

당뇨병이 치매에 미치는 영향 및 예방법

CHA의과학대학교 분당차병원 내분비내과
김수경

Effect of Diabetes on Dementia and Its Preventive Strategies

Soo-Kyung Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Sungnam, Korea

Abstract

There is considerable evidence that type 2 diabetes and its related conditions increase the risk of dementia, although the associations are stronger for vascular dementia than Alzheimer's disease. In addition to cerebrovascular disease, type 2 diabetes mellitus and dementia share several other pathophysiologic features, including hyperinsulinemia, advanced glycation end-product, inflammation, and amyloid deposition. From a clinical perspective, evidence of a link between type 2 diabetes and dementia would suggest that currently available modalities to prevent or treat type 2 diabetes mellitus might be beneficial in preventing dementia, especially Alzheimer's disease. This review summarizes the existing evidence of a link between type 2 diabetes and dementia and the clinical trials that have investigated the effects of anti-diabetic modalities on cognitive outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus or its precursor conditions. [J Korean Diabetes 2012;13:140-144]

Keywords: Alzheimer disease, Type 2 diabetes mellitus, Vascular dementia

서론

인간의 수명이 증가하면서, 고령과 관련된 대사 및 신경변성(neurodegenerative) 질환들의 발생이 급증하고 있다. 특히 당뇨병과 치매(dementia)의 가장 흔한 형태인 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 가장 대표적인 질환들이다[1]. 우리나라의 경우 65세 이상 노인들의 치매 유병률은 6.8~12.8%로 보고되고 있으며 [2,3], 나이를 보정한 인구 100,000명당 치매의 발병률은 남성에서는 31.9명, 여성에서는 45.0명이었다[4]. 다른 나라와 마찬가지로 알츠하이머병의 발병률이 혈관성 치매(vascular dementia)에 비해서 3~4배 높았다[4].

제2형 당뇨병과 관련된 대사질환들이 뇌혈관질환을 일으키는 중요한 위험인자임을 고려한다면, 제2형 당뇨병과 혈관성 치매와의 연관성은 더 이상 설명할 필요가 없을 것이다. 그러나 최근 제2형 당뇨병이 알츠

하이머병과도 밀접한 관련이 있음이 밝혀지고 있다. 우리나라에서도 당뇨병이 혈관성 치매뿐만 아니라 알츠하이머병의 위험을 높인다고 보고되고 있다[4]. 본고에서는 제2형 당뇨병이 어떤 기전에 의해 치매, 특히 알츠하이머병 발생에 영향을 미치는지, 당뇨병환자에서 이를 예방하는 방법이 있는지 논의하고자 한다.

본론

1. 제2형 당뇨병이 치매 발생에 미치는 기전

제2형 당뇨병은 다양한 혈관질환을 발생시키는데, 특히 뇌졸중을 포함한 죽상경화성(atherosclerotic) 혈관질환들은 당뇨병에서 알츠하이머병을 포함한 치매 발생의 가장 중요한 위험인자이다[5]. 그러나 뇌졸중과 알츠하이머병의 연관성에 관련된 기전은 명확하지는 않고, 다만 뇌졸중을 가진 환자의 대뇌에서 아밀로이드판

(amyloid plaque)이 적은 것을 고려하면 뇌경색의 발생으로 치매를 일으키는데 필요한 뇌 조직에서 아밀로이드의 역치가 낮아지는 것으로 생각된다[6]. 일부 관찰연구에서는 당뇨병이 없는 치매 환자는 당뇨병이 있는 환자에 비해 아밀로이드판을 더 많이 가지고 있었고, 당뇨병과 치매를 동시에 가지고 있는 경우에는 미세혈관 경색(microvascular infarct)의 수가 더 많았다[7]고 보고하고 있다. 따라서 제2형 당뇨병은 뇌혈관질환을 통해 알츠하이머병을 촉진시킬 것으로 추정되나, 제2형 당뇨병을 가진 환자들의 뇌 조직에서 알츠하이머병의 병리소견이 직접 발견되는 경우도 흔하므로 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 제2형 당뇨병환자들의 뇌자기공명영상에서 흔히 발견되는 white matter hyperintensity 또는 leukoaraiosis 또한 인지기능장애와 연관성이 있고, 알츠하이머병의 발생과도 관련이 있음이 보고되고 있다.

인슐린저항성과 그로 인한 고인슐린혈증은 뇌혈관 질환 발생과 무관하게 알츠하이머병을 일으키는 주된 위험인자이다. 다시 말하면 인슐린이 뇌 조직에도 직접 작용할 수 있고, 뇌에서의 인슐린 신호전달이 중요한 역할을 할 수 있다는 것이다. 그에 대한 근거로는, 첫째, 인슐린은 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 능동적으로 통과할 수 있고, 뇌에서 직접 생산되기도 한다. 노인에서 인슐린 투여는 뇌척수액에서 아밀로이드-베타(amyloid- β , $A\beta$)₄₂ 농도에 영향을 준다[8]. $A\beta$ ₄₂는 뇌에서 $A\beta$ 청소율의 표지자이며 알츠하이머병 발생의 간접적인 지표이다. 그리고 뇌 조직에서 인슐린 신호전달은 식욕이나 에너지항상성을 조절하며, 학습과 기억에도 관여를 한다. 둘째, 해마(hippocampus)와 entorhinal cortex 등의 뇌 조직에 인슐린수용체가 존재하는데[9], 이들 부위는 알츠하이머병 초기에 손상을 받는 부위이다. 셋째, 인슐린분해효소(insulin degrading enzyme)는 뇌 조직에서 $A\beta$ 청소율과 관련이 있다. 인슐린과 $A\beta$ 는 모두 인슐린분해효소에 경쟁적으로 결합하는 기질들이다[10]. 따라서 제2형 당뇨병에서 고인슐린혈증이 발생하면 $A\beta$ 의 축적이 발생하게 된다. 넷째, 높은 농도의 인슐린은 tau 단백질의 과인산화(hyperphosphorylation)를 유발하는데, 이는 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 주성분이다[11]. 여기에는 인슐린수용체 신호전달 과정 중 Akt 신호전달경로와 밀접한 관련이 있는데, 인슐린저항성에 의해서 glycogen synthase kinase-3 β 가 탈인산화가 되어 활성화되면 $A\beta$ 의 생산이 증가되고 신경섬유매듭 형성과 관련된 tau의 인산화를 유발시킨다[12]. 궁극적으로 제2형 당뇨병의 중요한 병인인 인슐린저항성과 고인슐린혈증은

$A\beta$ 의 축적과 tau의 과인산화를 일으켜, 알츠하이머병을 유발하게 된다.

최종당화산물(advanced glycation end-product)은 산화스트레스를 증가시키고, 당대사를 억제하고, 세포 기능을 방해하여, 당뇨병 합병증 발생에 중요한 역할을 한다. 최종당화산물은 당뇨병환자의 중추신경계를 포함한 여러 신경조직에서 증가하며, 알츠하이머병을 가진 환자의 뇌 조직에서도 증가하는데, $A\beta$ 와 tau 단백질의 당화(glycation)를 유발시켜 $A\beta$ 의 응집이나 신경섬유매듭 형성을 일으킨다[13]. 당뇨병에서는 그에 대한 수용체(receptor for advanced glycation end-product, RAGE) 또한 상향조절되는데, 알츠하이머병 환자의 뇌 조직에서 $A\beta$ 가 침착되어 있는 부위 근처 혈관에 RAGE의 발현이 증가되어 있고, RAGE의 분포가 뉴런(neuron)에서 미세혈관구조(microvasculature) 쪽으로 변위되어 있는 것을 발견할 수 있다[14]. RAGE는 혈중에 있는 $A\beta$ 를 혈액뇌장벽을 통해 뇌 조직으로 이동시키는 일차적인 전달체(transporter)로[15], $A\beta$ 대사에 영향을 준다. 그 외 인슐린저항성과 제2형 당뇨병의 발병기전의 일부로 생각되고 있는 산화스트레스나 염증(inflammation) 반응이 $A\beta$ 대사와 관련이 있음이 밝혀지고 있다. 또한 미토콘드리아 기능이상과 이와 관련된 칼슘 항상성의 이상조절(dysregulation)도 아밀로이드 전구 단백질의 처리(processing)나 $A\beta$ 의 생산에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[12].

지단백수용체 관련 단백질(lipoprotein receptor-related protein, LRP)은 지질대사와 관련있는 지단백수용체 군(family)의 하나이다. LRP-1은 혈청에서 $A\beta$ 의 대사에 관여할 뿐만 아니라, 뇌 조직에서 체순환(systemic circulation)쪽으로 $A\beta$ 를 이동시키는데도 관여한다[15]. 인슐린저항성이 있는 경우 지질 수치와는 무관하게 LRP-1이 감소하므로[16], 고인슐린혈증과 알츠하이머병의 관련 기전의 하나로 LRP-1을 고려해 볼 수 있다. 또한 고콜레스테롤혈증은 $A\beta$ 의 형성에 관여하는 β -secretase나 RAGE의 발현은 증가시키고, 인슐린분해효소나 LRP는 감소시켜, 궁극적으로 뇌에서 체순환으로 $A\beta$ 청소(clearance)를 감소시켜 $A\beta$ 의 증가를 초래한다[17]. 이는 스타틴(statin)이 알츠하이머병의 발생 위험을 감소시킬 수 있는 이론적 배경이 된다[18].

진료상황에서 흔히 접하게 되는 경한 저혈당이 뇌에 미치는 영향에 대해서는 불분명하지만, 심한 저혈당은 소아나 노인환자에게서 뇌병증(encephalopathy)이나 치매를 일으킬 수 있다[19]. 특히 치매를 가지고 있는 경우 식사의 문제나 치료에 대한 반응, 순응도 문제

등으로 저혈당이 더욱 조장될 수 있다[20]. 그러나 저혈당의 발생을 우려해서 혈당조절의 목표를 너무 지나치게 높게 유지해서는 안 된다.

2. 제2형 당뇨병을 예방 또는 치료하는 것이 치매를 예방할 수 있을까?

인슐린저항성을 개선하고 제2형 당뇨병 발생을 억제하는 가장 좋은 수단은 생활습관의 변화이다. 물론 운동이 실행기능(executive function)에 확실한 이득이 있음을 보여준 소규모 연구들이 이미 발표되었으나[21], 생활습관 변화가 치매나 인지기능장애에 어떤 영향을 미치는지는 정확히 밝혀지지 않았다. Finnish Diabetes Prevention Study나 Diabetes Prevention Program (DPP) study같은 연구가 관찰연구로 계속 진행 중이며 2009년부터 포괄적 신경인지기능의 검사 항목이 추가되어, 인슐린감수성이나 제2형 당뇨병이 기억이나 기타 인지기능에 어떤 영향을 미치는지 향후 밝혀질 것으로 기대된다.

제2형 당뇨병과 알츠하이머병의 공통적인 병인으로는 인슐린저항성과 염증이 있다. 따라서 인슐린감작제 이면서 동시에 항염증작용을 가지고 있는 thiazolidinedione은 제2형 당뇨병과 알츠하이머병 모두의 발병 위험을 낮출 것으로 가설을 세울 수 있다. 실제 Watson 등[22]은 경증의 알츠하이머병 또는 기억상실형 인지기능장애 환자들에게 rosiglitazone을 6개월간 투여하여 인지기능이 호전되고, 혈중 $A\beta$ 농도가 치료기간 동안 유지됨을 보고하였다. 그러나 다른 연구들에서는 thiazolidinedione이 알츠하이머병 증상 개선에 실패하였다. 그 중 한 연구에서는 아포단백 E (apolipoprotein E, ApoE) 유전자형에 따라 분석하였는데, ApoE- ϵ 4 음성인 환자에서는 뚜렷한 호전이 있었다고 한다[23]. APOE4 보인자(carrier) 상태가 어떻게 알츠하이머병의 발생위험을 높이는지 명확하지는 않지만, ApoE- ϵ 4는 $A\beta$ 의 응집이나 tau 단백질의 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[24]. 이러한 결과를 볼 때 thiazolidinedione을 당뇨병 발생위험이 높거나 당뇨병과 같은 질환을 갖고 있는 환자에서 경미한 알츠하이머병의 보조적 치료전략으로 고려해 볼 수는 있으나, 이 약제가 갖고 있는 부종, 심부전, 골다공증 등과 관련된 부작용이 문제될 수 있다.

메트포르민은 아직까지 기전이 명확히 밝혀져 있지 않으나, 인슐린저항성을 개선하고 염증을 감소시키며, 당뇨병이 없던 사람들에게서 당뇨병의 발생을 감소시키기도 한다. 따라서 인지기능에 도움이 될 것으로 생각되지만, 아직 발표된 임상연구는 없다.

세포실험 결과이긴 하지만, 오히려 메트포르민이 β -secretase의 발현을 증가시켜 $A\beta$ 생산을 증가시킨다고 보고되었다[25]. 이 저자들은 메트포르민이 알츠하이머병의 발생을 증가시킬 수 있다고 하였으나, 추가적인 실험이 필요하며, 특히 사람에서의 연구 결과가 필요하다. 이 또한 진행 중인 DPP 후속 관찰연구에서 밝혀질 수 있을 것으로 기대가 된다. 또 다른 연구로 메트포르민이 경미한 인지기능장애에 어떤 영향을 주는지 확인하는 2상 연구(NC00620191)가 현재 진행 중이다.

최근 새롭게 제시되는 치료방법 중의 하나는 비강 내 인슐린(intranasal insulin) 투여이다. 중추신경계의 인슐린결핍 및 인슐린저항성이 알츠하이머병과 같은 인지기능장애의 중요한 특징임을 밝힌 실험적 증거들을 토대로 일부 연구자들은 알츠하이머병을 “제3형 당뇨병”이라고도 한다. 인슐린을 비강 내로 투여하면, 후각과 삼차신경 혈관주위경로(olfactory and trigeminal perivascular channel) 및 축삭경로(axonal pathway)를 통해 단시간 내에 대뇌에 전달된다[26]. 비강 내 인슐린을 20 또는 40단위 투여 받은 ApoE- ϵ 4 음성인 대립유전자를 가진 환자에서는 일부 인지기능에서 호전을 보였다[27]. 혈중 인슐린과 혈당 농도는 변화가 없었다. 따라서 아직 예비적인 실험결과만을 토대로 한 것이긴 하지만, 비강 내 인슐린 투여를 통해 대뇌 내 인슐린 신호전달을 증가시키는 것은 알츠하이머병의 치료나 더 나아가서는 예방에도 도움이 될 것으로 기대되고 있다.

제2형 당뇨병이 동반된 경우 치매의 위험이 높고, 당뇨병의 조절은 치매 발생에 영향을 미칠 수 있다. 제2형 당뇨병에서 관찰되는 여러 대사 이상들(주요, 혈당, 혈압, 지질)을 엄격하게 조절하는 경우 치매의 위험을 감소시킬 것으로 생각한다. 그러나 최근 발표된 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND)연구 결과에서는 엄격한 혈당조절(목표 당화혈색소 < 6.0%)이 인지기능을 향상시키지는 못했다[28]. 엄격한 혈당조절의 문제점 중의 하나는 바로 저혈당의 발생이다. 위에서 잠깐 언급한 것처럼 노인 당뇨병환자들에게서 저혈당은 치매의 발생 위험을 높인다[19]. 반면 제2형 당뇨병에서 원격의료(telemedicine)의 이점을 보고자 했던 연구에서는 통상적 치료군에 비해 원격의료군에서 혈당, 혈압, 및 저밀도지단백 콜레스테롤 모두 유의하게 감소하였고[29], 아직 출판되지 않은 분석 결과이지만 인지기능의 저하도 원격의료군에서 덜 하였다고 한다. 이 연구에서의 혈당 목표는 ACCORD 연구에서보다는 높은 당화혈색소 7% 이하였고, 저혈당무감지증이 있는

환자들의 경우에는 8% 이하였다. 따라서 저혈당을 피할 수 있는 정도의 최소한의 혈당 목표를 유지하는 것이 치매를 예방하는 데 중요할 것으로 생각된다. 제2형 당뇨병의 치료에서 치매의 위험과 관련이 있을 수 있는 또 하나의 요소는 약제의 종류이다. 알츠하이머병 병인에 고인슐린혈증이 중요한 역할을 하는 것을 고려하면, 인슐린이나 인슐린분비촉진제보다는 인슐린민감제가 알츠하이머병의 발병위험을 낮출 것으로 생각된다. 그러나 아직 명확한 근거가 부족한 상태이다.

결론

여러 연구들을 통해 제2형 당뇨병 및 그와 관련된 이상소견들이 치매의 위험을 높인다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 일반적으로 이러한 연관성은 알츠하이머병 보다는 혈관성 치매와 더 밀접한 것 같다. 그러나 최근의 연구결과들은 고인슐린혈증 및 최종당화산물 등과 아밀로이드의 연관성을 강하게 보여주고 있다. 제2형 당뇨병 환자가 빠르게 증가하고 있고, 인슐린저항성, 비만, 내당능장애 같은 상태를 가진 경우는 더욱 더 빠른 속도로 증가하는 것을 고려하면, 치매를 예방하는 것은 사회적으로 매우 중요할 것이다. 인슐린저항성을 개선하거나 제2형 당뇨병의 발생을 감소시킬 수 있는 방법이 치매를 예방할 수 있는지 연구가 진행 중에 있고, 백신, β -secretase 및 β -secretase 억제제와 같은 아밀로이드에 직접 작용하는 약제들에 대해서 연구가 진행 중이다. 그러나 현재 우리가 치매를 예방하는데 있어서 해야 할 것은 혈관질환의 발생을 예방하거나 적절히 치료하며, 당뇨병환자가 갖고 있는 대사상태를 정상으로 유지하도록 노력하는 것이다. 물론 혈당조절에서 심한 저혈당은 꼭 피해야 할 것이다.

참고문헌

- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 1989;262:2551-6.
- Kim DH, Na DL, Yeon BG, Kang Y, Min KB, Lee SH, Lee SS, Lee MR, Pyo OJ, Park CB, Kim S, Bae SS. Prevalence of dementia in the elderly of an urban community in Korea. *Korean J Prev Med* 1999;32:306-16.
- WSuh GH, Kim JK, Yeon BK, Park SK, Yoo KY, Yang BK, Kim YS, Cho MJ. Prevalence and risk factors of dementia and depression in the elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:809-24.
- KKimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, Kang HC, Jee SH. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:e117-22.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197-204.
- Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine TJ, Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol* 2009;66:315-22.
- Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S. Insulin increases CSF A β 42 levels in normal older adults. *Neurology* 2003;60:1899-903.
- Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Turk A, Hoyer S, Zochling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423-38.
- Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4162-7.
- Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:311-23.
- Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol* 2010;6:551-9.
- Ledesma MD, Bonay P, Colaco C, Avila J. Analysis of microtubule-associated protein tau glycation in paired helical filaments. *J Biol Chem* 1994;269:21614-9.
- Deane R, Du Yan S, Subramanyam RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med* 2003;9:907-13.
- Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, Duncan JA 3rd, Silverberg GD, Miller MC, Tavares R, Yang W, Wu Q, Sabo E, Hovanesian V, Stopa EG. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2006;112:405-15.
- Tamaki C, Ohtsuki S, Terasaki T. Insulin facilitates the

- hepatic clearance of plasma amyloid beta-peptide [140] by intracellular translocation of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) to the plasma membrane in hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2007;72:850-5.
17. Sharma S, Prasanthi R P J, Schommer E, Feist G, Ghribi O. Hypercholesterolemia-induced Abeta accumulation in rabbit brain is associated with alteration in IGF-1 signaling. *Neurobiol Dis* 2008;32:426-32.
 18. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
 19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
 20. Bauduceau B, Doucet J, Bordier L, Garcia C, Dupuy O, Mayaudon H. Hypoglycaemia and dementia in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36(Suppl 3):S106-11.
 21. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003;14:125-30.
 22. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:950-8.
 23. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:246-54.
 24. CBelinson H, Lev D, Masliah E, Michaelson DM. Activation of the amyloid cascade in apolipoprotein E4 transgenic mice induces lysosomal activation and neurodegeneration resulting in marked cognitive deficits. *J Neurosci* 2008;28:4690-701.
 25. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Luo Z, Xu H, Liao FF. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3907-12.
 26. Benedict C, Frey WH 2nd, Schioth HB, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp Gerontol* 2011;46:112-5.
 27. Reger MA, Watson GS, Frey WH 2nd, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, Belongia DA, Fishel MA, Plymate SR, Schellenberg GD, Cherrier MM, Craft S. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 2006;27:451-8.
 28. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969-77.
 29. CShea S, Weinstock RS, Teresi JA, Palmas W, Starren J, Cimino JJ, Lai AM, Field L, Morin PC, Goland R, Izquierdo RE, Ebner S, Silver S, Petkova E, Kong J, Eimicke JP; IDEATel Consortium. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:446-56.