



İNSÜLİN DİRENCİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI ARASINDAKİ PATOJENİK BAĞLANTI: FARMAKOLOJİK MÜDAHALELER

THE PATHOGENIC LINK BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND ALZHEIMER'S DISEASE: THE PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS

Arwa M. AMIN^{1*} 

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, 60150, Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Alzheimer hastalığı, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, en zorlu ve yıkıcı nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bu hastalık, hastaları ve ailelerini derinden etkileyen önemli bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığının patofizyolojisini çeşitli genetik ve çevresel faktörler etkilemektedir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı, metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabet gibi insülin direnci bozukluklarıyla yüksek oranda ilişkilidir. Bu durum, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasında, hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerden kaynaklanabilecek potansiyel bir patofizyolojik bağlantının varlığını işaret etmektedir.

Sonuç ve Tartışma: Bugüne kadar, Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavileri, hastalığın patofizyolojik faktörlerini durduraktan ziyade semptomları yönetmeye odaklanmıştır. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak, hastalık ile insülin direnci bozuklukları arasındaki ortak patojenik yolların farmakolojik müdahalelerle hedeflenmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır. Bu derleme, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki patofizyolojik bağlantı ve bu bağlantıyı hedef alan farmakolojik tedaviler hakkındaki literatürü incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, diyabet, insülin direnci, nörodejenerasyon, tedavi

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease is one of the most challenging and devastating neurodegenerative diseases affecting millions worldwide. Alzheimer's disease enforces a significant public health burden, profoundly impacting patients and their families. Several genetic and environmental factors influence Alzheimer's disease pathophysiology. Alzheimer's disease is highly associated with insulin resistance disorders like metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes mellitus. This frequently reveals a common underlying pathophysiological link between insulin resistance disorders and Alzheimer's disease, potentially stemming from both genetic and non-genetic factors.

Result and Discussion: To date, Alzheimer's disease pharmacological treatments focus on managing symptoms rather than halting pathophysiological factors. However, there is growing interest in targeting the shared pathogenic pathways between Alzheimer's disease and insulin resistance disorders with pharmacological interventions as a promising approach to treating Alzheimer's disease. This review examines the literature on the pathophysiological link between Alzheimer's disease and insulin resistance and the pharmacological treatments aimed at targeting this link.

Keywords: Alzheimer's disease, diabetes, insulin resistance, neurodegenerative, therapeutics

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Arwa M. Amin

e-posta / e-mail: arwa.amin.m@gmail.com, Tel. / Phone: +903562521616(3463)

Gönderilme / Submitted : 20.05.2024

Kabul / Accepted : 18.04.2025

Yayınlanma / Published : 19.09.2025

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı, günümüz sağlık hizmetlerinde acil zorluklar yaratan, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve halk sağlığı sistemleri, bakıcılar ve aileler üzerinde derin etkiler yaratan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı, bilişsel işlevleri, hafızayı ve günlük yaşam aktivitelerini bozarak, sonunda ciddi bir engelliliğe ve günlük aktivitelerin gerçekleştirilebilmesi için başkalarının yardımına ihtiyaç duyulmasına yol açar. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) altta yatan ölüm nedenlerine ilişkin 2018-2021 raporuna göre, Alzheimer hastalığı yedinci en yaygın ölüm nedeni olarak yer almaktadır [1]. Küresel nüfus yaşlanmaya devam ettikçe, Alzheimer hastalığının prevalansının dramatik bir şekilde artması beklenmekte, bu da daha derin bir anlayışa, etkili tedavilere ve önleyici stratejilere olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır [2]. Alzheimer hastalığının ilerlemesini durdurmak veya tersine çevirmek amacıyla on yıllardır süren yoğun araştırmalara ve çeşitli tedavi denemelerine rağmen, hastalık halen tedavi edilememektedir [2,3]. Bu mevcut durum, hastalığın etiyojisi, patofizyolojisi ve potansiyel terapötik müdahaleler konusunda daha fazla araştırmaya acil ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Alzheimer hastalığında rol oynayan patofizyolojik faktörlerin hedeflenmesi, hastalığın ilerleyici seyrinin önlenmesine ve bu seyrin tersine çevrilmesine yönelik önemli bir katkı sağlayabilir.

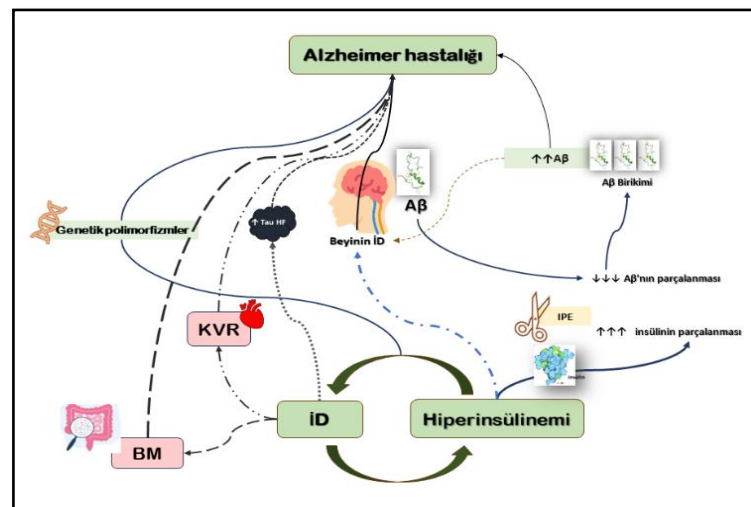
Beta amiloidlerin ($A\beta$) nöronların dışında birikmesi ve tau proteinlerinin nöronların içinde hiperfosforilasyonu ve birikmesi, Alzheimer hastalığının iki ana patojenik özelliğidir [4-7]. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının diğer dikkat çeken özellikleri arasında beyin atrofi, özellikle hipokampal ve neokortikal atrofi, beyaz madde hiperintensiteleri ve asetilkolin ile katekolaminler gibi nörotransmitterlerin seviyelerinin azalması sayılabilir. Alzheimer hastalığı, hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerin etkili olduğu bir hastalıktır [8-19]. Genetik olmayan risk faktörleri arasında yaşlanma, iskemik inme ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite, depresyon, özellikle menopoz dönemindeki kadınlar, bilişsel hareketsizlik, dislipidemi, sigara kullanımı, madde bağımlılığı ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları yer almaktadır [3,11,13,14,20-24]. Bu faktörler, Alzheimer hastalığının gelişiminde oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, kronik inflamasyon, azalmış glukoz metabolizması ve enerji kullanımı ile beyin insülin direnci dahil olmak üzere çeşitli patolojik yolları aktive edebilir [7,25-28].

Metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabet gibi insülin direnci bozuklukları, Alzheimer hastalığı ile güçlü ilişkiler göstermektedir [25,29-33]. Ancak, bu ilişkinin altında yatan kesin mekanizmaların açıklanması gerekmektedir. Paylaşılan genetik faktörlerin veya diğer patojenik unsurların Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasındaki bağlantıya katkıda bulunması olasıdır [16,25,34-37]. Ayrıca, genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkileşimi bu ilişkiyi etkileyebilir. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler, Alzheimer hastalığının etiyojisinin karmaşıklığını ve genetik duyarlılığın çevresel faktörlerle birlikte anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır. Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki ortak patolojik yollar, terapötik müdahaleler için potansiyel bir hedef sunmaktadır. Bu nedenle, bu derlemede Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki ortak patojenik yollar ve bu bağlantıyı hedef alan farmakolojik tedaviler araştırılmıştır. Bu amaca ulaşmak için, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasındaki patojenik bağlantılar ve bu bağlantılara müdahale edebilecek farmakolojik yaklaşımlar hakkında mevcut literatür gözden geçirilmiştir. Literatür taraması, PubMed aracılığıyla MEDLINE veritabanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ile İnsülin Direnci Arasındaki Patojenik Bağlantı

Bozulmuş insülin sinyali Alzheimer hastalığının gelişiminde kritik bir faktördür [28,38,39]. Alzheimer hastalığı, insülin direnci ve insülin eksikliğinin hastalık patogenezeine önemli katkıda bulunması nedeniyle tip 3 diyabet olarak değerlendirilmektedir [40]. İnsülin direnci, insüline verilen yanıtın azalmasıdır. Bu durum, genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilmektedir. İnsülin direnci, normal kan şekeri seviyelerini korumak için artan insülin sekresyonu (hiperinsülinemi) ile telafi edilir, bu da bir insülin direnci ↔ hiperinsülinemi döngüsü yol açar [41-43]. Moleküllerin kan-beyin bariyeri (KBB) boyunca taşınımı, bu moleküllerin periferik düzeylerdeki değişimlerinden büyük ölçüde etkilendiğinden, periferik hiperinsülinemi beyin insülin seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Dolayısıyla, periferik hiperinsülinemi, beyindeki insülin düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır [44,45].

İnsülin, insüline karşı daha yüksek bir afiniteye sahip olmasına rağmen aynı zamanda A β proteinini de parçalayan insülini parçalayan enzim tarafından parçalanmaktadır [37,45]. Sonuç olarak, hiperinsülinemi, Alzheimer hastalığının ayırt edici özelliklerinden biri olan A β protein birikimine ve biriken A β proteinleri nedeniyle insülin reseptörüne bağlanmanın engellenmesine yol açabilir [37,45,46]. Genetik polimorfizmlere veya tip 1 diyabet gibi genetik olmayan faktörlere bağlı olarak insülini parçalayan enzimin işlev bozukluğu A β birikimini daha da artırabilir [47-50]. Bu nedenle insülin eksikliği, tip 1 diyabette olduğu gibi bilişsel işlevlere zarar verebilir [51]. İnsülin direnci ve hiperglisemi, aynı zamanda hafıza performansını ve nöronal büyümeyi de etkileyerek Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunur [52]. Tip 2 diyabet hastalarında postprandiyal glukoz seviyeleri, Alzheimer hastalığının gelişiminin göstergeleri olan beyaz cevher hiperintensiteleri ve beyin atrofisi ile ilişkili bulunmuştur [8,20]. İnsülin direnci, nörotransmitter seviyelerini etkileyerek, özellikle asetilkolin seviyelerini düşürmek suretiyle Alzheimer hastalığının ilerlemesine yol açar [17,18,53]. İnsülin direnci, tau hiperfosforilasyonu ile ilişkilidir [54,55]. Tauopati, Alzheimer hastalığının bir diğer kritik özelliğidir. Hücre tabanlı yaklaşımlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, insülin direncinin tau hiperfosforilasyonunu artırdığı bulunmuştur [54]. Ayrıca, tau proteinleri beyindeki insülin sinyal yoluna müdahale ederek beyin insülin direncine ve bilişsel gerilemeye neden olur [55]. Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasında başka yaygın patolojik yollar da vardır. Bu yollar, genetik faktörler, bozulmuş bağırsak mikrobiyotası, kronik inflamasyon ve oksidatif stres gibi yaygın patojenik faktörleri içerir [56-61]. Ayrıca, insülin direnci ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar da Alzheimer hastalığı ile bağlantılıdır [3,24,62-65]. Aşağıdaki bölümlerde, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasındaki yaygın patojenik bağlantılardan bazıları tartışılacaktır. Şekil 1, Alzheimer hastalığı patogenezinde insülin direnci $\leftrightarrow$ hiperinsülinemi kısır döngüsünün rolünü göstermektedir.



Şekil 1. Alzheimer Hastalığında insülin direncinin ve hiperinsülinemisinin rolü: İnsülin direnci ↔ hiperinsülinemi kısır döngüsü beyni çeşitli yollardan etkiler. Yüksek insülin seviyeleri, insülin parçalayan enzim (IPE) için Aβ proteini ile rekabet eder ve insülin parçalayan enzimin insüline karşı afinitesi Aβ'dan daha yüksektir ve bu da Aβ birikimine yol açar. Aβ proteini, insülinin insülin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek beyinde insülin direncine neden olur. Tau hiperfosforilasyonu insülin direnciyle de bağlantılıdır. Genetik polimorfizmler, Alzheimer hastalığının patofizyolojisine de katkıda bulunan (insülin direnci ↔ hiperinsülinemi) kısır döngüsüne katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalıklar (KVR), insülin direnci ve Alzheimer hastalığı ile yakından ilişkilidir. Benzer şekilde, bağırsak mikrobiyota (BM) bozuklukları da hem insülin direnci hem de Alzheimer hastalığı ile bağlantılıdır. Kısaltmalar, Aβ: amiloid beta, BM: bağırsak mikrobiyotasının, IPE: insülin parçalayan enzim, İD: insülin direnci, KVR: kardiyovasküler hastalıklar, Tau HF: tau hiperfosforilasyonu. Şekil şuradan değiştirilerek uyarlanmıştır [66]

Alzheimer Hastalığı ile İnsülin Direnci Bozuklukları Arasında Ortak Genetik Bağlantılar

İnsülin direnci ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin genetik faktörlere bağlı olabileceği belirtilmektedir. Çeşitli çalışmalar, insülin direnci bozuklukları ile Alzheimer hastalığı arasındaki genetik bağlantıları ortaya koymuştur. Ho ve arkadaşları, obezite-beyin atrofisi ile genetik faktörler arasındaki ilişkiyi, özellikle de yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO) genindeki obezite riski taşıyan tek nükleotid polimorfizmini (SNP) (*rs3751812*) araştırmıştır [34]. Çalışmaları, *rs3751812* obezite riski alelinin taşıyıcılarının beyin hacminde eksiklikler sergilediğini ortaya çıkarmıştır. Ek olarak, *rs17817449*, *rs9939609*, *rs8050136* ve *rs1421085* gibi diğer yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO) gen tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs), bilişsel değişiklikler ve beyin fonksiyonu değişikliği ile bağlantılıdır [34,36,67]. Örneğin, *rs1421085* tek nükleotid polimorfizmi (SNP), obezite ve azalmış medial prefrontal kortikal fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir [67]. Bu yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili (FTO) gen tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs), aynı zamanda metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi diğer insülin direnci bozukluklarında da suçlanmıştır [68-71]. Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO) gen risk alelleri, iştah uyarıcı bir hormon olan plazma ghrelin ile bağlantılıdır ve bir tokluk hormonu olan leptin ile ters ilişkilidir, bu da doyumluğun bozulmasına ve kilo alımına yol açar [72]. Bu sonuçta hiperinsülinemiye ve insülin direncine katkıda bulunacaktır [73,74]. Yüksek ghrelin düzeyleri, bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkilidir. Bu durum, potansiyel olarak ghrelin'in Alzheimer hastalığı patogeneğinde rol oynadığını gösterir ve insülin direnci bozuklukları ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (FTO)-ghrelin-insülin direnci yolağının bir rol vardır [73,75-77]. Wang ve Lin, Genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) veri setlerinin analizi yoluyla Avrupa popülasyonlarında hem tip 2 diyabet hem de Alzheimer hastalığı ile ilişkili sekiz yeni pleiotropik tek nükleotid polimorfizmi tanımladılar [34]. Tanımlanan tek nükleotid polimorfizmleri, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, otofaji aktivasyonu, fosfoinositid-3-kinazın (PI3K) düzenlenmesi ve apolipoprotein E (ApoE) gibi yollarla bağlantılıdır [35,45,78]. Ayrıca bunların hepsi hem Alzheimer hastalığının hem de insülin direnci bozukluklarının patogeneğinde rol oynamaktadır [35,45,78]. İnsülin parçalayan enzim geninin genetik değişkenliği, Alzheimer hastalığı-insülin direnci patojenik bağlantısında da önemli bir role sahiptir. Aslında hem Alzheimer hastalığı hem de tip 2 diyabetle ilişkili çeşitli insülin parçalayan enzim geni tek nükleotid polimorfizmleri vardır [47,79-81]. İnsülin parçalayan enzimin genindeki *rs1887922* tek nükleotid polimorfizmi (SNP), geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı, açlık plazma glukozu, glikozillenmiş hemoglobin A1C (HbA1C), tip 2 diyabet riski, insülin direnci ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir [47,48,79-81]. Alzheimer hastalığı ve tip 2 diyabette *rs1887922* tek nükleotid polimorfizminin (SNP) rolüne ilişkin olası mekanizmalar arasında, azalmış insülin parçalayan enzim ekspresyonu veya artan Aβ birikimine yol açan metabolik aktivite ve erken insülin direncini gösteren hiperinsülinemi yer alır [47-49,81]. Alzheimer hastalığıyla ilişkili spesifik genetik varyantlar, diğer risk faktörleriyle birleştirildiğinde daha yüksek bir etkiye sahip olabilir. Örneğin Apolipoprotein E (ApoE) ε4 aleli, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kronik düşük dereceli inflamasyon ve menopoza sonrası kadınlarda bulunan Alzheimer hastalığıyla bağlantılıdır [10,11,13,14,16,82]. Apolipoprotein E (ApoE) ε4, metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilidir [12,83]. Benzer şekilde tip 2 diyabet, apolipoprotein J/Klusterin (APOJ/CLU) *rs11136000* varyantının C aleli ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi güçlendirir. Buna karşılık, aynı tek nükleotid polimorfizminin (SNP) T aleli, Alzheimer hastalığına karşı koruma sağlayabilir [15,84,85]. Klusterini kodlayan APOJ/CLU geni, özellikle eşzamanlı insülin direnci koşulları olan Alzheimer hastalarında Alzheimer hastalığının bir biyobelirtecidir [86-89]. Klusterin düzensizliğinin, Alzheimer, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve tip 2 diyabet mellitus gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [86-88,90-92]. Bu durum, klusterin'in Alzheimer Hastalığı ve İnsülin direnci arasındaki patojenik bağlantıya katkıda bulunduğunu göstermektedir. Alzheimer hastalığı ile *rs11136000* arasındaki ilişki etnik kökene göre değişmekle birlikte, 75 yaş üstü bireylerde daha tutarlı olma eğilimindedir [15,93]. Ayrıca hem Alzheimer hastalığı hem de insülin direnci bozuklukları ile ilişkili genetik varyantların birden fazla polimorfizmine sahip olmak Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Örneğin, hem FTO (*rs9939609*) hem de ApoE ε4 varyantlarının taşıyıcıları Alzheimer hastalığı açısından daha yüksek riske sahiptir [94]. Diğer bir örnek ise NDUFAF6 (*rs6982393*) taşıyıcılarıdır ve ApoE ε4 varyantlarının Alzheimer hastalığı riski daha

yüksektir [82]. Bu etkileşimler, insülin direnci bozuklukları ve Alzheimer hastalığı arasında çevresel faktörlerle birlikte gen duyarlılığının anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır.

Alzheimer Hastalığı ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişkide İnsülin Direncinin Rolü

Alzheimer hastalığı, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, karotis arter intima-media kalınlığı, artmış trombosit reaktivitesi ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir [24,63-65]. Çalışmalar, Alzheimer hastalığı ile kardiyovasküler hastalıklar arasında, potansiyel olarak Aβ proteini aracılığıyla gerçekleşen çift yönlü bir ilişki olabileceğini öne sürmektedir [65,95]. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, bilişsel işlev bozukluğu ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili vasküler beyin hasarlarına yol açmaktadır [24,62-64]. İnsülin direnci, Alzheimer hastalığı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynar ve kardiyovasküler hastalık patogeneğinde yer alan (insülin direnci ↔ hiperinsülinemi) kısır döngüsüne yol açar [96-98]. Bu kısır döngü, felç ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan dislipidemi ile ilişkilidir [99-102]. Ayrıca, (insülin direnci ↔ hiperinsülinemi) kısır döngüsü, artmış trombosit reaktivitesi ve endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır [103,104]. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık riski, tip 2 diyabet ve obezite gibi insülin direnci bozuklukları olan bireylerde artmaktadır [103-106]. Çalışmalar, ortak karotis arter intima-media kalınlığının artmasının, insülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan şekeri seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [107-109]. Tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi insülin direnci bozukluklarına sahip hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin artması nedeniyle, Alzheimer hastalığı riski de daha yüksektir [24,25,29,31-33].

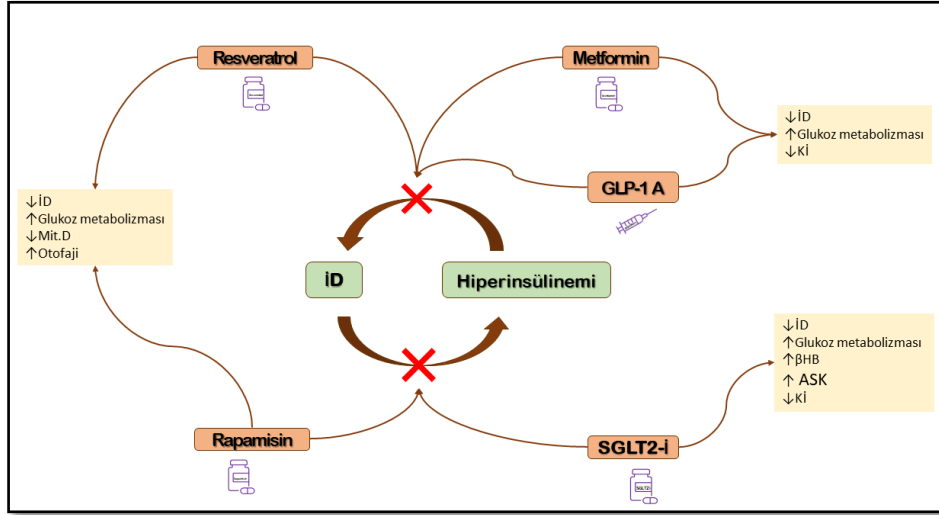
Alzheimer Hastalığı ile İnsülin Direnci Bozuklukları Arasındaki İlişkide Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü

İşlevsiz bağırsak mikrobiyotası, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiş olup, bu durum Alzheimer hastalığının bağırsakta ortaya çıkabileceği hipotezini gündeme getirmektedir [110,111]. Bağırsak mikrobiyotası bozukluğu, bağırsak-beyin eksenini bozarak, bu eksen üzerinden merkezi sinir sistemi ile bağırsak arasında çift yönlü biyokimyasal iletişimi etkilemektedir [110-114]. T Bağırsak-beyin eksenini, duygusal ve bilişsel beyin bölgeleri ile periferik bağırsak fonksiyonlarını etkileyerek bilişsel ve psikiyatrik işlev bozukluklarına yol açabilir [110,112]. Obezite ve tip 2 diyabet gibi insülin direnci bozuklukları ile bağırsak mikrobiyotası bozukluğu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [57,61]. Ayrıca, bozulmuş bağırsak mikrobiyotası, tip 2 diyabet ve obezite gibi insülin direnci bozukluklarında kronik inflamasyona neden olmaktadır [115]. Kronik inflamasyon ise Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynayan bir risk faktörüdür [25,28]. Bu nedenle, insülin direnci bozukluğu olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasındaki bozulma, bilişsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir.

Farmakolojik Tedavi Yoluyla Alzheimer Hastalığı-İnsülin Direnci Patojenik Bağlantısını Hedeflemek

Alzheimer hastalığını yönetmek için çok sayıda farmasötik tedavi incelemeye tabi tutulmuş olsa da, mevcut farmakolojik müdahaleler hastalığın ilerlemesini durdurmamaktadır. Bunun yerine, bu tedaviler spesifik semptomları hafifletebilir [2,5]. Mevcut Alzheimer hastalığını ilaçlarının hiçbirisi, Alzheimer hastalığındaki insülin direncinin patojenik yoluna değinmemektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Alzheimer hastalığı semptomlarını yönetmek için iki temel yaklaşımı kullanan ilaçları onaylamıştır. İlk yaklaşım, asetilkolin nörotransmitterini parçalayan ve bu nörotransmitteri yükselten asetilkolinesteraz enziminin (AChE) inhibe edilmesini içerir [5,116]. Asetilkolin nörotransmitter düzeylerindeki bu artış donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi ilaçlarla sağlanır. Diğer bir yaklaşım ise, FDA onaylı bir Alzheimer hastalığı ilacı olan Memantin ile N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünü antagonize etmektir [5]. Memantin, Alzheimer hastalığı olan bireylerde yüksek glutamatın uyarıcı etkilerini hafifletir ve tek başına veya donepezil ile kombinasyon halinde mevcuttur [116]. Yakın zamanda FDA tarafından onaylanan bir diğer ilaç ise, beyindeki Aβ'yı azaltmayı amaçlayan ve erken evre Alzheimer hastalığına yönelik bir anti-amiloid antikoru olan Aducanumab'dır [117,118]. Ancak, bu ilacın hızlandırılmış FDA onayı ve fiyatı konusunda uzmanların görüşleri tartışmalıdır ve bu durum

bugüne kadarki klinik kullanımını engellemektedir [119,120]. Alzheimer hastalığının farmakoterapisi için çeşitli tip 2 diyabet ilaçları önerilmiştir. Bunlar arasında metformin, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ/gliflozinler) ve glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri yer almaktadır [53,121-124]. Bu ilaçların etkisi, kan glukoz seviyelerini düşürmek, insülin direncini hafifletmek, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmak, kardiyovasküler olayların insidansını azaltmak ve asetilkolin ile keton seviyelerini artırmak gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla elde edilmektedir [53,121,122]. Sonraki başlıklarda Alzheimer hastalığı-insülin direnci patojenik bağlantısına müdahale eden ilaçlar ele alınacaktır. Şekil 2, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki bağlantıyı hedef alan farmakolojik müdahaleleri göstermektedir.



Şekil 2. Alzheimer hastalığını hedefleyen farmakolojik müdahaleler - insülin direnci bağlantısı ve etki mekanizmaları. Alzheimer hastalığını insülin direnci bozukluklarına bağlayan (İnsülin direnci ↔ hiperinsülinemi) kısır döngüsü, farmakolojik müdahalelerle hedeflenebilir. ↑: artırmayı veya iyileştirmeyi belirtir. ↓: azalmayı veya engellemeyi gösterir. Kısaltmalar; İD: insülin direnci, Kİ: kronik inflamasyon, Mit.D: mitokondriyal disfonksiyon, SGLT2-İ: sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, GLP-1A: glukagon-benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, βHB: β-hidroksibütirat ve ASK: asetilkolin

Metformin

Metformin, tip 2 diyabetin tedavisinde birincil ilaç olarak kabul edilir çünkü tip 2 diyabetin altında yatan temel sorun olan insülin direnciyle mücadele eder ve böylece periferik hiperinsülinemiyi azaltır [125]. Metformin, Alzheimer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer hastalıklar için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir [122,126]. Aslında metformin, ateroskleroza ve trombosit reaktivitesini azaltarak kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini düşürerek kardiyokoruyucu özellikler sergiler [126-128]. Yukarıda sayılan tüm bu etkiler Alzheimer hastalığı ve ilerleme riskini azaltır. Araştırmalar metforminin farelerde yaşam süresini uzatabildiğini ve sağlıklı yaşlanmayı destekleyebildiğini göstermiştir [129]. Ayrıca hipokampus ve korteksteki inflamatuvar hücreleri, reaktif astrositleri ve ölen nöronları azaltarak bilişsel performansı artırabilir [130]. Metforminin, tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda demans riskini doza bağımlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir [131]. Metforminin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etkisi, insülin direncini, ateroskleroza, oksidatif stresi, inflamasyonu, mitokondriyal disfonksiyonu ve yaşa bağlı rahatsızlıkları hafifletme yeteneğine bağlanabilir [122,126,132-134]. Bugüne kadar metforminin Alzheimer hastalığının tedavisindeki rolünü araştıran klinik çalışmalar kısıtlıdır. Daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ) (Gliflozinler)

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) olarak bilinen empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin gibi ilaçlar, antidiyabetik etkilerini SGLT2 enzimini inhibe ederek gösterir [135]. Bu inhibisyon, renal tübüller tarafından glukozun yeniden emilmesini azaltır ve glukoz atılımını artırarak kan şekeri seviyelerinin ve insülin direncinin düşmesine yol açar [53,121]. SGLT2-İ, kan şekeri ve insülin direnci üzerindeki etkilerinin ötesinde, çeşitli mekanizmalar yoluyla Alzheimer hastalığı için potansiyel faydalar sunabilir [136,137]. İlk olarak, kan şekeri düzeylerini düşürerek Alzheimer hastalığı-İnsülin direnci bağlantısındaki zararlı bir yolu hedeflerler [135]. İkinci olarak, insülin direncini azaltarak Alzheimer hastalığı-insülin direnci bağlantısında temel bir unsur olan periferik hiperinsülinemi düşürürler [135]. Üçüncüsü, SGLT2-İ, beyindeki insülin direncinden etkilenen bölgeler için alternatif bir yakıt görevi görebilen β -hidroksibütirat (β HB) gibi keton cisimlerinin seviyelerini yükseltir [53,121,135]. Ayrıca β HB antioksidatif, antiinflamatuvar ve damar genişletici etkiler sergileyerek Alzheimer hastalığı için önemli risk faktörleri olan kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini azaltır [138,139]. Gliflozinler (SGLT2-İ), SGLT2 taşıyıcısı üzerindeki önleyici etkilerinin yanı sıra, asetilkolini parçalayan asetilkolin esterasez enzimini (AChE) de inhibe ederek beyindeki asetilkolin düzeylerinde artışa yol açar [123,137]. Beyin asetilkolin seviyelerindeki bu artış, Alzheimer hastalığına yönelik mevcut tedavi stratejileriyle uyumludur [5,116]. Genel olarak, SGLT2-İ'ler Alzheimer tedavisinde ümit verici görünmektedir, ancak etkinlikleri ve güvenlikleri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İyi bilinen öglisemik ketoasidoz riskleri nedeniyle SGLT2 inhibitörlerinin dikkatli kullanılması gerektiğine dikkat etmek önemlidir [135,140]. Bu nedenle vücut keton düzeylerini yükseltebilecek düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı diyet (ketojenik diyet) uygulayan bireylerde, ketojenik diyet SGLT2-İ kullanımıyla birleştirildiğinde ketoasidoz gelişimini önlemek için SGLT2-İ kullanımı önerilmez. [141]. Ayrıca, klinisyenlerin SGLT2-İ tedavisinin ilk haftalarında, özellikle yaşlı bireylerde kırık riskine dikkat etmeleri gerekmektedir, çünkü bu popülasyon düşme ve kırık açısından daha yüksek risk altındadır [142]. Sonuç olarak, SGLT2-İ Alzheimer hastalığının tedavisi için potansiyel taşırken, bunların etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer almakta olup, son dönemde Alzheimer hastalığının tedavisinde de önerilmektedir [143]. Tip 2 diyabet ve obezite için yaygın olarak reçete edilen bir GLP-1 agonisti olan liraglutid, Alzheimer hastalığındaki potansiyel uygulaması nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir [144]. Liraglutidin Alzheimer hastalığındaki rolü, glukoz metabolizmasını ve insülin sinyallemesini iyileştirme yeteneği ile ilişkilidir [145]. Ayrıca, insülin direncini azaltmada ve inflamasyonu hafifletmede önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [145]. Yakın zamanda yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb klinik bir çalışma, liraglutidin Alzheimer hastalığı tedavisindeki rolünü değerlendirmiştir [146]. Sonuçlar, liraglutidin Alzheimer hastalığı ile tedavi edilen hastalarda bilişsel işlevi ve beyin hacminin manyetik rezonans (MR) görüntüleme taramasını plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha fazla artırabildiğini ortaya koymuştur. Liraglutide benzer şekilde simaglutid de daha fazla ilgi görmüştür [147]. Farelerde beyin glukoz kullanımını ve bilişsel işlevi iyileştirdiği bulunmuştur. Bu bulgular umut verici olsa da Alzheimer tedavisinde bu ilaç sınıfının onaylanması için bu tür insan çalışmalarının tekrarlanması gerekmektedir.

Resveratrol

Alzheimer hastalığında kapsamlı bir şekilde araştırılan önemli bir polifenol bileşiği olan resveratrol, zeytinyağı, üzüm, antep fıstığı, kakao ve meyveler gibi gıdalardan elde edilmektedir [148]. Antiinflamatuvar, antioksidan, epigenetik ve mitokondriyal düzenleyici özelliklere sahiptir [148,149]. Çalışmalar resveratrolün insülin duyarlılığını artırma ve glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleme yeteneğini göstermiştir [150]. Resveratrol, kalori kısıtlamasının olumlu etkilerini taklit eder, yaşa bağlı azalmayı hafifletir ve nitrik oksit üretimini artırarak mitokondriyal ve endotel fonksiyonunu iyileştirerek kardiyoprotektif bir rol oynar [149,151-153]. Azalan nitrik oksit seviyeleri, Alzheimer hastalığı

patolojisine katkıda bulunan endotel disfonksiyonu ve azalan serebral kan akışı ile ilişkilidir [154]. Ek olarak resveratrol, bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek aterosklerozla ilişkili metabolit trimetilamin oksitin (TMAO) sentezini azaltır [155]. Resveratrol gibi diyet bileşenleri aracılığıyla TMAO üretiminin engellenmesi, Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olan aterosklerozu azaltır [155-157]. Ek olarak, resveratrol otofajiyi indükler, yaşlanma karşıtı özelliklere sahiptir ve bilişsel işlevi olumlu yönde etkiler [148,157]. Alzheimer hastalığı olan bireylerde beyin, omurilik ve plazma örneklerini retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, resveratrolün nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar biyobelirteçleri azalttığı bulunmuştur [158]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada resveratrol ile donepezil kombinasyonu 90 Alzheimer hastası üzerinde test edilmiştir [159]. Bu çalışmada, resveratrol ve donepezil kombinasyonunun inflamatuvar göstergeleri azalttığı ve bilişsel işlevi iyileştirdiği bulunmuştur. Bu bulgular ışığında, resveratrolün Alzheimer hastalığındaki rolüne ilişkin daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır; böylece resveratrolün düzenli tedavile entegrasyonu mümkün olacaktır.

Rapamisin

Sirolimus olarak da bilinen rapamisin, rapamisin kinazın (mTOR) mekanik hedefini inhibe eden bir ilaçtır ve Alzheimer hastalığının tedavisi için önerilmiştir [160]. Rapamisin, mTOR'u hedef alarak yaşlanma sürecini etkiler, otofajiyi indükler ve mitokondriyal fonksiyonu modüle eder [161,162]. Resveratrol gibi rapamisin de kalori kısıtlanmalı diyetlerin ve aralıklı orucun faydalı etkilerini taklit eder [163]. Çalışmalar rapamisinin tip 2 diyabetli sıçanlarda insülin direncini azalttığını ve yaşlı farelerde kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir [164]. Bu nedenle rapamisinin Alzheimer hastalığına karşı umut verici bir etki yaratacağı öne sürülmektedir. Ancak Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanımına ilişkin klinik çalışmalar sınırlıdır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı ile insülin direnci (IR) bozuklukları arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu bağlantı, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşimini içermektedir. Birden fazla faktörün varlığı, hastalığın ilerlemesini hızlandırarak yönetim stratejilerini zorlaştırmaktadır. Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki bu bağlantının incelenmesi, Alzheimer hastalığının patogenezi hakkında bilgi ve farkındalığı artıracak, bu da yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır. Bugüne kadar, Alzheimer hastalığının patogenezi üzerine odaklanan bir tedavi geliştirilmiş değildir. Ancak, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci bozuklukları arasındaki patojenik ilişkiyi farmakolojik olarak hedeflemenin önemli bir potansiyele sahip olduğu öne sürülmektedir. Bu kapsamda, tip 2 diyabet ilaçları ve insülin direncini azaltan ajanlar dikkate alınmaktadır. Önerilen ilaçlar arasında metformin, sodyum-glikoz ko-taşınan-2 inhibitörleri (SGLT2i), glukagon benzeri peptit-1 reseptörü (GLP-1) agonistleri, resveratrol ve rapamisin yer almaktadır. Bu ilaçlar, kan glukoz seviyelerini düşürmek, insülin direncini hafifletmek, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmak, kardiyovasküler olayları önlemek ve asetilkolin ile keton seviyelerini artırmak gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla Alzheimer hastalığı üzerinde etkili olabilmektedir. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığında insülin direncini hedefleyen ilaçların etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle, bu ilaçları etkili bir tedavi planına entegre edebilmek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, Alzheimer hastalığı ile insülin direnci arasındaki patojenik bağlantıya katkıda bulunan tüm faktörleri inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: A.M.A.; Tasarım: A.M.A.; Denetim: A.M.A.; Kaynaklar: A.M.A.; Malzemeler: A.M.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: A.M.A.; Analiz ve/veya Yorumlama: A.M.A.; Literatür Taraması: A.M.A.; Makalenin Yazılması: A.M.A.; Kritik İnceleme: A.M.A.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Centers for disease control and prevention, national center for health statistics: US. (2024). Mortality 2018-2021. Erişim adresi <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10-expanded.html>. Erişim tarihi: 29.03.2024.
- Alzheimer's Association. (2024). 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 20(5), 3708-3821. [\[CrossRef\]](#)
- World Health Organization. (2020). Fact Sheets Dementia. Erişim adresi <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Erişim tarihi: 01.01.2021.
- d'Errico, P., Meyer-Luehmann, M. (2020). Mechanisms of pathogenic Tau and A β protein spreading in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 265. [\[CrossRef\]](#)
- Alzheimer's association. (2021). 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 17(3), 327-406. [\[CrossRef\]](#)
- Kumar, A., Singh, A., Ekvalli. (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacological Reports*, 67(2), 195-203. [\[CrossRef\]](#)
- Stoyanova, II. (2014). Ghrelin: A link between ageing, metabolism and neurodegenerative disorders. *Neurobiology of Disease*, 72(Part A), 72-83. [\[CrossRef\]](#)
- Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., Frisoni, G.B. (2016). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Review*, 30, 25-48. [\[CrossRef\]](#)
- Garnier-Crussard, A., Bougacha, S., Wirth, M., Dautricourt, S., Sherif, S., Landeau, B., Gonneaud, J., De Flores, R., de la Sayette, V., Vivien, D., Krolak-Salmon, P., Chételat, G. (2022). White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. *Alzheimer's and Dementia*, 18(3), 422-433. [\[CrossRef\]](#)
- Rivera, E.J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J.R., de la Monte, S.M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 8(3), 247-268. [\[CrossRef\]](#)
- Francis, P.T. (2005). The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *CNS Spectrums*, 10(S18), 6-9. [\[CrossRef\]](#)
- Pan, X., Kaminga, A.C., Jia, P., Wen, S.W., Acheampong, K., Liu, A. (2020). Catecholamines in Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 184. [\[CrossRef\]](#)
- Yassine, H.N., Anderson, A., Brinton, R., Carmichael, O., Espeland, M.A., Hoscheidt, S., Hugenschmidt, C.E., Keller, J.N., Peters, A., Pi-Sunyer, X. (2020). Do menopausal status and APOE4 genotype alter the long-term effects of intensive lifestyle intervention on cognitive function in women with type 2 diabetes mellitus? *Neurobiology of Aging*, 92, 61-72. [\[CrossRef\]](#)
- Neu, S.C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L.S., Romero, K., Arneric, S.P., Redolfi, A., Orlandi, D., Frisoni, G.B., Au, R., Devine, S., Auerbach, S., Espinosa, A., Boada, M., Ruiz, A., Johnson, S.C., Kosciak, R., Wang, J.J., Hsu, W.C., Chen, Y.L., Toga, A.W. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer's Disease: A meta-analysis. *JAMA Neurology*, 74(10), 1178-1189. [\[CrossRef\]](#)
- Kulminski, A.M., Loika, Y., Culminskaya, I., Huang, J., Arbeev, K.G., Bagley, O., Feitosa, M.F., Zmuda, J.M., Christensen, K., Yashin, A.I., Group, L.L.F.S.R. (2019). Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index. *Aging Cell*, 18(1), e12869. [\[CrossRef\]](#)
- Tao, Q., Ang, T.F.A., DeCarli, C., Auerbach, S.H., Devine, S., Stein, T.D., Zhang, X., Massaro, J., Au, R., Qiu, W. (2018). Association of chronic low-grade inflammation with risk of Alzheimer's disease in ApoE4 carriers. *JAMA Network Open*, 1(6), e183597. [\[CrossRef\]](#)
- Malek-Ahmadi, M., Beach, T., Obradov, A., Sue, L., Belden, C., Davis, K., Walker, D.G., Lue, L., Adem, A., Sabbagh, M.N. (2013). Increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ϵ 4 carrier status. *Current Alzheimer Research*, 10(6), 654-659. [\[CrossRef\]](#)
- Aghajanzpour-Mir, M., Amjadi-Moheb, F., Dadkhah, T., Hosseini, S.R., Ghadami, E., Assadollahi, E., Akhavan-Niaki, H., Ahangar, A.A. (2019). Informative combination of CLU rs11136000, serum HDL levels, diabetes, and age as a new piece of puzzle-picture of predictive medicine for cognitive disorders. *Molecular Biology Reports*, 46(1), 1033-1041. [\[CrossRef\]](#)
- Šerý, O., Hlinecká, L., Balcar, V.J., Janout, V., Povova, J. (2014). Diabetes, hypertension and stroke-does Alzheimer protect you? *Neuroendocrinology Letters*, 35(8), 691-696.
- Ogama, N., Sakurai, T., Kawashima, S., Tanikawa, T., Tokuda, H., Satake, S., Miura, H., Shimizu, A., Kokubo, M., Niida, S., Toba, K., Umegaki, H., Kuzuya, M. (2018). Postprandial hyperglycemia is

- associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 273. [\[CrossRef\]](#)
21. Mosconi, L., Berti, V., Quinn, C., McHugh, P., Petrongolo, G., Osorio, R.S., Connaughty, C., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R.S., de Leon, M.J., Swerdlow, R.H., Brinton, R.D. (2017). Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLOS One*, 12(10), e0185926-e0185926. [\[CrossRef\]](#)
 22. de Bruijn, R.F., Ikram, M.A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 12, 130. [\[CrossRef\]](#)
 23. Leszek, J., Mikhaylenko, E.V., Belousov, D.M., Koutsouraki, E., Szczechowiak, K., Kobusiak-Prokopowicz, M., Mysiak, A., Diniz, B.S., Somasundaram, S.G., Kirkland, C.E. (2021). The links between cardiovascular diseases and Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 19(2), 152-169. [\[CrossRef\]](#)
 24. Tini, G., Scagliola, R., Monacelli, F., La Malfa, G., Porto, I., Brunelli, C., Rosa, G.M. (2020). Alzheimer's disease and cardiovascular disease: A particular association. *Cardiology Research and Practice*, 2020, 2617970. [\[CrossRef\]](#)
 25. Rojas-Gutierrez, E., Muñoz-Arenas, G., Treviño, S., Espinosa, B., Chavez, R., Rojas, K., Flores, G., Díaz, A., Guevara, J. (2017). Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse*, 71(10), e21990. [\[CrossRef\]](#)
 26. Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., Pujia, A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(9), 1807-1821. [\[CrossRef\]](#)
 27. Chen, Z., Zhong, C. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*, 108, 21-43. [\[CrossRef\]](#)
 28. Craft, S., Cholerton, B., Baker, L.D. (2013). Insulin and Alzheimer's Disease: Untangling the web. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(Suppl 1), S263-S275. [\[CrossRef\]](#)
 29. Alkan, E., Taporoski, T.P., Sterr, A., von Schantz, M., Vallada, H., Krieger, J.E., Pereira, A.C., Alvim, R., Horimoto, A.R.V.R., Pompéia, S., Negrão, A.B., Evans, S.L.H. (2019). Metabolic syndrome alters relationships between cardiometabolic variables, cognition and white matter hyperintensity load. *Scientific Reports*, 9(1), 4356. [\[CrossRef\]](#)
 30. Ahmed, F., Ansari, J.A., Ansari, Z.E., Alam, Q., Gan, S.H., Kamal, M.A., Ahmad, E. (2014). A molecular bridge: Connecting type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets*, 13(2), 312-321. [\[CrossRef\]](#)
 31. Kamal, M.A., Priyamvada, S., Anbazhagan, A.N., Jabir, N.R., Tabrez, S., Greig, N.H. (2014). Linking Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus via aberrant insulin signaling and inflammation. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 13(2), 338-346. [\[CrossRef\]](#)
 32. Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D.S., Reiman, E.M., Tataranni, P.A. (2006). Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 31(4), 1419-1425. [\[CrossRef\]](#)
 33. Raji, C.A., Ho, A.J., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X., Leow, A.D., Toga, A.W., Thompson, P.M. (2010). Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping*, 31(3), 353-64. [\[CrossRef\]](#)
 34. Ho, A.J., Stein, J.L., Hua, X., Lee, S., Hibar, D.P., Leow, A.D., Dinov, I.D., Toga, A.W., Saykin, A.J., Shen, L., Foroud, T., Pankratz, N., Huentelman, M.J., Craig, D.W., Gerber, J.D., Allen, A.N., Corneveaux, J.J., Stephan, D.A., DeCarli, C.S., DeChairo, B.M., Potkin, S.G., Jack-Jr, C.R., Weiner, M.W., Raji, C.A., Lopez, O.L., Becker, J.T., Carmichael, O.T., Thompson, P.M., Weiner, M., Thal, L., Petersen, R., Jack, C.R., Jagust, W., Trojanowski, J., Toga, A.W., Beckett, L., Green, R.C., Gamst, A., Potter, W.Z., Montine, T., Anders, D., Bernstein, M., Felmlee, J., Fox, N., Thompson, P., Schuff, N., Alexander, G., Bandy, D., Koeppe, R.A., Foster, N., Reiman, E.M., Chen, K., Trojanowski, J., Shaw, L., Lee, V., Korecka, M., Crawford, K., Neu, S., Harvey, D., Gamst, A., Kornak, J., Khachaturian, Z., Frank, R., Snyder, P.J., Molchan, S., Kaye, J., Vorobik, R., Quinn, J., Schneider, L., Pawluczyk, S., Spann, B., Fleisher, A.S., Vanderswag, H., Heidebrink, J.L., Lord, J.L., Johnson, K., Doody, R.S., Villanueva, J., Chowdhury, M., Stern, Y., Honig, L.S., Bell, K.L., Morris, J.C., Mintun, M.A., Schneider, S., Marson, D., Griffith, R., Badger, B., Grossman, H., Tang, C., Stern, J., deToledo-Morrell, L., Shah, R.C., Bach, J., Duara, R., Isaacson, R., Strauman, S., Albert, M.S., Pedrosa, J., Toroney, J., Rusinek, H., de Leon, M.J., De Santi, S.M., Doraiswamy, P.M., Petrella, J.R., Aiello, M., Clark, C.M., Pham, C., Nunez, J., Smith, C.D., Given II, C.A., Hardy, P., DeKosky, S.T., Oakley, M.A., Simpson, D.M., Ismail, M.S., Porsteinsson, A., McCallum, C., Cramer, S.C., Mulnard, R.A., McAdams-Ortiz, C., Diaz-Arrastia, R., Martin-Cook, K., DeVous, M., Levey, A.I., Lah, J.J., Cellar, J.S., Burns, J.M., Anderson, H.S., Laubinger, M.M., Bartzokis, G., Silverman, D.H.S., Lu, P.H., Fletcher, R., Parfitt, F., Johnson, H., Farlow, M., Herring, S., Hake, A.,

- Van Dyck, C.H., MacAvoy, M.G., Bifano, L.G., Chertkow, H., Bergman, H., Hosein, C., Black, S., Graham, S., Caldwell, C., Feldman, H., Assaly, M., Hsiung, G.Y., Kertesz, A., Rogers, J., Trost, D., Bernick, C., Gitelman, D., Johnson, N., Mesulam, M., Sadowsky, C., Villena, T., Mesner, S., Aisen, P.S., Johnson, K.B., Behan, K.E., Sperling, R.A., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Rosen, A., Tinklenberg, J., Ashford, W., Sabbagh, M., Connor, D., Obradov, S., Killiany, R., Norbash, A., Obisesan, T.O., Jayam-Trouth, A., Wang, P., Auchus, A.P., Huang, J., Friedland, R.P., DeCarli, C., Fletcher, E., Carmichael, O., Kittur, S., Mirje, S., Johnson, S.C., Borrie, M., Lee, T.Y., Asthana, S., Carlsson, C.M., Potkin, S.G., Highum, D., Preda, A., Nguyen, D., Tariot, P.N., Hendin, B.A., Scharre, D.W., Kataki, M., Beversdorf, D.Q., Zimmerman, E.A., Celmins, D., Brown, A.D., Gandy, S., Marenberg, M.E., Rovner, B.W., Pearlson, G., Blank, K., Anderson, K., Saykin, A.J., Santulli, R.B., Pare, N., Williamson, J.D., Sink, K.M., Potter, H., Raj, B.A., Giordano, A., Ott, B.R., Wu, C.K., Cohen, R., Wilks, K.L. (2010). A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(18), 8404-8409. [\[CrossRef\]](#)
35. Wang, X.F., Lin, X., Li, D.Y., Zhou, R., Greenbaum, J., Chen, Y.C., Zeng, C.P., Peng, L.P., Wu, K.H., Ao, Z.X., Lu, J.M., Guo, Y.F., Shen, J., Deng, H.W. (2017). Linking Alzheimer's disease and type 2 diabetes: Novel shared susceptibility genes detected by cFDR approach. *Journal of the Neurological Sciences*, 380, 262-272. [\[CrossRef\]](#)
 36. Bressler, J., Fornage, M., Demerath, E.W., Knopman, D.S., Monda, K.L., North, K.E., Penman, A., Mosley, T.H., Boerwinkle, E. (2013). Fat mass and obesity gene and cognitive decline. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study*, 80(1), 92-99. [\[CrossRef\]](#)
 37. Qiu, W.Q., Folstein, M.F. (2006). Folstein, insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: Review and hypothesis. *Neurobiology Aging*, 27(2), 190-198. [\[CrossRef\]](#)
 38. Frazier, H.N., Ghoweri, A.O., Anderson, K.L., Lin, R.L., Porter, N.M., Thibault, O. (2019). Broadening the definition of brain insulin resistance in aging and Alzheimer's Disease. *Experimental Neurology*, 313, 79-87. [\[CrossRef\]](#)
 39. Ferreira, L.S.S., Fernandes, C.S., Vieira, M.N.N., De Felice, F.G. (2018). Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 830. [\[CrossRef\]](#)
 40. de la Monte, S.M. (2012). Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Drugs*, 72(1), 49-66. [\[CrossRef\]](#)
 41. Kahn, S.E., Hull, R.L., Utzschneider, K.M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-6. [\[CrossRef\]](#)
 42. Shanik, M.H., Xu, Y., Škrha, J., Dankner, R., Zick, Y., Roth, J. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: Is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*, 31(Supplement 2), S262-S268. [\[CrossRef\]](#)
 43. Kim, S.H., Reaven, G.M. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: You can't have one without the other. *Diabetes Care*, 31(7), 1433-1438. [\[CrossRef\]](#)
 44. Mullins, R.J., Diehl, T.C., Chia, C.W., Kapogiannis, D. (2017). Insulin resistance as a link between amyloid-beta and Tau pathologies in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 118. [\[CrossRef\]](#)
 45. Sims-Robinson, C., Kim, B., Feldman, E.L. (2015). Diabetes and Cognitive Dysfunction. In: M.J Zigmond, L.P. Rowland and J.T. Coyle (Eds.), *Neurobiology of Brain Disorders*, (pp. 189-201). San Diego: Academic Press. [\[CrossRef\]](#)
 46. Xie, L., Helmerhorst, E., Taddei, K., Plewright, B., Van Bronswijk, W., Martins, R. (2002). Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *Journal of Neurosciences*, 22(10), Rc221. [\[CrossRef\]](#)
 47. Wang, S., He, F., Wang, Y. (2015). Association between polymorphisms of the insulin-degrading enzyme gene and late-onset Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(2), 94-98. [\[CrossRef\]](#)
 48. Cai, P., Zhong, W., Jia, M., Yu Cq, P.Y., Wang, Y., Wang Hy, Z.C., Bai, Y., Wang, X. (2016). The gene polymorphisms of insulin degrading enzyme (IDE) are associated with the risk of coronary heart disease in Chinese Han population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 9(5), 5544-5551.
 49. Hong, M.G., Reynolds, C., Gatz, M., Johansson, B., Palmer, J.C., Gu, H.F., Blennow, K., Kehoe, P.G., de Faire, U., Pedersen, N.L., Prince, J.A. (2008). Evidence that the gene encoding insulin degrading enzyme influences human lifespan. *Human Molecular Genetics*, 17(15), 2370-2378. [\[CrossRef\]](#)
 50. Jolival, C.G., Hurford, R., Lee, C.A., Dumaop, W., Rockenstein, E., Masliah, E. (2010). Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Experimental Neurology*, 223(2), 422-431. [\[CrossRef\]](#)

51. Imamura, T., Yanagihara, Y.T., Ohyagi, Y., Nakamura, N., Iinuma, K.M., Yamasaki, R., Asai, H., Maeda, M., Murakami, K., Irie, K., Kira, J.I. (2020). Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- β 42 conformer co-aggregating with hyper-phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model. *Neurobiology of Disease*, 137, 104739. [\[CrossRef\]](#)
52. Xiang, Q., Zhang, J., Li, C.Y., Wang, Y., Zeng, M.J., Cai, Z.X., Tian, R.B., Jia, W., Li, X.H. (2015). Insulin resistance-induced hyperglycemia decreased the activation of Akt/CREB in hippocampus neurons: Molecular evidence for mechanism of diabetes-induced cognitive dysfunction. *Neuropeptides*, 54, 9-15. [\[CrossRef\]](#)
53. Rizzo, M.R., Di Meo, I., Polito, R., Auriemma, M.C., Gambardella, A., di Mauro, G., Capuano, A., Paolisso, G. (2022). Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacological Research*, 176, 106062. [\[CrossRef\]](#)
54. Chatterjee, S., Ambegaokar, S.S., Jackson, G.R., Mudher, A. (2019). Insulin-mediated changes in tau hyperphosphorylation and autophagy in a drosophila model of tauopathy and neuroblastoma cells. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 801. [\[CrossRef\]](#)
55. Gonçalves, R.A., Wijesekara, N., Fraser, P.E., De Felice, F.G. (2019). The link between tau and insulin signaling: Implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 17. [\[CrossRef\]](#)
56. Xie, B., Waters, M.J., Schirra, H.J. (2012). Investigating potential mechanisms of obesity by metabolomics. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012(1), 10. [\[CrossRef\]](#)
57. Shan, Z., Sun, T., Huang, H., Chen, S., Chen, L., Luo, C., Yang, W., Yang, X., Yao, P., Cheng, J., Hu, F.B., Liu, L. (2017). Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-*N*-oxide and type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(3), 888-894. [\[CrossRef\]](#)
58. McEntyre, C.J., Lever, M., Chambers, S.T., George, P.M., Slow, S., Elmslie, J.L., Florkowski, C.M., Lunt, H., Krebs, J.D. (2014). Variation of betaine, *N,N*-dimethylglycine, choline, glycerophosphorylcholine, taurine and trimethylamine-*N*-oxide in the plasma and urine of overweight people with type 2 diabetes over a two-year period. *Annals of Clinical Biochemistry*, 52(3), 352-360. [\[CrossRef\]](#)
59. Koh, A., Molinaro, A., Ståhlman, M., Khan, M.T., Schmidt, C., Mannerås-Holm, L., Wu, H., Carreras, A., Jeong, H., Olofsson, L.E., Bergh, P.O., Gerdes, V., Hartstra, A., de Brauw, M., Perkins, R., Nieuwdorp, M., Bergström, G., Bäckhed, F. (2018). Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell*, 175(4), 947-961.e17. [\[CrossRef\]](#)
60. Barrea, L., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Laudisio, D., Maisto, M., De Alteriis, G., Tenore, G.C., Colao, A., Savastano, S.J.N. (2018). Trimethylamine-*N*-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*, 10(12), 1971. [\[CrossRef\]](#)
61. Palau-Rodriguez, M., Tulipani, S., Isabel Queipo-Ortuño, M., Urpi-Sarda, M., Tinahones, F.J., Andres-Lacueva, C. (2015). Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1151. [\[CrossRef\]](#)
62. Anand, S.S., Friedrich, M.G., Desai, D., Schulze, K.M., Awadalla, P., Busseuil, D., Dummer, T.J.B., Jacquemont, S., Dick, A., Kelton, D., Kirpalani, A., Lear, S.A., Leipsic, J., Noseworthy, M.D., Parker, L., Parraga, G., Poirier, P., Robson, P., Tardif, J.C., Teo, K., Vena, J., Yusuf, S., Moody, A.R., Black, S.E., Smith, E.E. (2020). Reduced cognitive assessment scores among individuals with magnetic resonance imaging-detected vascular brain injury. *Stroke*, 51(4), 1158-1165. [\[CrossRef\]](#)
63. Haley, A.P., Forman, D.E., Poppas, A., Hoth, K.F., Gunstad, J., Jefferson, A.L., Paul, R.H., Ler, A.S.H., Sweet, L.H., Cohen, R.A. (2007). Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, 121(2), 148-154. [\[CrossRef\]](#)
64. Saleh, C. (2010). Carotid artery intima media thickness: A predictor of cognitive impairment. *Frontier Biosciences (Elite Ed)*, 2(3), 980-990. [\[CrossRef\]](#)
65. Catricala, S., Torti, M., Ricevuti, G. (2012). Alzheimer's disease and platelets: How's that relevant? *Immunity and Ageing*, 9(1), 20. [\[CrossRef\]](#)
66. Amin, A.M., Mostafa, H., Khojah, H.M.J. (2023). Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links. *Clinica Chimica Acta*, 539, 215-236. [\[CrossRef\]](#)
67. Chuang, Y.F., Tanaka, T., Beason-Held, L.L., An, Y., Terracciano, A., Sutin, A.R., Kraut, M., Singleton, A.B., Resnick, S.M., Thambisetty, M. (2015). FTO genotype and aging: Pleiotropic longitudinal effects on adiposity, brain function, impulsivity and diet. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 133-139. [\[CrossRef\]](#)
68. Wang, H., Dong, S., Xu, H., Qian, J., Yang, J. (2012). Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: A meta- and gene-based analysis. *Molecular Biology Reports*, 39(5), 5691-5698. [\[CrossRef\]](#)
69. Liu, Y., Liu, Z., Song, Y., Zhou, D., Zhang, D., Zhao, T., Chen, Z., Yu, L., Yang, Y., Feng, G., Li, J., Zhang, J., Liu, S., Zhang, Z., He, L., Xu, H. (2010). Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the asian population. *Obesity*, 18(8), 1619-1624. [\[CrossRef\]](#)

70. Sikhayeva, N., Iskakova, A., Saigi-Morgui, N., Zholdybaeva, E., Eap, C.-B., Ramanculov, E. (2017). Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: A case-control study. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 76. [\[CrossRef\]](#)
71. Younus, L.A., Algenabi, A.H.A., Abdul-Zhara, M.S., Hussein, M.K. (2017). FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of type 2 diabetes mellitus in obese Iraqi population. *Gene*, 627, 79-84. [\[CrossRef\]](#)
72. Benedict, C., Axelsson, T., Söderberg, S., Larsson, A., Ingelsson, E., Lind, L., Schiöth, H.B. (2014). Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults. *Diabetes*, 63(11), 3955-3959. [\[CrossRef\]](#)
73. Kim, S., Nam, Y., Shin, S.J., Park, Y.H., Jeon, S.G., Kim, J.-i., Kim, M.J., Moon, M. (2020). The potential roles of ghrelin in metabolic syndrome and secondary symptoms of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurosciences*, 14, 583097. [\[CrossRef\]](#)
74. Beale, E.G. (2013). Insulin signaling and insulin resistance. *Journal of Investigative Medicine*, 61(1), 11-14. [\[CrossRef\]](#)
75. Cao, X., Zhu, M., He, Y., Chu, W., Du, Y., Du, H. (2018). Increased serum acylated ghrelin levels in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(2), 545-552. [\[CrossRef\]](#)
76. Spitznagel, M.B., Benitez, A., Updegraff, J., Potter, V., Alexander, T., Glickman, E., Gunstad, J. (2010). Serum ghrelin is inversely associated with cognitive function in a sample of non-demented elderly. *Psychiatry Clinical Neurosciences*, 64(6), 608-611. [\[CrossRef\]](#)
77. Shi, L., Du, X., Jiang, H., Xie, J. (2017). Ghrelin and neurodegenerative disorders-A review. *Molecular Neurobiology*, 54(2), 1144-1155. [\[CrossRef\]](#)
78. Caputo, V., Termine, A., Strafella, C., Giardina, E., Cascella, R. (2020). Shared epigenomic background connecting neurodegenerative diseases and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 11(5), 155-164. [\[CrossRef\]](#)
79. Karamohamed, S., Demissie, S., Volcjak, J., Liu, C., Heard-Costa, N., Liu, J., Shoemaker, C.M., Panhuysen, C.I., Meigs, J.B., Wilson, P., Atwood, L.D., Cupples, L.A., Herbert, A. (2003). Polymorphisms in the insulin-degrading enzyme gene are associated with type 2 diabetes in men from the NHLBI Framingham heart study. *Diabetes*, 52(6), 1562-1567. [\[CrossRef\]](#)
80. Cui, P.-J., Cao, L., Wang, Y., Deng, Y.-L., Xu, W., Wang, G., Zhang, Y., Zheng, L., Fei, Q.-Z., Zhang, T., S.-D. (2012). The association between two single-nucleotide polymorphisms within the insulin-degrading enzyme gene and Alzheimer's disease in a Chinese Han population. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(5), 745-749. [\[CrossRef\]](#)
81. Rudovich, N., Pivovarov, O., Fisher, E., Fischer-Rosinsky, A., Spranger, J., Möhlig, M., Schulze, M.B., Boeing, H., Pfeiffer, A.F. (2009). Polymorphisms within insulin-degrading enzyme (IDE) gene determine insulin metabolism and risk of type 2 diabetes. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 87(11), 1145-1151. [\[CrossRef\]](#)
82. Cheng, Y., Li, Y., Liang, X., Wang, P., Fa, W., Liu, C., Wang, Y., Liu, K., Wang, N., Du, Y. (2022). Genetic effects of NDUFAF6 rs6982393 and APOE on Alzheimer's disease in Chinese rural elderly: A cross-sectional population-based study. *Clinical Interventions in Aging*, 17, 185-194. [\[CrossRef\]](#)
83. Sun, Y., Wei, R., Yan, D., Xu, F., Zhang, X., Zhang, B., Yimiti, D., Li, H., Sun, H., Hu, C., Luo, L., Yao, H. (2016). Association between APOE polymorphism and metabolic syndrome in Uyghur ethnic men. *BMJ Open*, 6(1), e010049. [\[CrossRef\]](#)
84. Cai, R., Han, J., Sun, J., Huang, R., Tian, S., Shen, Y., Dong, X., Xia, W., Wang, S. (2016). Plasma clusterin and the CLU gene rs11136000 variant are associated with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 179. [\[CrossRef\]](#)
85. Ciftci-Yilmaz, S., Öznur, M., Aytürk, Z., Dede, S., Cigdem, S., Eroglu, E., Onal, F., Ogretici, B., Toygar, A., Yigitoglu, R., Yuksel, S. (2015). Association of clusterin (CLU) gene polymorphism, Rs11136000, with Alzheimer's disease and diabetes in the Turkish population. *Clinical and Investigative Medicine*, 38, E200-E206.
86. Ha, J., Moon, M.K., Kim, H., Park, M., Cho, S.Y., Lee, J., Lee, J.Y., Kim, E. (2020). Plasma clusterin as a potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(9), 3058-3068. [\[CrossRef\]](#)
87. Sato, N. (2020). The emerging role of the apolipoproteins APOE and APOJ in the interaction between diabetes and Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(11), e4181-e4182. [\[CrossRef\]](#)

88. Clark, C., Dayon, L., Masoodi, M., Bowman, G.L., Popp, J. (2021). An integrative multi-omics approach reveals new central nervous system pathway alterations in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1), 71. [\[CrossRef\]](#)
89. Nordestgaard, L.T., Tybjaerg-Hansen, A., Rasmussen, K.L., Nordestgaard, B.G., Frikke-Schmidt, R. (2018). Genetic variation in clusterin and risk of dementia and ischemic vascular disease in the general population: Cohort studies and meta-analyses of 362,338 individuals. *BMC Medicine*, 16(1), 39. [\[CrossRef\]](#)
90. Wittwer, J. Bradley, D. (2021). Clusterin and its role in insulin resistance and the cardiometabolic syndrome. *Frontiers in Immunology*, 12, 612496. [\[CrossRef\]](#)
91. Tan, J., Guo, W., Yang, S., Han, D., Li, H. (2021). The multiple roles and therapeutic potential of clusterin in non-small-cell lung cancer: A narrative review. *Translational Lung Cancer Research*, 10(6), 2683-2697. [\[CrossRef\]](#)
92. Seo, J.A., Kang, M.C., Yang, W.-M., Hwang, W.M., Kim, S.S., Hong, S.H., Heo, J.I., Vijyakumar, A., Pereira de Moura, L., Uner, A., Huang, H., Lee, S.H., Lima, I.S., Park, K.S., Kim, M.S., Dagon, Y., Willnow, T.E., Aroda, V., Ciaraldi, T.P., Henry, R.R., Kim, Y.B. (2020). Apolipoprotein J is a hepatokine regulating muscle glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nature Communications*, 11(1), 2024. [\[CrossRef\]](#)
93. Han, Z., Qu, J., Zhao, J., Zou, X. (2018). Analyzing 74,248 samples confirms the association between CLU rs11136000 polymorphism and Alzheimer's disease in Caucasian but not Chinese population. *Scientific Reports*, 8(1), 11062. [\[CrossRef\]](#)
94. Keller, L., Xu, W., Wang, H.X., Winblad, B., Fratiglioni, L., Graff, C. (2011). The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: A prospective cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(3), 461-469. [\[CrossRef\]](#)
95. Canobbio, I., Abubaker, A.A., Visconte, C., Torti, M., Pula, G. (2015). Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 65. [\[CrossRef\]](#)
96. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., Zuñiga, F.A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122. [\[CrossRef\]](#)
97. Kita, Y., Nakamura, T., Uematsu, M., Sugamata, W., Deyama, J., Fujioka, D., Saito, Y., Kawabata, K., Obata, J.E., Kugiyama, K. (2013). Insulin resistance negatively affects long-term outcome in non-diabetic patients with coronary artery disease after therapies to reduce atherosclerotic risk factors. *Journal of Cardiology*, 62(6), 348-353. [\[CrossRef\]](#)
98. Amin, A.M. (2021). The metabolic signatures of cardiometabolic diseases: Does the shared metabolotype offer new therapeutic targets? *Lifestyle Medicine*, 2(1), e25. [\[CrossRef\]](#)
99. Sniderman, A.D., Toth, P.P., Thanassoulis, G., Furberg, C.D. (2016). An evidence-based analysis of the National Lipid Association recommendations concerning non-HDL-C and apoB. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(5), 1248-1258. [\[CrossRef\]](#)
100. Toth, P.P., Grabner, M., Punekar, R.S., Quimbo, R.A., Cziraky, M.J., Jacobson, T.A. (2014). Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis*, 235(2), 585-591. [\[CrossRef\]](#)
101. Reaven, G.M. (1991). Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *American Heart Journal*, 121(4, Part 2), 1283-1288. [\[CrossRef\]](#)
102. Salonen, J.T., Lakka, T.A., Lakka, H.M., Valkonen, V.P., Everson, S.A., Kaplan, G.A. (1998). Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle-aged men. *Diabetes*, 47(2), 270-275.
103. Stern, M.P., Haffner, S.M. (1986). Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 6(2), 123-130. [\[CrossRef\]](#)
104. Chandel, S., Sathis, A., Dhar, M., Giri, H., Nathan, A.A., Samawar, S.K.R., Gupta, A., Gopal, J., Harish, R., Mohan, V., Dixit, M. (2020). Hyperinsulinemia promotes endothelial inflammation via increased expression and release of Angiopoietin-2. *Atherosclerosis*, 307, 1-10. [\[CrossRef\]](#)
105. Anfossi, G., Russo, I., Trovati, M. (2009). Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(6), 440-449. [\[CrossRef\]](#)
106. Santilli, F., Vazzana, N., Liani, R., Guagnano, M.T., Davi, G. (2012). Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*, 13(1), 27-42. [\[CrossRef\]](#)
107. Yubero-Serrano, E.M., Delgado-Lista, J., Alcala-Diaz, J.F., Garcia-Rios, A., Perez-Caballero, A.I., Blanco-Rojas, R., Gomez-Delgado, F., Marin, C., Tinahones, F.J., Caballero, J., Ordovas, J.M., van Ommen, B., Perez-Jimenez, F., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J. (2016). A dysregulation of glucose metabolism

- control is associated with carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CORDIOPREV-DIAB study). *Atherosclerosis*, 253, 178-185. [CrossRef]
108. Ecemiş, C., Kahraman, H., Nural, M.S., Aslan, H.S., Atmaca, A. (2012). The relationship between insulin resistance and carotid artery intima-media thickness in obese and morbidly obese women. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(6), 1121-1128. [CrossRef]
 109. Agewall, S., Fagerberg, B., Attvall, S., Wendelhag, I., Urbanavicius, V., Wikstrand, J. (1995). Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke*, 26(6), 956-960. [CrossRef]
 110. Hu, X., Wang, T., Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, 59(10), 1006-1023. [CrossRef]
 111. Swann, J.R., Spitzer, S.O., Diaz Heijtz, R. (2020). Developmental signatures of microbiota-derived metabolites in the mouse brain. *Metabolites*, 10(5), 172. [CrossRef]
 112. Fujii, Y., Khasnobish, A., Morita, H. (2019). Relationship Between Alzheimer's Disease And The Human Microbiome. In: Wisniewski, T. (Ed.), *Alzheimer's Disease*, (pp. 147-158). Brisbane (AU): Codon Publications. [CrossRef]
 113. Marizzoni, M., Cattaneo, A., Mirabelli, P., Festari, C., Lopizzo, N., Nicolosi, V., Mombelli, E., Mazzelli, M., Luongo, D., Naviglio, D., Coppola, L., Salvatore, M., Frisoni, G.B. (2020). Short-chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(2), 683-697. [CrossRef]
 114. Appleton, J. (2018). The gut-brain axis: Influence of microbiota on mood and mental health. *Integrated Medicine (Encinitas)*, 17(4), 28-32.
 115. Scheithauer, T.P.M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B.A., Verchere, C.B., van Raalte, D.H., Herrema, H. (2020). Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Immunology*, 11, 571731. [CrossRef]
 116. National Institute on Aging Web site. (2022). How is Alzheimer's disease treated? Health Information. Erişim adresi <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-treated>. Erişim tarihi: 29.03.2022.
 117. Haddad, H.W., Malone, G.W., Comardelle, N.J., Degueure, A.E., Kaye, A.M., Kaye, A.D. (2022). Aducanumab, a novel anti-amyloid monoclonal antibody, for the treatment of Alzheimer's Disease: A comprehensive review. *Health Psychology Research*, 10(1), 31925.
 118. U.S. Food and Drug Administration. (2021). Aducanumab (marketed as Aduhelm) Information: Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Erişim adresi <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>. Erişim tarihi: 22.04.2024.
 119. Brockmann, R., Nixon, J., Love, B.L., Yunusa, I. (2023). Impacts of FDA approval and medicare restriction on anti-amyloid therapies for Alzheimer's Disease: Patient outcomes, healthcare costs, and drug development. *The Lancet Regional Health - Americas*, 20, 100467. [CrossRef]
 120. Steinbrook, R. (2021). The accelerated approval of aducanumab for treatment of patients with Alzheimer's disease. *JAMA Internal Medicine*, 181(10), 1281-1281. [CrossRef]
 121. Wiciński, M., Wódkiewicz, E., Górski, K., Walczak, M., Malinowski, B. (2020). Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: Focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. *Pharmaceuticals*, 13(11), 379. [CrossRef]
 122. Koenig, A.M., Mechanic-Hamilton, D., Xie, S.X., Combs, M.F., Cappola, A.R., Xie, L., Detre, J.A., Wolk, D.A., Arnold, S.E. (2017). Effects of the insulin sensitizer metformin in Alzheimer's disease: Pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 31(2), 107-113. [CrossRef]
 123. Shakil, S. (2017). Molecular interaction of anti-diabetic drugs with acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(11), 3855-3865. [CrossRef]
 124. Tang, H., Shao, H., Shaaban, C.E., Yang, K., Brown, J., Anton, S., Wu, Y., Bress, A., Donahoo, W.T., DeKosky, S.T., Bian, J., Guo, J. (2023). Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2096-2106. [CrossRef]
 125. American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2023). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 47(Suppl 1), S158-S178. [CrossRef]
 126. Forouzanmehr, F., Salazar, G., Patrushev, N., Xiong, S., Hilenski, L., Fei, B., Alexander, R.W. (2014). Metformin beyond diabetes: Pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), e001202. [CrossRef]

127. Xin, G., Wei, Z., Ji, C., Zheng, H., Gu, J., Ma, L., Huang, W., Morris-Natschke, S.L., Yeh, J.L., Zhang, R., Qin, C., Wen, L., Xing, Z., Cao, Y., Xia, Q., Lu, Y., Li, K., Niu, H., Lee, K.H., Huang, W. (2016). Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release. *Scientific Reports*, 6(1), 36222. [\[CrossRef\]](#)
128. Li, J., Xu, J.P., Zhao, X.Z., Sun, X.J., Xu, Z.W., Song, S.J. (2014). Protective effect of metformin on myocardial injury in metabolic syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*, 127(2), 133-139. [\[CrossRef\]](#)
129. Martin-Montalvo, A., Mercken, E.M., Mitchell, S.J., Palacios, H.H., Mote, P.L., Scheibye-Knudsen, M., Gomes, A.P., Ward, T.M., Minor, R.K., Blouin, M.J., Schwab, M., Pollak, M., Zhang, Y., Yu, Y., Becker, K.G., Bohr, V.A., Ingram, D.K., Sinclair, D.A., Wolf, N.S., Spindler, S.R., Bernier, M., de Cabo, R. (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature Communications*, 4(1), 2192. [\[CrossRef\]](#)
130. Rabieipoor, S., Zare, M., Ettcheto, M., Camins, A., Javan, M. (2023). Metformin restores cognitive dysfunction and histopathological deficits in an animal model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 9(7), e17873. [\[CrossRef\]](#)
131. Sun, M., Chen, W.-M., Wu, S.Y., Zhang, J. (2023). Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: Dose-dependent dementia risk reduction. *Brain*, 147(4), 1474-1482. [\[CrossRef\]](#)
132. Pierotti, M., Berrino, F., Gariboldi, M., Melani, C., Mogavero, A., Negri, T., Pasanisi, P., Pilotti, S. (2013). Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: Metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene*, 32(12), 1475-1487. [\[CrossRef\]](#)
133. Wang, Y., An, H., Liu, T., Qin, C., Sesaki, H., Guo, S., Radovick, S., Hussain, M., Maheshwari, A., Wondisford, F.E., O'Rourke, B., He, L. (2019). Metformin improves mitochondrial respiratory activity through Activation of AMPK. *Cell Reports*, 29(6), 1511-1523.e5. [\[CrossRef\]](#)
134. Hattori, Y., Hattori, K., Hayashi, T. (2015). Pleiotropic benefits of metformin: Macrophage targeting its anti-inflammatory mechanisms. *Diabetes*, 64(6), 1907-1909. [\[CrossRef\]](#)
135. Hsia, D.S., Grove, O., Cefalu, W.T. (2017). An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 24(1), 73-79. [\[CrossRef\]](#)
136. Avgerinos, K.I., Mullins, R.J., Vreones, M., Mustapic, M., Chen, Q., Melvin, D., Kapogiannis, D., Egan, J.M. (2022). Empagliflozin induced ketosis, upregulated IGF-1/Insulin receptors and the canonical insulin signaling pathway in neurons, and decreased the excitatory neurotransmitter glutamate in the brain of non-diabetics. *Cells*, 11(21), 3372. [\[CrossRef\]](#)
137. Shaikh, S., Rizvi, S.M.D., Shakil, S., Riyaz, S., Biswas, D., Jahan, R. (2016). Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 63(1), 145-150. [\[CrossRef\]](#)
138. Nagao, M., Toh, R., Irino, Y., Mori, T., Nakajima, H., Hara, T., Honjo, T., Satomi-Kobayashi, S., Shinke, T., Tanaka, H., Ishida, T., Hirata, K.-i. (2016). β -Hydroxybutyrate elevation as a compensatory response against oxidative stress in cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 475(4), 322-328. [\[CrossRef\]](#)
139. Gormsen, L.C., Svart, M., Thomsen, H.H., Søndergaard, E., Vendelbo, M.H., Christensen, N., Tolbod, L.P., Harms, H.J., Nielsen, R., Wiggers, H., Jessen, N., Hansen, J., Bøtker, H.E., Møller, N. (2017). Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e005066. [\[CrossRef\]](#)
140. Nutrition and Metabolism Society Web site. (2020). Ketogenic diets, ketoacidosis, and SGLT-2 inhibitors-Part 2. Erişim adresi <https://www.nmsociety.org/sgl-2-inhibitors-part-2>. Erişim tarihi: 14.08.2023.
141. Garay, P.S., Zuniga, G., Lichtenberg, R. (2020). A case of euglycemic diabetic ketoacidosis triggered by a ketogenic diet in a patient with type 2 diabetes using a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Clinical Diabetes*, 38(2), 204-207. [\[CrossRef\]](#)
142. Adimadhyam, S., Lee, T.A., Calip, G.S., Smith Marsh, D.E., Layden, B.T., Schumock, G.T. (2019). Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and the risk of fractures: A propensity score-matched cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 28(12), 1629-1639. [\[CrossRef\]](#)
143. Femminella, G.D., Frangou, E., Love, S.B., Busza, G., Holmes, C., Ritchie, C., Lawrence, R., McFarlane, B., Tadros, G., Ridha, B.H., Bannister, C., Walker, Z., Archer, H., Coulthard, E., Underwood, B.R., Prasanna, A., Koranteng, P., Karim, S., Junaid, K., McGuinness, B., Nilforooshan, R., Macharouthu, A., Donaldson, A., Thacker, S., Russell, G., Malik, N., Mate, V., Knight, L., Kshemendran, S., Harrison, J., Brooks, D.J., Passmore, A.P., Ballard, C., Edison, P. (2019). Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*, 20(1), 191. [\[CrossRef\]](#)

144. ISRCTN registry web site. (2021). Evaluating the effects of the novel GLP1 analogue, liraglutide, in patients with Alzheimer's disease (ELAD study). Erişim adresi <https://www.isrctn.com/ISRCTN89711766>. Erişim tarihi: 03.08.2025.
145. Vargas-Soria, M., Carranza-Naval, M.J., del Marco, A., Garcia-Alloza, M. (2021). Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1), 112. [\[CrossRef\]](#)
146. Edison, P., Femminella, G.D., Ritchie, C.W., Holmes, C., Walker, Z., Ridha, B.H., Raza, S., Livingston, N.R., Nowell, J., Busza, G., Frangou, E., Love, S., Williams, G., Lawrence, R.M., McFarlane, B., Archer, H., Coulthard, E., Underwood, B., Koranteng, P., Karim, S., Bannister, C., Perneczky, R., Prasanna, A., Junaid, K., McGuinness, B., Nilforooshan, R., Macharouthu, A., Donaldson, A., Thacker, S., Russell, G., Malik, N., Mate, V., Knight, L., Kshemendran, S., Holscher, C., Mansouri, A., Chester-Jones, M., Holmes, J., Williams, S.C., Brooks, D.J., Harrison, J.E., Tadros, G., Passmore, A.P., Ballard, C. (2021). Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia*, 17(S9), e057848. [\[CrossRef\]](#)
147. Wang, Z.J., Li, X.R., Chai, S.F., Li, W.R., Li, S., Hou, M., Li, J.L., Ye, Y.C., Cai, H.Y., Hölscher, C., Wu, M.N. (2023). Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology*, 240, 109716. [\[CrossRef\]](#)
148. Grinan-Ferre, C., Bellver-Sanchis, A., Izquierdo, V., Corpas, R., Roig-Soriano, J., Chillon, M., Andres-Lacueva, C., Somogyvari, M., Soti, C., Sanfeliu, C., Pallas, M. (2021). The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Research Reviews*, 67, 101271. [\[CrossRef\]](#)
149. Arinno, A., Apaijai, N., Chattipakorn, S.C., Chattipakorn, N. (2021). The roles of resveratrol on cardiac mitochondrial function in cardiac diseases. *European Journal of Nutrition*, 60(1), 29-44. [\[CrossRef\]](#)
150. Chen, S., Zhao, X., Ran, L., Wan, J., Wang, X., Qin, Y., Shu, F., Gao, Y., Yuan, L., Zhang, Q., Mi, M. (2015). Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*, 47(3), 226-232. [\[CrossRef\]](#)
151. Pearson, K.J., Baur, J.A., Lewis, K.N., Peshkin, L., Price, N.L., Labinskyy, N., Swindell, W.R., Kamara, D., Minor, R.K., Perez, E., Jamieson, H.A., Zhang, Y., Dunn, S.R., Sharma, K., Pleshko, N., Woollett, L.A., Csiszar, A., Ikeno, Y., Le Couteur, D., Elliott, P.J., Becker, K.G., Navas, P., Ingram, D.K., Wolf, N.S., Ungvari, Z., Sinclair, D.A., de Cabo, R. (2008). Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metabolism*, 8(2), 157-168. [\[CrossRef\]](#)
152. Bonnefont-Rousselot, D. (2016). Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 8(5), 250. [\[CrossRef\]](#)
153. Xia, N., Förstermann, U., Li, H. (2014). Resveratrol and endothelial nitric oxide. *Molecules*, 19(10), 16102-16121. [\[CrossRef\]](#)
154. Togo, T., Katsuse, O., Iseki, E. (2004). Nitric oxide pathways in Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias. *Neurological Research*, 26(5), 563-566. [\[CrossRef\]](#)
155. Chen, M.L., Yi, L., Zhang, Y., Zhou, X., Ran, L., Yang, J., Zhu, J.D., Zhang, Q.Y., Mi, M.T. (2016). Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota. *MBio*, 7(2), e02210-15. [\[CrossRef\]](#)
156. Li, J., Zhang, C.X., Liu, Y.M., Chen, K.L., Chen, G. (2017). A comparative study of anti-aging properties and mechanism: Resveratrol and caloric restriction. *Oncotarget*, 8(39), 65717-65729. [\[CrossRef\]](#)
157. Park, D., Jeong, H., Lee, M.N., Koh, A., Kwon, O., Yang, Y.R., Noh, J., Suh, P.G., Park, H., Ryu, S.H. (2016). Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific Reports*, 6(1), 21772. [\[CrossRef\]](#)
158. Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R.A., Aisen, P.S., Turner, R.S. (2017). Resveratrol regulates neuroinflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1. [\[CrossRef\]](#)
159. Fang, X., Zhang, J., Zhao, J., Wang, L. (2022). Effect of resveratrol combined with donepezil hydrochloride on inflammatory factor level and cognitive function level of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022(1), 9148650. [\[CrossRef\]](#)
160. Carosi, J.M., Sargeant, T.J. (2019). Rapamycin and Alzheimer's disease: A double-edged sword? *Autophagy*, 15(8), 1460-1462. [\[CrossRef\]](#)
161. Kaerberlein, M., Galvan, V. (2019). Rapamycin and Alzheimer's Disease: Time for a clinical trial? *Science Translational Medicine*, 11(476), eaar4289. [\[CrossRef\]](#)

162. Zhou, W., Ye, S. (2018). Rapamycin improves insulin resistance and hepatic steatosis in type 2 diabetes rats through activation of autophagy. *Cell Biology International*, 42(10), 1282-1291. [\[CrossRef\]](#)
163. Van Cauwenberghe, C., Vandendriessche, C., Libert, C., Vandenbroucke, R.E. (2016). Caloric restriction: Beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mammalian Genome*, 27(7), 300-319. [\[CrossRef\]](#)
164. Quarles, E., Basisty, N., Chiao, Y.A., Merrihew, G., Gu, H., Sweetwyne, M.T., Fredrickson, J., Nguyen, N.H., Razumova, M., Kooiker, K., Moussavi-Harami, F., Regnier, M., Quarles, C., MacCoss, M., Rabinovitch, P.S. (2020). Rapamycin persistently improves cardiac function in aged, male and female mice, even following cessation of treatment. *Aging Cell*, 19(2), e13086. [\[CrossRef\]](#)