Diabete mellito e disturbi cognitivi

Luca ROZZINI

The New York Times

By DENISE GRADY

Published: July 17, 2006

Several new studies suggest that diabetes increases the risk of Alzheimer's disease, adding to a store of evidence that links the disorders. The studies involve only Type 2 diabetes, the most common kind, which is usually related to obesity.

The connection raises an ominous prospect: that increases in diabetes, a major concern in the United States and worldwide, may worsen the rising toll from Alzheimer's. The findings also add dementia to the cloud of threats that already hang over people with diabetes, including heart disease, strokes, kidney failure, blindness and amputations.

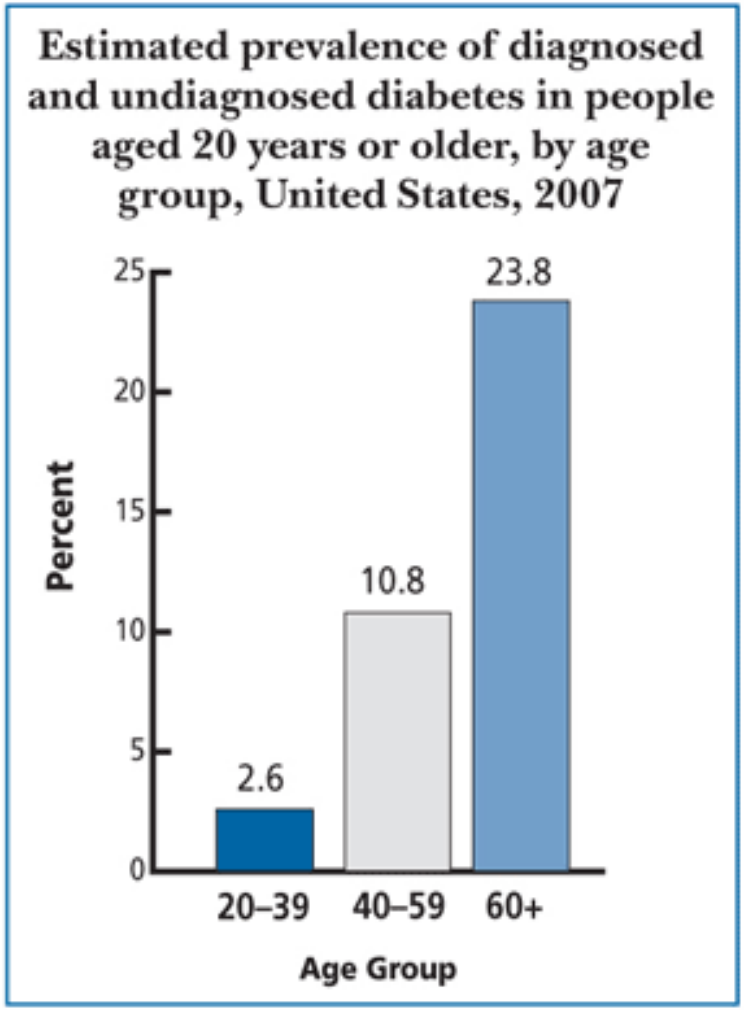
TIME

Is Alzheimer's a Form of Diabetes?

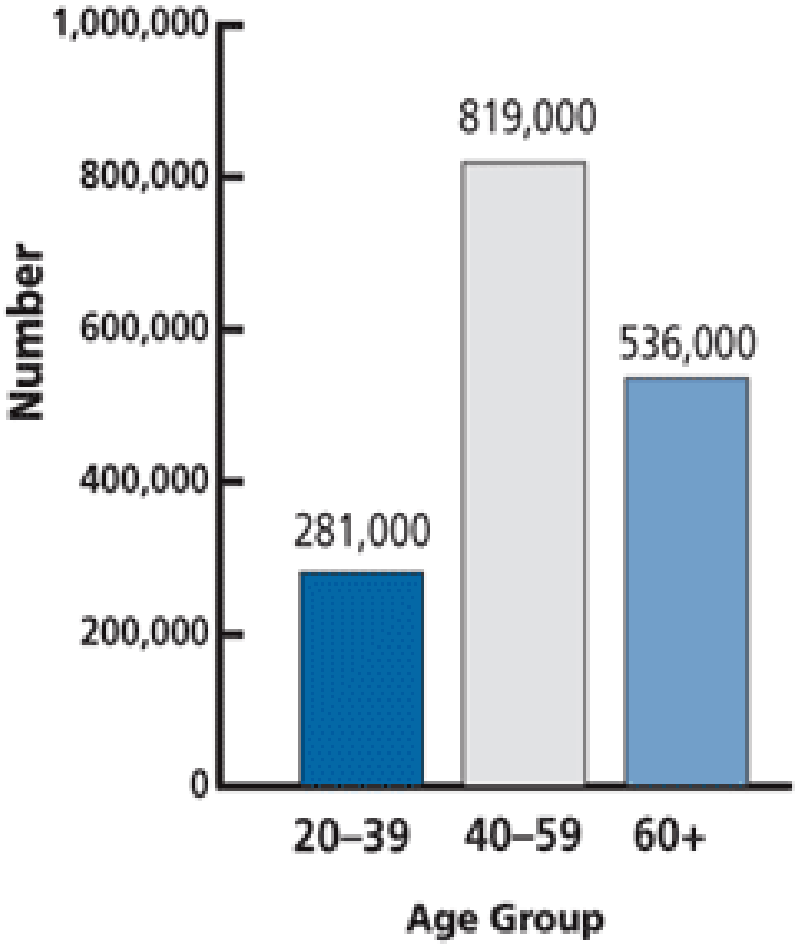
By **CATHERINE GUTHRIE** Thursday, Oct. 18, 2007

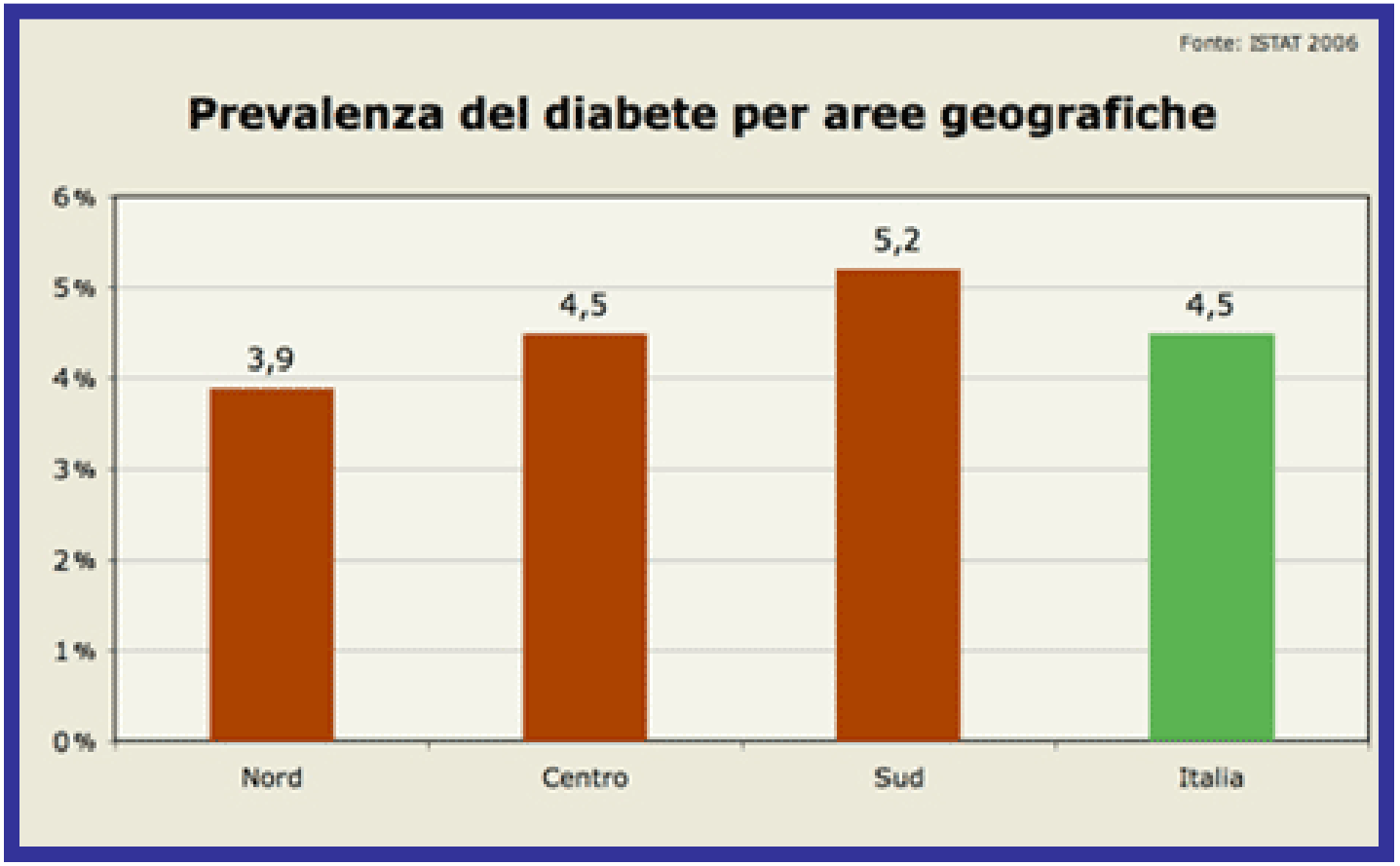
When the body refuses to make insulin, the condition is called type 1 diabetes; when the body mismanages the hormone, it's known as type 2. Now, scientists report new evidence linking insulin to a disorder of the brain: when the brain prevents the hormone from acting properly, the ensuing chemical imbalance may help trigger Alzheimer's disease. **The correlation is so strong that some researchers are calling Alzheimer's disease "type 3" diabetes.**

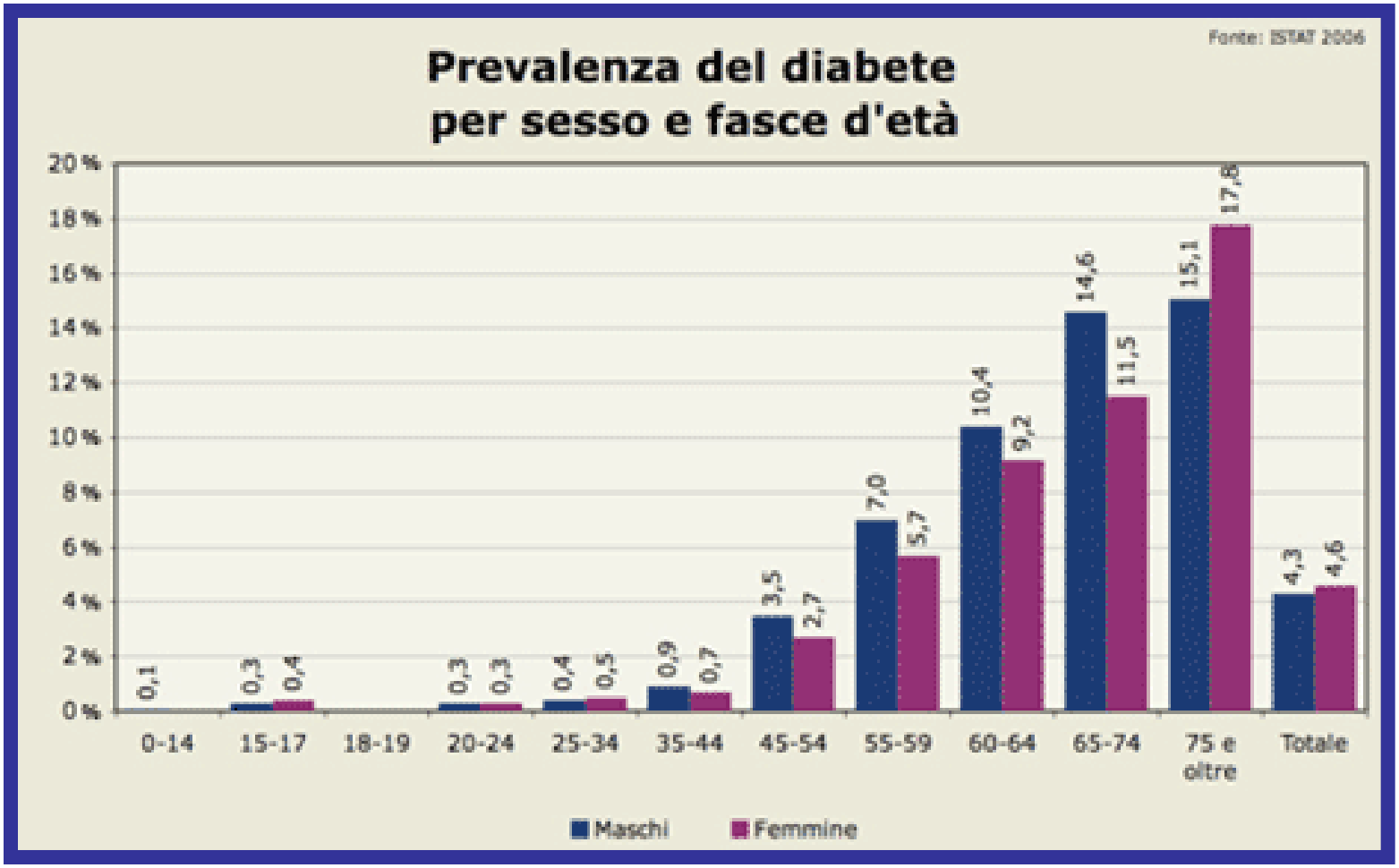
The National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC) is a service of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). The NIDDK is part of the National Institutes of Health of the U.S.



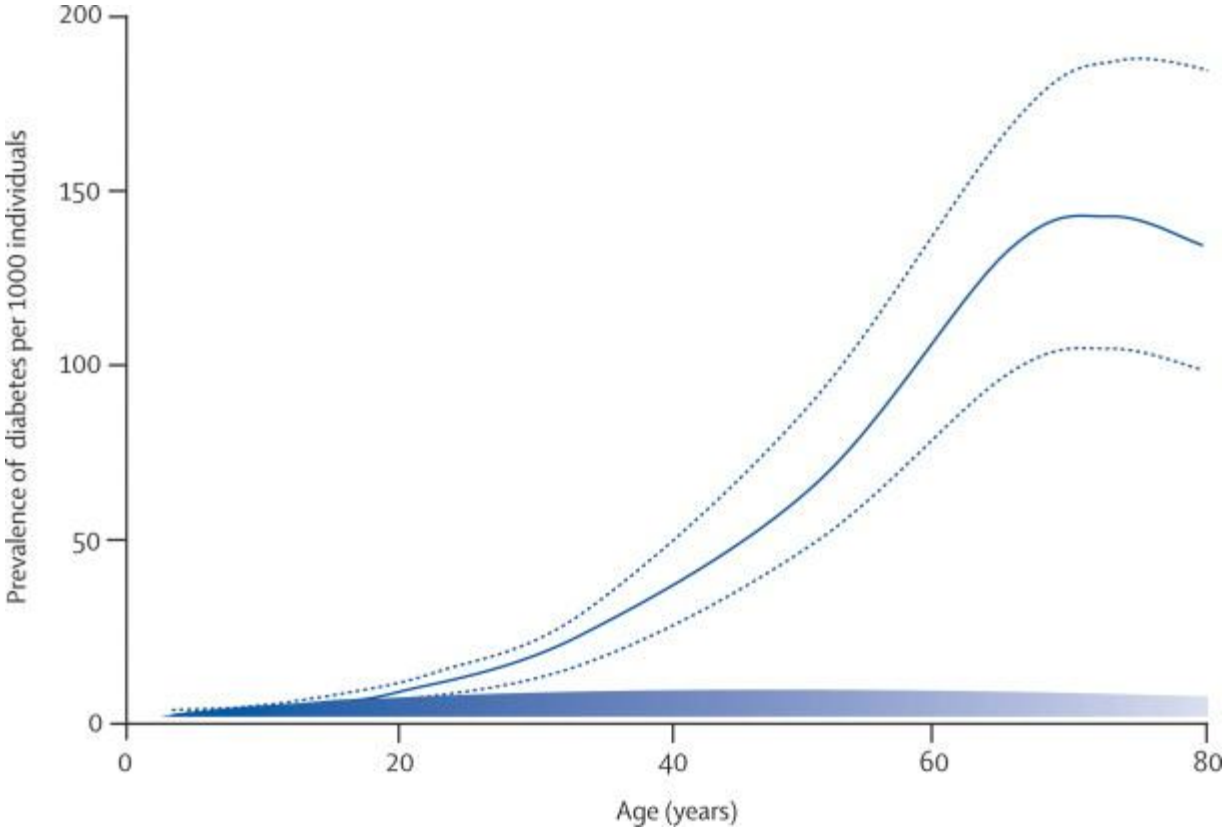
Estimated number of new cases of diagnosed diabetes in people aged 20 years or older, by age group, United States, 2007




Fonte: ISTAT 2006
Prevalenza del diabete per aree geografiche
6%
5%
4%
3%
2%
1%
0%
3,9
4,5
5,2
4,5
Nord
Centro
Sud
Italia


Fonte: ISTAT 2006
Prevalenza del diabete
per sesso e fasce d'età
20 %
18 %
16 %
14 %
12 %
10 %
8 %
6 %
4 %
2 %
0 %
0,1
0,3
0,4
0,3
0,3
0,4
0,5
0,9
0,7
3,5
2,7
7,0
5,7
10,4
9,2
14,6
11,5
15,1
17,8
4,3
4,6
0-14
15-17
18-19
20-24
25-34
35-44
45-54
55-59
60-64
65-74
75 e oltre
Totale
Maschi
Femmine

Per quanto riguarda il diabete, i dati riportati nell'annuario statistico Istat 2006 indicano che è diabetico il 4,5% degli italiani (4,6% le donne e 4,3% gli uomini). Numeri che segnano un aumento rispetto all'indagine del 1999-2000, secondo cui era diabetico il 3,7% degli italiani (4% le donne e 3,5% gli uomini).



The prevalence of diabetes by age
The number of individuals with type 1 diabetes is indicated by the shaded area at the bottom of the graph. The solid line is an estimate of the prevalence of diabetes (type 1 and type 2) across different countries and ethnic groups; the broken lines are the upper and lower limits of the reported prevalence

Il diabete mellito si associa frequentemente ad alterazioni della cognitività.

Nel diabete tipo 2 le i deficit cognitivi riguardano l'apprendimento , la memoria ma soprattutto la flessibilità mentale e la velocità.

Gli studi di popolazione hanno mostrato che i deficit cognitivi sono amplificati nei soggetti anziani con diabete tipo 2

I determinanti di tale declino cognitivo sono tuttavia poco chiari: alcuni lavori suggeriscono che l'ipertensione arteriosa potrebbe essere importante mediatore mentre altri studi hanno dimostrato un associazione con il controllo della glicemia.

Gender differences in memory and learning in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval.

Fox MA, et al. J Pediatr Psychol 2003; 28:569-78.

CONCLUSIONS: Subtle difficulties were found in learning related to longer disease duration for a predominantly middle-class group of children with diabetes over a 4-year follow-up interval.

Il diabete mellito si associa frequentemente ad alterazioni della cognitività.

Nel diabete tipo 2 le i deficit cognitivi riguardano l'apprendimento, la memoria ma soprattutto la flessibilità mentale e la velocità.

Gli studi di popolazione hanno mostrato che i deficit cognitivi sono amplificati nei soggetti anziani con diabete tipo 2

I determinanti di tale declino cognitivo sono tuttavia poco chiari: alcuni lavori suggeriscono che l'ipertensione arteriosa potrebbe essere importante mediatore mentre altri studi hanno dimostrato un associazione con il controllo della glicemia.

The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function.

Awad N, Gagnon M, Messier C

J Clin Exp Neuropsychol 2004; 26:1044-80.

Cognitive deficits are observed in older people with **glucose intolerance** or **untreated diabetes** but these deficits appear to be attenuated by treatments that improve glycemic control. Cognitive decrements in treated type 2 diabetic patients are most consistently observed on measures of **verbal memory** (35% of the measures) and **processing speed** (45% of the measures) while preserved function is observed on measures of visuospatial, attention, semantic and language function.

Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia.

Stewart R, Liolitsa D

Diabet Med 1999; 16:93-112

RESULTS: We found evidence of cross-sectional and prospective associations between Type 2 DM and cognitive impairment, probably both for **memory and executive function.**

Il diabete mellito si associa frequentemente ad alterazioni della cognitività.

Nel diabete tipo 2 le i deficit cognitivi riguardano l'apprendimento , la memoria ma soprattutto la flessibilità mentale e la velocità.

Gli studi di popolazione hanno mostrato che i deficit cognitivi sono amplificati nei soggetti anziani con diabete tipo 2

I determinanti di tale declino cognitivo sono tuttavia poco chiari: alcuni lavori suggeriscono che l'ipertensione arteriosa potrebbe essere importante mediatore mentre altri studi hanno dimostrato un associazione con il controllo della glicemia.

The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations.

Allen KV, Frier BM, Strachan MW
Eur J Pharmacol 2004; 490:169-75.

These studies provide compelling evidence to support the view that people with type 2 diabetes are at increased risk of developing cognitive impairment in comparison with the general population.

Il diabete mellito si associa frequentemente ad alterazioni della cognitività.

Nel diabete tipo 2 le i deficit cognitivi riguardano l'apprendimento , la memoria ma soprattutto la flessibilità mentale e la velocità.

Gli studi di popolazione hanno mostrato che i deficit cognitivi sono amplificati nei soggetti anziani con diabete tipo 2

I determinanti di tale declino cognitivo sono tuttavia poco chiari: alcuni lavori suggeriscono che l'ipertensione arteriosa potrebbe essere importante mediatore mentre altri studi hanno dimostrato un associazione con il controllo della glicemia.

Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study.

Hassing LB, et al.
Age Ageing 2004; 33:355-61.

CONCLUSIONS: it is concluded that comorbidity of **diabetes** and **hypertension** produce a pronounced cognitive decline.

This finding emphasises the importance of prevention and treatment of those highly prevalent diseases in the old population.

La relazione tra diabete e demenza è controverso.

Recenti studi che riportano a bassi tassi di diabete in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, suggeriscono che il diabete mellito e la Malattia di Alzheimer potrebbero non coesistere.

Altri studi invece suggerito che il diabete tipo 2 o un non adeguato controllo glicemico potrebbe essere presente in circa l’80% dei pazienti affetti da AD

The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations.
Allen KV et al.
Eur J Pharmacol 2004; 490:169-75.

Type 2 diabetes and dementia in the elderly are major public health problems. Cross-sectional studies have suggested that these two conditions may be inter-related, but the nature of this association is uncertain.

- La relazione tra diabete e demenza è controverso.
- Recenti studi che riportano a bassi tassi di diabete in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, suggeriscono che il diabete mellito e la Malattia di Alzheimer potrebbero non coesistere.
- Altri studi invece suggerito che il diabete tipo 2 o un non adeguato controllo glicemico potrebbe essere presente in circa l'80% dei pazienti affetti da AD

Changes in blood glucose and insulin secretion in patients with senile dementia of Alzheimer type.

Bucht G, Adolfsson R, Lithner F, Winblad B

Acta Med Scand 1983; 213:387-92.

A retrospective study of 839 hospital records with various dementia diagnoses showed that 63 cases had a diagnosis of diabetes mellitus as well.

None of these were found in the group of patients with senile dementia of Alzheimer type (SDAT). **Our findings suggest that SDAT and diabetes mellitus may not co-exist** and that patients with SDAT have decreased blood sugar concentrations and elevated serum insulin levels.

Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease?
Nielson KA et al.
J Am Geriatr Soc 1996; 44:897-904.

CONCLUSIONS: **Diabetics with dementia rarely have AD** except as a component of mixed dementia. Apo-E genotyping showed only average E4 allele frequency in diabetics compared with the high E4 frequency found in AD patients. However, mixed dementia in diabetics may be associated with the E4 allele, suggesting that close control of diabetes may be particularly important for those with E4 since they may be more likely than others to develop both diseases.

- La relazione tra diabete e demenza è controverso.
- Recenti studi che riportano a bassi tassi di diabete in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, suggeriscono che il diabete mellito e la Malattia di Alzheimer potrebbero non coesistere.
- Altri studi invece suggerito che il diabete tipo 2 o un non adeguato controllo glicemico potrebbe essere presente in circa l’80% dei pazienti affetti da AD

Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease.

Janson J, et al.
Diabetes 2004; 53:474-81.

These data support the hypothesis that patients with Alzheimer disease are more vulnerable to type 2 diabetes and the possibility of linkage between the processes responsible for loss of brain cells and beta-cells in these diseases.

I dati così contrastanti potrebbero dipendere dai metodi utilizzati per identificare casi precedentemente non diagnosticati di diabete variano a seconda degli studi ed includono la concentrazione di glucosio ematico,o test di tolleranza al carico di glucosio.

Altri studi definiscono il diabete solo in base alla storia medica, all'utilizzo di farmaci e non misurano la concentrazione di glucosio nei partecipanti.

Anomalie cerebrali strutturali

In serie autoptiche infarti macroscopici cerebrali sono maggiormente presenti in soggetti diabetici che in soggetti senza questo disturbo.

Il diabete può essere associato ad alterazioni cerebrali dei microvasi inclusa l'angiopatia amiloide.

In alcuni studi autoptici di una serie di pazienti deceduti con e senza demenza non è stata trovato una associazione tra il diabete e la neuropatologia propria della Malattia di Alzheimer.

In un altro studio autoptico è stato visto che la neuropatologia propria della Malattia di Alzheimer era meno comune nei pazienti con diabete che in quelli senza diabete.

Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study.

Heitner J, Dickson D

Neurology 1997; 49:1306-11.

We measured the amount of Alzheimer-type pathology in postmortem brains of diabetic and age-matched control subjects with sensitive and specific histofluorescent and immunocytochemical methods.

On the other hand, **there was no significant difference between diabetics and control subjects with respect to severity of Alzheimer-type pathology**.

The results confirm reports showing that diabetes is not a risk factor for Alzheimer-type pathology and suggest that factors other than Alzheimer's disease are responsible for cognitive impairment in diabetics.

In alcuni studi autoptici di una serie di pazienti deceduti con e senza demenza non è stata trovato una associazione tra il diabete e la neuropatologia propria della Malattia di Alzheimer.

In un altro studio autoptico è stato visto che la neuropatologia propria della Malattia di Alzheimer era meno comune nei pazienti con diabete che in quelli senza diabete.

Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology.

Beeri MS, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60:471-5.*

CONCLUSIONS: These results raise the possibility that the varied associations observed between diabetes and AD may be specific to as yet ill-defined subgroups of dementia and diabetic patients or may be more characteristic of younger patients than of those who survive to a mean age of 84 years..

In quello che è forse il maggiore studio autoptico di popolazione (Honolulu-Asia Aging Study) la presenza di neurofibrillary tangles e di placche amiloidee nell'ippocampo e nella corteccia dei soggetti **senza allele *APOE 4*** era simile nei diabetici che in coloro senza diabete.

Nei **portatori di *APOE 4*** , tuttavia, queste lesioni sembrava essere più comuni nei diabetici che in coloro senza diabete.

Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study.

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ,
Diabetes 2002; 51:1256-62.

Diabetes was associated with total dementia (RR 1.5 [95% CI 1.01-2.2]), Alzheimer's disease (AD; 1.8 [1.1-2.9]), and vascular dementia (VsD; 2.3 [1.1-5.0]).

Individuals with **both type 2 diabetes and the APOE epsilon4** allele had an RR of 5.5 (CI 2.2-13.7) for AD compared with those with neither risk factor.

Participants with type 2 diabetes and the epsilon4 allele had a higher number of hippocampal neuritic plaques (IRR 3.0 [CI 1.2-7.3]) and neurofibrillary tangles in the cortex (IRR 3.5 [1.6-7.5]) and hippocampus (IRR 2.5 [1.5-3.7]), and they had a higher risk of cerebral amyloid angiopathy (RR 6.6, 1.5-29.6). Type 2 diabetes is a risk factor for AD and VsD.

Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study.

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ,
Diabetes 2002; 51:1256-62.

The association between diabetes and AD is particularly strong among carriers of the APOE epsilon4 allele.

In un piccolo gruppo di pazienti con e senza demenza è stato riportato un trend di aumento di incidenza di placche amilodee nei pazienti diabetici ed il dato correlava con la durata della malattia diabetica.

Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease.

Janson J, et al.
Diabetes 2004; 53:474-81.

In cases of type 2 diabetes when they were present, the duration of type 2 diabetes correlated with the density of diffuse ($P < 0.001$) and neuritic plaques ($P < 0.01$). These data support the hypothesis that patients **with Alzheimer disease are more vulnerable to type 2 diabetes** and the possibility of linkage between the processes responsible for loss of brain cells and beta-cells in these diseases.

Studi di popolazione indicano che i diabete è fattore di rischio per infarti silenti e sintomatici valutati con la RM encefalo.

Il diabete è associato a maggiore presenza di atrofia corticale e sottocorticale.

Nelle fasi precoci della malattia di Alzheimer l'atrofia e predominante nel lobo temprorale mesiale mentre nel diabete è più generalizzata e maggiormente presente rispetto a normale cervello invecchiato.

Esistono possibili meccanismi patofisiologici attraverso i quali il diabete potrebbe essere l’inizio o promuovere alcune vie che portano alla demenza.

- Malattia cerebrovascolare ischemica
- Tossicità del glucosio
- Metabolismo dell’amiloide secondario ad iperinsulinemia

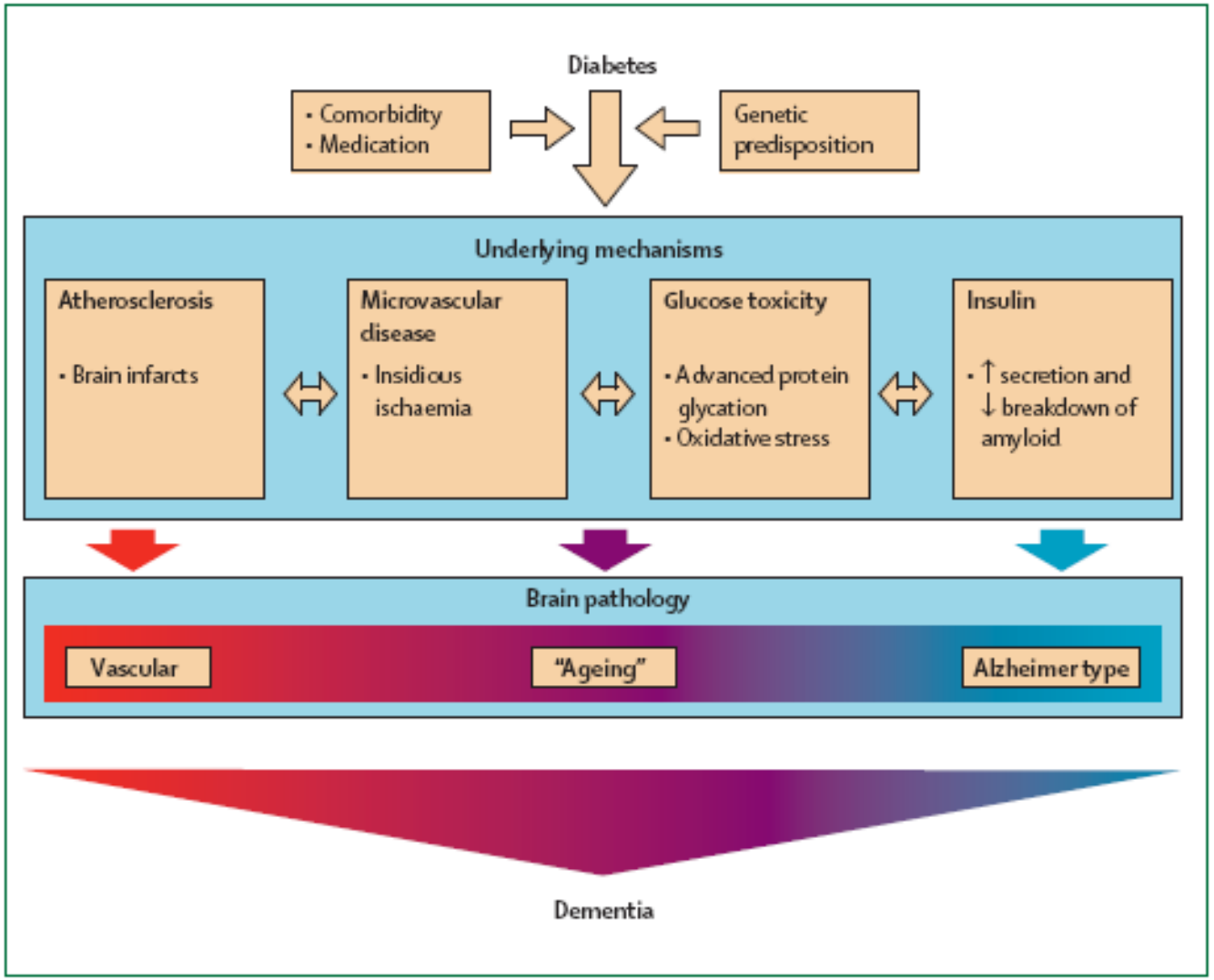


Figure 1: **Proposed pathophysiological mechanisms linking diabetes to changes in the brain and dementia**
Diabetes and its comorbid conditions are associated with an increased risk of atherosclerosis and stroke, leading to vascular pathology in the brain. Glucose-mediated toxicity can lead to microvascular abnormalities and more widespread changes in cognition and brain structure, referred to as accelerated brain ageing. Additionally diabetes and its treatment might interfere with amyloid metabolism, giving rise to Alzheimer's type pathology.

Malattia cerebrovascolare ischemica

E’ noto che il cervello dei pazienti affetti da demenza, soprattutto i molto vecchi, presentino sia patologia tipica della malattia di Alzheimer che anomalie vascolari.

Insulino resistenza.

Il diabete dei vecchi spesso si sviluppa in un corteo di altri fattori di rischio quali l'obesità,la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa sistemica e lo stato protrombotico ed infiammatorio. L'insieme do tali fattori costituisce la sindrome metabolica o **la sindrome da insulino resistenza.**

Malattia cerebrovascolare ischemica

Molti fattori che costituiscono la sindrome metabolica
possono essere predittori di malattia cerebrovascolare, di stroke ischemicoe sono in grado di accelerare il declino cognitivo e la demenza.

The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline.
Yaffe K, et al.

CONCLUSION: These findings support the hypothesis that the metabolic syndrome contributes to cognitive impairment in elders, but primarily in those with high level of inflammation.

Malattia cerebrovascolare ischemica

Inoltre la cronica presenza di iperglicmia del diabete è in grado di creare danno capillare ed a livello della barriera ematoencefalica.

Tali anomalie presenti nei microvasi può notoriamente causare infarti cerebrali.

Tossicità del glucosio

Molti studi ipotizzano che l'effetto tossico dell'iperglicemia possa interessare la patologia di piccoli vasi e possa essere implicato nel processo di invecchiamento cerebrale.

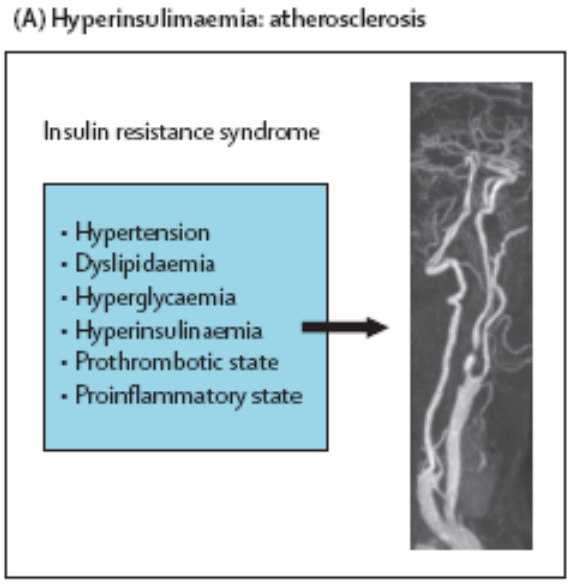
Infatti il pattern di modificazioni cognitive e di atrofia cerebrale in pazienti con diabete senza demenza mima alcuni aspetti dell'invecchiamento cerebrale

Metabolismo dell’amiloide secondario ad iperinsulinemia

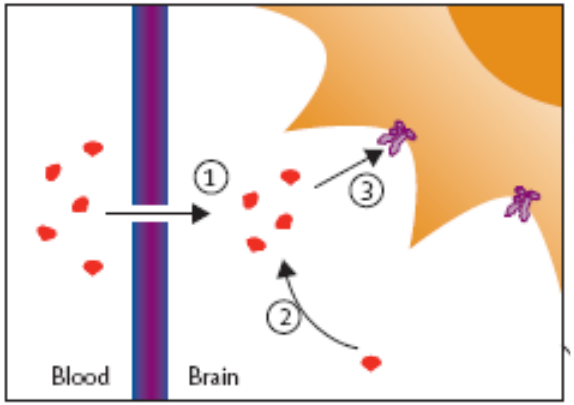
L’insulino resistenza, almeno nella fase precoce del diabete mellito, è associata ad iperinsulinemia compensatoria.

Parte di questa associazione è mediata dalla patologia cerebrovascolare secondaria all’effetto vasoattivo dell’insulina.

L’iperinsulinemia è stata identificata come potenziale fattore di rischio per deterioramento cognitivo e per demenza che potrebbe essere secondaria o a patologia vascolare o all’effetto diretto dell’insulina nel cervello.

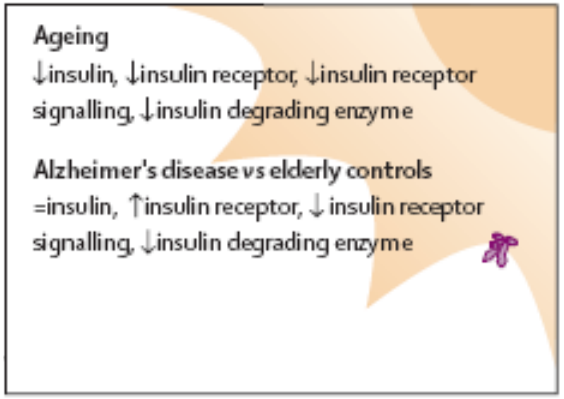


L’iperinsulinemia, all’interno della sindrome da insulino resistenza, è fattore di rischio per aterosclerosi.

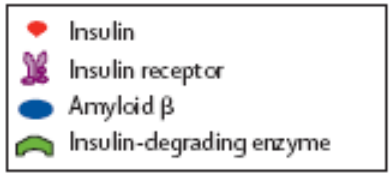


L’insulina è trasportata attivamente nel sangue attraverso la barriera ematoencefalica, può essere prodotta localmente nel cervello e, agendo attraverso recettori cerebrali per insulina, modula il food intake e l’omeostasi energetica.

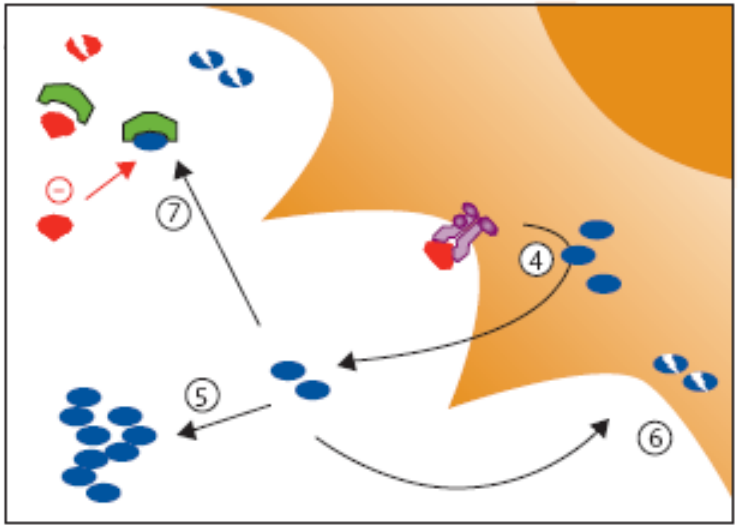
L’invecchiamento si associa al cambiamenti di insulina e dei suoi recettori nell’encefalo e questi cambiamenti possono essere maggiormente presenti nei pazienti con Alzheimer. L’insulina inoltre può intervenire nel metabolismo dell’amiloide. L’insulina stimola la secrezione di beta amiloide entro lo spazio extracellulare dope si può aggregare con altre proteine per formare placche senili

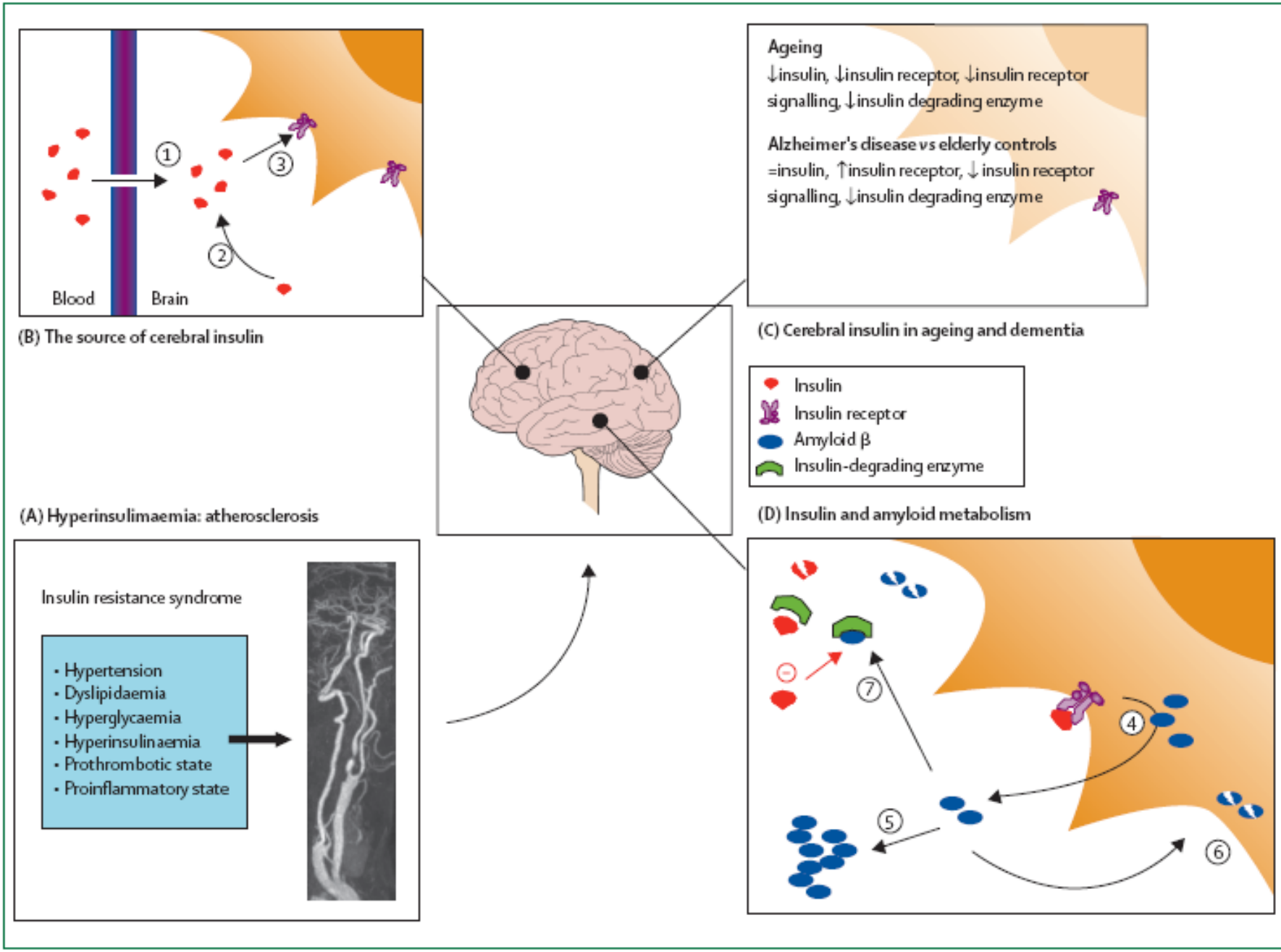


(C) Cerebral insulin in ageing and dementia



(D) Insulin and amyloid metabolism




Blood
Brain
(B) The source of cerebral insulin
Ageing
↓insulin, ↓insulin receptor, ↓insulin receptor signalling, ↓insulin degrading enzyme
Alzheimer's disease vs elderly controls
=insulin, ↑insulin receptor, ↓insulin receptor signalling, ↓insulin degrading enzyme
(C) Cerebral insulin in ageing and dementia
Insulin
Insulin receptor
Amyloid β
Insulin-degrading enzyme
(A) Hyperinsulimaemia: atherosclerosis
Insulin resistance syndrome
• Hypertension
• Dyslipidaemia
• Hyperglycaemia
• Hyperinsulinaemia
• Prothrombotic state
• Proinflammatory state
(D) Insulin and amyloid metabolism

Conclusioni

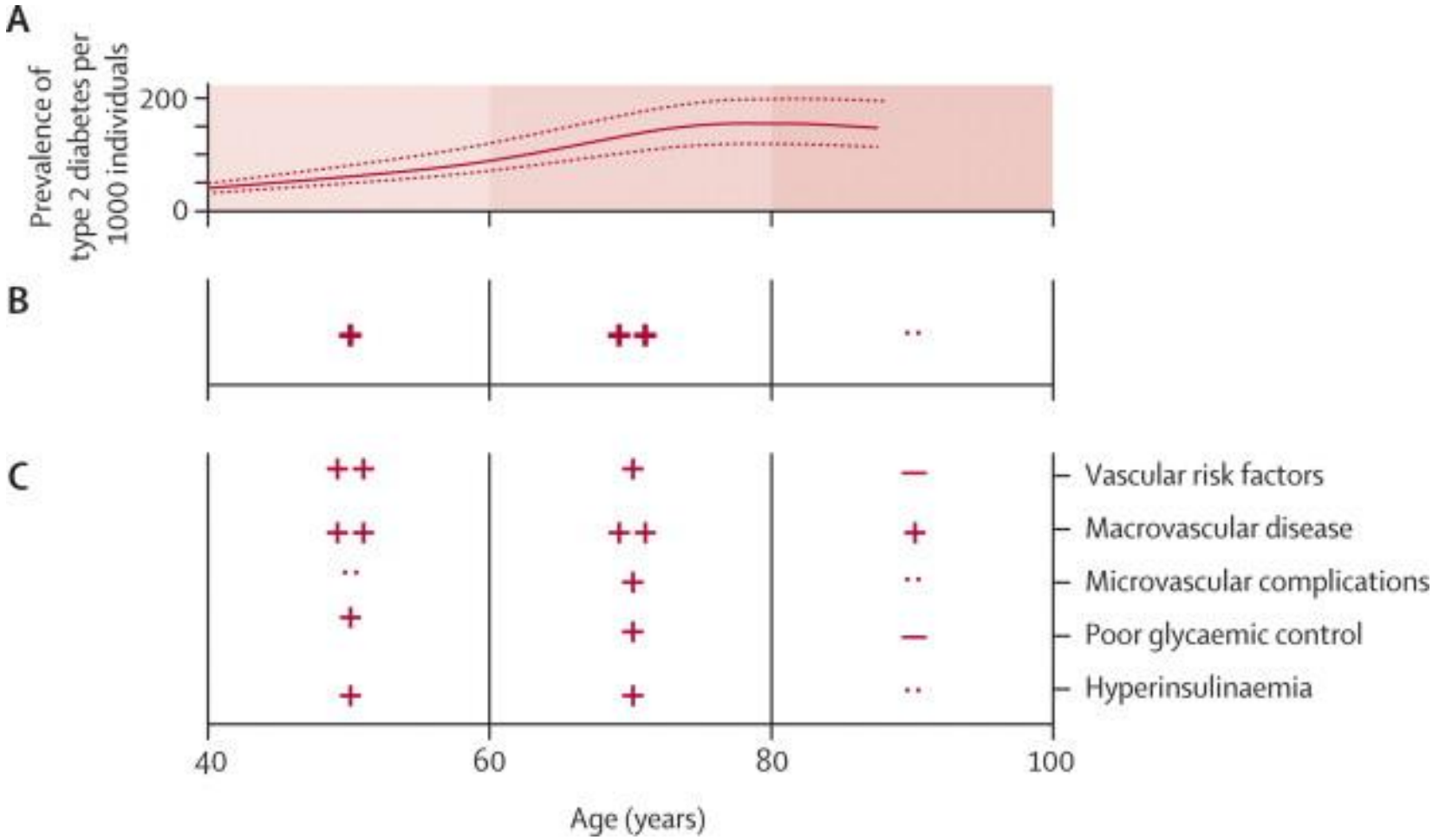
Nei soggetti diabetici è possibile quantificare un declino cognitivo in due periodi cruciali della vita e in condizioni cliniche specifiche:

- nei bambini con insorgenza precoce di diabete tipo I;

- **nei vecchi (dopo i 65 anni) con diabete di tipo II;**

- in soggetti che sviluppano gravi complicazioni vascolari in altri organi, indipendentemente dall'età.

The effect of type 2 diabetes on cognition by age.



(A)The prevalence of type 2 diabetes by age per 1000 individuals. The solid line is an estimate of the prevalence across different countries; the broken lines are the upper and lower limits of the reported prevalences.
(B) Effect of type 2 diabetes on cognitive function by age.
(C) Effect of risk factors on cognitive function by age. The magnitude of the observed effect of diabetes or particular risk factors is shown. +=moderate effect. ++=large effect. −=no effect.

Nonostante i dati sulla relazione tra diabete e deterioramento cognitivo siano forti in riferimento al gruppo di età o di condizione clinica, la loro traslazione a livello del singolo paziente non è sempre facile.

Sebbene nella popolazione anziana venga attribuito alla presenza di diabete un rischio relativo di demenza pari a 1.5 – 2.0, nel singolo soggetto non è possibile attribuire un deterioramento cognitivo accellerato alla sola presenza di diabete di tipo 2.

Futuri studi dovrebbero cercare di comprendere perchè i disturbi metabolici e vascolari correlati al diabete che sono sufficienti per alterare il funzionamento in altri organi indipendentemente dall'età, colpiscono gravemente il cervello solo durante il periodo dello sviluppo nell'infanzia e il periodo in cui il cervello è sottoposto a cambiamenti neurodegenerativi associati all'età.

The association between donepezil and antidiabetic drugs may reduce the rate of progression of Alzheimer's Disease.

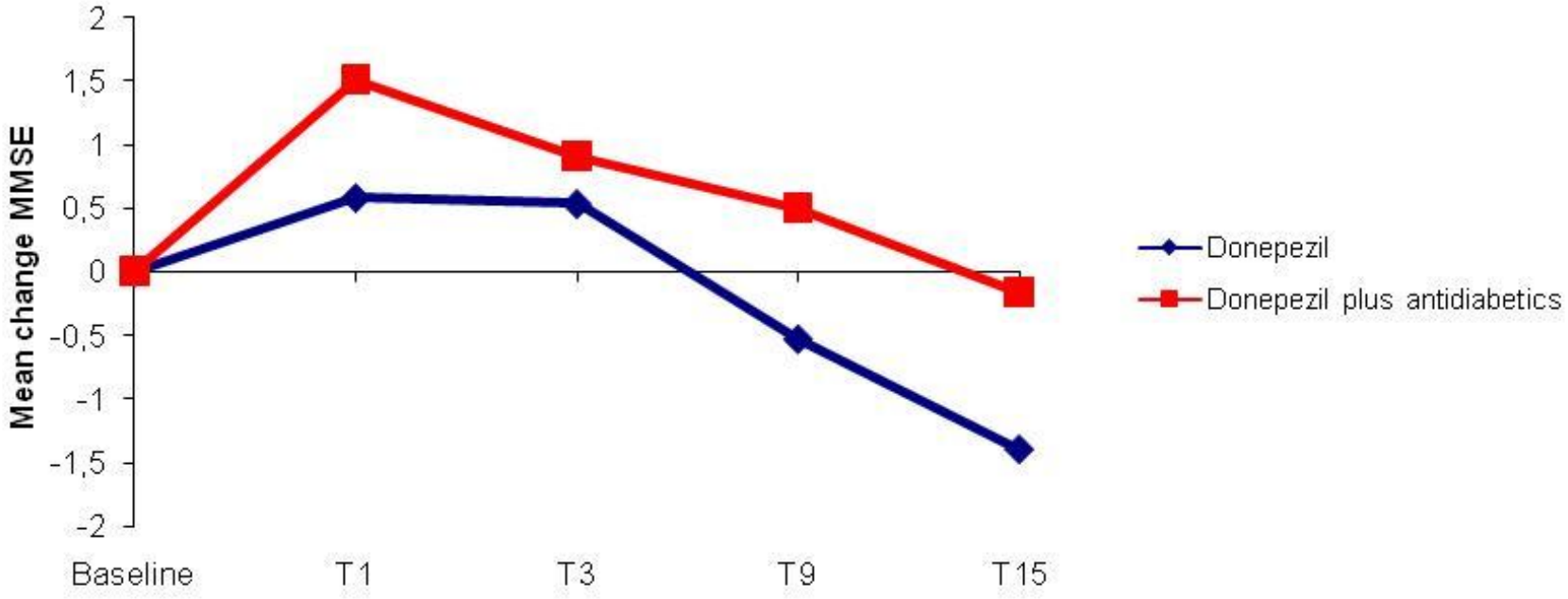
Background: Diabetes mellitus could increase the risk of memory impairment and in particular of Alzheimer disease (AD). Since the most successful therapeutic approaches of Alzheimer's Disease have involved acetylcholinesterase inhibitors (ChEIs), we hypothesize that antidiabetic drugs may reduce cognitive deterioration in individuals with AD treated with donepezil.

Methods: 413 patients with AD were analyzed. The evolution of cognitive decline over 15 months was evaluated by mean Change in Mini Mental State Examination (MMSE) score. Demographic characteristics, comorbility and pharmacological treatment were assessed and all patients were evaluated at baseline, after one (T1), three (T3), nine (T9) and fifteen months (T15) at entry. All patients studied taken donepezil a different dosages as per judgement of physicians.

Table 1. General characteristics of participants (N=413) divided in treated with donepezil (N=315) and antidiabetics plus only with donepezil (N=58).

	Donepezil N=315			Antidiabetics plus donepezil N=58			
	Mean	SD	%	Mean	SD	%	*p.*
Sex, female			74			90	.05
Age, years	76,3	7,2		77,5	6,7		NS
Education, years	5,5	2,6		4,8	2,1		NS
Duration of the disease, months	25,9	12,9		23,6	14,7		NS
MMSE	20,1	4,3		18,7	4,1		0.02
CDR	0,9	0,4		0,9	0,2		NS
IADL (functions maintained)	4,2	2,8		3,8	2,2		NS
BADL (functions maintained)	4,3	2,1		4,1	2,4		NS
NPI	14,5	12,2		18,9	11,6		0,02

MMSE mean change from baseline to 15 month in donepezil plus antidiabetics vs patients treated only with antidiabetics



To determine the variables independently associated with cognitive status after 15 months of treatment, the association between cognitive improvement and potential determinants (sex, MMSE at baseline, NPI, higher dose of Donepezil at T9 and use o diabetics medications) was calculated with a linear regression model. The low MMSE score at baseline (95% CI: -0,21 to -0,02; p=.019) ad the utilization of antidiabetics drugs (95% CI: 0,26 to 2,55; p=.016) were independently associated with the slowing of cognitive decline.

Conclusions

These observations suggest that antidiabetics medications in AD patients treated with donepezil could delayed the cognitive decline.