

Participación de los receptores cerebrales a insulina en las alteraciones cognitivas secundarias a diabetes mellitus

Márquez-Gamiño Sergio¹, Vera-Delgado Karla Susana¹, Tristáncho-Perea Pedro Felipe², Martínez-Lemus Juan Diego³, Espinoza-Gutiérrez Alejandra¹, López Vaca Daniela¹

¹Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Universidad de Guanajuato Campus León, León Guanajuato, México.

²Estudiante de medicina de la Universidad de Boyacá.

³Estudiante de medicina de la Universidad de La Sabana.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad o desorden metabólico crónico caracterizada por un grupo de condiciones, entre ellas la resistencia a la insulina. Posee un gran número de complicaciones, incluyendo el deterioro cognitivo. La insulina tiene una vía de señalización relacionada con el aprendizaje, la memoria y el crecimiento neuronal, una alteración en ella, sus receptores o sus vías de señalización podrían estar relacionadas con el deterioro cognitivo secundario a diabetes mellitus. El objetivo de esta investigación es determinar la participación de los receptores cerebrales a insulina en las alteraciones cognitivas secundarias a diabetes mellitus. Se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos de las cuales se han obtenido 399 artículos en los que se estudia la relación de los receptores cerebrales a insulina y las alteraciones cognitivas secundarias a diabetes mellitus. Se han usado 83 de esos artículos. Se ha evidenciado que existe participación de la vía de señalización, en específico los sustratos del receptor de insulina (IRS), relacionada con el deterioro cognitivo evidenciado en la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer. La alteración de la vía de señalización se ve alterada por un conjunto de mecanismos tales como la resistencia a la insulina, los procesos inflamatorios y la acumulación de la beta amiloide y los ovillos neurofibrilares.

Palabras clave: Diabetes mellitus; insulina; receptores; cognición; deterioro cognitivo.

Introducción

La DM es una enfermedad o desorden metabólico crónico (Yang et al., 2021) de múltiples etiologías caracterizado por hiperglicemia, hiperinsulinemia y disminución de la capacidad de respuesta de los receptores de insulina (IR). Es una condición con diversas complicaciones, como la enfermedad cardiovascular, disfunción del sistema nervioso central, insuficiencia renal y retinopatía. La neurodegeneración, el deterioro de la memoria y la cognición son las principales complicaciones de la diabetes a nivel encefálico (Sathiyaraj et al., 2018). La insulina tiene una vía de señalización que interviene a nivel cerebral, su activación mejora el aprendizaje, la memoria, estimula el crecimiento neuronal, previene la acumulación intraneuronal del beta amiloide (β A) y modula el metabolismo de Tau (Berlanga-Acosta et al., 2020); las alteraciones de estas cascadas de señalización resultan en la resistencia a la insulina (Kullmann et al., 2020), condición común en la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus tipo 2. Por esta razón la presente revisión tiene como finalidad evidenciar la relación entre los receptores cerebrales de insulina, su vía de señalización y las alteraciones cognitivas secundarias a diabetes mellitus.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de todos los artículos originales en las bases de datos: Pubmed, SciELO, Cochrane library, Scopus, LILACS, con la siguiente estrategia de búsqueda empleando los títulos MeSH: ("Diabetes mellitus" OR "Diabetes mellitus, type 1" OR "Diabetes mellitus, type 2" OR "Diabetes Complications" OR "Hyperglycemia") AND ("Insulin receptors") AND ("Cognition" OR "Cognitive dysfunction" OR "Dementia" OR "Alzheimer disease" OR "memory" OR "Memory disorders" OR "Learning" OR "Learning Disabilities" OR

“Psychomotor performance”). Para su realización y publicación se usaron las recomendaciones de la estructura planteada por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Figura 1). Según estrategia la estrategia de búsqueda propuesta se consiguieron 399 artículos.

Se incluyeron todos los artículos originales desde el año 2011 al 2021. Se tuvieron en cuenta estudios experimentales, analíticos, descriptivos y de ciencias básicas, tanto en animales como en humanos. La búsqueda se restringió a idioma inglés y castellano. Se excluyeron todos los artículos que no hablasen de la participación de los receptores cerebrales a insulina como posible causa del deterioro cognitivo secundario a la diabetes mellitus.

Seis investigadores de manera simultánea revisaron que los títulos, resúmenes y palabras claves siguieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos, posterior a esto revisaron de manera independiente el texto completo siguiendo los mismos criterios. Literatura adicional fue añadida a la revisión a través de la búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos incluidos. Se ejecutó la evaluación de calidad de los artículos según el tipo de estudio, cerciorándonos que cumplieren las guías internacionales de reporte de estudios PRISMA para revisiones sistemáticas, CONSORT para ensayos clínicos controlados, STROBE para estudios observacionales y CARE para reporte de caso. Se hizo una síntesis de la evidencia usando el método deductivo. Se resolvieron dudas y discordancias de los investigadores a través de consenso.

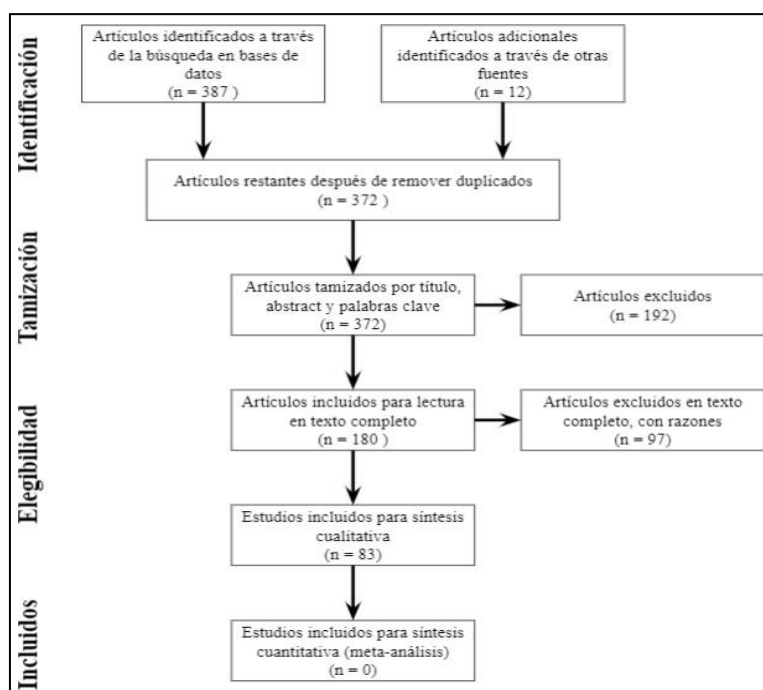


Figura 1. Selección de referencias en la revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

En la búsqueda primaria con los criterios de inclusión anteriormente mencionados se seleccionaron 399 artículos, después de la eliminación de duplicados, tamización según título, resumen y palabras claves, y la lectura del texto completo, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se consiguieron 83 artículos relacionados con el papel de los receptores cerebrales de insulina sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con diabetes mellitus (según describe la Figura 1). De estos artículos, tres eran guías de práctica clínica (GPC), uno era revisión sistemática, 57 eran revisiones narrativas, cinco eran estudios observacionales analíticos y 17 eran estudios experimentales de ciencias básicas y de modelos animales.

La evidencia fue resumida en los siguientes apartados teniendo en cuenta los principales temas tratados en la mayoría de los artículos.

Diabetes mellitus

La DM es un desorden metabólico crónico (Yang et al., 2021) de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglicemia, hiperinsulinemia y disminución de la capacidad de respuesta de los IR (Sathiya et al., 2018), con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas asociadas a una deficiencia absoluta o relativa en la producción y/o acción de la insulina (ADA, 2021; ALAD, 2019; IDF, 2019). Su creciente prevalencia es motivo de gran preocupación en salud pública (IDF, 2019; Tumminia et al., 2018). Se calculó en el 2019 que 357.7 millones de personas en edad activa tuvieron DM diagnosticada o sin diagnosticar en el mundo; se preveía que ese número aumentaría a 417.3 millones para el año 2030 y 486.1 millones para el 2045 (IDF, 2019). Sin embargo, en las estimaciones actuales hay globalmente 463 millones de personas viviendo con DM (IDF, 2021)

La DM se clasifica en 4 tipos: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tipos específicos de diabetes debido a otras causas y diabetes gestacional.

En la DM tipo 1 sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad, cuando ya la función de las células beta se ha perdido en alto grado y la insulinoterapia es necesaria para que la persona sobreviva (ADA, 2021; ALAD, 2019); por otro lado en la DM tipo 2 predomina el exceso de peso, sugiriendo resistencia a la insulina, o una pérdida rápida de peso que podría suponer reducción progresiva en la producción de la insulina (ADA, 2021; ALAD, 2019; De Sousa, Harmer, et al., 2020).

La DM puede acompañarse de diversas complicaciones, como alteraciones cardiovasculares, disfunción del sistema nervioso central, insuficiencia renal y retinopatía (Sathiya et al., 2018). La neurodegeneración, el deterioro de la memoria y la cognición son las principales complicaciones de la diabetes en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Sathiya et al., 2018) y se encuentran más relacionadas a la DM tipo 2 (Sathiya et al., 2018). Se conoce que la DM es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Berlanga-Acosta et al., 2020; Chami et al., 2016; De Sousa, Harmer, et al., 2020; Sathiya et al., 2018). Adicionalmente, la DM se asocia con un 60-70% más riesgo para desarrollar todos los tipos de demencia (Lee et al., 2016) y de deterioro cognitivo (Rahmati et al., 2021).

La insulina y su efecto a nivel cerebral

La insulina es la hormona que segregan las células beta del páncreas como respuesta a la presencia de glucosa en sangre, tiene diversos efectos en el organismo (Fadel & Reagan, 2016; Franch et al., 2017). Su acción metabólica principal es controlar la concentración de la glucosa en sangre estimulando su transporte a los tejidos muscular y adiposo e inhibiendo la producción de gluconeogenesis (Lee et al., 2016). Además de las funciones mencionadas, desempeña un papel protector en la población de células cerebrales, contrarrestando a la apoptosis, la toxicidad del β A y al estrés oxidativo (Berlanga-Acosta et al., 2020; Dubey et al., 2020). También modula la función cerebral con resultados cognitivos diversos, impactando a la memoria, la percepción olfatoria, las emociones, la conducta alimentaria y al metabolismo periférico (Kullmann et al., 2020). La acción de la insulina se desencadena al unirse a su receptor de la superficie celular. El IR es un receptor dimérico de tirosina quinasa que activa una cascada mediada por fosforilación (Akhtar & Sah, 2020). En el cerebro este receptor se expresa ampliamente en las regiones del hipocampo, hipotálamo y la corteza cerebral (De Sousa, Harmer, et al., 2020; Lee et al., 2016), cerebelo, región subcortical (Kullmann et al., 2020) y bulbo olfatorio (Dubey et al., 2020), tanto en neuronas como células gliales, implicadas en la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria.

Para tener contacto con su receptor, la insulina es transportada a través de la barrera hematoencefálica (BHE) por un sistema de transporte saturable y selectivo (Berlanga-Acosta et al., 2020; Lee et al., 2016) ubicado en las células endoteliales de los microvasos; una vez pasa la BHE se distribuye en sus zonas de impacto en el SNC. Numerosos estudios consideran a la BHE como factor importante para el desarrollo de resistencia a la insulina, principalmente en estados de hiperglicemia, obesidad, activación del sistema inmune e inanición (Lee et al., 2016). Con base en la detección por inmunoreactividad del péptido C en neuronas del SNC en humanos y del ARNm de proinsulina o preproinsulina en células nerviosas en animales y en cultivo se ha propuesto la hipótesis de que esta hormona puede ser sintetizada en el cerebro (Lee et al.,

La señalización de la insulina se produce por dos vías, una por la proteína quinasa activada por mitocondrias y otra a través de las vías de: fosfatidilinositol quinasa (PI3K), la cual controla eventos metabólicos como la translocación de proteínas transportadoras de glucosa, síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas antilipólisis, asimismo a través de la proteína quinasa B (AKT) que junto con PI3K son responsables de la captación mejorada de glucosa a través de glucotransportador (GLUT) (De Sousa, Improta-Caria, et al., 2020), también de Ras/quinasa activada por mitógenos (MAPK) involucrada en acciones anabólicas, mitogénicas y prohipertroóficas de la insulina (Berlanga-Acosta et al., 2020; Chami et al., 2016) **Figura 2**. La activación de estas vías mejora el aprendizaje, la memoria, estimula el crecimiento neuronal, previene la acumulación intraneuronal del β A y modula el metabolismo de Tau (Berlanga-Acosta et al., 2020). Esta cascada ocurre cuando la insulina junto con los factores insulínicos tipo 1 y 2 se unen al IR (Akhtar & Sah, 2020). En el IR hay 4 subunidades (dos alfa y dos beta), las alfa inhiben la actividad de la subunidad beta, sin embargo cuando la insulina se une a su IR la que se inhibe es la subunidad alfa, lo que permite la acción de la beta (De Sousa, Harmer, et al., 2020; Nguyen et al., 2020), dando como resultado su autofosforilación, atrayendo múltiples residuos de tirosina a varias proteínas de acoplamiento, incluidos los sustratos del receptor de insulina (IRS) 1 y 2, los cuales se unen y activan a la PI3K, que a su vez fosforila a la lipoproteína fosfoinositido 4,5 (PIP2), transformándola en PIP3. La PIP3 reúne a AKT y a su activador la quinasa 1 dependiente de fosfoinositido (PDK-1) que finalmente, va a potenciar la actividad de AKT (Chami et al., 2016), que a su vez fosforila a varios sustratos, como: los factores de transcripción de la familia Forkhead (FOXO), la proteína de esclerosis tuberosa (TSC2), que permite la activación del complejo mTORC1 y posteriormente a la proteína quinasa ribosómica S6 (S6K) y la proteína de unión al elemento regulador de esterol 1C (SCREBP1c); la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β) y al miembro 4 de la familia del dominio RabGap TBC1 (TBC1D4)(Haeusler et al., 2018).

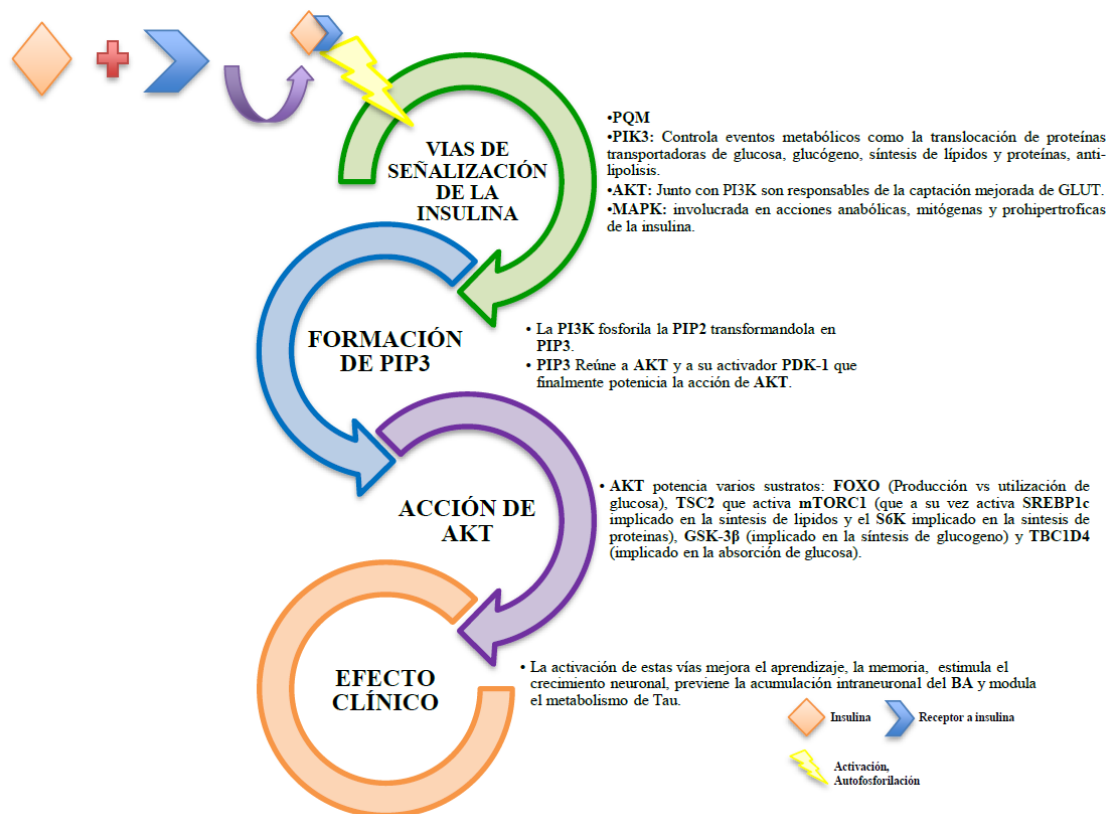


Figura 2. Vía de señalización de la insulina.

Fuente: Elaboración propia con información de: De Sousa, Improta-Caria, et al., 2020; Berlanga-Acosta et al., 2020; Haeusler et al., 2018; Chami et al., 2016.

En condiciones fisiológicas la interacción de la insulina con su receptor genera todo lo anteriormente mencionado. Las alteraciones de estas cascadas de señalización resultan en resistencia a la insulina (Kullmann et al., 2020).

Relación entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus

La cognición es el conjunto de actividades mentales corticales, tales como el pensamiento, la percepción, la voluntad, la memorización, el recuerdo y el aprendizaje; que permiten al ser humano adquirir conocimientos y poder utilizarlos en todas sus acciones.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa (Berlanga-Acosta et al., 2020) que causa deterioro progresivo de la memoria y la función cognitiva siendo la forma más común de demencia (Lee et al., 2016). Su factor de riesgo más importante es el envejecimiento; sin embargo, también se ha evidenciado su relación con la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (Lee et al., 2016). El cerebro de personas con EA se caracteriza por la acumulación de péptidos β A y ovillos neurofibrilares intraneuronales, compuestos principalmente por especies hiperfosforiladas de la proteína tau (TAU) asociada a microtúbulos (Berlanga-Acosta et al., 2020; Chami et al., 2016). En ocasiones, a la EA se le ha denominado diabetes tipo 3 (Yang et al., 2021) por relacionarse con un deterioro específico de señalización de la insulina en el cerebro. Se cree que su patogénesis está relacionada con el estrés oxidativo debido a la hiperglicemia, a procesos inflamatorios crónicos y disfunción mitocondrial (Lee et al., 2016), también implicados en la resistencia a la insulina secundaria a DM tipo 2, que finalizará en la señalización defectuosa de la hormona, lo que conduce a la potenciación de los principales componentes asociados a la EA anteriormente mencionados (Dubey et al., 2020).

Una característica similar a la EA en la DM tipo 2 es la resistencia a la insulina, que se cree que es la principal causa que conduce a la EA y a la DM tipo 2 (De Sousa, Harmer, et al., 2020).

Uno de los mecanismos que asocian la EA con la DM tipo 2 es la presencia de MAPK c-Jun N-terminal quinasa JNK, la cual se activa en presencia de factores como el estrés oxidativo, la acumulación del β A y citocinas proinflamatorias dando como resultado la fosforilación de IRS-1 bloqueando la señalización de la insulina (Berlanga-Acosta et al., 2020) y por ende generando resistencia a la misma.

En la EA la acumulación de β A en el cerebro aumenta el contenido del factor de necrosis tumoral (TNF) que da como resultado la activación de JNK. Esta última aumenta la fosforilación del IRS-1 y reduce la disponibilidad de receptores insulínicos de superficie, obstaculizando las funciones mediadas por la hormona. El péptido β A provoca internalización de la caseína quinasa 2 y la Ca^{2+} /quinasa II dependiente de calmodulina y elimina al IR de la superficie celular, generando más resistencia a la insulina. Por otro lado, la alteración de la señalización de la insulina aumenta la actividad del GSK-3 β provocando hiperfosforilación de la proteína Tau y ovillos neurofibrilares. Además, la interrupción de la función de los IR da como resultado deterioro en el crecimiento nervioso, la plasticidad sináptica y consecuentemente, la función cognitiva. Adicionalmente, disminuye la producción de óxido nítrico y por lo tanto reduce el flujo sanguíneo cerebral aumentando las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo (Chami et al., 2016; Dubey et al., 2020).

La fosforilación de la serina de IRS-1 es un mecanismo fisiopatológico común de la EA y la DM, donde los niveles de fosforilación de serina IRS-1 y sus quinasas activadas mostraron una correlación positiva con los niveles de placas β A (Talbot et al., 2012) generando un fallo en la activación de los IRS tras el aumento de β A (De Sousa, Harmer, et al., 2020), lo que demostraría una asociación inversamente proporcional entre el fallo de IRS, la acumulación del β A con la memoria y la cognición (Talbot et al., 2012). Adicionalmente, en cortezas frontales obtenidas por autopsia se demostró que los niveles de expresión de varios componentes de la vía de señalización insulina-PI3K-AKT disminuyeron en personas con DM tipo 2 y/o EA (Liu et al., 2011). Esto se asoció con una sobreactivación de la GSK-3 β , que a su vez hiperfosforila a la proteína tau asociada a los microtúbulos, un componente importante de los ovillos neurofibrilares que interrumpen la función neuronal (Liu et al., 2011).

En modelos murinos de DM, inducida mediante una sola inyección de estreptozotocina (STZ), se evidenció que en el hipocampo la resistencia a la insulina y la expresión reducida de sirtuina 1 sugieren su contribución potencial a los déficits cognitivos observados en las ratas diabéticas (Yang et al., 2021). La relación de la resistencia a la insulina con el deterioro cognitivo en las ratas se evidenció después de la

mejoría del aprendizaje y la memoria tras la administración intranasal de insulina durante 6 semanas, evidenciando mejoría en relación con animales tratados con solución salina normal (Yang et al., 2021).

Alteraciones cognitivas secundarias a la resistencia a la insulina

Se ha evidenciado que distintas alteraciones en la vía de señalización de la insulina o su receptor en el SNC intervienen en las alteraciones cognitivas, tales como: resistencia a la insulina en el hipocampo, déficit de transporte por la BHE, reducción de los eventos de fosforilación estimulada por la insulina, así como la alteración característica del IRS-1 (Fadel & Reagan, 2016).

En el encéfalo la resistencia a la insulina; se define como un estado de falla de las células cerebrales para responder a la entrada de insulina (Berlanga-Acosta et al., 2020); se asocia con una atrofia progresiva en las regiones corticales afectadas en la EA y esto se relaciona con peor rendimiento cognitivo (Lee et al., 2016). Adicionalmente, se ha observado que esta condición induce disfunción dopaminérgica lo que genera estados de ansiedad y trastornos del comportamiento (Lee et al., 2016). Es probable que la señalización defectuosa de la insulina en el cerebro sea una característica clave en la patogénesis del deterioro de la memoria, la disfunción cognitiva y los demás trastornos mencionados (Lee et al., 2016). Esta resistencia puede ocurrir por una falla en la activación del IRS-1 y/o 2 como se ha mencionado anteriormente o si hay una activación reducida de otras proteínas de señalización (De Sousa, Harmer, et al., 2020). Toda alteración de la insulina y su vía de señalización se traducen en el colapso de la homeostasis de la glucosa que conduce al hipometabolismo cerebral, daño neuronal, deterioro cognitivo (Berlanga-Acosta et al., 2020; De Sousa, Harmer, et al., 2020).

El sello distintivo de la resistencia a la insulina es la fosforilación y/o inhibición del IRS-1 responsable del deterioro cognitivo que también se evidenció en ratas con DM inducida por STZ con mayor expresión de GSK-3 β y menor activación de IRS-1 en el hipocampo, a lo que se atribuye el deterioro cognitivo en estos modelos (De Sousa, Improtá-Caria, et al., 2020). Sin embargo, algunos estudios evidencian que la inflamación también es un componente común en la EA y la DM que contribuye a la resistencia a la insulina que posteriormente también afectará los IRS (De Sousa, Harmer, et al., 2020).

Se evidencia finalmente que las alteraciones cognitivas relacionadas con la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus son el deterioro de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, trastornos del ánimo y del comportamiento secundarios a la alteración de algún segmento de la vía de señalización de la insulina.

Implicaciones terapéuticas

Varias regiones del SNC carecen de una BHE, como el bulbo olfatorio, el cual se ha aprovechado terapéuticamente para la administración de insulina al SNC directamente desde la periferia a través del epitelio nasal sin afectar los niveles periféricos de glucosa o insulina (Lee et al., 2016). Se considera una estrategia para el tratamiento de enfermedades con afectación del SNC. Esta tendría efectos metabólicos en la disminución de la glucosa sérica; mejora de hiperglicemia posprandial, y de control glucémico a largo plazo, al igual que en memoria verbal, declarativa, retardada y en atención (Lee et al., 2016). Sin embargo, la insulina intranasal puede provocar efectos tóxicos sistémicos como el aumento de la presión arterial e hipoglicemia (Dubey et al., 2020).

Otro mecanismo importante en la terapéutica es el efecto beneficioso del entrenamiento físico (EF) sobre la función y estructura del hipocampo; este aumenta la actividad de enzimas antioxidantes, reduce el nivel de neuro-inflamación y la peroxidación lipídica, a la vez que mejora la señalización de la insulina previniendo las complicaciones neurológicas de la diabetes (Rahmati et al., 2021). En modelos de ratas se ha evidenciado que el EF junto con el extracto de urtica dioica mejoran el deterioro cognitivo asociado a la DM al reducir los mecanismos patológicos evidenciados anteriormente (Rahmati et al., 2021).

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona que pertenece a la familia de las incretinas, sus análogos pueden tener efectos neuro protectores que pueden llegar a influir los receptores en el SNC. De estos, los más estudiados a nivel preclínico son la exenatida y la liraglutida, demostrando resultados prometedores en modelos de ratón con EA (Calsolaro & Edison, 2015).

La DM es una enfermedad metabólica crónica con múltiples complicaciones, una de ellas el deterioro neurológico relacionado con la cognición. Esta enfermedad tiene múltiples complicaciones, entre ellas sobresale la afectación cognitiva. Este tipo de complicaciones neuropsiquiátricas se han relacionado principalmente con la DM tipo 2 y esta se conoce como un factor de riesgo para el desarrollo de EA. La DM está relacionada con la función de la insulina, ésta se encuentra implicada en funciones metabólicas y neuro protectoras en la población de células cerebrales contrarrestando el deterioro de estas y modulando diferentes funciones cognitivas como la memoria. La señalización de la insulina se ha visto implicada en el desarrollo de deterioro cognitivo y en la patología de la EA. Experimentalmente en ratas destaca que la fosforilación del IRS-1 es un mecanismo fisiopatológico común de la EA y la DM (Talbot et al., 2012) generando alteraciones neurológicas. No existen estudios observacionales en humanos que observen la relación entre los receptores de insulina y el desarrollo de la EA sobre todo por las implicaciones éticas y logísticas relacionadas con este objetivo. En esta revisión sistemática se evidencia la gran relación de las cascadas de señalización en la neurodegeneración, lo que en el futuro podría ser un objetivo terapéutico en la EA, para lo que se requeriría un mayor número de estudios analíticos y experimentales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación bibliográfica no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que para este artículo no se requirió consentimiento informado dado que no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

- ADA. (2021). Standards of Medical Care in Diabetes. <https://www.redgdps.org/los-standards-of-medical-care-in-diabetes-2021-resumen-redgdps-ada-2021>
- Akhtar, A., & Sah, S. P. (2020). Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 135(November 2019),104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- Akinola OB. Sweet old memories: a review of the experimental models of the association between diabetes, senility and dementia. *Metab Brain Dis*. 2016 Oct;31(5):1003-10. doi: 10.1007/s11011-016-9876-0.
- Akintola, A. A., & van Heemst, D. (2015). Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Frontiers in endocrinology*, 6, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00013>
- Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Mar;71(3):365-76. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03830.x.
- ALAD. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Encyclopedia of Cancer*, 118-118. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_167
- Arvanitakis Z, Wang HY, Capuano AW, Khan A, Taib B, Anokye-Danso F, Schneider JA, Bennett DA, Ahima RS, Arnold SE. Brain Insulin Signaling, Alzheimer Disease Pathology, and Cognitive Function. *Ann Neurol*. 2020 Sep;88(3):513-525. doi: 10.1002/ana.25826.
- Asih, PR, Tegg, ML, Sohrabi, H., Carruthers, M., Gandy, SE, Saad, F., Verdile, G., Ittner, LM y Martins, RN (2017). Múltiples mecanismos que relacionan la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer: la testosterona como modificador. *Revista de la enfermedad de Alzheimer: JAD*, 59 (2),445-466. <https://doi.org/10.3233/JAD-161259>
- Badenes, R., Qeva, E., Giordano, G., Romero-García, N. y Bilotta, F. (2021). Administración de insulina intranasal para prevenir la recuperación neurocognitiva retardada y el trastorno neurocognitivo posoperatorio: una revisión narrativa. *Revista internacional de investigación ambiental y salud pública*, 18 (5), 2681. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052681>
- Bao H, Liu Y, Zhang M, Chen Z, Zhang W, Ge Y, Kang D, Gao F, Shen Y. Increased β -site APPcleaving enzyme 1-mediated insulin receptor cleavage in type 2 diabetes mellitus with cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2021 Jan 7. doi: 10.1002/alz.12276.
- Batista AF, Forný-Germano L, Clarke JR, Lyra E Silva NM, Brito-Moreira J, Boehnke SE, Winterborn A, Coe BC, Lablans A, Vital JF, Marques SA, Martínez AM, Gralle M, Holscher C, Klein WL, Houzel JC, Ferreira ST, Muñoz DP, De Felice FG. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *J Pathol*. 2018 May;245(1):85-100. doi: 10.1002/path.5056.
- Berlanga-Acosta, J., Guillén-Nieto, G., Rodríguez-Rodríguez, N., Bringas-Vega, M. L., García-del Barco-Herrera, D., Berlanga-Saez, J. O., García-Ojalvo, A., Valdés-Sosa, M. J., & Valdés-Sosa, P. A. (2020). Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11(November), 1-22. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.560375>
- Bi T, Zhan L, Zhou W, Sui H. Effect of the ZiBuPiYin Recipe on Diabetes-Associated Cognitive Decline in Zucker Diabetic Fatty Rats After Chronic Psychological Stress. *Front Psychiatry*. 2020 Apr 21;11:272. doi: 10.3389/fpsy.2020.00272.
- Bilotta F, Lauretta MP, Tewari A, Haque M, Hara N, Uchino H, Rosa G. Insulin and the Brain: A Sweet Relationship With Intensive Care. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan;32(1):48-58. doi: 10.1177/0885066615594341.
- Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs*. 2015 Dec;29(12):1023-39. doi: 10.1007/s40263-015-0301-8.
- Chami, B., Steel, A. J., De La Monte, S. M., & Sutherland, G. T. (2016). The rise and fall of insulin signaling in Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, 31(3), 497-515. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9806-1>
- Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013 Sep;108:21-43. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.004.
- De la Monte SM. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: current state of the art. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013 Dec;10(12):1699-709. doi: 10.1517/17425247.2013.856877.
- De la Monte SM. Relationships between diabetes and cognitive impairment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):245-67. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.006.
- De Sousa, R. A. L., Harmer, A. R., Freitas, D. A., Mendonça, V. A., Lacerda, A. C. R., & Leite, H. R. (2020). An update on potential links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Molecular Biology Reports*, 47(8), 6347-6356. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05693-z>
- De Sousa, R. A. L., Improta-Caria, A. C., Jesus-Silva, F. M. de, Magalhães, C. O. D. e., Freitas, D. A., Lacerda, A. C. R., Mendonça, V. A., Cassilhas, R. C., & Leite, H. R. (2020). High-intensity resistance training induces changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats induced to type 2 diabetes. *Physiology and Behavior*, 223(August 2019), 112998. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112998>
- Desai GS, Zheng C, Geetha T, Mathews ST, White BD, Huggins KW, Zizza CA, Broderick TL, BabuJR. The pancreas-brain axis: insight into disrupted mechanisms associating type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):347-56. doi: 10.3233/JAD-140018.

- Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2014 Dec;72 Pt A:92-103. doi: 10.1016/j.nbd.2014.09.001.
- Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurologia.* 2014 Nov-Dec;29(9):567-72. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.006.
- Du X, Zhang Y, Zhao Q, Qin W, Ma G, Fu J, Zhang Q. Effects of INSR genetic polymorphism on hippocampal volume and episodic memory in chinese type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2021 Jun 3. doi:10.1007/s00592-021-01750-6.
- Dubey, S. K., Lakshmi, K. K., Krishna, K. V., Agrawal, M., Singhvi, G., Saha, R. N., Saraf, S., Saraf, S., Shukla, R., & Alexander, A. (2020). Insulin mediated novel therapies for the treatment of Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 249(March), 117540. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117540>
- El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014 Feb 11;8:22. doi: 10.3389/fncel.2014.00022. PMID: 24574966;PMCID: PMC3920186.
- Fadel, J. R., & Reagan, L. P. (2016). Stop signs in hippocampal insulin signaling: The role of insulin resistance in structural, functional and behavioral deficits. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.12.004>
- Feng HL, Dang HZ, Fan H, Chen XP, Rao YX, Ren Y, Yang JD, Shi J, Wang PW, Tian JZ. Curcumin ameliorates insulin signalling pathway in brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016 Dec;29(4):734-741. doi: 10.1177/0394632016659494.
- Folch, J., Ettcheto, M., Busquets, O., Sánchez-López, E., Castro-Torres, RD, Verdaguer, E., Manzine, PR, Pobre, SR, García, ML, Olloquequi, J., Beas-Zarate, C., Auladell, C. y Camins, A. (2018). La implicación del receptor de insulina cerebral en la demencia de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. *Productos farmacéuticos (Basilea, Suiza)*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.3390/ph11010011>
- Folch, J., Olloquequi, J., Ettcheto, M., Busquets, O., Sánchez-López, E., Cano, A., Espinosa-Jiménez, T., García, ML, Beas-Zarate, C., Casadesús, G., Bulló, M., Auladell, C. y Camins, A. (2019). La participación de la resistencia a la insulina periférica y cerebral en la demencia de Alzheimer de inicio tardío. *Fronteras en el envejecimiento de la neurociencia*, 11, 236. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00236>
- Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? [Dementia and diabetes: casual or causal relationship?]. *Med Clin (Barc).* 2015 Feb 20;144(4):176-80. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.026.
- Franch, J., Lloveras, A., & Pialats, N. (2017). Guía práctica de las insulinas. Menari Diagnósticos, SA, 20. www.menarinidiag.es
- Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, Craft S, De Felice FG, Benedict C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2013 Jul;27(7):505-14. doi: 10.1007/s40263-013-0076-8.
- Gao F, Zang L, Wu DY y col. La pioglitazona mejora la capacidad de aprendizaje y memoria mediante la activación de la vía de señalización ERK1 / 2 en el hipocampo de ratas T2DM. *Cartas de neurociencia.* Junio de 2017; 651: 165-170.
- Grillo CA, Woodruff JL, Macht VA, Reagan LP. Insulin resistance and hippocampal dysfunction: Disentangling peripheral and brain causes from consequences. *Exp Neurol.* 2019 Aug;318:71-77. doi:10.1016/j.expneurol.2019.04.012.
- Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Metabolic Signalling: Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(1), 31-44. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Hamed SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Apr;10(4):409-428. doi: 10.1080/17512433.2017.1293521.
- hmed S, Mahmood Z, Zahid S. Linking insulin with Alzheimer's disease: emergence as type III diabetes. *Neurol Sci.* 2015 Oct;36(10):1763-9. doi: 10.1007/s10072-015-2352-5.
- IDF. (2019). IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. In Atlas de la Diabetes de la FID. <http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014-ES.pdf>
- Kapogiannis D, Boxer A, Schwartz JB, Abner EL, Biragyn A, Masharani U, Frassetto L, Petersen RC, Miller BL, Goetzl EJ. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural- derived blood exosomes of preclinical Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2015 Feb;29(2):589-96. doi: 10.1096/fj.14-262048.
- Katsel P, Roussos P, Beerli MS, Gama-Sosa MA, Gandy S, Khan S, Haroutunian V. Parahippocampal gyrus expression of endothelial and insulin receptor signaling pathway genes is modulated by Alzheimer's disease and normalized by treatment with anti-diabetic agents. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0206547. doi: 10.1371/journal.pone.0206547.
- Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Mar;23(3):133-41. doi: 10.1016/j.tem.2011.12.004.

- Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2232-43. doi: 10.2337/db14-0568.
- Kubis-Kubiak A, Dyba A, Piwowar A. The Interplay between Diabetes and Alzheimer's Disease-In the Hunt for Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 15;21(8):2744. doi: 10.3390/ijms21082744.
- Kubis-Kubiak AM, Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Crucial players in Alzheimer's disease and diabetes mellitus: Friends or foes? *Mech Ageing Dev*. 2019 Jul;181:7-21. doi: 10.1016/j.mad.2019.03.008.
- Kuljiš RO, Salković-Petrišić M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):29-41. doi: 10.3233/JAD-2011-101392.
- Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1169-209. doi: 10.1152/physrev.00032.2015.
- Kullmann, S., Kleinridders, A., Small, D. M., Fritsche, A., Häring, H. U., Preissl, H., & Heni, M. (2020). Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(6), 524-534. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30113-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30113-3)
- Lee, S. H., Zabolotny, J. M., Huang, H., Lee, H., & Kim, Y. B. (2016). Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Molecular Metabolism*, 5(8), 589-601. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.011>
- Leszek J, Trypka E, Tarasov VV, Ashraf GM, Aliev G. Type 3 Diabetes Mellitus: A Novel Implication of Alzheimers Disease. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(12):1331-1335. doi: 10.2174/1568026617666170103163403.
- Li M, Quan C, Toth R, Campbell DG, MacKintosh C, Wang HY, Chen S. Fasting and Systemic Insulin Signaling Regulate Phosphorylation of Brain Proteins That Modulate Cell Morphology and Link to Neurological Disorders. *J Biol Chem*. 2015 Dec 11;290(50):30030-41. doi: 10.1074/jbc.M115.668103.
- Li, X., Song, D., & Leng, S. X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical interventions in aging*, 10, 549-560. <https://doi.org/10.2147/CIA.S74042>
- Liu CC, Hu J, Tsai CW, Yue M, Melrose HL, Kanekiyo T, Bu G. Neuronal LRP1 regulates glucose metabolism and insulin signaling in the brain. *J Neurosci*. 2015 Apr 8;35(14):5851-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5180-14.2015.
- Liu, Y., Liu, F., Grundke-ibqbal, I., Iqbal, K., & Gong, C. (2011). Deficient+.[1].pdf. May, 54-62.
- Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clin Chim Acta*. 2015 Apr 15;444:18-23. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.027.
- Matioli MNPS, Nitri R. Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2015 Apr-Jun;9(2):96-102. doi: 10.1590/1980-57642015DN92000003.
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, Whittaker LJ, Kong GK, Smith BJ, Watson CJ, Záková L, Kletvíková E, Jiráček J, Chan SJ, Steiner DF, Dodson GG, Brzozowski AM, Weiss MA, Ward CW, Lawrence MC. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*. 2013 Jan10;493(7431):241-5. doi: 10.1038/nature11781.
- Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Apr-Jun;10(2 Suppl 1):S144-9. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.021.
- Morales-Corraliza J, Wong H, Mazzella MJ, Che S, Lee SH, Petkova E, Wagner JD, Hemby SE, Ginsberg SD, Mathews PM. Brain-Wide Insulin Resistance, Tau Phosphorylation Changes, and Hippocampal Neprilysin and Amyloid- β Alterations in a Monkey Model of Type 1 Diabetes. *J Neurosci*. 2016 Apr 13;36(15):4248-58. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4640-14.2016
- Morgen K, Frölich L. The metabolism hypothesis of Alzheimer's disease: from the concept of central insulin resistance and associated consequences to insulin therapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Apr;122(4):499-504. doi: 10.1007/s00702-015-1377-5.
- Nakabeppu Y. Molecular Pathophysiology of Insulin Depletion, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1128:27-44. doi: 10.1007/978-981-13-3540-2_3.
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Giau, V. Van. (2020). Type 3 diabetes and its role implications in alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ijms21093165>
- Rahmati, M., Keshvari, M., Mirnasouri, R., & Chehelcheraghi, F. (2021). Exercise and *Urtica dioica* extract ameliorate hippocampal insulin signaling, oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive function in STZ-induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 139, 111577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111577>
- Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014 Dec;34(12):1317-23. doi: 10.1002/phar.1494.
- Riederer P, Bartl J, Laux G, Grünblatt E. Diabetes type II: a risk factor for depression-Parkinson- Alzheimer?

- Neurotox Res. 2011 Feb;19(2):253-65. doi: 10.1007/s12640-010-9203-1.
- Ruta Dekeryte, Zara Franklin, Claire Hull, Lorenzo Croce, Sarah Kamli-Salino, Oliver Helk, Philip A. Hoffmann, Zhixiang Yang, Gernot Riedel, Mirela Delibegovic, Bettina Platt, The BACE1 inhibitor LY2886721 improves diabetic phenotypes of BACE1 knock-in mice, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1867, Issue 7, 2021, 166149, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166149>.
- Sathiya, R., Murali, A., & Anbu, J. (2018). Diabetes mellitus linked alzheimer's disease - a review on sporadic form of alzheimer's disease. *Physiology and Pharmacology (Iran)*, 22(3), 141-145.
- Schuh AF, Rieder CM, Rizzi L, Chaves M, Roriz-Cruz M. Mechanisms of brain aging regulation by insulin: implications for neurodegeneration in late-onset Alzheimer's disease. *ISRN Neurol*. 2011;2011:306905. doi: 10.5402/2011/306905.
- Sebastião I, Candeias E, Santos MS, de Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jul 8;5:110. doi: 10.3389/fendo.2014.00110.
- Shieh JC, Huang PT, Lin YF. Alzheimer's Disease and Diabetes: Insulin Signaling as the Bridge Linking Two Pathologies. *Mol Neurobiol*. 2020 Apr;57(4):1966-1977. doi: 10.1007/s12035-019-01858-5.
- Shpakov AO. [FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BRAIN INSULIN SIGNALING SYSTEM IN NORM AND IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2015 Oct;101(10):1103-27. Russian. PMID: 26827491.
- Sun, Y., Ma, C., Sun, H., Wang, H., Peng, W., Zhou, Z., Wang, H., Pi, C., Shi, Y., & He, X. (2020). Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4981814>
- Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K., Stucky, A., Fuino, R., Kawaguchi, K., Samoyedny, A., Wilson, R., Arvanitakis, Z., Schneider, J., Wolf, B., Bennett, D., Trojanowski, J., & Arnold, S. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316-1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903DS1>
- Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H, Nakazato M, Taguchi A. Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio*. 2018 May 18;8(7):1104-1118. doi: 10.1002/2211-5463.12436.
- Tanokashira, D., Fukuokaya, W., & Taguchi, A. (2019). Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 14(8), 1330-1334. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.253535>
- Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 24;19(11):3306. doi:10.3390/ijms19113306.
- Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M., & Frittitta, L. (2018). Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113306>
- Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: Underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt B):160-171. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.014.
- Wang W, Tanokashira D, Fukui Y, Maruyama M, Kuroiwa C, Saito T, Saido TC, Taguchi A. Serine Phosphorylation of IRS1 Correlates with A β -Unrelated Memory Deficits and Elevation in A β Level Prior to the Onset of Memory Decline in AD. *Nutrients*. 2019 Aug 17;11(8):1942. doi: 10.3390/nu11081942.
- Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;24(12):1947-53. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.020.
- White MF. IRS2 integrates insulin/IGF1 signalling with metabolism, neurodegeneration and longevity. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Sep;16 Suppl 1:4-15. doi: 10.1111/dom.12347.
- Yang, H., Tang, L., Qu, Z., Lei, S. H., Li, W., & Wang, Y. H. (2021). Hippocampal insulin resistance and the Sirtuin 1 signaling pathway in diabetes-induced cognitive dysfunction. *Neural Regeneration Research*, 16(12), 2465-2474. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.313051>