

# Diabetesprävention ist Parkinsonprävention

## Welche Rolle spielt Diabetes als Risikofaktor für den Morbus Parkinson?

**Wenn wir Diabetespatienten über die Gefahren des hohen Blutzuckers aufklären, kommen Komplikationen wie die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie zur Sprache. Gemäss verschiedenen epidemiologischen Studien besteht aber auch ein erhöhtes Parkinsonrisiko! Das soll hier näher erläutert werden.**

Daniel Eschle

Mit «Parkinson» ist hier das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS) gemeint – der eigentliche Morbus Parkinson. Ausgeklammert sind die medikamentösen und atypischen Parkinsonsyndrome. Das iPS entsteht schleichend über Jahre hinweg. Wesentlich ist ein Untergang von dopaminergen Neuronen (1), was dann zu den Kardinalsymptomen von allgemeiner Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor führt. Aber das iPS besteht aus mehr als diesen motorischen Symptomen und macht sich schon Jahre vorher bemerkbar, was als prodromale Erkrankungsphase bezeichnet wird. Zu diesem Zeitpunkt hat der neurodegenerative Prozess bereits begonnen, klinisch sind die typischen iPS-Diagnosekriterien aber noch nicht vorhanden, das heisst, man findet noch keinen Tremor oder Rigor und keine Bradykinesie.

Einige nicht motorische Symptome und Komorbiditäten sowie Gewohnheiten sind mit einem höheren und andere mit einem niedrigeren Risiko assoziiert, Jahre später an einem iPS zu erkranken. Die Movement Disorders Society (MDS) hat

eine Übersicht mit prädiktiven Faktoren für ein zukünftiges iPS zusammengestellt. Protektiv sind beispielsweise Rauchen (!), Kaffeekonsum und/oder regelmässige körperliche Aktivität. Risikofaktoren sind unter anderem männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, höheres Alter und/oder eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf (2).

Schon lange gab es gewisse Hinweise, dass eine diabetische Stoffwechsellage das Parkinsonrisiko erhöhen oder damit assoziiert sein könnte (3). Tatsächlich hat die MDS in einem Update einen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ebenfalls als Risikofaktor für ein späteres iPS eingestuft (4). Diese Einschätzung basiert auf verschiedenen Kohortenstudien zu diesem Thema. Wenn hier von Diabetes mellitus (DM) die Rede ist, dann ist im Wesentlichen der T2DM gemeint, selbst wenn viele Arbeiten aus methodischen Gründen keine strikte Abgrenzung zum Typ 1 vorgenommen haben. Der T2DM macht zwischen 90 bis 95 Prozent aller Diabetesformen aus (5). Rund 4 bis 5 Prozent der Bevölkerung in der Schweiz sind Diabetespatienten (6).

### MERKSÄTZE

- ▶ Das Erkennen und das Betreuen von Personen mit einem erhöhten Diabetesrisiko sind zentrale Anliegen der Grundversorgung.
- ▶ Prädiabetes sowie der eigentliche Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) gehen langfristig mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie zum Beispiel einer Neuropathie einher. Gemäss epidemiologischen Studien ist auch das Risiko für ein idiopathisches Parkinsonsyndrom (iPS) erhöht.
- ▶ Diabetesprävention – zum Beispiel durch vermehrte körperliche Aktivität sowie eine mediterrane Ernährung – und eine gezielte Diabetestherapie mit DPP-4-Hemmern oder GLP-1-RA sind mutmasslich protektiv in Bezug auf das erhöhte iPS-Risiko.

### Wie klar ist die Evidenz?

In einer aktuellen Metaanalyse konnte kein erhöhtes iPS-Risiko infolge eines DM nach Auswertung von 7 Fall-Kontroll-Studien festgestellt werden (7): Die Odds Ratio (OR) beträgt 0,74 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,51–1,09). Allerdings zeigte sich in der gleichen Metaanalyse eindeutig ein erhöhtes iPS-Risiko in 9 Kohortenuntersuchungen mit einer OR von 1,29 (95%-KI: 1,15–1,45). Vermutlich kann die übliche Zuordnung von Kontrollpersonen, basierend auf Alter und Geschlecht, eine unbewusste Verzerrung durch weitere iPS-Risikofaktoren in Fall-Kontroll-Studien nicht ausgleichen, wie das sozusagen automatisch in den weitaus grösseren Populationen von Kohortenstudien gegeben ist. In der genannten Metaanalyse waren in die Fall-Kontroll-Studien 26 654 Personen eingeschlossen, was nur ein Bruchteil ist im Vergleich zu den 3 819 006 Personen in den Kohortenstudien.

Tabelle 1:

**Diagnose des Diabetes mellitus und seiner Vorstufen gemäss SGED**

	Normal	Prädiabetes	Diabetes mellitus
HbA <sub>1c</sub>	< 5,7%	5,7- < 6,5%	≥ 6,5%
Nüchtern glukose	< 5,6 mmol/l	5,6-6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
2-h-OGTT	< 7,8 mmol/l	7,8-11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l

Auffällige Werte für HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern glukose, Spontanglukose oder 2-h-OGTT sollten durch einen zweiten Parameter bestätigt oder ergänzt werden. 2-h-OGTT: 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest (Einnahme von 75 g Glukose nüchtern und Blutzuckermessung zum Zeitpunkt 0 sowie nach 2 Stunden).

SGED: Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie

Quelle: Empfehlungen der SGED (abgerufen am 30.08.2021):

[https://www.sgedssed.ch/fileadmin/user\\_upload/6\\_Diabetologie/62\\_Empfehlungen\\_Hausarzt/Position-SGED\\_Diagnose-mit-HbA1c\\_2011\\_DE.pdf](https://www.sgedssed.ch/fileadmin/user_upload/6_Diabetologie/62_Empfehlungen_Hausarzt/Position-SGED_Diagnose-mit-HbA1c_2011_DE.pdf)

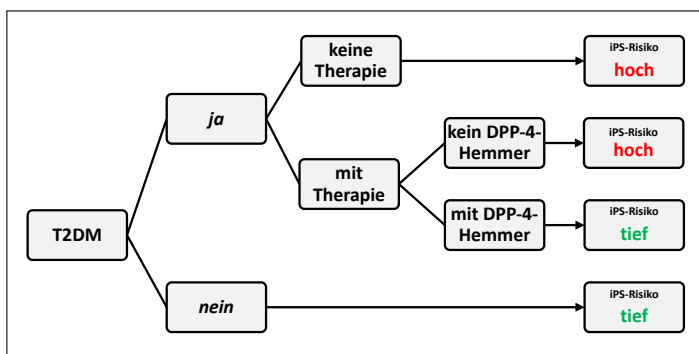


Abbildung: Grafische Synopsis der Studienresultate von Brauer et al. (17); Mithilfe einer umfangreichen britischen Patientendatenbank wurde das Risiko für ein iPS in Relation zur Diagnose eines T2DM und zur Art der Diabetesbehandlung berechnet. DPP-4-Hemmer schützen T2DM-Betroffene vor einem iPS. Es wurde analog dazu auch eine protektive Wirkung bei einer Therapie mit GLP-1-RA festgestellt (hier nicht dargestellt; siehe auch wissenschaftlichen Kommentar zu dieser Studie [18]).

Die Autoren einer weiteren Metaanalyse kommen zu dem gleichen Schluss (8): kein erhöhtes iPS-Risiko gemäss Fall-Kontroll-Studien – aber klare Zunahme der OR um den Faktor 1,29 mit T2DM laut Untersuchungen an grösseren Kohorten (95%-KI: 1,19–1,40). Auch neuere Kohortenstudien, die in diesen Metaanalysen noch nicht berücksichtigt wurden, stützen die Annahme eines erhöhten iPS-Risikos infolge eines DM (9–11). Anlass zur Sorge gibt die Feststellung, dass bereits Diabetesvorstufen das iPS-Risiko erhöhen können (9, 11). Die Diagnosekriterien für den T2DM und seine Vorstufen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

**Erhöhtes Parkinsonrisiko: Was tun?**

Es gibt also genügend Hinweise, dass ein DM oder sogar eine T2DM-Vorstufe das Risiko für eine Parkinsonerkrankung erhöht. War es das dann? Möglicherweise gibt es präventive Massnahmen aufgrund folgender Beobachtung: Rhee et al. zeigten eindrücklich einen «Dosisseffekt» mit einem deutlichen Anstieg des iPS-Risikos bei längerer versus kurzer Diabetesdauer beziehungsweise bei Personen mit einem erhöhten Nüchternblutzucker im Vergleich zu euglykämischen Personen (9).

Somit könnte potenziell viel erreicht werden, wenn vulnerable Personen durch ein entsprechendes Screening in der Grundversorgung frühzeitig erfasst würden und durch Lebensstilmodifikationen die Entwicklung einer (prä-)diabetischen Stoffwechsellage vermieden würde. Dazu gibt es Hilfsmittel wie zum Beispiel den Grundversorgerfragebogen und auch Evidenz durch Studienergebnisse (12). Lebensstilmodifikationen waren hier erfolgreicher bezüglich der DM-Prävention als eine medikamentöse Behandlung (13). Hervorzuheben ist, dass regelmässige körperliche Aktivität vor Parkinson schützt und natürlich allen (prä-)diabetesgefährdeten Personen ebenso wie eine mediterrane Ernährung empfohlen wird (14, 15). Es bleibt ein gewisser Wermutstropfen: Rauchen vermindert ebenfalls das iPS-Risiko (2), was natürlich in keiner Art und Weise empfohlen werden kann. Würden stattdessen Nikotinpflaster helfen?

In der Arbeit von Sanchez-Gomez war hingegen unklar (11), ob mehr Jahre mit einem erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert tatsächlich mehr Risiko bedeuten oder nicht (die Konfidenzintervalle bezüglich des erhöhten iPS-Risikos bei Prädiabetes und T2DM überlappen). Und es ist mangels prospektiver Interventionsstudien gegenwärtig unklar, ob überhaupt oder spä-

Tabelle 2:

**Antidiabetika mit mutmasslich günstigem Effekt auf das Parkinsonrisiko\***

**DPP-4-Hemmer**

Alogliptin	Vipidia®
Linagliptin	Trajenta®
Saxagliptin	Onglyza®
Sitagliptin	Januvia®
Vildagliptin	Galvus®

**GLP-1-Rezeptor-Agonisten**

Dulaglutid	Trulicity®
Exenatid	Bydureon®, Byetta®
Liraglutid	Saxenda®, Victoza®
Lixisenatid	Lyxumia®
Semaglutid	Ozempic®, Rybelsus®

\*Zusammenstellung der Substanzklassen, die das Risiko für ein zukünftiges idiopathisches Parkinsonsyndrom um 36 bis 60 Prozent verringern, gemäss der Studie von Brauer et al. (17). Die Präparatenamen basieren auf dem Arzneimittelkompendium der Schweiz. Für beide Substanzklassen gibt es eine Limitatio gemäss Spezialitätenliste! Nicht aufgeführt sind Kombinationspräparate mit zum Beispiel Metformin oder Insulin.

Kasten:

### Verhaltensstörung im REM-Schlaf (19)

- ▲ Der REM-Schlaf ist einerseits durch das Träumen und andererseits durch eine weitgehende Muskelatonie gekennzeichnet. Nur noch die Atemmuskulatur ist aktiv, und es zeigen sich rasche Augenbewegungen (rapid eye movements, REM).
- ▲ Bei der Verhaltensstörung im REM-Schlaf (auch REM-Parasomnie genannt) schreien die Betroffenen und schlagen um sich, weil sie Alpträume ausleben. Die übliche Muskelatonie fehlt.
- ▲ Die REM-Parasomnie kann durch serotoninerge Antidepressiva ausgelöst oder demaskiert werden, aber in zahlreichen Fällen ist sie ein prodromales Phänomen für ein idiopathisches Parkinsonsyndrom (iPS), das sich aber erst etliche Jahre später zeigen wird.
- ▲ Zur symptomatischen Therapie werden Melatoninpräparate oder Clonazepam (Rivotril®) empfohlen. Diese Substanzen sind nicht verlaufsmodulierend!
- ▲ Leider existieren noch keine etablierten Präventionsstrategien, was im ärztlichen Alltag ein Dilemma darstellt. Sollen die Betroffenen über ihr in Zukunft erhöhtes iPS-Risiko aufgeklärt werden?
- ▲ Eine Diabetesprävention könnte unter Umständen auch eine iPS-Prävention sein. Dafür wären Personen mit einer REM-Parasomnie eine ideale Zielgruppe.

testens wann der neurodegenerative Prozess aufgehalten werden könnte – aber plausibel wäre es.

### Medikamentöse Massnahmen

In einer Metaanalyse wird die Datenlage zusammengefasst, ob bestimmte Antidiabetika das zukünftige iPS-Risiko beeinflussen könnten (16). Aus unterschiedlichen methodischen Gründen müssen die Schlussfolgerungen kritisch betrachtet werden, zum Beispiel durch die bereits erwähnte Möglichkeit unbewusster Verzerrung im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien.

Nur eine der ausgewerteten Arbeiten hinterlässt einen wirklich robusten Eindruck: Brauer et al. analysierten anhand einer Datenbank der britischen Grundversorgung die Medikation von über 100 000 T2DM-Patienten in Relation zum iPS-Risiko in einer Verlaufsbeobachtung von median 3,33 Jahren (17). Die iPS-Rate war 36 bis 60 Prozent geringer mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Hemmer) und GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Eine separate Analyse des iPS-Risikos bei zusätzlichem Insulingebrauch war statistisch «underpowered». Weitere Analysen der Datenbank zeigten, dass das iPS-Risiko ohne T2DM-Diagnose am geringsten war und am höchsten bei unbehandeltem T2DM (18) (*Abbildung, Tabelle 2*).

Das deutet auf ein «window of opportunity» hin, in dem das iPS-Risiko bei T2DM-Betroffenen gesenkt werden kann. Das könnte besonders für bis anhin unспортliche Männer mit einem T2DM und einer Verhaltensstörung im REM-Schlaf interessant sein (siehe *Kasten*). Männliches Geschlecht, Bewegungsmangel und Verhaltensstörung im REM-Schlaf gehen per se mit einem höheren iPS-Risiko einher (2, 4, 14, 19). Allerdings stehen Interventionsstudien zu diesem Thema noch aus. Und wie gross ist das Zeitfenster für eine erfolgreiche Intervention? Auf alle Fälle wäre es sinnvoll, die Entwicklung eines iPS auch als Endpunkt im Rahmen von Diabetesstudien nebst der Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen zu definieren.

### Mutmassliche Pathophysiologie

Welcher pathophysiologische Mechanismus steckt hinter der Assoziation von DM und iPS sowie hinter der protektiven Wirkung bestimmter Antidiabetika? Zunächst muss betont werden, dass sich ein iPS auch ohne DM entwickeln kann, dass also von einer multifaktoriellen Pathophysiologie auszugehen ist (4). Die verschiedenen Übersichtsarbeiten zum Thema beschreiben hochkomplexe biochemische Vorgänge im ZNS und theoretische Vorstellungen im Rahmen einer diabetischen Stoffwechsellage (20), die im Praxisalltag nicht wirklich weiterhelfen. Aber fast alle basieren auf dem Konzept einer zerebralen Insulinresistenz, was somit klar den T2DM in den Fokus rückt. Insulin ist unter anderem ein neurotropher Faktor. Im Rahmen einer zerebralen Insulinresistenz ist diese neurotrophe Wirkung reduziert, und es kommt zu einer (zusätzlichen) Schädigung der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra, was dann eher zu einem iPS führen kann. Die Insulinresistenz ist aber potenziell reversibel, und hier scheint die Wirkung von DPP-4-Hemmern und GLP-1-RA vielversprechend – zumindest aus neurologischer Sicht. ▲

Dr. med. Daniel Eschle  
Leitender Arzt für Neurologie  
Kantonsspital Uri  
6460 Altdorf  
E-Mail: daniel.eschle@ksuri.ch

Danksagung: Ein grosses Dankeschön geht an Frau Dr. med. Constantine Bloch, Fachärztin für Allgemeine Innere Medizin und Infektiologie, für ihre wertvollen Kommentare zum Manuskriptentwurf.

Interessenlage: Es bestehen im Zusammenhang mit dieser Publikation keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate, Verlage oder deren Konkurrenten.

## Literatur:

1. Poewe W et al.: Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
2. Berg D et al.: MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1600-1609.
3. Sandyk R: The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 1993;69:125-130.
4. Heinzel S et al.: Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34:1464-1470.
5. Nauck M et al.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie*. 2020;15:S9-S17.
6. Schweizerisches Gesundheitsobservatorium: <https://www.obsan.admin.ch/de/indikatoren/MonAM/diabetes-alter-15> (accessed 30.08.2021)
7. Liu W, Tang J: Association between diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: a prisma-compliant meta-analysis. *Brain Behav*. 2021;e02082.
8. Chohan H et al.: Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov Disord*. 2021;36:1420-1429.
9. Rhee SY et al.: Association between glycemic status and the risk of Parkinson disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2020;43:2169-2175.
10. Deischinger C et al.: Diabetes mellitus is associated with a higher relative risk for Parkinson's disease in women than in men. *J Parkinson Dis*. 2021;11:793-800.
11. Sanchez-Gomez A et al.: Prediabetes, type 2 diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;89:22-27.
12. Screeningfragebogen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, um diabetesgefährdete Personen in der Grundversorgung zu erfassen: [https://www.sgedssed.ch/fileadmin/user\\_upload/6\\_Diabetologie/64\\_Ressourcen\\_Hausarzt/Diabetes\\_Risk-Assessment\\_Grundversorgung\\_DE\\_2014.pdf](https://www.sgedssed.ch/fileadmin/user_upload/6_Diabetologie/64_Ressourcen_Hausarzt/Diabetes_Risk-Assessment_Grundversorgung_DE_2014.pdf) (accessed 30.08.2021)
13. Haw JS et al.: Long-term sustainability of diabetes prevention approaches. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1808-1817.
14. Yang F et al.: Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*. 2015;138:269-275.
15. Yin W et al.: Mediterranean dietary pattern at middle age and risk of Parkinson's disease: a Swedish cohort study. *Mov Disord*. 2021;36:255-260.
16. Qin X et al.: Association between diabetes medications and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:678649.
17. Brauer R et al.: Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes. *Brain*. 2020;143:3067-3076.
18. Bayram E, Litvan I: Lowering the risk of Parkinson's disease with GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors in type 2 diabetes. *Brain*. 2020;143:2868-2871.
19. Dauvilliers Y et al.: REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:19.
20. Athauda D, Foltynie T: Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? *Prog Neurobiol*. 2016;145-146:98-120.