



## Metformina ed Alzheimer

**Data** 18 dicembre 2009  
**Categoria** neurologia

La Metformina Può Aumentare le Proteine dell'Alzheimer se Usata da Sola

Evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali suggeriscono un legame tra il diabete tipo 2 e la malattia di Alzheimer.

Un nuovo studio sulla metformina suggerisce che sarebbe proprio uno dei farmaci antidiabetici più utilizzati al mondo ad essere responsabile di questo legame, soprattutto quando usato da solo. (La metformina è il farmaco antidiabetico più popolare negli USA ed il primo dei due antidiabetici orali - insieme alla glibenclamide - nella Lista dei Farmaci Essenziali della World Health Organization. Nel 2006, sono state fatti 35 milioni di prescrizioni per metformina generica negli Stati Uniti).

A supportare tale ipotesi sono i risultati dello studio di Yaomin Chen, del Burnham Institute for Medical Research, La Jolla, California, e colleghi, che riportano sul volume del 10 Marzo del Proceedings of the National Academy of Sciences che la metformina, se da un lato aumenta la riduzione da parte dell'insulina dell'accumulo intra ed extracellulare della beta-amiloide, dall'altro, da sola, aumenta i livelli di peptidi legati alla patogenesi dell'Alzheimer.

L'insulina modula il metabolismo della proteina precursore della beta amiloide (APP) nei neuroni, riducendo l'accumulo intracellulare di peptidi beta amiloide (Abeta), che sono coinvolti nella patogenesi dell'Alzheimer.

Lo studio in oggetto ha indagato se il farmaco sensibilizzante l'insulina metformina influenza il metabolismo dell'APP e la produzione di Abeta in vari modelli cellulari, trovando che la metformina, alle dosi che portano all'attivazione della protein chinasi AMP-attivata (AMPK), aumenta significativamente la produzione, sia intracellulare che extracellulare, di varie specie di peptidi beta amiloide (Abeta).

Tale effetto della metformina sulla produzione di Abeta è mediata dalla up-regulation trascrizionale della beta-secretasi (BACE1), che si conclude in un elevato livello di proteine ed in un' aumentata attività enzimatica.

Diversamente dall'insulina, che facilita la degradazione della Abeta, la metformina non ha nessun effetto sulla degradazione della Abeta, però, nell'uso combinato (insulina + metformina), la metformina aumenta l'effetto dell'insulina nel ridurre i livelli di Abeta.

Pertanto, secondo questo studio, la metformina potrebbe avere conseguenze dannose se usata in monoterapia in pazienti diabetici anziani, il che sembra far intravedere lo spettro di un'ondata di nuovi casi di Alzheimer in pazienti diabetici che hanno assunto metformina per anni.

Secondo gli autori, tale scoperta sarebbe talmente inquietante da indurre i medici a seguire con attenzione qualsiasi sintomo relativo ad un declino cognitivo nei pazienti che assumono metformina.

Di contro, una terapia combinata con l'insulina potrebbe, non solo evitare i possibili effetti deleteri della metformina da sola, ma portare ad un effetto benefico sia per la cura del diabete che per rallentare la progressione dell'Alzheimer.

### Commento di Patrizia Iaccarino

Ovviamente, trattandosi di studi in vitro e su animali, sarebbe necessario collegare estesi studi sugli animali e dati epidemiologici derivati da pazienti clinici per valutare clinicamente le scoperte dei ricercatori. Ma, sarebbe ancor più importante realizzare ampi trials clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, vs placebo (problemi etici?) per stabilire che questo avviene anche in pazienti umani, come osservato nei modelli animali ed in vitro.

Non si può, allo stato, parlare dell'esistenza di un'evidenza clinica tale da indurre preoccupazione nei medici quando trattano i loro pazienti diabetici con metformina.

### Conflitti di interesse

Il lavoro è stato supportato da grants del National Institutes of Health, dell'Alzheimer's Association, e della Zenith Award. Gli autori non hanno riportato conflitti di interesse.

### Riferimenti

Il farmaco antidiabetico metformina (Glucophage) incrementa la biogenesi dei peptidi beta-amiloide dell'Alzheimer attraverso la up-regulation della trascrizione della beta-secretasi (BACE1). Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD,



PILLOLE.ORG



Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Luo Z, Xu H, Liao FF. Proc Nat Acad Sci 2009;106:3907-3912.