

Diabète et démences



Plan: diabète et démences

- données *anatomopathologiques*: 3
- diabète et *troubles cognitifs*: 4
- risque de *démences et maladie d'Alzheimer*: 5-7
- *prédiabète, HTA du diabétique* et démences: 8
- *bénéfice expérimental des anticalciques* dans le diabète: 9
- apport des glitazones: 10

Conclusions diabète, déclin cognitif, démences, maladie d'alzheimer et bénéfice expérimental des anticalciques et clinique des glitazones: 11-12

Diabète et démences: anatomopathologie et immunohistologie de cerveaux

-**Chicago:** communauté religieuse, 233 femmes ayant eu des **tests psychologiques** et une **autopsie**; analyse anatomique des infarctus cérébraux et recherche de lésions histologiques de maladie d'Alzheimer (plaques, neurofibrilles), avec étude immunohisto-chimique (anticorps anti bêta-amyloïde)

La MA est corrélée avec les tests cognitifs, et les AVC avec ceux de vitesse de perception. **Le diabète** (15% des sujets) **est associé aux infarctus cérébraux** (RR: 2.47) **mais pas avec les démences**

Neurology 2006; 67: 1960-1965

-**Cohorte de Aric Study:** 1.812 sujets de 50 à 73 ans sans antécédents vasculaires cérébraux, IRM et F de risque antérieurs

Le diabète est corrélé avec l'atrophie cérébrale (OR 1.63 p=0.003)

Chaque augmentation de glycémie de 10 mg/dl est associée à une diminution du volume cérébral: (OR 0.07 p=0.001)

Pas de relation avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires

Neurology 2001; 56: 42-8

Diabète et troubles cognitifs

- **Nurses' Health Study**: cohorte de 121 700 femmes âgées de 30 à 55 ans en 1976; celles > à 70 ans sans AVC, suivies 2 ans

Celles qui sont *diabétiques, présentent des troubles cognitifs, en particulier pour les diabètes anciens* (OR 1.52); le risque est élevé pour *les non traitées* (OR 1.71) et *les traitées ont un risque similaire aux femmes non diabétiques* (OR 1.06)

BMJ 2004; 328; 548-54

- **Cohorte longitudinale de Manhattan**: sur 17.772 sujets, normaux, 918 seront suivis, *le diabète est un facteur de risque de troubles cognitifs mnésiques*

Arch Neurol. 2007; 64: 570-575

Diabète : risque de démences et de MA

- **Rochester, Minnesota, résidents** (1997): cohorte de 1.455 sujets, sur 9.981 suivis de 1970 à 1984. Il est observé 77 MA sur 101 démences

Le risque de démence chez les diabétiques est augmenté à 1.66 comparé aux non diabétiques

A 70 ans comparé à 60 ans, il est de **7.23** et à 90 ans comparé à 80, il est de **2.16**

Les *hommes avec diabète/sans diabète, présentent un risque de MA avec un RR à 2.27*, alors que chez les femmes l'augmentation n'est pas significative (RR 1.37). La durée du diabète n'intervient pas.

Am J of Epidemiology 1997; 145: 301-8

- **Honolulu Asia Aging Study**: cohorte de 2.574 hommes Japonais-Américains avec 216 nécropsies (suivi en 1991 et 1994 par examen clinique et IRM). *Le diabète présente un risque de démence élevé (RR 1.5) ainsi que de maladie d'Alzheimer (RR 1.8) et encore plus élevé de démence vasculaire (RR 2.3)*; en cas de *présence de l'Apo Eε4 le risque est très élevé (RR 5.5)*, avec de nombreuses *plaques sur l'hippocampe (RR 3) et neurofibrilles* sur le cortex (RR 3.5) et l'hippocampe (RR 2.5); *l'angiopathie amyloïde* cérébrale est très augmentée (RR 6.6)

Diabetes 2002; 51: 1256-62

Diabète : risque de démences ou MA

- **Canadian Study of Health Aging:** 5.574 sujets suivis 5 ans: *association du diabète à la démence vasculaire* (RR 2.03), mais *pas avec les démences mixtes* (RR 0.87), *ni avec l'Alzheimer* (RR 1.30)

Dement Geriatr Cogn Disord. 2002; 14(2): 77-83

- **Cohorte longitudinale de Manhattan:** sur 17.772 sujets, normaux, 918 seront suivis, *le diabète est un facteur de risque de troubles cognitifs mnésiques*

Arch Neurol. 2007; 64: 570-575

Diabète : risque de démences et MA

- **Cardiovascular Health Study (CHS) Cognition Study:** étude prospective de 2.547 démences, dont 411 évoluées
L'association diabète + Apo Eε4 présente un très haut risque de maladie d'Alzheimer (HR 4.58) et de démence mixte (HR 3.89)
Arch Neurol. 2008; 65(1): 89-93
 - **Framingham 2006:** 2.210 sujets dont 1.325 femmes, de moyenne d'âge 70 ans; sur le suivi de 20 ans, on retrouve 17 MA sur 202 démences moyennes et 220 sur 2 008 sans altération initiale
Le diabète n'est pas un facteur de risque indépendant de développer une maladie d'Alzheimer, mais il est un facteur de risque élevé pour les patients n'ayant pas d'autres facteurs de risque (RR 2.98) tels que: l'allèle E ε4, l'hyperhomocystéinémie et surtout en dessous de 75 ans (RR 4.77)
Arch Neurol. 2006;63:1551-1555
-
-

Risque de démences et maladie d'Alzheimer en cas de prédiabète et HTA

- 1.173 démences \geq ou = 75 ans, suivis 9 ans, avec glycémie entre 7,8-11 mmol/l
- On observe 397 démences dont 307 Alzheimer et 47 prédiabètes
- Le prédiabète est associé à un risque de démence (HR 1.67) et d'Alzheimer (HR 1.77); l'association avec l'Alzheimer n'existe que pour les porteurs de l'Apo E ϵ 4***
- Il existe une ***interaction entre prédiabète et l'HTA et le risque de maladie d'Alzheimer (p = 0.04)***

Diabetes 2007; 56: 211-216

Amélioration sous anticalcique des fonctions cognitives de la souris diabétique

L'administration orale de *nifédipine* à dose non hypotensive chez un modèle de souris diabétique

- diminue l'insulinémie
- améliore les fonctions cognitives
- diminue la production d'anion superoxyde dans le cerveau
- diminue le mRNA de l'inhibiteur Id-1 (différentiation neuronale) dans l'hippocampe permettant une up-régulation de la différenciation neuronale contrôlée par le gène Id-1)
- augmente le débit cérébral

Hypertension. 2008;51:528

PPARs (glitazones) et démences ?

peroxisome proliferators-activated receptors

Etudes expérimentales : actions controversées

Diabetologia. 2006 Sep;49(9):2153-61

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006;77;285-287

(Avec l'ibuprofen) The J of Neuroscience

September 10, 2008, 28(37):9287-9296

Clinique

- Dans la cohorte des **veterans américains**, sur 142.328 patients n'ayant pas de démences, ont été suivis 6 ans ceux qui n'ayant pas de démence, prenaient soit de l'insuline soit une **Glitazone**
- *Les patients qui prenaient la pioglitazone* (Actos*) comparés à la prise d'insuline, *ont présenté 20% en moins de maladie*

d'Alzheimer

Donald Miller of Boston University

- **Dans une petite étude**, de seulement 25 patients, chez des non diabétiques, suivis 18 mois et sous pioglitazone, ayant une maladie d'Alzheimer, on observe un ralentissement de la maladie chez 12 des 25 patients

Dr. David Geldmacher of the University of Virginia
Alzheimer's Disease.

Conclusions: diabète et démences I

Au plan anatomo-pathologique

- *le diabète est plus en relation avec les lésions vasculaires* (AVC) et les démences vasculaires
- les *lésions spécifiques de l'Alzheimer* sont présentes surtout chez les *porteurs de l'Apo Eε4*
- *l'augmentation de la glycémie* est reliée à la *diminution du volume cérébral*; le *diabète est corrélé avec l'atrophie cérébrale*

Au plan clinique

- *le diabète est relié aux démences vasculaires et mixtes; ce n'est pas toujours un risque de maladie d'Alzheimer*, et ce risque est toujours plus faible.
Il est *toujours en rapport avec des altérations cognitives* (sauf chez les patients traités) et *l'association avec l'Apo Eε4 et/ou d'HTA présente un haut risque de maladie d'Alzheimer et de démences mixtes*

Conclusions: diabète et démences II

Risque du pré-diabète et de l'association avec l'HTA

Il est associé à un risque de démence et de maladie d'Alzheimer pour les porteurs de l'Apo Eε4; en cas d'HTA risque significatif de MA

Hypothèses récentes: “Maladie d'Alzheimer = diabète type III” ?

- Les petites lésions vasculaires secondaires au diabète et/ou à l'HTA associées, pourraient être le point de départ pour des dépôts de substance amyloïde
- L'hyperinsulinisme semble participer à l'élaboration de la protéine amyloïde
- Des essais sont en cours pour traiter la maladie d'Alzheimer par des anti-diabétiques oraux, chez les non diabétiques, en particulier avec les glitazones

Apport des glitazones: problème des effets secondaires cardiaques!

- les études expérimentales sont contradictoires, et les études cliniques en cours (deux études laissant présager des effets positifs sur la MA)