



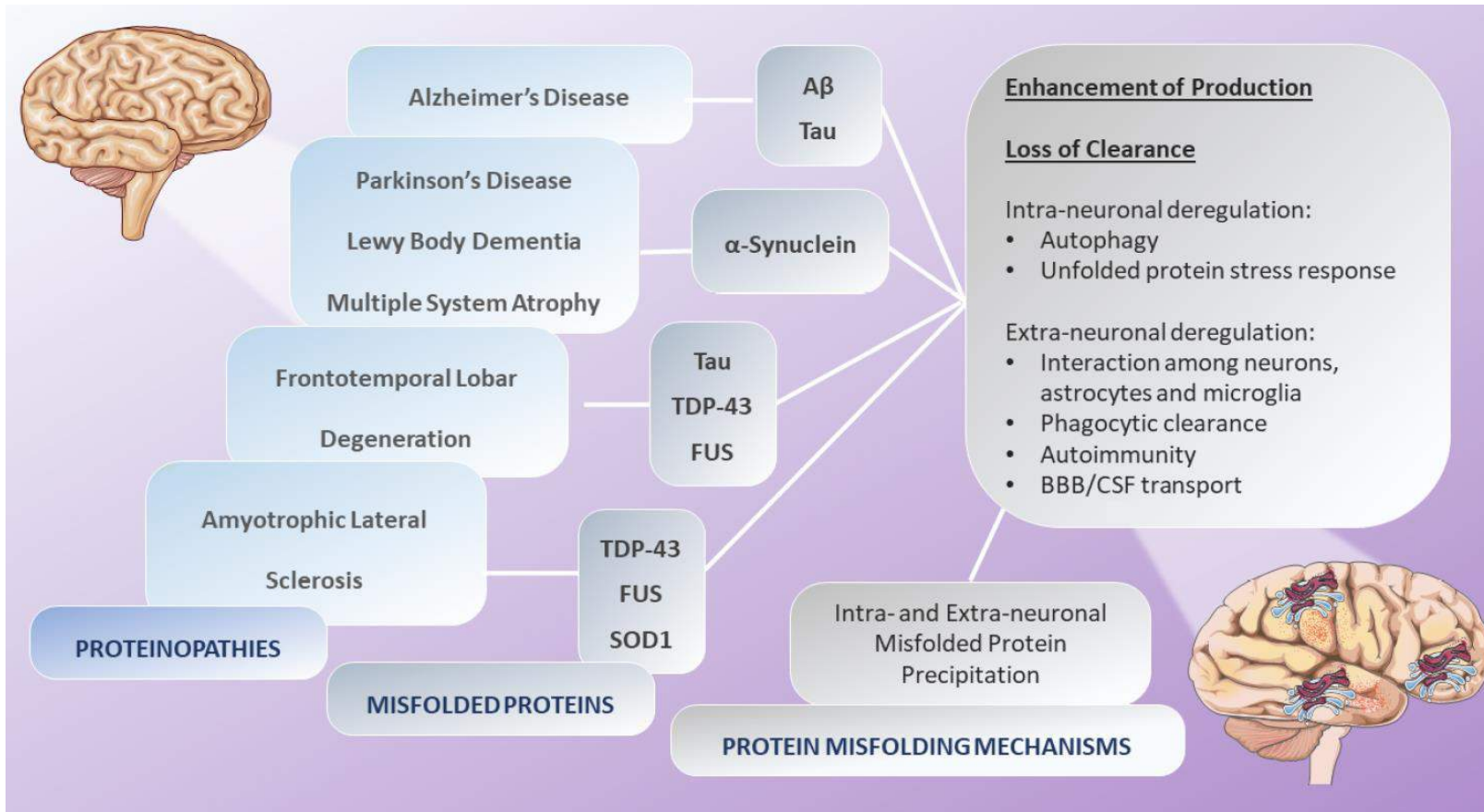
Diyabette Dejeneratif Beyin Hastalıkları

Dr. Alev SELEK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nörodejeneratif Hastalıklar

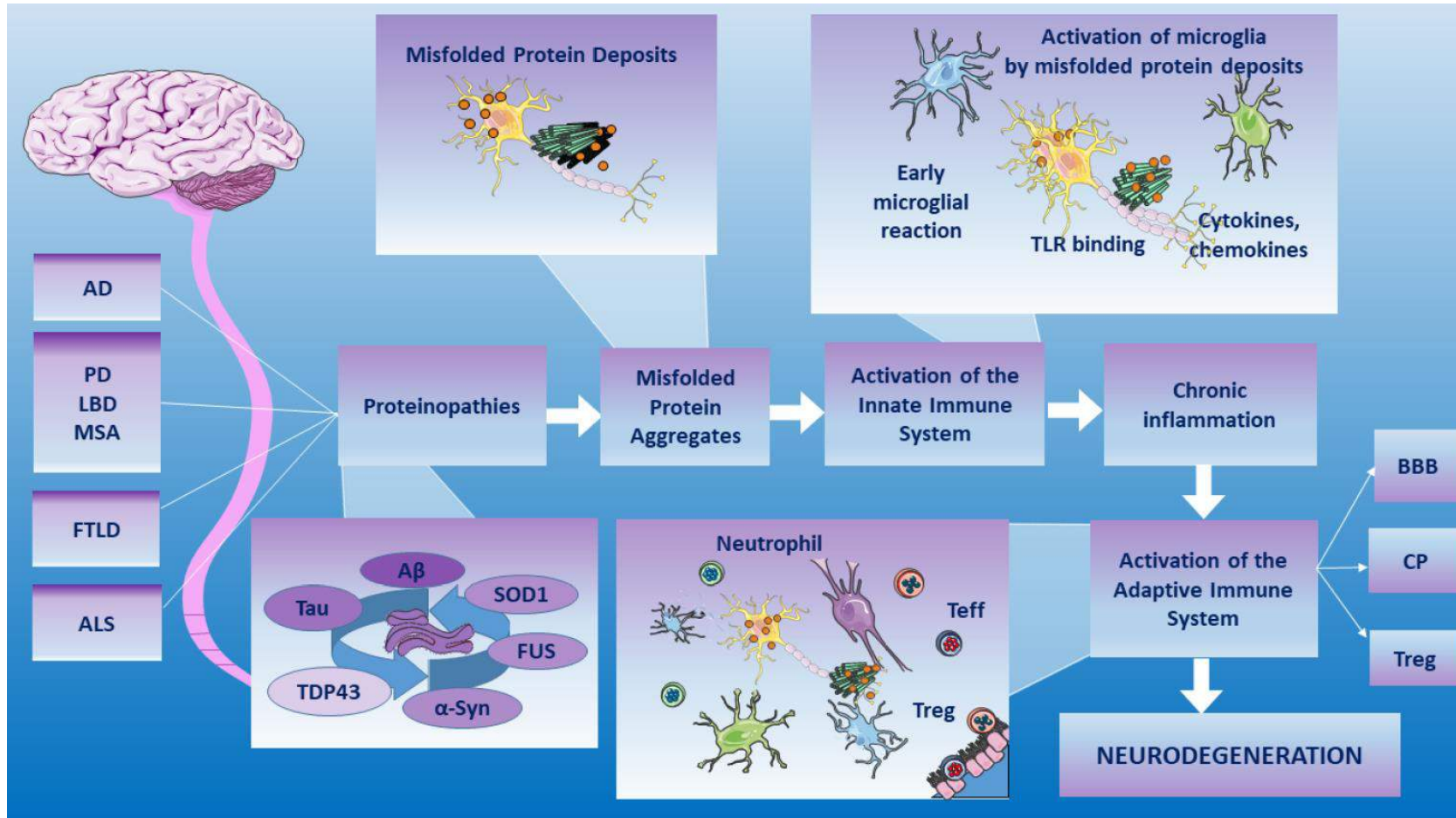
- Nörodejeneratif hastalık (NDH) tanımı, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile karakterize bir grup hastalığı tarif etmek için kullanılan genel bir tanımdır.
- Dejenerasyon, kalıtsal faktörler, çevresel etkiler, yaşlanma, genetik yatkınlıkla ya da bunların kombinasyonu ile ortaya çıkabilir.



- Nörodejeneratif hastalıklar oldukça geniş bir yelpazede görülebilir.
- Klinik olarak sınıflamak güçtür, altta yatan patogenetik özelliklere göre sınıflanabilir.

Nörodejeneratif Hastalıklar

- Patolojik olarak; Hirano, Lewy, Pick cisimcikleri ve nörofibriler yumaklar gibi bir dizi hücre-içi birikim mevcuttur. Bu birikimler çeşitli mutasyonlar sonucu yanlış katlanan atipik proteinler ile oluşur.
- Bu patolojiye ek olarak inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz ve mitokondrial disfonksiyon da süreçte rol oynar.



Başlıca mekanizmalar, amiloid prekursor protein bozuklukları , taupatiler, synnukleinopatiler ve poliglutamin hastalıklarıdır.

Nörodejeneratif Hastalıklar

- Klinikte; motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, kognitif bozulmalar gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır.
- Bu hastalıklardan, en sık görülen Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) genel olarak ileri yaşta bulgu verirken, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Huntington hastalığı (HH) erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir

Diyabet ve Nörodejeneratif Hastalıklar

- Ne sıklıkta görülür?
- Patofizyolojik ilişki nasıldır?
- Hastalıkların seyri nasıl etkilenir?
- Tedavi etkileşimleri nasıldır?

Alzheimer Hastalığı



Alzheimer Hastalığı

Alzheimer ilişkili demans;

- Hafif kognitif bozukluk
- Vasküler demans
- Lewy cisimcikli demans
- Frontotemporal demans

Klinik

- Bellek bozukluğu
- Dikkat ve yürütücü işlevlerde
- Düşünce, davranış ve dil
- Görsel-uzamsal işlevlerde
....bozukluk

Diyabet ve Alzheimer

- Diyabetik hastalarda AH riski x1.3-3 artar.
- AH kohortlarında DM insidansı %20 civarındadır.
- AH ve DM ilişkisi
 - Hiperglisemi
 - Hipoglisemi
 - Ortak patogeneze;
 - İnsülin aracılı
 - Kronik inflamasyon
 - Endotel disfonksiyonu

Hiperglisemi ve Alzheimer

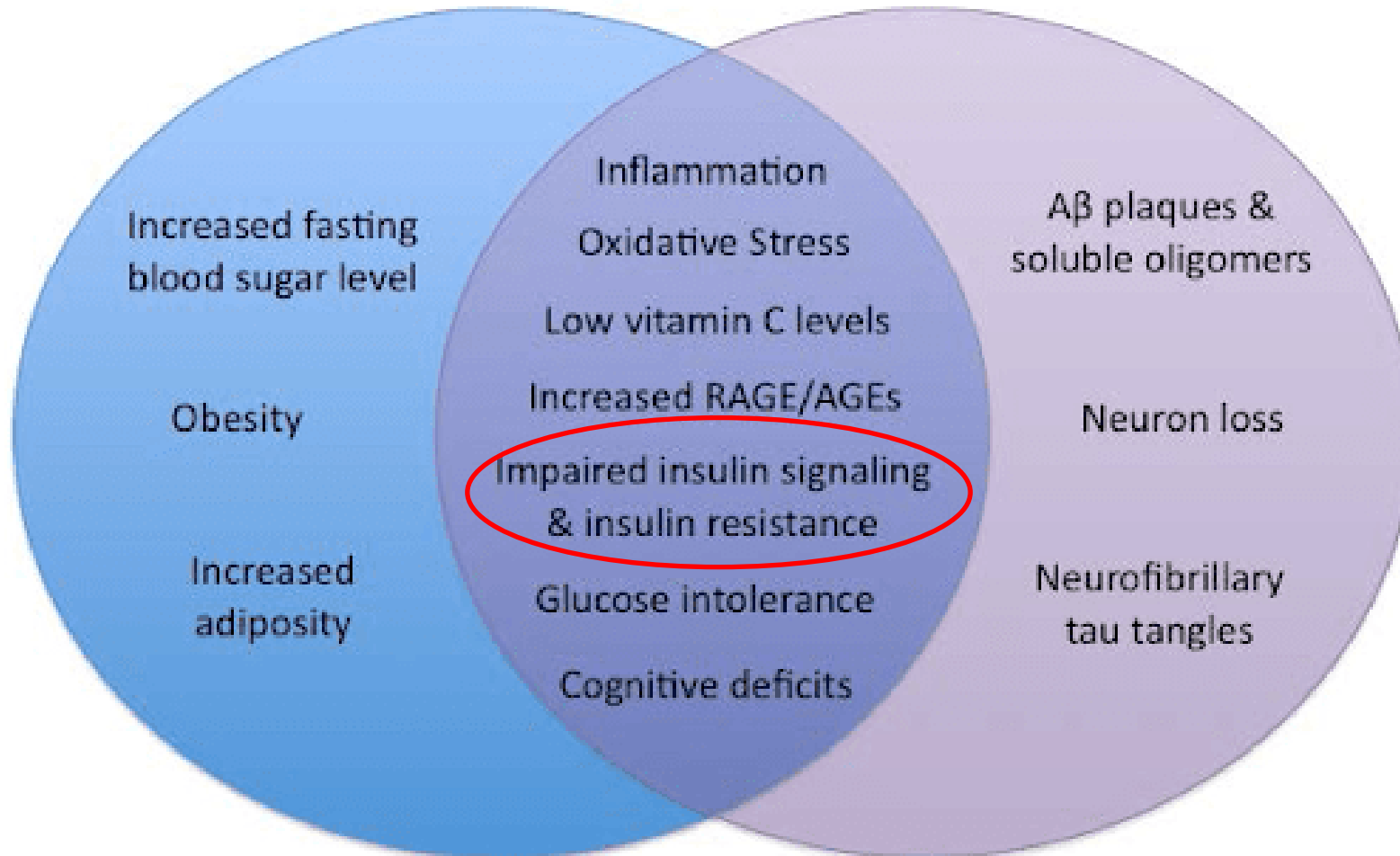
- Bilişsel bozukluk için bağımsız risk faktörüdür.
- Akut hiperglisemi hipokampusda A β agregasyonunu arttırır.
- Aşırı glikozillenmiş son ürünler (AGE) ve oksidatif stresi takiben A β agregasyonu ve sinir hasarı oluşur.
- RAGE, aynı zamanda A β için de reseptördür ve vasküler hasara neden olur.
- Ozmotik stres kan beyin bariyerine zarar verir ve toksik maddelere maruziyet artar.

Hipoglisemi ve Alzheimer

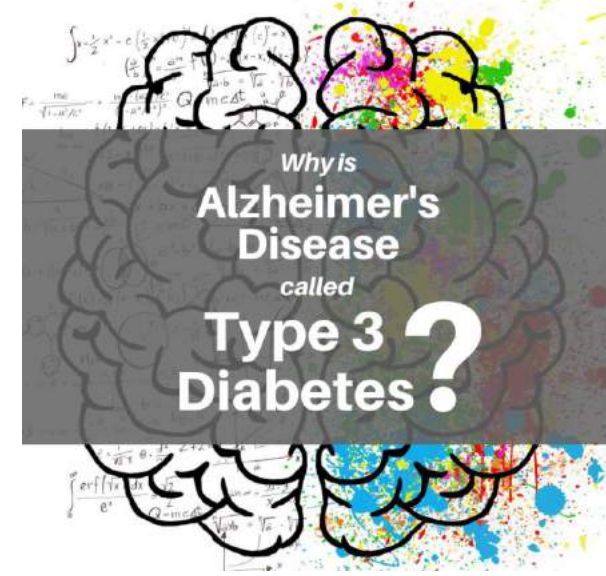
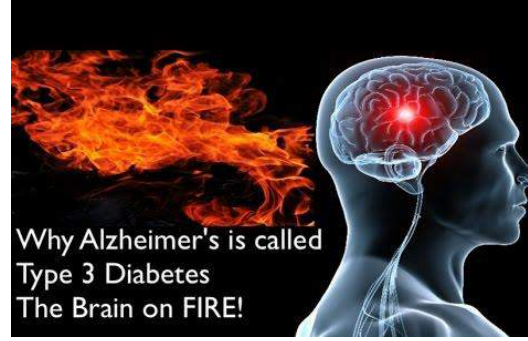
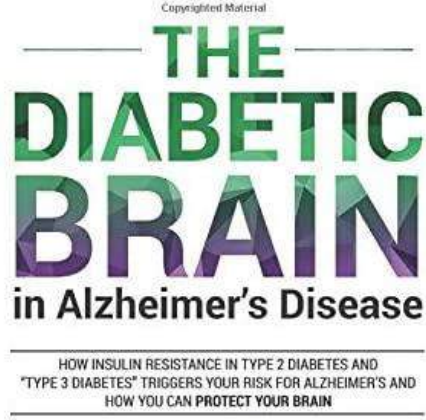
- T2DM hastalarında hipoglisemi, kognitif disfonksiyon ve demans ile ilişkilidir,
- Akut hipoglisemide A β oluşumunda artış görülür, fakat uzun süreli persistan hafif hipoglisemide bu etki çok daha belirgindir.
- Hipoglisemi nedenli artmış AD riski, yaşta arttıkça yükselir.

Ortak Patogenez

Type 2 Diabetes \rightleftharpoons Alzheimer's Disease



Alzheimer Hastalığı



- Alzheimer hastalığının nöroendokrin bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir.
- Tip 3 diyabet terimi; beyinde oluşan insülin direnci, eksikliği ve sinyalizasyon kusurunu yansıtır

Beyin ve İnsülin



- İnsülin KBB'ni geçer, ayrıca beyinde endojen olarak da üretilir.
- IR'leri hipokampus ve serebral korteks glial hücrelerinde yaygın eksprese edilir.
- Nöronlardaki enerji metabolizmasını düzenlemesi nöronal sağ kalım üzerinde önemli etki yapar
- MAP kinaz üzerinden apoptozis inhibisyonuna neden olur.

Beyin ve İnsülin



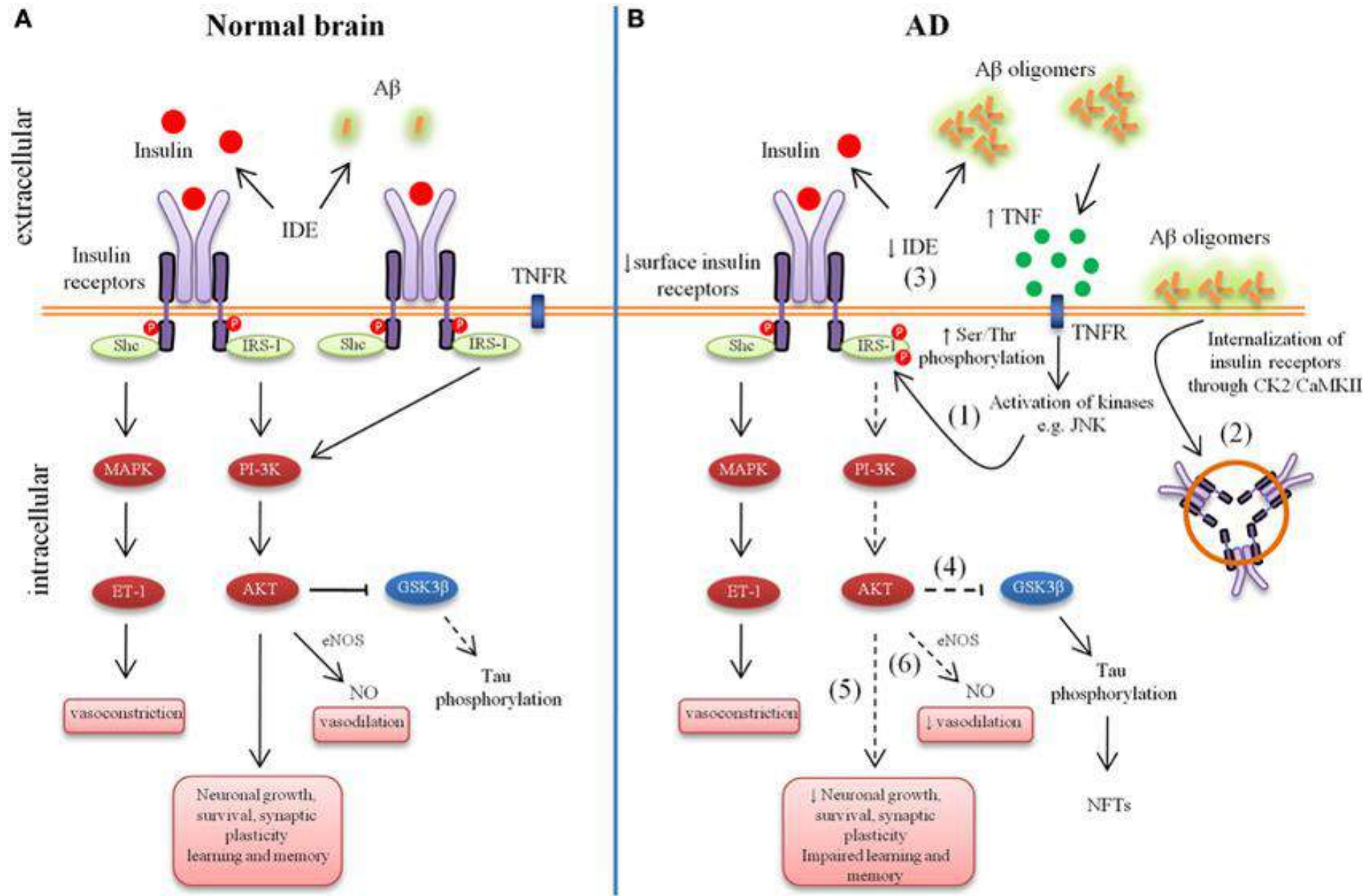
- İnsülin diğeri etkisi hücre içi iskeletin fosforilasyon yolu ile regüle edilmesidir.
- $A\beta$ nın hücre dışına çıkmasını ve insülin degrade edici enzim aktivasyonu ile $A\beta$ peptidi de indirgenmesini sağlar.
- Nörotransmitter salımı ve sinaptik modülasyon yaparak öğrenme ve uzun süreli bellek etkilerini oluşturmaktadır.

Alzheimer Hastalığı ve İnsülin

- Postmortem çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde insülin, insülin reseptörü, IGF-1 ve 2 ile insülin m-RNA düzeylerinde azalma bildirilmiştir.
- BOS'a streptozin verilmiş deney hayvanlarında insülin yapan nöronal sistemi tahrip ettiği, böylece beyin volümünde azalmaya ve bellekte bozulmaya neden olduğu gösterilmiş, insülin verilmesi ile kognitif fonk. iyileşmiştir.
- İnsülin kullanan inme hastalarında daha hızlı kognitif ve motor becerilerde düzelme izlenmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve İnsülin

- AH'da insülin sinyalizasyon yolağında bozulma ve IR'de azalma ile “**beyin insülin direnci**” gelişir;
 - Besin cevabının regülasyonu bozulur
 - Kognitif ve mood disfonksiyonu görülür
 - Nörodejenerasyon gelişir
 - Amiloid prokürsör protein artışına ve A β birikimine zemin hazırlar.
 - Kronik inflamasyona neden olur



Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein

Ivan Martinez-Valbuena ^{1 2 3}, Rafael Valenti-Azcarate ^{1 2 4}, Irene Amat-Villegas ^{2 5},
Irene Marcilla ^{1 2}, Gloria Marti-Andres ^{2 6}, Maria-Cristina Caballero ^{2 5}, Mario Riverol ^{2 6},
María-Teresa Tuñón ⁵, Paul E Fraser ³, María-Rosario Luquin ^{7 8 9}

- DM ve normal nörolojik fonksiyonlu hastalarda
- DM olmayan AD,PD,LCD hastalarında
Pankreas dokusunda $A\beta$, α -synuclein, amylin ve tau depozitleri sağlıklı bireylerden çok daha fazla saptanmıştır.

Alzheimer Hastalığı ve DM tedavisi

- Hiperglisemi, hipoglisemi, insülin direnci ve artmış HbA1c düzeyleri AD riski ve daha kötü kognitif fonksiyonlar ile ilişkili.
- İyi glisemik kontrol ve YTD'ne uyum AD seyrinde önemli.
- Patofizyolojik yollar nedeniyle antidiyabetik tedavi rejiminin seçiminde nörodejeneratif hastalıklar önem kazanacak gibi görülmekte..

Metformin

> J Alzheimers Dis. 2014;41(1):61-8. doi: 10.3233/JAD-131901.

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

- Prospektif , 4-6 yıl takip, Metformin + 204, - 161 hasta
- Metformin ile kognitif bozulmada %51 azalma, en düşük risk 6 yıldan fazla kullananlarda

> J Clin Endocrinol Metab. 2020 Apr 1;105(4):dgz234. doi: 10.1210/clinem/dgz234.

Metformin and Risk of Alzheimer's Disease Among Community-Dwelling People With Diabetes: A National Case-Control Study

- 6046 tip 2 diyabetik hasta, 5.3 yıl takip
- Alzheimer hastalığında %77, Parkinson hastalığında % 62 azalma, >2 yıl kullanım koruyucu

Metforminin kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, bu etkinin gösterilmediği sonuçlar da bildirilmiştir. Çelişkili sonuçlar B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir.

Pioglitazon

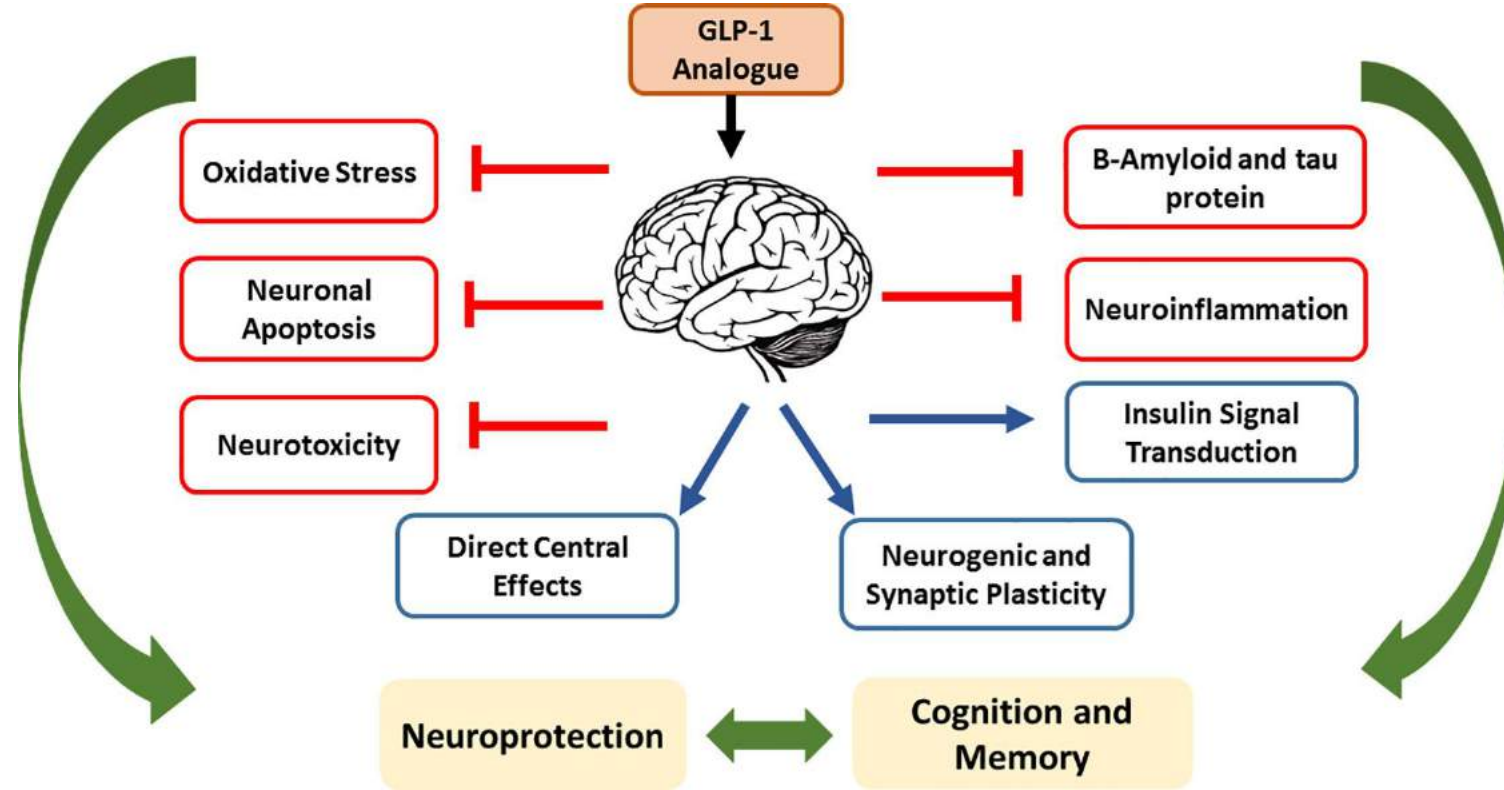
- Pioglitazon ile diyabetik hastalarda (15-30mg) yapılan 3 klinik çalışmada, kognitif fonksiyonları düzelttiği gösterilmiş.
- Non-diyabetik hastalarda (45mg) yapılan çalışmalarda, kognitif fonksiyonlar üzerine etki gösterilememiş.
- Serebral kan akımında artış saptanmış fakat A β düzeylerinde azalma gösterilememiş, stabil seyretmiş.

GLP-1 mimetics and cognition.

Yaribeygi H, Rashidy-Pour A, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A.

Life Sci. 2021 Jan 1;264:118645. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118645. Epub 2020 Oct 26.

GLP-1 Analogları



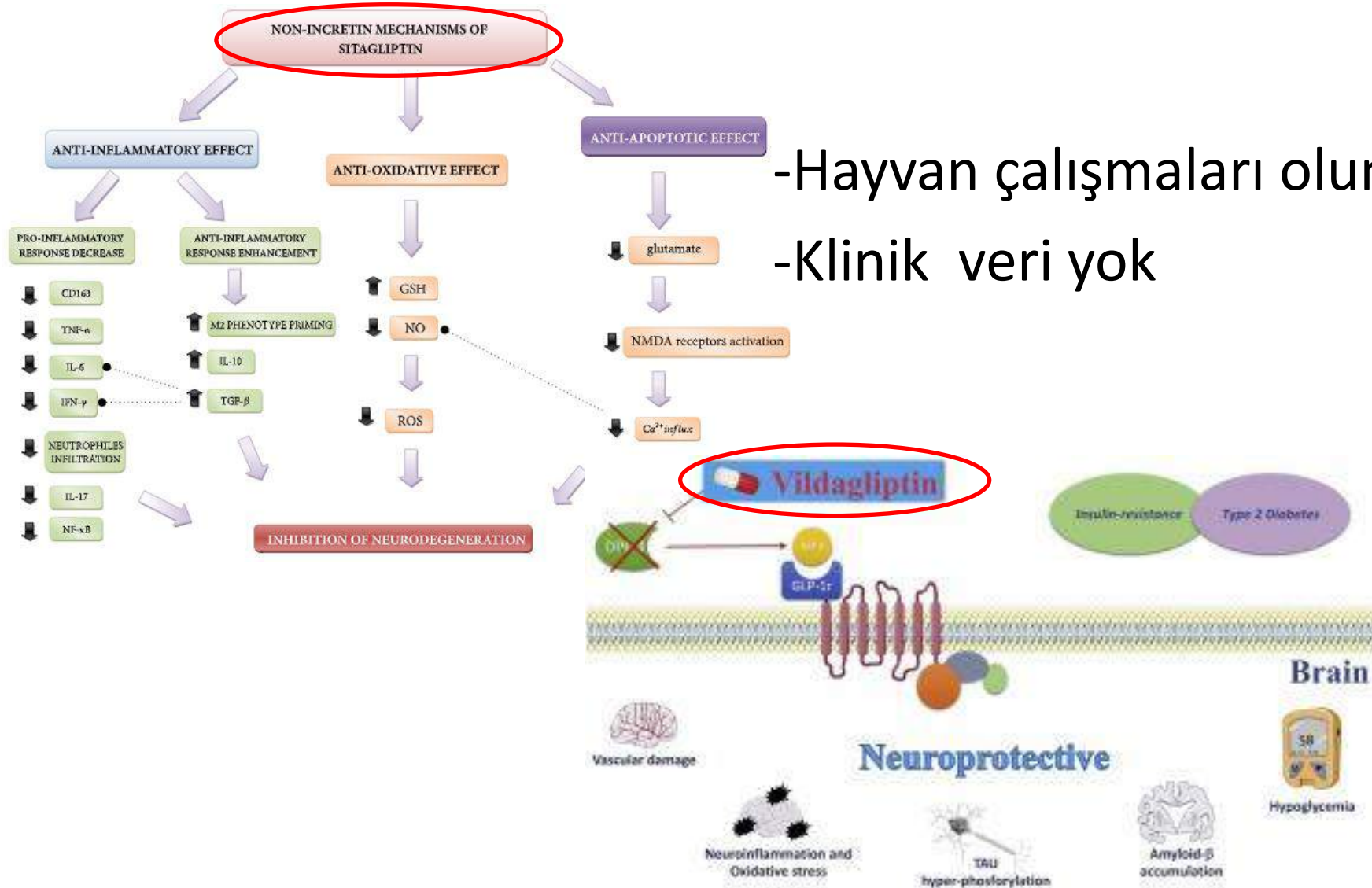
Kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili 8 mekanizma üzerine olumlu etkilerin gösterildiği 21 çalışma...

Glp-1 Analogları

4 klinik çalışma, sonuçlar tartışmalı, yeni çalışmalar geliyor...

Participants	Results
106 patients with T2DM	Patients with cognitive dysfunctions had lower serum GLP-1 levels than to normal individuals
40 patients with T2DM	Liraglutide (1.8 mg/day/3 weeks) slowdown the progress of cognitive dysfunction
20 patients with T2DM	Liraglutide (0.6 to 1.8 mg/day/6 months) had no significant effects on A β plaque levels
20 obese patients with schizophrenia	Exenatide (once weekly/3 months) had no significant effects on cognitive functions

DPP4 İnhibitörleri

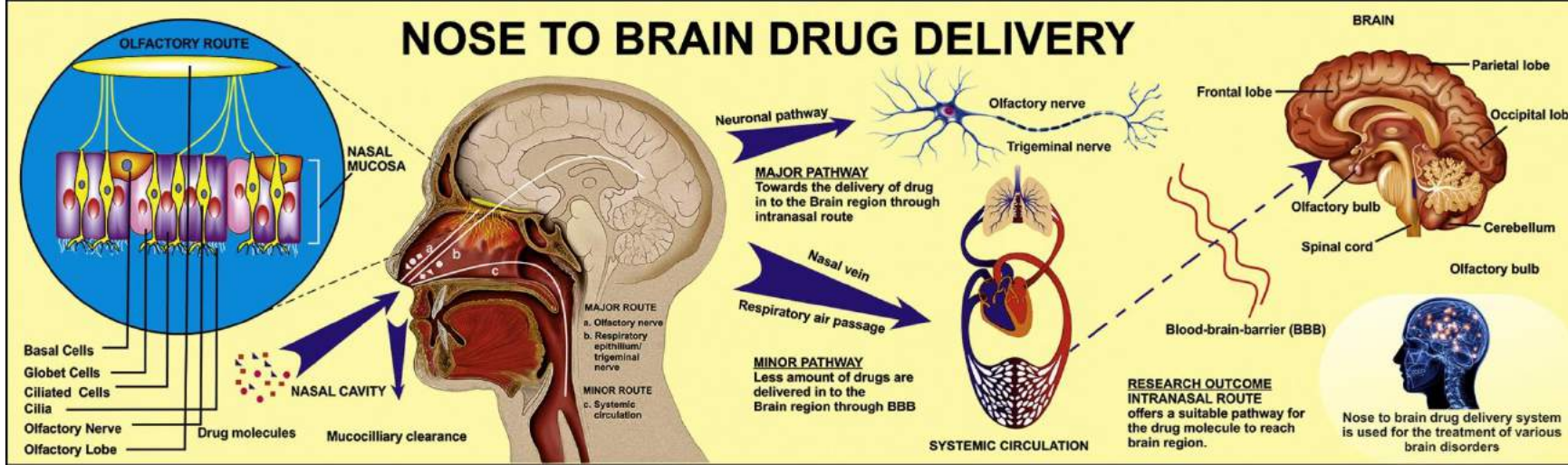


-Hayvan çalışmaları olumlu
-Klinik veri yok

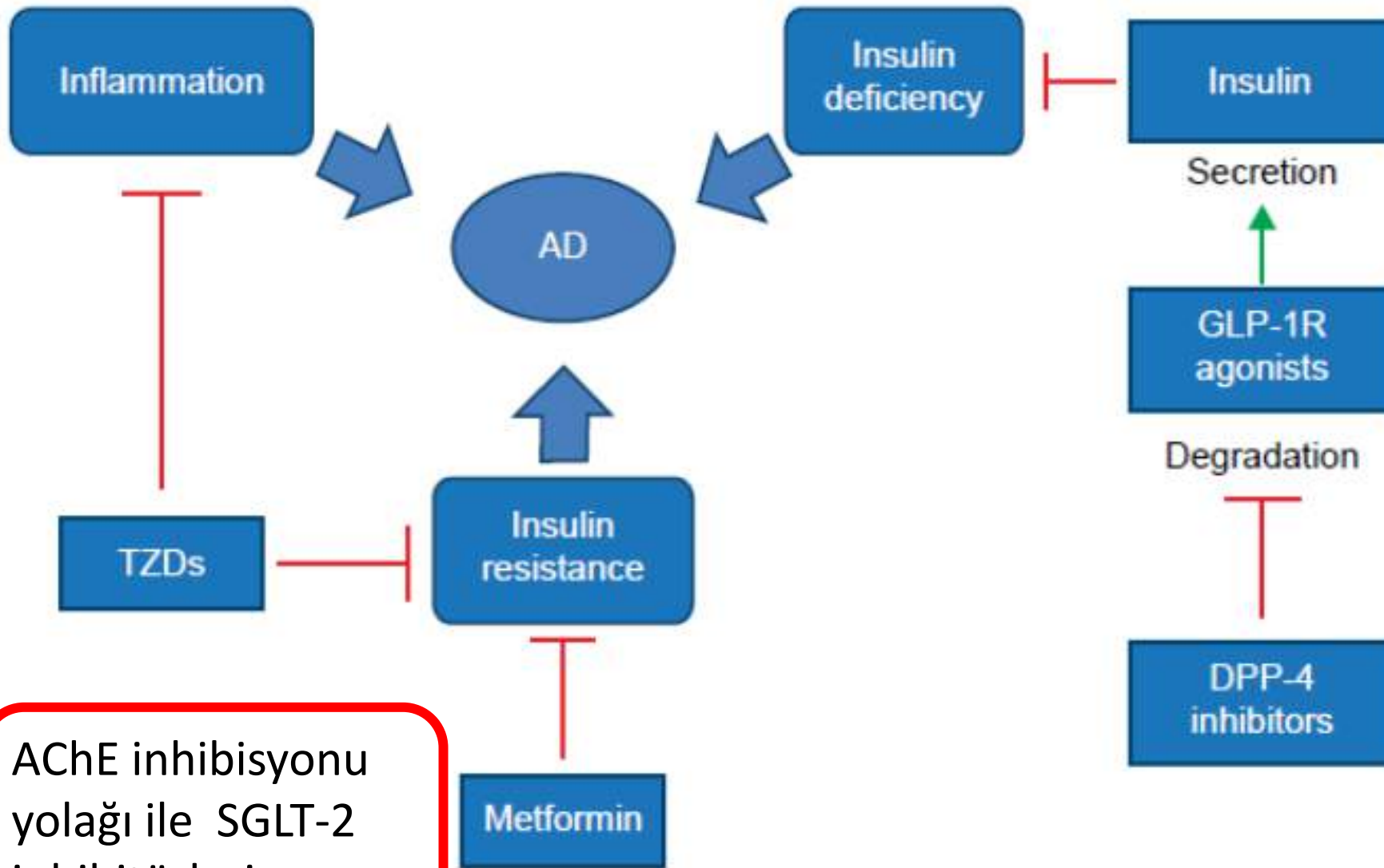
SGLT-2 İnhibitörleri

- AHnda acetylcholinesteraz (AChE) önemli bir tedavi hedefidir.
- SGLT-2 ve AChE'in ilişki olduğu gösterilmiştir.
- Dual SGLT-2/AChE inhibisyonu ile canagliflozin ve dapagliflozinin kognitif fonksiyonlarda iyileşmeye neden olabileceği öngörülmektedir.
- Bu iki SGLT-2 inhibitörü ile çalışmalar devam etmektedir.

İnsülin

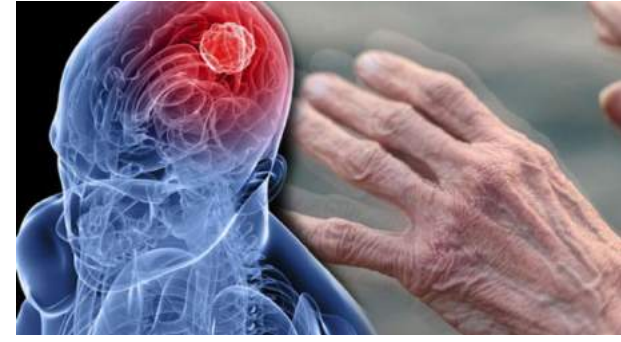


- İntranazal insülin detemir, aspart, glulisin ve regüler insülin ile 2000'li yıllardan beri çalışmalar yapılmakta fakat sonuçlar çelişkili
- Klinik uygulamaya sokacak kesin kanıtlar yok



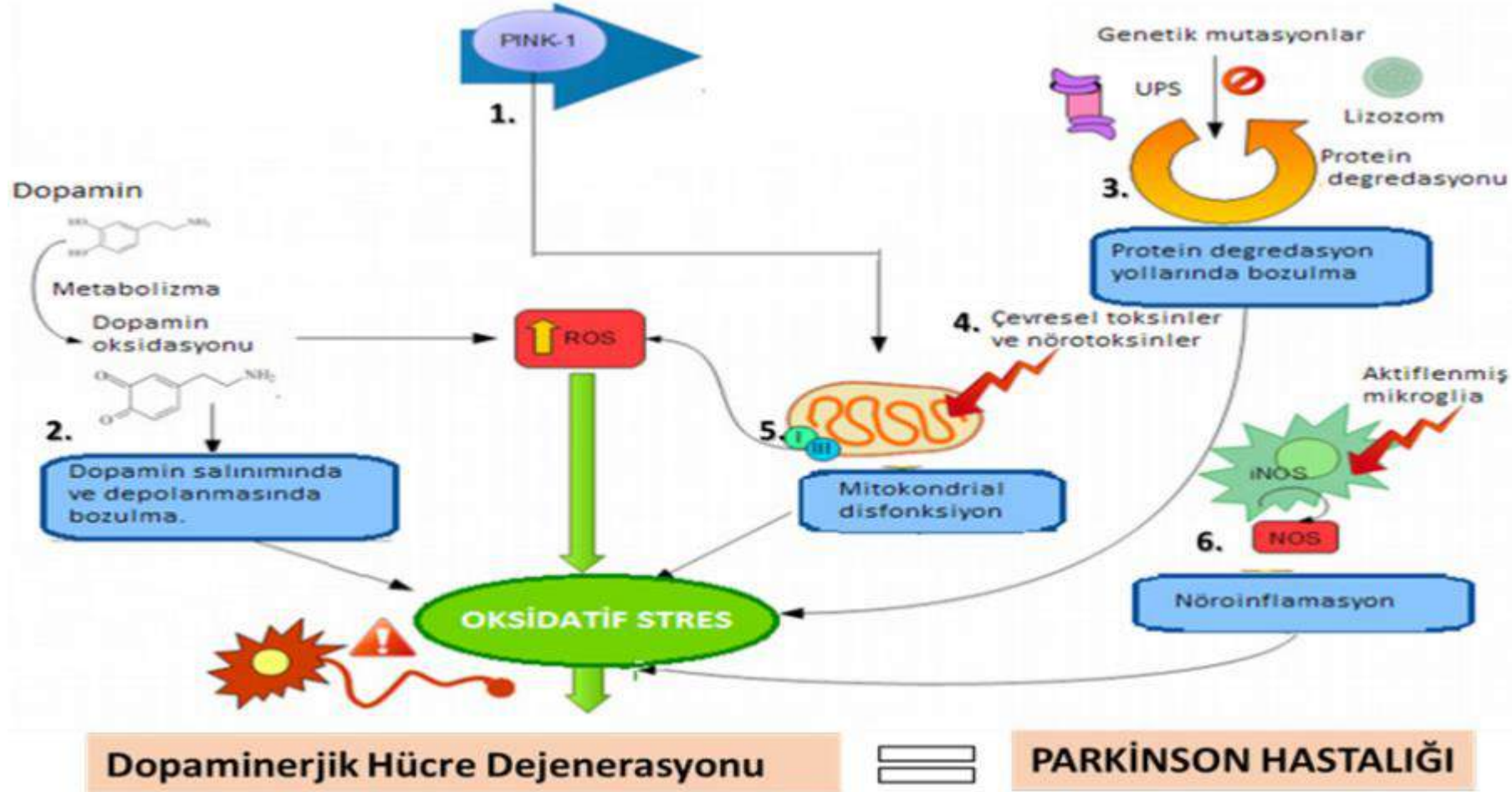
AChE inhibisyonu
yolağı ile SGLT-2
inhibitörleri

Parkinson Hastalığı



- Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlar ve beyin sapı pigmentli nöronlarında dopaminerjik hücre kaybı ve Lewy cisimciklerinin depolanması ile oluşan dejeneratif bir süreçtir.
- Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral refleks bozukluğudur.
- 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'ini etkiler.

Parkinson Hastalığı Patogenez



Parkinson Hastalığı ve Diyabet

- Geniş popülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğunda, DM tanılı hastalarda PH riski 1.3-1.6 kat artmış bulunmuştur.
- Uzun hastalık süresi, ileri yaş, kadın cinsiyet, glisemik disregülasyon ve Tip 2 DM tanısı Tip 1 DM'e göre PH riskini daha da arttırmaktadır.
- AH ve DM ilişkili patogenetik mekanizmaların dışında PH'da GLUT3'de de azalma gösterilmiştir.

Parkinson Hastalığı ve Diyabet

PH olanlarda DM varlığı;

- Motor ve kognitif işlevlerde daha hızlı bozulma
- Striatal dopamin transporter bağlanmasında azalma ve SSS da artmış tau proteini ile ilişkili

PH olmayan diyabetik bireylerde;

- Sağlıklı bireylere göre SSS da azalmış striatal dopamin transporter bağlanması ve artmış tau proteini saptanmıştır. *Ortak yolak???*

Parkinson Hastalığı ve Diyabet

PH'da DM varlığında klinik;

- Düşme sıklığında artış
- Tekerlikli sandalye bağımlılığında artış
- Bakım evinde yaşamada artış
- Yaşam süresinde azalma
- Disabilite ve ölümdede 3 kat artış saptanmış

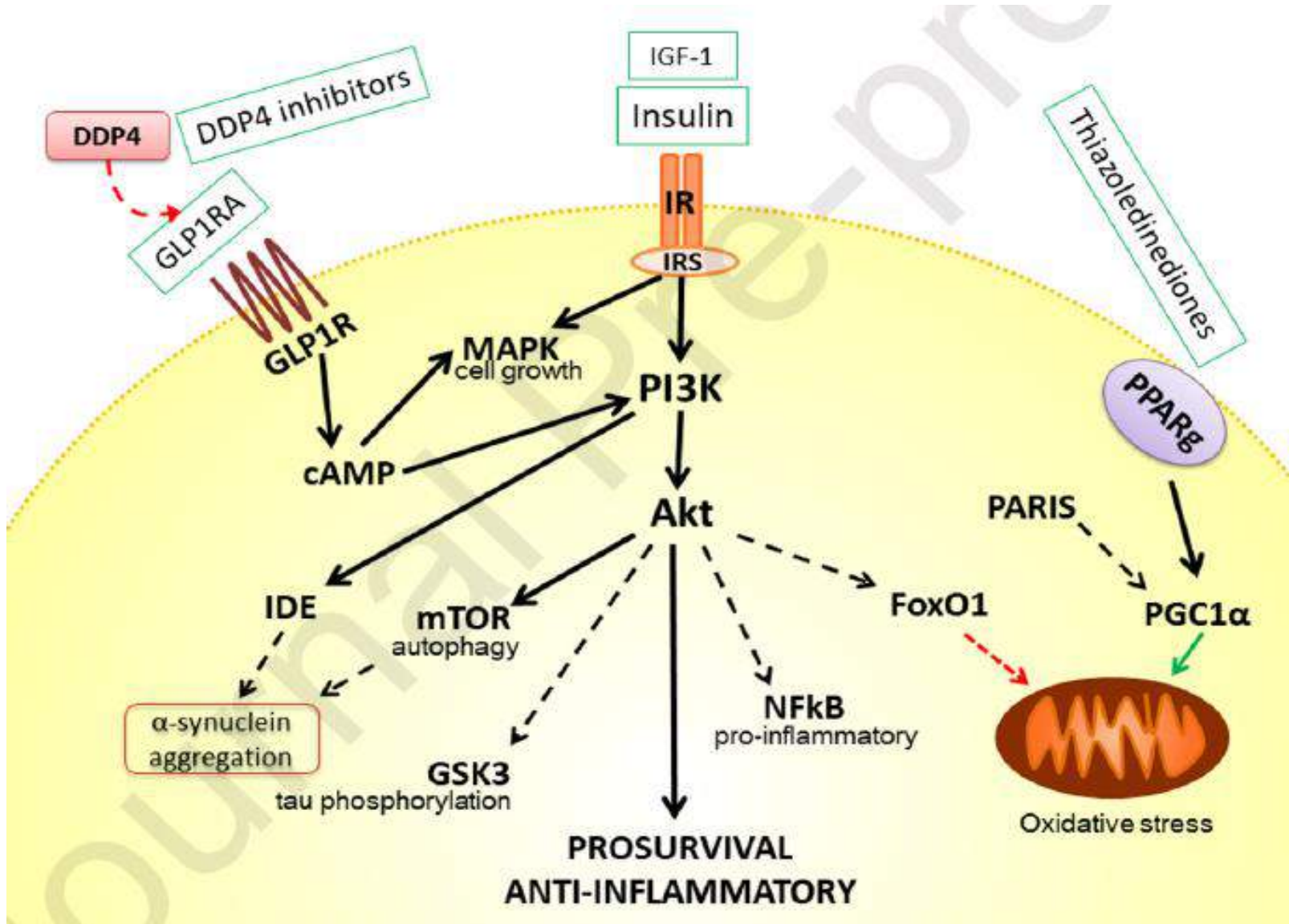
Fakat;

- Vasküler patoloji, α -synuclein yükü ve Lewy patoloji düzeylerinde fark saptanmamış

Dopamin ve Diyabet

- Pankreas β hücrelerinde insülin ile birlikte dopamin salınımı da olur
- β hücrelerindeki D2 reseptörleri ile insülin salınımı kontrol edilir;
 - Dopamin azlığı inkretin yolak üzerinden insülin salınımını uyarır.
 - Artmış dopamin GLP-1 inhibisyonu ile insülin düzeylerinde azalmaya neden olur.

Parkinson Hastalığı ve DM tedavisi



Parkinson Hastalığı ve DM tedavisi

- **Metformin**
 - Birçok hayvan modelinde nöroprotektif etki gösterilmiş
 - 2 gözlemsel insan çalışmasında PD insidansında ve kognitif fonksiyon bozukluğu riskinde artış saptanmış
- **Pioglitazon**
 - 5 insan çalışması, 4'ünde PD insidansında azalma saptanırken birinde fark saptanmamış
- **SGLT-2 inhibitörleri** – veri yok
- **Nazal insülin**
 - Tek hayvan modeli çalışması; nöroproteksiyon gösterilmiş

Parkinson Hastalığı ve DM tedavisi

- **Glp-1 Analogları**

- Exenatid ile 7 insan çalışması; Motor ve mood semptomlarında iyileşme, kognitif performansta artış ve tremor dominant genç hastalarda daha iyi sonuçlar saptanmış
- Liraglutid, lixisenatid ve semaglutid ile hayvan çalışmaları olumlu sonuçlanmış

- **DPP4 İnhibitörleri**

- Sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin ile insan çalışmalarında PD insidansında azalma

Huntington Hastalığı



- Otozomal dominant geçiş gösteren kore ve/veya distoni gibi motor bulgular, psikiyatrik bozukluk, progresif seyirli demans ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır
- Dördüncü kromozomun kısa kolunda bulunan IT15 geni huntington proteininin kodlar. HH'da, bu proteinde, normalden fazla CAG tekrar dizisi artışı söz konusudur. Bozuk katlanma ve agregasyon sonucu nöronal hasar meydana gelir.

Huntington Hastalığı ve Diyabet

- Genetik tabanlı bu hastalıkta gerçek DM insidansı bilinmemekte ama artmış sıklık tanımlanmamıştır.
- Premanifest HH da (tek çalışma) DM hastaların %2'sinde saptanmıştır.
- Tip 2 DM hastalarında HH'nin manifest hale gelmesinin, non-DM ve Tip 1 DM olan hastalara göre daha erken olduğu belirtilmiştir.

Huntington Hastalığı ve Diyabet

- Monozigot ikiz bir vakada DM tanısı olanda HH'nın 7 yıl önce klinik verdiği bildirilmiş.
- Glisemik parametreler ve HH ilişkisi verisi yok.
- Postmortem pankreas çalışmalarında hücre ölümü, amiloid birikimi yada inkülizyon cisimciği, İHK paternlerinde değişiklik saptanmamış
- DM; HH için bir neden değil, artmış glikozilasyon ile hızlandırıcı bir faktör olabilir.

Huntington Hastalığı ve Diyabet

	Motor coordination	Life span
Glibenclamide	No modification	No modification
Rosiglitazone	No modification	No modification
Metformin	Partial improvement	Increased 20.1% in males
Exenatide	Significant improvement	Increased 18% in males
GLP-1-Tf	Partial improvement	Increased 17% in males
Insulin	Reduced	No modification

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

- Tipik bir alt ve üst motor nöron hastalığıdır, birinci ve ikinci motor nöronlarda oluşan ilerleyici ve dejeneratif süreç ile ölüme neden olur.
- Vakaların %20-50'sinde kognitif işlev bozukluğu görülür.
- Ölüm, hastalığın başlangıcından 2-3 yıl sonra solunum yetmezliğine bağlıdır.
- İnsidansı 1,4/100 000, Türkiye'de 6000-8000 ALS hastası olduğu düşünülmektedir.

ALS ve Diyabet

- Birçok coğrafi bölgeden yapılan çalışmalarda genel kanı, tip 2 DM ve ALS arasında ters bir ilişki olduğu ve diyabetin ALS den koruyucu olduğu yönündedir.
- Tip 1 DM için az sayıda çalışmada benzer sonuçlar vardır.
- DM'un koruyucu rolü 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha belirgindir.
- Genetik çalışmalarda DM ile ortak bir yolak saptanmamıştır.

ALS ve Diyabet

- Çalışmaların bir çoğunda, DM veya glisemik parametreler ile hastalık progresyonu ve survi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Patofizyolojik ilişkinin enerji homeostazı olabileceği düşünülmektedir.
- ALS'li hastaların 50%'sinde hipermetabolizm artmış enerji harcanması görülür. Glukoz ve lipid kullanımında artış saptanmıştır. Bu nedenle DM koruyucu olabilir.

ALS ve Diyabet tedavisi

- ALS tedavisinde ek olarak kullanılan Pioglitazon ile faz 2 çalışmada, sağ kalımda fayda gösterilememiştir.
- Metformin ile hayvan deneyinde sağ kalımda fayda gösterilememesinin yanında doz bağımlı negatif etki saptanmıştır.



Sonuç olarak....

- En sık görülen NDH olan Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, DM ile ciddi nedensel ilişki içindedir.
- HH ve ALS için veriler yetersizdir.
- Antidiyabetik ilaçların kognitif fonksiyonlar ve demans üzerine olumlu etkilerini gösteren kanıtlar artmaktadır.
- Yakın gelecekte, diyabet tedavi seçimini yönlendiren KBH ve KVH mevcudiyeti gibi nörodejeneratif hastalık varlığı da tedavi kılavuzlarında yer alabilir.



Güzel anıları hatırlamak dileğiyle...

