



DIABETE E DEMENZA

DOTT.SSA VITTORIA BONATO

UOS ENDOCRINOPATIE E MAL DEL MET.

OSPEDALE ISRAELITICO



DALLA MEDICINA DELLE PATOLOGIE ALLA SFIDA DELLE COMPLESSITA': EVOLUZIONE E PROSPETTIVE NELLA GESTIONE DELLA MALATTIA DIABETICA

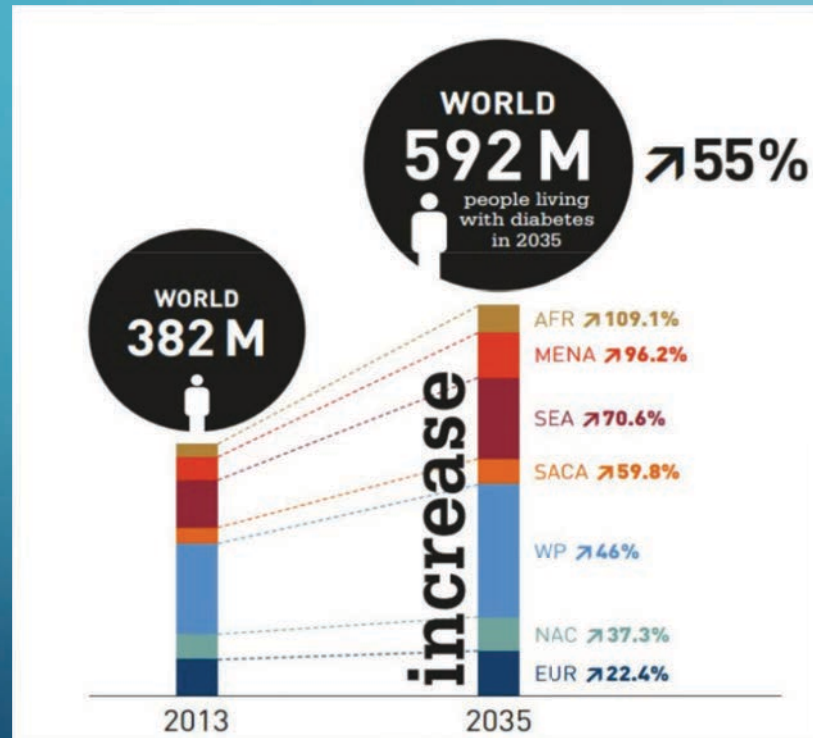
MONTE PORZIO CATONE, 18 MAGGIO 2019

La dr.ssa Vittoria Bonato dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

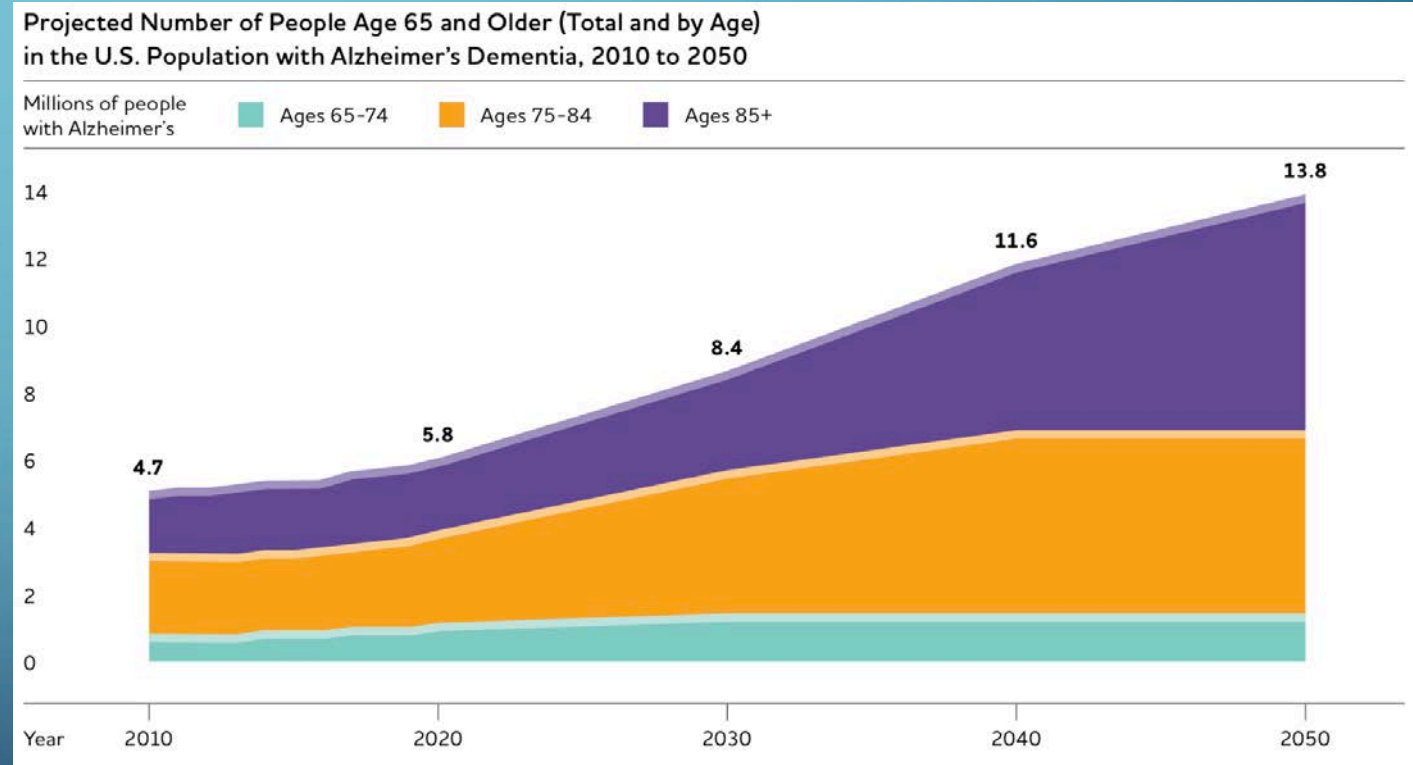
DICHIARA ALTRESÌ IL PROPRIO IMPEGNO AD ASTENERSI, NELL'AMBITO DELL'EVENTO, DAL NOMINARE, IN QUALSIVOGLIA MODO O FORMA, AZIENDE FARMACEUTICHE E/O DENOMINAZIONE COMMERCIALE E DI NON FARE PUBBLICITÀ DI QUALSIASI TIPO RELATIVAMENTE A SPECIFICI PRODOTTI DI INTERESSE SANITARIO (FARMACI, STRUMENTI, DISPOSITIVI MEDICO-CHIRURGICI, ECC.).

PROLUNGAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA

↑ PREVALENZA DI DIABETE



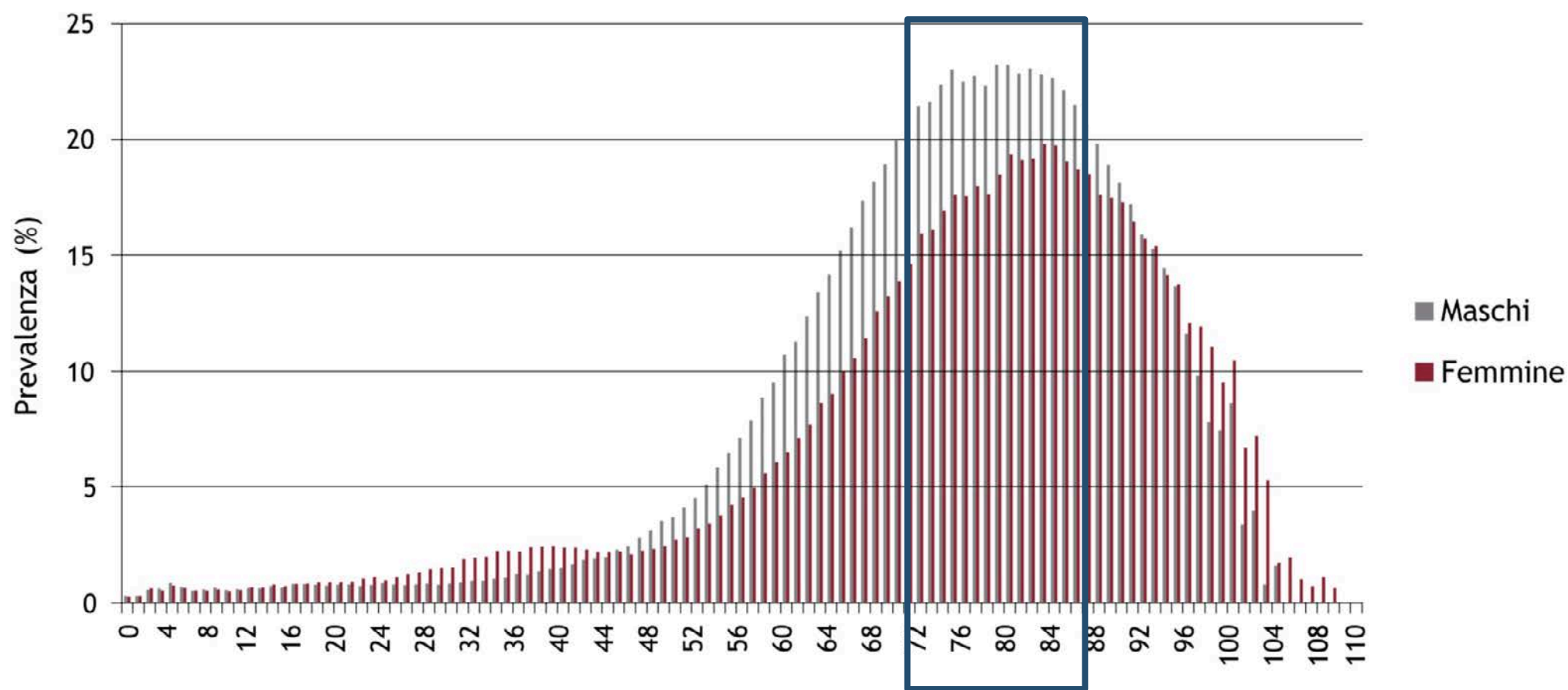
↑ PREVALENZA DI DEMENZA



CO-PRESENZA DI DIABETE MELLITO E DEMENZA DIABETES ASSOCIATED COGNITIVE DYSFUCTION

Comprendono uno spettro di alterazioni che dipendono dall'età del soggetto e dal tipo di diabete

PREVALENZA DEL DIABETE IN RELAZIONE ALL'ETA'



DIABETE E DEMENZA

- **Definizione di demenza, epidemiologia della correlazione con diabete**
- **Meccanismi patogenetici: Diabete e Alzheimer**
- **Opportunità terapeutiche**
- **Conclusioni e implicazioni cliniche**

DEMENZA

SINDROME CLINICA, A DECORSO CRONICO-PROGRESSIVO, CARATTERIZZATA DA PERDITA DI MEMORIA A BREVE E A LUNGO TERMINE ASSOCIATA A DETERIORAMENTO DI ALTRE FUNZIONI COGNITIVE (AFASIA, APRASSIA, AGNOSIA, DEFICIT DEL PENSIERO ASTRATTO O DELLE CAPACITÀ DI CRITICA) DI SEVERITÀ TALE DA COMPROMETTERE IN MODO SIGNIFICATIVO LE ATTIVITÀ LAVORATIVE, SOCIALI E RELAZIONALI, CON UN PEGGIORAMENTO RISPETTO AL PRECEDENTE LIVELLO FUNZIONALE, IN PRESENZA DI UN NORMALE STATO DI COSCIENZA (DSM IV AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION)

- **ATTENZIONE**: funzione di filtro tra molteplici stimoli “in ingresso” attraverso gli organi di senso; incapacità di filtrare e selezionare gli stimoli; incapacità di svolgere più di una azione per volta
- **MEMORIA**: funzione che consente di conservare traccia degli eventi e di richiamarli quando necessario; l'amnesia si manifesta con la scomparsa prima degli eventi recenti ed in seguito di quelli più lontani nel tempo; per ultima scompare la **memoria procedurale**, cioè quella che racchiude i gesti e le azioni divenuti automatici
- **LINGUAGGIO**: perdita della capacità di parlare; **l'afasia** è graduale e si manifesta in modi diversi: incapacità di trovare la parola giusta, perdere il filo del discorso, ripetere sempre le stesse cose, etc.; anche la mimica facciale si riduce fino alla **amimia**
- **CONOSCENZA**: capacità di riconoscere la realtà circostante e gli stimoli che provengono dall'esterno e dall'interno; **l'agnosia** non consente al paziente di riconoscere gli oggetti, i volti, gli ambienti, i suoni.
- **ABILITÀ PRATICA**: capacità di eseguire sequenze gestuali note; **l'aprassia** è la perdita della capacità di programmare nella giusta sequenza i gesti complessi, finalizzandoli al raggiungimento di uno scopo, anche in assenza di malattie organiche che colpiscono i muscoli e le articolazioni

DEMENZA

DEGENERATIVE

DEMENZA VASCOLARE
10-20%

CORTICALI

- **M. DI ALZHEIMER 60-80%**
- **DEMENZA A CORPI DI LEWY**

SOTTOCORTICALI

- **PARALISI PROGRESSIVA**
- **DEMENZA CORTICOBASALE**
- **M. DI HUNTINGTON**

Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies

G. Cheng,¹ C. Huang,² H. Deng¹ and H. Wang²

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing and ²Department of Geriatrics, The Third Hospital of Mianyang, Mianyang, China

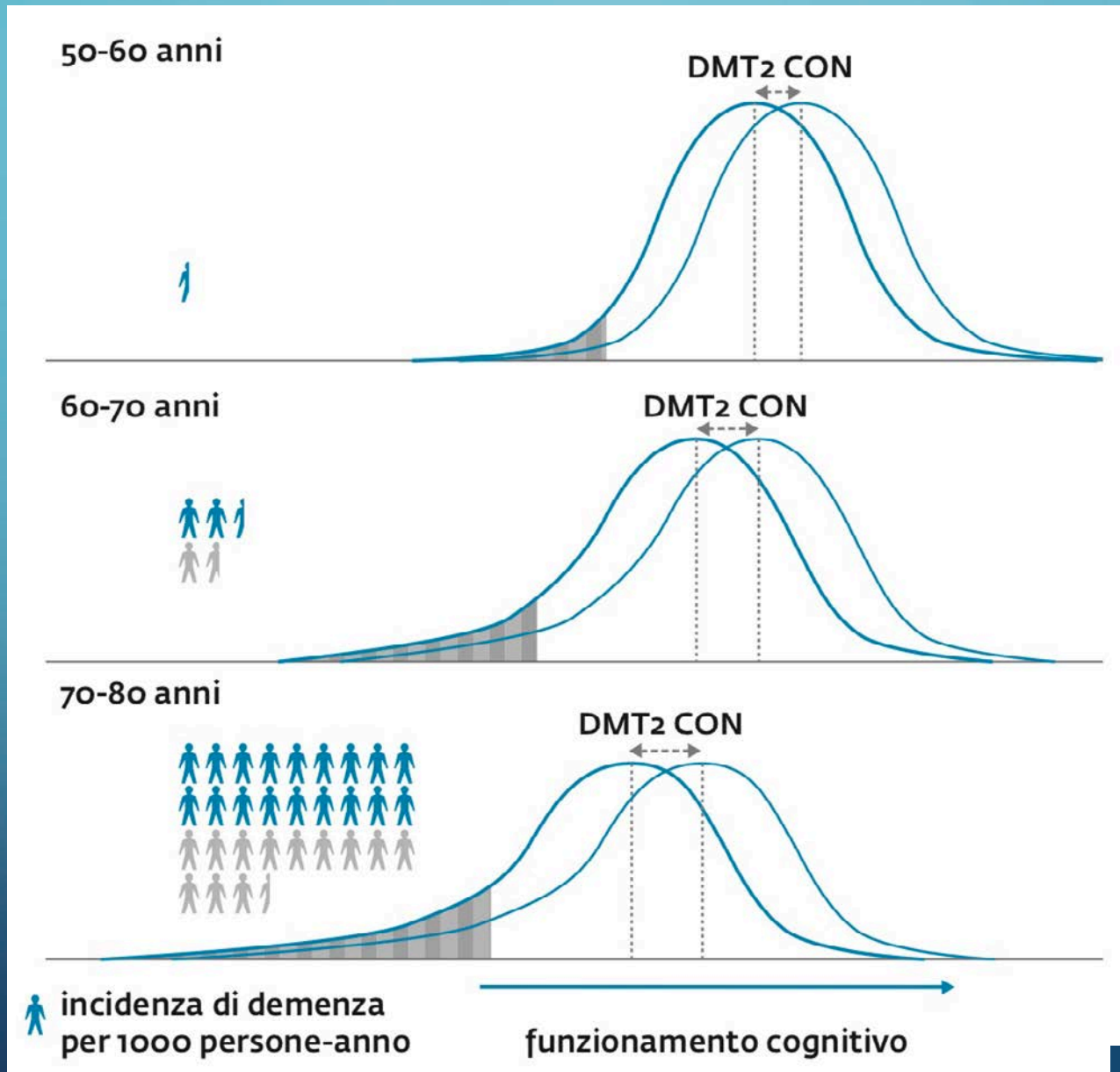
2012

- In questo studio si conferma il ruolo del diabete come fattore di rischio per lo sviluppo di alterazioni cognitive lievi, M. di Alzheimer e demenza vascolare e per tutte le forme di demenza
- Rispetto ai soggetti di controllo, I soggetti diabetici presentano un rischio più che doppio di sviluppare una **DEMENTIA VASCOLARE**
- Il rischio relativo di M. di Alzheimer è di **1.46**
- Il rischio relativo di Alterazioni Cognitive Lievi è di **1.21**
- Il rischio relativo di qualsiasi Demenza **1.51**

Reference	Country	Follow up (years)	Patients base/FU	Patients with diabetes	Age baseline	Gender (% men)	Quality rating	Dementia/cognitive impairment results (95%CI)
Treiber et al. ¹⁴	USA	3-7	5092/3634	461	65 or older	35	9	Any dementia: 2.8 (2.2-3.7) AD: RR 3.3 (2.5-4.3) VD: RR 2.7 (1.6-4.7)
Eriksson et al. ¹⁵	Swedish	3-6	2287/2214	238	50 years or more	38	8	Any dementia: RR 1.5 (1.2-1.8) AD: RR 1.0 (0.7-1.5) VD: RR 2.6 (1.7-4.0)
Xu et al. ¹³	Sweden	4.7	1301/1301	114	65 or older	25	8	Any dementia: RR 1.5 (1.1-2.0) AD: RR 1.2 (0.7-2.0) VD: RR 2.2 (1.4-5.8)
Yoshitake et al. ²⁶	Japan	7	828/828	70	65 or older	40	8	AD: RR 1.7 (0.8-3.5) VD: RR 2.8 (1.4-5.8)

95%CI, 95% confidence interval; AD, Alzheimer's disease; FU, follow up; ND, no data; RR, relative risk; VD, vascular dementia.

DIABETE TIPO 2 E DEMENZA



SOGGETTI DIABETICI CON O SENZA DEFICIT COGNITIVO LIEVE

Albai, Oana et al. *Neuropsychiatric disease and treatment* vol. 15 167-175. 3 Jan. 2019

	Without MCI	With MCI	P-value
Number of patients	120	87	Not applicable
Età (years) ^a	52.00 (45.00–61.00)	53.00 (57.00–71.00)	p<0.001
Male ^b	55 (45.83%)	55 (63.22%)	
Durata di malattia	9.00 (7.00–11.00)	11.00 (10.00–18.00)	p<0.001
Circonferenza addominale	90.00 (80–32.00)	29.00 (27.00–32.00)	p=0.011
	90.00 (90–109.00)	90.00 (92.00–115.00)	
Fumo	46 (38.33%)	18 (20.68%)	p=0.007
	23 (19.17%)	21 (24.14%)	
Fasting glycemia (mg/dL) ^a	124.00 (95.00–171.00)	135.00 (93.00–177.00)	0.774
Postprandial glycemia (mg/dL) ^a	150.00 (110.00–210.00)	180.00 (110.00–234.00)	0.081
HbA1c (%) ^a	8.10 (7.00–9.30)	8.30 (7.00–9.60)	0.506
Triglycerides (mg/dL) ^a	126.00 (95.00–172.00)	140.00 (109.00–242.00)	0.070
Total cholesterol (mg/dL) ^a	181.00 (152.00–218.00)	182.00 (153.00–215.00)	0.986
HDLc (mg/dL) ^a	44.00 (37.00–56.00)	41.00 (34.00–50.00)	0.177
LDLc (mg/dL) ^a	104.20 (74.60–135.00)	106.20 (80.20–135.60)	0.895
Non-HDLc (mg/dL) ^a	135.00 (102.00–172.00)	140.00 (112.00–170.00)	0.536
Iperensione	76 (63.33%)	75 (86.21%)	p<0.001
Diabetic polyneuropathy ^b	57 (47.50%)	48 (55.17%)	0.276
Diabetic arteriopathy ^b	12 (10%)	15 (17.24%)	0.127
Diabetic retinopathy ^b	18 (15%)	21 (24.14%)	0.097
Gall bladder ^b	15 (12.5%)	26 (29.88%)	0.002
CVD ^b	4 (3.33%)	4 (4.60%)	
Cardiovascular disease ^b	30 (25%)	56 (64.37%)	p<0.001
Chronic kidney disease ^b	33 (27.5%)	34 (39.08%)	
Ictus	12 (10%)	22 (25.28%)	p=0.003

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE DIABETICO CON MCI CHE EVOLVE IN DEMENZA

Albai, Oana et al. *Neuropsychiatric disease and treatment* vol. 15 167-175. 3 Jan. 2019

	Without dementia	With dementia	P-value ^c
Number of patients	64	23	Not applicable
Età (years) ^a	60.00 (54.00–65.00)	72.00 (69.00–76.00)	p<0.001
Gender (n (%))	40 (62.50%)	15 (65.21%)	0.817
Durata di malattia (years) ^a	11.00 (9.00–11.50)	29.00 (22.00–31.00)	p<0.001
BMI (kg/m ²) ^a	30.50 (27.00–33.00)	27.50 (25.50–29.00)	0.000
BMI e Circonferenza addominale (cm) ^a	100–117.00	94.00 (85.00–107.50)	p=0.009 e p=0.011
Smoking ^b	16 (25%)	2 (8.7%)	0.098
Alcohol ^b	18 (28.12%)	3 (13.04%)	0.147
FPG glycemia (mg/dL) ^a	129.00 (87.00–175.00)	166.00 (122.00–186.50)	p<0.05
Postprandial glycemia (mg/dL) ^a	173.00 (87.00–175.00)	189.00 (153.00–249.00)	0.182
HbA1c (%) ^a	8.45 (7.00–9.80)	7.90 (7.10–9.10)	0.400
Triglycerides (mg/dL) ^a	140.00 (110.00–242.00)	137.00 (94.50–244.00)	0.593
Total cholesterol (mg/dL) ^a	182.00 (153.00–211.00)	194.00 (164.00–241.50)	0.240
HDLc (mg/dL) ^a	40.00 (34.00–52.00)	43.00 (35.00–49.00)	0.880
cLDL (mg/dL) ^a	101.70 (79.40–125.00)	115.20 (94.60–149.50)	p<0.05
Non-HDLc (mg/dL) ^a	137.00 (108.00–166.00)	140.00 (124.50–193.00)	0.147
Hypertension ^b	54 (84.3%)	21 (91.3%)	0.408
Diabetic polyneuropathy ^b	34 (53.12%)	14 (60.86%)	0.522
Diabetic arteriopathy ^b	9 (14.06%)	6 (26.08%)	0.190
Diabetic retinopathy ^b	18 (28.12%)	3 (13.04%)	0.147
Gall bladder ^b	19 (29.68%)	7 (30.43%)	0.946
Prostatitis ^b	4 (6.25%)	0 (0%)	0.000
CVD (cardiovascular disease) ^b	33 (51.56%)	23 (100%)	p<0.001
Chronic kidney disease ^b	24 (37.5%)	10 (43.47%)	0.614
Myocardial infarction ^b	11 (17.19%)	11 (47.83%)	p=0.004

HbA_{1c}, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing

Fanfan Zheng^{1,2} • Li Yan³ • Zhenchun Yang³ • Baoliang Zhong⁴ • Wuxiang Xie^{3,5}

Diabetologia (2018) 61:839–848
<https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>

This study used data of the ELSA, a prospective and nationally representative cohort of subject living in England aged 50 years and over (studio longitudinale).
The study comprised 5189 participants mean age 65.6 ± 9.4 years) with baseline HbA1c levels ranging from 15.9 to 126.3 mmol/mol (3.6–13.7%).
A 1 mmol/mol increment in HbA1c was significantly associated with an increased rate of decline in global cognitive z scores, memory z scores and executive function z scores after adjustment for baseline age, sex, total cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglycerol, high-sensitivity C-reactive protein, BMI, education, marital status (model 1), depressive symptoms, current smoking, alcohol consumption, hypertension, CHD, stroke, chronic lung disease and cancer (model 2).

z Score	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	β (95% CI)	<i>p</i> value	β (95% CI)	<i>p</i> value
Global cognitive z score	−0.0009 (−0.0014, −0.0003)	0.002	−0.0009 (−0.0014, −0.0003)	0.002
Memory z score	−0.0005 (−0.0009, −0.0001)	0.019	−0.0005 (−0.0009, −0.0001)	0.025
Executive function z score	−0.0009 (−0.0013, −0.0004)	<0.001	−0.0008 (−0.0013, −0.0004)	<0.001
Orientation z score	−0.0004 (−0.0011, 0.0002)	0.167	−0.0004 (−0.0011, 0.0002)	0.186

IPOGLICEMIA COME FATTORE DI RISCHIO DI DEMENZA

Table 4. Subgroup Analyses of Hypoglycemia and Dementia Risk^a

No. of Hypoglycemic Episodes	No. With Dementia/ No. in Group	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
		Adjusted for Age (as Time Scale), BMI, Race/Ethnicity, Education, Sex, and Duration of Diabetes	Additionally Adjusted for 7-Year Mean HbA _{1c} Level, Diabetes Treatment, and Years of Insulin Use
Without stroke	890/11 633		
1		1.32 (1.01-1.73)	1.23 (1.02-1.76)
2		2.00 (1.31-3.04)	1.70 (1.11-2.60)
≥3		1.97 (1.08-3.30)	1.62 (0.96-2.71)
Without end-stage renal disease	1722/16 084		
1		1.30 (1.09-1.55)	1.30 (1.08-1.56)
2		1.70 (1.27-2.29)	1.62 (1.18-2.23)
≥3		2.04 (1.32-3.15)	1.93 (1.21-3.09)
Not African American	1617/14 780		
1		1.23 (1.04-1.46)	1.24 (1.03-1.48)
2		1.75 (1.34-2.29)	1.69 (1.26-2.26)
≥3		1.88 (1.28-2.76)	1.85 (1.23-2.80)

Abbreviations: BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycated hemoglobin.

^aAnalyses combined using Cox proportional hazard models.

Episodi ipoglicemici severi con ospedalizzazione, si associano ad un elevato rischio di demenza, maggiore in caso di eventi ripetuti.

Il risultato era indipendente dal controllo glicemico e dalla presenza di comorbidità

JAMA. 2009;301(15):1565-1572.

Effect of Hypoglycemia on Brain Structure in People With Type 2 Diabetes: Epidemiological Analysis of the ACCORD-MIND MRI Trial

Diabetes Care 2014;37:3279–3285 | DOI: 10.2337/dc14-0973

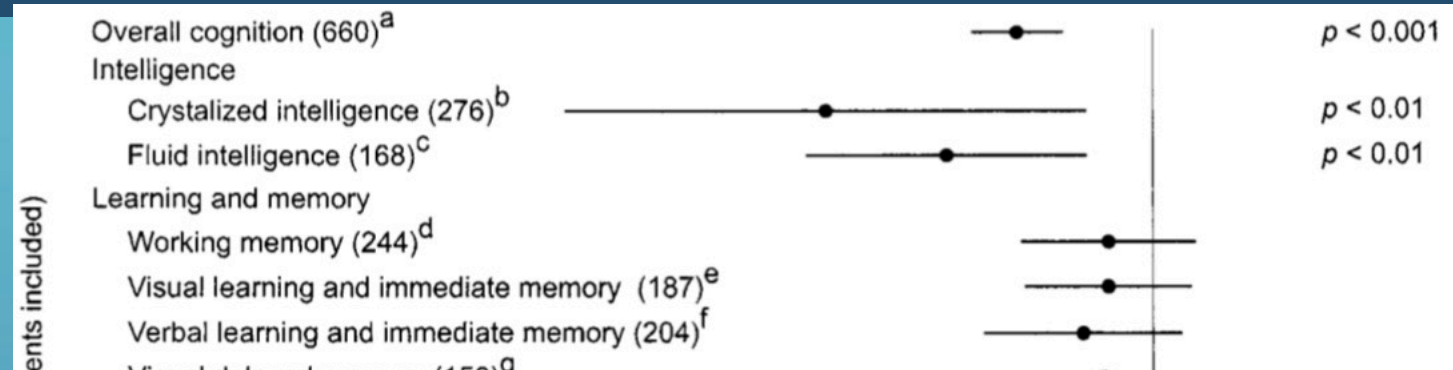
Compared with participants without HA, those with HA had marginally significant less atrophy (less decrease in TBV) from baseline to 40 months (29.55 [95% CI 215.21, 23.90] vs. 215.38 [95% CI 216.64, 214.12], $P = 0.051$), and no significant increase of AWM volume (2.06 [95% CI 1.71, 2.49] vs. 1.84 [95% CI 1.76, 1.91], $P = 0.247$). In addition, no unexpected local signal changes or volume loss were seen on hypoglycemic participants' brain MRI scans.



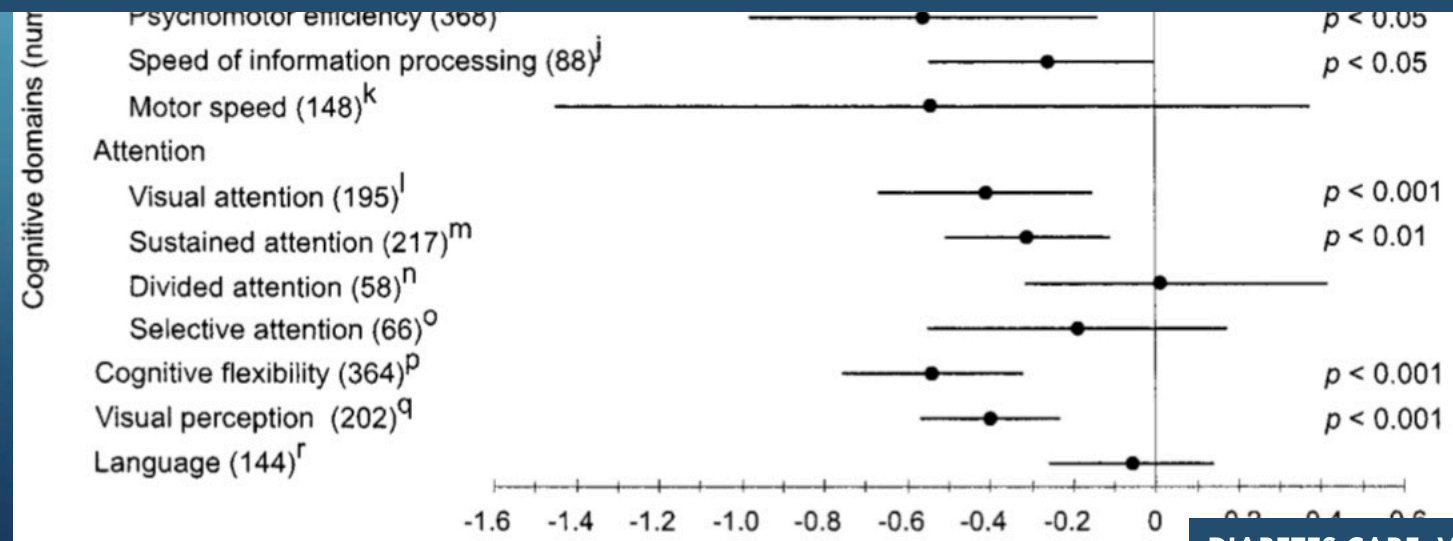
**La demenza si
associa al DM2, e
il DM1?**

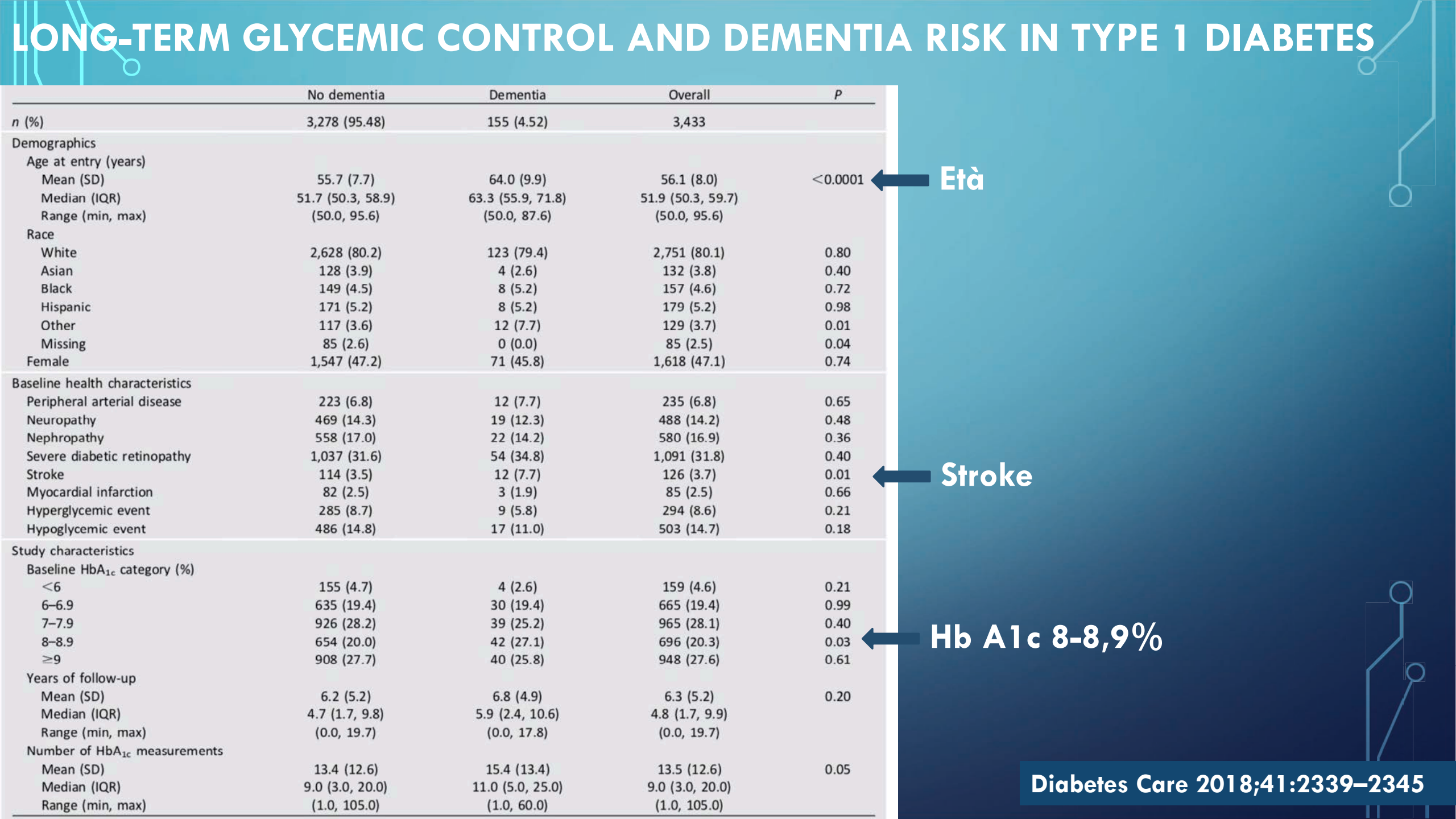
DEFICIT COGNITIVI NEL DM1 (metanalisi di 33 studi)

performance significativamente ridotte in domini cognitivi specifici quali l'intelligenza, la velocità di elaborazione delle informazioni, l'efficienza psicomotoria, l'attenzione visiva e sostenuta, la flessibilità cognitiva e la percezione visiva. La memoria e la capacità di apprendimento risultano invece preservate



Conclusioni: Le alterazioni cognitive nel DM1 vanno da lievi a moderate, ma anche le alterazioni lievi possono amplificare le necessità nelle attività di tutti i giorni per cui si possono presentare problem in numerose situazioni

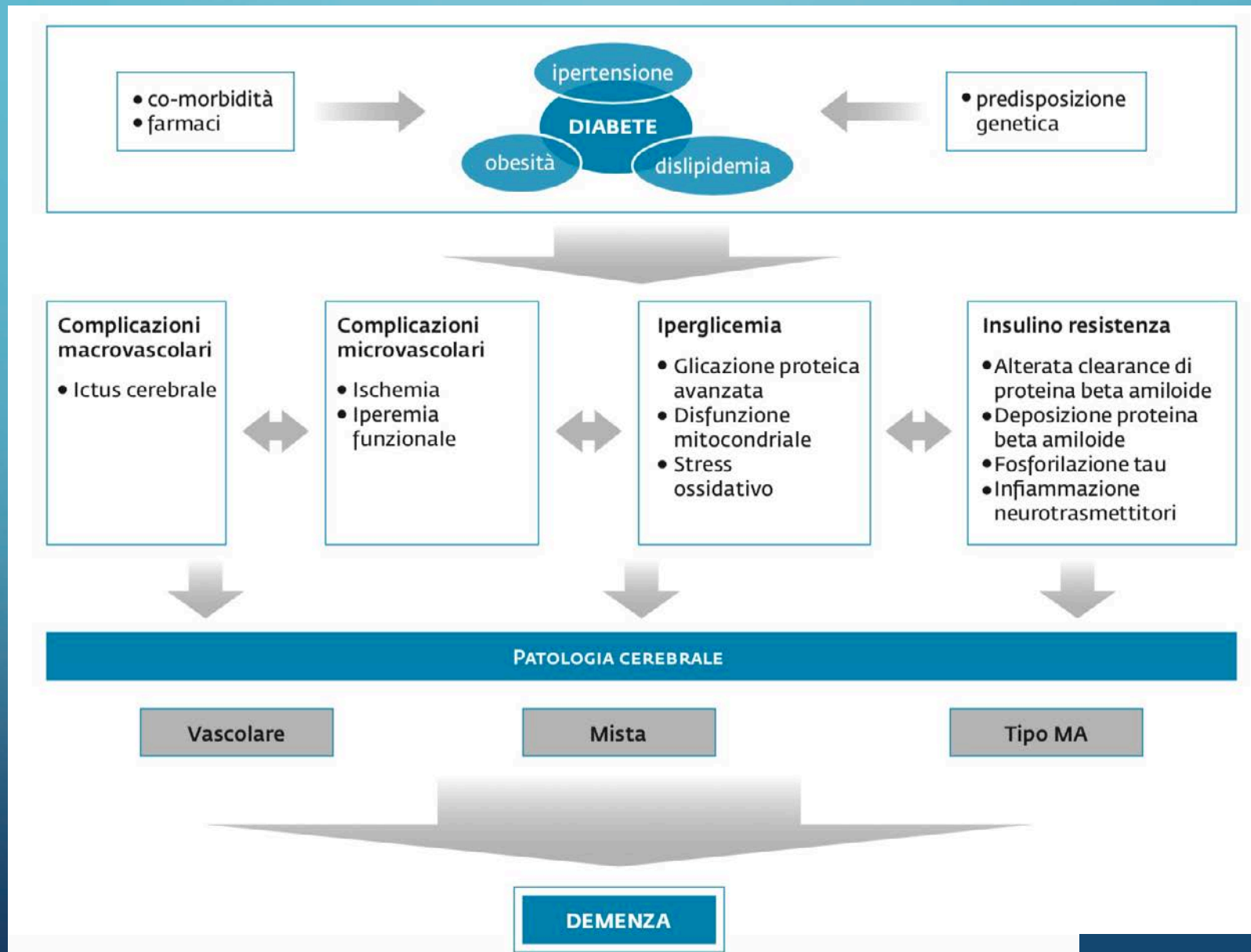




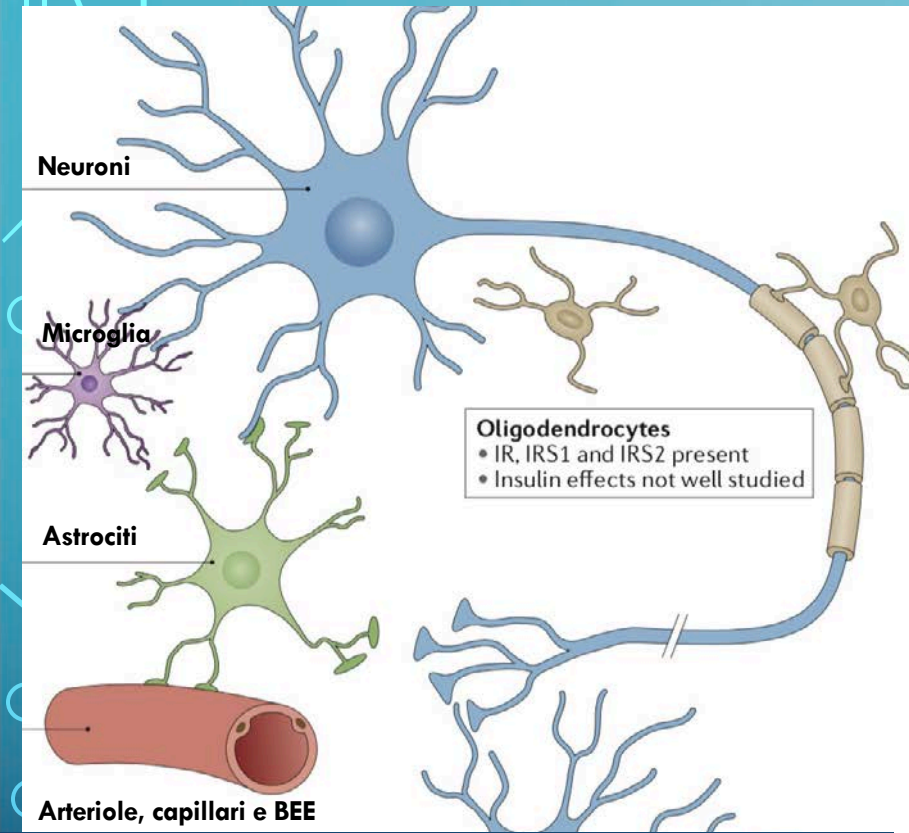
DIABETE E DEMENZA

- **Definizione di demenza, epidemiologia della correlazione con diabete**
- **Meccanismi patogenetici: Diabete e Alzheimer**
- **Opportunità terapeutiche**
- **Conclusioni e implicazioni cliniche**

MECCANISMI PATOGENETICI



INSULINA E SNC



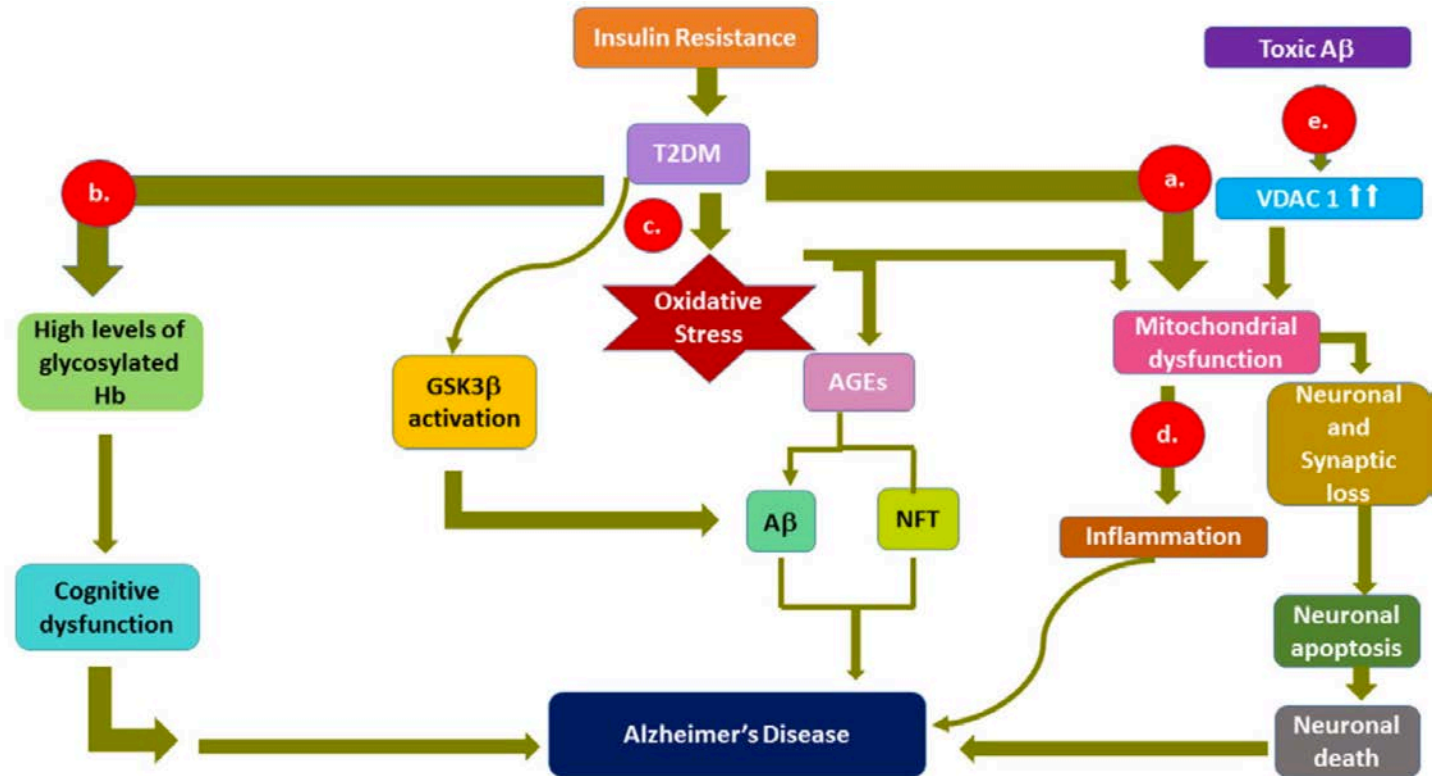
Il recettore insulinico è maggiormente espresso a livello di Ippocampo, ipotalamo, corteccia cerebrale e bulbo olfattivo

Effetti dell'insulina a livello cerebrale:

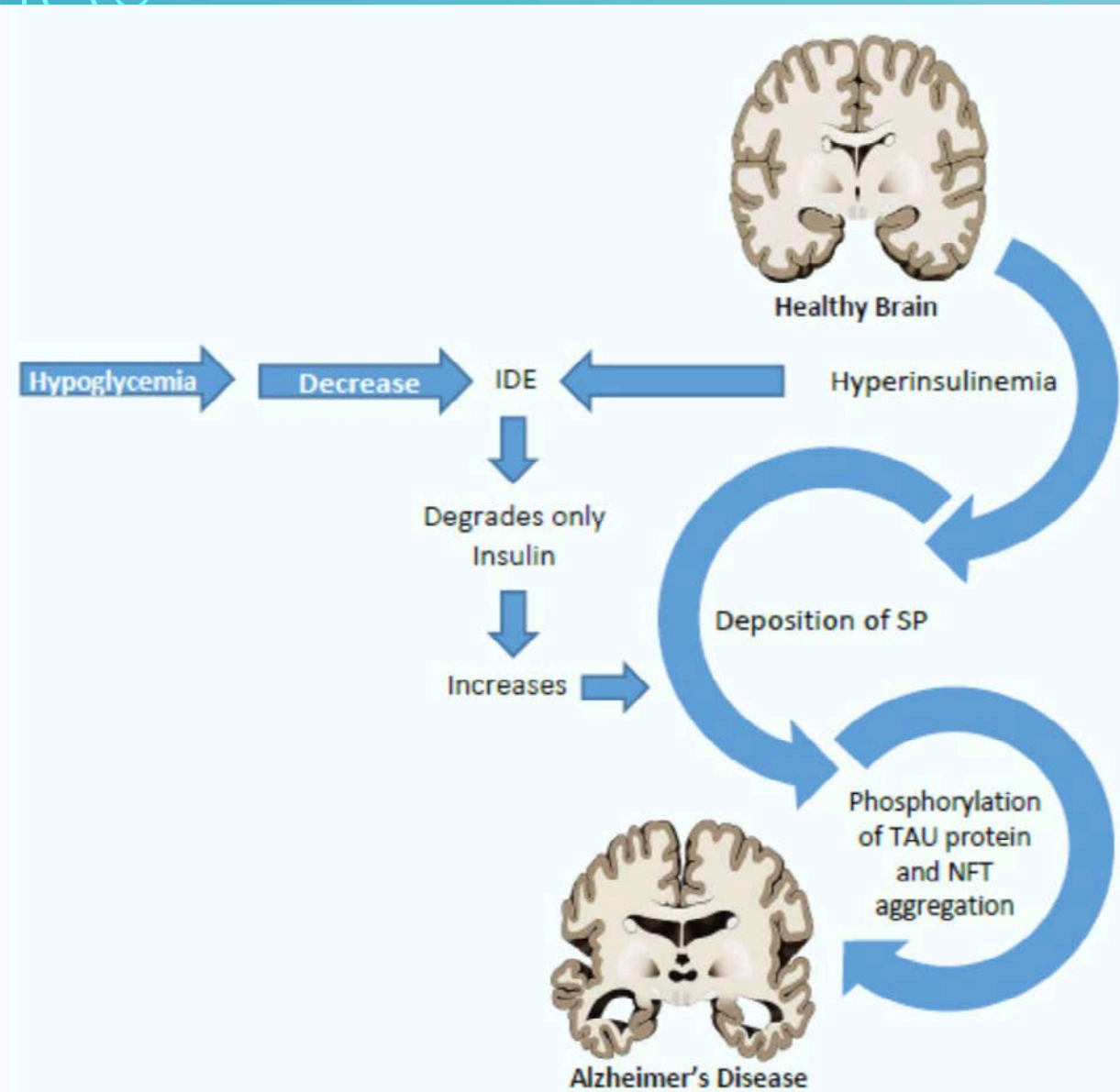
- Il trasporto di Glucosio è mediato dal GLUT3 che è solo in parte influenzato dall'insulina
- L'insulina regola diverse vie metaboliche nei tessuti periferici attraverso l'ipotalamo, quali la soppressione della produzione epatica di glucosio, la lipolisi del tessuto adiposo, la secrezione epatica di trigliceridi, indipendentemente dai livelli plasmatici di insulina
- Regola l'alimentazione, le porzioni di nutrienti e il bilancio energetico
- Plasticità delle sinapsi → Memoria
- Rigenerazione neuronale

T2DM E ALZHEIMER

- a) Disfunzione mitocondriale, che causa danno sinaptico e morte neuronale
- b) Alterato trasporto di glucosio ai neuroni
- c) Stress ossidativo e AGE che portano ad accumulo di Amiloide e di NFT
- d) Infiammazione conseguente la disfunzione mitocondriale e la tossicità da AGE e amiloide beta
- e) Attivazione del canale voltage dipendente da parte dell'amiloide con ulteriore Perdita neuronale
- f) Iperattivazione di GSK3b



CONSEGUENZE DELL'IPERINSULINISMO CEREBRALE



- L'IDE (insulin-degrading enzyme) ha un ruolo determinante nella formazione delle SP
- Quando i livelli di insulina sono normali, l'IDE degrada l'insulina e alcuni peptidi, tra cui l'amiloide
- In presenza di iperinsulinismo, l'IDE promuove solo la degradazione dell'insulina favorendo in tal modo la formazione delle placche
- In caso di ipoglicemia si riducono i livelli di IDE con ulteriore accumulo delle SP

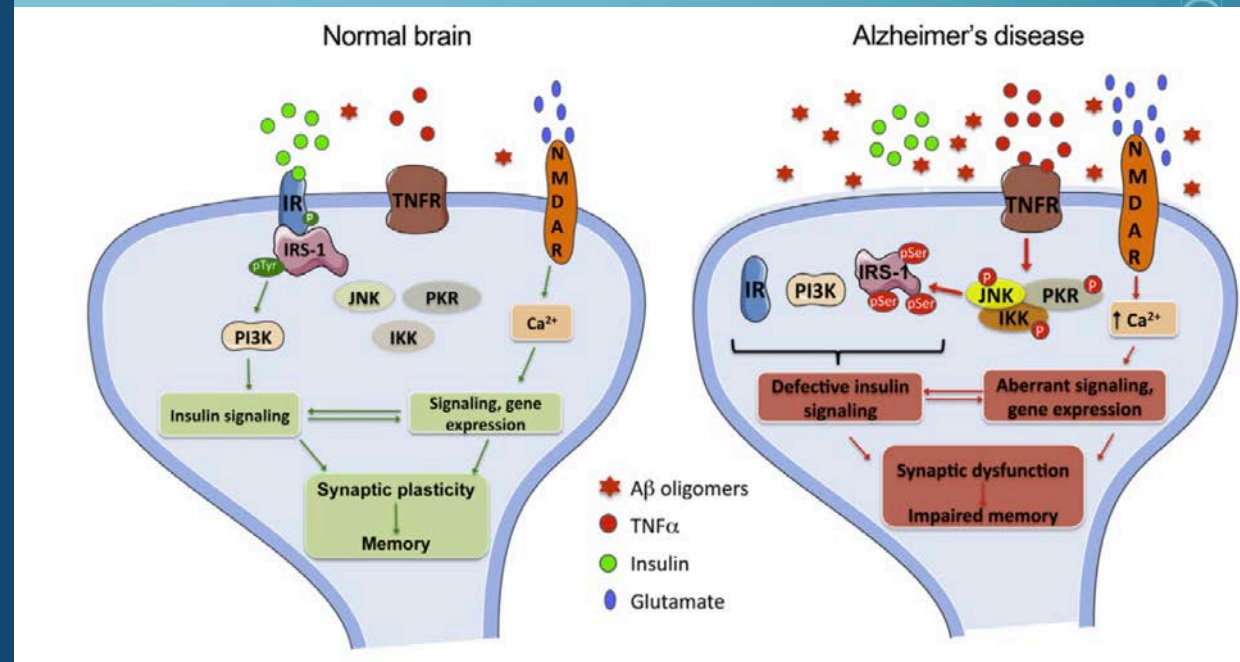
V. Fiore. "Focus on the Correlations between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes", *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* (2019) 19: 1 (E-pub Ahead of Print)

DIABETE MELLITO DI TIPO 3 (DMT3)

- Il termine è stato coniato per la prima volta nel 2005 da un team di ricercatori americani dopo la scoperta che esiste un'insulinoresistenza anche nel cervello.

- La constatazione che un deficit nell'utilizzo del glucosio a livello cerebrale e nel metabolismo energetico rappresentino alterazioni molto precoci che precedono o accompagnano le fasi iniziali del deterioramento cognitivo, ha portato i ricercatori ad ipotizzare che la compromissione del segnale dell'insulina svolga un ruolo importante nella patogenesi della MA.

- La MA sarebbe quindi una forma di diabete mellito cerebrale, chiamata DMT3, che colpirebbe in maniera progressiva e selettiva il cervello.
- Secondo questa ipotesi, la MA sarebbe quindi una malattia neuroendocrina progressiva causata da deficit selettivi dei meccanismi di segnale dell'insulina e dei fattori di crescita insulino-simile, con carenze di insulina a livello cerebrale e di produzione dei fattori di crescita insulino-simile.



DIABETE E DEMENZA

- **Definizione di demenza, epidemiologia della correlazione con diabete**
- **Meccanismi patogenetici: Diabete e Alzheimer**
- **Opportunità terapeutiche**
- **Conclusioni e implicazioni cliniche**

STORIA NATURALE

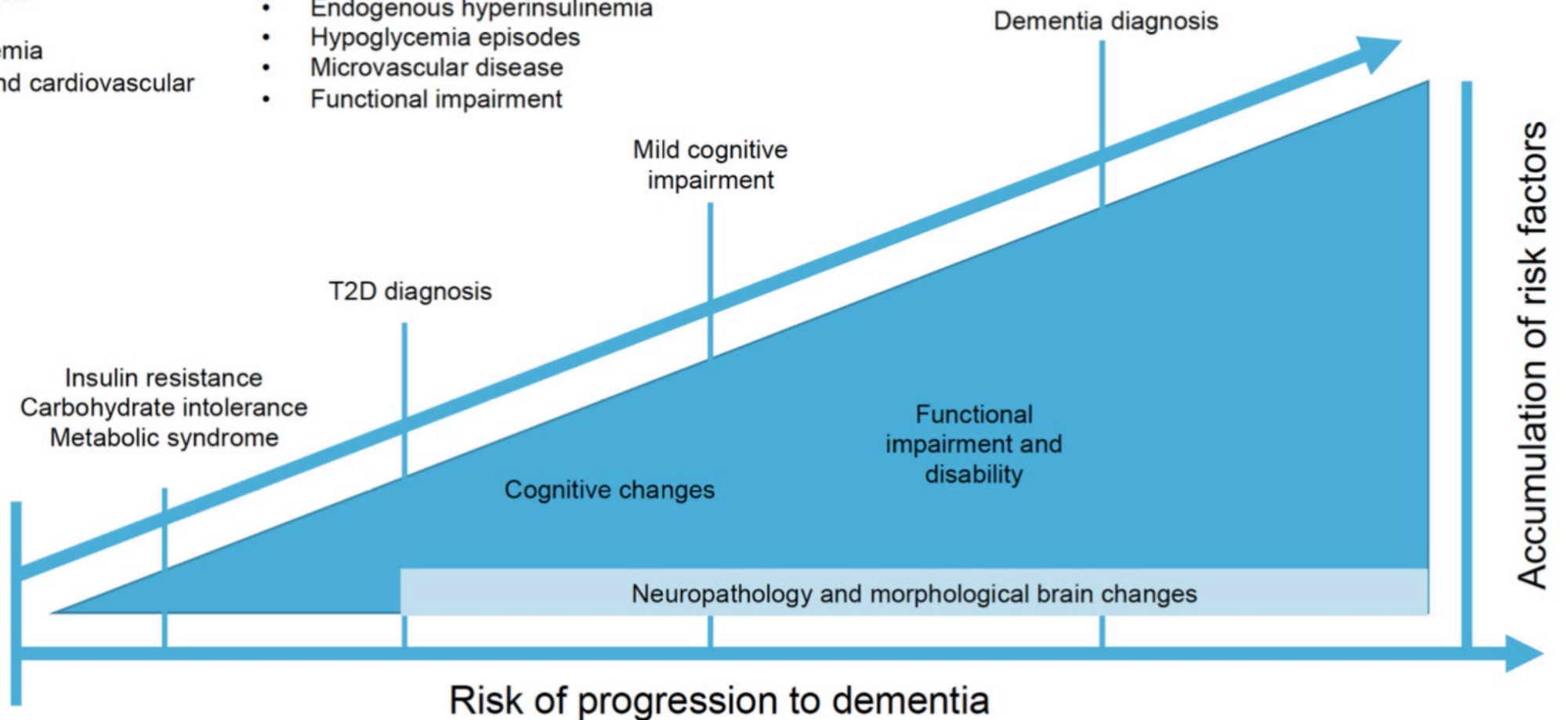
Risk factors

Classic

- Age, sex and schooling
- Family history of dementia
- Smoking
- Hypertension
- Depression
- Obesity
- Dyslipidemia
- Stroke and cardiovascular disease

Attributable to T2D

- Hyperglycemia
- Years of diabetes exposure
- Use of exogenous insulin
- Inadequate glucose control
- Endogenous hyperinsulinemia
- Hypoglycemia episodes
- Microvascular disease
- Functional impairment



EFFECTS OF INTENSIVE GLUCOSE LOWERING ON BRAIN STRUCTURE AND FUNCTION IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES (ACCORD MIND)

- Participants (aged 55–80 years) with T2DM, high HbA_{1c} concentrations ($>7.5\%$; >58 mmol/mol), and a high risk of cardiovascular events
- The Digit Symbol Substitution Test (DSST) score, at baseline and at 20 and 40 months and total brain volume (TBV) by MRI, as a primary brain structure outcome
- There was ***no significant treatment difference*** in mean 40-month DSST score (difference in mean 0.32, 95%; $p=0.2997$)
- The intensive-treatment group had a greater mean TOTAL BRAIN VOLUME (TBV) than the standard-treatment group (4.62, 2.0 to 7.3; $p=0.0007$)

Lancet Neurology, The, 2011-11-01, Volume 10, Issue 11

EFFECTS OF INTENSIVE GLUCOSE LOWERING ON BRAIN STRUCTURE AND FUNCTION IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES (ACCORD MIND)

Endpoint	Time Point	Glycemia Intervention		Difference in Means [‡]
		Intensive [*]	Standard [*]	
DSST	Baseline [‡]	52.55	52.55	
	20 – Months	51.51 (51.09 to 51.93)	50.98 (50.57 to 51.39)	0.53 (–0.06 to 1.12) p = 0.0756
	40 – Months	50.93 (50.50 to 51.35)	50.61 (50.19 to 51.03)	0.32 (–0.28 to 0.91) p = 0.2997 [§]
	40 Month Change	–1.62 (–2.05 to –1.20)	–1.94 (–2.36 to –1.52)	
RAVLT	Baseline [‡]	7.51	7.51	
	20 – Months	7.87 (7.77 to 7.96)	7.85 (7.76 to 7.94)	0.02 (–0.11 to 0.15) p = 0.7897
	40 – Months	7.98 (7.88 to 8.08)	7.99 (7.90 to 8.08)	–0.01 (–0.14 to 0.12) p = 0.8929
	40 Month Change	0.47 (0.37 to 0.57)	0.48 (0.39 to 0.57)	
Stroop	Baseline [‡]	32.0	32.0	
	20 – Months	30.87 (30.16 to 31.57)	31.46 (30.77 to 32.16)	–0.60 (–1.59 to 0.40) p = 0.2375
	40 – Months	31.45 (30.73 to 32.17)	32.06 (31.34 to 32.77)	–0.61 (–1.62 to 0.40) p = 0.2383
	40 Month Change	–0.55 (–1.27 to 0.17)	0.06 (–0.66 to 0.77)	
MMSE	Baseline [‡]	27.39	27.39	
	20 – Months	27.26 (27.14 to 27.38)	27.27 (27.15 to 27.39)	–0.01 (–0.18 to 0.16) p = 0.9268
	40 – Months	27.05 (26.93 to 27.17)	27.06 (26.93 to 27.18)	–0.01 (–0.18 to 0.16) p = 0.9328
	40 Month Change	–0.34 (–0.46 to –0.22)	–0.33 (–0.46 to –0.21)	

Table 2b

MRI-TBV	Baseline [‡]	927.5	927.5	
	40 – Months	914.4 (912.5 to 916.4)	909.8 (908.0 to 911.6)	4.6 (2.0 to 7.3) p < 0.0007 [§]
	40 Month Change	–13.0 (–15.0 to –11.1)	–17.7 (–19.5 to –15.9)	

Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts

Galit Weinstein^{1*}, Kendra L. Davis-Plourde^{2,3}, Sarah Conner^{2,3}, Jayandra J. Himali^{2,3,4}, Alexa S. Beiser^{2,3,4}, Anne Lee⁵, Andreea M. Rawlings⁶, Sanaz Sedaghat⁷, Jie Ding⁸, Erin Moshier⁹, Cornelia M. van Duijn⁷, Michal S. Beerli^{9,10}, Elizabeth Selvin^{6,11}, M. Arfan Ikram^{7,12,13}, Lenore J. Launer⁸, Mary N. Haan⁵, Sudha Seshadri^{2,4}

The study is based on data from the following cohorts: The Offspring cohort of the Framingham Heart Study (FHS), the Rotterdam Study (RS), the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, the Aging Gene-Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES) and the Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA). The Israel Diabetes and Cognitive Decline study (IDCD) contributed cross-sectional results for the cognitive function and MRI outcomes.

Each of these cohorts is a large-scale, community based, longitudinal study, in which assessment of the link between impairment in glucose homeostasis and neurological outcomes is a primary goal.

Terapia antidiabetica e rischio di Demenza

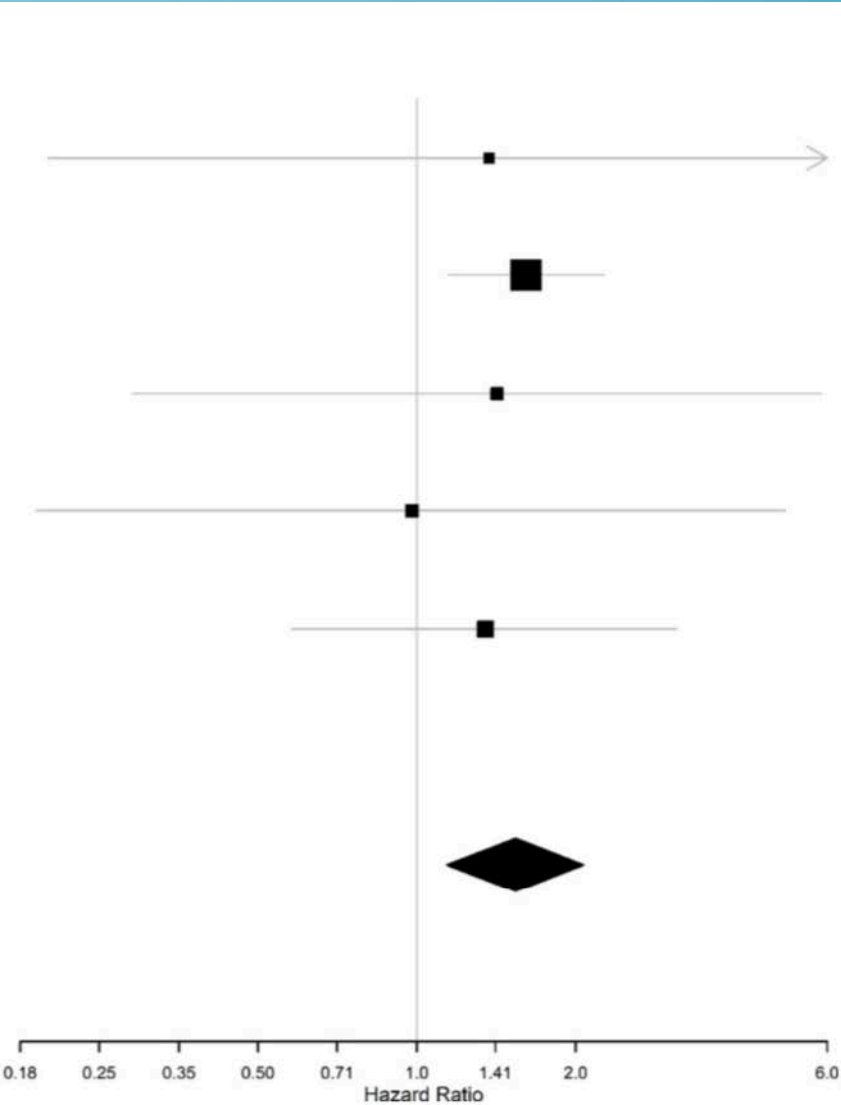
Table 2. Associations of diabetes

Outcome	# c
Model 1	
Incident AD	
Incident Dementia	
Model 2	
Incident AD	
Incident Dementia	
Model 3	
Incident AD	
Incident Dementia	
Model 4	
Incident AD	
Incident Dementia	

AD = Alzheimer's Disease. Model
cholesterol, smoking, depression and

Study	Hazard Ratio (95% CI)
AGES	1.37 (0.20, 9.66)
ARIC	1.61 (1.15, 2.26)
FHS	1.42 (0.29, 5.84)
RS	0.98 (0.19, 5.00)
SALSA	1.35 (0.58, 3.11)
Pooled HR	1.54 (1.14, 2.07)

I-squared = 0%, p = 0.976



effects meta-analysis.

Insulin	
CI)	p-value
2.89)	0.112
2.11)	<0.001
, 3)	0.358
2.08)	0.002
2.93)	0.556
2.12)	0.002
2.88)	0.616
2.07)	0.005

CVD, stroke, total

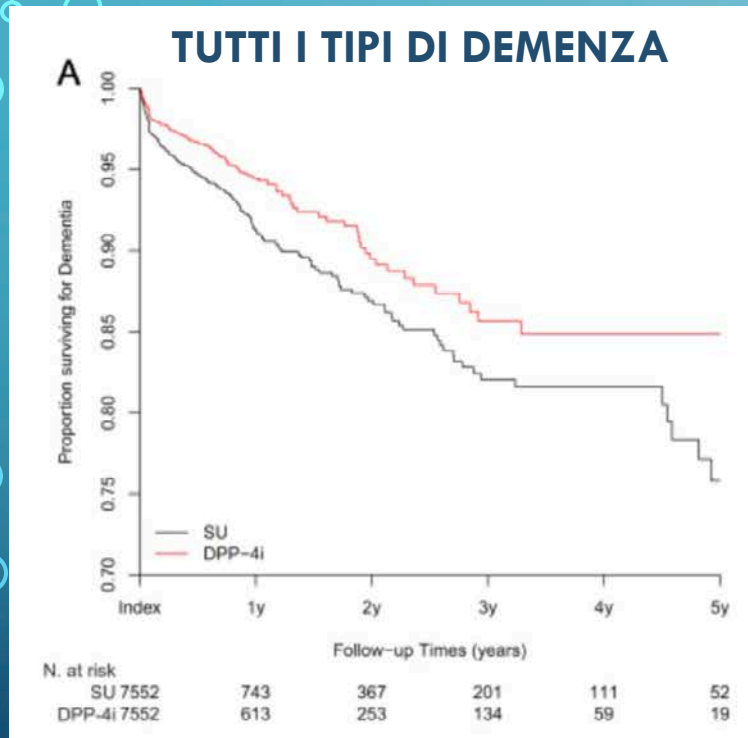
Association between insulin use and dementia risk. Comparison was made between users of insulin as a single drug or in combination with other diabetic drugs and non-users of insulin.

Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes on Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors Versus Sulfonylureas: A Real-World Population-Based Cohort Study

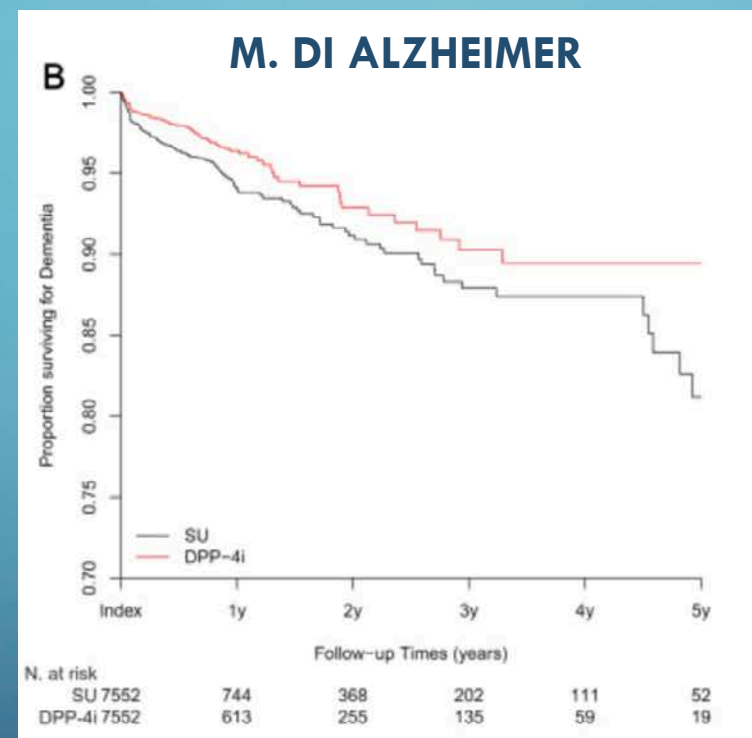
- We conducted a population-based retrospective observational cohort study using the Korean National Health Insurance Service Senior cohort (ver. 3.0, 1 January, 2002 to 31 December, 2015), which comprises 550,000 (10%) individuals of the South Korean population >60 years of age as of 2002.
- Patients were included in the cohort if they were aged >60 years with type 2 diabetes and started taking a DPP-4i or SU from 1 November, 2008 to 31 December, 2015, regardless of whether they were taking other hypoglycemic agents
- The cohort comprised 18,445 new SU users and 7754 new DPP-4i users, for a total of 12,833 person-years. After propensity score matching, 7552 pairs remained. The mean follow-up period of the matched pairs was 1361.9 days.

Rischio di demenza in pazienti trattati con DPP4i o sulfaniluree

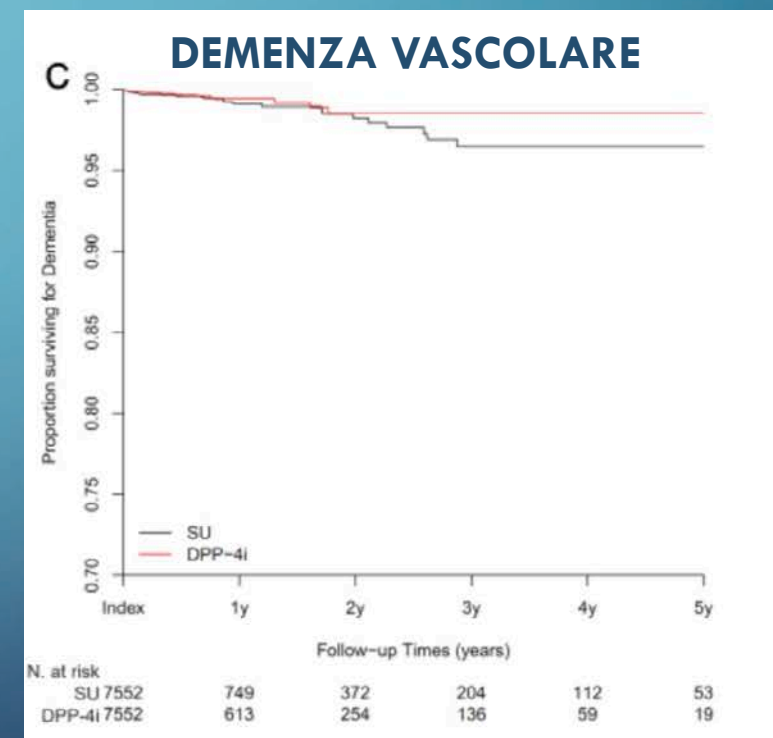
565 patients had newly developed dementia, among whom 367 had Alzheimer's disease and 54 vascular dementia



HR 0.66; 95% CI 0.56–0.78; $p < 0.001$

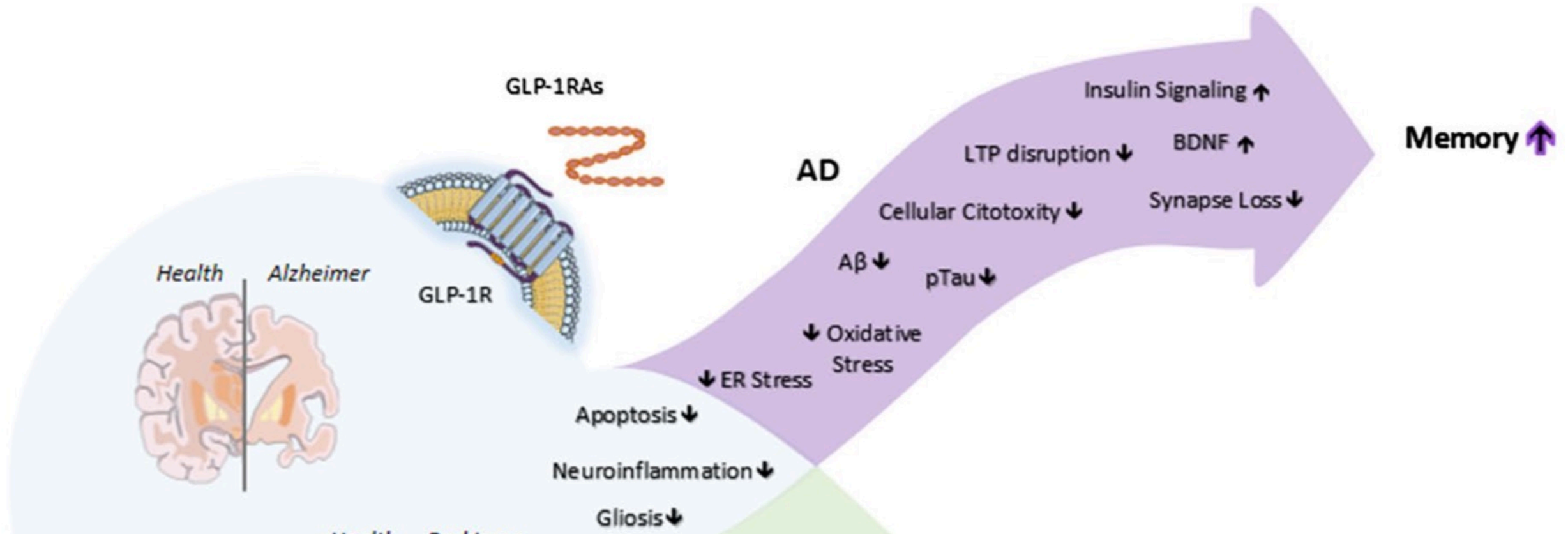


HR 0.64; 95% CI 0.52–0.79; $p < 0.001$



HR 0.66; 95% CI 0.38–1.14; $p = 0.14$

POSSIBILI EFFETTI DEL GLP1 SUL M. DI ALZHEIMER



TRIAL CLINICI SULL'EFFETTO DEL GLP1 IN MA E PD

Drug	Disease	Dosage	Treatment duration	Cohort	Benefits	References
Exendin-4	PD	SC 5–10 µg BID	12–24 months	45	Improves motor and cognitive functions	[194, 195]
		SC 2 mg QW	11 months	62	Improves motor functions	[196]
		SC 2 mg QW	12 months	20 (estimated)	In progress	ID: NCT03456687
	AD	SC 5–10 µg BID	18 months	18	Inconclusive results	ID: NCT01255163
Lixisenatide	PD	SC 10–20 µg OD	12 months	158 (estimated)	In progress	ID: NCT03439943
Semaglutide	PD	SC 1 mg QW	48 months	120 (estimated)	In progress	ID: NCT03659682
NLY01	Healthy subjects	SC 0.25–10 mg	1 month (single dose); 1 month (multiple dose, QW)	64 (estimated)	In progress	ID: NCT03672604
Liraglutide	Mood disorders	0.6–1.8 mg OD	1 month	19	Improves cognitive function	[197]
	AD	SC 0.6–1.8 mg OD	6 months	38	Prevents decline in brain glucose metabolism	[198, 199]
		SC 1.8 mg OD	12 months	206 (estimated)	In progress	ID: NCT01843075
	PD	SC 1.2–1.8 mg OD	14 months	52 (estimated)	In progress	ID: NCT02953665

AD Alzheimer's disease, BID twice daily, ID ClinicalTrials.gov identification number, OD once daily, PD Parkinson's disease, QW once weekly, SC subcutaneous

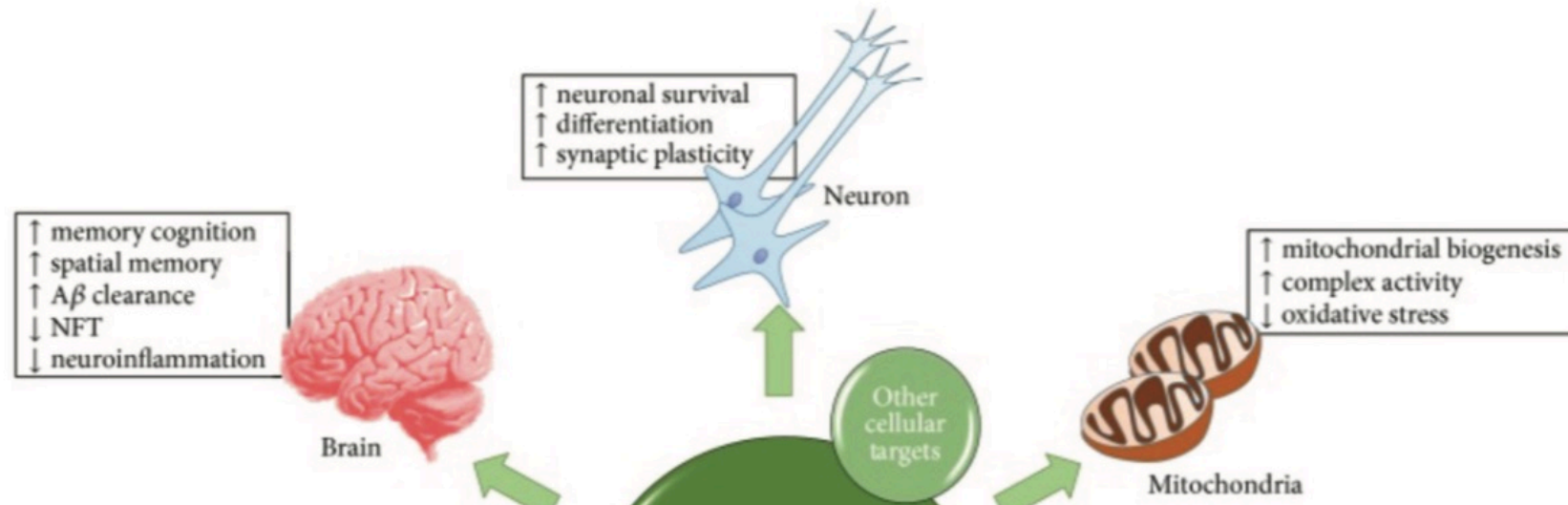


Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study)

Grazia Daniela Femminella^{1†}, Eleni Frangou^{2†}, Sharon B. Love², Gail Busza¹, Clive Holmes³, Craig Ritchie¹, Robert Lawrence⁴, Brady McFarlane³, George Tadros⁵, Basil H. Ridha⁶, Carol Bannister⁷, Zuzana Walker⁸, Hilary Archer⁹, Elizabeth Coulthard⁹, Ben R. Underwood¹⁰, Aparna Prasanna¹¹, Paul Koranteng¹², Salman Karim¹³, Kehinde Junaid¹⁴, Bernadette McGuinness¹⁵, Ramin Nilforooshan¹⁶, Ajay Macharouthu¹⁷, Andrew Donaldson¹⁸, Simon Thacker¹⁹, Gregor Russell²⁰, Naghma Malik²¹, Vandana Mate²², Lucy Knight²³, Sajeev Kshemendran²⁴, John Harrison^{25,26}, David J. Brooks^{1,27}, Anthony Peter Passmore¹⁵, Clive Ballard⁷ and Paul Edison^{1,28*} 

ELAD is a 12-month, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIb trial of liraglutide in participants with mild Alzheimer's dementia. A total of 206 participants will be randomised to receive either liraglutide or placebo as a daily injection for a year. The primary outcome will be the change in cerebral glucose metabolic rate in the cortical regions (hippocampus, medial temporal lobe, and posterior cingulate) from baseline to follow-up in the treatment group compared with the placebo group

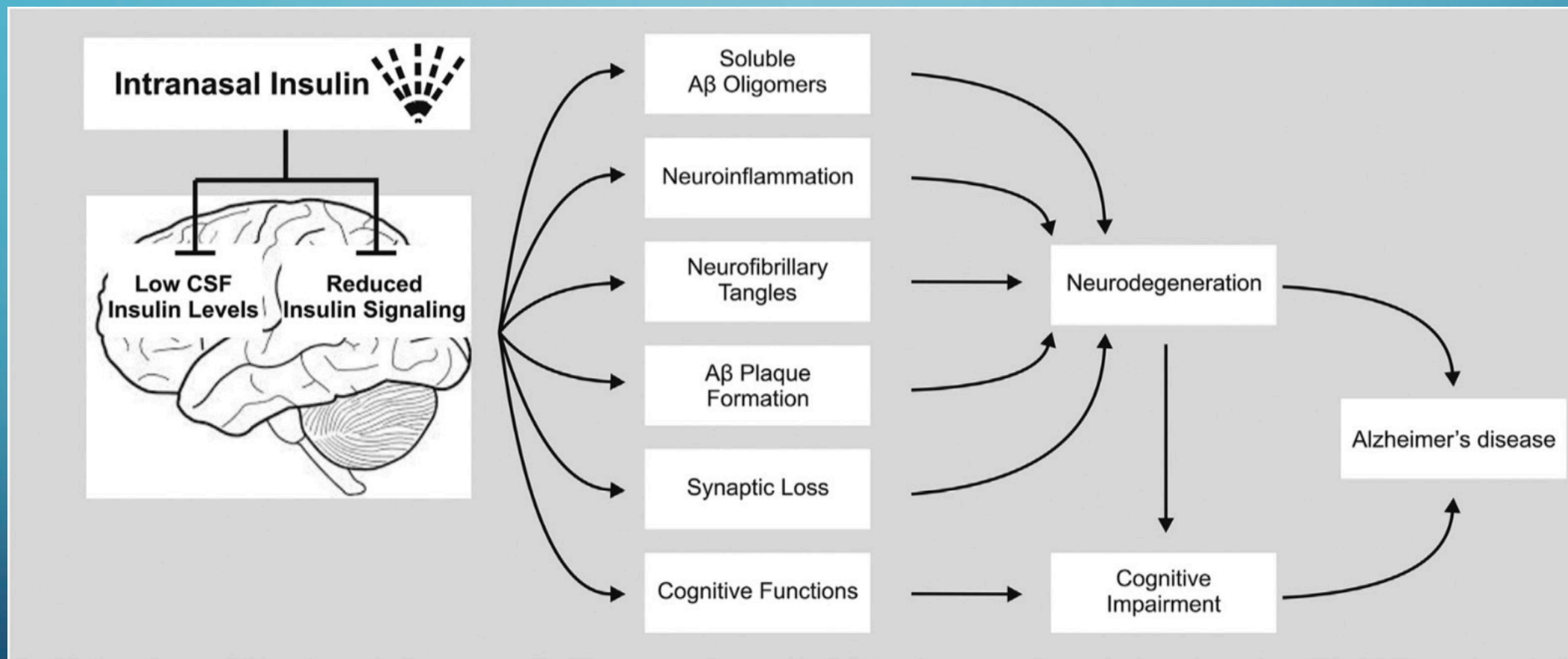
POSSIBILI TARGET DEI TIAZOLIDINEDIONI NEL MORBO DI ALZHEIMER



STUDI SUL PIOGLITAZONE SONO STATI DELUDENTI COME RISULTATI



INSULINA INTRA-NASALE: RAZIONALE DELLA TERAPIA



INSULINA INTRA-NASALE

Avgerinos, *Journal of neurology* vol. 265,7 (2018): 1497-1510. doi:10.1007/s00415-018-8768-0

Characteristics of included studies

First author and year	Country	Study type	Treatment duration (days)	Number of patients (Total/MCI/AD)	Type of IN insulin given	IN insulin dosages (IU)
Reger 2006 (32)	USA	RCT	Short term (1)	26/13/13	Regular	20/40
Reger 2008 Feb. (34)	USA	RCT	Long term (21)	25/14/11	Regular	20
Reger 2008 April (33)	USA	RCT	Short term (1)	33/20/13	Regular	10/20/40/60
Craft 2012 (31)	USA	RCT	Long term (120)	104/64/40	Regular	20/40
Rosenbloom 2014 (35)	USA	Cross - over RCT	Short term (1)	9/0/9	Glulisine	20
Claxton 2015 (30)	USA	RCT	Long term (21)	60/39/21	Detemir	20/40
Craft 2017 (36)	USA	RCT	Long term (120)	36/22/14	Regular/Detemir	40

RCT: Randomized Clinical Trial, **MCI:** Mild Cognitive Impairment, **AD:** Alzheimer's Disease, **IN:** Intranasal, **Regular insulin:** a short acting type of insulin, **Glulisine:** a rapid acting insulin analogue, **Detemir:** a long acting insulin analogue

- Effetto benefico dell'insulina intranasale solo sulla memoria verbale nei soggetti apoe4 negativi, con effetto neutro sugli altri domini
 - Assenza di effetti collaterali e/o di ipoglicemie
- Necessari studi futuri con pazienti selezionati in base alla apoe4, allo stadio di malattia

DIABETE E DEMENZA

- **Definizione di demenza, epidemiologia della correlazione con diabete**
- **Meccanismi patogenetici: Diabete e Alzheimer**
- **Opportunità terapeutiche**
- **Conclusioni e implicazioni cliniche**

NECESSITA' DI UN'IDENTIFICAZIONE PRECOCE

- Per l'autogestione della malattia il soggetto diabetico deve attuare una serie di comportamenti che richiedono diversi gradi di capacità cognitive

**NECESSITA' DI ELABORARE UN PROGRAMMA DI
SCREENING DELLE COMPLICANZE COGNITIVE DEL
DIABETE**

- Il monitoraggio della dieta,
 - l'esercizio fisico,
 - il ricorso ai farmaci,
- sono fondamentali per la popolazione anziana

**E' NECESSARIO ACCERTARSI CHE IL PAZIENTE CHE ABBIAMO
DAVANTI SIA COMPETENTE**

IL DIABETOLOGO DEVE CAPIRE QUALE DOMINIO E' COMPROMESSO PER L'IMPATTO CHE HA SULL'AUTOGESTIONE DELLA MALATTIA

Table 1—Clinical presentations of patients with diabetes and cognitive dysfunction and strategies for management

Affected behavior	Impact on diabetes self-care	Strategies to improve management
Memory loss	• Forget to monitor glucose • Forget to take medications • Forget to take insulin injections • Forget to eat on time • Forget to eat before exercise • Forget to attend clinic visits	• Decrease frequency of self-monitoring, check when caregivers are available • Pillboxes, alarms • Long-acting formulations to decrease frequency of pills/day • Decrease number of insulin injections • Involve caregivers • Choose supervised exercise programs • More than one clinic visit reminders
Problem-solving difficulty	• Seems to remember instructions but unable to integrate into practice • Unable to recognize or treat hypoglycemia	• Repeated education and instructions at each visit • Avoid labels such as “noncompliant” • Make small changes at a time • Avoid complex regimens
Difficulty stopping old behavior and starting new behavior	• Seems to be “stubborn” • Refuses any new therapy • Errors occur when old routines are changed	• Avoid changes if possible • Ask for help from caregivers with reminders when behavior is being changed • May need to restrict access to insulin (especially in type 1 patients) if too much insulin is taken due to old habits
Difficulty with mental flexibility	• Feel anxious regarding “failing” the treatment plans • Too much focus on diabetes management	• Avoid difficult tasks such as sliding scales • Simplify regimen • Decrease the need for frequent snacks or monitoring

DIABETE E DEMENZA

- **I pazienti diabetici presentano un rischio aumentato di Demenza**
- **I principali fattori di rischio sono età, lunga durata di malattia, scarso compenso glicemico, frequenti episodi ipoglicemici, insulinoresistenza, terapia insulinica, CVD, storia di ictus**
- **Non sono disponibili ad oggi terapie patogenetiche per rallentare la progressione**
- **Il deficit cognitivo nel paziente diabetico si associa a scarso controllo metabolico , specialmente con incremento delle ospedalizzazioni e degli episodi ipoglicemici severi**
- **La diagnosi di deficit cognitivo deve essere un motivo per il diabetologo per riorganizzare la terapia del paziente in base alle sue capacità nell'autogestione e nell'aderenza al trattamento, e per considerare misure aggiuntive**

**Quindi, la demenza è una
complicanza del diabete,
voglio »screenarla» per poter
personalizzare la terapia del
mio paziente, ma come?
Quando?**



Visita diabetologica

Anamnesi

EO

Esami ematici e diario glicemico

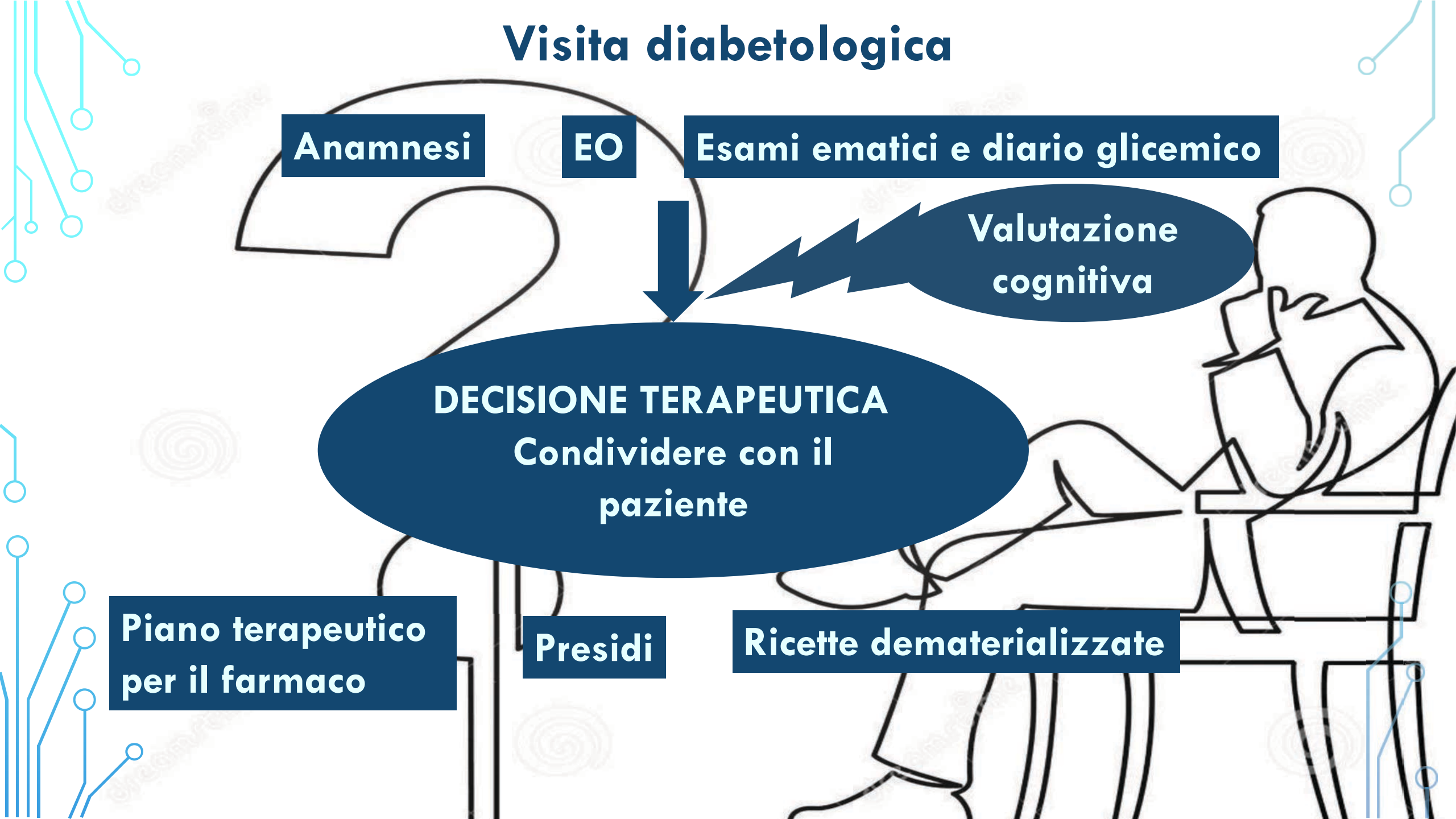
Valutazione
cognitiva

DECISIONE TERAPEUTICA
Condividere con il
paziente

Piano terapeutico
per il farmaco

Presidi

Ricette dematerializzate



PDTA DIABETE ANZIANO

VALUTAZIONE FRAGILITA'

Scala Frail short
Defra
Rischio caduta (scala)

Valutazione Cognitivo/Affettiva ???

Test Orologio o MMSE short
GDS short <

MARCATORI BIOUMORALI DI FRAGILITÀ (**FI-LAB** si assegna 1 punto per ogni parametro fuori range e poi si divide per il numero dei parametri)*

- Vitamina D
- ↓ **Albumina**
- ↓ **Colinesterasi**
- PAD
- PAS
- Calcio
- **Creatinina**
- **PCR e VES**
- **eGFR (v.n. >60 ml/min)**
- Glicemia
- ↓ **Colesterolo totale , HDL**
- Potassio, Sodio
- PSA
- **Globuli rossi, bianchi, Piastrine, Hb**
- Urea

RISCHIO MALNUTRIZIONALE

- MNA

VALUTAZIONE RISCHIO PIEDE
Soglia sens vibratoria + ABI

ECG
con valutazione del QT

V. OCULISTICA

PERCORSO EDUCAZIONALE

- FORMAZIONE AL CARE-GIVER
- FORMAZIONE ALL'ANZIANO

*Rockwood K, McMillan M, Mitnitski A, Howlett SE. A Frailty Index Based on Common Laboratory Tests in Comparison With a Clinical Frailty Index for Older Adults in Long-Term Care Facilities. J Am Med Dir Assoc. 2015 Oct 1;16(10):842-7

The background is a blue gradient. In the corners, there are white line-art illustrations of circuit boards or neural networks, with lines and small circles representing nodes.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE