

## Asociación entre temblor esencial y diabetes mellitus: estudio de casos y controles

### Association between Essential Tremor and Diabetes Mellitus. A Case-Control Study

Mauricio Rueda-Sánchez (1), Luis Alfonso Díaz-Martínez (2)

#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el temblor esencial es el temblor más común. No se ha descrito la asociación entre diabetes y temblor esencial. El objetivo de este estudio de casos y controles es documentar la asociación entre diabetes mellitus y temblor esencial.

**MÉTODOS:** se realizó un estudio de casos y controles en población clínica de pacientes incidentes con temblor esencial, pareados por edad y género, a quienes se les interrogó sobre antecedente de diabetes mellitus. Se determinó el OR mediante regresión logística condicionada.

**RESULTADOS:** se estudiaron 262 casos de temblor esencial y 262 controles. El antecedente de diabetes mellitus se encontró en 39 casos con temblor esencial y en 24 controles, lo que representa una asociación positiva entre los dos (OR 2,15, IC95% 1,05 a 4,41).

**DISCUSIÓN:** este estudio de casos y controles en una población clínica muestra que los pacientes con temblor esencial tienen dos veces más probabilidad de tener el antecedente de diabetes mellitus.

**PALABRAS CLAVES:** diabetes mellitus; temblor esencial; estudios de casos y controles; comorbilidad; razón de disparidad; factores de riesgo (DeCS).

#### SUMMARY

**INTRODUCTION:** the essential tremor is the most common tremor. It has not been described the association between diabetes and essential tremor. The objective of this case-control study is to document the association between diabetes mellitus and essential tremor.

**METHODS:** it was carried out a case-control study in incident patients of clinical population with essential tremor, paired by age and gender, who they were interrogated the antecedent of diabetes mellitus. The OR was determined by means of conditioned logistical regression.

**RESULTS:** 262 cases of essential tremor and 262 controls were studied. The antecedent of diabetes mellitus was in 39 cases with essential tremor and in 24 controls, with an OR 2.15 (95% CI 1.05 to 4.41).

**DISCUSSION:** This case-control study in a clinical population shows that the patients with essential tremor have 2 times more probability of having the antecedent of diabetes mellitus.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus; essential tremor; case-control studies; comorbidity; odds ratio; risk factors (MeSH).

(1) Centro Médico Clínica Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

(2) Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

El temblor esencial es el temblor más prevalente, con una prevalencia en la población general mayor de 65 años de 4,8% (1). Los tratamientos de primera línea para este temblor incluyen primidona y propanolol (2). Al momento de formular propanolol es importante considerar los efectos adversos, las interacciones medicamentosas y las comorbilidades del paciente; el propanolol tiene una contraindicación relativa para usarlo en pacientes con diabetes mellitus (3). De esta forma, es importante considerar la comorbilidad de diabetes mellitus y temblor esencial. Por otro lado, la diabetes mellitus se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (4). Sin embargo, no se ha informado de una asociación entre el temblor esencial y la diabetes mellitus.

El presente es un estudio de casos y controles en una población clínica, pareado por género y edad, diseñado con el objetivo de determinar la existencia de asociación entre diabetes mellitus y temblor esencial.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en población clínica que asistió por primera vez a la consulta externa en un consultorio especializado en neurología en el Centro Médico de la Clínica Bucaramanga, en la ciudad de Bucaramanga, Colombia. Se buscó comparar la frecuencia del antecedente de diabetes mellitus de los pacientes que consultaron por temblor esencial y la de los pacientes que consultaron por otra patología neurológica.

Se llevó a cabo un muestreo de casos y controles acumulativo, incluyendo a todos los pacientes con temblor esencial de diagnóstico nuevo que se atendieron entre enero del 2002 y abril del 2016, y al final del periodo se incluyeron los controles seleccionados al azar entre los pacientes atendidos en ese mismo periodo por una patología distinta. El diagnóstico clínico de temblor esencial se hizo de acuerdo con los criterios de la Sociedad de Trastornos de Movimientos (5).

Los controles fueron seleccionados dentro de la misma consulta a partir de pacientes que consultaron por una patología distinta. A cada caso se le buscó un control, con base individual, de igual sexo y edad, a partir de la base de datos de la consulta; se escogió el primer control que arrojara la búsqueda en un orden aleatorio que permitiera el emparejamiento.

Todos los participantes completaron una entrevista clínica, examen físico y examen neurológico. Tanto en casos como en controles se interrogó el antecedente de diabetes mellitus y el de hipertensión arterial.

Factores de confusión como el antecedente de ACV, la enfermedad de Alzheimer o las polineuropatías, en las cuales la diabetes es un factor de riesgo, fueron manejados

excluyéndolos, y de esta forma no es necesario incluirlos en el análisis. Las variables de confusión que no se pueden excluir, como edad y sexo, fueron manejadas por emparejamiento con los casos (6,7). En el análisis se incluyó la hipertensión arterial, aunque no se considera un factor de confusión, para evaluar un posible sesgo de selección con la presunción que debería tener una distribución similar entre casos y controles.

Se utilizó estadística descriptiva para calcular las proporciones y los promedios en cada grupo y se analizó la razón de disparidad (OR por sus siglas en inglés odds ratio) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) entre las parejas de casos y controles en cuanto al antecedente de diabetes e hipertensión arterial, mediante regresión logística condicional en Stata 14.1 (StataCorp, College Station, Estados Unidos, 2016), donde la fuerza de asociación se ajustó por el historial de hipertensión arterial.

El estudio es analítico de base observacional retrospectivo, por lo cual no se realizó ninguna intervención a los pacientes; se observaron los enunciados de la Declaración de Helsinki relativos a la investigación en seres humanos. Todos los pacientes tuvieron una consulta asistencial realizada por un neurólogo acreditado, a partir de la cual se hizo el diagnóstico de temblor esencial en los casos u otra patología neurológica en los controles. Ningún paciente recibió un beneficio adicional por participar en este estudio. El manejo de la información fue confidencial; se utilizaron números consecutivos para identificar el caso o control en la base de datos del estudio, y de esta forma se aseguró el anonimato del participante.

## RESULTADOS

Se incluyeron 262 pacientes con temblor esencial, 138 mujeres y 124 hombres; la edad de los pacientes osciló entre 15 y 91 años, con promedio de 64,31 años. Los 262 controles tenían la misma distribución por género que los casos, con un promedio de edad de 64,35 años. La tabla 1 muestra las variables demográficas y analizadas de los casos y controles. La tabla 2 muestra la distribución de las patologías por las cuales consultaron los controles.

El antecedente de diabetes mellitus se encontró en 39 (14,9%) casos con temblor esencial y en 24 (9,2%) pacientes control; esto representa un OR condicional de 2,15 (IC95% 1,05 a 4,41). El antecedente de hipertensión arterial se encontró en 92 (35,1%) casos y 89 (34,0%) controles, con un OR condicional de 0,80 (IC95% 0,48 a 1,34).

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra que los pacientes con temblor esencial tienen dos veces más probabilidad de tener el

**Tabla 1. Distribución de variables entre casos y controles y OR.**

	Casos	Controles	OR
Hombres <sup>1</sup>	124	124	
Mujeres <sup>1</sup>	138	138	
Edad <sup>2</sup>	64,31	64,35	
DM <sup>3</sup>	39 (14,9%)	24 (9,2%)	2,15 (IC95% 1,05 a 4,41) <sup>4</sup>
HTA <sup>3</sup>	92 (35,1%)	89 (34,0%)	0,80 (IC95% 0,48 a 1,34) <sup>4</sup>

1. Número de casos.

2. Años cumplidos.

3. Número de casos (porcentaje).

4. OR (Intervalo de confianza del 95%).

Fuente: original del estudio.

**Tabla 2. Distribución de patología entre los controles.**

Patología	n
Cefalea	89
Trastornos del movimiento	34
Epilepsia	23
Trastornos del equilibrio y vértigo	22
Trastornos afectivos	21
Neurología periférica	20
Otros	13
Dolor	11
Trastornos del sueño	10
Demencia y encefalopatías	7
Síncope	5
Trauma craneano	4
Mielopatía	3
Total	262

Fuente: original del estudio.

antecedente de diabetes mellitus. La evidencia de asociación entre diabetes mellitus y temblor esencial está soportada por el hallazgo de un OR condicional significativo de 2,15 en este estudio de casos y controles pareados por edad y sexo en una población clínica.

El temblor esencial ha sido asociado con factores genéticos (8) y se ha sospechado que los factores ambientales tienen alguna influencia (9,10), incluyendo la exposición a harmano (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) (11,12), plomo (13,14), pesticidas (15), trabajo agrícola (16) y etanol

(9). Dentro de nuestro conocimiento, la asociación con diabetes mellitus no había sido informada previamente. En la población general, los individuos con diabetes sin parkinsonismo tienen puntuaciones más altas en la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), al igual que los individuos con temblor esencial (17); sin embargo, no se conoce si esta mayor puntuación entre los individuos con diabetes mellitus se deba a la posible coexistencia de un temblor esencial o enfermedad de Parkinson.

El inicio insidioso, curso gradual y progresivo, mayor prevalencia e incidencia con la edad avanzada, y el compromiso selectivo de las células de Purkinje con pérdida de neuronas, sugieren que el temblor esencial es una enfermedad neurodegenerativa (18). Adicionalmente, se ha sugerido una asociación entre el temblor esencial y enfermedades neurodegenerativas (19), incluyendo a las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. Por otro lado, la diabetes mellitus es un factor de riesgo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (4,20) y la enfermedad de Parkinson (21-23). El presente estudio aporta evidencia de una asociación entre diabetes mellitus y temblor esencial que, de confirmarse, sugiere que la diabetes mellitus y el estrés metabólico asociado a este trastorno son factores de riesgo modificables del temblor esencial. Asimismo, este hallazgo podría orientar a terapias neuroprotectoras (24,25).

Además de orientar hacia un factor de riesgo de temblor esencial, el hallazgo de este estudio llama la atención sobre considerar la comorbilidad de diabetes mellitus al momento de formular un plan de tratamiento del temblor esencial. El propranolol es una medicación de primera elección en el tratamiento del temblor esencial (2,26) pero tiene una contraindicación relativa en diabetes mellitus; los  $\beta$ -bloqueadores incrementan el riesgo de diabetes nueva y deben usarse con precaución en diabetes dependiente de insulina debido a que pueden empeorar la intolerancia a la glucosa, enmascarar los síntomas de hipoglicemia, prolongar la recuperación de la hipoglicemia o incrementar la magnitud de la respuesta hipertensiva a la hipoglicemia (3).

El resultado de este estudio de casos y controles basado en una población clínica podría estar sesgado por variables de confusión, pero la estrategia del emparejamiento por edad y género, además de exclusión de controles con patología que compartieran a la diabetes mellitus como factor de riesgo, hacen que la probabilidad de este sesgo se reduzca al mínimo. La evaluación retrospectiva de la exposición (diabetes mellitus) podría ocasionar un sesgo de información debido a que al recolectar la información sobre el antecedente de diabetes se pudo poner un mayor interés y eficiencia en la búsqueda de información en los casos respecto a lo que se haría entre los controles. Sin embargo, la valoración de los pacientes se hace de manera estandarizada, incluyendo el interrogatorio de todos los

antecedentes personales; esto se puede verificar con el hecho de que no se encontró asociación entre temblor esencial y el antecedente de hipertensión arterial, por lo cual pensamos que este sesgo no fue significativo.

En conclusión, este estudio muestra una asociación entre diabetes mellitus y temblor esencial que tiene implicaciones potenciales en la etiología, modificación

del riesgo, prevención y tratamiento del temblor esencial. Este resultado se debe confirmar en estudios basados en población general.

### Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Romero JP, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. The NEDICES study: recent advances in the understanding of the epidemiology of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2012;2: Disponible en: <http://tremorjournal.org/article/view/70>.
2. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Ondo WG, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64:2008-20.
3. Frishman WH, Saunders E.  $\beta$ -Adrenergic blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):649-53.
4. Li J, Cesari M, Liu F, Dong B, Vellas B. Effects of diabetes mellitus on cognitive decline in patients with Alzheimer disease: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2017;41(1):114-9.
5. Deuschl G, Bain P, Brin M; Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord*. 1998; 13(Supl. 3):2-23.
6. Keogh RH, Cox DR. Introduction to case-control studies. En Keogh RH, Cox DR, editors. *Case-control studies*. Cambridge University Press; 2014. p. 8-30.
7. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(2):79-83.
8. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130:1456-64.
9. Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008;31:139-49.
10. Lucchini RG, Hashim D. Tremor secondary to neurotoxic exposure: mercury, lead, solvents, pesticides. En Lotti M, BNlecker MI, editores. *Handbook of clinical neurology*, vol. 131 (3rd series). Occupational Neurology. Elsevier BV; 2015. p. 241-9.
11. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, Parides M. Elevation of blood  $\beta$ -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002;59:1940-4.
12. Louis ED, Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmane concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology*. 2005;65:391-6.
13. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Slavkovich V, Graziano JH, Carroll S, Todd A. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1707-11.
14. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1564-8.
15. Louis ED, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Santella RM, Wolff MS. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: a case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology*. 2006;27:579-86.
16. Jiménez-Jiménez FJ, de Toledo-Heras M, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Arévalo-Serrano J, Ballesteros-Barranco A, Puertas I, Jabbour-Wadiah T, Barcenilla B. Environmental risk factors for essential tremor. *Eur Neurol*. 2007;58:106-13.
17. Keezer MR, Wolfson C, Postuma RB. Age, gender, comorbidity, and the MDS-UPDRS: results from a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):222-7.
18. Louis ED. Essential tremors. A family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009;66(10):1202-8.
19. LaRoia H, Louis ED. Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence? *Neuroepidemiology*. 2011;37:1-10.
20. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a review. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2 Supl. 1):S144-9.
21. Yang Y-W, Hsieh T-F, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Chiang J-H, Li T-C, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5921.
22. Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T. Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3549.
23. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2012;2. Disponible en: <http://tremorjournal.org/article/view/75>.
24. McClean PL, Gault VA, Harriott P, Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: A link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2010;630(1-3):158-62.
25. Duffy AM, Hölscher C. The incretin analogue D-Ala2GIP reduces plaque load, astrogliosis and oxidative stress in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2013;228:294-300.
26. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: Choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(12):821-8.