



REVISIÓN

Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis

R.O. Domínguez^{a,*}, M.A. Pagano^b, E.R. Marschoff^c, S.E. González^a,
M.G. Repetto^d y J.A. Serra^e

^a Departamento de Neurología, Hospital Sirio Libanés, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Neurología, Hospital Juan A. Fernández, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL, UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 30 de abril de 2013; aceptado el 5 de mayo de 2013

Accesible en línea el 18 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus de tipo 2;
Enfermedad de Alzheimer;
Metabolismo cerebral de la glucosa;
Resistencia a la insulina;
Estrés oxidativo;
Fármacos hipoglucémicos

Resumen

Introducción: Varios estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 presentan un aumento de riesgo para adquirir enfermedad de Alzheimer, pero las relaciones entre ellas no están aclaradas.

Desarrollo: Ambas enfermedades presentan similares anormalidades metabólicas: Alteraciones en el metabolismo de la glucosa, irregularidades en los receptores para la señalización de la insulina, estrés oxidativo, anomalías en la conformación de proteínas y depósitos de β -amiloides. A través del desarrollo de investigaciones experimentales en las últimas 2 décadas, han sido postuladas diversas hipótesis. Una de las más llamativas relaciona los daños microvasculares de la polineuritis diabética con los cambios que se producen en el sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer. Otra hipótesis considera que en ambas enfermedades la evolución del deterioro cognitivo está vinculada con el estado de estrés oxidativo sistémico. Más recientemente, en pacientes con enfermedad de Alzheimer con diabetes mellitus de tipo 2 concomitante, se ha comprobado la existencia de atenuación en el deterioro cognitivo y la normalización en los valores de variables bioquímicas marcadoras del estrés oxidativo. Los fármacos antidiabéticos podrían ejercer un efecto favorable sobre la glucólisis, sus productos finales y otras alteraciones metabólicas.

Conclusiones: Los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo para desarrollar Alzheimer, pero, paradójicamente, las alteraciones bioquímicas y el deterioro cognitivo resultan menores que en los grupos de pacientes dementes sin diabetes mellitus. La mejor comprensión

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dominguezraul@yahoo.com.ar (R.O. Domínguez).

KEYWORDS

Diabetes mellitus type 2;
Alzheimer's disease;
Cerebral glucose metabolism;
Insulin resistance;
Oxidative stress;
Hypoglycaemic drugs

de las patologías que interactúan en estas enfermedades quizás sustente nuevas estrategias terapéuticas conducentes a disminuir o detener la progresión de los deterioros.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: Associations and a hypothesis

Abstract

Introduction: Epidemiological studies have demonstrated that patients with diabetes mellitus have an increased risk of developing Alzheimer disease, but the relationship between the 2 entities is not clear.

Development: Both diseases exhibit similar metabolic abnormalities: disordered glucose metabolism, abnormal insulin receptor signalling and insulin resistance, oxidative stress, and structural abnormalities in proteins and β -amyloid deposits. Different hypotheses have emerged from experimental work in the last two decades. One of the most comprehensive relates the microvascular damage in diabetic polyneuritis with the central nervous system changes occurring in Alzheimer disease. Another hypothesis considers that cognitive impairment in both diabetes and Alzheimer disease is linked to a state of systemic oxidative stress. Recently, attenuation of cognitive impairment and normalisation of values in biochemical markers for oxidative stress were found in patients with Alzheimer disease and concomitant diabetes. Anti-diabetic drugs may have a beneficial effect on glycolysis and its end products, and on other metabolic alterations.

Conclusions: Diabetic patients are at increased risk for developing Alzheimer disease, but paradoxically, their biochemical alterations and cognitive impairment are less pronounced than in groups of dementia patients without diabetes. A deeper understanding of interactions between the pathogenic processes of both entities may lead to new therapeutic strategies that would slow or halt the progression of impairment.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 presentan mayores riesgos de complicaciones cerebrales, incluyendo accidentes cerebrovasculares¹, deterioro cognitivo² y demencias³. Estos riesgos también se agregan a un conjunto de complicaciones sistémicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica, acompañando anomalías en la microcirculación y lesiones macrovasculares en diversas arterias sistémicas⁴. Asimismo deben ser también ponderadas otras variables que suelen asociarse con frecuencia a la diabetes, como hipertensión arterial, obesidad y componentes del síndrome metabólico⁵.

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales la diabetes mellitus de tipo 2 provoca deterioro cognitivo no están claramente establecidos. Los escenarios propuestos entre la diabetes y la demencia son numerosos: lesiones vasculares⁶, inflamación⁷, estrés oxidativo⁸, elevación de los productos finales de la glucólisis, resistencia a la insulina y anormal señalización de sus receptores, degradación de la insulina y su relación con los depósitos de proteína β -amiloide^{9,10}.

El propósito de la presente revisión está fundamentado en examinar las publicaciones básicas, bioquímicas y clínicas originales en las que han sido estudiados pacientes de Alzheimer, de diabetes mellitus de tipo 2 y de ambas enfermedades en forma concomitante. En la actualidad, las relaciones entre Alzheimer y diabetes no están completamente esclarecidas; aquí serán presentadas las hipótesis que en la actualidad aparecen como de mayor relevancia.

La afección vascular

El ataque vascular cerebral isquémico se asocia a un alto riesgo de provocar demencia en pacientes diabéticos. La enfermedad de Alzheimer en pacientes añosos está acompañada frecuentemente por diabetes mellitus de tipo 2. En cerebros portadores de infartos cerebrales, el número de placas amiloides es menor que en los cerebros sin lesiones vasculares. Las hipótesis sobre estos hallazgos proponen que la lesión vascular parecería disminuir la formación de la proteína amiloide que, *per se*, es causa de demencia progresiva¹¹.

Una de las afecciones isquémicas cerebrales tiene su asiento en la sustancia blanca; sin embargo, la patogenia es poco conocida. Esta enfermedad isquémica crónica, claramente visible en las imágenes de tomografía computarizada cerebral y de resonancia magnética, es usualmente conocida como leucoaraiosis¹². La hipertensión arterial crónica y la diabetes mellitus de tipo 2 son los principales factores de riesgo para el desarrollo de isquemia crónica en la sustancia blanca¹³. La enfermedad microvascular es frecuente en la diabetes^{14,15}, contribuyendo al deterioro cognitivo y evidenciando las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. La diabetes mellitus de tipo 1 ha sido menos estudiada y, consecuentemente, todavía sus relaciones con el deterioro cognitivo permanecen sin aceptación definitiva¹⁶.

La diabetes correlaciona con el aumento de riesgo para desarrollar demencia: resulta un 63% mayor al ser comparada frente a controles sanos. En una comunicación

reciente, en sujetos con 7 años de seguimiento, el mayor deterioro cognitivo se manifestó en aquellos pacientes que en las imágenes mostraron signos de lesiones vasculares, atribuyéndose a la isquemia el carácter de principal factor que induciría a la demencia¹⁷.

Resistencia a la insulina y demencia

Numerosas investigaciones sustentan la hipótesis que la enfermedad de Alzheimer responde a una patogenia basada en alteraciones de la energía neuronal, originada por insuficiencias en la función de la glucosa¹⁸. Las anomalías metabólicas están relacionadas con el factor insulínico de crecimiento cerebral, que regula la producción de energía y la resistencia a la insulina¹⁹.

Asimismo, la resistencia a la insulina fue revelada en pacientes Alzheimer al ser comparados con controles no dementes: en el Alzheimer se hallan mayores valores de hiperglucemia y mayor número de ovillos neurofibrilares²⁰. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia generan engrosamiento de las paredes de las arterias y variaciones asociadas a modificaciones en la permeabilidad vascular que conllevan a la isquemia tisular²¹. Las nuevas investigaciones sobre la diabetes y la resistencia cerebral a la insulina serán de gran utilidad para determinar si existe una relación con la resistencia periférica a la insulina.

La asociación de diabetes con la polineuropatía y la declinación cognitiva

Dos de las hipótesis acerca de la patogenia que origina la neuropatía diabética están basadas en cambios microangiopáticos²² y en las anomalías metabólicas relacionadas con la insulina y la glucosa²³. También ha surgido una tercera hipótesis multifactorial que involucra al estrés oxidativo²⁴. Adicionalmente, el empleo de la técnica de potenciales evocados cerebrales en pacientes diabéticos permitió reconocer un compromiso subclínico: la disminución de la conducción central de estímulos²⁵; esta condición presupone, también, la existencia de microangiopatía.

Una pregunta abierta en la diabetes es la existencia de vínculos entre la deficiente cognición y la conjunción de cambios microcirculatorios e hipoglucemia²⁶. Al ser comparadas las funciones cognitivas en las diabetes mellitus de tipo 1 y 2 se comprobó que en esta última existen mayores alteraciones de la corteza cerebral y de cambios circulatorios en la sustancia blanca profunda del cerebro¹⁷.

Otra disímil hipótesis acerca diabetes y declinación cognitiva refiere modificaciones metabólicas en sujetos que desarrollan el Alzheimer esporádico. Las anomalías están relacionadas con los receptores neuronales de insulina y su inadecuada señalización. Este escenario neuronal conduce a incrementos de estrés oxidativo y a la alterada fosforilación de la proteína tau (τ), llevando también al aumento de ovillos neurofibrilares²⁷.

También es difundida la hipótesis que relaciona la patogenia conjunta debida a cambios microcirculatorios, tanto en el sistema nervioso central como en la neuropatía diabética periférica: un estudio anatomopatológico en pacientes

diabéticos informó de que la presencia de lesiones microvasculares resulta común en ambas localizaciones²⁸. Sin embargo, la presencia de lesiones vasculares en la retina, los riñones y los nervios periféricos de pacientes diabéticos no concordaron con una significativa asociación de cambios en el cerebro y la demencia²⁹.

En tanto, la patogenia sostiene vigentes las 2 posibles vías (metabólica y microcirculatoria) los hallazgos subclínicos electrofisiológicos y neuropsicológicos pueden representar un valor de anticipación sobre la posible condición cerebral anormal que, a su vez, es factible de progresar hacia el deterioro cognitivo clínico.

La relación de los fármacos antidiabéticos y la enfermedad de Alzheimer

Durante la última década, en varias publicaciones se ha informado de la probable existencia de un efecto protector de la diabetes, ciertamente paradójico, cuando la enfermedad de Alzheimer es concomitante. Dicho efecto se manifiesta a través de la mejora en el estrés oxidativo y en otros marcadores periféricos de la demencia que resultan significativamente menores cuando confluyen ambas entidades^{30–33}. En 2009, la hipótesis surgida de una investigación básica contribuyó a conocer mejor la acción protectora de la diabetes sobre el Alzheimer; en este estudio, realizado en neuronas maduras del hipocampo, se observó que la pérdida de receptores de insulina y la baja difusión de ligandos relacionados se atenúan y normalizan por la acción de insulina³⁴.

Diversos fármacos hipoglucemiantes previenen la declinación en la función de la insulina, reduciendo las anomalías patológicas observadas en el Alzheimer. La indagación sobre la factibilidad de que los fármacos antidiabéticos prevengan, mejoren la demencia o hagan más lenta la evolución del Alzheimer no tiene hasta hoy una respuesta definitiva. No obstante, los resultados de la utilización de insulina por vía intranasal y de hipoglucemiantes por vía oral (metformina, rosiglitazona, pioglitazona y glibenclamida) en trabajos controlados son coincidentes en los efectos favorables de ellas sobre las funciones cognitivas^{34–39}. Estos tratamientos y nuevas investigaciones brindan un campo de promisorio interés para la vida diaria de los pacientes y de grupos familiares cercanos.

El aumento de los productos finales de la glucólisis y la demencia

Los productos finales de la glucólisis no enzimática (PFG), *advanced glycation end products* (AGEs) según referencias y los provenientes de la oxidación de lípidos y proteínas se acumulan en órganos y tejidos afectados crónicamente por la diabetes. Los PFG actúan como activadores de receptores específicos denominados rPFG (que forman parte de receptores a las inmunoglobulinas), originando especies reactivas de oxígeno y respuesta inflamatoria mediada por la enzima mieloperoxidasa. La interacción entre los PFG y los rPFG produce aumento en la síntesis del anión superóxido y las

consecuentes disminuciones de actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa, y la activación de la proteína cinasa C^{23,40}. La hiperglucemia y el daño tisular se producen a través de 4 mecanismos: a) la activación de la proteína cinasa C y la síntesis *de novo* de un lípido: el diacilglicerol; b) debido al incremento de la vía de las hexosas; c) a través de la formación de los PFG, y d) por aumento del flujo de la vía de los polioles. Las especies precursoras de los PFG son los dicarbonilos, compuestos intracelulares muy reactivos que reaccionan con los grupos amino de proteínas intra y extracelulares formando los PFG⁴¹, especies que presentan la capacidad de atravesar membranas y provocar disfunción mitocondrial.

En las relaciones entre el daño patológico de la diabetes⁴² y el estrés oxidativo participan activamente las especies reactivas del oxígeno. Se plantea un desequilibrio entre la producción de los precursores de la glucólisis y los limpiadores (*scavenging*) de estas especies, generándose estrés carbonílico y daño de glucólisis. Este proceso de acumulación atrae células inflamatorias, que a su vez, estimulan la mayor producción de los PFG e inflamación. Los PFG contribuyen a la progresión patológica, acelerando el depósito de proteína β -amiloide en varias áreas cerebrales⁴³. Estos hechos indicarían que el punto en común entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer serían los rPFG, que presentan afinidad por los ligandos PFG propios de la diabetes y la proteína β -amiloide característica del Alzheimer.

Relaciones entre estrés oxidativo, diabetes mellitus de tipo 2 y demencia

En los últimos años se han estudiado y publicado *in extenso* las significativas asociaciones existentes entre daño y estrés oxidativo con algunas severas enfermedades neurológicas. Estas asociaciones se han establecido a través de los usuales marcadores periféricos de daño-estrés oxidativo^{30,31,33,44,45}. Algunas variables han sido aceptadas *consensus scholarum* como marcadores representativos del estrés oxidativo: a) las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico: el aumento de ellas resulta del anormal nivel sistémico y neuronal de hidroperóxidos que conduce al incremento de la peroxidación lipídica; b) la quimioluminiscencia iniciada por el hidroperóxido de terbutilo: los niveles aumentados de ella indican la existencia de estrés oxidativo en las membranas de eritrocitos. Por otro lado se consideran marcadores de reducción (protección) las variables: c) la capacidad antioxidante del plasma: su disminución indica un menor nivel de antioxidantes plasmáticos hidrosolubles (p. ej., ácido úrico, ácido ascórbico y bilirrubina), y d) la enzima superóxido dismutasa Cu-Zn (SOD): su aumento se interpreta por la asociación con el estrés oxidativo sistémico, ya que la sobrerregulación enzimática es una respuesta adaptativa al aumento de especies oxidantes.

Luego resulta adecuado, tal como ha sido propuesto por Sies⁴⁶ en el simple modelo de la balanza, visualizar la situación de daño-estrés oxidativo como un desequilibrio entre las especies intracelulares oxidantes (daño) y las reductoras (protección) desplazado hacia las primeras. Este concepto implica el reconocimiento de la producción fisiológica de

oxidantes (radicales libres oxidantes y especies relacionadas) y la existencia operativa de defensas antioxidantes. El concepto de desequilibrio reconoce la eficacia fisiológica de las defensas antioxidantes en el mantenimiento, tanto del estrés oxidativo como del daño celular, en un nivel mínimo de condiciones fisiológicas.

Desde mediados de la década de los noventa y, posteriormente, se comenzó a observar que la presencia concomitante de diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes Alzheimer tiene un resultado inesperado con mejoras significativas de las variables usuales del estrés oxidativo; es decir, que estos pacientes exhiben valores más cercanos a aquellos usuales en los grupos de sujetos sanos^{30,31,33}. Similares resultados se hallaron en los valores de homocisteína, la vitamina B12 y el ácido fólico³¹. Así también ocurre con respecto a la hemoglobina glucosilada y la insulina, que presentan significativas correlaciones de signos opuestos entre los pacientes dementes y los no dementes³³ (diabéticos puros y controles sanos). Además, el análisis in totum de los marcadores periféricos en las diferentes enfermedades presenta significativas correlaciones lineales entre las especies pro-oxidantes y las defensas antioxidantes³⁵.

La atenuación de los marcadores periféricos podría ser atribuida a: a) la conocida acción de las sulfonilureas, que disminuyen los valores de las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico y la SOD; b) un efecto protector de la diabetes que atenúa el estrés oxidativo sistémico, debido a las complicaciones de la diabetes y el daño tisular, y c) la acción protectora de la insulina frente al estrés oxidativo³⁴.

Pero quizás el más sorprendente resultado del «efecto protector» de la diabetes ha sido descrito en la asociación con los tiempos de supervivencia y las metástasis en pacientes de tumores malignos, tales como cáncer de pulmón y de próstata^{47,48}.

Enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y menor deterioro cognitivo

En el presente, no está determinado el efecto de la diabetes mellitus de tipo 2 sobre el deterioro cognitivo en pacientes con simultánea enfermedad de Alzheimer. Desafortunadamente, debido a las limitaciones en el seguimiento de pacientes de edad avanzada en períodos largos (de 4 a 6 años o más), hay pocos estudios sobre estas relaciones. El estudio prospectivo y longitudinal de Sanz et al.⁴⁹ exteriorizó las dificultades habituales en el seguimiento de la evolución en personas de edad avanzada: habiendo comenzando con más de 600 pacientes con probable demencia Alzheimer, 60 de ellos con diabetes concomitante, por muerte u otras razones, menos de la mitad fueron finalmente incluidos en el estudio. Sin embargo, esta investigación pionera pudo informar de que la diabetes está asociada con una menor tasa de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

La evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones firmes respecto de las asociaciones entre la enfermedad de Alzheimer con diabetes mellitus de tipo 2 concomitante, pero los resultados publicados en los últimos años indican un papel potencialmente beneficioso de los fármacos hipoglucemiantes. La administración de fármacos antidiabéticos —glibenclamida y pioglitazona— produce una mejora

significativa en la cognición espacial, en el aprendizaje y en el rendimiento de la memoria, así como significativas disminuciones en el hipocampo de las concentraciones de las proteínas tau (τ) hiperfosforilada y galanina⁵⁰. Adicionalmente, debe ser considerado el comprobado efecto protector de la insulina en la prevención de la unión neurotóxica de oligómeros de β -amiloide, la atenuación en cambios estructurales cerebrales característicos del Alzheimer y la mejoría de la insulina resistencia neuronal a través de la metformina^{34,37,38}.

Basándose en los resultados obtenidos en el estudio clínico⁴⁹, fue diseñado un estudio piloto a fin de evaluar el rendimiento cognitivo de una población homogénea de 101 sujetos y 4 grupos experimentales: enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 sin demencia, pacientes dementes de ambas enfermedades asociadas con similares tiempos de evolución y controles sanos⁵¹. El grado de deterioro cognitivo se cuantificó mediante la *Alzheimer Disease Scale-Cognitive* y del Examen de Estado Mental de Folstein, y el avance de la demencia mediante la escala *Clinical Dementia Rating*. Los resultados probaron que: a) el grado de deterioro cognitivo en pacientes Alzheimer más diabetes mellitus de tipo 2 resultó significativamente menor al ser comparados con los de probable demencia Alzheimer sin diabetes, ambos con igual tiempo de evolución en deterioro cognitivo, y b) no existieron diferencias significativas entre los pacientes diabéticos puros y los controles sanos.

Resulta esencial una mayor cantidad de estudios experimentales y clínicos, incluyendo muestras más numerosas y plazos de seguimiento más prolongados.

Conclusiones

1. La diabetes mellitus de tipo 2 está asociada a un riesgo aumentado de deterioro cognitivo.
2. Se han presentado diferentes hipótesis que relacionan la enfermedad de Alzheimer y la diabetes: lesiones microcirculatorias, cambios metabólicos relacionados que conducen a la formación de ovillos neurofibrilares y depósitos de proteína β -amiloide en el tejido cerebral, alteraciones en las funciones de la insulina: resistencia y señalización anormal de la insulina, desequilibrio entre especies oxidantes y antioxidantes: si bien ambas enfermedades confluyen en el contexto del estrés oxidativo sistémico mediado a través de radicales libres, las vías metabólicas y los mecanismos de acción son diferentes.
3. Cuando ambas enfermedades están asociadas, el estrés oxidativo sistémico está disminuido en comparación con el de ambas entidades aisladas y el deterioro cognitivo resulta menor.
4. Un desafío trascendente para futuros protocolos será profundizar el conocimiento respecto de las vías metabólicas de las enfermedades y sus vinculaciones.

Financiación

El trabajo no ha tenido ninguna fuente de financiación externa a las señaladas en Agradecimientos.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés con empresas específicas, y todos ellos conocen bien el contenido del manuscrito, y han dado su conformidad para la publicación.

Agradecimientos

El desarrollo de esta revisión ha sido parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y el Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL, CONICET-UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) de Argentina.

Bibliografía

1. Bell DS. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*. 1994;17:213–9.
2. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42–4.
3. Peila R, Rodríguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51:1256–62.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210–4.
6. Miyakawa T. Vascular pathology in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2010;10:39–44.
7. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:289–305.
8. Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *J Neurol Sci*. 2010;299:35–8.
9. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:187–98.
10. Fernández-Gamba A, Leal MC, Morelli L, Castaño EM. Insulin-degrading enzyme: Structure-function relationship and its possible roles in health and disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15:3644–55.
11. Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1707–12.
12. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44:21–3.
13. Domínguez RO, Famulari AL, Gallo A, García G, Bartolomé E, D'Abbraccio G, et al. Early onset of leuko-araiosis in hypertensive patients. *Arch Neurol*. 1993;50:13–4.
14. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Jaap Kappelle L, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;27:195–202.
15. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: The LADIS study. *Neurology*. 2010;75:160–7.
16. Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, de Haan EH, de Valk HW, Algra A, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients

- with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:343–50.
17. Tiehuis AM, Vincken KL, van den Berg E, Hendrikse J, Manschot SM, Mali WP, et al. Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1321–6.
 18. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:115–25.
 19. 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. *J Alzheimers Dis*. 2005;8:247–68.
 20. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004;53:474–81.
 21. Kubota T, Kubota N, Moroi M, Terauchi Y, Kobayashi T, Kamata K, et al. Lack of insulin receptor substrate-2 causes progressive neointima formation in response to vessel injury. *Circulation*. 2003;107:3073–80.
 22. Dick PJ, Karnes JL, O'Brien P, Okazaki H, Lais A, Engelstad J. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol*. 1986;19:440–9.
 23. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318:1315–21.
 24. Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes*. 1991;40:873–7.
 25. Pagano MA, Basile RM, Krinsky F, Dacordi H, Yorio A, Sánchez GG. Compromiso del tronco cerebral en la Diabetes Mellitus. *Rev Soc Arg Diabetes*. 1988;22:53.
 26. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjorgaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: A 16-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2010;33:1945–7.
 27. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau (τ): A critical stage in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. *Neuroscience*. 1997;78:309–24.
 28. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol*. 2009;66:315–22.
 29. Ba-Tin L, Strike P, Tabet N. Diabetic peripheral microvascular complications: Relationship to cognitive function. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;72:3434.
 30. Serra JA, Marschoff ER, Domínguez RO, Guareschi EM, Famulari AL, Pagano MA, et al. Oxidative stress in Alzheimer's and vascular dementias: Masking of the antioxidant profiles by a concomitant type II diabetes mellitus condition. *J Neurol Sci*. 2004;218:17–24.
 31. Domínguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Famulari AL, Pagano MA, Serra JA. Homocysteine, vitamin B12 and folate in Alzheimer's and vascular dementias: The paradoxical effect of the superimposed type II diabetes mellitus condition. *Clin Chim Acta*. 2005;359:163–70.
 32. Cankurtaran M, Yesil Y, Kuyumcu ME, Oztürk ZA, Yavuz BB, Halil M, et al. Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:1051–8.
 33. Domínguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Repetto MG, Famulari AL, Pagano MA, Serra JA. Insulin, glucose and glycated hemoglobin in Alzheimer's and vascular dementia with and without superimposed Type II diabetes mellitus condition. *J Neural Transm*. 2008;115:77–84.
 34. De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A- β oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1971–6.
 35. Serra JA, Domínguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Famulari AL, Boveris A. Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging. *Neurochem Res*. 2009;34:2122–32.
 36. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:21830–5.
 37. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*. 2011;60:910–20.
 38. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;10:564–74.
 39. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012;69:29–38.
 40. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*. 2005;15:16R–28R.
 41. Yan S, Chen X, Schmidt A, Brett J, Godman G, Scott C, et al. Glycated tau in Alzheimer's disease: A mechanism for induction of oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:7787–91.
 42. Munch G, Schinzel R, Loske C, Wong A, Duray N, Riederer P, et al. Alzheimer's disease synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J Neural Transm*. 1998;105:439–61.
 43. Rolo A, Palmeira C. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;212:167–78.
 44. de Lustig ES, Serra JA, Kohan S, Canziani G, Famulari AL, Domínguez RO. Copper-zinc superoxide dismutase activity in red blood cells and serum in demented patients and in aging. *J Neurol Sci*. 1993;115:18–25.
 45. Serra JA, Domínguez RO, de Lustig ES, Guareschi EM, Famulari AL, Bartolomé EL, et al. Parkinson's disease is associated with oxidative stress: Comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's and vascular dementia patients. *J Neural Transm*. 2001;108:1135–48.
 46. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991;91:31–85.
 47. Hanbali A, Al-Khasawneh K, Cole-Johnson C, Divine G, Ali H. Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Arch Intern Med*. 2007;167:513.
 48. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:937–45.
 49. Sanz C, Andrieu S, Sinclair A, Hanaire H, Vellas B, Real fr Study Group. Diabetes is associated with a slower rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:1359–66.
 50. Baraka A, ElGhotny S. Study of the effect of inhibiting galanin in Alzheimer's disease induced in rats. *Eur J Pharmacol*. 2010;64:123–7.
 51. Domínguez RO, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Type 2 Diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:68–74.