

## نقش انسولین در عملکردهای شناختی در سیستم مرکزی اعصاب

سعیده داوری<sup>۱</sup>، دکتر پرهام رئیسی<sup>۲</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

پیش از این باورها بر این بود که انسولین تنها دارای عملکرد محیطی است و قادر به عبور از سد خونی- مغزی و تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی نیست. اما اکنون مشخص شده است که انسولین و گیرنده‌های آن در سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند. این هورمون نه تنها از سد خونی- مغزی عبور می‌کند، بلکه ممکن است توسط نورون‌های مغز نیز سنتز شود و به عنوان یک نوروپپتید نقش بارزی در تکامل و همچنین عملکردهای سیستم عصبی داشته باشد. کمبود این هورمون یا اختلال در گیرنده‌های مرکزی آن موجب آسیب جدی فرایندهای شناختی و از جمله یادگیری و حافظه می‌شود که ممکن است ناشی از اثرات غیر متابولیک آن باشد. هدف این مقاله مروری، نگاه کلی به نقش انسولین در رابطه با فرایندهای عصبی بود.

**واژگان کلیدی:** انسولین، سیستم مرکزی اعصاب، یادگیری، حافظه، دیابت

**ارجاع:** داوری سعیده، رئیسی پرهام. نقش انسولین در عملکردهای شناختی در سیستم مرکزی اعصاب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۷): ۲۲۴-۲۳۶

## مقدمه

انسولین به عنوان یک هورمون پپتیدی که به طور معمول در پاسخ به افزایش سطح سوخت متابولیک در خون افزایش می‌یابد، شناخته شده است (۱). تا سه دهه‌ی پیش انسولین تنها به عنوان یک هورمون محیطی در نظر گرفته می‌شد که قادر به عبور از سد خونی- مغزی و تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system یا CNS) نبود (۲). محققان بر این باور بودند که مغز یک ارگان غیر وابسته به انسولین است و سلول‌های عصبی برای استفاده از گلوکز نیازی به انسولین ندارند (۳). دیابت شیرین که به دلیل نقص در ترشح انسولین

(نوع ۱) یا عدم پاسخدهی به انسولین (نوع ۲) یا هر دو به وجود می‌آید (۴-۵) و مشخصه‌ی آن کاهش انسولین و افزایش قند خون است، یک اختلال متابولیک مزمن و شایع است که عوارض بلند مدت آن می‌تواند نتایج مخربی را بر سیستم‌ها و ارگان‌های بدن داشته باشد. طبق تحقیقات صورت گرفته این بیماری علاوه بر آسیب‌های شایع سیستم اعصاب محیطی (۶-۸)، دارای اثرات مخربی بر CNS نیز است (۹). هر چند دیابت به خودی خود به ندرت به عنوان یک بیماری نورولوژیک شناخته می‌شود، با این حال مطالعات روان‌شناختی، رفتاری و نوروفیزیولوژیک متعددی بدون توجه به نوع دیابت، نشان داده‌اند که

۱- دانشجو، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیوسنسور و مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پرهام رئیسی

Email: p\_reisi@med.mui.ac.ir

انسولین از سد خونی- مغزی عبور می‌کند (۲۶-۲۵)، ولی این سؤال مطرح بود که انسولین با داشتن ساختار مولکولی بزرگ و غیرمحلول در چربی، چگونه از سد خونی- مغزی CNS عبور می‌کند؟ مطالعات مختلف نشان دادند که انسولین از طریق انتقال فعال در عرض سلول‌های اندوتلیال از سد خونی- مغزی عبور می‌کند (۲۸-۲۷). این انتقال انسولین به صورت انتخابی و اشباع‌پذیر است (۲۹) و در شرایط مختلف میزان آن تغییر می‌کند. به عنوان مثال انتقال انسولین در نوزادان بیشتر از بالغین و در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از افراد سالم است (۲۳). بعد از افزایش انسولین پلاسما، غلظت انسولین در مایع مغزی- نخاعی افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد انسولین مغز توسط انسولین گردش خون تنظیم می‌شود (۳۰). با این وجود منشأ انسولین موجود در مغز به طور کامل مشخص نیست (۳۱). انسولین در مغز دو کار عمده انجام می‌دهد: ۱- کنترل مصرف مواد غذایی و ۲- اثر بر عملکردهای شناختی و حافظه و بازسازی سلول‌های عصبی آسیب‌دیده در اختلالات (۳۲-۳۳). همچنین گیرنده‌های انسولین و بیان mRNA آن در نواحی گسترده‌ای در مغز از جمله در جسم سیاه (۳۴)، بولب بویایی، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، مخچه، آمیگدال و قشر مغزی مشاهده شده است (۳۵-۳۶). اکثر این گیرنده‌ها مربوط به نورون‌ها هستند و سلول‌های گلایال سهم بسیار کمی از این گیرنده‌ها دارند (۳۷-۳۸).

در مغز پستانداران دو نوع گیرنده‌ی انسولین وجود دارد که از لحاظ ویژگی‌های تبدیل سیگنال مشابه هستند: ۱- نوع محیطی که تنها در سلول‌های گلایال وجود دارد و انسولین از طریق این گیرنده، متابولیسم

این بیماری دارای اثرات چشمگیری بر عملکرد و ساختار CNS است (۱۱-۱۰) و ابتلا به دیابت می‌تواند باعث آتروفی نسبی مغز، افزایش بروز ضایعات در نواحی زیرقشری و ساقه‌ی مغز و اختلال در هدایت پیام عصبی در CNS گردد (۱۳-۱۲).

علاوه بر این، مطالعات نوروسایکولوژیک مختلف نشان داده‌اند در هر دو نوع دیابت، عملکرد مغز دچار نقص می‌شود (۱۵-۱۴) و اختلالات شناختی وسیعی همانند آسیب‌های یادگیری و حافظه مشاهده می‌گردد (۱۶-۱۷)؛ به طوری که حل مسأله، سرعت ذهنی و حرکتی و در کل روند یادگیری و تثبیت حافظه به صورت متوسط تا شدید در بیماران آسیب می‌بیند (۱۸). نکته‌ی قابل توجه این است که این اختلالات احتمال ابتلا به افسردگی (۱۹)، سکته‌ی مغزی و آلزایمر را در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می‌دهند (۲۰). با توجه به مطالب ذکر شده نقش انسولین به عنوان تنها درمان دیابت (۱)، اهمیتی دو چندان می‌یابد. این مطالعه‌ی مروری نگاهی اجمالی به بررسی‌های صورت گرفته درباره‌ی نقش انسولین در مغز و ارتباط آن با اختلالات شناختی داشت.

### منشأ انسولین در مغز

در مورد منشأ انسولین موجود در مغز، دو دیدگاه سنتز انسولین در مغز و انتقال انسولین پانکراس به مغز مطرح است. برخی از مطالعات از احتمال سنتز انسولین در CNS صحبت کرده‌اند (۲۲-۲۱)، ولی اکثر محققین معتقد هستند که تولید انسولین در مغز ناچیز است و یا به طور کلی تولید نمی‌شود و بنابراین منشأ انسولین مغز، پانکراس است (۲۴-۲۳). هر چند در گونه‌های مختلف جانوری مشخص شد که

نوروترانسمیترها که اثرشان محدود به یک سیناپس است، موجب تغییر سطح کلی فعالیت مغز یا یک ناحیه از مغز می‌گردند (۴۹-۴۸). همچنین انسولین بازجذب نوراپی نفرین به نورون‌های پیش‌سیناپسی را مهار و کینتیک کاتکول‌آمین‌ها را در سلول‌های هیپوتالاموس، دستخوش تغییر می‌کند (۵۰).

گیرنده‌های انسولین به وفور روی دندریتهای نورون‌های نواحی مرتبط با فرایندهای شناختی مانند هیپوکامپ یافت شده‌اند. این موضوع پیشنهاد کننده‌ی تأثیر انسولین بر نورون‌های پس‌سیناپسی است (۵۲-۵۱). در سطح سیناپس، دیابت با تأثیر بر هر دو نورون پیش‌سیناپس و پس‌سیناپس، انتقال سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ به طوری که ساخت و آزدسازی میانجی‌های عصبی در مناطق مختلف مغزی در نورون‌های پیش‌سیناپسی دچار اختلال می‌شود (۵۳). همچنین آرایش وزیکول‌های حاوی میانجی‌ها تغییر می‌کند (۵۴) و تخلیه‌ی آنها مختل می‌گردد. به علاوه، در سطح نورون‌های پس‌سیناپسی پسرفت و کاهش در ساختارهای دندریتی (۵۵) و تعداد گیرنده‌ها مشاهده می‌شود و عملکرد سیگنالینگ به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۵۶).

### انسولین و بیماری‌های CNS

#### نقص در اعمال شناختی، حافظه و یادگیری

عملکرد شناختی مغز به تأمین قند خون کافی این ارگان وابسته است. انسولین نه تنها به عنوان تنظیم‌کننده‌ی متابولیسم گلوکز بلکه به عنوان یک واسطه‌ی مهم در هیپوکامپ در تنظیم فرایندهای شناختی نقش دارد (۵۷). در واقع انسولین مغز با اثر بر سیناپس‌های نورونی باعث افزایش فعالیت آنها

گلوکز در سلول‌های گلیال را تنظیم می‌کند و ۲- نوع ویژه‌ی نورون‌های مغز که نقشی در متابولیسم گلوکز ندارد (۳۹-۴۰). قابل ذکر است در مناطقی که تعداد زیادی گیرنده‌ی انسولین وجود دارد، غلظت بالای انسولین نیز قابل ردیابی است (۴۱).

### اثر انسولین بر مغز

در مطالعات مختلف اثرات انسولین در تنظیم متابولیسم انرژی مورد بررسی قرار گرفته است (۴۲-۴۳). اختلال عملکرد انسولین علاوه بر تأثیر بر میزان برداشت گلوکز و دیگر سوبستراهای متابولیکی، عمل آنزیم‌های مهم دخیل در روند متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها را دچار اختلال می‌کند و حتی بیان ژن‌های بسیاری از این آنزیم‌ها را نیز با اشکال مواجه می‌نماید (۴۴). اکثر این آنزیم‌ها در چرخه‌ی کرپس جهت تولید انرژی نقش حیاتی دارند و این نقش مستقل از فرایند برداشت گلوکز از طریق تحریک انسولینی است (۴۵).

بنابراین با توجه به نقش اختلال متابولیسم انرژی در CNS در اتیولوژی بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون (۴۶)، می‌توان انتظار داشت هر گونه نقص در ترشح یا مقاومت پاسخ‌دهی به انسولین ممکن است در بروز اختلالات نورودژنراتیو مؤثر باشد. در عین حال نتایج برخی تحقیقات حاکی از اثر غیر متابولیکی انسولین در عملکردهای شناختی مغز دارند، به این صورت که انسولین موجب تعدیل عملکرد نورون‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی می‌شود (۴۷).

در سطح نورون‌های پیش‌سیناپسی، انسولین دارای اثر نورومدولاتوری است (نورومدولاتورها بر عکس

سیناپسی را از مسیر PI3K/Akt/mTOR فعال می‌کند (۶۹) و نقش اساسی در شکل‌پذیری سیناپسی و فرایند یادگیری و حافظه ایفا می‌کند؛ به طوری که هتروزیگوت بودن زیرواحد بتای گیرنده‌های انسولین باعث بروز نقص در این مسیر و متعاقب آن، کاهش پایداری فاز تأخیری تقویت درازمدت (L-LTP یا Late-long term potentiation) در ناحیه‌ی CA1 و اختلال در حافظه می‌گردد (۶۱). تقویت درازمدت (Long term potentiation یا LTP) و تضعیف درازمدت (Long term deproation یا LTD) از مکانیسم‌های سلولی درگیر در روند یادگیری و حافظه هستند که به تغییرات قدرت سیناپسی وابسته هستند (۷۰).

پدیده‌ی LTP دارای سه فاز متوالی است: ۱- تقویت کوتاه مدت، ۲- LTP اولیه (Early LTP) یا E-LTP و ۳- L-LTP (۷۱). در مرحله‌ی L-LTP، افزایش سطح غشای پس‌سیناپسی، افزایش خارهای دندردیتی، افزایش حساسیت پایانه‌ی پس‌سیناپسی به نوروترانسمیتر و در کل تقویت ساختاری سیناپس صورت می‌گیرد (۷۲). بنابراین کاهش پایداری این مرحله می‌تواند باعث بروز مشکل در روند شکل‌گیری و تثبیت حافظه گردد.

علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند انسولین باعث افزایش فعالیت گیرنده‌های آلفا ۱- آدرنرژیک در سلول‌های هیپوکامپ (۷۳) و افزایش سطح نوراپی‌نفرین در قشر پره‌فروتال می‌شود و روند توجه و تمرکز را که وابسته به فعالیت سیستم نورآدرنرژیک است، افزایش می‌دهد (۷۴). این که با تجویز مستقیم انسولین اعمال شناختی تا چه حد تحت تأثیر قرار می‌گیرند، هنوز نامشخص است (۲)، اما نتایج

می‌شود و از این طریق بر فرایندهای ارتباطی بین سلول‌های عصبی تأثیر می‌گذارد (۵۸). بنابراین اختلال در ترشح انسولین یا نقص در گیرنده‌های آن، نقش مهمی در بروز مشکل در فعالیت CNS ایفا می‌کند (۵۹).

همان‌طور که ذکر شد گیرنده‌های انسولین در نواحی مختلفی از مغز، به خصوص در قشر مخ و هیپوکامپ (۳۵) که نقش مهمی در روند یادگیری، تثبیت حافظه و فعالیت‌های شناختی دارند (۶۱-۶۰)، پراکنده شده‌اند. ناحیه‌ی هیپوکامپ حاوی هر دو نوع گیرنده‌ی انسولینی و نیز گیرنده‌های گلوکز تنظیم‌کننده‌ی انسولین (GluT4) است. این مسأله بیانگر وابستگی متابولیسم گلوکز به انسولین در هیپوکامپ است (۶۳-۶۲)، از این رو تغییر در عملکرد گیرنده‌های انسولینی، نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه دارد. افزایش سطح انسولین پلاسما، باعث افزایش گیرنده‌های حساس به انسولین در غشای پلاسمایی نورون‌های هیپوکامپ می‌شود (۶۴) و فعالیت‌های شناختی و رفتاری را بهبود می‌بخشد (۶۵). در تأیید مطالب بیان شده، بررسی‌ها نشان می‌دهند که بلوک انتخابی گیرنده‌های انسولینی هیپوکامپ توسط پپتیدهای شبه آنتی‌بادی، سبب کاهش حافظه می‌شود (۶۶).

از سوی دیگر، فرایند یادگیری فضایی نیز بر بیان ژن گیرنده‌ی انسولین مؤثر است (۶۷). تحقیقات افزایش میزان mRNA ژن گیرنده‌ی انسولین را در ناحیه‌ی CA1 و شکنج دندان‌های هیپوکامپ بعد از روند یادگیری فضایی، گزارش می‌دهند (۶۸). همچنین، انسولین به عنوان یک هورمون آنابولیک مهم، سنتز برخی پروتئین‌های دخیل در ساختارهای

انسولین است (۸۱-۸۰). به طور کلی، انسولین مغز در تنظیم متابولیسم گلوکز محیطی و مرکزی و انتقال‌های عصبی، یادگیری و حافظه نقش دارد (۸۲). بنابراین دور از انتظار نخواهد بود که کمبود انسولین در بروز عوارض عصبی و روانی دیابت و نقص اعمال شناختی مؤثر باشد (۸۴-۸۳).

اختلال شناختی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس شامل نقص حافظه و توجه در آزمون‌های شناختی، برای اولین بار در سال ۱۹۲۲ مشاهده شد (۸۵). بررسی‌ها گسترش عوارض ناشی از دیابت به CNS (۸۶-۸۷)، بروز نوروپاتی مرکزی و به دنبال آن کاهش اعمال شناختی را تأیید می‌کند (۸۸-۸۹). بیماران مبتلا به هر دو نوع دیابت دچار اختلال در فعالیت‌های شناختی می‌شوند (۹۱-۹۰) و در بسیاری از آزمایش‌های نوروسایکولوژیک نقص عملکرد دارند (۱۴).

مطالعات بسیاری برای بهتر ترسیم نمودن محدوده و اندازه‌ی این اختلال‌ها انجام شده است که به طور خلاصه به اختلال‌هایی نظیر کاهش سرعت پردازش اطلاعات (۹۲-۹۳)، نقص در توجه (۹۳) و فرایندهای مربوط به حافظه و یادگیری (۹۴)، هوش عمومی و IQ (۹۵)، حل مسأله، ادراک بینایی و انعطاف‌پذیری ذهنی (۹۶) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و کاهش عملکرد اجرایی لوب فرونتال (۹۷-۹۸)، عدم تمرکز (۹۹)، اختلال در حافظه‌ی کلامی (۱۰۰)، حافظه‌ی کاری (۱۰۱) و فراخوانی اطلاعات در دیابت نوع ۲، می‌توان اشاره کرد. همچنین، مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ می‌تواند از طریق اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال باعث افزایش

تحقیقات نشان می‌دهد که تزریق داخل بطنی انسولین در فرایند پردازش و تثبیت حافظه با اثر بر اعصاب کولینرژیک مؤثر است و باعث افزایش غلظت سروتونین و استیل‌کولین در نورون‌های پیش‌سیناپسی و کاهش غلظت دوپامین می‌شود (۷۵).

همچنین، تجویز انسولین از طریق بینی (Intranasal)، به منظور دور زدن کبد، باعث افزایش انسولین در مایع مغزی-نخاعی می‌شود و عملکرد حافظه را در موش‌های صحرایی (۶۵) و در انسان (۷۶) بهبود می‌بخشد. طبق یافته‌های Benedict و همکاران، انسولین در زنان نسبت به مردان به میزان بیشتری بر اعمال شناختی اثر می‌گذارد؛ به طوری که تجویز انسولین سبب بهبود عملکرد حافظه‌ی وابسته به هیپوکامپ و حافظه‌ی کاری در آن‌ها نسبت به مردان می‌شود (۷۷). در تحقیقی که توسط Kern و همکاران صورت گرفت، مشخص شد که تجویز انسولین با دوز بالا (۱۵ میلی‌واحد بر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه) باعث ایجاد تغییرات منفی در پتانسیل برانگیخته‌ی مغزی شنوایی (Auditory evoked brain potentials) همراه با افزایش عملکرد حافظه (فراخوانی کلمات) و همچنین افزایش کارایی در آزمون Stroop (خواندن کلمه، نام‌گذاری رنگ و توجه انتخابی) می‌شود (۷۸). در تحقیقی دیگر نشان داده شد که تجویز داخل بینی انسولین در مردان چاق به مدت ۸ هفته باعث بهبود حافظه Declarative و خلق و خو می‌شود (۷۹).

## دیابت

دیابت شیرین یک اختلال مزمن متابولیک در نتیجه‌ی کمبود مطلق (نوع ۱ و دیابت وابسته به انسولین) یا نسبی (نوع ۲ و دیابت غیر وابسته به انسولین)

عقل است و بارزترین تظاهر زوال عقل، اختلال حافظه است. میزان انسولین و تراکم گیرنده‌های آن در مغز با بالا رفتن سن کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد اختلالات شناختی ناشی از کاهش سطح انسولین به دلیل افزایش سن در افراد غیر مبتلا به دیابت نیز مطرح باشد (۱۱۲).

دیابت به عنوان یکی از عوامل کاهش فرایندهای شناختی و بروز دمانس مطرح است (۹۱، ۱۱۰). بررسی‌ها نسبت به روشن شدن نقش دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی در اختلال‌های شناختی و ضایعات عصبی وابسته به آلزایمر حدود سال ۲۰۰۰ آغاز شد (۷۳، ۱۱۳)، اما در حدود سال ۲۰۰۵ اطلاعات و مفهوم جدیدی عنوان شد. مطالعات نشان داد که مقاومت به انسولین و کمبود انسولین در مغز می‌تواند منجر به بروز اختلال‌های شناختی و آلزایمر شود (۱۱۵-۱۱۴).

بیماری آلزایمر با مقاومت به انسولین در سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، کاهش بیان ژن انسولین و گیرنده‌ی آن و کاهش سطح انسولین مغزی در ارتباط است و اختلال در سیگنالینگ انسولین مغز ممکن است در برخی نقص‌های شناختی مرتبط با بیماری آلزایمر نقش داشته باشد (۱۱۶-۱۱۷). عدم تعادل در متابولیسم مغز از تغییرات پاتولوژیک مشخص در بیماری آلزایمر است (۱۱۸).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تغییر در آبشار انتقال سیگنالی انسولین زمینه‌ساز تنش‌های عصبی در آلزایمر (۱۱۸)، اختلال یادگیری و حافظه و بیماری‌های عصبی مرتبط با سن است (۸۲) و بیانگر وجود ارتباطی مستقیم بین دیابت و ابتلا به آلزایمر می‌باشد (۱۱۹-۱۲۰). بنابراین پیشنهاد شد که بروز

کورتیزول سرم در مقایسه با گروه شاهد شود و منجر به اختلال در اعمال شناختی در موش‌های صحرایی گردد (۱۰۲). در انسان نیز افزایش و کاهش گلوکوکورتیکوئیدها، هر دو، در انتقال و فعالیت انسولین در CNS اثر دارد (۱۰۳).

علاوه بر این، تغییرات آناتومیک مغزی شامل آتروفی هیپوکامپ و آمیگدال (۱۰۴)، ضایعه در نواحی زیرقشری و ساقه‌ی مغز (۱۰۵) در هر دو گروه بیمار مبتلا به نوع ۱ و ۲ دیابت مشاهده شده است (۱۰۶). هر چند آسیب‌های عنوان شده اغلب خفیف هستند (۱۴)، ولی می‌تواند شدت یابند (۱۸). برخی مطالعات نیز بیان می‌کنند که عوارض دیابت وابسته به طول مدت بیماری و میزان کنترل صحیح آن است (۱۰۷) و تنها به صورت نسبی با انسولین‌درمانی، قابل پیشگیری است (۱۰۸).

بروز این عوارض بسته به زمان ابتلا به دیابت و مدت زمان درگیری با بیماری متفاوت است و به طور کلی در دو گروه بیشتر است: ۱- افرادی که قبل از ۷ سالگی یعنی در زمان تکامل سیستم عصبی به دیابت مبتلا شده‌اند و ۲- بزرگسالان مبتلا به دیابت که بیش از ده سال از ابتلای آن‌ها می‌گذرد (۱۱۰-۱۰۹). موارد ذکر شده باعث می‌شود که دیابت ملیتوس به عنوان یک عامل خطر در بروز اختلالات شناختی، حافظه و یادگیری مورد توجه قرار گیرد (۱۱۱).

### دمانس و آلزایمر

جنون یا زوال عقل و شناخت، اختلال مزمن و گاهی حاد فرایندهای روانی به علت بیماری عضوی مغز است که با تغییر شخصیت و اختلال در حافظه همراه است (۴۶). بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال



تجویز انسولین در افراد مبتلا به آلزایمر عملکرد حافظه‌ی آنها بهبود پیدا می‌کند (۱۲۳). بنابراین، این فرضیه شکل گرفت که ممکن است این کمبود میزان انسولین در CNS، در کاهش روند یادگیری و حافظه در این افراد نقش داشته باشد. Schiöth و همکاران بیان کردند که تجویز داخل بینی (Intranasal) انسولین (روزانه ۲۰ واحد انسولین) به مدت ۴ ماه از طریق افزایش انسولین مغزی باعث بهبود روند یادگیری و حافظه و شناخت عمومی در افراد مبتلا به آلزایمر می‌شود (۱۱۶).

### نتیجه‌گیری

شواهد نشان می‌دهد انسولین و گیرنده‌های انسولین در سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند و از طریق فرایندهای گوناگون در عملکردهای مختلف شناختی و به خصوص یادگیری و حافظه درگیر است. هر چند مطالعات نشان داده‌اند این تأثیرات مستقل از اثر انسولین بر جذب گلوکز است، ولی هنوز چگونگی آن به طور دقیق مشخص نشده است.

آلزایمر نشان دهنده‌ی دیابت نوع ۳ است (۱۲۱). دیابت نوع ۳ مربوط به مقاومت مزمن به انسولین به همراه کاهش انسولین است که تا حد زیادی محدود به مغز است (۱۲۲). در این بیماران کاهش چشمگیر در حجم و فعالیت نورون‌های کولینرژیک در ناحیه‌ی قدامی مغز مشاهده شده است (۱۱۳). قابل ذکر است که این نورون‌ها نقش مهمی در روند شکل‌گیری حافظه ایفا می‌کنند (۷۵).

همچنین بیان ژن گیرنده‌های انسولین در دیابت نوع ۲ و آلزایمر کاهش می‌یابد که ممکن است با مقاومت انسولینی، اختلال در انتقال سیناپسی و کاهش اعمال شناختی در انسان مرتبط باشد (۶۱). افراد مبتلا به بیماری آلزایمر دارای سطح انسولین کم در CNS و سطح بالایی از انسولین در پلاسما هستند (۵۰). کمبود انسولین مغزی و مقاومت نسبت به آن، قطع ارتباط‌های سیناپسی، کاهش پلاستیسیته‌ی نورونی و کاهش تولید استیل کولین را در پی دارد. همه‌ی این موارد با کاهش اعمال شناختی و دمانس در آلزایمر در ارتباط هستند (۱۲۲). از طرفی، با

### References

1. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med* 1985; 36: 429-51.
2. Laron Z. Insulin and the brain. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115(2): 112-6.
3. Debons AF, Krimsky I, From A. A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol* 1970; 219(4): 938-43.
4. Reisi P, Alaei H, Babri S, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2009; 455(2): 79-83.
5. Reisi P, Babri S, Alaei H, Sharifi MR, Mohaddes G, Lashgari R. Effects of treadmill running on short-term pre-synaptic plasticity at dentate gyrus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res* 2008; 1211: 30-6.
6. Hoybergs YM, Meert TF. The effect of low-dose insulin on mechanical sensitivity and allodynia in type I diabetes neuropathy. *Neurosci Lett* 2007; 417(2): 149-54.
7. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2007; 13(2): 175-91.
8. Bloomgarden ZT. Diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 1027-32.
9. Reisi P, Babri S, Alaei H, Sharifi MR, Mohaddes G, Noorbakhsh SM, et al. Treadmill running improves long-term potentiation (LTP) defects in streptozotocin-induced diabetes at dentate gyrus in rats. *Pathophysiology* 2010; 17(1): 33-8.
10. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B,

- Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37(7): 643-50.
11. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000; 23(11): 542-9.
  12. Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I, et al. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology* 1994; 36(2): 101-3.
  13. Di MU, Morano S, Valle E, Pozzessere G. Electrophysiological alterations of the central nervous system in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11(3): 259-77.
  14. Ryan CM. Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors. *Diabetes Care* 1988; 11(1): 86-93.
  15. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 438-45.
  16. Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med* 2006; 12(1): 68-74.
  17. Malone JJ, Hanna S, Saporta S, Mervis RF, Park CR, Chong L, et al. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(6): 531-9.
  18. Gold AE, Deary IJ, Jones RW, O'Hare JP, Reckless JP, Frier BM. Severe deterioration in cognitive function and personality in five patients with long-standing diabetes: a complication of diabetes or a consequence of treatment? *Diabet Med* 1994; 11(5): 499-505.
  19. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Studies of hormone action in the hippocampal formation: possible relevance to depression and diabetes. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 883-90.
  20. Beauquis J, Homo-Delarche F, Revsin Y, De Nicola AF, Saravia F. Brain alterations in autoimmune and pharmacological models of diabetes mellitus: focus on hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis disturbances. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15(1): 61-7.
  21. Schechter R, Sadiq HF, Devaskar SU. Insulin and insulin mRNA are detected in neuronal cell cultures maintained in an insulin-free/serum-free medium. *J Histochem Cytochem* 1990; 38(6): 829-36.
  22. Young WS, III. Periventricular hypothalamic cells in the rat brain contain insulin mRNA. *Neuropeptides* 1986; 8(2): 93-7.
  23. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 5-12.
  24. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2003; 9(10): 795-800.
  25. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 71-81.
  26. Sharifi MR, Alaei H, Reisi P. The Effect of insulin on electrical activity of the brain in rat. *J Isfahan Med sch* 2005; 23(79): 56-62.
  27. Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 1993; 92(4): 1824-30.
  28. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865): 799-806.
  29. Banks WA, Kastin AJ. Differential permeability of the blood-brain barrier to two pancreatic peptides: insulin and amylin. *Peptides* 1998; 19(5): 883-9.
  30. Wallum BJ, Taborsky GJ, Jr., Porte D, Jr., Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(1): 190-4.
  31. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 2002; 441(1-2): 1-14.
  32. Freychet P. Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(6): 390-2.
  33. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature* 1978; 272(5656): 827-9.
  34. Takahashi M, Yamada T, Tooyama I, Moroo I, Kimura H, Yamamoto T, et al. Insulin receptor mRNA in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1996; 204(3): 201-4.
  35. Marks JL, Porte D, Jr., Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 1990; 127(6): 3234-6.
  36. Unger JW, Betz M. Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: a review on morphological findings and functional implications. *Histol Histopathol* 1998; 13(4): 1215-24.
  37. Baskin DG, Sipols AJ, Schwartz MW, White MF. Immunocytochemical detection of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in rat brain: colocalization with phosphotyrosine. *Regul Pept* 1993; 48(1-2): 257-66.



38. Unger J, McNeill TH, Moxley RT, III, White M, Moss A, Livingston JN. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience* 1989; 31(1): 143-57.
39. Adamo M, Raizada MK, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Mol Neurobiol* 1989; 3(1-2): 71-100.
40. Heidenreich KA, Brandenburg D. Oligosaccharide heterogeneity of insulin receptors. Comparison of N-linked glycosylation of insulin receptors in adipocytes and brain. *Endocrinology* 1986; 118(5): 1835-42.
41. Baskin DG, Porte D, Jr., Guest K, Dorsa DM. Regional concentrations of insulin in the rat brain. *Endocrinology* 1983; 112(3): 898-903.
42. Koch L, Wunderlich FT, Seibler J, Konner AC, Hampel B, Irlenbusch S, et al. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2132-47.
43. Konner AC, Hess S, Tovar S, Mesaros A, Sanchez-Lasheras C, Evers N, et al. Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell Metab* 2011; 13(6): 720-8.
44. O'Brien RM, Granner DK. Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev* 1996; 76(4): 1109-61.
45. Bessman SP, Mohan C. Insulin as a probe of mitochondrial metabolism in situ. *Mol Cell Biochem* 1997; 174(1-2): 91-6.
46. Dehghani Dolatabadi HR, Reisi P, Alaei H, Azizi MH, Pilehvarian AA. Folic Acid and coenzyme q10 ameliorate cognitive dysfunction in the rats with intracerebroventricular injection of streptozotocin. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(2): 719-24.
47. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003; 26(8): 404-6.
48. Boyd FT, Jr., Clarke DW, Muther TF, Raizada MK. Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *J Biol Chem* 1985; 260(29): 15880-4.
49. Boyd FT, Jr., Raizada MK. Effects of insulin and tunicamycin on neuronal insulin receptors in culture. *Am J Physiol* 1983; 245(3): C283-C287.
50. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998; 50(1): 164-8.
51. Abbott MA, Wells DG, Fallon JR. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7300-8.
52. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991; 36(5): 343-62.
53. Yamato T, Misumi Y, Yamasaki S, Kino M, Aomine M. Diabetes mellitus decreases hippocampal release of neurotransmitters: an in vivo microdialysis study of awake, freely moving rats. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(3): 128-36.
54. Magarinos AM, Verdugo JM, McEwen BS. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(25): 14002-8.
55. Magarinos AM, McEwen BS. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(20): 11056-61.
56. Gardoni F, Kamal A, Bellone C, Biessels GJ, Ramakers GM, Cattabeni F, et al. Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats. *J Neurochem* 2002; 80(3): 438-47.
57. Jahagirdar V, McNay EC. Thyroid hormone's role in regulating brain glucose metabolism and potentially modulating hippocampal cognitive processes. *Metab Brain Dis* 2012; 27(2): 101-11.
58. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(9): 3100-5.
59. Taylor SI, Accili D, Haft CR, Hone J, Imai Y, Levy-Toledano R, et al. Mechanisms of hormone resistance: lessons from insulin-resistant patients. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399: 95-104.
60. Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(3): 274-9.
61. Nistico R, Cavallucci V, Piccinin S, Macri S, Pignatelli M, Mehdawy B, et al. Insulin receptor beta-subunit haploinsufficiency impairs hippocampal late-phase LTP and recognition memory. *Neuromolecular Med* 2012; 14(4): 262-9.
62. Grillo CA, Piroli GG, Hendry RM, Reagan LP. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. *Brain Res* 2009; 1296: 35-45.
63. Kopf SR, Baratti CM. Memory-improving actions of glucose: involvement of a central

- cholinergic muscarinic mechanism. *Behav Neural Biol* 1994; 62(3): 237-43.
64. Parkes M, White KG. Glucose attenuation of memory impairments. *Behav Neurosci* 2000; 114(2): 307-19.
  65. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 2000; 68(4): 509-14.
  66. Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25(4): 311-23.
  67. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3(3): 169-78.
  68. Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1995; 18(4): 172-6.
  69. Lee CC, Huang CC, Wu MY, Hsu KS. Insulin stimulates postsynaptic density-95 protein translation via the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem* 2005; 280(18): 18543-50.
  70. Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 2005; 130(4): 843-52.
  71. Sweatt JD. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. *Learn Mem* 1999; 6(5): 399-416.
  72. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004; 84(1): 87-136.
  73. Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(6): 809-22.
  74. Caccamo A, Oddo S, Sugarman MC, Akbari Y, LaFerla FM. Age- and region-dependent alterations in Abeta-degrading enzymes: implications for Abeta-induced disorders. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5): 645-54.
  75. Bernstein HG, Schwarzberg H, Reiser M, Gunther O, Dorn A. Intracerebroventricular infusion of insulin alters the behavior of rats not related to food intake. *Endocrinol Exp* 1986; 20(4): 387-92.
  76. Benedict C, Hallschmid M, Schultes B, Born J, Kern W. Intranasal insulin to improve memory function in humans. *Neuroendocrinology* 2007; 86(2): 136-42.
  77. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1339-44.
  78. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001; 74(4): 270-80.
  79. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 275-82.
  80. Maret W. Zinc and diabetes. *BioMetals* 2005; 18(4): 293-4.
  81. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem* 2004; 279(41): 42351-4.
  82. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res* 2012; 2012: 384017.
  83. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29(4): 494-511.
  84. Reagan LP. Insulin signaling effects on memory and mood. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7(6): 633-7.
  85. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med* 1922; 30(6): 767-77.
  86. Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 1-4.
  87. Jiang LY, Tang SS, Wang XY, Liu LP, Long Y, Hu M, et al. PPARgamma agonist pioglitazone reverses memory impairment and biochemical changes in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(8): 659-66.
  88. Messier C, Gagnon M. Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes. *Behav Brain Res* 1996; 75(1-2): 1-11.
  89. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2011; 11(4): 310-22.
  90. Brundel M, van den Berg E, Reijmer YD, de BJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral haemodynamics, cognition and brain volumes in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012; 26(3): 205-9.
  91. Reijmer YD, van den Berg E, de BJ, Kessels RP, Kappelle LJ, Algra A, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(2): 195-202.
  92. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1

- (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36(4): 329-34.
93. Wessels AM, Rombouts SA, Remijnse PL, Boom Y, Scheltens P, Barkhof F, et al. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia* 2007; 50(8): 1763-9.
  94. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 2008; 51(3): 417-25.
  95. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1541-6.
  96. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 726-35.
  97. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1794-9.
  98. Reaven GM, Thompson LW, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 16-21.
  99. Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001; 24(2): 366-70.
  100. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26(Suppl 1): 26-30.
  101. Perlmutter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE, et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1984; 77(6): 1043-8.
  102. Tojo C, Takao T, Nishioka T, Numata Y, Suemaru S, Hashimoto K. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in WBN/Kob rats with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996; 43(2): 233-9.
  103. Lee ZS, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Lau MS, Ko GT, et al. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1450-7.
  104. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 97-113.
  105. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 661-6.
  106. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14(2): 77-83.
  107. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl). *Diabete Metab* 1977; 3(2): 97-107. [In French].
  108. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86.
  109. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1431-7.
  110. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51(4): 1256-62.
  111. Suzuki M, Sasabe J, Furuya S, Mita M, Hamase K, Aiso S. Type 1 diabetes mellitus in mice increases hippocampal D-serine in the acute phase after streptozotocin injection. *Brain Res* 2012; 1466: 167-76.
  112. Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1997; 20(5): 792-5.
  113. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 115-25.
  114. Craft S. Insulin resistance and cognitive impairment: a view through the prism of epidemiology. *Arch Neurol* 2005; 62(7): 1043-4.
  115. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(1): 13-33.
  116. Schiöth HB, Frey WH, Brooks SJ, Benedict C. Insulin to treat Alzheimer's disease: just follow your nose? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(1): 17-20.

117. Ott V, Benedict C, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(3): 214-21.
118. Han X, Ma Y, Liu X, Wang L, Qi S, Zhang Q, et al. Changes in insulin-signaling transduction pathway underlie learning/memory deficits in an Alzheimer's disease rat model. *J Neural Transm* 2012; 119(11): 1407-16.
119. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(4): 570-5.
120. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154(7): 635-41.
121. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005; 7(1): 63-80.
122. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1101-13.
123. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12): 1135-40.

Archive of SID

## Role of Insulin in Cognitive Functions of the Central Nervous System

Saeideh Davari<sup>1</sup>, Parham Reisi PhD<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

It was previously believed that insulin only has environmental performance and is not capable of crossing the blood-brain barrier or affecting the central nervous system. However, it is now clear that insulin and its receptors are present in the central nervous system. This hormone not only passes the blood-brain barrier, but may also be synthesized by neurons in the brain. As a neuropeptide, insulin is involved in the development and function of the nervous system. Deficiency of this hormone or dysfunction of its central receptors causes serious damage to cognitive processes including learning and memory. Such effects might be due to the non-metabolic effects of insulin. This study reviewed the role of insulin in neuronal processes.

**Keywords:** Insulin, Central nervous system, Learning, Memory, Diabetes

**Citation:** Davari S, Reisi P. **Role of Insulin in Cognitive Functions of the Central Nervous System.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(227): 224-36

1- Student, Department of Physiology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Biosensor Research Center AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Parham Reisi PhD, Email: p\_reisi@med.mui.ac.ir