

· 药学前沿 ·

## 抗糖尿病药物:一种可能治疗阿尔茨海默病的新方法

刘飞扬, 廖红\*

(中国药科大学新药筛选中心, 南京 210009)

**摘要** 随着世界人口老龄化程度的加剧, 糖尿病和阿尔茨海默病已成为日益严重的公众健康问题。越来越多的研究显示这两种疾病存在着密切联系, 因此, 研究它们的共同致病机制以及相互联系对这两种疾病的预防和治疗具有重要意义。本文总结了近几年来在糖尿病和阿尔茨海默病相关性研究方面的最新进展, 并对抗糖尿病药物在治疗阿尔茨海默病方面的应用进行了综述。

**关键词** 糖尿病; 阿尔茨海默病; 胰岛素; 相关

**中图分类号** R977.15; R749.6 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2011)04-0289-05

### Antidiabetic drugs: a possible new therapy for Alzheimer's disease

LIU Fei-yang, LIAO Hong\*

Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** As the aging population is increasing worldwide, diabetes mellitus and Alzheimer's disease have an important influence on public health. Growing evidence suggests the close correlation between them. Thus, exploring their pathogenic mechanisms and their relationship are significant to their prevention and treatment. This article summarizes the recent progress in the relation between diabetes mellitus and Alzheimer's disease and the application of antidiabetic drugs for the treatment of Alzheimer's disease is also reviewed.

**Key words** diabetes mellitus; Alzheimer's disease; insulin; relation

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2009ZX09302); the National Natural Science Foundation of China (No. 30670793, No. 30973608); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2009296); and China Pharmaceutical University Scientific Research Launching Foundation for Newly-Recruited Talents

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是目前最常见的代谢失调综合征之一, 在年龄大于 65 岁的老年人群中, 其发病率约为 20%, 已成为严重的公共健康问题<sup>[1]</sup>。糖尿病并发症累及多个器官, 包括大脑。数个大型纵向流行病学研究证实: 患有 DM 的老年人认知下降的速度加快<sup>[2]</sup>。而 DM 与大脑认知障碍之间的密切联系提示, DM 也可能增加阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的患病风险。2005 年, Steen 等<sup>[3]</sup>发现 AD 患者脑内胰岛素、胰岛素样生长因子及其受体 mRNA 表达显著下调, 并首次提出阿尔茨海默病是“3 型糖尿病”这一概念, 引发了人们对 DM 与 AD 相关性研究的极大兴趣。近年来, 围绕两病之间相互关系及共同病理机制的研究不断涌现, 本文主要综述了目前 DM 与 AD

相关性的研究进展, 旨在为发现治疗 AD 的新靶点和药物提供理论参考。

#### 1 DM 与 AD 相关性的流行病学研究

近年来, 各国研究者对不同种族和地区的老年人群相继展开了针对 DM 与 AD 相关性的大样本流行病学调查, 为找寻两病之间的联系和共同致病因素提供了宝贵的资料。2006 年, Korf 等<sup>[4]</sup>利用磁共振成像技术对 3 734 例男性日裔美国人脑内的海马萎缩程度进行分析, 发现 DM 患者发生海马萎缩的风险是非 DM 人群的 2 倍。由于海马萎缩被普遍认为是 AD 的早期标志, 这一研究结果为 DM 与 AD 的密切联系提供了有力的证据。另有一项瑞典的研究

\* 收稿日期 2011-04-12 \* 通讯作者 Tel: 025-83271043 E-mail: Liaohong56@hotmail.com

**基金项目** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2009ZX09302); 国家自然科学基金资助项目(No. 30670793, No. 30973608); 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK2009296); 中国药科大学人才引进科研启动资金资助项目

调查表明,患有 DM 的中年男性将来发生 AD 的风险显著增高<sup>[5]</sup>。研究者对 2 269 例患 DM 的中年男性进行了近 32 年的回访,发现 50 岁左右胰岛素分泌功能受损者比胰岛素分泌正常者更易发展为 AD,并提示中年男性保持正常的血糖水平对预防 AD 有益。此外,2008 年 Irie 等<sup>[6]</sup>对 2 547 例来自美国不同地区的白人和黑人进行的前瞻性研究数据显示,患有 DM 并携带 ApoE $\epsilon$ 4 基因型的人群 AD 的发病率显著增高,而且,仅有 DM 而非 ApoE $\epsilon$ 4 的患者比仅有 ApoE $\epsilon$ 4 而非 DM 人群更易发展为 AD。最近,又有一项瑞典的流行病学研究发现 DM 会加速轻度认知障碍患者转变为痴呆的进程。研究者对 1 700 例年龄在 75 岁以上的老年人进行了平均 9 年的随访调查,结果发现轻度认知障碍患者若同时患有 DM 或具有早期 DM 症状,则痴呆的发生会提前至少 3 年<sup>[7]</sup>。

## 2 DM 与 AD 相关性的分子机制研究

### 2.1 胰岛素信号通路

胰岛素信号通路在 DM 中的作用是不言而喻的,因为 DM 患者发生的胰岛素分泌绝对或相对不足正是由胰岛素信号通路缺陷引起的。在中枢神经系统中,胰岛素主要有两种来源,一是血浆中的胰岛素通过血脑屏障进入中枢,二是由神经细胞自身合成。目前认为胰岛素信号通路在中枢神经系统中的作用主要为:第一,调节神经元对葡萄糖的代谢和糖原合成;第二,促进神经递质的释放而改变突触可塑性。此外,胰岛素信号通路还与脑内神经细胞的生长、存活有关。1998 年,Frölich 等<sup>[8]</sup>在对 AD 患者脑组织尸检后首次发现 AD 患者脑内的胰岛素信号通路中的节点蛋白——酪氨酸激酶活性降低,提示 AD 脑内出现胰岛素信号通路受损。随后,许多研究者将目光集中在胰岛素信号通路与 AD 的联系上。Moloney 等<sup>[9]</sup>发布的一项最新的研究报告显示,AD 患者脑内神经元上 IGF-1 受体表达明显减少,且异常分布于淀粉样斑块和神经原纤维缠结(NFTs)内。不但如此,AD 患者脑内的胰岛素受体也不像对照组一样分布在神经元的胞体和树突,而是集中在神经元内部。该研究还发现 AD 患者神经元内的胰岛素受体底物(IRS-1/2)水平下降,并伴有 NFTs 附近 IRS-1 的失活,提示 AD 病人脑内的胰岛素信号通路受损。除了临床病理学资料以外,许多实验动物模型也为胰岛素信号通路在 AD 中的重要作用提供了启示。Stranahan 等<sup>[10]</sup>发现在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,不但胰岛素水平发生降低,海马的神经发生也受到损害,并出现突触可塑性及学习记忆能力下降的现象。说明干扰胰岛素信号通路可直接影响认知功能。这一情况在 db/db 胰岛素抵抗小鼠模型中也同样得到证实。Jolivald 等<sup>[11]</sup>则发现 STZ 诱导糖尿病动物模型脑内的淀粉样肽 A $\beta$  水平和 tau 蛋白磷酸化显著增加,而在 DM 初期使用胰岛素干预后,可部分恢复胰岛素

受体、GSK3 $\beta$  和 tau 的磷酸化水平,并改善动物的学习能力。提示胰岛素信号通路缺陷会产生 AD 样病理改变。Li 等<sup>[12]</sup>在另两种动物模型,1 型糖尿病模型 BB/Wor-rat 和 2 型糖尿病模型 BBZDR/Wor-rat 中也发现类似的现象。

### 2.2 淀粉样蛋白

AD 最明显的病理特征为  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 的病理沉积和 tau 蛋白的异常磷酸化。A $\beta$  是由总淀粉样蛋白前体糖蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶的剪切产生的一种具有 40 ~ 42 个氨基酸残基的多肽。相较 A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 更易发生集聚并产生寡聚体、原纤维和斑块等多种聚集形式。在这些聚集形式中,可溶性的寡聚体 (ADDLs) 目前被认为对神经元的毒性最大。许多研究发现 ADDLs 可特异性地结合神经元的树突棘,损伤长时程增强 (LTP),影响突触可塑性并抑制记忆的形成<sup>[13-16]</sup>。Zhao 等<sup>[17]</sup>发现 ADDLs 可导致神经元树突棘表面的胰岛素受体消失,而胞体内的胰岛素受体增加,说明 ADDLs 导致神经元上的胰岛素受体重新分布。不仅如此,该研究者还发现 ADDLs 使胰岛素下游的 Akt 在 Ser<sup>473</sup> 处发生磷酸化,提示胰岛素受体活性受到抑制。由于磷酸化的 Akt-Ser<sup>473</sup> 在有认知障碍的 DM 患者和 AD 患者脑内均有发现,该项研究说明 ADDLs 可能是导致脑内胰岛素抵抗和糖尿病脑病的原因。

异常的淀粉样蛋白不仅在 AD 患者的脑内存在,在 DM 患者的胰岛上也有沉积。1973 年,Westermarck 等<sup>[18]</sup>发现 2 型 DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞内有淀粉样蛋白沉积。随后人们发现这种淀粉样蛋白由 37 个氨基酸残基组成并将其命名为胰岛淀粉样蛋白 (IAPP)。值得注意的是,IAPP 和 A $\beta$  一样也容易发生聚集,并在胰岛内产生类似于 ADDLs 的可溶性寡聚体。体外研究发现 IAPP 和 A $\beta$ 40 有 50% 的序列相似,25% 的序列完全一致,提示两种淀粉样蛋白在体内具有类似的构象<sup>[19]</sup>。不仅如此,与 ADDLs 对神经元产生的毒性类似,IAPP 寡聚体对胰岛  $\beta$  细胞也具有明显的细胞毒性。Lucie 等<sup>[20]</sup>在 hIAPP 转基因小鼠动物模型中发现 IAPP 寡聚体会损伤胰岛  $\beta$  细胞的细胞膜,破坏  $\beta$  细胞对胰岛素的分泌,从而产生严重的 DM 症状。尽管两种淀粉样蛋白为何聚集及其毒性机制至今尚未完全清楚,但淀粉样蛋白无疑是联系 AD 和 DM 的重要致病因素。

### 2.3 胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE)

胰岛素降解酶是体内清除 A $\beta$  的主要蛋白酶,除了 A $\beta$ , IAPP 和胰岛素也是 IDE 的底物。据文献报道,AD 患者脑内的 IDE 活性明显降低,相比非 AD 组,其对 A $\beta$  的降解率降低 50%,对胰岛素的降解率降低 30%<sup>[21]</sup>。在以胰岛素抵抗为特征的 2 型糖尿病患者体内,也同样发现 IDE 活性减低的现象<sup>[22]</sup>,提示 IDE 水平的下降可能促进了淀粉样蛋白 A $\beta$  及 IAPP 的聚集,从而引发 AD 和 DM。此外,有研究表明,外周血浆中约 40% A $\beta$  在肝中降解,其次是肾<sup>[23]</sup>。由于 AD

和DM患者都有高胰岛素血症,则胰岛素可能会与 $\text{A}\beta$ 竞争性结合肝、肾上的结合位点,使外周 $\text{A}\beta$ 降解减少,外周血浆中 $\text{A}\beta$ 的浓度升高,从而打破血-脑脊液屏障内外 $\text{A}\beta$ 的平衡而导致脑内 $\text{A}\beta$ 浓度的升高和 $\text{A}\beta$ 沉积。

另有研究发现,IDE基因也是AD和DM的候选基因。2000年,Bertram等<sup>[24]</sup>对来自于435个不同的AD家族的1426例患者染色体10q上的7个遗传标记物进行关联性分析,发现其中有6个遗传标记物与IDE基因毗邻,提示IDE基因变异是AD发病的重要因素。随后Prince等<sup>[25]</sup>对早发型和散发型AD患者进行单核苷酸多态性分析后发现IDE基因变异会增加AD的患病风险且与反映AD严重程度的临床指标,如MMSE评分、脑脊液内的tau蛋白水平等相关。此外,多项研究也发现IDE基因与糖尿病患者,特别是男性患者的餐后血糖水平及患病风险有关<sup>[26-28]</sup>。

#### 2.4 晚期糖基化终产物(advanced glycation endproducts, AGEs)

AGEs是蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等的游离氨基和还原糖的醛基之间发生非酶性糖基化反应生成的终产物,具有高度交联性且不易被蛋白酶降解。由于糖尿病患者长期处于高糖状态,其视网膜血管、肾脏、外周及中枢神经系统内均广泛存在AGEs。AGEs与其受体RAGE结合可激活多种体内致炎因子并产生大量的氧自由基,进而导致脑内细胞发生氧化应激损伤。而氧化应激本身又可以产生更多的AGEs,从而导致恶性循环。由于氧化应激是目前公认的AD发病的重要机制之一,因此许多学者认为AGEs是关联DM和AD的重要因素<sup>[29-31]</sup>。另外,体外研究还发现:AGEs可促使淀粉样肽 $\text{A}\beta$ 的聚集及tau蛋白形成神经原纤维缠结,从而加速AD的病理进程<sup>[32]</sup>。因此,有学者提出血清或脑脊液中的AGEs水平可作为判断早期AD的指标<sup>[33]</sup>。

#### 2.5 脑微血管病变

越来越多的证据显示,脑血管及血流灌注异常会增加DM患者发生AD的危险。在脑磁共振成像检测中,白质高信号和腔隙性梗死常是脑内微血管疾病的重要指征,多发于高血压、高脂血症和糖尿病等代谢综合征人群中。有研究发现,AD患者脑内也存在这些病灶,且多集中在AD样病理改变(老年斑和神经原纤维缠结)附近,提示脑微血管病变也可能参与AD的病理过程<sup>[34]</sup>。另有研究发现,在老年糖尿病患者中,脑微血管疾病在患者还未表现出卒中或痴呆症状时即可影响认知功能,特别是知觉速度<sup>[35-36]</sup>。此外,糖尿病患者持续性的高血糖也可使脑微血管内皮发生退行性病变,并出现基底膜增厚,微血管血流灌注不足及小胶质、星状胶质细胞激活等反应,从而影响血脑屏障对营养物质的转运,造成大脑缺血缺氧,进而加速AD的进程<sup>[37]</sup>。

#### 2.6 瘦素(leptin)

瘦素是由皮下和内脏的脂肪组织分泌的一种脂肪素,其主要的生理功能是向下丘脑发出热量摄取或脂肪储存

的信号,从而调节摄食和能耗。另外,瘦素还可和胰岛素相互作用,共同调节葡萄糖代谢。一项最新的流行病学研究指出血浆中的可溶性瘦素受体水平与DM的患病风险呈负相关,其机制可能为可溶性瘦素受体能延缓瘦素被降解的速度,从而提高瘦素的生物利用度<sup>[38]</sup>。瘦素的生物学功能不仅体现在其对能量代谢的调控上,许多研究还发现瘦素与大脑的学习和记忆有关。Fewlass等<sup>[39]</sup>发现瘦素可调节tau蛋白的磷酸化、抑制 $\beta$ -分泌酶活性、减少 $\text{A}\beta$ 负荷并改善动物的学习记忆功能。另一项研究则发现瘦素受体缺陷型转基因小鼠表现出LTP抑制、突触可塑性下降和空间记忆能力低下<sup>[40]</sup>。2010年,Sun等<sup>[38]</sup>发布的一项大型流行病学调查数据显示高血浆瘦素水平可降低AD的患病风险,进一步证明了瘦素与AD的密切联系。

### 3 抗糖尿病药物对阿尔茨海默病的影响

基于DM与AD的高并发率及如此类似的病理特征和发病机制,是否可利用控制DM的手段来治疗AD已成为人们广泛关注的课题。目前这方面研究已显现出一定的成效。

#### 3.1 胰岛素

胰岛素多用于1型糖尿病的治疗,现临床上也常将其与口服降糖药合用,以控制单用口服降糖药无效的2型糖尿病患者的血糖。1999年,Craft等<sup>[41]</sup>对AD患者给予胰岛素后发现胰岛素组相比安慰剂组患者的记忆能力有改善,提示胰岛素对AD有保护作用。随后,该课题组又采用鼻内给药的方式给予AD患者胰岛素治疗,结果发现胰岛素可显著改善AD患者的语言记忆能力,且这种保护作用在非ApoE4基因携带者中更明显<sup>[42]</sup>。另外,多篇文献还报道了在胰岛素对 $\text{A}\beta$ 诱发的海马神经元LTP抑制及ADDLs导致的神经元表面胰岛素受体缺失具有抵御作用<sup>[43-44]</sup>。

#### 3.2 胰高血糖素样肽1(GLP-1)类似物

GLP-1是由小肠L细胞分泌的一种肠促胰岛素,通过与胰岛 $\beta$ 细胞膜上的GLP-1受体结合后,可促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌,由于它不会引起低血糖且具有促进胰岛 $\beta$ 细胞增殖分化的作用,目前已成为一种很有前景的抗糖尿病药物靶点。2005年,GLP-1受体激动剂Ex-4已被美国FDA批准上市,作为难治型2型糖尿病的辅助治疗药物。近年来,多项研究发现GLP-1对AD也有广泛的治疗前景。Li等<sup>[45]</sup>发现Ex-4可浓度依赖性地降低 $\text{A}\beta$ 导致的神经细胞毒性和氧化应激损伤并可减低AD转基因小鼠脑内的 $\text{A}\beta$ 负荷。Holscher等<sup>[46]</sup>则发现GLP-1类似物Val(8)GLP-1可恢复AD转基因小鼠脑内的LTP损伤,改善神经元的突触可塑性,提示其在治疗AD方面的用途。

#### 3.3 噻唑烷二酮类药物(TZDs)

TZDs是一类胰岛素增敏剂,主要通过选择性激动过氧化物酶增殖体活化受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ,PPAR $\gamma$ )提高机体对胰岛素的敏感性,减少胰岛

素抵抗。最近有研究发现激活 PPAR $\gamma$  可上调 IDE 的基因和蛋白表达,从而促进神经细胞对  $A\beta$  的清除,降低细胞内外的  $A\beta$  水平<sup>[47-48]</sup>。另外,Nicolakakis 等<sup>[49]</sup>在 AD 动物模型上还发现 TZDs 具有改善脑血供、降低胶质细胞激活和氧化应激并部分恢复大脑皮层胆碱酯能神经支配的效果。2009 年,Sato 等<sup>[50]</sup>对 42 例伴有 2 型 DM 的中度 AD 患者使用吡格列酮后发现,相比安慰剂组,给药组的脑顶叶局部血流量增加且认知功能也有改善。这些研究结果都提示了 TZDs 在应用于 AD 方面的疗效。

### 3.4 二甲双胍

然而,并非所有的抗糖尿病药物都对 AD 有利。Chen 等<sup>[51]</sup>发现服用二甲双胍可能会增加糖尿病患者患 AD 的风险。该研究证明二甲双胍可通过激活 AMPK 通路上调  $\beta$ -分泌酶基因转录和蛋白表达,从而使  $A\beta$  的生物合成增加,神经细胞内外的  $A\beta$  浓度升高。但该项研究发现将二甲双胍和胰岛素联用后,神经细胞内的  $A\beta$  浓度不但没有增加,反而比单用胰岛素降低  $A\beta$  的效果更明显,提示两种抗糖尿病药物合用对 AD 的益处。

## 4 展望

虽然目前 AD 和 DM 的发病机制仍未完全阐明,但无论从流行病学调查,还是从分子机制研究角度都显示两种疾病之间存在着密切联系。由于目前仍缺乏行之有效的治疗 AD 药物,研究抗糖尿病药物在治疗 AD 方面的用途无疑为抗阿尔茨海默病药物的研发打开一个新的突破口。此外,由于目前应用于临床的抗糖尿病药物种类繁多,且用药安全性已得到广泛认可,在抗糖尿病药物的基础上设计合成新的抗阿尔茨海默病药物不仅可大大节约药物研发的成本,也为这些药物早期进入临床起到重大的推进作用。

## 参考文献

- [1] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, *et al.* Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function[J]. *Arch Neurol*, 2004, **61**(5): 661 - 666.
- [2] Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, **490**(1/2/3): 169 - 175.
- [3] Steen E, Terry BM, Rivera EJ, *et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes[J]? *J Alzheimers Dis*, 2005, **7**(1): 63 - 80.
- [4] Korf ESC, White LR, Scheltens P, *et al.* Brain aging in very old men with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, **29**(10): 2 268 - 2 274.
- [5] Rnnema E, Zethelius B, Sundelof J, *et al.* Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2008, **71**(14): 1 065 - 1 071.
- [6] Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, *et al.* Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and ApoE $\epsilon$ 4: the cardiovascular health study cognition study[J]. *Arch Neurol*, 2008, **65**(1): 89 - 93.
- [7] Xu W, Caracciolo B, Wang HX, *et al.* Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, **59**(11): 2 928 - 2 935.
- [8] Frlich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, *et al.* Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm*, 1998, **105**(4): 423 - 438.
- [9] Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, *et al.* Defects in igf-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, **31**(2): 224 - 243.
- [10] Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, *et al.* Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons[J]. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(3): 309 - 317.
- [11] Jolival C, Lee C, Beiswenger K, *et al.* Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer's disease and correction by insulin[J]. *J Neurosci Res*, 2008, **86**(15): 3 265 - 3 274.
- [12] Li Z, Zhang W, Sima AAF. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, **56**(7): 1 817 - 1 824.
- [13] Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid  $\beta$ -protein impair synaptic plasticity and behavior[J]. *Behav Brain Res*, 2008, **192**(1): 106 - 113.
- [14] Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, *et al.* Natural oligomers of the Alzheimer amyloid  $\beta$ -protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway[J]. *J Neurosci*, 2007, **27**(11): 2 866 - 2 875.
- [15] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(2): 101 - 112.
- [16] Shankar GM, Li S, Mehta TH, *et al.* Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory[J]. *Nat Med*, 2008, **14**(8): 837 - 842.
- [17] Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, *et al.* Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors[J]. *FASEB J*, 2008, **22**(1): 246 - 260.
- [18] Westermark P. Fine structure of islets of langerhans in insular amyloidosis[J]. *Virchows Arch*, 1973, **359**(1): 1 - 18.
- [19] Yan LM, Velkova A, Tatarek-Nossol M, *et al.* IAPP mimic blocks  $A\beta$  cytotoxic self-assembly: cross-suppression of amyloid toxicity of  $A\beta$  and IAPP suggests a molecular link between Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, **46**(8): 1 246 - 1 252.
- [20] Lucie K. Recent insights in islet amyloid polypeptide-induced membrane disruption and its role in  $\beta$ -cell death in type 2 diabe-

- tes mellitus[J]. *Exp Diabetes Res*, 2008, **2008**:421287.
- [21] Perez A, Morelli L, Cresto JC, *et al.* Degradation of soluble amyloid  $\beta$ -peptides 1-40, 1-42, and the dutch variant 1-40q by insulin degrading enzyme from Alzheimer disease and control brains [J]. *Neurochem Res*, 2000, **25**(2):247-255.
- [22] Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- $\beta$  peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, **27**(2):190-198.
- [23] Hone E, Martins I, Fonte J, *et al.* Apolipoprotein E influences amyloid-beta clearance from the murine periphery [J]. *J Alzheimers Dis*, 2003, **5**(1):1-8.
- [24] Bertram L, Blacker D, Mullin K, *et al.* Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q [J]. *Science*, 2000, **290**(5 500):2 302-2 303.
- [25] Prince JA, Feuk L, Gu HF, *et al.* Genetic variation in a haplotype block spanning ide influences Alzheimer disease [J]. *Hum Mutat*, 2003, **22**(5):363-371.
- [26] Karamohamed S, Demissie S, Volcjak J, *et al.* Polymorphisms in the insulin-degrading enzyme gene are associated with type 2 diabetes in men from the NHLBI framingham heart study [J]. *Diabetes*, 2003, **52**(6):1 562-1 567.
- [27] Boussaha M, Hannequin D, Verpillat P, *et al.* Polymorphisms of insulin degrading enzyme gene are not associated with Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2002, **329**(1):121-123.
- [28] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, *et al.* A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2007, **445**(7 130):881-885.
- [29] Zhu X, Su B, Wang X, *et al.* Causes of oxidative stress in Alzheimer disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, **64**(17):2 202-2 210.
- [30] Kojro E, Postina R. Regulated proteolysis of rage and A $\beta$ App as possible link between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, **16**(4):865-878.
- [31] Moreira PI, Santos MS, Sei A R, *et al.* Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes [J]. *J Neurol Sci*, 2007, **257**(1/2):206-214.
- [32] Ko SY, Lin YP, Lin YS, *et al.* Advanced glycation end products enhance amyloid precursor protein expression by inducing reactive oxygen species [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, **49**(3):474-480.
- [33] MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the canadian study of health and aging [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, **14**(2):77-83.
- [34] Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, *et al.* Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, **52**(9):1 442-1 448.
- [35] Launer IJ. Diabetes: vascular or neurodegenerative; an epidemiologic perspective [J]. *Stroke*, 2009, **40**(3 Suppl):S53-55.
- [36] Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration [J]? *Age Ageing*, 2010, **39**(1):8-10.
- [37] Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood brain barrier disorder in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2009, **118**(1):103-113.
- [38] Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, *et al.* Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in US women [J]. *Diabetes*, 2010, **59**(3):611-618.
- [39] Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, *et al.* Obesity-related leptin regulates Alzheimer's A $\beta$  [J]. *FASEB J*, 2004, **18**(15):1 870-1 878.
- [40] Li XL, Aou S, Oomura Y, *et al.* Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents [J]. *Neuroscience*, 2002, **113**(3):607-615.
- [41] Craft S, Asthana S, Newcomer JW, *et al.* Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, **56**(12):1 135-1 140.
- [42] Reger M, Watson G, Frey I, *et al.* Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by apoE genotype [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, **27**(3):451-458.
- [43] De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, *et al.* Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A $\beta$  oligomers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(6):1 971-1 976.
- [44] Townsend M, Mehta T, Selkoe DJ. Soluble A $\beta$  inhibits specific signal transduction cascades common to the insulin receptor pathway [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(46):33 305-33 312.
- [45] Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, *et al.* GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid- $\beta$  peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, **19**(4):1 205-1 219.
- [46] Holscher C. Val (8) GLP-1, a protease-resistant incretin analogue, prevents the impairment of hippocampal synaptic plasticity in an APP/PS-1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2009, **5**(4):325.
- [47] Camacho IE, Serneels L, Spittaels K, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  induces a clearance mechanism for the amyloid- $\beta$  peptide [J]. *J Neurosci*, 2004, **24**(48):10 908-10 917.
- [48] Du J, Zhang L, Liu S, *et al.* PPAR $\gamma$  transcriptionally regulates the expression of insulin-degrading enzyme in primary neurons [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **383**(4):485-490.
- [49] Nicolakakis N, Aboulkassim T, Ongali B, *et al.* Complete rescue of cerebrovascular function in aged Alzheimer's disease transgenic mice by antioxidants and pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist [J]. *J Neurosci*, 2008, **28**(37):9 287-9 296.
- [50] Sato T, Hanyu H, Hirao K, *et al.* Efficacy of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(9):1 626-1 633.
- [51] Chen Y, Zhou K, Wang R, *et al.* Antidiabetic drug metformin (Glucophager) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating bace1 transcription [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(10):3 907-3 912.