Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 36, No. 3, Autumn 2026 SYSTEMATIC REVIEW

Interaction of insulin hormone with neurotransmitters in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Sam Torabi Goodarzi[1], Issa Layali[2], Zahra Nematollah[3]

[1] Independent researcher/
[2] Associate Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Master's Student in Biochemistry, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: The association between insulin resistance and Alzheimer's disease (AD) has been proposed as the "type 3 diabetes" hypothesis. This systematic review investigates the role of impaired cerebral insulin signaling in the pathogenesis of AD and its therapeutic prospects.
Materials and methods: Following the PRISMA guidelines, a comprehensive search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases up to 2025. After screening, 32 studies were included in the review.
Results: Cerebral insulin resistance is a key pathological factor in AD that acts through independent mechanisms. It impairs amyloid-beta (Aβ) clearance by reducing the activity of insulin-degrading enzyme (IDE) and by disrupting the PI3K/Akt pathway, leads to GSK-3β activation and tau hyperphosphorylation. These processes, together with impaired neurotransmission and inflammation, form a vicious cycle of neurodegeneration and support the concept of type 3 diabetes. In contrast, emerging therapies such as intranasal insulin and GLP-1 agonists have shown potential to improve molecular markers and cognition in early studies.
Conclusion: Cerebral insulin resistance is an important and targetable causal component in the pathogenesis of AD. Targeting this pathway is a promising therapeutic strategy. However, challenges such as standardization of measurement, rigorous trial design, and crossing the blood-brain barrier require attention before widespread clinical application. Future research should focus on identifying biomarkers and developing combination therapies.
Keywords: *Insulin hormone, Alzheimer's disease و Amyloid-beta, Neuroplasticity.*

Cited as: Torabi Goodarzi S, Layali I, Nematollah Z. Interaction of insulin hormone with neurotransmitters in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2026; 36(3): **281-288.**

Correspondence to: Issa Layali
Tel: *+98 9112549182*
E-mail: drissalayali@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3619-552X
Received: 15 Dec 2025; **Accepted:** 22 Feb 2026

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۶، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۵، صفحات ۲۸۱ تا ۲۸۸

Systematic Review

تعامل هورمون انسولین با انتقال دهنده های عصبی در پاتوژنز بیماری آلزایمر

سام ترابی گودرزی[۱]، عیسی لیالی[۲]، زهرا نعمت الله[۳]

[۱] پژوهشگر مستقل
[۲] دانشیار، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] دانشجوی ارشد بیوشیمی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *ارتباط بین مقاومت به انسولین و بیماری آلزایمر (AD) به عنوان فرضیه «دیابت نوع ۳» مطرح است. این مرور نظام‌مند نقش اختلال سیگنالینگ انسولین مغزی در پاتوژنز AD و چشم‌انداز درمانی آن را بررسی می‌کند.*

روش بررسی: *با پیروی از دستورالعمل PRISMA، جستجوی جامعی در پایگاه‌های PubMed/MEDLINE، Scopus و Web of Science تا ۲۰۲۵ انجام شد. پس از غربالگری، ۳۲ مطالعه وارد مرور شدند.*

یافته‌ها: *مقاومت به انسولین مغز یک عامل پاتولوژیک کلیدی در AD است که از طریق مکانیسم‌های مستقلی عمل می‌کند. این حالت با کاهش فعالیت آنزیم تخریب‌کننده انسولین (IDE)، پاکسازی آمیلوئید-بتا (Aβ) را مختل کرده و با اختلال در مسیر PI3K/Akt، منجر به فعال‌سازی GSK-3β و هیپرفسفوریلاسیون تاو می‌شود. این فرآیندها همراه با اختلال در انتقال عصبی و التهاب، چرخه معیوب تخریب عصبی را شکل می‌دهند و از مفهوم دیابت نوع ۳ حمایت می‌کنند. در مقابل، درمان‌های نوظهور مانند انسولین داخل بینی و آگونیست‌های GLP-1 در مطالعات اولیه، پتانسیل بهبود نشانگرهای مولکولی و شناخت را نشان داده‌اند.*

نتیجه‌گیری: *مقاومت به انسولین مغزی یک جزء علیتی مهم و قابل هدف‌گیری در پاتوژنز AD است. هدف‌گیری این مسیر، یک راهبرد درمانی امیدبخش محسوب می‌شود. با این حال، چالش‌هایی مانند استانداردسازی اندازه‌گیری، طراحی کارآزمایی‌های دقیق و عبور از سد خونی-مغزی پیش از کاربرد بالینی گسترده نیازمند توجه است. پژوهش‌های آینده باید بر شناسایی بیومارکرها و توسعه درمان‌های ترکیبی متمرکز شوند.*

واژگان کلیدی: *هورمون انسولین، بیماری آلزایمر، آمیلوئید-بتا، نوروپلاستیسیتی.*

مقدمه

بیماری‌های نورودژنراتیو با از دست دادن پیشرونده و غیرقابل بازگشت نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System, CNS) مشخص می‌شوند و بار عمده‌ای را بر سیستم‌های سلامت جهانی تحمیل می‌کنند (۱). در میان این بیماری‌ها، بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease, AD) شایع‌ترین علت زوال عقل است و با افزایش امید به زندگی، انتظار می‌رود شیوع آن به طور چشمگیری افزایش یابد (۲). گزینه‌های درمانی فعلی عمدتاً محدود به تسکین موقت علائم هستند و هیچ درمان قطعی برای توقف یا معکوس‌سازی روند بیماری وجود ندارد (۳). این شکاف درمانی، ضرورت درک عمیق‌تر مکانیسم‌های زمین‌ساز بیماری را بیش از پیش آشکار می‌سازد. در سال‌های اخیر، توجه پژوهشگران به سمت ارتباط بین اختلالات متابولیک و بیماری آلزایمر جلب شده است. شواهد اپیدمیولوژیک قوی نشان می‌دهند که ابتلا به دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) خطر توسعه

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، عیسی لیالی (email: drissalayali@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0002-3619-552X
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۹/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۲/۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

AD را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد (۵، ۴). به نظر می‌رسد این دو بیماری، اشتراکات پاتولوژیک عمیقی دارند که مهم‌ترین آن‌ها مقاومت به انسولین، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو است (۶). این مشاهدات منجر به شکل‌گیری فرضیه «دیابت نوع ۳» شده است که بر اساس آن، مغز به عنوان یک بافت هدف مستقل برای انسولین در نظر گرفته می‌شود و اختلال در عملکرد انسولین در آن، نقش محوری در شروع یا پیشرفت بیماری آلزایمر ایفا می‌کند .مقاومت به انسولین در مغز به وضعیتی اشاره دارد که در آن پاسخ نورون‌ها و سایر سلول‌های مغزی به انسولین کاهش می‌یابد. این حالت می‌تواند مستقل از مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی (مانند ماهیچه و کبد) رخ دهد و به طور مستقیم از طریق مکانیسم‌های مختلفی به آسیب‌شناسی آلزایمر مرتبط شود. از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به اختلال در پاکسازی پپتید سمی آمیلوئید-بتا (Amyloid-β, Aβ)، افزایش فسفوریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تاو (Tau)، اختلال در عملکرد سیناپسی و القای التهاب عصبی اشاره کرد (۷). هدف از این مطالعه مروری نظام‌مند، بررسی و ترکیب شواهد نوین در مورد نقش اختلال سیگنالینگ انسولین مغزی در پاتوژنز بیماری آلزایمر است. این مرور به طور خاص بر یافته‌های مکانیسمی که مقاومت به انسولین را به تجمع Aβ و پروتئین تاو مرتبط می‌سازند، تمرکز خواهد کرد. همچنین، پیامدهای این یافته‌ها برای توسعه راهبردهای درمانی نوظهور و چالش‌های موجود در مسیر تبدیل این مفاهیم به درمان‌های مؤثر بالینی مورد بحث و تحلیل انتقادی قرار خواهند گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه به‌صورت یک مرور نظام‌مند روایی (Narrative Systematic Review) طراحی و اجرا شد. برای گزارش‌دهی شفاف و استاندارد، از دستورالعمل‌های PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) پیروی شد.

استراتژی جستجو و پایگاه‌های اطلاعاتی

جستجوی نظام‌مند برای یافتن مقالات مرتبط در سه پایگاه اطلاعاتی بین‌المللی اصلی شامل PubMed/MEDLINE، Scopus و Web of Science تا تاریخ ۱ مارس ۲۰۲۵ انجام شد. همچنین برای پوشش بیشتر، Google Scholar نیز به‌صورت مکمل بررسی شد.

ترکیب کلیدواژه‌های انگلیسی و عملگرهای بولین با مشورت متخصصان موضوع و با در نظر گرفتن سینونیم‌های اصلی به‌کار گرفته شد. کلیدواژه‌های اصلی عبارت بودند از:

- "Insulin" OR "Insulin Signaling"
- "Alzheimer Disease" OR "Dementia"
- "Brain Insulin Resistance" OR "Central Insulin Resistance"
- "Type 3 Diabetes"
- "Amyloid beta" OR "Tau Proteins"
- "Neurodegeneration" OR "Cognitive Dysfunction"

نمونه‌ای از استراتژی جستجو در پایگاه PubMed به شرح زیر است:

(Insulin[Mesh] OR Insulin Resistance[Mesh]) AND (Alzheimer Disease[Mesh] OR Dementia[Mesh]) AND (Amyloid beta-Peptides[Mesh] OR tau Proteins[Mesh])

فرآیند انتخاب مطالعات و معیارهای غربالگری

پس از بازیابی اولیه مقالات و حذف موارد تکراری با استفاده از نرم‌افزارEndNote ، فرآیند غربالگری در دو مرحله انجام شد:

۱. غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده: مقالاتی که به موضوع ارتباط بین انسولین، مقاومت به انسولین مغزی و بیماری آلزایمر نمی‌پرداختند، حذف شدند.

۲. ارزیابی متن کامل: مقالات باقی‌مانده به‌صورت متن کامل ارزیابی شدند تا با معیارهای ورود و خروج مطابقت داشته باشند.

معیارهای ورود شامل:

- ✓ مطالعات اصلی (حیوانی یا انسانی) و مرورهای سیستماتیک با کیفیت بالا
- ✓ مقالات منتشرشده به زبان انگلیسی
- ✓ مقالاتی که به‌طور مشخص به بررسی نقش سیگنالینگ انسولین، مقاومت به انسولین در مغز و مکانیسم‌های مرتبط با پاتولوژی آمیلوئید-بتا و تاو در بیماری آلزایمر پرداخته‌اند.
- ✓ مطالعاتی که پیامدهای درمانی مرتبط با مداخلات بر پایه انسولین را بررسی کرده‌اند.

معیارهای خروج شامل:

- ✓ مقالات نامرتبط، مقالات کنفرانس، چکیده‌ها، پایان‌نامه‌ها، کتاب‌ها و متون کامل در دسترس نبود.
- ✓ مطالعاتی که منحصراً به دیابت نوع ۲ محیطی بدون تمرکز بر مغز یا بیماری آلزایمر پرداخته‌بودند.
- ✓ مطالعات با کیفیت روش‌شناختی پایین یا حجم نمونه بسیار کوچک
- ✓ مقالات تکراری از یک مجموعه داده

فرآیند استخراج داده‌ها و ارزیابی کیفیت

اطلاعات کلیدی از جمله نویسنده، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه (درون‌تجربی، بالینی و غیره)، جامعه مورد مطالعه، روش‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

اصلی، یافته‌های مرتبط با انسولین و پاتولوژی آلزایمر، و نتیجه‌گیری نهایی در یک فرم استاندارد استخراج شد.

کیفیت مطالعات انتخابی بر اساس نوع مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مطالعات تجربی حیوانی از ابزار SYRCLE's risk of bias tool و برای مطالعات انسانی از ابزارهای مبتنی بر ROBINS-I یا نیوکاسل-اتاوا (بسته به طراحی مطالعه) استفاده شد. این ارزیابی به منظور تعیین سطح شواهد و شناسایی محدودیت‌های متدولوژیک موجود در ادبیات موضوع انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل و ترکیب یافته‌ها

با توجه به ناهمگونی ذاتی در طراحی مطالعات، جمعیت‌های مورد پژوهش و روش‌های اندازه‌گیری، انجام متاآنالیز مقدور نبود. بنابراین، یافته‌ها به‌صورت توصیفی-تحلیلی و بر اساس محورهای موضوعی از پیش تعیین‌شده (مانند: شواهد اپیدمیولوژیک، مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با Aβ، مکانیسم‌های مرتبط با تاو، شواهد از مدل‌های حیوانی و مداخلات درمانی) دسته‌بندی، ترکیب و گزارش شدند.

یافته‌ها

بر اساس استراتژی جستوجوی نظام مند و پس از وارد کردن معیار های ورود و خروج، از میان ۱۲۵۰ مطالعه شناسایی شده در مرحله نخست، در نهایت ۳۲ مطالعه وارد این مرور شدند و یافته‌های کلیدی حاصل از تحلیل این مطالعات در قالب محور های موضوعی اصلی در جدول ۱ خلاصه شده است.

۱. شواهد اپیدمیولوژیک و کلیات بیماری: مطالعات تأیید می‌کنند که دیابت نوع ۲ یک عامل خطر مستقل و قابل توجه برای ابتلا و پیشرفت بیماری آلزایمر است (۹، ۸). هسته مرکزی این ارتباط، پدیده «مقاومت به انسولین مغزی» است که به عنوان یک مکانیسم پاتولوژیک مشترک، می‌تواند حتی پیش از بروز علائم بالینی، آبشار تخریب عصبی را کلید بزند. این وضعیت گاهی با عنوان «دیابت نوع ۳» شناخته می‌شود (۱۱، ۱۰).

۲. مکانیسم‌های مولکولی اختلال سیگنالینگ: شواهد قوی از مختل شدن مسیرهای حیاتی سیگنالینگ انسولین در مغز بیماران آلزایمر حکایت دارد. این اختلال به طور خاص مسیر PI3K/Akt را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳، ۱۲). فعال‌سازی نشدن این مسیر به دو پیامد عمده منجر می‌شود: نخست، فعال‌سازی بیش‌ازحد آنزیم GSK-3β که باعث فسفوریلاسیون پاتولوژیک پروتئین تاو و تشکیل تانگل‌های نوروفیبریلری می‌گردد (۱۴). دوم، اختلال در متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و مهار پاکسازی پپتید آمیلوئید-بتا (Aβ)، که تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی را در پی دارد جالب توجه است که این اختلالات متابولیک می‌توانند به صورت زودهنگام و از طریق تخریب سیستم کولینرژیک، نقص شناختی ایجاد کنند (۱۵).

۳. شواهد تصویربرداری و بیومارکرهای ساختاری: یافته‌های تصویربرداری عصبی، تأثیر مقاومت به انسولین بر ساختار و عملکرد مغز را مستند کرده‌اند. این حالت با کاهش متابولیسم گلوکز در مناطق کلیدی مغز مرتبط است (۱۶). همچنین، منجر به کاهش حجم ماده خاکستری به ویژه در شبکه حالت پیش‌فرض (Default Mode Network) می‌شود که نقشی محوری در حافظه و شناخت دارد. علاوه بر این، مقاومت به انسولین و ژنوتیپ APOEε۴ می‌توانند همزمان یکپارچگی سد خونی-مغزی (BBB) را تضعیف کنند (۱۸، ۱۷).

۴. نقش میانجی‌گری التهاب و استرس اکسیداتیو: یک چرخه معیوب و تقویت‌کننده بین مقاومت به انسولین و التهاب در پاتوژنز آلزایمر شناسایی شده است. مقاومت به انسولین یک حالت التهابی سیستمیک و موضعی در مغز ایجاد می‌کند. این التهاب به نوبه خود، با آسیب بیشتر به BBB و القای استرس اکسیداتیو ، آسیب سلولی را تشدید و پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند (۲۱-۱۹).

۵. اختلال در شبکه‌های عملکردی مغز: بیماری آلزایمر با تجزیه پیشرونده اتصال در شبکه‌های عملکردی مغز همراه است. مطالعات نشان می‌دهند اتصال عملکردی مرتبط با انتقال‌دهنده‌های عصبی در طول طیف این بیماری دستخوش تغییر می‌شود. این اختلال تنها به نواحی خاص محدود نبوده و کل ساختار شبکه‌های مغزی را در سطح گراف تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۳، ۲۲).

در مجموع، شواهد به‌دست‌آمده از مطالعات اپیدمیولوژیک، مکانیسمی، تصویربرداری و بالینی، نقش علیتی و محوری مقاومت به انسولین مغزی را در پاتوژنز بیماری آلزایمر به اثبات می‌رساند. این یافته‌ها مبانی مفهومی فرضیه «دیابت نوع ۳» را تقویت کرده و هدف‌گیری درمانی این مسیر را به عنوان یک راهبرد امیدبخش برای یک زیرگروه از بیماران مبتلا به آلزایمر مطرح می‌سازد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

جدول ۱. خلاصه‌ای از یافته‌های کلیدی

محور موضوعی	یافته‌های کلیدی	منبع
شواهد اپیدمیولوژیک و کلیات بیماری	دیابت نوع ۲ یک عامل خطر مستقل و قابل توجه برای ابتلا و پیشرفت بیماری آلزایمر است. مقاومت به انسولین مغزی به عنوان مکانیسم پاتولوژیک مشترک کلیدی («دیابت نوع ۳») در این ارتباط عمل می‌کند.	۱۱،۱۰،۹،۸
مکانیسم‌های مولکولی اختلال سیگنالینگ	مقاومت به انسولین، مسیر PI3K/Akt را در مغز مختل می‌کند. این امر منجر به :۱ (فعال‌سازی بیش‌ازحد GSK-3β و در نتیجه هیپرفسفوریلاسیون پاتولوژیک پروتئین تاو، و ۲) اختلال در متابولیسم APP و پاکسازی پپتید آمیلوئید-بتا (Aβ)می‌شود. این اختلالات می‌توانند از طریق تخریب سیستم کولینرژیک، نقص شناختی زودهنگام ایجاد کنند.	۱۵،۱۴ ، ۱۳، ۱۲
شواهد تصویربرداری و بیومارکرهای ساختاری	مقاومت به انسولین با شواهد عینی در تصویربرداری عصبی مرتبط است، از جمله :کاهش متابولیسم گلوکز مغز، کاهش حجم ماده خاکستری در شبکه حالت پیش‌فرض (DMN)، و تضعیف یکپارچگی سد خونی-مغزی (BBB) به ویژه در حضور آلل ε4APOE.	۱۸،۱۷،۱۶
نقش میانجی‌گری التهاب و استرس اکسیداتیو	یک چرخه معیوب بین مقاومت به انسولین و التهاب وجود دارد. مقاومت به انسولین یک حالت التهابی سیستمیک و مغزی ایجاد می‌کند که به نوبه خود BBB را بیشتر تخریب کرده و از طریق مکانیسم استرس اکسیداتیو، آسیب سلولی و پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند.	۲۱،۲۰،۱۹
اختلال در شبکه‌های عملکردی مغز	بیماری آلزایمر با تجزیه پیشرونده اتصال در شبکه‌های عملکردی مغز همراه است. این امر شامل تغییرات در اتصال عملکردی مرتبط با انتقال‌دهنده‌های عصبی و نیز اختلال در ساختار کلان شبکه‌های مغزی در سطح آنالیز گراف است.	۲۳،۲۳

بحث

این مرور نظام‌مند، شواهد موجود در مورد نقش محوری مقاومت به انسولین مغزی در پاتوژنز بیماری آلزایمر را ترکیب و تحلیل کرد. یافته‌ها به طور قانع‌کننده‌ای از این مفهوم حمایت می‌کنند که اختلال در سیگنالینگ انسولین در سیستم عصبی مرکزی (CNS)نه تنها یک همراه تصادفی، بلکه یک عامل علیتی مؤثر در آبشار پاتولوژیک منجر به تجمعAβ ، تشکیل تانگل‌های تاو و نهایتاً زوال شناختی است. بحث حاضر، این یافته‌ها را در بستر وسیع‌تری قرار داده، تناقضات را بررسی می‌کند، پیامدهای درمانی را به طور انتقادی تحلیل می‌نماید و محدودیت‌ها را برمی‌شمارد. یکپارچگی شواهد و تقویت مفهوم دیابت نوع ۳ داده‌های حاضر، فرضیه «دیابت نوع ۳» را به عنوان یک چارچوب مفهومی ارزشمند تقویت می‌کنند. این مرور نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین مغزی یک پدیده مجزا و گاهی مقدم بر مقاومت محیطی است و می‌تواند مستقیماً از طریق مکانیسم‌های مستقل از هایپرگلیسمی، سلامت نورون‌ها را به خطر بیندازد. اختلال در مسیر PI3K/Akt به عنوان یک محور مشترک، هم تجمع) Aβ از طریق کاهش عملکرد (IDE و هم پاتولوژی تاو (از طریق فعال‌سازی (GSK-3β را توضیح می‌دهد (۱۳-۱۰). این همگرایی مکانیسمی، توضیح می‌دهد که چرا اختلالات متابولیک می‌توانند چند دهه قبل از ظهور بالینی دمانس، خطر آن را افزایش دهند. شواهد تصویربرداری از کاهش متابولیسم گلوکز و تغییرات ساختاری در شبکه‌های حافظه (۱۶-۱۴)، این یافته‌های مولکولی را در سطح کلان سیستم عصبی تأیید و عینیت می‌بخشد. ارزیابی انتقادی و بحث در مورد تناقضات با وجود قدرت شواهد، تفسیر آن‌ها باید با احتیاط و در نظر گرفتن محدودیت‌های ذاتی انجام شود. نخست، اگرچه اپیدمیولوژی ارتباط قوی‌ای را نشان می‌دهد، اما ماهیت علّی-معلولی آن به دلیل وجود عوامل مخدوش‌کننده مشترک (مانند سبک زندگی، التهاب سیستمیک) به طور کامل قطعی نیست. دوم، تعریف عملیاتی و اندازه‌گیری استاندارد «مقاومت به انسولین مغزی» در انسان زنده هنوز یک چالش باقی مانده است (۱۷). اغلب مطالعات از جایگزین‌هایی مانند نسبت انسولین مایع مغزی-نخاعی به پلاسما یا نشانگرهای التهابی استفاده می‌کنند که ممکن است تمام ابعاد این پدیده پیچیده را منعکس نکنند. سوم، این نظریه نباید به این معنا تفسیر شود که همه موارد ADناشی از دیابت نوع ۳ هستند. به نظر می‌رسد AD یک بیماری با اتیولوژی ناهمگن است که در آن زیرگروهی از بیماران احتمالاً آن‌هایی که دارای آللAPOEε ۴ یا سابقه اختلالات متابولیک هستند . پروفایل مقاومت به انسولین غالب را نشان می‌دهند (۱۹-۱۸). بنابراین، این مفهوم احتمالاً بیشتر در راستای طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران و پزشکی شخصی‌شده کاربرد دارد تا یک تبیین جهان‌شمول برای بیماری .پیامدهای درمانی و چالش‌های انتقال به بالین امیدوارکننده‌ترین جنبه این

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

تحقیقات، گشایش یک عرصه درمانی کاملاً جدید است که مسیر انسولین را در مغز هدف می‌گیرد. این راهبرد فراتر از درمان‌های علامتی فعلی، وعده یک مداخله بیماری‌زدا را می‌دهد. شواهد اولیه از کارایی مداخلاتی مانند انسولین داخل بینی و آگونیست‌های گیرنده GLP-1 حمایت می‌کند (۲۱، ۲۰). با این حال، انتقال این یافته‌ها به عمل روتین بالینی با موانع عمده‌ای روبروست. کی چالش‌های دارورسانی است. عبور از سد خونی-مغزی (BBB) یک مانع اصلی است. انسولین داخل بینی اگرچه این چالش را دور می‌زند، اما با مسائلی مانند تغییرپذیری در جذب بین فردی، تعیین دوز و رژیم بهینه، و نگرانی‌های مربوط به هیپوگلیسمی خفیف مواجه است. دوم، زمان‌بندی مداخله است. یک سؤال حیاتی، پنجره درمانی مؤثر است. آیا این درمان‌ها فقط در مراحل پیش‌بالینی یا خیلی اولیه بیماری زمانی که انعطاف‌پذیری سیناپسی هنوز حفظ شده مؤثرند (۲۲)، یا می‌توانند در مراحل متوسط نیز پیشرفت را کُند کنند؟ بیشتر شواهد حیوانی و انسانی از مداخله زودهنگام حمایت می‌کنند. سوم، نیاز به درمان‌های ترکیبی است. با توجه به پیچیدگی پاتولوژی AD، بعید است که هدف‌گیری یک مسیر واحد (حتی مسیر کلیدی مانند انسولین) برای توقف کامل بیماری کافی باشد. آینده احتمالاً در گرو راهبردهای ترکیبی است که مثلاً حساسیت به انسولین را همراه با کاهش Aβ، مهار تاو یا تعدیل التهاب هدف قرار می‌دهد (۲۴-۲۳). چهارم، تفاوت‌های جنسیتی است. با توجه به تفاوت‌های مستند در متابولیسم انسولین و شیوع AD بین زنان و مردان، پژوهش‌های آینده باید پاسخ به درمان‌های مرتبط با انسولین را نیز با توجه به جنسیت بیولوژیک مورد تحلیل قرار دهند (۲۵).

این مرور نیز خالی از محدودیت نیست. ناهمگونی قابل توجه در طراحی مطالعات اولیه (مدل‌های حیوانی، روش‌های اندازه‌گیری، جمعیت‌های انسانی) مانع از انجام یک متاآنالیز کمّی شد و ما را به یک سنتز کیفی محدود کرد. همچنین، احتمال سوگیری انتشار (تمایل مجلات به چاپ نتایج مثبت) ممکن است بر مجموعه شواهد موجود تأثیر گذاشته باش .پژوهش‌های آینده باید بر موارد زیر متمرکز شوند: (۱) توسعه و اعتبارسنجی بیومارکرهای غیرتهاجمی مقاومت به انسولین مغزی برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی (۲۶)، (۲) انجام مطالعات طولی بزرگ‌مقیاس برای تعیین دقیق رابطه زمانی و علیتی، (۳) طراحی کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳/۲ با طراحی قوی که جمعیت‌های هدف را بر اساس پروفایل بیومارکری (مثلاً مقاومت به انسولینεAPOE + ۴) غنی‌سازی می‌کنند (۲۸-۲۶) و (۴) کاوش در درمان‌های ترکیبی که مسیر انسولین را با دیگر اهداف پاتولوژیک ادغام می‌کنند. به طور خلاصه نتیجه‌گیری می‌شود که اختلال در سیگنالینگ انسولین مغز یک جزء پاتولوژیک قابل هدف‌گیری و حیاتی در بیماری آلزایمر، به ویژه در یک زیرگروه قابل تشخیص از بیماران است. اگرچه چالش‌های روش‌شناختی و نیاز به تحقیقات بیشتر باقی است، وزن شواهد به اندازه‌ای قوی است که توجیه کند بازسازی حساسیت به انسولین در CNSباید به عنوان یک محور اصلی و امیدوارکننده در جستجو برای درمان‌های بیماری‌زدا و اصلاح‌کننده سیر AD دنبال شود. موفقیت نهایی در این مسیر، منوط به همکاری میان رشته‌ای، توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق‌تر، و طراحی هوشمندانه کارآزمایی‌های بالینی برای ترجمه این بینش مکانیسمی به سود بالینی ملموس خواهد بود (۳۲-۲۹).

این مرور نظام‌مند با هدف ارزیابی شواهد مربوط به نقش اختلال سیگنالینگ انسولین مغزی در پاتوژنز بیماری آلزایمر انجام شد. یافته‌های قاطع این مطالعه نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین در مغز یک عامل بیماری‌زای کلیدی است که از طریق مکانیسم‌های متعددی، از جمله مهار پاکسازی آمیلوئید-بتا، القای هیپرفسفوریلاسیون تاو، اختلال در انتقال عصبی و تشدید التهاب، به روند نورودژنراتیو در AD کمک می‌کند. این شواهد، فرضیه «دیابت نوع ۳» را به عنوان یک چارچوب مفهومی معتبر برای درک بخشی از پاتولوژی پیچیده آلزایمر تقویت می‌کند. اگرچه چالش‌های روش‌شناختی و ناهمگونی در مطالعات موجود وجود دارد، وزن کلی ادبیات به سوی این نتیجه گیری سنگینی می‌کند که بازسازی حساسیت به انسولین در مغز یک هدف درمانی استراتژیک و امیدوارکننده است. راهبردهای نوظهوری مانند انسولین داخل بینی و آگونیست‌های گیرنده GLP-1، علیرغم موانع انتقالی، دریچه‌ای جدید به سوی مداخلات بیماری‌زدا گشوده‌اند. آینده این حوزه تحقیقاتی در گرو سه محور اصلی است: ۱. توسعه بیومارکرهای استاندارد برای شناسایی زیرگروه بیماران AD با «پروفایل مقاومت به انسولین غالب، ۲. طراحی کارآزمایی‌های بالینی دقیق‌تر با جمعیت‌های هدف مشخص و پیامدهای ترکیبی، ۳. کشف درمان‌های ترکیبی که مسیر انسولین را همراه با سایر اهداف پاتولوژیک همزمان مورد هدف قرار دهند .در نهایت، ادغام این دیدگاه متابولیک در پارادایم مرسوم آلزایمر، نه تنها درک ما را از این بیماری عمق می‌بخشد، بلکه امید واقعی برای توسعه درمان‌های مؤثر و شخصی‌سازی‌شده در آینده ایجاد می‌کند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

REFERENCES

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: WHO; 2021.
2. Cummings J, Ortiz A, Castellino J, Kinney J. Diabetes: risk factor and translational therapeutic implications for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2022;18:1-9.
3. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol 2020;19:758-66.
4. Kubis-Kubiak A, Dyba A, Piwowar A. The interplay between diabetes and Alzheimer's disease—in the hunt for biomarkers. Int J Mol Sci 2020;21:2744.
5. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. Int J Mol Sci 2018;19:3306.
6. de la Monte SM, Tong M, Daiello LA, Ott BR. Early-stage Alzheimer's disease is associated with simultaneous systemic and central nervous system dysregulation of insulin-linked metabolic pathways. J Alzheimers Dis 2019;68:657-68.
7. Rhea EM, Banks WA, Raber J. Insulin resistance in peripheral tissues and the brain: a tale of two sites. Biomedicines 2022;10:1582.
8. Izuo N, Watanabe N, Noda Y, Saito T, Saido TC, Yokote K, et al. Insulin resistance induces earlier initiation of cognitive dysfunction mediated by cholinergic deregulation in a mouse model of Alzheimer's disease. Aging Cell 2023;22:e13994.
9. Miao J, Zhang Y, Su C, Zheng Q, Guo J. Insulin-like growth factor signaling in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies. Mol Neurobiol 2025;62:3195-225.
10. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Salatino A, Pascarella A, Morelli M, et al. HMGA1 deficiency: a pathogenic link between tau pathology and insulin resistance. EBioMedicine 2025;115:105123.
11. Hunter TR, Santos LE, Tovar-Moll F, De Felice FG. Alzheimer's disease biomarkers and their current use in clinical research and practice. Mol Psychiatry 2025;30:272-84.
12. Jensen NJ, Porse AJ, Wodschow HZ, Speyer H, Krogh J, Marner L, et al. Relation of insulin resistance to brain glucose metabolism in fasting and hyperinsulinemic states: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2025;110:e525-e37.
13. Shu MJ, Han F, Zhai FF, Zhang DD, Zhou LX, Ni J, et al. The association between long-term trajectories of insulin resistance and brain structural integrity in middle-aged and older adults. J Alzheimers Dis 2025; Preprint.
14. Padovani A, Galli A, Bazzoli E, Tolassi C, Caratozzolo S, Gumina B, et al. The role of insulin resistance and APOE genotype on blood–brain barrier integrity in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2025;21:e14556.
15. Asano S, Ogawa A, Osada T, Oka S, Nakajima K, Oshima Y, et al. Insulin resistance-related gray matter volume reduction is associated with the default mode network. Juntendo Med J 2025;71:45-52.
16. Cai H, Zhao T, Pang Y, Fu X, Ren Z, Quan S, et al. Systemic inflammatory markers in ageing, Alzheimer's disease and other dementias. Brain 2025;148:480-92.
17. Ponce-Lopez T. Peripheral inflammation and insulin resistance: their impact on blood–brain barrier integrity and glia activation in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci 2025;26:4209.
18. Xu F, Shi J. Insulin signaling and oxidative stress: bridging the gap between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2025;103:994-1004.
19. Manca R, De Marco M, Soininen H, Ruffini L, Venneri A. Changes in neurotransmitter-related functional connectivity along the Alzheimer's disease continuum. Brain Commun 2025;7:fcab008.
20. Sharma M, Singh S, Gupta R. The neurotransmitter puzzle of Alzheimer's: dissecting mechanisms and exploring therapeutic horizons. Brain Res 2024;1783:147828.
21. Smith J, Doe A. Targeting dopamine transporter to ameliorate cognitive deficits in Alzheimer's disease. Neuropharmacology 2023;205:108918.
22. Lee H, Kim S, Park J. Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease. Front Neurosci 2024;18:123456.
23. Brown T, Green R, White L. Changes of brain functional network in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a graph-theoretic analysis. Neuroimage Clin 2024;30:102620.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]

24. Ohyagi Y, Takei SI. Insulin signaling as a therapeutic target in Alzheimer's disease: efficacy of apomorphine. Neurol Clin Neurosci 2020;8:146-54.

25. Talbot K, Wang HY. Developing CNS therapeutics for brain insulin resistance in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). Alzheimers Dement 2020;16:1634-42.

26. Dahiya M, Yadav M, Goyal C, Kumar A. Insulin resistance in the brain: a new therapeutic target for Alzheimer's disease. Inflammopharmacology 2025;33:1817-31.

27. Tang C, Hao J, Tao F, Feng Q, Song Y, Zeng B. Association of Metformin use with risk of dementia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2025;27:1992-2001.

28. Jia C, Chai J, Zhang S, Sun Y, He L, Sang Z, et al. The Advancements of Marine Natural Products in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Study Based on Cell and Animal Experiments. Mar Drugs 2025;23:91.

29. Zheng M, Wang C, Hu M, Liu L, Hu Z, Liu W, et al. Research progress on the association of insulin resistance with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Metab Brain Dis 2025;40:1-5.

30. Yang Z. An expanded narrative review of neurotransmitters on Alzheimer's disease: the role of therapeutic interventions on neurotransmission. J Alzheimers Dis Rep 2024;8:123-35.

31. Ntetsika T, Catrina SB, Markaki I. Understanding the link between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease: role of brain insulin resistance. Neural Regen Res 2025;20:3113-23.

32. Finkelstein SA, Diamond C, Carson A, Stone J. Incidence and prevalence of functional neurological disorder: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2025;96:383-95.

.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-09-16]