

## مکانیسم‌های زیربنایی احتمالی برای ارتباط دیابت نوع ۲ و بیماری آلزایمر

ساسان عندلیب (Ph.D)<sup>\*۱,۲,۳</sup>

۱- واحد تحقیقات نورولوژی، دپارتمان تحقیقات بالینی، دانشکده علوم بهداشت، دانشگاه دانمارک جنوبی، اودنسه، دانمارک

۲- دپارتمان نورولوژی، بیمارستان دانشگاهی اودنسه، اودنسه، دانمارک

۳- مرکز استینو دیابت اودنسه، دپارتمان تحقیقات بالینی، دانشکده علوم بهداشت، دانشگاه دانمارک جنوبی، اودنسه، دانمارک

ساسان عندلیب: andalib@health.sdu.dk

### چکیده

هدف: ارتباطی بین اختلال در سیگنال‌دهی انسولین در سیستم عصبی مرکزی (CNS) و بیماری آلزایمر (AD) پیشنهاد شده است. دیابت نوع ۲ (T2DM) با افزایش خطر ابتلا به AD مرتبط است. در این جا، مرور مقالات مربوط به مکانیسم‌های احتمالی زیربنایی در مورد ارتباط T2DM و AD صورت گرفت.

روش جستجو: مرور مقالات با تمرکز بر داده‌های مطالعات اخیر صورت گرفت.

یافته‌ها: مکانیسم‌های متعددی برای ارتباط T2DM و AD پیشنهاد شده است. فقدان سیگنال‌دهی انسولین به عنوان مکانیسم دخیل در تولید پروتئین آمیلوئید و تائو مطرح شده است. تحت شرایط مقاومت به انسولین، مسیر IRS1-P13K-Akt مختل می‌شود. این به نوبه خود منجر به فعال شدن آنزیم بتاسکرتاز جداکننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) از جایگاهی می‌شود که منجر به تشکیل آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) می‌گردد.  $A\beta$  پس از آن به پلاک‌های آمیلوئیدی تبدیل می‌گردد. علاوه بر این، در شرایط مقاومت به انسولین، تنظیم ناکافی مسیر IRS1-P13K-Akt باعث فعال شدن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ ( $GSK3\beta$ ) می‌شود که در سیگنال‌دهی طبیعی انسولین مهار می‌گردد. این به نوبه خود منجر به مهار انتقال‌دهنده گلوکز عصبی ۳ ( $GLUT3$ ) می‌شود که وضعیت هیپرگلیسمی را بدتر می‌کند و منجر به چرخه ناقص سیگنالینگ انسولین می‌شود. فعالیت  $GSK3\beta$  نیز مستقیماً در هیپر فسفوریلاسیون پروتئین تائو نقش دارد که منجر به تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری تائو می‌شود.

نتیجه‌گیری: شواهدی مبتنی بر ارتباط بین T2DM و AD وجود دارد. چندین مکانیسم اساسی که از طریق آن‌ها T2DM ممکن است پاتوفیزیولوژی AD را تحت تأثیر قرار دهد، پیشنهاد شده است. فقدان سیگنال‌دهی انسولین ممکن است در تائوپاتی و آمیلوئیدوپاتی در بیماران مبتلا به AD نقش داشته باشد. با این حال، مطالعات پایه و بالینی بیشتری برای کشف ارتباط بین T2DM و AD مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، دیابت ملیتوس نوع ۲، مقاوت به انسولین، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، گلیکوژن سنتاز کیناز

بنا ۳



## Possible underlying mechanisms for the association of Diabetes Mellitus Type 2 and Alzheimer's Disease

Sasan Andalib (Ph.D)<sup>1,2,3\*</sup>

1- Research Unit of Neurology, Department of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

2- Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

3- Steno Diabetes Center Odense, Department of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

Sasan Andalib: andalib@health.sdu.dk

**Introduction:** A link between impaired insulin signaling in the central nervous system (CNS) and Alzheimer's disease (AD) has been proposed. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with increased risk of developing AD. Here, a literature review pertaining to possible underlying mechanisms in the association of T2DM and AD was carried out.

**Search Method:** A literature review was performed with a focus on data from recent studies.

**Results:** Several mechanisms have been proposed for the association of T2DM and AD. Lack of insulin signaling is suggested to a mechanism involved in amyloid and tau protein production. Under insulin resistance condition, IRS1-P13K-Akt pathway is under-regulated. This in turn results in activation of beta-secretase enzyme cleaving amyloid precursor protein (APP) from a site that leads to amyloid beta (A $\beta$ ) formation. A $\beta$  will thereafter aggregates into amyloid plaques. Moreover, in insulin resistance condition, under-regulation of IRS1-P13K-Akt pathway gives rise to glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 $\beta$ ) activation, which is inhibited in normal insulin signaling. This in turn leads to inhibition of the neuronal glucose transporter 3 (GLUT3) which worsens the hyperglycemic condition and results in a cycle of insulin signaling deficiency. GSK3 $\beta$  activity also directly is involved in tau protein hyperphosphorylation, which leads to the formation of tau neurofibrillary tangles.

**Conclusion:** There is evidence to suggest for links between T2DM and AD. Several underlying mechanisms through which T2DM may affect pathophysiology of AD have been suggested. Lack of insulin signaling may be involved in tauopathy and amyloidopathy in patients with AD. Further basic and clinical studies are however required to unravel the link between T2DM and AD.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Amyloid Precursor Protein, Glycogen Synthase Kinase 3 Beta

