheitsprogression aufhalten?

Saskia Fechte, Stuttgart

Das klinisch isolierte Syndrom gilt als Erstmanifestation einer multiplen Sklerose. Ultrahochdosiertes Vitamin D als Monotherapie konnte in einer Studie Rezidive aufhalten und ähnliche Wirkung erreichen wie eine krankheitsmodifizierende Immuntherapie.

Das klinisch isolierte Syndrom ist definiert als eine akute Episode mit Beteiligung des zentralen Nervensystems. Dazu zählen beispielsweise Entzündungen des Sehnervs (Neuritis), des Rückenmarks (transversale Myelitis) oder Hirnstammsyndrome. Auch wenn nicht in jedem Fall eine Progression folgt, ist das Syndrom der typische Beginn einer multiplen Sklerose (MS).

Die Prävalenz der MS ist in Ländern fern des Äquators höher. Eine Hypothese besagt, das Erkrankungsrisiko könne von der UV-Strahlung beziehungsweise der davon abhängigen Vitamin-D-Synthese beeinflusst sein. Ein Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und MS-Aktivität wurde mehrfach beschrieben, so gilt ein Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor für MS-Rezidive, für