

Servicio Medicina Interna
CAULE

NEUROLOGY

Saray Rodríguez García

R1 Medicina interna

Insulinmetabolism and the risk of Alzheimer disease: The Rotterdam study

Servicio Medicina Interna
CAULE

ANTES DE EMPEZAR... DEMENCIAS

- Deterioro generalizado del intelecto, memoria y personalidad, sin afectar a la conciencia
- Prevalencia: >65 años, 5%; >80 años, 20% demencia
- Más frecuente en mujeres.
- Etiología: factores genéticos, desconocida
- Clínica: olvidos, desorientación, ánimo deprimido/eufórico, empeoramiento de la conducta social, descuido personal.
- Evolución: deterioro progresivo. Fallecen a los 5-8 años desde los primeros síntomas de demencia

OBJETIVO

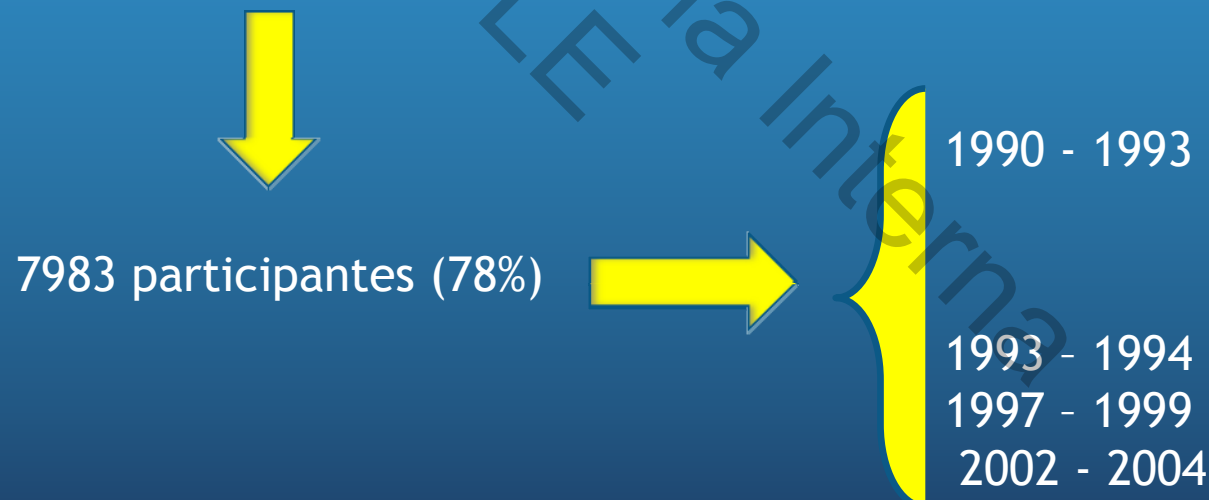
- La DM ha sido asociada con un aumento del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.
- Posible fisiopatología:
 - Toxicidad de la glucosa
 - Efecto directo de la insulina en el metabolismo amiloide
- La mayoría de los estudios tienen un corto periodo de seguimiento ---> Efectos a largo plazo de la DM en la EA desconocidos

INTRODUCCIÓN

- Características de la DM que pueden dañar el cerebro
 - Resistencia a la insulina
 - Hiperinsulinemia
 - Hiperglucemia
- Mecanismos de actuación
 - Indirecto
 - Inflamación
 - Desarrollo de enfermedad microvascular
 - Directo
 - Efectos de los productos glicosilados en el metabolismo del amiloide y la proteína tau

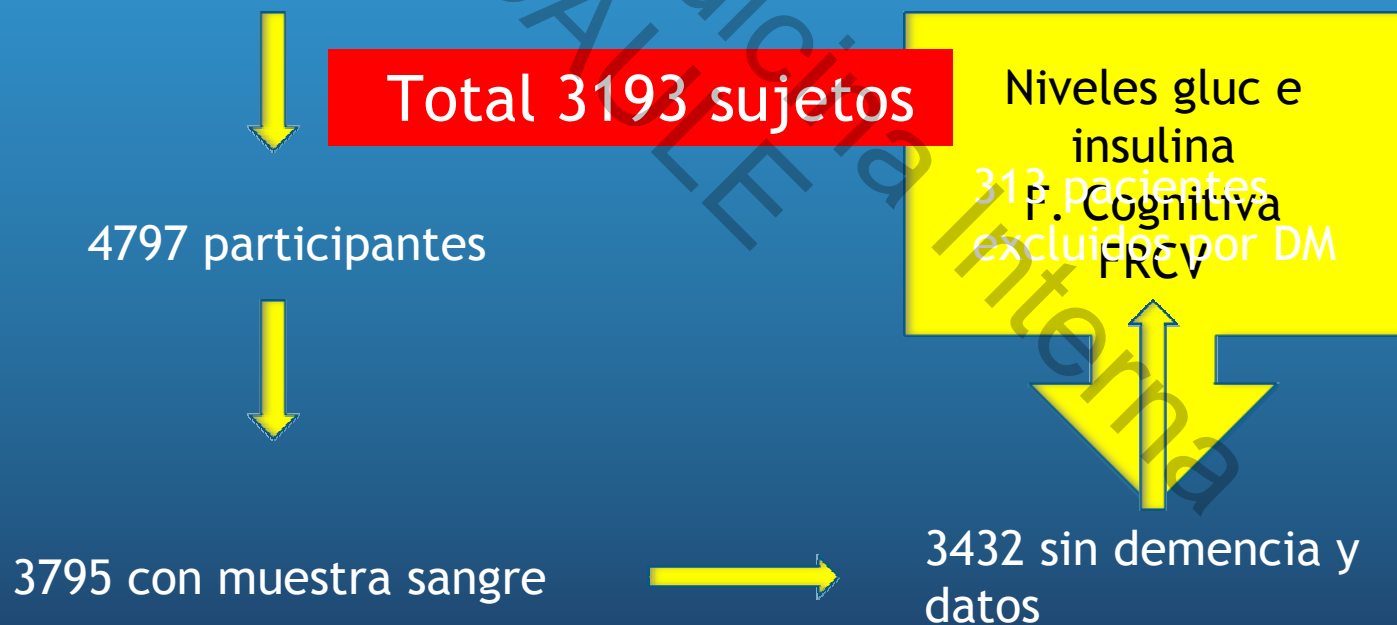
MÉTODOS (I): El estudio Rotterdam

- Estudio de cohortes prospectivo
- Población: todos los habitantes ≥ 55 años de Ommoord (distrito de Rotterdam, Holanda)
- 10274 sujetos



MÉTODOS (II): población del estudio

- Estudio basado en la 3ª fase (1997-1999) del estudio Rotterdam, cuando se obtuvieron muestras de sangre
- 5990 participante vivos



MÉTODOS (III): mediciones de glucosa e insulina

Extracción de sangre



Congelación a -80°C

Glucemia medida la semana siguiente mediante el método de glucosa-hexoquinasa



Suero restante



Insulinemia determinada con ensayos métricos- sin reactividad cruzada con proinsulina o péptido C (2008)



MÉTODOS (IV): resistencia a la insulina

- “Homeostasis model assessment” (HOMA)
- Índice HOMA: se calcula dividiendo glucemia basal x insulinemia basal entre una constante
 - Correlación con el método “clamp” de hipoinsulinemia euglucémica (gold estándar para medir la resistencia insulínica)

MÉTODOS (V): búsqueda de casos de demencia

- Dos test breves: Mini-Mental State examination y Geriatric Mental State scheduleorganiclevel

Si positivo



Mini-Mental
<26
Geriatric
mental >0



Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly

Diagnóstico de demencia de acuerdo a los criterios del DSM-III-R y National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association

MÉTODOS (VI): diabetes

- Historia de DM
 - Historia personal de DM documentada
 - Registro por un MAP como DM
 - Diagnóstico durante 1990-1993 o 1993-1994
- Nuevos casos de DM diagnosticados
 - Glucemia basal ≥ 7.0 mmol/L en pacientes sin historia de diabetes

MÉTODOS (VII): covariables

- Nivel educativo: básico - universitario
- APO-E e4 (PCR): portador de 1 o 2 alelos
- Tensión arterial
- Diámetro de la cintura
- HDL colesterol: con la misma muestra que para la glucemia
- Triglicéridos: con la misma muestra que para la insulinemia (2008)

MÉTODOS (VIII): modelo estadístico

- Insulinemia y HOMA: transformación en \log_2 (distribución no normal)
- Modelo de Cox para relación entre glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina y EA
- Todos los análisis ajustados por edad, sexo, APO-E, síndrome metabólico
- Seguimiento a corto plazo (máx 3 años), medio plazo (3.5-5 años) y largo plazo (5.5-9.7 años)

RESULTADOS (I): características de la población

	No. = 3,139
Age, y, mean (SD)	71.8 (6.7)
Women, %	58
Education, % only primary education	29
MMSE, points, mean (SD)	27.8 (1.9)
Waist circumference, cm, mean (SD)	
Men	97 (8)
Women	90 (12)
APOE ε4 allele present, %	28
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD)	143 (21)
Diastolic blood pressure, mm Hg, mean (SD)	75 (11)
HDL cholesterol, mmol/L, mean (SD)	1.41 (0.40)
Triglycerides, mmol/L, mean (SD)	1.48 (0.71)
Fasting glucose levels, mmol/L, mean (SD)	5.65 (0.91)
Fasting insulin levels, mU/L, median (interquartile range) [§]	9.3 (6.6-13.3)
Insulin resistance, HOMA, median (interquartile range) [§]	2.28 (1.56-3.36)

RESULTADOS (II): asociaciones

	Short follow-up: maximum 3 years (n = 3,139)		Medium follow-up: 3-5.5 years (n = 2,881)		Long follow-up: 5.5-9.7 years (n = 2,566)	
	HR (95% CI) ^a	HR (95% CI) ^b	HR (95% CI) ^a	HR (95% CI) ^b	HR (95% CI) ^a	HR (95% CI) ^b
Glucose (per SD)	1.00 (0.88-1.35)	1.16 (0.93-1.45)	0.79 (0.50-1.00)	0.95 (0.61-1.10)	0.70 (0.51-0.96)	0.61 (0.41-0.89)
Insulin (per log ₂)	1.12 (0.83-1.51)	<u>1.41 (1.02-1.96)</u>	0.65 (0.40-0.89)	0.71 (0.49-1.02)	0.63 (0.60-1.14)	0.74 (0.51-1.00)
Insulin resistance (HOMA per log ₂)	1.12 (0.85-1.46)	<u>1.39 (1.04-1.86)</u>	0.68 (0.51-0.89)	0.72 (0.52-1.01)	0.66 (0.60-1.07)	0.70 (0.50-0.99)

Sólo hay significación estadística a corto plazo

RESULTADOS (III): APO-E

	HR (95% CI)*		p Values for interaction	
	APOE ε4 carriers	APOE ε4 noncarriers	Multiplicative	Additive
Glucose (per SD)	0.91 (0.49-1.67)	<u>1.25 (1.03-1.52)</u>	0.185	0.751
Insulin (per log ₂)	1.16 (0.85-2.06)	<u>1.75 (1.18-2.63)</u>	0.007	0.900
Insulin resistance (HOMA per log ₂)	1.10 (0.86-1.64)	<u>1.74 (1.21-2.50)</u>	0.050	0.519

Mayor riesgo en no portadores de alelos APOEε4

DISCUSIÓN

- Estudio prospectivo, con gran número de participantes y largo seguimiento, sin casi pérdidas.
- No repetición de glucemia → no se puede verificar que cambios en glucemia e insulinemia tengan efectos en EA a largo plazo
- Muestras de sangre alteradas por la congelación
- Selección de pacientes en el tercer ensayo: sesgo de selección?
- Las características de la DM están relacionadas con la EA sólo los tres primeros años de seguimiento

DISCUSIÓN (II)

- En el estudio Framingham, después de un seguimiento durante 12.7 años, se vio que la DM no incrementaba el riesgo de padecer EA
- Tras 3 años, el riesgo de padecer EA no aumenta. Los pacientes con DM tienen mayor riesgo de padecer enfermedades CV o morir, por tanto, dejan de estar en riesgo de padecer EA, especialmente a largo plazo