

BÖLÜM 6

TİP 3 DİYABET

Umut Kerem KOLAÇ¹

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), hafızanın, bilişsel işlevlerin azalmasıyla birlikte davranış ve kişilikteki değişikliklerle karakterize olan bir nörodejeneratif hastalıktır (1). Hastaların postmortem beyin histo-patolojik incelemelerinde hücre dışı nörotik plaklar, hücre içi nörofibriler yumaklar ve nöron ölümlerinin olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. Ayrıca hastalık sinaps kaybı, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonla ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda inflamatuvar sinyallerin arttığı, kolinerjik sinir iletiminde değişiklikler meydana geldiği, hormonal düzenlemelerde ve hücre döngüsünde anormallikler olduğu saptanmıştır (2-5). AH, patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel kalıtmımlı bir hastalıktır. AH için en iyi tanımlanmış risk faktörleri ilerlemiş yaş ve ailede pozitif bir demans öyküsüdür. AH gelişimi ile ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri arasında şiddetli kafa travmaları, depresyon ve vasküler faktörler sayılabilir. Ayrıca kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü ve düşük eğitim düzeyi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (6).

Son yıllarda ortaya çıkan insülin direnci ve tip 2 diyabet (T2D) salgınının, daha yüksek AH insidansı ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar hızla artmaktadır (7). Serebral glukoz kullanımındaki ve enerji metabolizmasındaki defektlerin, bilişsel bozulmanın ilk aşamalarından önce veya eşlik eden dönemde ortaya çıkan anormallikleri temsil ettiği saptanmıştır (8, 9). Böylece AH' nin patogenezinde bozulmuş insülin sinyalinin önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Araştırmacılar tip 1 diyabet (T1D), T2D ve AH arasındaki ortak mekanizmalar nedeniyle beyinde görülen insülin sinyali bozulması ve yetersizliğini "tip 3 diyabet" terimiyle adlandırmıştır (10, 11).

İNSÜLİN VE TİP 3 DİYABET

Tip 3 diyabet terimi ilk olarak 2005 yılında bir nöropatolog olan Suzanne de la Monte tarafından kullanılmıştır. Alzheimer hastalarının ölüm sonrası beyin do-

¹ Arş. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD. ukolac@adu.edu.tr

kusunu inceleyen ekip, AH'nin insülin sinyali ile ilişkili bir nöroendokrin hastalık olabileceğini saptamıştır. Ekip buna tip 3 diyabet adını vermiştir. Çünkü hastalık hem insülin üretiminde bir azalma hem de insülin reseptörlerine direnç olduğu için T1D ve T2D unsurlarını birlikte barındırmaktadır (10, 11).

Merkezi sinir sisteminde (MSS), insülin ve insülin benzeri büyüme hormonu (IGF) sinyal yolları bilişsel işlevde kritik roller oynar. İnsülin, IGF-1, IGF-2 polipeptidi ile reseptör genleri beyindeki nöronlarda ve glial hücrelerde ifade edilir. En yüksek seviyeleri, özellikle AH olmak üzere nörodejenerasyon tarafından yoğun bir şekilde hedeflenen yapıdadır (12, 13). İnsülin ve IGF'ler, ligand-reseptör bağlanması ve intrinsik reseptör tirozin kinazların aktivasyonu yoluyla çok çeşitli nöronal fonksiyonları düzenler. Fosforillenmiş insülin reseptörü (IR) ve insülin reseptörü substratı (IRS) molekülleri arasındaki etkileşimler, sinyallerin aşağı yönde iletilmesine aracılık ederek apoptozun inhibe olmasını, metabolizmayı ve nöronal plastisiteyi uyarır (14). İnsülin/IGF-1 sinyalinin inhibe ettiği anti-apoptotik mekanizmalar arasında BAD (Bcl-2 inhibitörü), Forkhead Box O (FoxO), glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK-3 β) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) bulunur (14). GSK-3 β , β -katenin'i fosforile ederek WNT sinyalini düzenler ve ubiquitin-proteazom yoluyla bozulmasına yol açar (15). WNT, sinaptik plastisiteye aracılık ettiğinden, insülin/IGF sinyalleşmesindeki bozukluklar, beyindeki çeşitli WNT işlevlerini etkiler (16, 17).

Uzun zamandır beyindeki glukoz alımının, glukoz taşıyıcıları GLUT1 ve GLUT3 ile insülinde tamamen bağımsız olduğu ve insüline duyarlı olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, GLUT4 glukoz taşıyıcısının, kan beyin bariyeri ile bazı beyin hücre tiplerinde bulunan bir insülin alıcısı ve insüline duyarlı glukoz taşıyıcısı olduğu artık kabul edilmektedir. İlginçtir ki bu taşıyıcılar, hafıza ve öğrenme işlemlerinin yüksek oranda gerçekleştiği bölgelerde zengindir (18).

Fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI3K), insülinin neredeyse tüm metabolik etkileşimiyle ilişkilidir (19). Fosfatidilinositol trifosfat (PIP 3) aracılığıyla protein kinaz B (PKB, AKT)'yi tetikleyerek birçok protein kinazın uyarılmasını sağlar (20). AKT, GSK3 β fosforilasyonu ile birlikte önemli hücresel hedefleri uyarılmaktadır. Tüm bu bileşenler hücre zarı yüzeyindeki IR ile hücre içerisindeki glikojen metabolizması enzimlerini birleştirir (21).

Araştırmacılar T2D hastalarında farklı tipte bilişsel kusurlar göstermişlerdir. Bu nedenle, azalmış insülin etkisinin neden olduğu bir hastalık olan T2D'nin anormal nöronal fonksiyon ile ilişkili olup olmadığını araştırmak büyük ilgi görmektedir. Artan kanıtlar, T2D'de nöronal ve periferik insülin duyarlılığının bozulmuş olduğu fikrini destekler niteliktedir (6). Hiperglisemik (pre-diyabet) ol-

mayan fakat insüline direnç geliştirmiş hastaların nörodejenerasyona ve bilişsel gerilemeye sahip olduğu saptanmıştır (22). Bu iki durum arasındaki moleküler bağlantıyı kurmak için, öncelikle artan AH tipi demans riskinden nöronal insülin direncinin mi yoksa hiperinsülinemilerin neden olduğu nörotoksisitenin mi sorumlu olduğunu belirlemek önemlidir.

OKSİDATİF STRES VE TİP 3 DİYABET

Oksidatif reaksiyon, memeli türlerinde her hücrenin aerobik metabolizması sonucu meydana gelen temel bir süreçtir. Bu reaksiyonlar yaşam için gereklidirler ve hücrede ikincil haberciler olarak işlev yapmaktadırlar. Ancak T2D, Huntington hastalığı ve AH olmak üzere çeşitli hastalık süreçlerinde kanıtlandığı gibi kontrol edilmezlerse zararlı olabilirler (23). Serbest radikaller, hücrelerde metabolizmanın fizyolojik yan ürünleri olarak sürekli ortaya çıkarlar. Antioksidan üretimi homeostazın korunması amacıyla enzimlerin lokal aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Böylece hücre bütünlüğü korunur ve apoptoz önlenir. Oksidatif stres; mitokondri, sitoplazma ve hücre zarlarını içeren değişik hücre bölümlerinde birçok enzimatik yoluyla uyararak hücre hasarına ve apoptoz yoluyla ölüme sebep olur. Beyindeki lipid açısından yoğun zarlar, oksidatif strese karşı hassastır. Hücresel hasarın diğer türleri, amiloid beta ve tau gibi proteinlerindeki yapısal farklılaşmayla da izah edilebilir (24).

Amiloid beta, amiloid öncü proteinin (APP) proteolitik işlenmesi sonucu oluşur. Bu süreç T2D patofizyolojisindeki pankreas β hücrelerinde disfonksiyona neden olan amilin agregasyonuna oldukça benzerdir (25). Çalışmalarda amiloid betanın, hücrelerde mitokondrilerin oksidatif strese karşı geliştirdiği önleyici mekanizmaları bozabileceği saptanmıştır. Mitokondriyal iç zardaki transport proteinleri serbest radikal üretimini azaltmaktadır. Bu mekanizma AH'ye sahip hastaların beyinlerinde etkili değildir. Amiloid beta birikimi, hücrede oksidatif strese yol açan değişikliklere katkı sağlamaktadır (26).

Tau, sinir hücrelerinin mikrotübül polimerizasyonu ve stabilizasyonu görevini üstlenen bir iskelet proteindir. Tau proteini hiperfosforilasyonu, AH patolojisinde görülen nörofibriler yumakların oluşmasına sebep olmaktadır. Tau proteinlerinin ve amilinin oksidatif stresi tetikleme mekanizması tam olarak saptanamamakla birlikte bu proteinlerin AKT ve mutajen aktive protein kinaz (MAPK) yolları üzerinden oksidatif stresi tetiklediğine dair kanıtlar mevcuttur (27).

Hücrelerde çoklu bağlara sahip doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle ilişki kurma olasılığı yüksek olduğundan lipid peroksidasyonu oksidatif stresin önemli bir biyolojik belirteçidir. İnsan beyni, lipid peroksidasyonuna uğrayan

doymamış yağ asitlerince oldukça zengindir. Fakat antioksidan enzimlerin görece diğer hücrelere göre az olması nedeniyle oksidatif strese karşı hassastır. T2D patolojisi, hücrelerin lipid peroksidasyonuna daha yatkın olmasına neden olan lipid profilinde değişikliklere neden olur. AH patolojisinde de benzer süreçler gözlenmiştir (28).

İNFLAMASYON VE TİP 3 DİYABET

T2D'deki insülin direnci mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına neden olur ve inflamasyon yanıtını tetikler. Böylece insülin direnci, interlökin (IL)-6, IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), alfa-1-antikimotripsin ve C-reaktif proteinin düzeylerini artırır (29). Aynı mekanizmanın AH'de uyarıldığına dair kanıtlar mevcuttur. Alzheimer hastalarında senil plaklarda ve beyin omurilik sıvısında bulunan IL-6'ya karşı yüksek immünoreaktivite vardır (30). Ayrıca, T2D'nin, A β agregasyonunu ve serebrovasküler inflamasyonu teşvik ederek diyabetik AH fare modelinde nörodejenerasyonu arttırdığı bildirilmiştir (31).

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) Maillard reaksiyonu sonucu oluşan peptid veya protein molekülleridir. Yaşlanmayla birlikte birikmekte ve tüm diyabet türlerinde görülmektedir. Hiperglisemiyle birlikte spesifik AGE formlarının biriktiği bilinmekle birlikte AH'de A β agregasyonuna neden olan nörotoksisitenin de bir nedeni olarak kabul edilmektedirler (32). AGE'ler nöronal hücrelerde, astrositlerde ve beyin endotel hücrelerinde eksprese edilmekle birlikte hem AH'de hem de T2D'de seviyeleri artar. AGE'ler ve A β birlikte proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- α 'nın ekspresyonunu indüklemektedirler. İnflamasyon nedeniyle gliyal hücrelerin A β aracılı aktivasyonu, sinir hücresi ölümüyle sonuçlanmaktadır. İlginç bir şekilde, inflamasyonun AGE, tau ve A β seviyelerinde yükselmeye yol açtığı bulunmuştur. Diyabetik inflamasyonun AH'de etkisinin olduğunu gösteren bu pozitif geri besleme döngüsünü kanıtlar biçimde, steroid olamayan anti-inflamatuvar ve anti-diyabetik ilaçlar tüketen hastalarda AH insidansının düştüğü gösterilmiştir (33).

İnflamasyon ve hücre stres yolaklarının kesim noktasında olan protein kinaz R (PKR) ve protein kinaz R-benzeri endoplazmik retikulum kinaz (PERK) gibi proteinler ökaryotik başlatma faktörü 2 alfa (eIF2 α)'nın fosforilasyonuna neden olarak translasyonu durdururlar. Bu mekanizma başlangıçta hücre streslen kaçınmak ve hücrelerde homeostazı yeniden sağlamak için tasarlanmıştır. Fakat uzun süreli beyin metabolik stresi ve eIF2 α kinaz aktivitesi, diyabette periferik hücreler için tarif edilenlere benzer olarak nöronal hasara yol açabilir (34). Artan eIF2 α fosforilasyonu A β oluşumuna, translasyonun zayıflamasına ve nörotoksik sinyallerin artmasına yol açmaktadır. A β ayrıca beyinde tümör nekroz faktör alfa

(TNF- α)'nın mikroglialardan salınımını artırır. Bu da nöronal TNF- α reseptörlerini aktive ederek sitozolik strese duyarlı kinazları uyarır. Sonuç olarak beyin insülin sinyali bozulur (35). Diyabet patofizyolojisinde insülin direncine ve metabolik düzenin bozulmasına yol açan bu sistem, AH'de sinaps kaybı, hafıza bozuklukları ve davranışsal sorunlarla sonuçlanmaktadır.

OBEZİTE VE TİP 3 DİYABET

Obezitenin bilişsel bozukluklardaki rolü tam olarak anlaşılmış değildir. Fakat T2D, obezite ve hiperinsülineminin AH ile bağlantılı olabileceğini gösteren deliller vardır (36). Obezitenin AH için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiş (37) ve kardiyovasküler hastalıklarda hafızanın etkilendiği belirlenmiştir (38). Fakat bu durumun tersini savunan görüşler de mevcut olup, obezitenin ortaya çıktığı yaşın ve yağlanmanın vücut içerisindeki dağılımının da etken olabileceği savunulmuştur (39). Genel olarak ortaya çıkan sonuç, orta yaşta görülen insülin direnci ve obezitenin ilerleyen yaşlarda ortaya çıkanlara göre AH'nın tetiklenmesinde daha etkili olduğudur (40).

Abdominal obezite ve diyabet metabolik sendromun (MS) en önemli bileşenleridir. Dolayısıyla T2D ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumu için obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması metabolik sendromun varlığını gösterir (41). MS'in beyin üzerindeki zararlı etkileri hem yapısal hem de işlevsel olarak, nörodejenerasyon ve bunamaya yol açmaktadır (42). Genetik yatkınlık, hareketsiz yaşam ve vücut yağ dağılımı obez bireyin diyabet olma olasılığını açıkça etkilemektedir. Obezitenin insülin direncini indüklemeye mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat inflamasyonun başta beyin olmak üzere çeşitli organlardaki patogeneze ve vasküler değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (43).

T2D insidansı, C-reaktif protein (CRP), IL-6, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve TNF gibi "metabolik inflamasyon" olarak adlandırılan inflamasyon belirteçlerinin artan seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (41). Beyindeki hipotalamus, iki zıt nöronal eksen olan oreksijenik eksen ve anoreksijenik eksen düzenleyerek enerji homeostazında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu homeostaz mekanizmasındaki denge bozulduğunda, insülin salınım düzenindeki değişikliklerle birlikte iştahta bozulmalara neden olarak T2D'ye yol açmaktadır (44). Metabolik inflamasyon oksidatif stres ve otofajik etki yoluyla hücrel hasarı indükleyen sitokinlerin salınımını tetiklemektedir. Ek olarak, beyin parankimindeki insülin direnci, AH'nin karakteristik özelliği olan amiloid beta proteini ve tau proteininin birikmesiyle sonuçlanan mikroglial ve astrositik hücrel anormalliklere sebep olmaktadır. Böylece hipotalamus fonksiyonundaki bozuklukların MS'yi indükle-

diği ve bunun da beynin diğer bölümlerinde AH'ye neden olan hücrel hasarı tetiklediği sonucuna varılabilir (6).

SONUÇ

AH'nin temelini nöroendokrinolojide olduğunun anlaşılması, metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabetin erken teşhisine daha fazla vurgu yapılması gerektiğine dair önemli bir kanıttır. AH, MSS'te görülen insülin yetersizliği ve insülin reseptörlerinin direnci nedeniyle tip 3 diyabet olarak adlandırılmaktadır. Her ne kadar diyabet ve AH'nin hücrel ve moleküler patogenezi anlamak için bugüne kadar önemli araştırmalar yapılmış olsa da, AH ve diyabetin 'Tip-3-Diyabet' olarak adlandırılan ortak mekanizmaları hakkında hala bir takım sorular cevapsız kalmaktadır. T2D ve tip 3 diyabetin sadece insülin direncinin ve/veya eksikliğinin bir sonucu olmadığı bilinmelidir. Çünkü bu sendromlara inflamatuvar araçların aktivasyonu, oksidatif stres, DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon eşlik eder.

Hiperglisemik durumlar ile AH arasındaki bağlantılar, gelecekte daha iyi teşhis stratejilerine olanak sağlayabilir. AH'de beyin hücrelerinde görülen insülin sinyali bozukluklarının, bilişsel bozuklukların ve nörodejenerasyonun fonksiyonel sonuçlara neden olması dolayısıyla bunların anti-diyabetik ajanlar ve küçük moleküler inhibitörlerle tedavi edilebileceği görüşü giderek güçlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(5):1037-45. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017
2. Kandimalla R, Reddy PH. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(4):814-28. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.018
3. J Kandimalla R, Anand R, Veeramanikandan R, Yousuf Wani W, Prabhakar S, K Grover V, et al. CSF ubiquitin as a specific biomarker in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2014;11(4):340-8. doi: 10.2174/1567205011666140331161027
4. Binukumar B, Gupta N, Sunkaria A, Kandimalla R, Wani W, Sharma D, et al. Protective efficacy of coenzyme Q10 against DDVP-induced cognitive impairments and neurodegeneration in rats. *Neurotoxicity research*. 2012;21(4):345-57. doi: 10.1007/s12640-011-9289-0
5. Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy TP, Anekonda V, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(5):639-49. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.011
6. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(5):1078-89. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018
7. Kroner Z. The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes. *Alternative Medicine Review*. 2009;14(4).

8. Iwangoff P, Armbruster R, Enz A, Meier-Ruge W. Glycolytic enzymes from human autoptic brain cortex: normal aged and demented cases. *Mechanisms of ageing and development*. 1980;14(1-2):203-9. doi: 10.1016/0047-6374(80)90120-7
9. Hoyer S. Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Frontiers in Clinical Neuroscience*. 2004;135-52. doi: 10.1007/978-1-4419-8969-7_8
10. Steen E, Terry BM, J Rivera E, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's disease*. 2005;7(1):63-80. doi: 10.3233/jad-2005-7107
11. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's disease*. 2005;8(3):247-68. doi: 10.3233/jad-2005-8304
12. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005;7(1):45-61. doi:
13. Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Current Alzheimer Research*. 2009;6(3):213-23. doi: 10.2174/156720509788486527
14. de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). 2009;10(10):1049.
15. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci*. 2006;119(3):395-402. doi: 10.1242/jcs.02826
16. Tabatadze N, Tomas C, McGonigal R, Lin B, Schook A, Routtenberg A. Wnt transmembrane signaling and long-term spatial memory. *Hippocampus*. 2012;22(6):1228-41. doi: 10.1002/hipo.20991
17. Varela-Nallar L, Inestrosa NC. Wnt signaling in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:100. doi: 10.3389/fncel.2013.00100
18. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(10):795. doi: 10.2174/1381612033455323
19. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J*. 1998;333(3):471-90. doi: 10.1042/bj3330471
20. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Current biology*. 2002;12(7):R236-R8. doi: 10.1016/s0960-9822(02)00777-7
21. Cohen P, Goedert M. GSK3 inhibitors: development and therapeutic potential. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(6):479-87. doi: 10.1038/nrd1415
22. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63(7):1187-92. doi: 10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87
23. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(6):358-72. doi: 10.1038/nrn3880
24. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H-g, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(8):1240-7. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.015
25. Ahmad W. Overlapped metabolic and therapeutic links between Alzheimer and diabetes. *Molecular neurobiology*. 2013;47(1):399-424. doi: 10.1007/s12035-012-8352-z
26. Rousset S, Alves-Guerra M-C, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier A-M, Bouillaud F, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*. 2004;53(suppl_1):S130-S5. doi: 10.2337/diabetes.53.2007.s130
27. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2001;15(4):203-10. doi: 10.1016/s1056-8727(01)00143-x

28. Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(6):771-9. doi: 10.1016/j.coph.2009.08.005
29. Hotamisligil G. Inflammatory pathways and insulin action. *International Journal of Obesity*. 2003;27(3):S53-S55. doi: 10.1038/sj.ijo.0802502
30. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(3):365-76. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03830.x
31. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(15):7036-41. doi: 10.1073/pnas.1000645107
32. Sato T, Shimogaito N, Wu X, Kikuchi S, Yamagishi S-i, Takeuchi M. Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2006;21(3):197-208. doi: 10.1177/1533317506289277
33. Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, et al. Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Archives of neurology*. 2000;57(11):1586-91. doi: 10.1001/archneur.57.11.1586
34. Nakamura T, Furuhashi M, Li P, Cao H, Tuncman G, Sonenberg N, et al. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell*. 2010;140(3):338-48. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.001
35. Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, et al. TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell metabolism*. 2013;18(6):831-43. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.002
36. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *European journal of pharmacology*. 2008;585(1):119-29. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.048
37. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry*. 2010;67(6):505-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.013
38. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *International journal of cardiology*. 2012;155(1):56-65. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.076
39. Luchsinger JA, Patel B, Tang M-X, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Archives of neurology*. 2007;64(3):392-8. doi: 10.1001/archneur.64.3.392
40. Hildreth KL, Van Pelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(8):1549. doi: 10.1038/oby.2012.19
41. Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, et al. Metabolic syndrome: a brain disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2012;90(9):1171-83. doi: 10.1139/y2012-122
42. Ojo O, Brooke J. Evaluating the association between diabetes, cognitive decline and dementia. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(7):8281-94. doi: 10.3390/ijerph120708281
43. Purkayastha S, Cai D. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Molecular metabolism*. 2013;2(4):356-63. doi: 10.1016/j.molmet.2013.09.005
44. Bourdel-Marchasson I, Lapre E, Laksir H, Puget E. Insulin resistance, diabetes and cognitive function: consequences for preventative strategies. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(3):173-81. doi: 10.1016/j.diabet.2010.03.001