Demencia y Diabetes



CARLOS ALBERTO CANO GUTIÉRREZ
MÉDICO GERIATRA

JEFE UNIDAD DE GERIATRÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO

DIRECTOR INSTITUTO DE ENVEJECIMIENTO
FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA





Somos una institución especializada e interdisciplinaria en el diagnóstico y en la intervención de los problemas de la memoria y de otras funciones cognoscitivas.

INTELLECTUS

Centro de Memoria y Cognición

Tel.: (1) 4793698 - (1) 4798787 Cel.: 3138916657
Cr. 13 No. 119-95 Of. 303
Bogotá - Colombia

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO



Update
enfermedad de Alzheimer

Diagnóstico

Clasificación

Fisiopatología

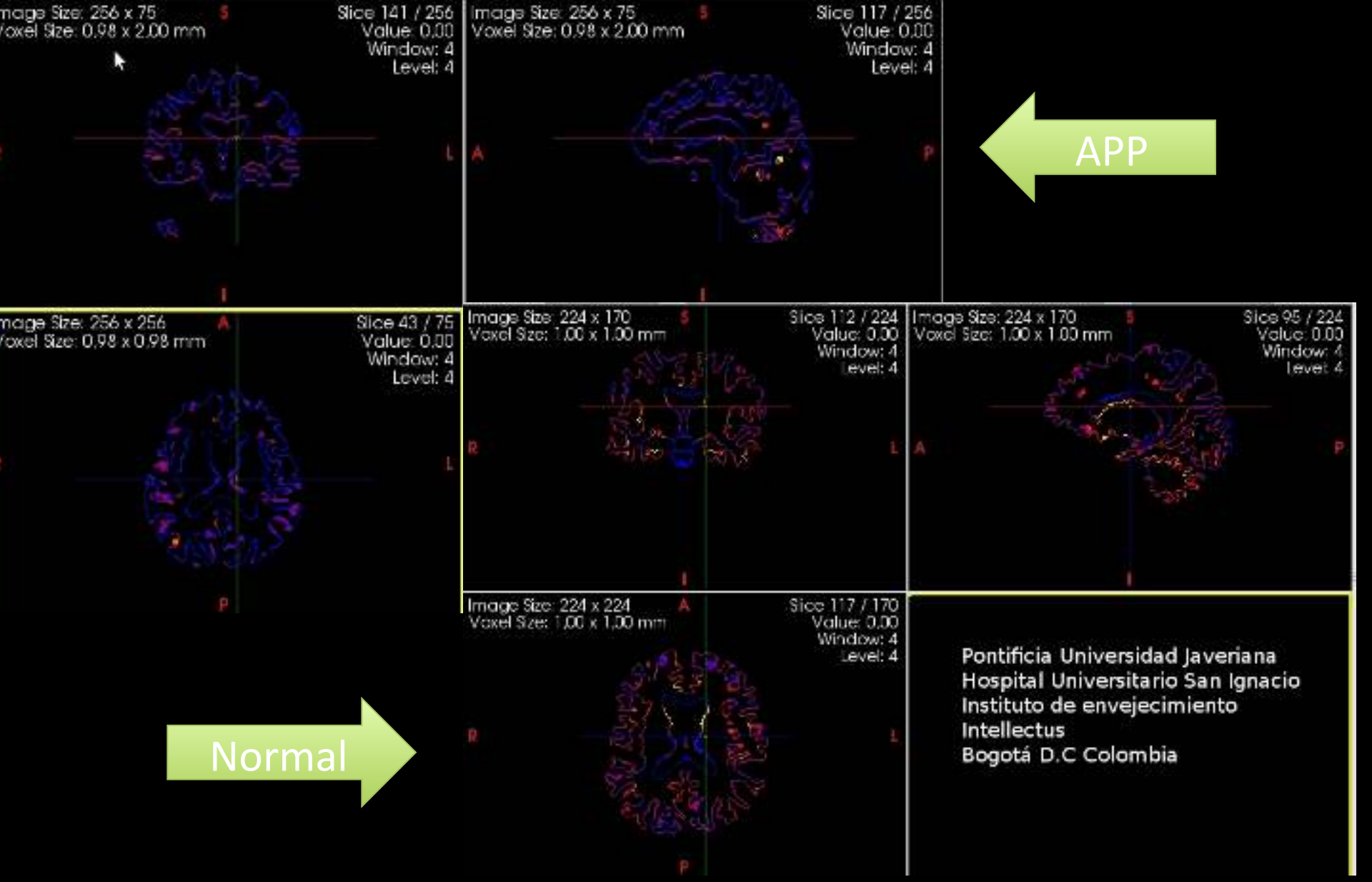
Tratamiento

Genética

- Secuenciación
- Polimorfismos en DFT
- MAPT-11
  - rs1052553
  - rs3744460
  - rs11568305
  - g.27468C>T
- GRN4-5
  - rs34424835

Neuroimagen

- Volumetría
  - Estimación de grosor cortical
- Tractografía
  - Estimación de tractos
- Espectrocopía
- fMRI



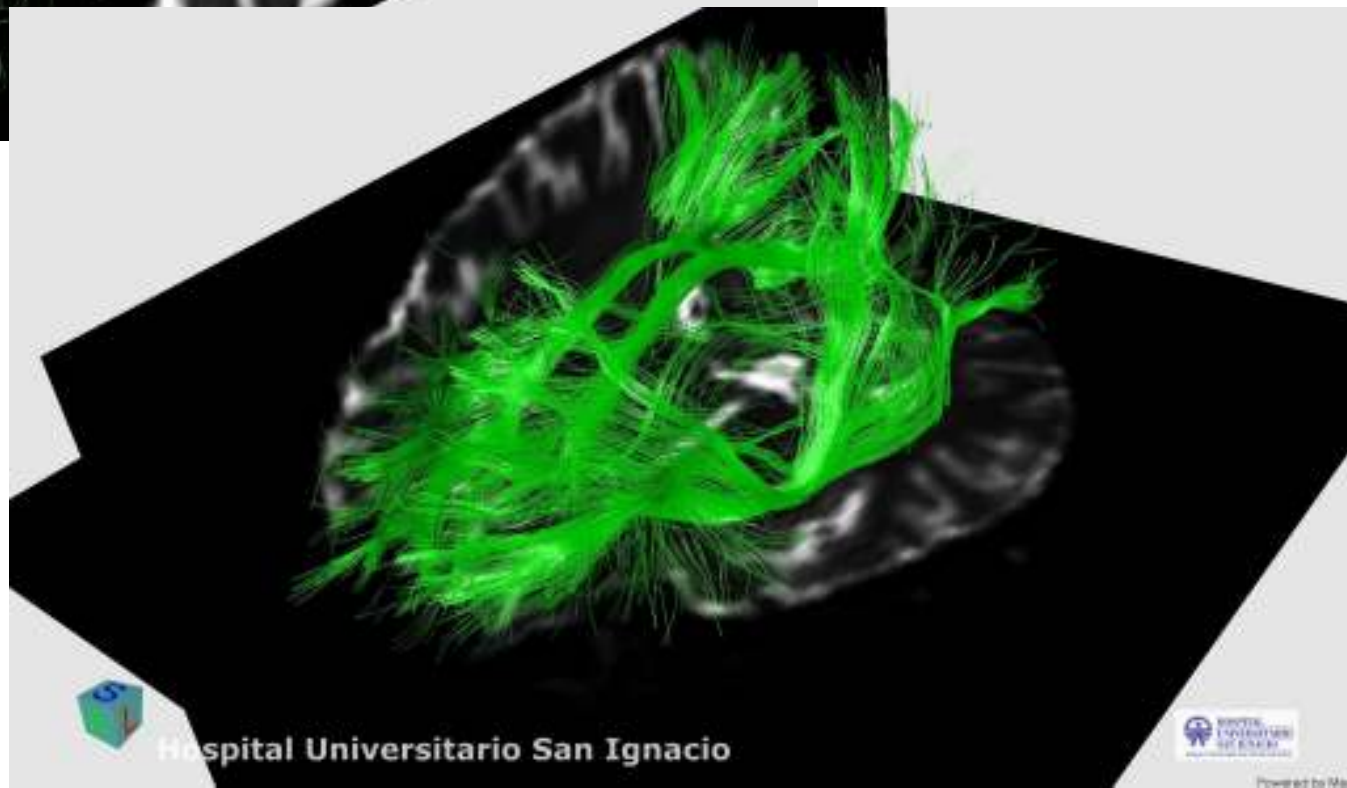
Estudio de estimación cortical en pacientes con DFT

Estudio de tractografía en pacientes con TCE



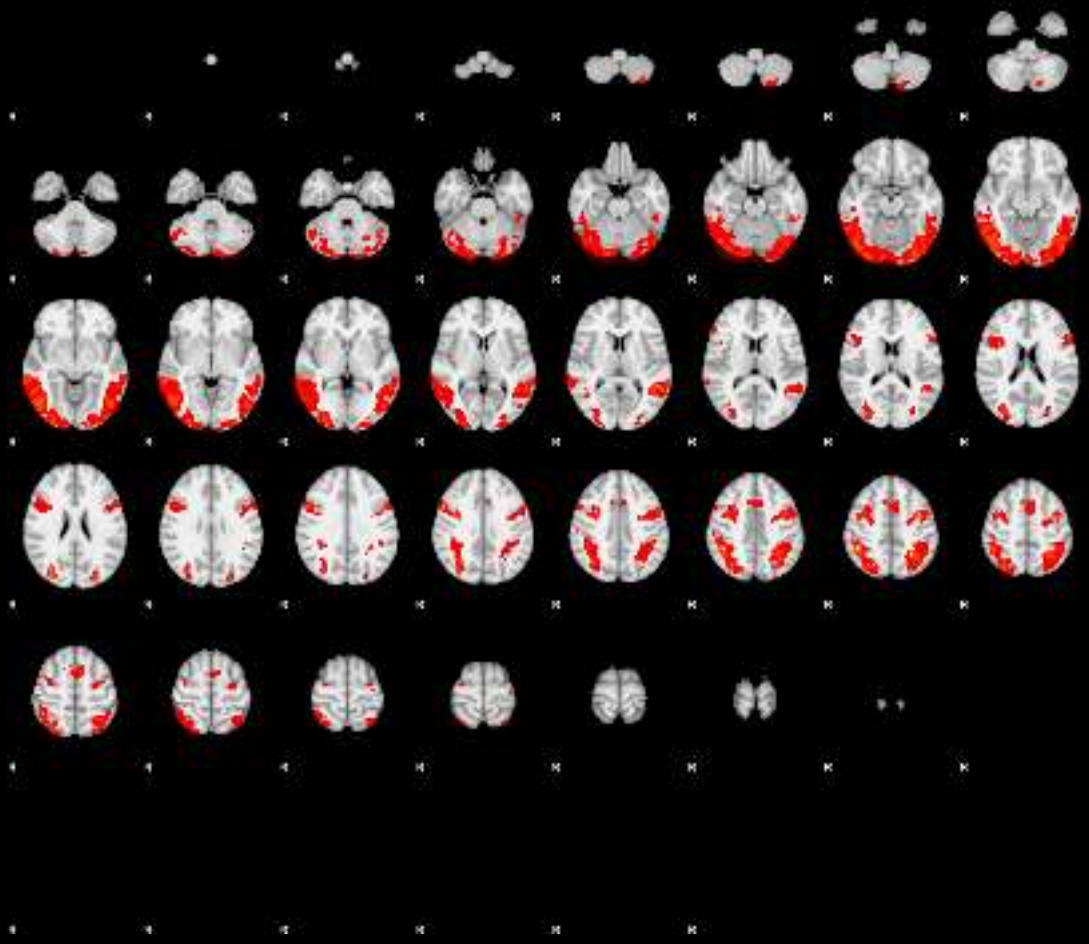
Paciente

Normal





Estudio de fMRI en pacientes con TCE ante un paradigma de movimiento social



Clasificación



Redefinición:
Probable
Posible

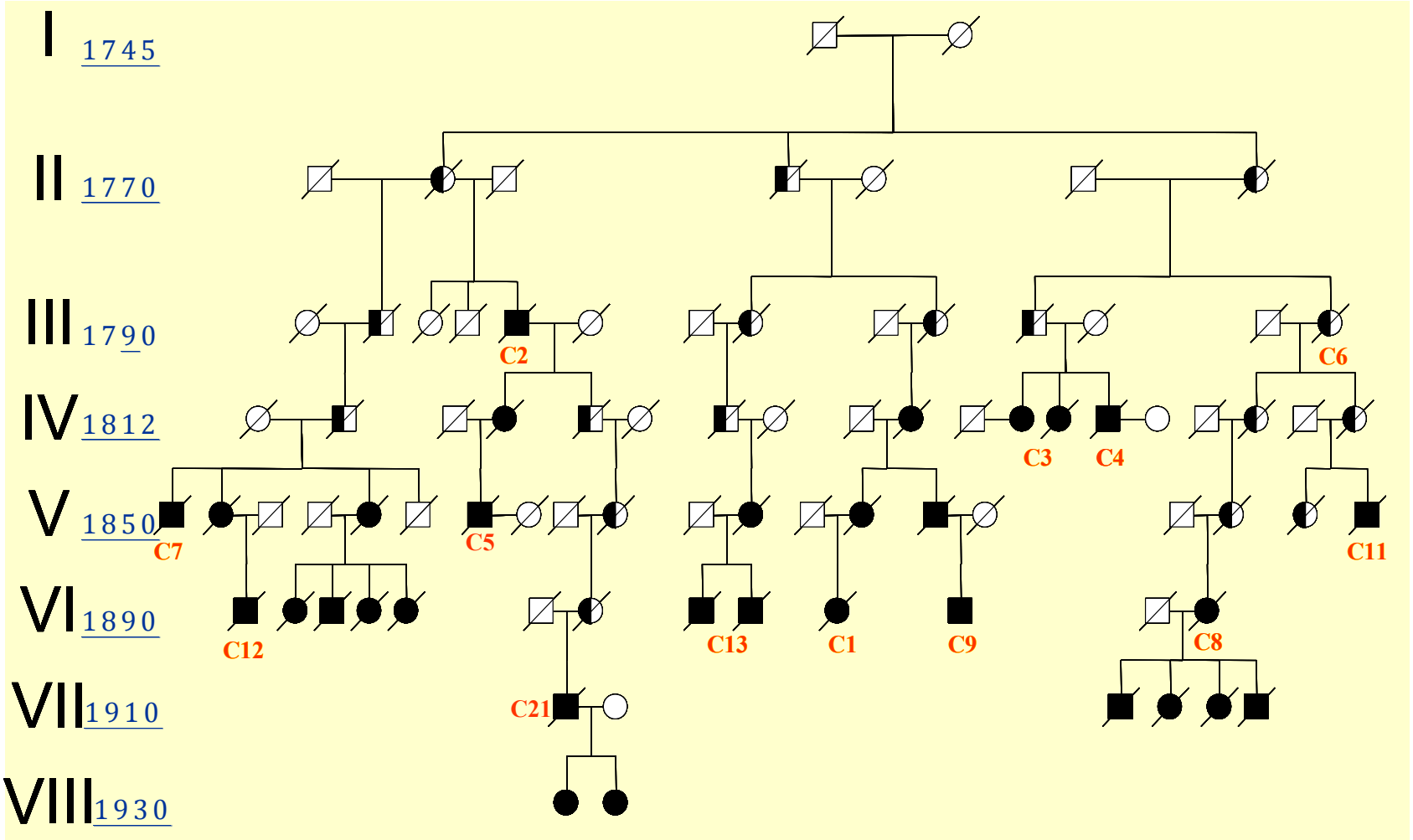
Genética vrs.
Histopatológico

Katya Rascovsky[1], John R. Hodges[2], David Knopman[3], Mario F. Mendez[4,5], Joel H. Kramer[6], John Neuhaus[7], John C. van Swieten[8], Harro Seelaar[8], Elise G. P. Dopper[8], Chiadi U. Onyike[9], Argye E. Hillis[10], Keith A. Josephs[3], Bradley F. Boeve[3], Andrew Kertesz[11], William W. Seeley[6], Katherine P. Rankin[6], Julene K. Johnson[12], Maria-Luisa Gorno-Tempini[6], Howard Rosen[6], Caroline E. Prioleau-Latham[6], Albert Lee[6], Christopher M. Kipps[13,14], Patricia Lillo[2], Olivier Piguet[2], Jonathan D. Rohrer[15], Martin N. Rossor[15], Jason D. Warren[15], Nick C. Fox[15], Douglas Galasko[16,17], David P. Salmon[16], Sandra E. Black[18], Marsel Mesulam[19], Sandra Weintraub[19], Brad C. Dickerson[20], Janine Diehl-Schmid[21], Florence Pasquier[22], Vincent Deramecourt[22], Florence Lebert[22], Yolande Pijnenburg[23], Tiffany W. Chow[24,25], Facundo Manes[26], Jordan Grafman[27], Stefano F. Cappa[28,29], Morris Freedman[24,30], Murray Grossman[1,*] and Bruce L. Miller[6,*]

Revisar aspectos psicopatológicos y psiquiátricos
en demencia frontotemporal
resaltando posible confusión
con otros trastornos psiquiátricos,
algunas orientaciones diagnósticos diferenciales

TRONCO COMÚN DE 13 FAMILIAS CON ALZHEIMER POR E280A

El individuo II 1: da origen a las familias C2, C5, C7, C12, C21
El Individuo II 2: da origen a las familias C1, C9 y C13
El individuo II-3: da origen a las familias C3, C4, C6, C8, C11



Lopera F, Ardila A... JAMA. 277: 793-9, 1997.

Fisiopatología

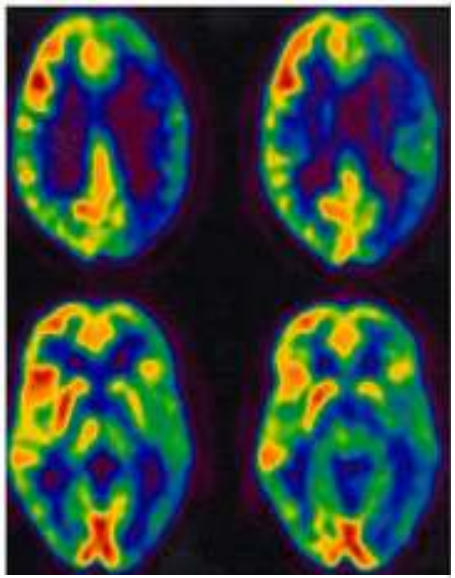
Mutación E280A con PET cerebral y amiloide

20 portadores sanos

- 10 portadores sanos – (30 años)
- 10 portadores sanos + (45 años)

20 portadores con EA +(60 años)

10 Sanos – (60 años)

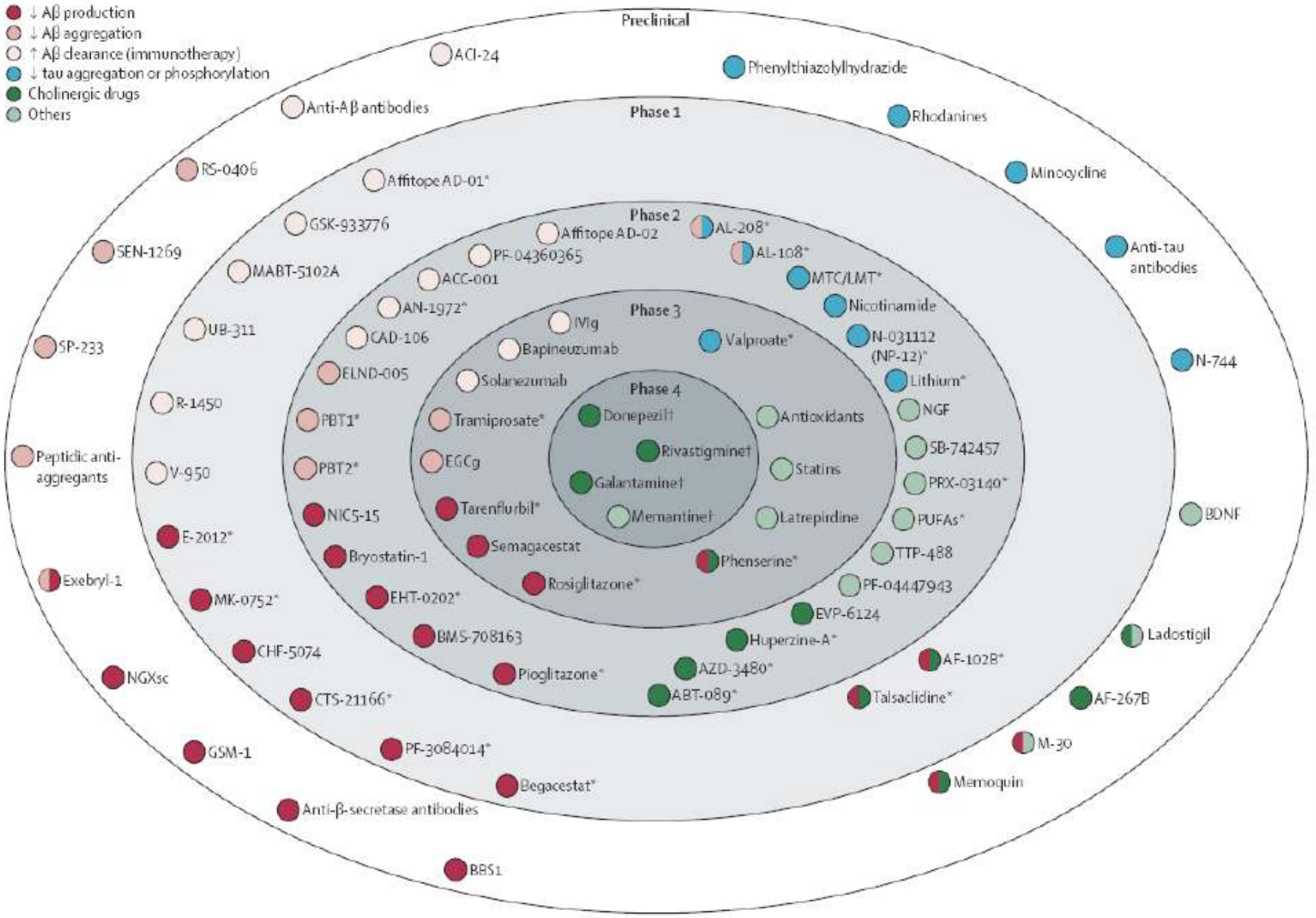


Lopera F, en prensa

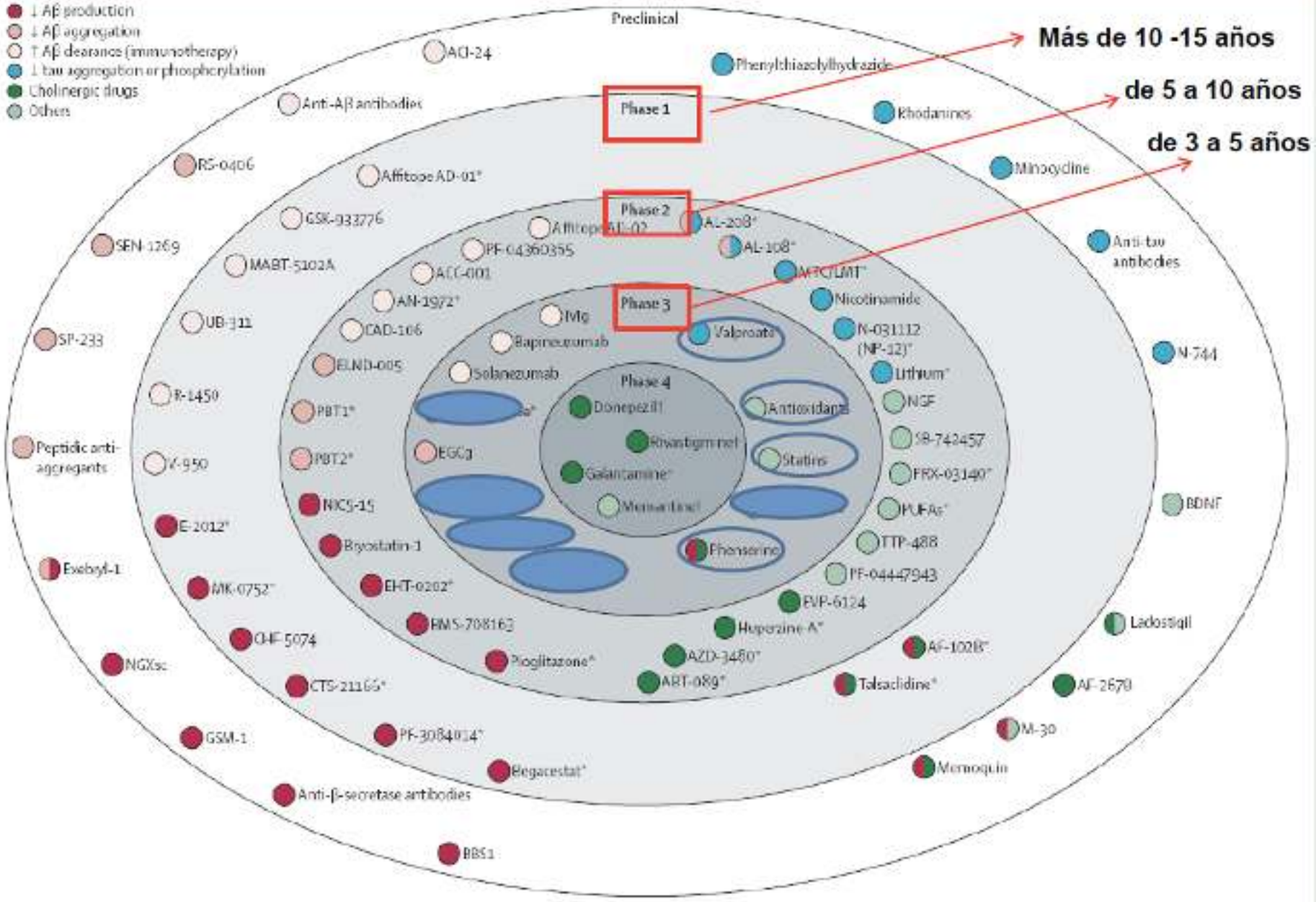
Amiloide es un epifenómeno



Drug development in Alzheimer's disease



Mangialasche F et al. Lancet Neurol 2010; 9:



Mangialasche F et al. Lancet Neurol 2010; 9: 702–16


Insulin
diabetes
control
fat
body
hormone
glucose
effects
produced
metabolism
levels
animal
blood
cells
liver
Type
mellitus
energy
source
tissue
muscle
Patients
amino
use
may
used
survival
species
injected
subcutaneously
internally
longer
varies
absent
Island
uptake
mobilization
vascular
weight
relative
human
fall
stopping
carbohydrate
extensive
metabolic
variations
molecular
slightly
signal
fails
treat
insula
compliance
eventually
commonly
pig
glycogen
acid
lipids
differs
structure
resistant
transfer
name
Porcine
Insulin's
require
adipose
central
Latin
Langerhans
mechanism
humans
level
peptide
begins
take
close
suffer
version
causes
resistance
depend
throughout
adequately
anabolic
low
result
example
Da
Urinary
somewhat
secreted
composed
comes
status
deficiency
strength
acids
functions

Relación entre Diabetes Mellitus y enfermedad de Alzheimer

- Soportes epidemiológicos
- Posible fisiopatología compartida
- Intervenciones

Factores de riesgo establecidos y comorbilidad en demencias

- HTA
- Dislipidemia
- Diabetes Mellitus
- Homocisteinemia
- Obesidad
- Apoε4

Hipertensión y riesgo de demencia

Duron and Hanon

Table 2 Effect of antihypertensive drugs on cognitive decline or dementia in randomised, placebo-controlled studies

Studies	n*	ΔSBP/DBP (active - placebo)	Drugs	Follow up	Outcomes
MRC	2584	−15.8/5 mmHg	BB or Diu	54 months	Non-significant effect on cognitive function
SHEP	4736	−12/4 mmHg	BB + Diu	4.5 years	Reduction of dementia 16% (non significant)
SYST-EUR	2418	−8.3/3.8 mmHg	CCB + ACEI + Diu	2 years	Reduction of dementia 50% (0 to 76%)
SYST-EUR 2 (open follow up)	2902	−7/3.2 mmHg	CCB ± ACEI ± Diu ± others	4 years	Reduction of dementia 55% (24%–73%)
PROGRESS	6105	−9/4 mmHg	ACEI ± Diu	4 years	Reduction of cognitive decline 19% (4%–32%) Reduction of dementia with recurrent stroke: 34% (3%–55%)
HOPE	9297	−3.8/2.8 mmHg	ACEI	4.5 years	Reduction of cognitive decline related to stroke 41% (6%–63%)
SCOPE	4964	−3.2/1.6 mmHg	ARB ± Diu	3.7 years	Reduction of dementia 7% (non significant)

*n = numbers of subjects at inclusion.

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; BB, beta blockers; CCB, calcium channel blockers; Diu, diuretics.

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381

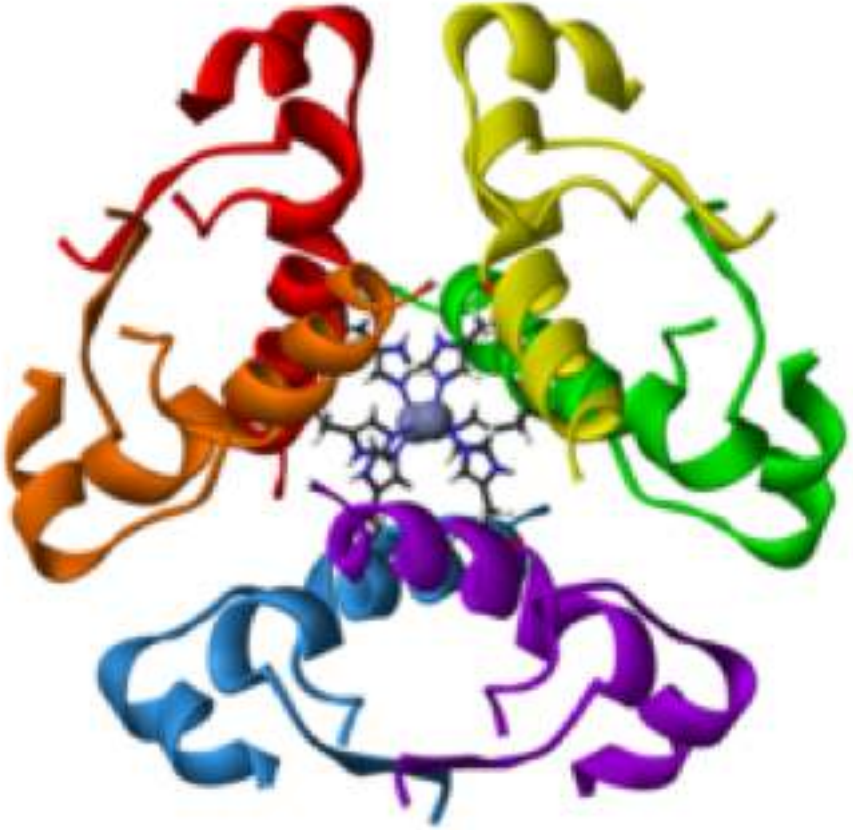
Relación entre colesterol y demencia

Table 4 Association between cholesterol level and dementiain longitudinal studies

Reference	n° (baseline)	Age at baseline (years)	Follow-up (years)	Outcomes
Notkola 1998	444	40–59	30	Positive correlation between TC and AD RR (95% CI = 3.1(1.2–8.5)
Kivipelto 2002	1449	53	21	Positive correlation between TC and AD RR (95% CI) = 2.8 (1.2–6.7)
Moroney 1999	111	75	7	Positive correlation between LDL-C and AD RR (95% CI) = 3.1 (1.5–6.1)
Kalmijn 2000	8006	52.7	26	Non significant correlation between TC and any dementia RR (95% CI) = 1.10 (0.95–1.26)
Tan 2003	1026	76	8	Non significant correlation between TC and AD RR (95% CI) = 0.97 (0.90–1.05)
Reitz 2004	2820	78	4.8	Non significant between LDL-C and AD RR (95% CI) = 0.48 (0.26–0.86)
Mielke 2005	392	70	18	Negative correlation between TC and any dementia RR (95% CI) = 0.31 (0.11–0.85)

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381

Miles W, Root H. 1922. Psychologic tests applies to diabetic patients. Arch Int Med, 30:767–7



Diabetes tipo 1 y Demencia

- Meta análisis de 33 estudios
- Escasos hallazgos (pruebas de velocidad y flexibilidad mental)
- Memoria y aprendizaje, conservados

Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. 2005. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes Care,28:726-35.

Diabetes tipo 2 y Demencia

- 10.963 personas
- Edades entre 47 a 70 años
- Seguimiento por 6 años
- Relación entre HTA y demencia
- Relación entre DM tipo 2 y Demencia
  - Atención
  - Razonamiento lógico
  - Aprendizaje verbal
  - Memoria episódica

Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. 2001. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology, 56:42-8.

Relación entre DM y Demencia vascular

Dementia VaD	n[a]	Follow-up (years)	Age[b]	Outcomes
Peila 2002	3508	2.9	77	Positive correlation RR (95% CI) = 2.2 (1.1–4.7) Adjusted RR (95% CI) = 2.3 (1.1–5.0)
Yamada 2003	1774	30	43	Positive correlation. RR = 1.3 (p = 0.06)
Ott 1999	6370	2.1	69	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.0 (1.7–5.6)
Luchsinger, 2001	1799	4.3	76	Positive correlation. RR (95% CI) = 4.2 (2.2–8.3) Adjusted RR (95% CI) = 3.4 (1.7–6.9)
Hassing 2002	702	6	84	Positive correlation. Adjusted RR (95% CI) = 2.5 (1.4–4.8)
MacKnight, 2002	9131	5	74	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.2 (1.3–3.6) Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.2–3.6)
Ku 2004	1301	4.7	81	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.2 (1.1–5.0) Adjusted RR (95% CI) = 2.6 (1.2–6.1)
Curb 1999	3774	25	53	Non significant correlation. RR (95% CI) = 1.5 (0.8–2.8)

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381

Relación entre DM y Demencia

Table 3 Risk of incident dementia in patients with Diabetus mellitus in longitudinal studies

Dementia	n[a]	Follow-up (years)	Age[b]	Outcomes
Any dementia				
Peila, 2002	3508	2.9	77	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.5 (1.0–2.2) Adjusted RR[c] (95% CI) = 1.5 (1.0–2.2)
Whitmer 2005	8845	35	42	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.5 (1.2–1.8)
Schnaider Berri 2004	10059	35	45	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.8 (1.4–5.7)
Ott 1999	6370	2.1	69	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.9 (1.3–2.8)
Xu 2004	1301	4.7	81	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.5 (1.1–2.1) Adjusted RR (95% CI) = 1.5 (1.0–2.1)
Curb 1999	3774	25	53	Non significant correlation. RR (95% CI) = 1.1 (0.7–1.8)
Hassing 2002	702	6	84	Non significant correlation. Adjusted RR (95% CI) = 1.2 (0.8–1.7)
MacKnight 2002	9131	5	74	Non significant correlation. RR (95% CI) = 1.2 (0.9–1.7) Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.9–1.8)

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381

Relación entre DM y enfermedad de Alzheimer

Dementia AD	n[a]	Follow-up (years)	Age[b]	Outcomes
Peila 2002	3508	2.9	77	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.7 (1.0–2.8)
Yamada 2003	1774	30	43	Positive correlation. RR = 4.4
Akomolafe 2006	2210	12.7	70	Positive correlation. Adjusted RR (95% CI) = 2.98 (1.06–8.9)
Ott 1999	6370	2.1	69	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.9 (1.2–3.1)
Luchsinger 2001	1799	4.3	76	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.4 (1.8–3.2) Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.4–2.9)
Arvanitakis 2004	847	5.5	75	Positive correlation. RR (95% CI) = 1.7 (1.1–2.5)
Xu 2004	1301	4.7	81	No significant correlation. RR (95% CI) = 1.3 (0.8–1.9) Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.9–2.1)
Luchsinger 2005	1786	5.5	76	Positive correlation. RR (95% CI) = 2.4 (1.8–3.2) Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.4–2.9)
Curb 1999	3774	25	53	Non significant correlation. RR (95% CI) = 1.0 (0.5–2)
Hassing 2002	702	6	84	Non significant correlation. Adjusted RR (95% CI) = 0.8 (0.5–1.5)
MacKnight 2002	9131	5	74	Non significant correlation. RR (95% CI) = 1.2 (0.8–1.8) Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.8–2.0)

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381

Fisiopatología

Desconocida

Diabetes tipo 3

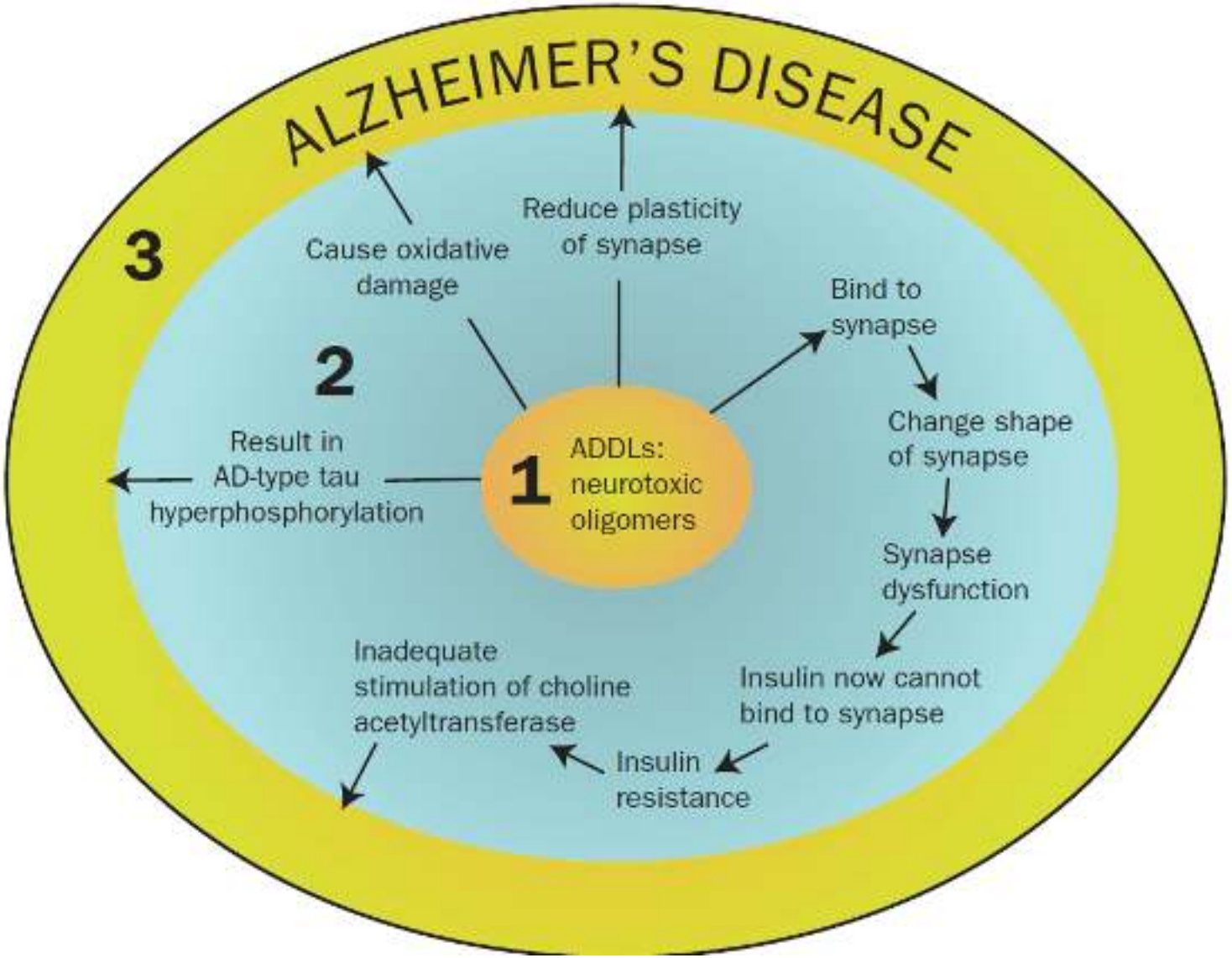
La EA ha sido considerada como un trastorno neuroendocrino

La insulina contribuye a la liberación de neurotransmisores en la sinapsis y la activación de vías de señalización asociadas con el aprendizaje y la memoria a largo plazo.

Potencia la pérdida de sinapsis, contribuye al daño oxidativo, e hiperfosforila la proteína tau.

La diabetes y Alzheimer tienen signos de aumento del estrés oxidativo en común

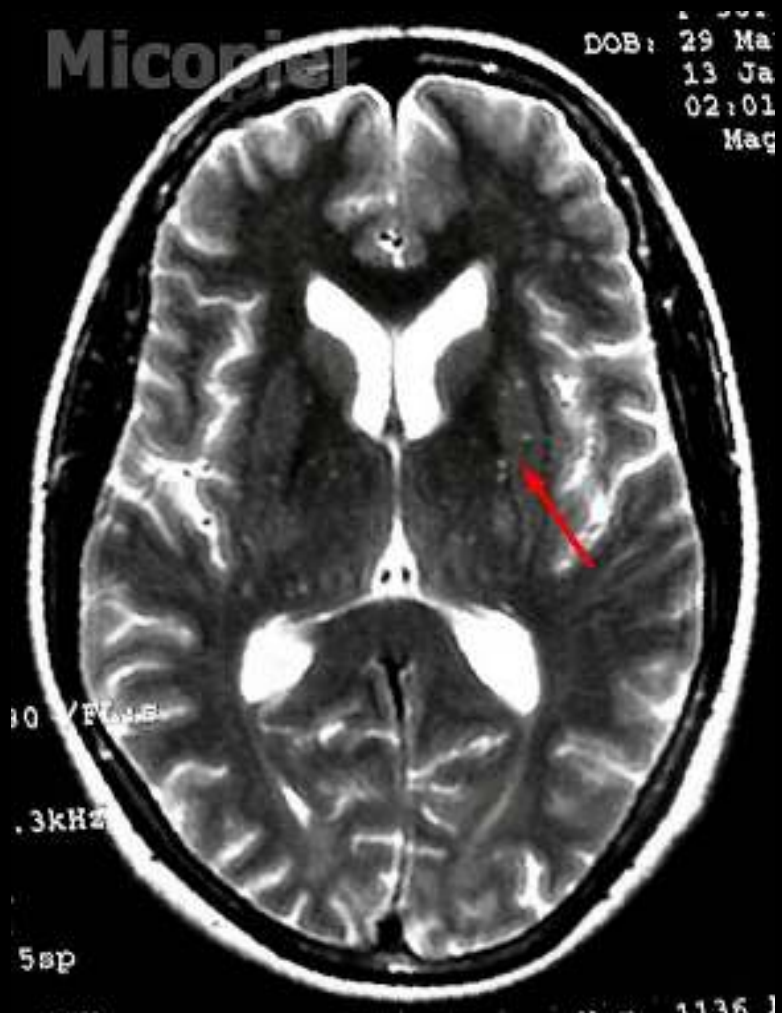
Zina Kroner, The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes:Type 3 Diabetes? (Altern Med Rev 2009; 14 (4) :373-379)



Zina Kroner, The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes:Type 3 Diabetes? (Altern Med Rev 2009; 14 (4) :373-379)

Fisiopatología (1)

Infartos cerebrales y cambios en la microvasculatura



Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Honolulu-Asia Aging Study. 2002. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51:1256–62.

Fisiopatología (1)

Angiopatía amiloide

- 216 autopsias
- DM tipo 2 y el alelo ApoE ε4 tenían un mayor número de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en la corteza y el hipocampo

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Honolulu-Asia Aging Study. 2002. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51:1256–62.

Fisiopatología (2)

Enfermedad cerebrovascular isquémica acompañada de síndrome metabólico.

Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. 2004. The metabolic syndrome, infl ammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292:2237–42.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol, 5:64–74.

Fisiopatología (3)

Hiperglucemia puede tener un efecto tóxico directo sobre las neuronas, causando "estrés oxidativo" y glicocilación avanzada

Afecta el tejido cerebral

Cambios microvasculares

Yaffe K, Haan M, Blackwell T, et al. 2007. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: fi ndings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc*, 55:758–62.

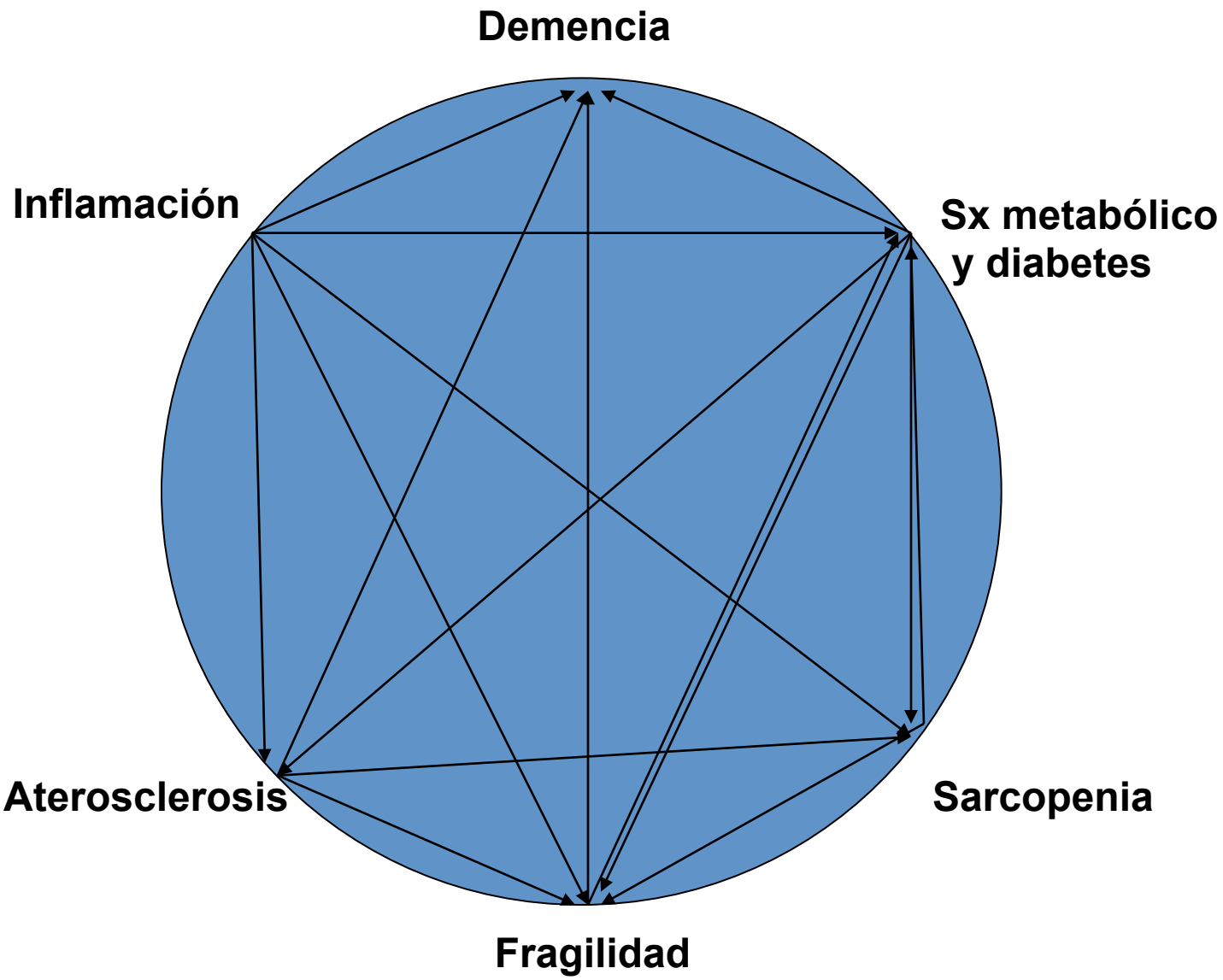
Fisiopatología (3a)
Insulina

Resistencia a la insulina, se asocia con hiperinsulinemia compensatoria y la hiperinsulinemia, (incluso en ausencia de diabetes)

Los receptores de insulina se distribuyen con particular abundancia en el hipocampo y la corteza.

La insulina parece estimular la secreción de β-amiloide e inhibe la degradación de β-amiloide extracelular.

E Duron. Vascular risk factors, cognitve decline, and dementia. Vascular Health and Risk Management 2008:4(2) 363–381


Demencia
Inflamación
Sx metabólico
y diabetes
Aterosclerosis
Sarcopenia
Fragilidad

Tratamiento 1

Prevención de la demencia.

El control estricto de la DM parece ser una meta importante con el fin de prevenir la demencia posterior.

Sin embargo, el impacto de la reducción intensiva de la glucosa en los tratamientos sobre la incidencia de la demencia es aún desconocido.

Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Source

Tratamiento 2

El estudio ADVANCE se dan algunas respuestas, como "la demencia está siendo considerado como un resultado secundario".

En consideración de los mecanismos patológicos subyacentes, las investigaciones se llevan a cabo con los tratamientos para la resistencia a la insulina como:

Rosiglitazona
Terapia génica de enzimas degradantes de insulina.

Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Source

Tratamiento 3

