

# **Metformin Güncelleme**

## **Beyin Fonksiyonuna Etkileri**

**Prof.Dr.Mustafa Araz**

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Endokrinoloji BD**

# Diyabet ve Demans

- Tüm dünyada yaşam süresinin artışına bağlı olarak diyabet ve demans prevalansı artmaktadır.
  - Tip 2 diyabet; kognitif fonksiyonlarda azalma (hafif kognitif azalma=mild cognitive impairment) ve demans riskinde artışla ilişkilidir.
  - Tip 2 diyabette demans riski 1.5-3 kat artmıştır.

# Demans Nedenleri

- **Alzheimer hastalığı (%60-80)**
- **Vasküler demans**
- **Lewy cisimcikli demans**
- **Frontotemporal demans**

# Diyabet ve Demans

- **Hiperglisemi**
- **Hipoglisemi (akut ve reküran)**
- **Hiperinsülinemi**
- **İnsülin direnci**
- **İnsülinin santral etkileri**
  - Hiperinsülinemi, İnsülin eksikliği ve beyin insülin direnci
  - Beta amiloid peptidlerde artış ve beta amiloid peptid yıkımında azalma
- **İnflamasyon**
- **Glikozillenmiş proteinler**
- **Vasküler hastalık**
- **Endotel disfonksiyonu**
- **Dislipidemi**
- **Depresyon**
- **Genetik yatkınlık**

# Demans ve Hiperглиsemi

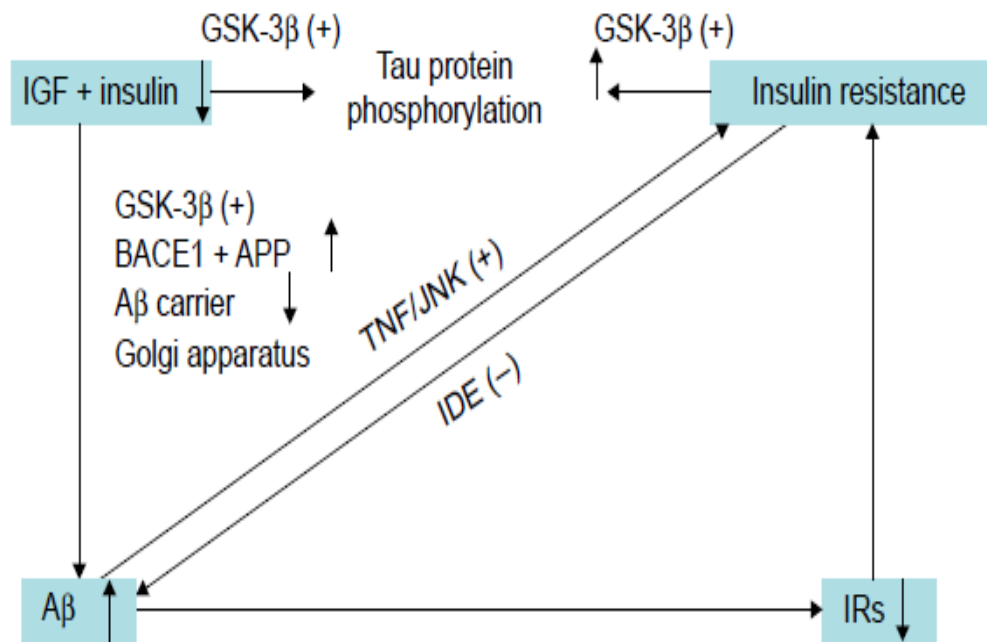
- **Adult Changes of Thought Study**
  - **Diyabeti olan ve olmayan grupta yüksek ortalama glukoz düzeyleri demans gelişimiyle ilişkili**
    - *Crane PK. N Engl J Med 2013;369:540-8*
- **Baltimore Longitudinal Study of Aging**
  - **22 yıllık takip süresinde Alzheimer beyin markerleri (beta amiloid) ile insülin direnci ve glukoz intoleransı arasında anlamlı korelasyon yok**
    - *Thambisetty M. JAMA Neurol 2013;70:1167-72*

# Hiperinsülinemi kognitif fonksiyonlardaki azalmayı hızlandırıyor mu?

- **Hiperinsülinemi olan bireylerde Alzheimer hastalığı riski yüksek.**
  - *Peila R. Neurology 2004;63:228-33*
  - *Luchsinger JA. Neurology 2004;63:1187-92*
- **Yüksek C-peptid düzeyleri hem diyabetik hem non-diyabetik popülasyonda kötü kognitif fonksiyon ile ilişkili**
  - *Okereke OI. Neuroepidemiology 2010;34:200-7*

# Alzheimer Hastalığı “insülin-resistent brain state”mi (tip 3 diyabet)?

## Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi



**Figure 1** Overview of the role of insulin resistance and insulin deficiency in the pathology of Alzheimer's disease.

**Abbreviations:** BACE1,  $\beta$ -site amyloidogenic cleavage of precursor protein-cleaving enzyme 1; GSK-3 $\beta$ , glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ; IDE, insulin-degrading enzyme; IRs, insulin receptor substrates; TNF, tumor necrosis factor; JNK, c-Jun N-terminal kinase; APP, amyloid precursor protein; A $\beta$ , amyloid- $\beta$ ; IGF, insulin growth factor.

# Alzheimer hastalığında insülin direnci ve eksikliği önemli bir tedavi hedefi olabilir

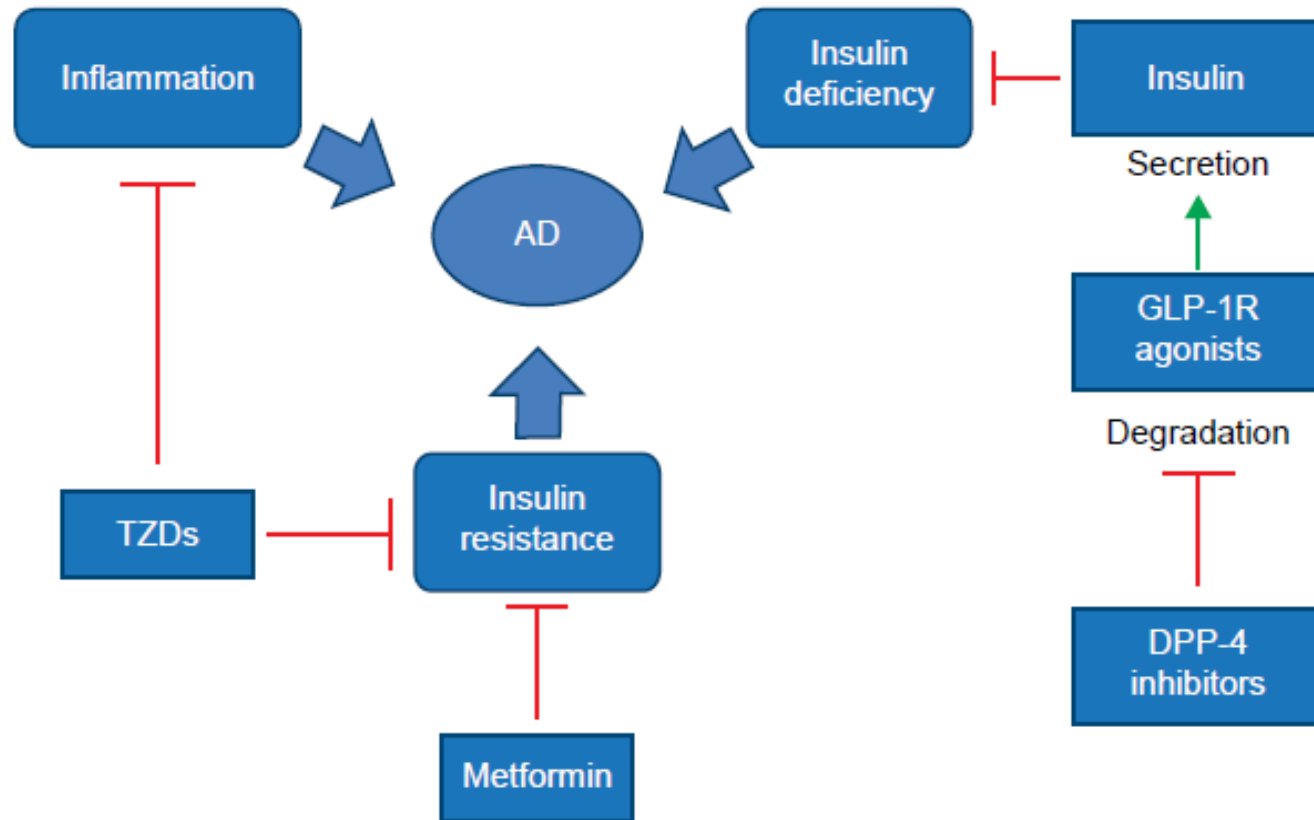


Figure 3 Possible mechanisms of antidiabetic drugs in the treatment of AD.

Notes: The red line represents inhibition. The green line represents promotion.

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; TZDs, thiazolidinediones; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor.



# Metforminin Pleotropik Etkileri

- Lipid metabolizmasında iyileşme
- Endotel fonksiyonunda iyileşme
- Anjiyoprotektif etki
- Nöroprotektif etki?

# Metformin ile deneysel alıřmalarda n6roprotektif etki

- Pimer n6ronlarda apoptotik h6cre 6l6m6n6 6nl6yor.
  - *El-Mir MY. J Mol Neurosci 2008;34:77-87*
- Oksijen-glukoz yoksunluğuna bağlı n6ronal hasarı iyileştiriyor.
  - *Mielke JG. Neuroscience 2006;143:165-73*
- Sıçan hippokampal dentat girusunda h6cre proliferasyonu ve n6roblast farklılaşmasındaki azalmayı normalleştiriyor.
  - *Hwang IK. Neurochem Res 2010;35:645-50*
- İns6lin direnci h6cre k6lt6r6 modelinde (Neuro-2a) n6ronal ins6lin direncini iyileştiriyor ve Alzheimer benzeri değişiklikleri 6nl6yor
  - *Gupta A. Neuropharmacology 2011;60:910-20.*
- Farelerde kognitif fonksiyonları iyileştiriyor.
  - *Chen F. Neuropharmacology 2016;101:123-36.*

# Metformin ile deneysel çalışmalarda nöroprotektif etki

- Pimer nöronlarda apoptotik hücre ölümünü önlüyor.
  - *El-Mir MY. J Mol Neurosci 2008;34:77-87*
- Oksijen-glukoz yoksunluğuna bağlı nöronal hasarı iyileştiriyor.
  - *Mielke JG. Neuroscience 2006;143:165-73*

## Metformin Facilitates Amyloid- $\beta$ Generation by $\beta$ - and $\gamma$ -Secretases via Autophagy Activation

*Son SM. J Alzheimer Dis 2016;51:1197-208*

- İnsülin direnci hücre kültürü modelinde (neuro-2a) nöronal insülin direncini iyileştiriyor ve Alzheimer benzeri değişiklikleri önlüyor
  - *Gupta A. Neuropharmacology 2011;60:910-20.*
- Farelerde kognitif fonksiyonları iyileştiriyor.
  - *Chen F. Neuropharmacology 2016;101:123-36.*

# **Metformin Klinik Çalışmalar**

**Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin**

- **Tayvan, 800.000 tip 2 diyabetik hasta**
- **Demans riskinde 2.4 kat artış**
  - **Metformin monoterapisi ile %24 azalma**

## **Metformin Cuts Dementia Risk in Type 2 Diabetes**

- **14.891 hastalık tip 2 diyabet kohortu, yeni kullanıcı, sadece monoterapi alanlar dahil**
  - **5 yıllık takip**
  - **Metformin başlanan hastalarda demans riski;**
    - **sulfonilüre kullananlara göre %21,**
    - **TZD kullananlara göre %23,**
- daha düşük**

# Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes

- Singapore Longitudinal Aging Study,
- Prospektif , 4-6 yıl takip
- Metformin kullanan 204, kullanmayan 161 hasta
- Metformin ile kognitif bozulmada %51 azalma
- En düşük risk 6 yıldan fazla kullananlarda:  
OR:0.30, %95 CI 0.11-0.80

# Metformin Linked to Lower Neurodegenerative Disease Risk

- Retrospektif longitudinal çalışma,
- 6046 tip 2 diyabetik hasta, 5.3 yıl takip
- 100 hasta-yılı başına bir veya daha fazla nörodejeneratif hastalık gelişme düzeltilmiş insidansı
  - Hiç metformin kullanmamışlarda 2.08
- Metformin kullanan grupta kullanmayan gruba göre
  - Demans ta %43
  - Alzheimer hastalığında %77
  - Parkinson hastalığında % 62 azalma
- Metformin kullananlarda yalnızca 2 yıldan sonra istatistiksel anlamlı koruma



## **Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Case–Control Study**

- **The United Kingdom-based General Practice Database**
- **Metformin veya başka antidiyabetik ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığı (AH) gelişme riski**
- **7086 tip 2 diyabetik hasta**
- **60 veya daha fazla kez metformin reçete edilen hastalarda AH riskinde %70 artış; reçete sayısında artışla ilişkili değil.**

## **Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin**

- **Australia Primary Research in Memory Study**
- **Metformin kullanan 126, kullanmayan 1228 tip 2 diyabetik hasta**
- **Metformin kullananların kognitif performansı kullanmayanlara göre 2.23 kat daha kötü**
  - **Serum B12 vitamini düzeyine göre düzeltildikten sonra OR:1.75, p=0.158**

# **Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus**

- **Başlangıçta kognitif disfonksiyon olmayan tip 2 diyabetik hastalarda metformin ile kognitif fonksiyonlarda %48 azalma (p=0.05)**

# Metformin Use Linked to Increased Dementia, Parkinson's Risk in Patients With Diabetes

- Taiwan kohort çalışması
- Tip 2 diyabetik 9300 hasta (4651 metformin reçetelenen, 4651 reçetelenmeyen)
- 12 yıllık takip

Sonlanım	Düzeltilmiş HR (%95 CI)
Demans	2.27 (1.66-3.07)
Alzheimer hastalığı	1.66 (1.35-2.04)
Vasküler demans	2.13 /1.20-3.79)
Parkinson hastalığı	2.30 (1.25-4.22)

- Öz. Metformin kullanımı: >300 gün ve >240 g



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Experimental Cell Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yexcr](http://www.elsevier.com/locate/yexcr)

## Research article

# Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction

Ming-Chang Chiang<sup>a,\*</sup>, Yi-Chuan Cheng<sup>b</sup>, Shiang-Jiuun Chen<sup>c</sup>, Chia-Hui Yen<sup>d</sup>, Rong-Nan Huang<sup>e</sup><sup>a</sup> Department of Life Science, College of Science and Engineering, Fu Jen Catholic University, New Taipei City 242, Taiwan<sup>b</sup> Graduate Institute of Biomedical Sciences, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan<sup>c</sup> Department of Life Science and Institute of Ecology and Evolutionary Biology, College of Life Science, National Taiwan University, Taipei 106, Taiwan<sup>d</sup> Department of International Business, Ming Chuan University, Taipei 111, Taiwan<sup>e</sup> Department of Entomology and Research Center for Plant-Medicine, National Taiwan University, Taipei 106, Taiwan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 26 May 2016

Received in revised form

15 August 2016

Accepted 17 August 2016

Available online 21 August 2016

## Keywords:

AMPK

PGC1 $\alpha$ 

Mitochondrial function

hNSCs

A $\beta$ 

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the general consequence of dementia and is diagnostic neuropathology by the accumulation of amyloid-beta (A $\beta$ ) protein aggregates, which are thought to promote mitochondrial dysfunction processes leading to neurodegeneration. AMP-activated protein kinase (AMPK), a critical regulator of energy homeostasis and a major player in lipid and glucose metabolism, is potentially implied in the mitochondrial deficiency of AD. Metformin, one of the widespread used anti-metabolic disease drugs, use its actions in part by stimulation of AMPK. While the mechanisms of AD are well established, the neuronal roles for AMPK in AD are still not well understood. In the present study, human neural stem cells (hNSCs) exposed to A $\beta$  had significantly reduced cell viability, which correlated with decreased AMPK, neuroprotective genes (Bcl-2 and CREB) and mitochondria associated genes (PGC1 $\alpha$ , NRF-1 and Tfam) expressions, as well as increased activation of caspase 3/9 activity and cytosolic cytochrome c. Co-treatment with metformin distinct abolished the A $\beta$ -caused actions in hNSCs. Metformin also significantly rescued hNSCs from A $\beta$ -mediated mitochondrial deficiency (lower D-loop level, mitochondrial mass, maximal respiratory function, COX activity, and mitochondrial membrane potential). Importantly, co-treatment with metformin significantly restored fragmented mitochondria to almost normal morphology in the hNSCs with A $\beta$ . These findings extend our understanding of the central role of AMPK in A $\beta$ -related neuronal impairment. Thus, a better understanding of AMPK might assist in both the recognition of its critical effects and the implementation of new therapeutic strategies in the treatment of AD.

# Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: A Meta-Analysis

- 6 çalışma, 544093 hasta

Demans insidansı riskinde

- Kombine RR: 0.78 (%95 CI 0.64-0.95, p=0.015)
- Metformin: 0.79 (%95 CI 0.62-1.01, p=0.064)
- TZD: 0.75 (%95 CI 0.56-1.00, p=0.050)

İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar demansa karşı koruyucu olabilirler.

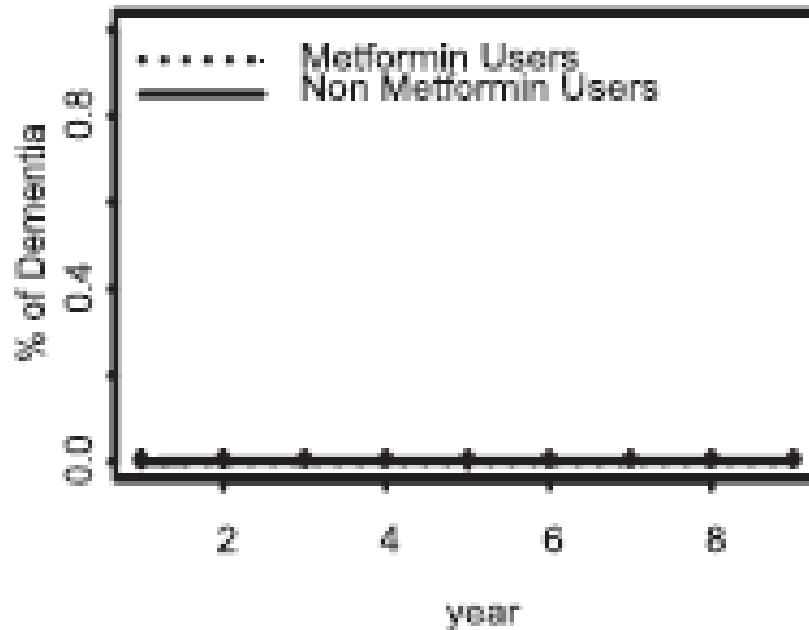


## Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes



Chen-Pin Wang <sup>a,b,\*</sup>, Carlos Lorenzo <sup>c</sup>, Samy L. Habib <sup>b,d</sup>, Booil Jo <sup>e</sup>, Sara E. Espinoza <sup>b,c,f</sup>

### 41204 tip 2 diyabetik hasta



**Demans riskinde  
%0.14 azalma**

# Sonuç

- Deneysel ve hayvan çalışmalarında metforminin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir.
- Klinik çalışmalarda kognitif fonksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkisi ise değişken bulunmuştur.
- Metforminin kognitif fonksiyonlar üzerine çelişkili etkileri olası B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir.
- Metforminin nörodejeneratif hastalık riski üzerine etkisinin araştırılacağı geniş kapsamlı prospektif kohort çalışmalarına gerek vardır.



**Teşekkür ederim**



**M.ARAZ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

