

# Maladie d'Alzheimer et Diabète

Kiyoka KINUGAWA-BOURRON  
Unité d'Explorations fonctionnelles du sujet âgé  
UMR 8256 CNRS-UPMC, Biological Adaptation and Aging,  
Institut de la Longévité  
Hôpital Charles Foix

18 juin 2014

Actualités en médecine gériatrique

Journée DHU

DHU - Département Hospitalo-Universitaire

**FAST**

Fight Ageing and STress

**b25**

Biological Adaptation and Ageing

**UPMC**  
PARIS UNIVERSITAS

# Plan

---

- Diabète/glycémie associé à la démence
- Un des liens physiopathologiques entre Alzheimer et diabète: l'insuline
- Traitements futurs?

# **DIABÈTE/GLYCÉMIE ASSOCIÉ À LA DÉMENCE**

# Diabète et démence

	Risque relatif	95% IC
Alzheimer	<b>1,46</b>	1,20-1,77
Démence vasculaire	2,48	2,08-2,96
Tout type démence	1,51	1,31-1,74

Ott, Diabetologia 1996 & Neurology 1999 (Rotterdam Study)  
Biessels, Lancet Neuro 2006  
Cheng, Int Med J 2012

# Diabète et mauvais équilibre glycémique associés au déclin cognitif

## Cohorte Whitehall II

(Tuligenga, Lancet Diab Endoc 2014)

- ✓ N=5653, âge médian 54,4 ans
- ✓ 3 bilans neuropsych sur 10 ans de suivi
- ✓ Déclin cognitif plus rapide chez diabétique (vs normoglycémique, pré-diabétique et nouveaux diabétiques; HbA1c moyen)

## IDCD study

(Ravona-Springer, Plos One 2014)

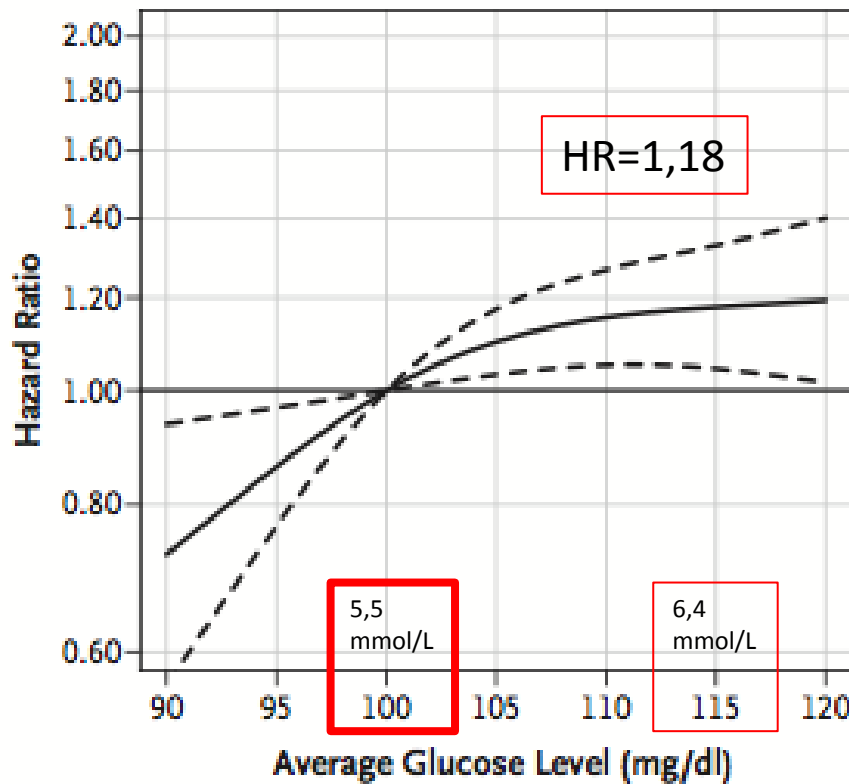
- ✓ N= 835 diabétiques >65 ans, moy 72.8 ans, cognitivement normal
- ✓ Trajectoire passée HbA1c « stable » autour de 6-6,8%, : meilleure fonction cognitive à l'entrée de l'étude
- ✓ Suivi cognitif prospectif en cours

Diabète de type 2:

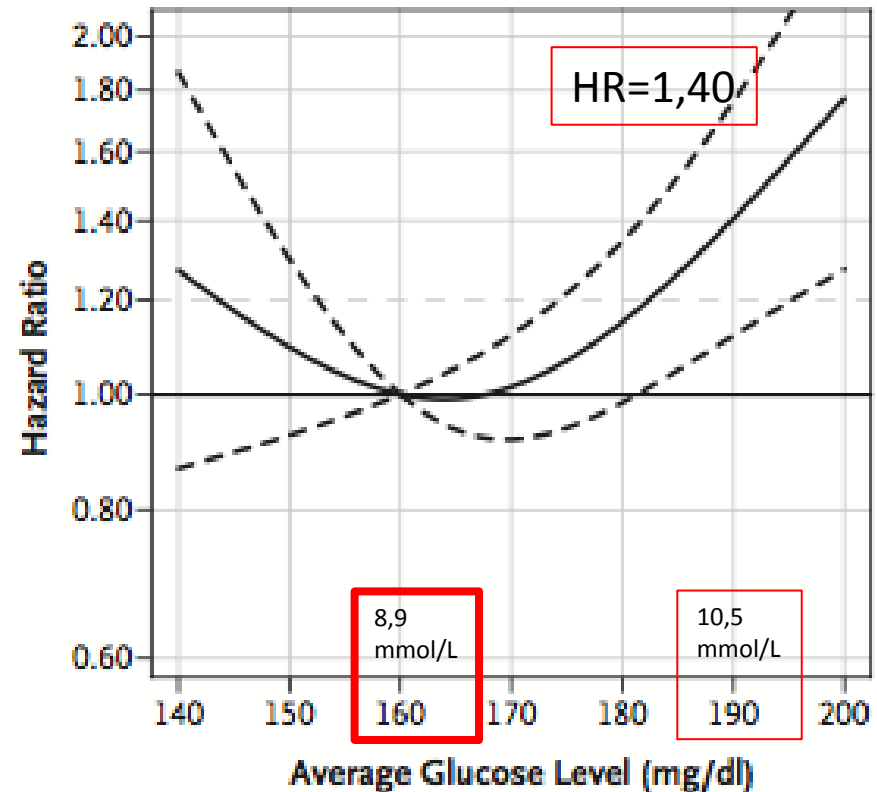
Associé au déclin cognitif accéléré,  
dépendant de la durée et du contrôle glycémique

# Glycémie associée au risque de démence même chez les NON diabétiques

**A** Participants without Diabetes N= 1835, 76 ans



**B** Participants with Diabetes N= 232, 74 ans



Crane, NEJM 2013

Groupe normoglycémique: moins de conversion MCIa vers AD  
(Morris, Neurobio Ag 2014)

# Contrôle glycémique strict?

ACCORD MIND study

(Launer, Lancet Neuro 2011)

Diabétiques type 2, HbA1c > 7,5%  
55-79 ans (moy 62,3 ans)  
N= 2977  
RCT

Ttt intensif  
Obj: HbA1c < 6%  
HbA1c = 6.6%  
N= 1358

Ttt standard  
Obj: HbA1c = 7 à 7,9%  
HbA1c = 7.5%  
N= 1416

Cognition  
(attention, MMSE, mémoire verbale, Stroop)  
à 20 et 40 mois  
Pas de différence

IRM  
À 40 mois  
volume cérébral total  
ttt intensif: déclin du volume  
cérébral < ttt standard

Un autre RCT: ADDITION study (Koekkoek, J Neuro Sci 2012)

Pas de différence cognition à 3 et 6 ans ttt intensif vs standard (HTA, HbA1C, cholestérol, AAP)

**UN DES LIENS PHYSIOPATHOLOGIQUES  
ENTRE MALADIE D'ALZHEIMER ET  
DIABETE: INSULINE**



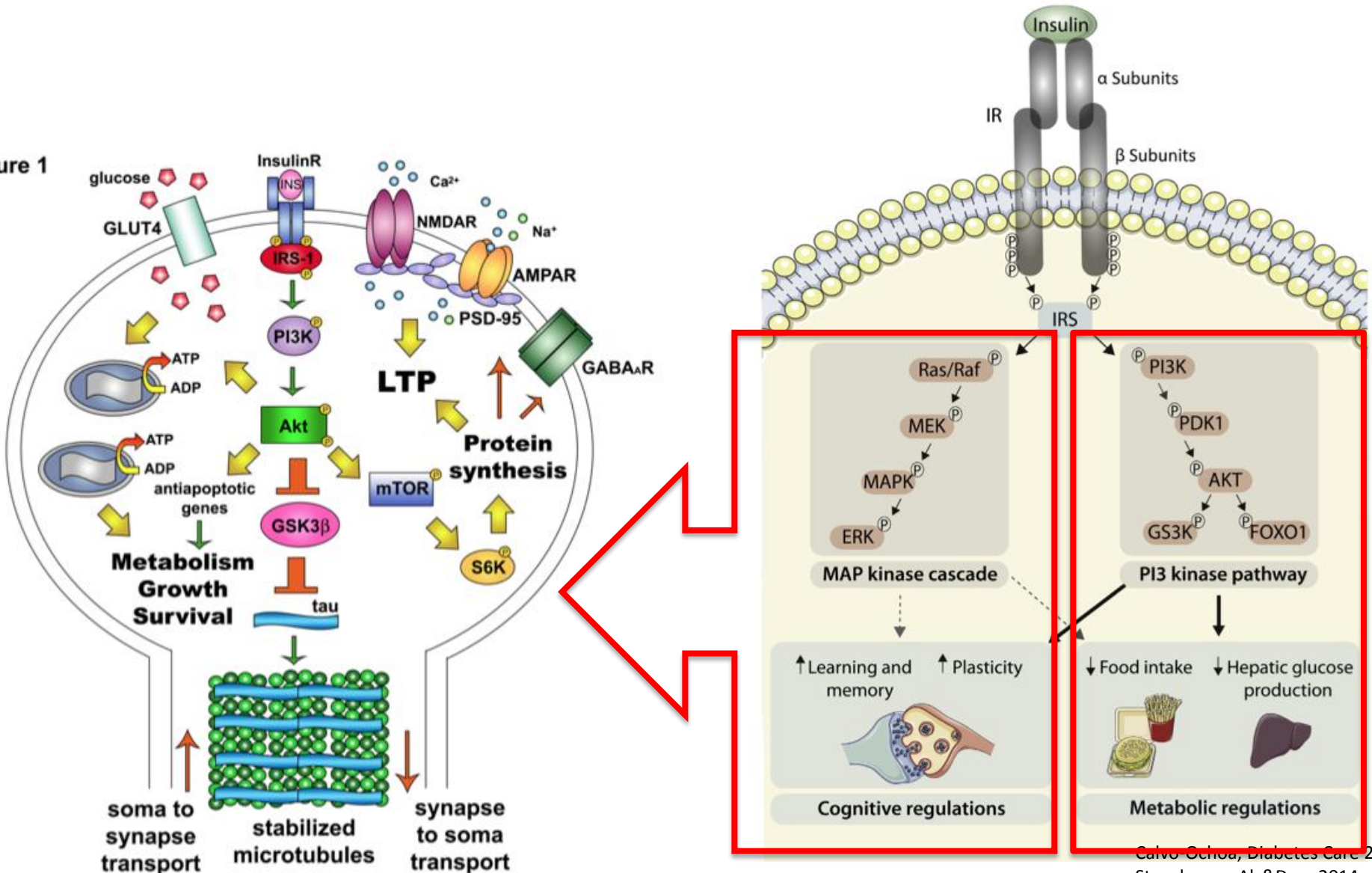
# Glucose ou insuline?

---

- Diabète → atteinte vasculaire, inflammation, stress oxydatif, stress réticulum endoplasmique...
- Mais concept récent : le cerveau est un organe sensible à l'insuline
  - ✓ Présence des récepteurs à l'insuline dans le cerveau
  - ✓ Alzheimer: insulino-résistance cérébrale

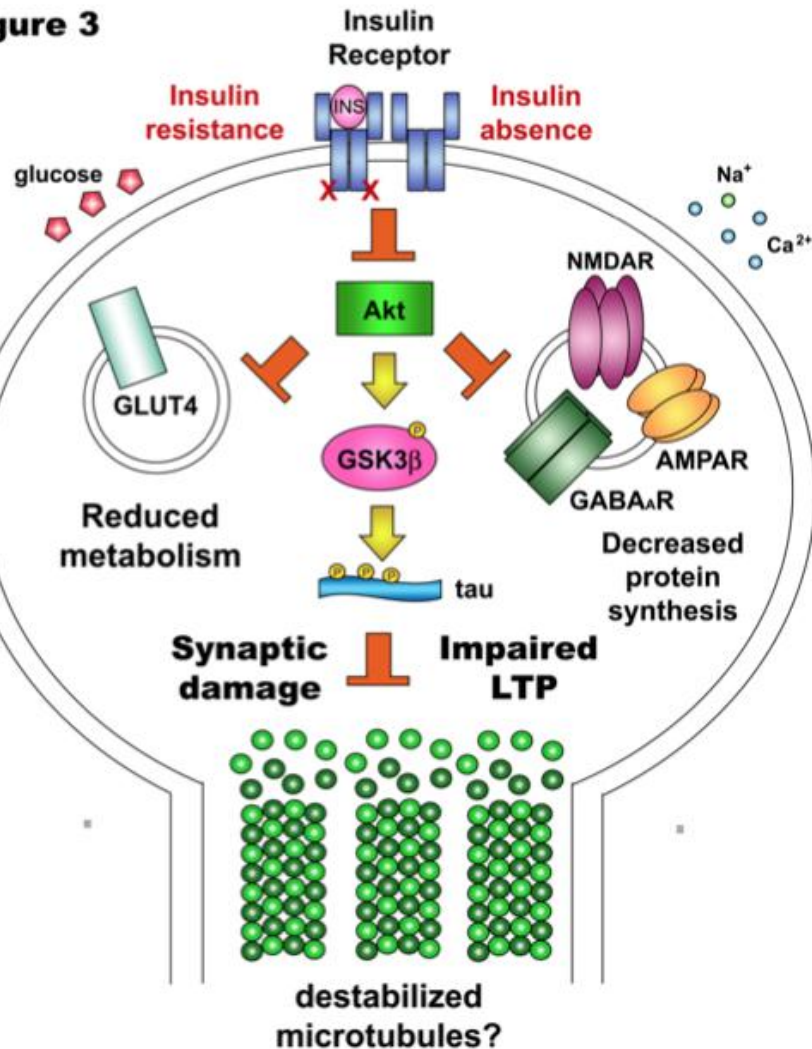
# Rôles de l'Insuline dans le cerveau

Figure 1



# Alzheimer = insulinorésistance cérébrale

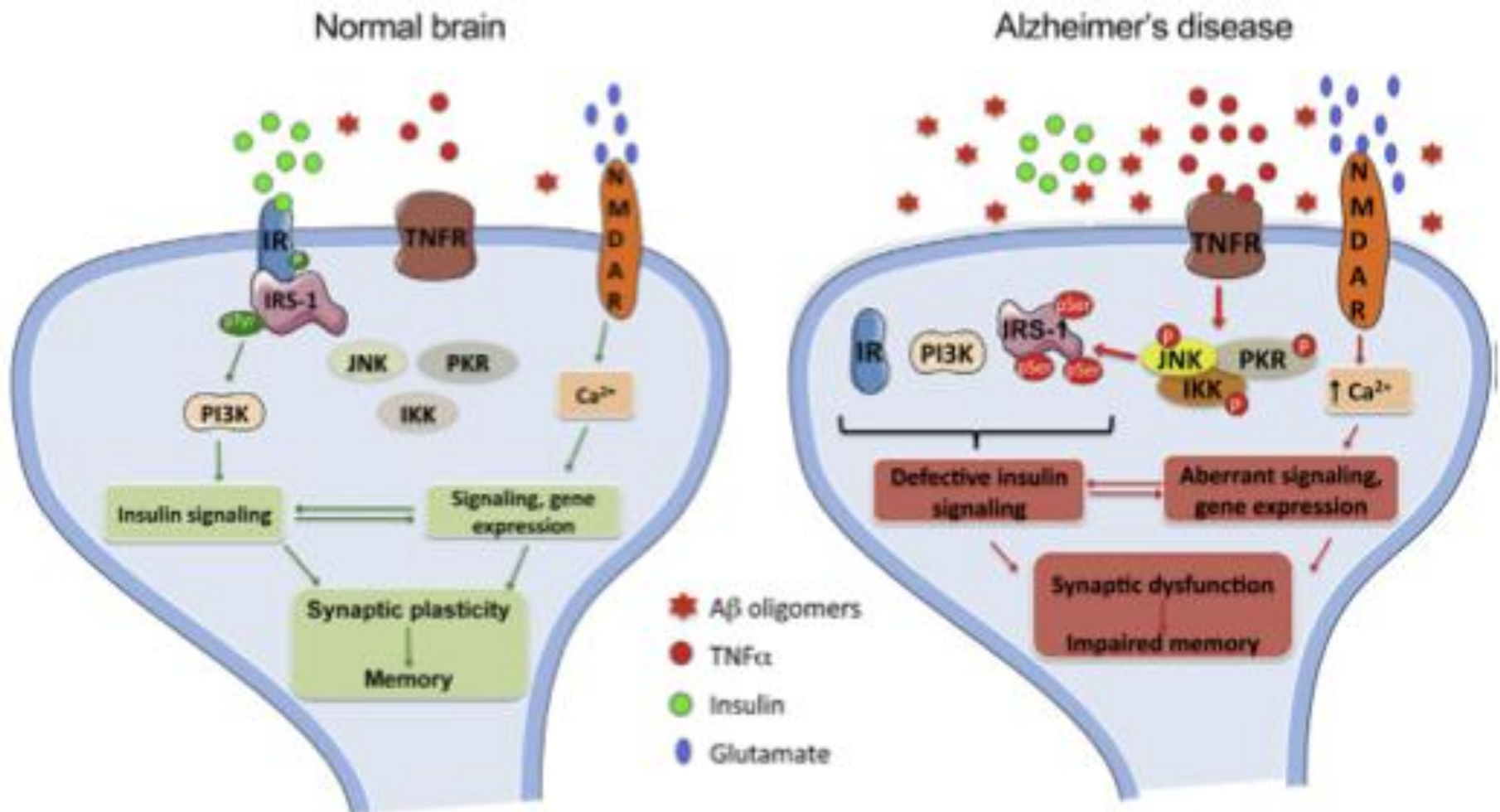
Figure 3



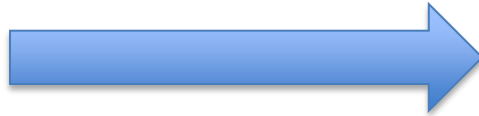
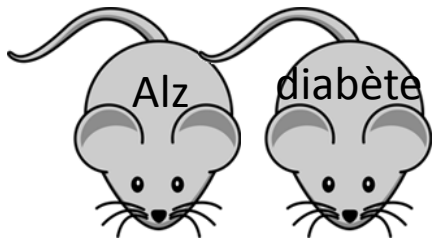
- Cerveau AD: altération signalisation insuline, moindre réponse à l'insuline
- Déficit plasticité synaptique, métabolisme NRJ
- Déstabilisation des microtubules?

Calvo-Ochoa, Diabetes Care 2014  
Chen, Prog Neurobio 2013  
Fernandez, Nat Rev Neurosci 2012  
Talbot, JCI 2012

# A $\beta$ interfère avec signalisation insuline



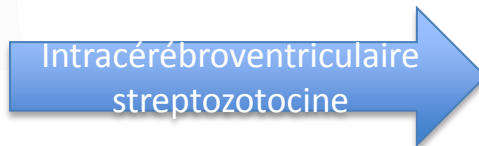
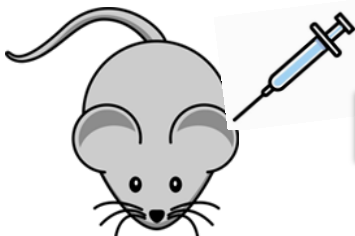
# Etudes pré-cliniques



- Tb cognitifs
- Dysfonction vasculaire
- Dysfonction mitochondriale
- Abeta hippocampique et cortical
- (Carvalho, Diabetes 2012 et JAD 2013 )



- Insulinorésistance périphérique
- Abeta hippocampique
- Tb cognitifs sévères
- Tau
- Diminution protéine épine dendritique
- (Ho, FASEB 2004; Julien Neurobio Ageing 2010; Mehla JAD 2014)



- Insulinorésistance cérébrale
- Tb cognitifs
- Dysfonction mitochondriale
- Abeta et Tau-P hippocampique
- (Salkovic-Petristic, J Neural Transm 2013; Correia, Curr Alz Res 2013; Lee JAD 2014 (primates))

# Traitement dans les modèles pré-cliniques



Insuline/IGF-1

- Mort neuronale ↓
- Niveau intraneuronal Abeta ↓
- Charge Abeta cérébral ↓
- Astroglie, activation microgiale ↓
- Protéines synaptiques ↑
- Amélioration cognitive

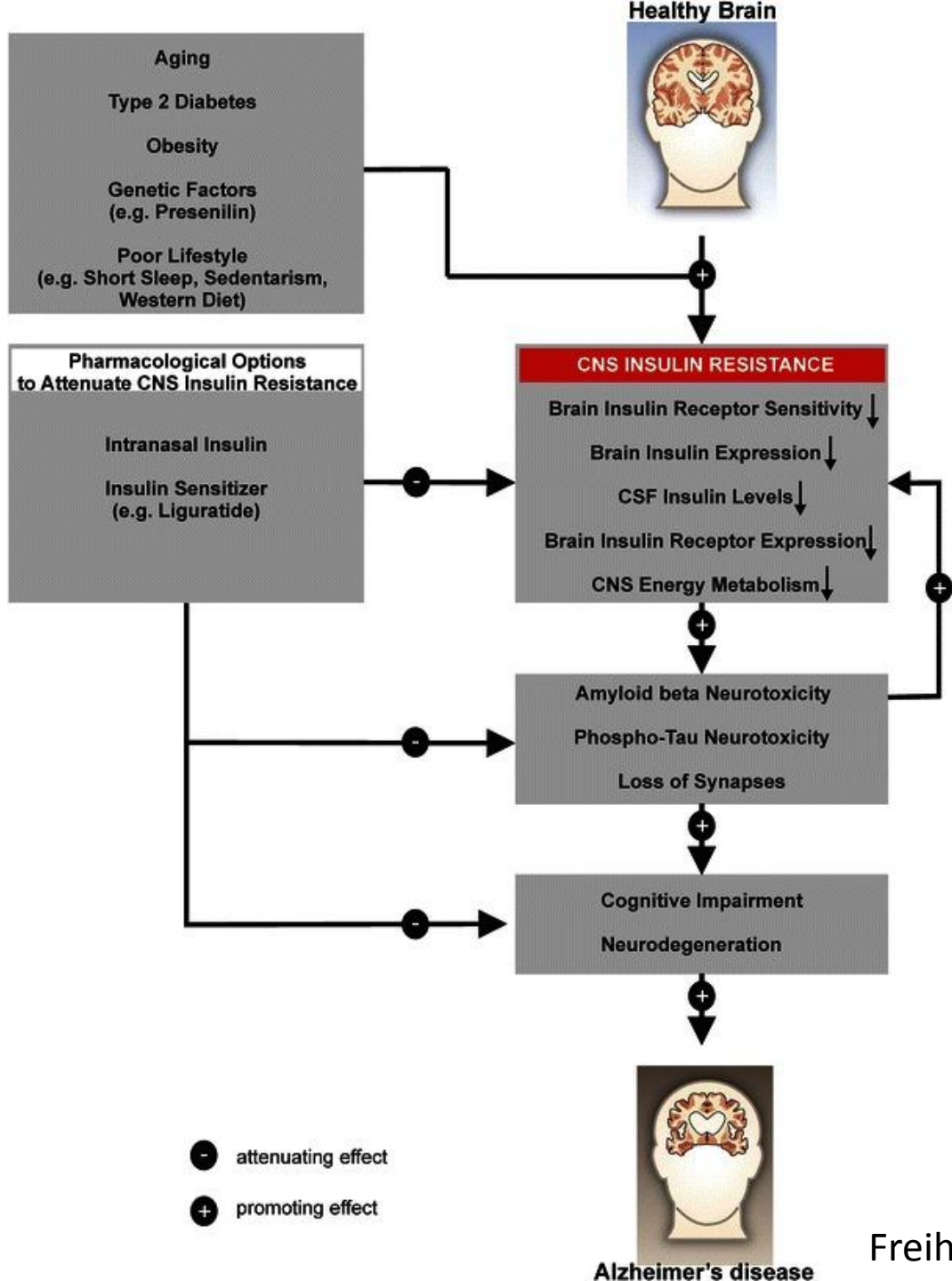


Analogues GLP-1

- Mort neuronale ↓
- Insulinorésistance cérébrale ↓
- Charge Abeta cérébral ↓
- Activation microgiale ↓
- Amélioration Plasticité synaptique
- Amélioration cognitive

**PERSPECTIVE TTT:  
STIMULER LA SIGNALISATION  
CÉRÉBRALE D'INSULINE**







# Essais thérapeutiques: Insulinottt nasale

---

- Voie nasale: vers le cerveau via épithélium nasal, sans effet sur glycémie ou insulïnémie
- Etude pilote phase 2 (n=104) MCI/AD: RCT placebo / 20 UI/ 40 UI; 4 mois
- Amélioration mémoire, ADL
- Biomarqueurs LCR: pas de changement par insuline, mais corrélé avec cognition
- FDG-PET: déclin groupe placebo
- Etude SNIFF-LONG (analogue insuline nasale) :
  - Patients insulïnorésistants: amélioration mémoire
  - Patients non insulïnorésistants: aggravation mémoire
- étude avec autres médicaments ex: analogues GLP1 en cours



CONCLUSION

- Épidémiologie: association diabète/équilibre glycémique avec Alzheimer
- Données insuffisantes pour tirer une conclusion sur facteur de causalité
  
- Alzheimer= insulino-résistance cérébrale
- Essai ttt ciblant cette insulino-résistance
  
- Questions en suspens:
  - ✓ Lien entre insulino-résistance périphérique (diabète) et insulino-résistance cérébrale ?
  - ✓ Le diabète interfère avec la physiopathologie Alzheimer?
  - ✓ Effets du diabète et Alzheimer sont-ils additifs/synergiques sur le cerveau? (vasculaire, insulino-résistance, inflammation, stress oxydatif...)

# Unité d'explorations fonctionnelles du sujet âgé Hôpital Charles Foix



## Le pôle **Allongement de la vie**

Charles Foix / Ivry-sur-Seine

DHU - Département Hospitalo-Universitaire

# FAST

Fight Ageing and STress





# Risque hypoglycémie chez diabétiques avec tb cognitif

---

- Post hoc analyse ACCORD trial (Punthakee, Diabetes Care 2012)
- ADVANCE study (de Galn Diabetologia 2009)

# Contrôle des autres FDR CV chez diabétiques?

ACCORD MIND study

(Williamson, JAMA 2014)

Diabétiques type 2, HbA1c > 7,5%  
55-79 ans (moy 62,3 ans)  
N= RCT

Ttt HTA  
N=1439

Ttt CHOLESTEROL  
N=1538

Obj: TAS < 120 mmHg  
N=745

Obj: TAS 130-140 mmHg  
N=694

Statine  
N=756

Statine+Fibrate  
N=782

Cognition  
(attention, MMSE, mémoire verbale, Stroop)  
À 40 mois  
Tous: déclin cognitif  
Pas de différence entre groupes

IRM  
À 40 mois  
volume cérébral total  
Tous : diminué  
ttt intensif TA: atrophie+

→ Le ttt standard des diabétiques est suffisant  
Question pour les diabétiques découverte récente?

# Essais thérapeutiques en cours

## Analogues GLP-1

---

- Exendin-4 (NCT01255163): phase 2, MCI et MMSE > 20 (résultats attendus 2015)
- Liraglutide (NCT01469351): phase 2 early AD, amyloïd dépôt PIB (résultats attendus 2013)
- Liraglutide (NCT01843075): phase 2 early AD, tolérance et efficacité (résultats attendus 2016)



