

Diabetes mellitus y demencia: ¿algo más que una relación causal?

V Reunión Paciente Pluripatológico y
Edad Avanzada.

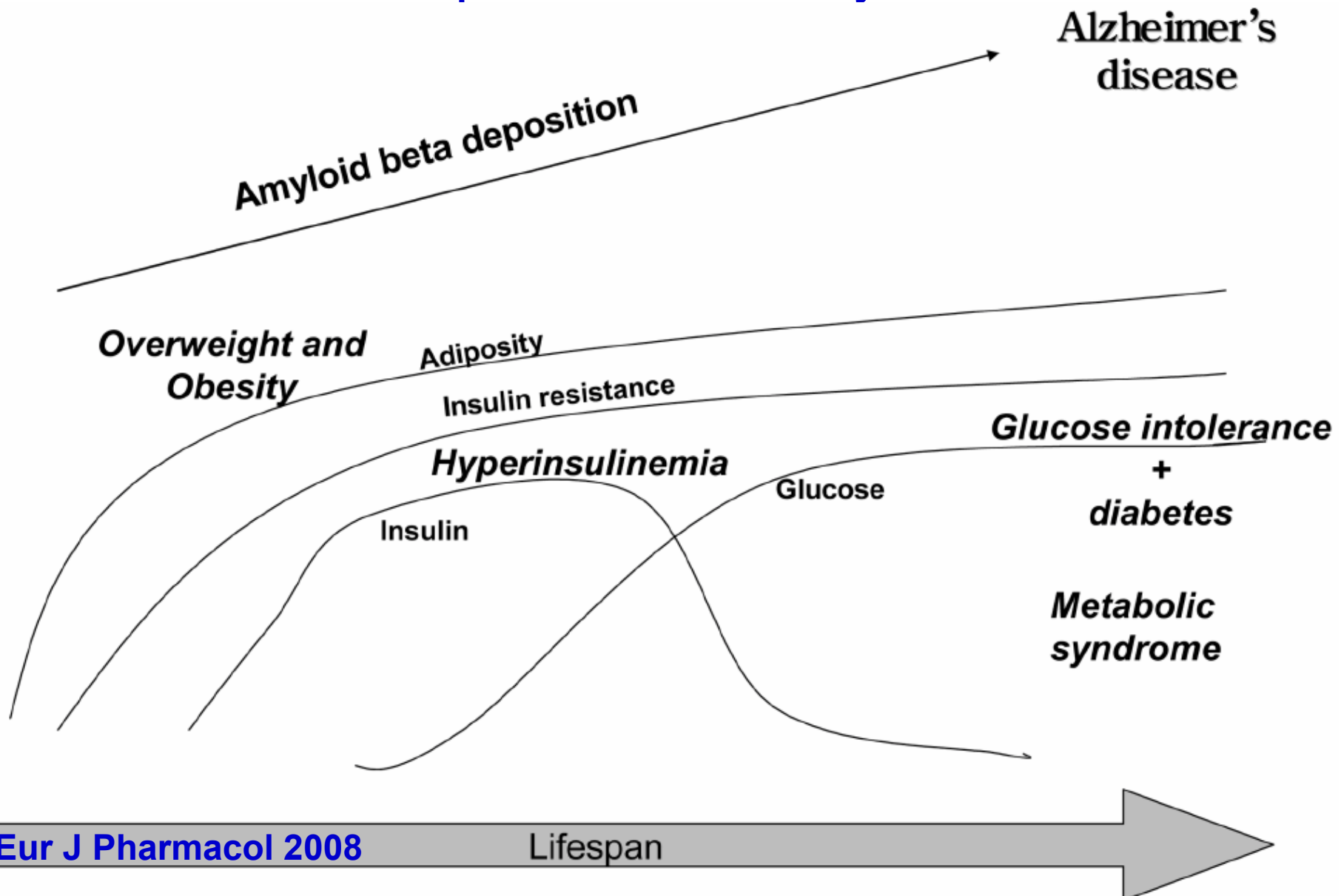
Tarragona. 16 Octubre de 2009

Javier Ortiz Alonso
Servicio de Geriatria. HGUGM

Guión

- Historia natural: secuencia de obesidad, hiperinsulinemia, intolerancia a glucosa y diabetes.
- Prevalencia de DM / ITG y Demencia.
- Riesgo de demencia en DM.
- Mecanismos posibles que unen la DM y demencia
- Conclusiones, implicaciones y retos

H^a Natural: Secuencia de Obesidad, Resistencia a Insulina, Hiperinsulinemia y Diabetes

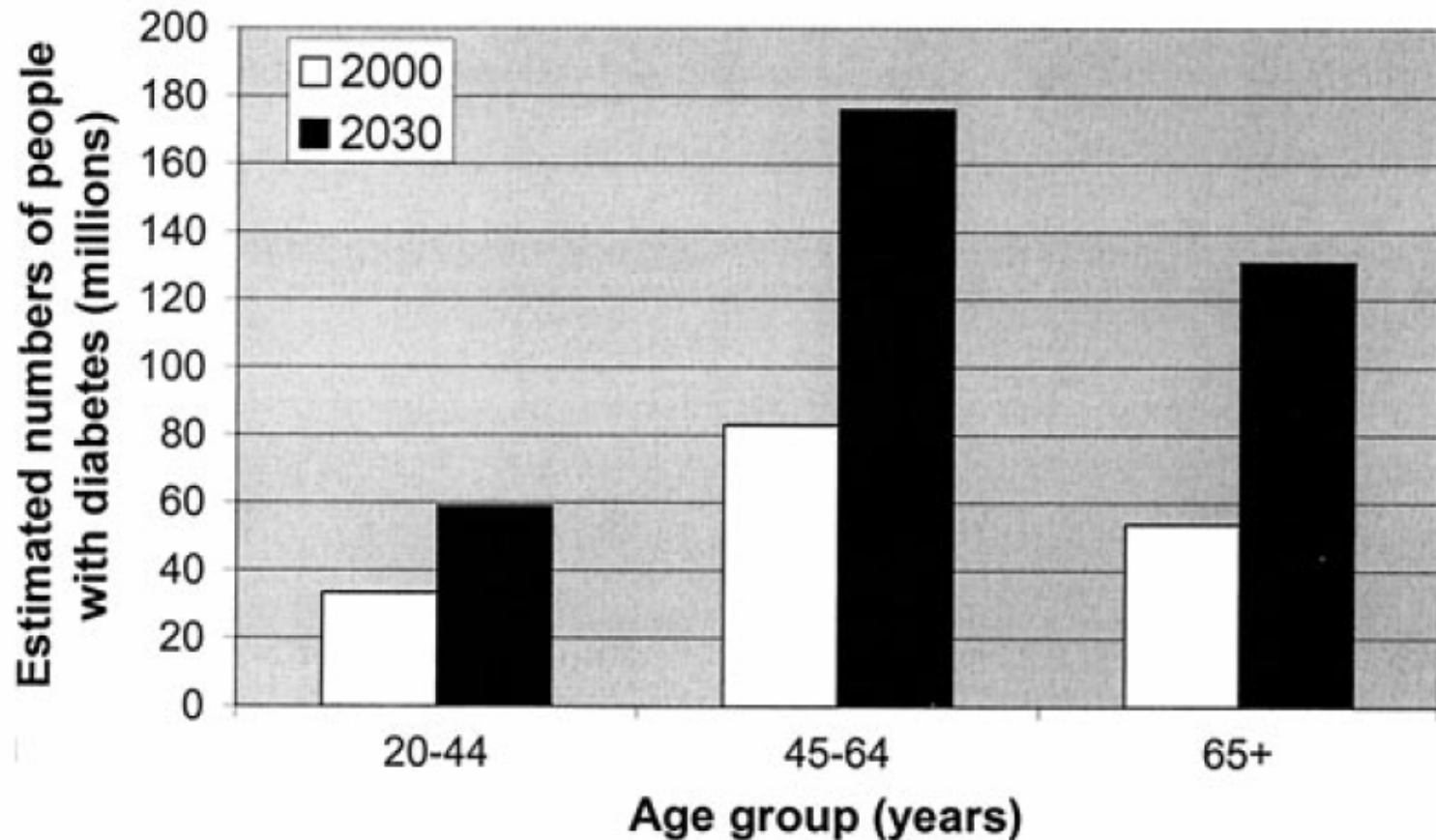


Prevalencia de DM y Demencia

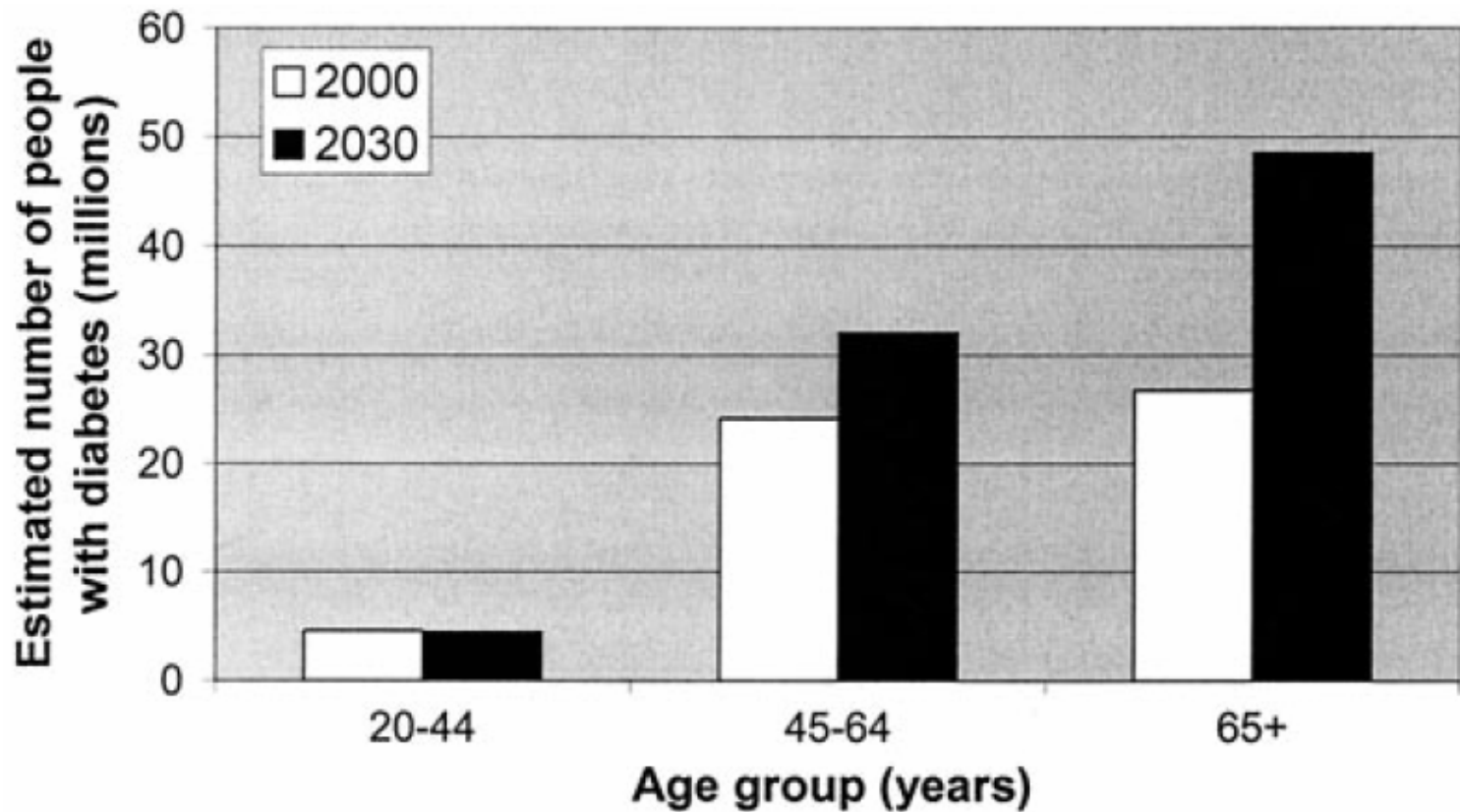
Prevalencia de DM y GBA en Adultos ≥ 20 Años (Vigilancia: NHANES 1988-1994 y 1999-2002)

	Edad (años)			
	Población Total	40-59	≥ 60	≥ 65
Total DM (diag. + no diag.):				
• 1988-1994	7,8	8,8	18,9	18,4
• 1999-2002	9,3	9,8	20,9	21,6
GBA				
• 1988-1994	24,7	29,6	37,2	37,7
• 1999-2002	26	29,9	37,5	39,1
Total: DM + GBA:				
• 1988-1994	32,5	38,5	56,1	56,1
• 1999-2002	35,3	39,7	58,4	60,7

Estimación del N° de Adultos con DM por Edades. Global



Estimación del N° de Adultos con DM por Edades. Países Desarrollados



ADI Consensus: Estimación de la Prevalencia de **Demencia** por Región y Edad

WHO region	Description	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
EURO (A)	W Europe	0.9	1.5	3.6	6.0	12.2	24.8
EURO (B)	E Europe	0.9	1.3	3.2	5.8	12.2	24.7
EURO (C)	E Europe	0.9	1.3	3.2	5.8	11.8	24.5
AMRO (A)	N America	0.8	1.7	3.3	6.5	12.8	30.1
AMRO (D)	S America	0.8	1.7	3.4	7.6	14.8	33.2
AMRO (C)	S America	0.7	1.5	2.8	6.2	11.1	28.1
EMRO (B)	Middle East	0.9	1.8	3.5	6.6	13.6	25.5
EMRO (D)	N Africa, Middle East	1.2	1.9	3.9	6.6	13.9	23.5
WPRO (A)	Japan, Australia, NZ	0.6	1.4	2.6	4.7	10.4	22.1
WPRO (B)	China and neighbours	0.6	1.7	3.7	7.0	14.4	26.2
SEARO (B)	Indonesia, SL, Thailand	1.0	1.7	3.4	5.7	10.8	17.6
SEARO (D)	India and neighbours	0.4	0.9	1.8	3.7	7.2	14.4
AFRO (D)	Sub-Saharan Africa	0.3	0.6	1.3	2.3	4.3	9.7
AFRO (E)	Sub-Saharan Africa	0.5	1.0	1.9	3.8	7.0	14.9

Riesgo de Demencia en DM: Estudios Longitudinales

Desafíos al Asociar Alteraciones Metabólicas y Riesgo de Demencia

- DM como factor de exposición. Los no expuestos (no DM) pueden tener los otros marcadores
- Marcadores sustitutos de la DM: previa exposición a obesidad, RI, ITG etc.
- Valorar el efecto agregado de todos: síndrome metabólico
- Complejidad a la hora de medir la RI

Criterios Diagnósticos Síndrome Metabólico. NCEP:ATPIII

- Tres o más de los siguientes:
 - ☐ Obesidad central:
 - ✓ H: >102 cm.
 - ✓ M: >88 cm.
 - ☐ Hipertrigliceridemia: TG $\geq$ 150 mg/dL
 - ☐ LDL disminuida:
 - ✓ H: <40 mg/dL
 - ✓ M: <50 mg/dL
 - ☐ Hipertensión arterial:
 - ✓ Sist. $\geq$ 130 mmHg
 - ✓ Diast. $\geq$ 85 mmHg
 - ☐ Glucemia basal >110 mg/dL o medicación específica o diagnóstico de DM tipo 2.

Riesgo de Incidencia de Demencia en Pacientes con DM. Estudios Longitudinales. **Cualquier Demencia**

Estudio	Nº	Años Seguimiento	Edad	RR
Curb 1999	3.774	25	53	1,1 (0,7-1,8)
Peila, 2002	3.508	2,9	77	1,5 (1,0-2,2)*
Whitmer 2005	8.845	35	42	1,5 (1,2-1,8)
Schnaider Berri 2004	10.059	35	45	2,8 (1,4-5,7)
Ott 1999	6.370	2,1	69	1,9 (1,3-2,8)
Xu 2004	1.301	4,7	81	1,5 (1,0-2,1)*
Hassing 2002	702	6	84	1,2 (0,8-1,7)*
MacKnight 2002	9.131	5	74	1,3 (0,9-1,8)*

*** Ajustado para FR vasculares**

Riesgo de Incidencia de Demencia en Pacientes con DM. Estudios Longitudinales. **Alzheimer**

Estudio	Nº	Años Seguimiento	Edad	RR
Peila, 2002	3.508	2,9	77	1,7 (1,0-2,8)
Yamada 2003	1.774	35	43	4,4
Akomolafe 2006	2.210	35	70	2,98 (1,1-8,9)*
Ott 1999	6.370	2,1	69	1,9 (1,2-3,1)
Luchsinger 2001	1.799	4,3	76	2,0 (1,4-2,9)*
Arvanitakis 2004	847	5,5	75	1,7 (1,1-2,5)
Xu 2004	1.301	4,7	81	1,3 (0,9-2,1)*
Luchsinger 2005	1.786	5,5	76	2,0 (1,4-2,9)*
Curb 1999	3.774	25	53	1,0 (0,5-2,0)
Hassing 2002	702	6	84	0,8 (0,5-1,5)*
MacKnight 2002	9.131	5	74	1,3 (0,8-2,0)*

* Ajustado para FR vasculares

Riesgo de Incidencia de Demencia en Pacientes con DM. Estudios Longitudinales. **Demencia Vascular**

Demencia Vascular (VaD)	Nº	Años Seguimiento	Edad	RR
Peila, 2002	3.508	2,9	77	2,3 (1,1-5,0)*
Yamada 2003	1.774	35	43	1,3 (p=0,06)
Ott 1999	6.370	2,1	69	2,0 (1,7-5,6)
Luchsinger 2001	1.799	4,3	76	3,4 (1,7-6,9)*
Xu 2004	1.301	4,7	81	2,6 (1,2-6,1)*
Curb 1999	3.774	25	53	1,5 (0,8-2,8)
Hassing 2002	702	6	84	2,5 (1,4-4,8)*
MacKnight 2002	9.131	5	74	2,0 (1,2-3,6)*

* Ajustado para FR vasculares

Riesgo de Demencia Atribuible a FR Vasculares

Valoración de los FR en Edad Media (45-65 años)

	OR demencia	Prevalencia estimada (%)	Estimación de RA Poblacional (%)
Diabetes	2,2	2 – 8	2 – 9
HTA	2,3	30 - 40	28 – 36
Dislipemia	2,1	20 - 25	18 - 22
Obesidad	2,0	35 - 40	26 - 29

Riesgo de Demencia Atribuible a FR Vasculares

Valoración de los FR en Ancianos (>65 años)

	OR demencia	Prevalencia estimada (%)	Estimación de RA Poblacional (%)
Diabetes	1,6	10 - 15	6 - 8
HTA	1,1	55 - 80	5 - 7
Dislipemia	1,0	10 - 20	≤ 0
Obesidad	0,8	25 - 30	≤ 0

Edad Media y Tardía en Relación con el Riesgo de Demencia

	Nº	Todas Demencias	EA	VaD
	OR (95% IC)*			
Diabetes				
• No	12.296	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
• Si	1.396	1,89 (1,51-2,38)	1,69 (1,16-2,36)	2,17 (1,36-3,47)
Inicio DM				
• <65 años	643	2,76 (1,97-3,87)	2,25 (1,29-3,92)	3,94 (1,90-8,15)
• ≥65 años	753	1,63 (1,23-2,16)	1,56 (1,05-2,32)	1,62 (0,92-2,80)

* Ajustada para edad, género, educación, ACV, cardiopatía, HTA, IMC

Limitaciones Metodológicas de los Estudios Longitudinales

- Sesgo por supervivencia
- Aprendizaje de los test
- Factores de confusión: otros factores asociados con función cognitiva o con DM y su tratamiento
- Incidencia de DM durante el seguimiento
- Elección de los test psicométricos.

Factores de Confusión, Moduladores y Mediadores

- La mayoría de estudios controlan edad, género, educación, pero **no CI**.
- Poco análisis en profundidad sobre **comorbilidades** (ACV; enfermedad macrovascular; HTA).
- Efecto potencial de factores **relacionados con DM** (duración; HbA1c; enfermedad microvascular; tratamiento de la DM).
- Predisposición **genética** (ApoE genotipo)

Efectos del Síndrome Metabólico en la Función Cognitiva

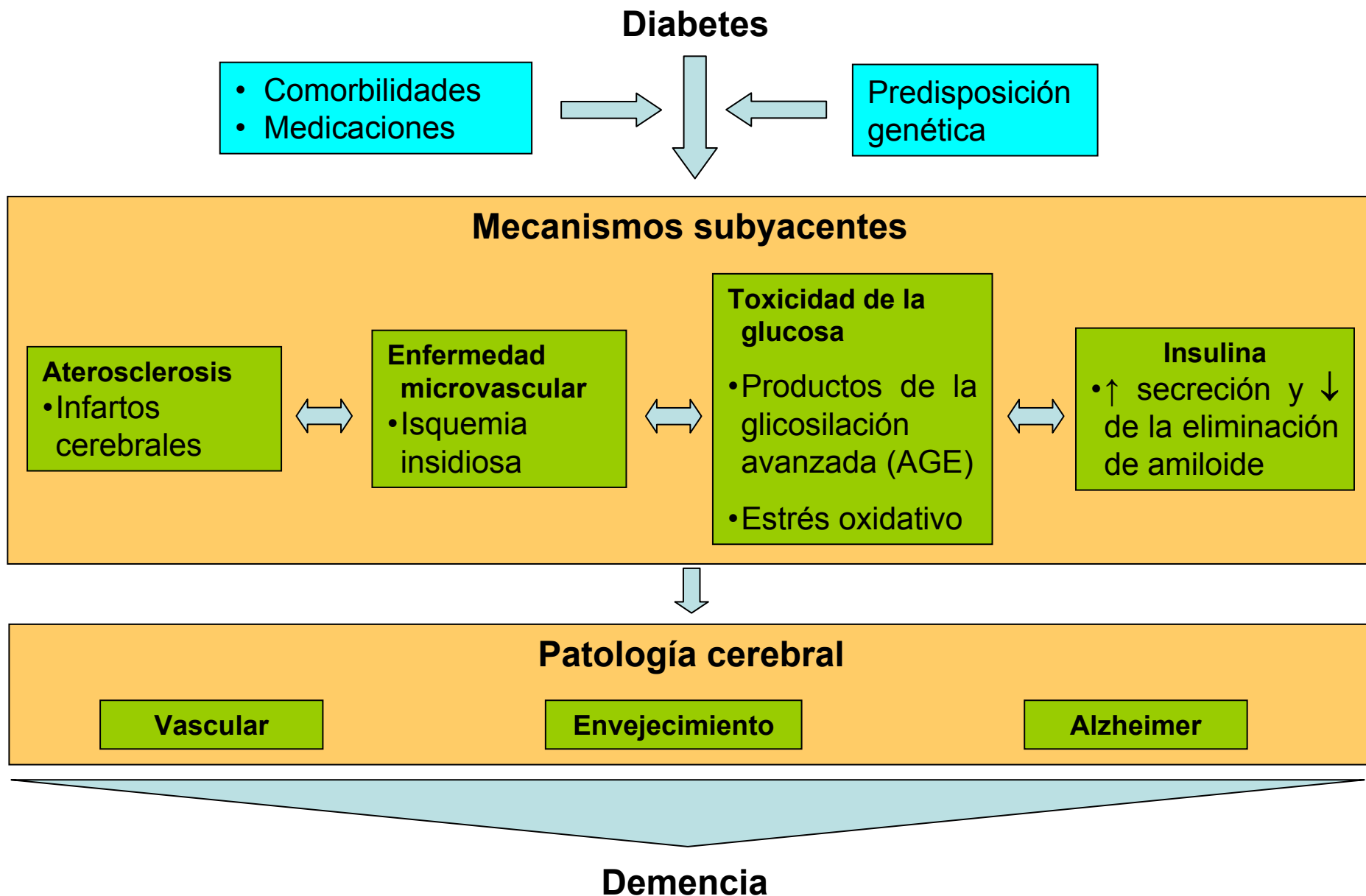
Estudio (años)	N (edad)	Evento Cognitivo	Efecto del Sind. Metab. (Multivar.)	Interacción con Inflamación
Health ABC (5 años)	2949 (74)	Δ 3MS	OR 1,2 (1,03;1,43)	Si
SALSA (3 años)	1624 (71)	Δ 3MS Δ WR	β : -0,39 (p=.04) β : -0,07 (p=NS)	Si
LASA (transversal)	1183 (75)	VPI MMSE AVLT-I AVLT-D RCPM	β : -0,84 (p<.05) β : -0,32 (p<.05) β : -0,39 (p<.01) β : -0,24 (p=NS) β : -0,24 (p<.01)	Si

Síndrome Metabólico y EA

Variable	Controls, No. (%) (n = 75)	Patients With Alzheimer Disease, No. (%) (n = 50)	OR (95% CI)
Abdominal obesity	15 (20)	14 (28)	1.8 (0.7-4.5)
Hypertriglyceridemia	11 (15)	18 (36)	4.8 (1.8-12.6)
Low HDL cholesterol concentration	15 (20)	24 (48)	3.3 (1.4-7.7)
Hypertension	63 (84)	34 (68)	0.2 (0.1-0.5)
Hyperglycemia	5 (7)	12 (24)	4.8 (1.4-16.3)
Metabolic syndrome (≥ 3 of the above)	9 (12)	15 (30)	3.2 (1.2-8.4)
Metabolic syndrome (≥ 2 of the above, excluding hypertension)	9 (12)	22 (44)	7.0 (2.7-18.3)

Mecanismos posibles que
unen la DM y demencia

Mecanismo Fisiopatológico Hipotético



Papel Potencial de la Insulina en la Patogénesis de la Demencia-1

- **Hiperinsulinemia: aterosclerosis**
 - **Síndrome de resistencia a insulina**
 - HTA
 - Dislipemia
 - Hiperglucemia
 - Hiperinsulinemia
 - Estado protrombótico
 - Estado proinflamatorio

Papel Potencial de la Insulina en la Patogénesis de la Demencia-2

- **Fuentes de Insulina cerebral**
 - Insulina atraviesa la BHE
 - Insulina además es producida en cerebro
 - Insulina actúa a través del receptor de insulina
 - Insulina asociada a aprendizaje y memoria

Papel Potencial de la Insulina en la Patogénesis de la Demencia-3

- **Insulina cerebral en envejecimiento y Alzheimer**

- **Envejecimiento:**

- Disminuye insulina
- Disminuye RI.
- Disminuye activación del RI
- Disminuye enzima que degrada insulina (EDI)

- **Alzheimer vs. Ancianos controles:**

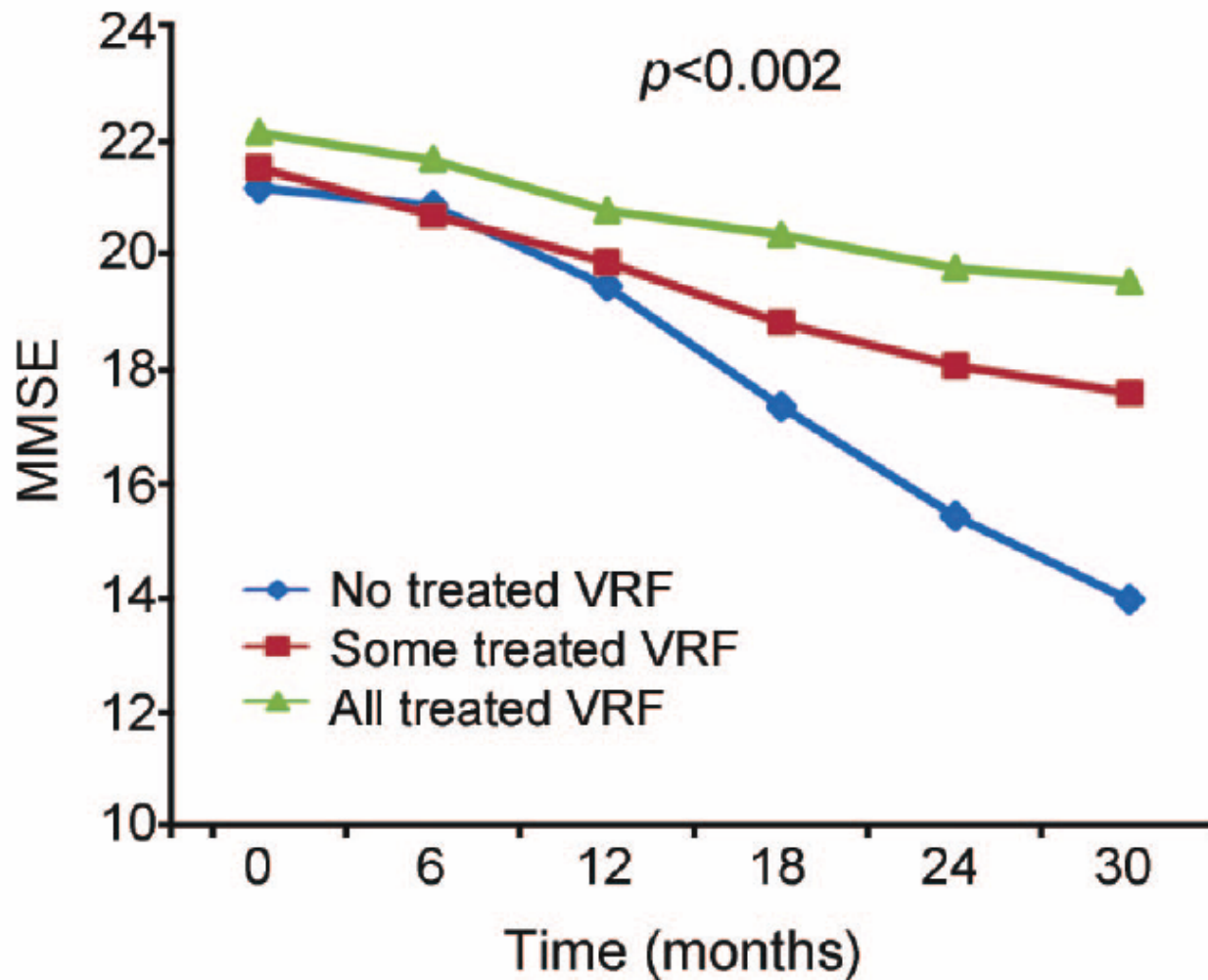
- Igual insulina
- Aumentan RI
- Disminuye la activación de RI
- Disminuye enzima que degrada insulina (EDI)

Papel Potencial de la Insulina en la Patogénesis de la Demencia-4

- **Insulina y Metabolismo Amiloide**

- Insulina estimula secreción de βA al espacio extracelular y por tanto la formación de placas seniles
- La βA se elimina por endocitosis o degradación por el enzima que degrada insulina EDI
- Insulina inhibe la degradación de βA compitiendo por (EDI)

Tratamiento de FR Vascular en EA



Conclusiones

- Evidencia convincente muestra aumento del riesgo de demencia en pacientes con diabetes.
- Pocos datos epidemiológicos sobre los factores de riesgo (DM).
- Estudios mecanísticos aportan pistas fisiopatológicas pero no indican cuales son clínicamente relevantes
- Se necesita llenar esta laguna entre estudios epidemiológicos y mecanísticos antes de desarrollar tratamientos adecuados.

Implicaciones

- Con el aumento en la esperanza de vida, asistiremos a un aumento en las consecuencias cognitivas de la hiperinsulinemia y DM.
- Una proporción de casos de Alzheimer podría prevenirse o tratarse.
- Grandes estudios con intervenciones de prevención con cambios en estilo de vida y medicaciones (metformina)

Retos Futuros

- Interacción entre tipos de lesión vascular y patología de la EA.
- Interacción entre las diversas alteraciones metabólicas e identificación de su fisiopatología como causante de demencia.
- ¿Porqué las asociaciones entre muchas alteraciones metabólicas y demencia son más fuertes en la mitad de la vida?
- Identificar factores de riesgo de demencia y biomarcadores en la mitad de la vida.
- El tratamiento de las alteraciones metabólicas puede afectar a la naturaleza de la asociación al tiempo de aparición de la demencia.