



ARTIGO DE REVISÃO

DIABETES MELLITUS E A DOENÇA DE ALZHEIMER**DIABETES MELLITUS AND ALZHEIMER'S DISEASE**Cleiton Mendes Lopes¹Jose Carlos dos Santos Monteiro Junior²Igor Andrade Pessoa³Fabio da silva wan-meyl⁴Rommel Mario Rodríguez Burbano⁵**RESUMO**

A associação entre a Diabete Mellitus e a demência está sendo alvo de forte interesse devido a alta incidência com o aumento da expectativa de vida. A diabete, assim como doenças vasculares, apresenta forte fator de risco para o desenvolvimento de demências. Muitos fatores afetam adversamente a saúde do cérebro de indivíduos com Diabetes, incluindo a desregulação energética, inflamação, diminuição da perfusão, aumento do estresse oxidativo e deposição proteica. A diabete é uma doença metabólica complexa que pode ter efeitos devastadores sobre múltiplos sistemas orgânicos. É proposto que na fisiopatologia do déficit cognitivo no diabético sejam pela hipoglicemia crônica, efeitos acumulativos de eventos hipoglicêmicos e possíveis efeitos diretos da insulina no sistema nervoso central. Ainda não está claro se esses fatores, isoladamente, ou, em conjunto, conduzem ao desenvolvimento do déficit cognitivo. Fortes evidências demonstram que a Doença de Alzheimer, juntamente com as doenças cardiovasculares e diabetes possam ter uma mesma origem. Tendo em vista a discussão que o metabolismo energético seja enfatizado devido à hipoperfusão, não é difícil especular que a Diabetes possa ser um componente importante na patogênese da Doença de Alzheimer por reflexo da vasculopatia associada, resultando em danos ao ambiente microvascular. Com base nesta revisão foi possível perceber a forte a fluência da Diabetes sobre o quadro de declínio cognitivo o que sugere uma forte influência da Diabetes no desenvolvimento da Doença de Alzheimer e a existência de um potencial *link* etiológico entre as Doenças Vasculares, Diabetes e a Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Demência. Encéfalo. Insulina.

ABSTRACT

The association between diabetes mellitus and dementia is target of strong interest due to high incidence with increasing life expectancy. Diabetes, as well as vascular diseases, presents a strong risk factor for the development of dementia. Many factors adversely affect the health of the brain in individuals with diabetes, including energy dysregulation, inflammation, decreased perfusion, increased oxidative stress and protein deposition. Diabetes is a complex metabolic disease that can have devastating effects in multiple organ systems. It is proposed that in the pathophysiology of

¹ Mestre em Neurociência e Biologia Celular - Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil. E-mail: cleitonml@ufpa.br Belém-Pará, Brasil.

² Graduando em Medicina- Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil.

³ Doutorando em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil.

⁴ Mestrando em Neurociências. Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil.

⁵ Orientador. Prof. Doutor. Chefe do Laboratório de Citogenética Humana. Universidade Federal do Pará (UFPA).



cognitive deficit in diabetic patients is the chronic hypoglycemia, cumulative effects of hypoglycemic events and possible direct effects of insulin on the central nervous system. It is unclear whether these factors singly or together, lead to the development of cognitive deficit. Strong evidence shows that Alzheimer's disease together with cardiovascular disease and diabetes can have the same origin. In view of the discussion that energy metabolism is emphasized due to hypoperfusion, it is not difficult to speculate that diabetes may be an important component in the pathogenesis of Alzheimer's disease by reflecting the associated vasculopathy, resulting in damage to the microvascular environment. Based on this review it was revealed the strong influence of diabetes on cognitive decline framework and our conclusion supports the hypothesis of a strong influence of diabetes on the development of Alzheimer's disease and the existence of a potential etiological link between the Vascular Diseases, diabetes and Alzheimer's disease.

Keywords: Dementia. Brain. Insulin.

INTRODUÇÃO

A associação entre a Diabete Mellitus Tipo 2 (DT2) e a demência está sendo alvo de forte interesse devido a alta incidência com o aumento da expectativa de vida. A diabete, assim como doenças vasculares, apresenta forte fator de risco para o desenvolvimento de demências¹. Muitos fatores afetam adversamente a saúde do cérebro de indivíduos com DT2, incluindo a desregulação energética, inflamação, diminuição da perfusão, aumento do estresse oxidativo e deposição proteica. Em estudos transversais, a DT2 é frequentemente associada à atrofia cerebral e, de forma menos consistente, a um maior número de hiper-intensidades na substância branca, além de outros marcadores de doença cerebrovascular².

Existe um grande debate sobre a natureza e magnitude do déficit cognitivo em sujeitos com DT2. Entre as funções estudadas, estão a memória, velocidade psicomotora, funções visuo-espaciais, funções executivas frontais, velocidade de processamento, fluência verbal, atenção e funções complexas motoras. Na associação entre a diabete e o declínio cognitivo, está bem documentado que as principais alterações encontram-se na memória verbal e na velocidade do processamento, com preservação de outras áreas, tais como, a função visuo-espacial, atenção, memória semântica e linguagem³.

A diabetes mellitus é uma das doenças metabólicas mais comuns. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 347 milhões de pessoas no mundo, atualmente, foram diagnosticadas com diabetes. É esperado um aumento desse número nos países industrializados com um estilo de vida sedentário⁴. Os principais critérios de diagnóstico da DT2 incluem, em jejum, níveis de glicose sanguínea superiores a 126 mg/dl, níveis da hemoglobina glicolizada HbA1c > 6.5%, ou, níveis de glicose superior a 200 mg/dL após 2 horas posteriores a um teste de tolerância à glicose oral. A hiperglicemia de DT2 é causada por dois fatores: (1) Incapacidade das células beta do pâncreas em



promover a manutenção de condições normoglicêmicas em resposta ao aumento da glicose no sangue, e (2) Diminuição na capacidade da ação da insulina nas células, necessária para promover a absorção da glicose e suprimir a produção de glicose pelo fígado, uma condição denominada de resistência à insulina. A obesidade, a falta de atividade física e a inflamação contribuem para a resistência à insulina e promovem um ambiente fisiológico pré-diabético. A história natural da DT2 é complexa, com uma variedade de fatores genéticos, fisiológicos e estilos de vida que contribuem na etiologia da doença⁵.

A diabetes tipo 1 (DT1) é uma doença metabólica complexa que pode ter efeitos devastadores sobre múltiplos sistemas orgânicos. Embora sejam conhecidas complicações envolvendo os rins, nervos e olhos, o efeito da diabetes na cognição ainda não foi tão claramente compreendido. Em testes neurocognitivos (padrão) para processamento da informação, os doentes com diabetes DT1 apresentaram declínio no sistema cognitivo, eficiência psicomotora, velocidade motora, construção visual, atenção, no exame somato-sensorial, força motora e funções executivas. Com base no tipo de declínio cognitivo observados em pacientes com diabetes, foi suspeitado que as anormalidades na substância branca seriam responsáveis pela disfunção cognitiva, particularmente em pacientes com DT1⁶.

METODOLOGIA

O método foi uma revisão da literatura, o qual compreende as seguintes etapas: identificação do tema e formulação da pesquisa, construção de instrumento para coleta de dados relevantes dos artigos encontrados, avaliação e análise dos artigos selecionados, interpretação dos resultados obtidos e apresentação da revisão. A busca foi realizada nas bases de dados do PUBMED em artigos publicados nos últimos cinco (05) anos com as palavras-chaves: "Alzheimer" and "Diabetes" em inglês.

CONTROLE GLICÊMICO E COGNIÇÃO

A hiperglicemia e episódios hipoglicêmicos são importantes causas de declínio cognitivo em pacientes com diabetes. O déficit na memória de trabalho, nas funções executivas frontais, aprendizagem e habilidades do complexo psicomotor estão mais associadas ao alto nível de HbA1c, no entanto, outros estudos demonstraram resultados negativos para esta associação. As razões para tais inconsistências podem ser devido a falta de controle metodológico, tais como, análise de condição neurológica e o nível de açúcar no momento no do teste, existindo, também, controvérsias nas análises do efeito de episódios hipoglicêmicos no declínio cognitivo de pacientes diabéticos².



A hiperglicemia crônica não controlada, resultante da deficiência absoluta de insulina (DM1), ou, a resistência à insulina, sem, ou, com deficiência de insulina (diabetes Tipo 2), são as principais causas de complicações diabéticas num certo número de órgãos⁷. A hiperglicemia induzida, ou, associada a alterações metabólicas e vasculares são conhecidas por afligirem o sistema nervoso central (SNC), aumentando os riscos de acidente vascular cerebral, convulsões induzidas pela hiperglicemia, encefalopatia diabética e comprometimento cognitivo⁸. Estas condições patológicas podem ser resultantes de alterações na homeostase energética do metabolismo cerebral, possivelmente através de mecanismos, como as alterações nos gradientes osmolares na hiperglicemia⁹, regulação hormonal¹⁰, utilização da glicose¹¹, estresse oxidativo¹², e níveis de corpos cetônicos¹³.

O metabolismo desregulado da glicose tem o potencial de aumentar o estresse oxidativo e a formação de avançados produtos finais da glicação (AGEs)¹⁴, que posteriormente aumenta ativação da via inflamatória¹⁵. A inflamação local iniciada pela ativação das microglias e astrócitos reativos podem levar a degeneração neuronal⁸. Portanto, a hipótese seria de que a hiperglicemia e tolerância à glicose são as causas principais pelos quais a DM aumenta o risco de AD. Trabalhando sob o pressuposto de que o aumento da insulina em vez de glicose é responsável para a melhoria da memória, estudos posteriores foram realizados e demonstraram que a administração de insulina melhorou significativamente o desempenho da memória em DA¹⁶.

Os dados obtidos a partir de modelos experimentais em animais demonstraram claramente o efeito da hiperglicemia crônica sobre a DA. A DA agravada no modelo de DM sugere que um importante fator patogênico esteja estreitamente relacionado com a hiperglicemia desempenhando um papel crítico na DA¹⁷. Uma investigação deste fator pode proporcionar uma melhor visão para a concepção de uma estratégia para prevenir e tratar a DA¹⁸.

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO COGNITIVA

É proposto que na fisiopatologia do déficit cognitivo no diabético sejam pela hipoglicemia crônica, efeitos acumulativos de eventos hipoglicêmicos e possíveis efeitos diretos da insulina no sistema nervoso central. Ainda não está claro se esses fatores, isoladamente, ou, em conjunto, conduzem ao desenvolvimento do déficit cognitivo. Na diabete existe um acúmulo significativo de doenças cerebrovasculares resultantes das microangiopatias provocadas pela diabete e hiperlipidemia, entre outros fatores de riscos vasculares potencializados, tais como, a hipertensão. Outra chave para o mecanismo da neurodegeneração na diabete pode ser a desregulação da insulina¹⁹. Segundo resultados, a Insulina conduziu a proteína beta-amiloide (β A) para o interior dos neurônios em cultura e o acúmulo dessa proteína no interior neuronal é um fator pertinente para a patogênese do Alzheimer²⁰.



DIABETES E HIPERTENSÃO

A diabetes e a hipertensão são doenças metabólicas comuns. Estudos epidemiológicos anteriores indicaram que ambas ocorrem frequentemente uma após outra, causando uma condição denominada hipertensão diabética (HTD). De acordo com um estudo da Organização Mundial de Saúde (OMS), em média 60% dos pacientes com DM2 concomitantemente sofrem de hipertensão²¹. Quando um paciente sofre as duas doenças ao mesmo tempo, os danos ao cérebro são mais significativos²².

DIABETES E A DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que responde por cerca de metade das relatadas em casos demência. A incidência da DA aumenta com o avanço da idade. A DA exibe uma progressão característica de deterioração neuronal, começando nas regiões límbicas do cérebro, especialmente no hipocampo, se espalhando por todo o lobo temporal, parietal e frontal²². A aquisição de imagens destas regiões utilizando neuroimagens funcionais e estruturais proporciona perspectivas importantes sobre a doença na tentativa de identificar biomarcadores que possam prever a progressão e o subsequente declínio cognitivo. A marca característica da DA é a presença de placas β A extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares no cérebro. Foram identificadas numerosas vias moleculares que poderiam estar ligadas as alterações na sinalização da insulina, efeitos da hiperglicemia, β -amilóide e na concentração da proteína Tau fosforilada²³. Estas vias incluem a interrupção da Akt e ativação de vias da proteína cinase, inibição competitiva da enzima degradante da insulina (que tipicamente degrada a β -amilóide), stress oxidativo e a formação de produtos finais da glicação avançada, resultantes da hiperglicemia. Foi documentada uma relação bidirecional entre resistência à insulina e marcadores fisiopatológicos da DA, tais como, a β -amilóide (ZHANG et al., 2013). O risco de desenvolver a DA aumenta gradualmente ao longo do tempo em associação à diabetes mellitus (DM)⁹.

As doenças crônicas vasculares são as principais complicações que representam mais de 90% da mortalidade por diabetes. A DA, que afeta 36 milhões de pessoas em todo o mundo, é geralmente considerada como uma doença neurodegenerativa relacionada com a idade. No entanto, a etiologia real da DA é ainda desconhecida. Evidências emergentes indicam que a patogênese da DA é atribuível à patologias crônicas vasculares. Existe uma relação causal entre patologias vasculares e DA. A DA pode ser um distúrbio vascular com consequências neurodegenerativas, em vez de uma doença neurodegenerativa com consequências vasculares. Com base nesta proposta, dois fatores são necessários para o desenvolvimento da DA: 1) envelhecimento avançado, 2) presença de uma condição que reduz a perfusão cerebral, como um fator de risco vascular. O primeiro fator introduz um



processo normal, mas potencialmente insidiosa que reduz o fluxo sanguíneo cerebral em relação inversa ao aumento do envelhecimento; o segundo fator adiciona um fardo fundamental que reduz ainda mais a perfusão cerebral e coloca os neurônios vulneráveis em um estado de alta energia levando a uma cascata de turbulência metabólica neuronal. A convergência desses dois fatores culminará em um Limiar Criticamente Atingido de Hipoperfusão Cerebral (LCAHC). O LCAHC é uma insuficiência microcirculatória hemodinâmica que vai desestabilizar neurônios, sinapses, neurotransmissão e função cognitiva, criando um estado neurodegenerativo caracterizado pela formação de placas senis, emaranhados neurofibrilares, angiopatia amilóide e, em alguns casos, corpos de Lewy. Um número considerável de condições vasculares deve estar presente no envelhecimento do indivíduo para que a cognição seja perturbada, identificando assim, um aspecto importante do perfil heterogêneo da DA²⁴.

UM POTENCIAL *LINK* ETIOLÓGICO ENTRE A DISFUNÇÃO VASCULAR, DIABETES TIPO 2 E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Fortes evidências demonstram que a DA, juntamente com as doenças cardiovasculares e diabetes possam ter uma mesma origem. Tendo em vista a discussão que o metabolismo energético seja enfatizado devido à hipoperfusão, não é difícil especular que a DM possa ser um componente importante na patogênese da DA por reflexo da vasculopatia associada, resultando em danos ao ambiente microvascular. A este respeito, verificou-se que a DM é um fator de risco para a DA. Assim, na progressão dos eventos, se inclui a hiperglicemia, conduzindo à vasculopatia diabética através do derivado de gliceraldeído (AGEs Glycer-AGE). Além disso, na DA do cérebro humano, a Glycer-AGE é distribuído no citoplasma dos neurônios do hipocampo. Em resumo, uma microvasculatura prejudicada está presente na DM, disfunção vascular e demência. Estas anormalidades convergentes podem conduzir a alterações na barreira hemato-encefálica, gerando remodelação do complexo e ativação da microglia o que pode resultar na neurodegeneração, déficit cognitivo e demência. O fato que os padrões da anatomia vascular e da disfunção funcional serem bastante semelhantes na DM e DA, sugere a existência, também, de uma susceptibilidade intrínseca para ambos os transtornos²⁵. A DM afeta as funções do endotélio vascular, resultando em alterações na função vascular. Além disso, medicamentos cardiovasculares exógenos podem causar diabetes através do impacto ao endotélio vascular global²⁶.

ANORMALIDADES NA SINALIZAÇÃO DA INSULINA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O processo de resistência à insulina celular no cérebro na DA está cada vez mais evidente, incluindo naqueles sem diabetes sistêmica e, por esta razão, alguns têm se referido a DA como



"diabetes tipo 3"²⁷. Quando a insulina se liga ao receptor de insulina é ativada uma via de sinalização intracelular complexa que conduz à ativação do substrato receptor da insulina1 (IRS-1) relacionado com a proteína quinase extra celular (ERK/ MAPK), quinase PI3/Akt (PI3K/AKT) e inibe a glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3). Estas mesmas vias de sinalização da insulina estão conservadas em praticamente todos os tecidos e tipos de células que expressam o receptor de insulina, incluindo neurônios humanos. No tecido cerebral, em condições normais, a fosforilação do receptor de insulina- β , IRS-1, AKT e outras proteínas de sinalização da insulina aumentam de forma considerável na presença da insulina. Contudo, esta resposta é atenuada no cérebro na DA, semelhante à resistência à insulina em tecidos periféricos em DM2. Estudos têm demonstrado anormalidades significativas na fosforilação do IRS-1 no cérebro com DA²⁸.

A fosforilação do IRS-1 em resíduos de tirosina é necessário para resposta à estimulação da insulina, ao passo que a fosforilação do IRS-1 em vários resíduos de serina provoca uma resposta reduzida à insulina consistente com a resistência à insulina²⁹. Usando anticorpos dirigidos especificamente com resíduos fosfo-serina, observou-se um aumento dramático na fosforilação serina do IRS-1 no hipocampo e no córtex cerebral na DA em comparação com indivíduos controle normais pareados. A fosforilação serina do IRS-1 foi robusta e inversamente associada com a memória e os escores cognitivos globais medidos em indivíduos antes de suas mortes. Esta associação com comprometimento cognitivo é mais forte que até mesmo a densidade cerebral de emaranhados neurofibrilares com filamento emparelhado helicoidal (PHF)-tau ou placas β -amilóide, as quais definem as lesões patológicas da DA, associação que permaneceu após o controle das placas e emaranhados, indicando uma contribuição independente³⁰.

A enzima de degradação da insulina (EDI) é um princípio regulador dos níveis da β -amilóide em células neuronais, a hiper-insulinemia da DM2 pode reduzir a depuração da β -amilóide através da inibição competitiva da EDI. A resistência cerebral à insulina pode desenvolver-se em paralelo com a DM2 através de uma série de mecanismos comuns ou simultâneas envolvendo predisposições genéticas e fatores ambientais. A hiper-insulinemia relacionada com DM2 pode induzir a resistência à insulina cerebral, causando uma redução na expressão do receptor da insulina e a atividade do receptor de quinase e, finalmente, promover o desenvolvimento das patologias β -amilóide e proteína Tau. Por outro lado, ou talvez, reciprocamente, a resistência cerebral à insulina pode surgir como resultado da patologia oligomérica ou fibrilar da β -amilóide³¹.

EXERCÍCIOS FÍSICOS, DIABETES E ALZHEIMER

O exercício em esteira melhorou a perda de memória associada à doença de Alzheimer causada por diabetes. Muitos estudos têm mostrado que o exercício físico melhora a função de



memória. Os resultados deste estudo mostraram que a esteira de exercícios alivia a perda de memória associada à doença de Alzheimer nos ratos diabéticos induzidos. O estudo sugere que exercício em esteira pode conservar a função de memória, aumentando a neurogênese através da ativação via de sinalização Wnt nas desordens neurodegenerativas, tais como, a doença de Alzheimer³².

CONCLUSÃO

Com base nesta revisão foi possível perceber a forte influência da DM sobre o quadro de declínio cognitivo. Numerosos processos apresentaram influência nesta relação, tendo como principais fatores as vias moleculares, hipoglicemia, hiperglicemia, resposta ao processo inflamatório neuronal, vasculopatias e anormalidades na sinalização da insulina. Nossa conclusão sustenta a Diabetes como importante co-fator para desenvolvimento da Doença de Alzheimer e a existência de um potencial *link* etiológico entre as doenças vasculares, DA e DM.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Federal do Para (UFPA), Instituto Evandro Chagas (IEC), Hospital Ophir Loyola (HOL), Capes e CNPq pelo apoio. Agradecemos, especialmente, ao nosso querido amigo e orientador, Prof. Dr. Nilson Praia Anselmo (*In memoriam*) pelos ricos ensinamentos e bela jornada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar R, Looi JC, Raphael B. 2009. Type 2 diabetes mellitus, cognition brain and aging: A brief review. Indian, psychiatry supplement, January 2009.
2. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS. et al. Influence of Type 2 Diabetes on Brain Volumes and Changes in Brain Volumes Results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging Studies. *Epidemiology / Health Services Research* DIABETES CARE, VOLUME 36, JANUARY 2013.
3. Awad N, Gagnon M, Messier C. et al. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004.
4. Hwang J, Choi CS. Use of in vivo magnetic resonance spectroscopy for studying metabolic diseases. *Experimental & Molecular Medicine* (2015) 47, e139.
5. Ryan John.P. Fine, D.F. Rosano, C. Type 2 diabetes and cognitive impairment: contributions from neuroimaging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; 27: 47-55 [PMID: 24394151].
6. Kodl CT, Franc DT, Rao JP, Anderson FS. et al. Diffusion Tensor Imaging Identifies Deficits in White Matter Microstructure in Subjects With Type 1 Diabetes That Correlate With Reduced Neurocognitive Function. *DIABETES*, VOL. 57, NOVEMBER 2008.
7. Morabito MV, Berman DE, Schneider RT. et al. Hyperleucinemia causes hippocampal retromer deficiency linking diabetes to Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2014 May;65:188-92.
8. Mccall, A. L. The Impact of Diabetes on the CNS. *Diabetes.* 1992; 41:557-570.



9. Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M. et al. Osmotically-Induced Nerve Taurine Depletion and the Compatible Osmolyte Hypothesis in Experimental Diabetic Neuropathy in the Rat. *Diabetologia*. 1993; 36:608–614.
10. Nurjhan N, Ktorza A, Ferre P. et al. Effects of gestational hyperglycemia on glucose metabolism and its hormonal control in the fasted, newborn rat during the early postnatal period. *Diabetes*. 1985; 34:995–1001. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31(7):1046–1063.
11. Duelli R, Maurer MH, Staudt R. et al. Increased cerebral glucose utilization and decreased glucose transporter GLUT1 during chronic hyperglycemia in rat brain. *Brain Res*. 2000; 858:338–347.
12. Sharma R, Buras E, Terashima T. et al. Hyperglycemia induces oxidative stress and impairs axonal transport rates in mice. *PLoS One*. 2010; 5:e13463.
13. Balasseeo, Fery F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev*. 1989; 5:247–270.
14. Yan SD, Chen X, Fu J. et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382, 685–691 (1996).
15. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K. et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 7036–7041 (2010).
16. Craft S, Montine TJ, Minoshima S. et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 69, 29–38 (2012).
17. Macauley SL, Stanley M, Caesar EE. et al. Hyperglycemia modulates extracellular amyloid-beta concentrations and neuronal activity in vivo. *J Clin Invest* 125, 2463–2467 (2015).
18. Guo C, Zhang S, Li JY. et al. Chronic hyperglycemia induced via the heterozygous knockout of Pdx1 worsens neuropathological lesion in an Alzheimer mouse model. *Sci Rep*. 2016 Jul 12;6:29396.
19. Craef S, Watson SG. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004.
20. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD. et al. Triple transgenic modelo f Alzheimer's disease with plaques and angle: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003.
21. Chobanian AV. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
22. Cao Z, Ye BD, Shen ZW, et al. 2D-H proton magnetic resonance spectroscopic imaging study on brain metabolite alterations in patients with diabetic hypertension. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 11: 4232-4238, 2015.
23. Cole AR, Astell A, Green C. et al. Molecular connexions between dementia and diabetes.
24. Torre JC. Impaired cerebrovascular perfusion. Summary of evidence in support of its causality in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;924:136-52.
25. Helena A, Chui C. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimer's Research & Therapy* (2015) 7:21.
26. Wang F, Guo X, Shen X. et al. Vascular Dysfunction Associated with Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: A Potential Etiological Linkage. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014; 20: 118-129.
27. Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov;2(6):1101-13.
28. Talbot K, Wang HY, Kazi H. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122:1316–1338.
29. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2010;420:333–336.
30. Yarchoan M, Arnold E. Repurposing Diabetes Drugs for Brain Insulin Resistance in Alzheimer Diseases *Diabetes* 2014;63:2253–2261. *Arnold2,3. Diabetes Volume 63, July 2014.*



31. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K. et al. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci* 2002;22:RC221.
32. Kim DY, Jung SY, Kim K. et al. Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Rehabil.* 2016 Aug 31;12(4):276-83.