

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Anděla Nováková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Diabetes mellitus 3.typu?
Bakalářská práce

2024

Anděla Nováková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Anděla Nováková**
Osobní číslo: **C21279**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Diabetes mellitus 3. typu**
Téma práce anglicky: **Type 3 Diabetes Mellitus**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma diabetes mellitus 3. typu. V úvodní části bakalářské práce stručně popište syntézu, strukturu a funkce inzulínu. Zaměřte se zejména na funkci inzulínu v CNS.
2. V hlavní části bakalářské práce se věnujte diabetu. Popište rozdělení diabetu, definujte diabetes mellitus 3. typu, popište jeho prevalenci, etiopatogenezi a klinické projevy, vztah k amyloidóze a Alzheimerově chorobě. Zhodnoťte možnosti prevence, diagnostiky a léčby.
3. Pro zpracování textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Staňková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Diabetes mellitus 3.typu? jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 19. 6. 2024

Anděla Nováková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí bakalářské práce, Mgr. Pavle Staňkové, Ph.D., za rady při psaní této práce, za její trpělivost a laskavý přístup.

ANOTACE

Diabetes mellitus 3. typu, známý jako diabetes spojený s Alzheimerovou chorobou, je koncept, který propojuje neurodegenerativní onemocnění s metabolickými poruchami asociovanými s cukrovkou. Přestože se doposud nejedná o oficiálně uznávanou diagnózu, existuje mezi oběma chorobami řada sdílených patologických mechanismů, což může být důležité z hlediska léčby a prevence Alzheimerovy choroby. Tato práce je zaměřena na sumarizaci poznatků o inzulinu, diabetu, Alzheimerově chorobě a jejich vzájemném propojení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Inzulin, diabetes mellitus 2. typu, diabetes mellitus 3. typu, Alzheimerova choroba, neurodegenerativní onemocnění

TITLE

Diabetes mellitus type 3?

ANNOTATION

Diabetes mellitus type 3, known as diabetes associated with Alzheimer's disease, is a concept that links neurodegenerative diseases with metabolic disorders associated with diabetes. Although it is not yet an officially recognized diagnosis, there are many shared pathological mechanisms between the two diseases, which may be important for the treatment and prevention of Alzheimer's disease. This bachelor thesis summarizes knowledge about insulin, diabetes, Alzheimer's disease, and their interconnections.

KEYWORDS

Insulin, diabetes mellitus type 2, diabetes mellitus type 3, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
ÚVOD.....	11
1 Inzulin	12
1.1 Struktura	13
1.2 Funkce.....	14
1.3 Sekrece a její poruchy.....	15
1.4 Inzulin v mozku	15
1.5 Poruchy činnosti β -buněk pankreatu	17
1.6 Inzulinová rezistence	17
2 Diabetes mellitus	18
2.1 Diabetes mellitus 1. typu	19
2.2 Diabetes mellitus 2. typu	20
2.3 Další typy diabetu	21
2.4 Diagnostika a prevalence	21
2.5 Komplikace diabetu	22
3 Alzheimerova choroba.....	24
3.1 Neuropatologie	26
3.2 Etiopatogeneze, rizikové faktory	27
3.3 Léčba AD.....	32
4 Diabetes mellitus 3. typu?.....	34
5 ZÁVĚR.....	37
6 POUŽITÁ LITERATURA	38

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Struktura inzulínu _____	13
Obrázek 2: Struktura proinzulínu _____	13
Obrázek 3: Rozdíl zdravého mozku a mozku s AD _____	24
Obrázek 4: Zobrazení NFK a A β plaků _____	26
Obrázek 5: Řez zdravým mozem (kontrola) a mozem s AD _____	26
Obrázek 6: Struktura T3D-959 _____	36

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

- A β – amyloid beta
AD – Alzheimerova demence
AMK – aminokyseliny
ApoE – apolipoprotein E
APP – amyloidní prekurzorový protein
CNS – centrální nervová soustava
CSF – cerebrospinální tekutiny
DM (DM1/DM2/DM3) – diabetes mellitus (typ 1 / 2 / 3)
FPG – plazmatická glukóza nalačno
GA – Golgiho aparát
GIP – glukóza-dependentní inzulinotropní polypeptid
GLP-1 – glukagonu podobný peptid-1
HEB – hemato-encefalická membrána
KVO – kardiovaskulární onemocnění
MK – mastné kyseliny
mTOR – savčí/mechanické cíle inhibitorů rapamycin kinázy
NFK – neurofibrální klubka
OGTT – orální glukózový toleranční test
PACAP – hypofyzární adenylcycláza aktivující polypeptid
PSEN-1 – presenilin-1
PSEN-2 – presenilin-2
SP – senilní plaky
TAG – triacylglyceroly

ÚVOD

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií, které časem vede k závažnému poškození řady orgánů. Tradičně se toto onemocnění dělí do dvou hlavních typů: diabetes mellitus 1. typu, způsobený autoimunitní destrukcí beta buněk pankreatu, a diabetes mellitus 2. typu, charakterizovaný inzulinovou rezistencí a relativním nedostatkem inzulinu. V posledních letech se začaly odhalovat souvislosti mezi diabetem a neurodegenerativními onemocněními, což vedlo k navržení tzv. diabetu mellitus 3. typu. Diabetes mellitus 3. typu je hypotéza, která spojuje Alzheimerovu chorobu s metabolickými dysfunkcemi inzulinu v mozku. Výzkumy naznačují, že podobně jako u diabetu 2. typu dochází při Alzheimerově chorobě k inzulinové rezistenci, která by mohla přispívat k neurodegenerativním změnám. Jedná se o doposud velmi kontroverzní téma a tato diagnóza zatím není oficiálně uznána klinickými odbornými společnostmi. Cílem této práce je shrnout nejnovější poznatky o této souvislosti.

1 Inzulin

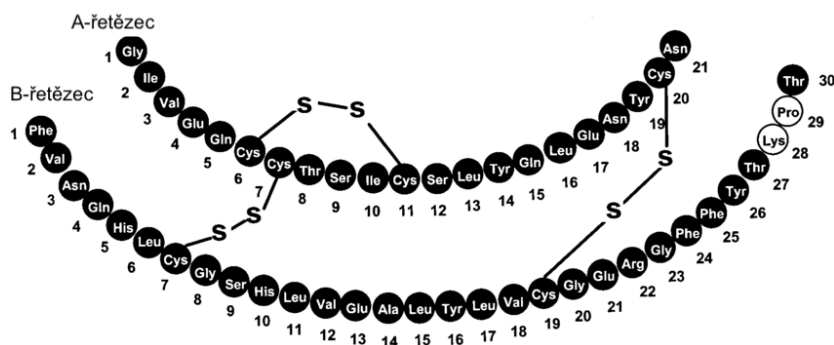
Inzulin je peptidový hormon, který je produkován beta-buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Je to klíčový regulátor metabolismu, který je tvořen ve formě proinzulinu, ze kterého po odštěpení částí řetězce vzniká inzulin a C-peptid. C-peptid je biologicky inaktivní, ale je výborným laboratorním ukazatelem intenzity sekrece inzulinu díky delšímu poločasu odbourávání. Inzulin stimuluje využívání glukózy v játrech, svalech a tukové tkáni (Dastych a Breinek 2015).

V roce 1889 němečtí vědci Joseph von Mering a Oskar Minkowski zjistili díky své práci se zvířaty, že úplná pankreatomie vedla k rozvoji těžkého diabetu. Předpokládali, že je za to zodpovědná látka produkovaná pankreatem (Wilcox 2005). Další vědci tuto hypotézu rozvedli a v roce 1893 francouzský fyziolog Edouard Laguesse poprvé zmínil, že zdrojem antidiabetického hormonu by mohly být Langerhansovy ostrůvky, což na počátku 20. století dokázal experimentálně ruský patolog Leonid Sobolev. Název „inzulin“ pro antidiabetický hormon navrhl v roce 1909 Belgičan Jean de Meyer (insula = latinsky ostrov) (Houdek 2012). Po dlouholetých pokusech několika vědců byl inzulin konečně v roce 1921 izolován a purifikován. V květnu 1921 zahájil torontský chirurg Frederock Banting za pomoci svého studenta medicíny Charlese Besta a pod dohledem vedoucího Fyziologického ústavu univerzity v Torontu a odborníka přes pankreas Johna McLeoda, pokusy na psech (Wilcox 2005). Banting psům podvazoval vývody pankreatu a po 6-8 týdnech atrofovaný zbytek pankreatu vyjmul, rozmělnil a extrahoval a čistil tak dlouho, dokud nedostal čistou tekutinu. S Bestem takto během pár měsíců odoperovali stovky psů, provedli tisíce odběrů krve i moči a vše analyzovali jen ve dvou lidech. Na konci července 1921 poprvé podali výtažek diabetickému psovi a zanedlouho Best potvrdil, že došlo ke snížení glykémie. Bohužel na záchranu jednoho psa byly potřeba slinivky dalších dvou. Banting ale objevil článek, kde psali, že novorozenci mají více ostrůvků v poměru k buňkám exokrinního pankreatu. Věděl, že krávy na porážce bývají často březí, proto spolu s Bestem donesli z jatek devět slinivek telecích plodů a v srpnu provedli rozhodující pokus. Po návratu McLeoda v září dostali dalšího pomocníka a více prostoru na univerzitě. Dále inzulin čistili, nakonec ho vyzkoušeli sami na sobě a v lednu 1922 ho podali prvnímu lidskému pacientovi, kterým byl čtrnáctiletý chlapec v diabetickém kómatu. Chlapec se z kómatu probрал a 13 let poté zemřel na zápal plic (Houdek 2012). Poté v květnu 1923 byla aktivní složka pojmenována inzulin a výsledky experimentů byly předloženy Asociaci amerických lékařů. Mezinárodní americká farmaceutická společnost Eli Lilly následně zahájila výrobu prasečího inzulinu, zlepšila čištění pomocí izoelektrického srážení a začátkem roku

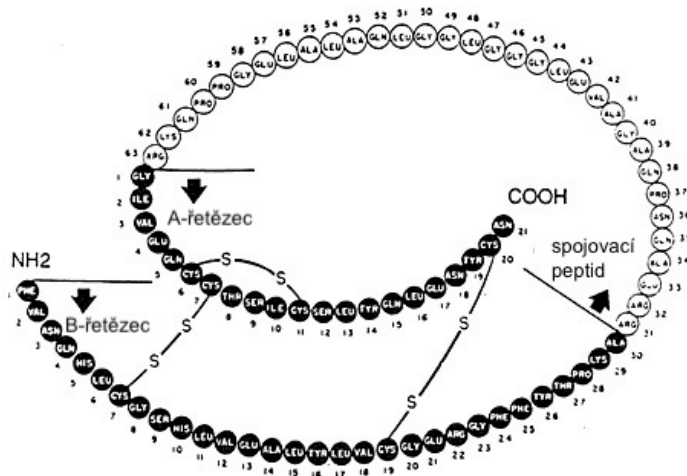
1923 začala vyrábět dostatečné množství léku pro komerční účely (Wilcox 2005). Na jaře 1923 se inzulin objevil na trhu. Český internista Josef Charvát v roce 1925 použil inzulin jako „katalyzátor“ výživy při nediabetických stavech slabosti a vyčerpání. Tento objev byl na začátku tohoto tisíciletí zneužit jako forma dopingů (Houdek 2012).

1.1 Struktura

Inzulin (obrázek 1) v krvi cirkuluje a váže se na svůj receptor jako monomer, ale v mikromolárních koncentracích tvoří dimery a v přítomnosti iontů zinku se dále spojuje na hexamery. Samotný inzulinový monomer se skládá ze dvou řetězců A a B, spojených disulfidovými můstky a obsahujících 51 aminokyselin (AMK). Řetězec A obsahuje 21 aminokyselin a má N-koncovou šroubovici A1-A8, spojenou s antiparalelní C-koncovou šroubovicí A12-A20. Řetězec B je složen z 30 AMK a má centrální helikální segment mezi zbytky B9 a B19, ze kterého se rozkládají N- a C-konce jako vlákna. Tyto řetězce jsou spojeny dvěma disulfidovými vazbami, A7-B7 a A20-B19, které spojují N- a C-koncové šroubovice řetězce A s centrální šroubovicí řetězce B. Struktury konců monomeru a hexameru jsou v podstatě stejné. V proinzulinu (obrázek 2) spojuje spojovací peptid N-konec A řetězce s C-koncem řetězce B (Dodson a Steiner 1998).



Obrázek 1: Struktura inzulinu, převzato z: (Bowsher et al. 1999)



Obrázek 2: Struktura proinzulinu, převzato z: (Dağaşan 2021)

Inzulin je kódován v krátkém raménku chromozomu 11 a syntetizován v β -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu jako prekurzor – proinzulin. Proinzulin se syntetizuje jako pre-proinzulin v ribozomech hrubého endoplazmatického retikula z mRNA, který je tvořen sekvenční syntézou signálního peptidu řetězce B, spojovacího C-peptidu a řetězce A se 110 AMK. Odstraněním signálního peptidu vzniká proinzulin a ten získává svou trojrozměrnou strukturu v endoplazmatickém retikulu (ER). Proinzulin je přenášen pomocí sekrečních váčků z hrubého ER do Golgiho aparátu (GA), které obsahuje hodně zinku a vápníku, což napomáhá tvorbě rozpustných hexamerů proinzulinu, které obsahují zinek. Zatímco se z GA tvoří nezralé skladovací vezikuly, enzymy asociované s membránou štěpí proinzulin na inzulin a C-peptid. Místa štěpení na N-konci řetězce A a C-konci řetězce B jsou přibližně stejně exponovaná v hexameru jako v monomeru, i když jsou méně flexibilní. Hexamery, které tvoří inzulin jsou nerozpustné a výhodou jejich zadržování je tvar zploštělého sféroidu díky šesti molekulám inzulinu, což napomáhá tvorbě chemicky stabilních krystalů při pH 5,5. Po vyloučení zralých granul do oběhu exocytózou, se uvolní stejný molární poměr inzulinu a C-peptidu. Sekrece inzulinu z buněk Langerhansových ostrůvků do portální žíly má charakteristický pulzní charakter, což odráží koordinovanou sekreci z milionů buněk ostrůvků. Při reakci na podnět jako je glukóza, je sekrece inzulinu dvoufázová. Nejprve nastane rychlá fáze sekrece inzulinu, po které následuje méně intenzivní, ale trvalejší fáze uvolňování hormonu (Wilcox 2005).

1.2 Funkce

Mezi fyziologické funkce inzulinu patří regulace hladiny glukózy v krvi, regulace metabolismu tuků (zvyšuje syntézu triacylglycerolů (TAG) v játrech, podporuje jejich ukládání v tukové tkáni do zásoby a brání jejich zpětnému odbourávání), bílkovin (usnadňuje vstup AMK do buněk, napomáhá k navození anabolismu – převaze syntézy bílkovin nad jejich degradací), minerálů (zvyšuje vstup draslíku do buněk přes buněčnou membránu) i vody. Hypoglykémie sekreci inzulinu z pankreatu inhibuje, naopak při hyperglykémii se jeho sekrece zvyšuje. Inzulin snižuje hladinu glukózy pomocí těchto mechanismů: zvyšuje propustnost buněčné membrány pro glukózu ve svalové a tukové tkáni, kde se nachází GLUT4 transportéry, které jsou zodpovědné za vstup glukózy do buněk; zvyšuje vychytávání glukózy a její přeměnu na zásobní škrob glykogen a triglyceridy v játrech; blokuje odbourávání jaterního glykogenu na glukózu a omezuje glukoneogenezi v játrech. Inzulin podporuje tvorbu zásoby energie pomocí ukládání glukózy ve formě glykogenu v játrech a svalových buňkách, a také inhibuje glykogenolýzu v játrech, což dále podporuje ukládání glukózy ve formě glykogenu. Co se tuků týče, tak potlačuje lipolýzu neboli rozklad tuků na mastné kyseliny (MK) a glycerol, čímž

omezuje uvolňování MK z tukových zásob a jejich hromadění v krvi. Současně podporuje lipogenezi, tvorbu lipidů z nadbytečné glukózy, což vede k ukládání tuků tudíž i k nárůstu tělesné hmotnosti. Zároveň stimuluje syntézu bílkovin v buňkách nezbytnou pro růst, opravu a regeneraci buněk a tkání v těle, čímž zvyšuje příjem a využití AMK (Wilcox 2005).

1.3 Sekrece a její poruchy

Sekrece může být ovlivněna změnami v syntéze při transkripci, translaci, posttranslačních modifikacích v GA nebo faktory ovlivňujícími uvolňování inzulínu ze sekrečních granúl. K dlouhodobějším modifikacím může dojít při diferenciaci β -buněk. Zvýšená hladina glukózy vyvolává první fázi sekrece inzulínu jeho uvolněním ze sekrečních granúl v β -buňce. Glukóza má největší vliv na biosyntézu a sekreci inzulínu, ale existují i další faktory jako jsou AMK, MK, acetylcholin, hypofyzární adenylátcyklázu aktivující polypeptid (PACAP), glukóza-dependentní inzulínotropní polypeptid (GIP), glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) a několik dalších agonistů, které i společně v kombinaci ovlivňují tyto procesy (Wilcox 2005).

Vstup glukózy do β -buňky pomocí GLUT-2 transportéru je monitorován glukokinázou, která fosforyluje glukózu na glukóza-6-fosfát a následně v průběhu glykolýzy vzniká ATP. Zavření K^+ -ATP-dependentních kanálů má za následek membránovou depolarizaci a aktivaci napěťově řízených vápníkových kanálů, což vede ke zvýšení intracelulární koncentrace vápníkových iontů a to spouští pulzační sekreci inzulínu. Tato odpověď se zesiluje K^+ -ATP kanál dependentní dráhou nezávislou na Ca^{2+} . Dalšími mediátory uvolňování inzulínu je aktivace fosfolipáz a proteinkinázy C (např. acetylcholinem) a stimulace aktivity adenylátcyklázy a aktivace proteinkinázy A buněk P, která potencuje sekreci inzulínu. Tento mechanismus je aktivován gastrointestinálními hormony (vazoaktivním střevním peptidem, PACAP, GLP-1 a GIP). Tyto faktory hrají také roli ve druhé fázi glukózou zprostředkované sekrece inzulínu po doplnění sekrečních granúl translokovaných z rezervních zásob (Wilcox 2005). Dalšími mediátory uvolňování inzulínu jsou nenutriční sekretagogy, které mohou působit prostřednictvím nervových stimulů, jako jsou cholinergní a adrenergní dráhy, nebo prostřednictvím peptidových hormonů.

1.4 Inzulin v mozku

Dříve bylo na mozek nahlíženo jako na orán necitlivý na inzulin. To se změnilo poté, co byly objeveny receptory pro tento hormon v některých částech centrálního nervového systému (CNS) a dnes je inzulin považován za jeden z klíčových neuropeptidů (Stockhorst et al. 2004). Inzulínové receptory jsou všudypřítomné v celém mozku, ale jejich exprese je vyšší v určitých

oblastech, jako je mozeček, hipokampus, amygdala, mozková kůra a především hypotalamus. Jsou to oblasti důležité pro neurální vývoj, glukoregulaci, regulaci příjmu potravy, regulaci hmotnosti a kognitivní funkce (pozornost, exekutivní funkce, paměť, učení) a jsou porušeny u řady neurologických onemocnění. Samotný receptor se primárně nachází v plazmatické membráně a je složen z dimerů s podjednotkami alfa a beta (Milstein a Ferris 2021). Neurony a gliové buňky jako astrocyty, exprimují různé izoformy a podjednotky inzulínového receptoru. Neurony exprimují izoformu IR-A, bez exonu 11, zatímco gliové buňky převážně exprimují IR-B, který obsahuje exon 11. Tím se odlišují od periferních tkání, které exprimují převážně IR-B formu. Na rozdíl od mozku, jsou struktury exprese izoform IR alfa na periférii do určité míry závislé více na tkáni než na typu buněk (Milstein a Ferris 2021).

Předpokládá se, že inzulín působí jako neuropeptid, který se podílí na vnímání sytosti, regulaci chuti k jídlu, čichu, paměti a kognitivních funkcích. Může být aktivně transportován z krevního řečiště nebo lokálně syntetizován. Zdá se, že také působí prostřednictvím jiných neurotransmiterů a peptidů regulujících příjem potravy. Existuje možnost, že syndromy spojené s inzulínovou rezistencí na periférii, jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu (DM2), mohou být také spojeny s inzulínovou rezistencí mozku, s dysregulací chuti k jídlu a tělesné hmotnosti (Wilcox 2005).

U zdravých osob je účinek inzulínové stimulace glukozového metabolismu v mozku maximální v období nalačno. Inzulín prochází hemato-encefalickou bariérou (HEB) specifickým transportním systémem a zvyšuje tak řadu metabolických funkcí v CNS. Je transportován pomocí inzulín receptor-specifického, vezikulami zprostředkovaného transportního procesu v mozkových endotelových buňkách. Vše nasvědčuje tomu, že během evoluce došlo k divergenci na dvě samostatné a na sobě nezávislé cesty působení inzulínu – cesta do periferie a cesta do CNS (Milstein a Ferris 2021). Neexistuje dostatek údajů poukazujících na to, že lidský mozek produkuje a vylučuje velká množství inzulínu lokálně, proto se má za to, že většina inzulínu nalezeného v mozku pochází ze slinivky břišní (Heni et al. 2014). Aby toto bylo možné, transport inzulínu z krve do mozku musí probíhat přes hemato-encefalickou bariéru a/nebo přes hemato-cerebrospinální tekutiny (CSF). Koncentrace inzulínu v CSF jsou velmi nízké a vrcholí na mnohem nižších úrovních, než jsou hladiny plazmatického inzulínu. Skutečnost, že je inzulín 51-aminokyselinový peptid naznačuje, že jeho transport do mozku neprobíhá difuzí, ale aktivním transportem, který nebyl zcela objasněn, ale studie používající radioaktivně značený inzulín zjistily, že se rychle zobrazuje v endoteliálních buňkách, které ho mohou vychytávat. Inzulín může být také transportován přes cirkumventrikální orgány, jako je eminentia mediana (v hypotalamu), kde jsou fenestrovány cévy HEB. Zde může být inzulín

převeden do CSF nebo interagovat se specializovanými epedymálními buňkami nazývanými tancyty, které usnadňují receptorem zprostředkovanou endocytózu inzulinu pro transport do neuronů v hypotalamu (Gray a Barrett 2018). Na rozdíl od periferních tkání je vstup glukózy do buněk v CNS na inzulinu nezávislý. Ve většině případů je hladina glukózy v CNS alespoň dvakrát vyšší v periferní krvi, než v mozковém intersticiu a cerebrospinální tekutině. Na využívání glukózy v CNS se podílejí glukozové transportéry – GLUT-1 (v astrocytech), GLUT-3 (v neuronech) a GLUT-5 (v mikroglíích). Je zajímavé, že inzulin necitlivý transportér GLUT-2, který byl prokázán v pankreatu a je hlavním transportérem i v játrech, byl objeven i v hypotalamu, což by mohlo znamenat, že tento transportér hraje důležitou roli v reakci CNS na hypoglykémii (Milstein a Ferris 2021).

Pozornost vyžaduje skutečnost, že inzulin v mozku ovlivňuje riziko Alzheimerovy demence (AD). Rizikem je deficience inzulinu, nikoli hyperinzulinémie. Zatímco máme opakovaně dokumentované zvýšení inzulinémie a inzulinovou rezistenci v periferních tkáních jako riziko Alzheimerovy choroby. V oblasti sledování účinků inzulinu v CNS se několikrát již objevil nový pojem – diabetes mellitus 3. typu (DM3) – inzulinová rezistence v mozku (Milstein a Ferris 2021).

1.5 Poruchy činnosti β -buněk pankreatu

Zvýšená sekrece inzulinu je celkem vzácný stav způsobený inzulinomem (nádorem β -buněk). Funkční tumory β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu jsou většinou benigní tumory produkující inzulin. Tumory mohou být jednotlivé i mnohočetné. Produkce inzulinu tumorem je nezávislá na supresních účincích hypoglyémie. Dochází k hypoglykémii, která se projevuje atakami slabosti, pocením, pocitem hladu, studenou a mokrou kůží (glykémie pod 3,3 mmol/l) a ke zvýšení koncentrace cirkulujících ketacholaminů a neuroglykopenii. Při vyšším poklesu glykémie (pod 2,8 mmol/l) dochází k poruše vědomí i k bezvědomí, jehož příčinou je nedostatečné zásobení mozkových buněk glukózou. Snížená sekrece inzulinu nebo inzulinová rezistence se projevuje hyperglykemií (nad 5,6 mmol/l), kterou se budu dále zabývat v kapitole věnované diabetu.

1.6 Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence se ve většině případu projevuje na buněčné úrovni prostřednictvím post-receptorových defektů v inzulinové signalizaci. Možné mechanismy zahrnují down-regulaci, deficity nebo genetické polymorfismy tyrosinové fosforylace inzulinového receptoru, nebo mohou zahrnovat abnormality funkce GLUT4. inzulin dependentní tkáně jsou hlavně svaly a tuková tkáň. Působení inzulinu je však pleotropní a široké, stejně tak i projevy

inzulinové rezistence a související kompenzační hyperinzulinémie. Syndrom inzulinové rezistence popisuje shluk abnormalit, které se vyskytují častěji u jedinců rezistentních na inzulin. Patří sem porušená glukózová tolerance, dyslipidémie, endoteliální dysfunkce a zvýšené prokoagulační faktory, hemodynamické změny, zvýšené zánětlivé markery, abnormální metabolismus kyseliny močové, zvýšená sekrece ovariálního testosteronu a poruchy dýchání ve spánku. Klinické syndromy spojované s inzulinovou rezistencí jsou DM2, kardiovaskulární onemocnění, esenciální hypertenze, nealkoholové ztučnění jater, syndrom polycystických ovarií, spánková apnoe a určité formy rakoviny (Wilcox 2005).

2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus neboli cukrovka, je metabolické onemocnění, při kterém neprobíhá správně přeměna cukrů v těle, a také je narušen metabolismus tuků, bílkovin, minerálních látek i vody. Onemocnění je charakterizováno hyperglykemií, která nastává díky poruše sekrece inzulinu, účinku inzulinu nebo kombinací obojího. V organismu má základní fyziologický význam glukóza, která je zapojena do metabolických pochodů a z níž vznikají další sacharidy včetně zásobního glykogenu. Glukóza je důležitým energetickým substrátem pro zajištění funkce řady orgánů či tkání a její nedostatek vede k nutnosti získat energii z jiných zdrojů, např. z volných MK. V klinické praxi se vyskytují dva syndromy vycházející z dysregulace glukózy – hypoglykémie a hyperglykémie (Zima 2013).

Hypoglykémie je charakterizována snížením glykémie pod dolní hranici referenčního rozpětí zdravé populace, která je nejčastěji 3,6 mmol/l. Při těchto hodnotách však ne pokaždé bývají přítomny i klinické příznaky – ty se většinou dostavují až při glykémii 2,8 mmol/l a nižší. Při opakovaných hypoglykemických příhodách se dostavuje fenomén nerozpoznání hypoglykémie, při kterém si pacient uvědomí hypoglykémii až při hodnotách nižších než obvykle. Klinicky se hypoglykemie projevuje příznaky autonomní hyperaktivity (tachykardie, palpitace, třes, hlad, pocení) a příznaky neuroglykopenie (spavost, zmatenost, rozmazané vidění, diplopie, poruchy chování a myšlení, křeče, poruchy vědomí až kóma). Alfa-buňky pankreatu se aktivují ke zvýšené sekreci glukagonu již při glykémii kolem 3,8 mmol/l. Pokud klesne glykémie na hodnoty 3,0 až 3,5 mmol/l, aktivuje se dřeň nadledvin (sekrece katecholaminů). Pokles glykémie pod 3,0 mmol/l stimuluje sekreci růstového hormonu a kortizolu, poté se objevují neuroglykopenické příznaky. Hypoglykémie může být také způsobena vysokou dávkou inzulinu nebo jiného léku pro léčbu diabetu, stresem, velkou fyzickou námahou nebo pitím alkoholu (Zima 2013).

Hyperglykémie, podobně jako hypoglykémie, je definována laboratorní hodnotou, která je vyšší než horní hranice referenčních hodnot u zdravých osob. Na rozdíl od hypoglykémie je třeba ji definovat nalačno a postprandiálně. Glykémie nalačno je u zdravé populace do 6,0 mmol/l a pro diagnózu diabetes mellitus je stanovena glykémie nalačno na hodnoty vyšší než 7,0 mmol/l. Postprandiální glykémie může být stanovena 1 hodinu po jídle nebo v rámci orálního glukózového tolerančního testu (OGTT). V současné době se poruchy homeostázy glukózy rozlišují na diabetes mellitus a hraniční poruchy homeostázy glukózy, ke kterým patří hraniční glykémie nalačno a porušená glukózová tolerance (Zima 2013).

DM se dále rozlišuje na DM 1. a 2. typu, gestační DM, diabetes vyvolaný léky nebo monogenně podmíněná forma DM (MODY). Chronická diabetická hyperglykémie souvisí s dlouhodobým poškozením, dysfunkcí a selháním různých orgánů, hlavně ledvin, očí, srdce, krevních cév a nervů (American Diabetes Association 2010).

Základem abnormalit v metabolismu sacharidů, tuků a bílkovin u diabetiků je nedostatečné působení inzulínu na cílové tkáně. Mezi dlouhodobé komplikace diabetu patří retinopatie s potenciální ztrátou zraku, nefropatie vedoucí k selhání ledvin, periferní neuropatie s rizikem vzniku vředů na nohou, amputací a Charcotových kloubů a autonomní neuropatie způsobující gastrointestinální, genitourinární a kardiovaskulární symptomy a sexuální dysfunkci. Diabetologičtí pacienti mají zvýšený výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních, periferních arteriálních a cerebrovaskulárních onemocnění. Většina případů diabetu spadá pod dvě široké etiopatologické kategorie. V jedné kategorii, diabetes mellitus 1. typu (DM1), je příčinou absolutní nedostatek sekrece inzulínu. V druhé, mnohem častější kategorii, diabetes mellitus 2. typu, je příčinou kombinace rezistence na působení inzulínu a nedostatečné kompenzační reakce sekrece inzulínu (American Diabetes Association 2010).

2.1 Diabetes mellitus 1. typu

Jedná se o imunitně podmíněný diabetes, který postihuje pouze 5-10 % diabetiků. Onemocnění je charakteristické autoimunitní destrukcí β -buněk, která vede k absolutnímu nedostatku inzulínu, což podmiňuje nutnost jeho substituce. Osoby se zvýšeným rizikem rozvoje tohoto typu mohou být často identifikovány sérologickým průkazem autoprotilátek (GAD-proti dekarboxyláze kyseliny glutamové, ICA-proti buňkám Langerhansových ostrůvků). (Fowler 2010) Tento typ diabetu má silné HLA asociace s vazbou na geny DQA a DQB a je ovlivněn DRB geny. Tyto alely HLA-DR/DG mohou být predisponující nebo ochranné. Běžně se vyskytuje v dětství a dospívání, ale může se objevit v jakémkoli věku, dokonce i po 80. nebo 90. roce života (American Diabetes Association 2010).

Rychlost destrukce β -buněk je různá, u některých jedinců rychlejší (kojenci, děti) než u jiných (dospělí). Někteří pacienti, hlavně děti a adolescenti, mohou mít jako první projev onemocnění ketoacidózu. Jiní mají mírou hyperglykémii nalačno, která se může rychle změnit na těžkou hyperglykémii a/nebo ketoacidózu v přítomnosti infekce nebo jiného stresu. Obzvláště dospělí si mohou po mnoho let zachovat zbytkovou funkci β -buněk, která je dostatečná k prevenci ketoacidózy. Tito jedinci se nakonec stanou závislými na substanci inzulínu a jsou ohroženi ketoacidózou. V posledním stádiu onemocnění je sekrece inzulínu malá až žádná, což se projevuje nízkými nebo nedetekovatelnými hladinami C-peptidu v plazmě (American Diabetes Association 2010).

Autoimunitní destrukce β -buněk má mnohočetné genetické predispozice a také souvisí s faktory prostředí, které stále nejsou dobře definovány. Pacienti s tímto typem diabetu jsou více náchylní k dalším autoimunitním poruchám jako je Gravesova choroba (nadměrná funkce štítné žlázy), Addisonova choroba (porucha kůry nadledvin – snížení tvorby jejích hormonů), Hashimotova tyreoiditida (zánět štítné žlázy), vitiligo (kožní onemocnění, ztráta melanocytů), autoimunitní hepatitida (chronický zánět jater), myastenia gravis (porucha přenosu vzruchu mezi nervem a svalem – slabost kosterních svalů), perniciózní anémie (snižování počtu erytrocytů a jejich zvětšování) nebo celiakální sprue (glutenová intolerance) (American Diabetes Association 2010).

2.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je charakterizován kombinací tkáňové inzulínové rezistence a porušené sekrece inzulínu, přičemž kvantitativně podíl obou poruch může být rozdílný. Stupeň hyperglykémie může být dostatečný k tomu, aby způsobil patologické a funkční změny v různých cílových tkáních, ale bez klinických příznaků přítomen po dlouhou dobu. Během tohoto asymptomatického období je možné prokázat abnormality v metabolismu sacharidů měřením plazmatické glukózy nalačno nebo prostřednictvím OGTT. Takoví pacienti jsou přesto vystaveni zvýšenému riziku makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Tato forma diabetu představuje 90-95 % diabetiků. Většina těchto pacientů je obézní a obezita sama o sobě způsobuje určitou inzulínovou rezistenci. Pacienti, kteří nejsou obézní podle běžných tradičních váhových kritérií, mohou mít zvýšené procento tělesného tuku distribuovaného převážně v oblasti břicha. Tato forma diabetu může zůstat nedagnostikována po mnoho let, protože hyperglykémie se vyvíjí postupně a v dřívějších stádiích není často tak závažná, aby pacient zaznamenal příznaky a vyhledal odborníka. Takovíto pacienti jsou vystaveni velkému riziku makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Ketoacidóza vzniká spontánně u tohoto typu jen zřídka a obvykle se spojením se stresem z jiné nemoci jako je například

infekce (American Diabetes Association 2010). Terapie diabetu 2. typu se značně liší od léčby diabetu 1. typu. Většina pacientů s touto formou diabetu je klinicky obézní a cvičení a hubnutí vedou ke zlepšení stavu onemocnění a u některých jedinců dokonce ke klinické remisi. Farmakoterapie zaměřené na zvýšení citlivosti na inzulín a zvýšení produkce inzulínu β -buňkami jsou užitečné u 2. typu, ale ne u diabetu 1. typu. Na rozdíl od diabetu 1. typu existuje silná genetická predispozice k rozvoji diabetu 2. typu a přítomnost několika členů rodiny s diabetem 2. typu naznačuje diagnózu (Fowler 2010).

2.3 Další typy diabetu

American Diabetes Association rozpoznává více než 56 specifických typů diabetu (Fowler 2010). Gestační diabetes byl mnoho let definován jako jakýkoli stupeň glukózové intolerance s nástupem nebo prvním rozpoznáním během těhotenství. Přesto, že většina případů vymizí porodem, definice platila i když stav přetrvával po těhotenství nebo ne. Vzhledem ke zvýšenému počtu žen s DM2 v plodném věku, zůstával velký počet žen s DM2 nediodagnostikován. Přibližně 7 % všech těhotenství je komplikováno gestačním diabetem. Mnoho léků, které mohou narušit sekreci inzulínu, nemusí samy o sobě způsobit diabetes, ale u jedinců s inzulínovou rezistencí mohou DM urychlit. Jiné léky mohou narušit působení inzulínu – např. kyselina nikotinová nebo glukokortikoidy (American Diabetes Association 2010)

2.4 Diagnostika a prevalence

Diabetes je jednou z celosvětově nejrozšířenějších nemocí a jeho prevalence stále roste. K roku 2021 bylo na celém světě evidováno 537 milionů lidí s cukrovkou (International Diabetes Federation 2021). Po desetiletí byla diagnostika diabetu založena na stanovení plazmatické glukózy nalačno (FPG z anglického fasting plasma glucose) nebo orálním glukozovým tolerančním testem. V roce 1997 první experimentální výbor pro diagnostiku a klasifikaci DM revidoval diagnostická kritéria, přičemž použil pozorovanou souvislost mezi hladinami FPG a přítomností retinopatie jako klíčového faktoru pro identifikaci prahové hladiny glukózy. Výbor zkoumal data ze tří epidemiologických studií, které hodnotily retinopatii pomocí fotografie očního pozadí nebo přímou oftalmoskopií a měřily glykémii jako FPG, OGTT a A1C (HbA1C – glykovaný hemoglobin). Tyto studie prokázaly glykemické hladiny, pod kterými byla retinopatie málo rozšířená a nad kterými se prevalence retinopatie zvyšovala lineárním způsobem. Glykemické hodnoty, nad kterými se retinopatie začala zvyšovat byly mezi populacemi podobné. Tyto analýzy pomohly objasnit nové diagnostické mezní hodnoty $\geq 7,0$ mmol/l pro FPG a potvrdily dlouhodobou diagnostickou dvou hodinovou hodnotu PG $\geq 11,1$ mmol/l (American Diabetes Association 2010).

Glykovaný hemoglobin je široce používaný marker chronické glykémie, pomocí kterého lze zjistit průměrné hladiny glukózy v krvi během 2-3 měsíců. Test hraje klíčovou roli v léčbě pacienta s diabetem, protože dobře koreluje jak s mikrovaskulárními, tak v menší míře makrovaskulárními komplikacemi a je široce používán jako standardní biomarker pro adekvátnost glykemické léčby. Diagnostický limit A1C 6,5% je spojen s inflexním bodem pro prevalenci retinopatie, stejně jako diagnostické prahy pro FPG a OGTT. A1C má oproti FPG několik výhod, včetně pohodlí pacienta, protože není vyžadován odběr krve nalačno, méně kolísání hladiny v období stresu a nemoci nebo větší preanalytickou stabilitu. Tyto výhody jsou však vyváženy vyšší cenou, omezenou dostupností v určitých oblastech rozvojového světa a neúplnou korelací mezi A1C a průměrnou hladinou glukózy u určitých jedinců. A1C může být zavádějící u pacientů s určitými formami anémie a hemoglobinopatií. U pacientů s hemoglobinopatií, ale normálním obratem krvinek jako je srpkovitá anémie, by se měl test použít bez interference abnormálních hemoglobinů. Při stavech s abnormálním počtem červených krvinek, jako je anémie z hemolýzy nebo nedostatku železa, musí diagnostika DM používat výhradně kritéria glukózy (Shimazaki et al. 2007).

2.5 Komplikace diabetu

Chronická hyperglykémie diabetu je spojená s dlouhodobým poškozením, dysfunkcí a selháním různých orgánů, hlavně očí, ledvin, nervů, srdce a krevních cév. Mezi příznaky hyperglykémie patří polyurie, polydipsie, ztráta hmotnosti, polyfagie, rozmazané vidění, náchylnost k infekcím a zhoršení růstu. Akutní, život ohrožující důsledky nekontrolovaného diabetu jsou hyperglykémie s ketoacidózou nebo neketogenní hyperosmolární syndrom. (American Diabetes Association 2010).

Trvale zvýšené hladiny glukózy v krvi iniciují a urychlují neenzymatické glykace, což vede k tvorbě pokročilých produktů glykace (AGEs). AGEs hrají klíčovou roli v patofyziologii diabetických komplikací prostřednictvím interakcí s buněčnými receptory, zejména receptorem pro AGEs (RAGE), což vyvolává oxidační stres a zánět. Akumulace AGE může probíhat prostřednictvím endogenních nebo exogenních zdrojů. Exogenní AGE jsou obsaženy v mnoha potravinách a významně přispívají k jejich tělesné zásobě. AGE se klasifikují na proteiny vázané, na peptidy vázané nebo volné AGE, a to předpovídá jejich rychlost absorpce nebo přesně určuje potenciální transportéry. V závislosti na chemických vlastnostech AGEs v potravě je pouze 10–30 % přijatých AGE absorbováno do systémové cirkulace. Mechanismus gastrointestinálního metabolismu a absorpce AGEs pocházejících z potravy není dosud plně objasněn. Nejvíce však závisí na molekulové hmotnosti produktů hydrolýzy proteinů a typu požadovaných peptidových transportérů. Neabsorbované AGEs, které jsou dodávány

do tlustého střeva, mohou ovlivnit homeostázu střevní mikroflóry a vyvolat zánětlivou odpověď, která modifikuje integritu střeva. Tato lokální zánětlivá odpověď je spojena se zvýšenými systémovými zánětlivými cytokiny odpovědnými za zhoršenou regulaci glukózy. Převažujícím procesem tvorby AGE je komplexní vícestupňový glykační proces – Maillardova reakce, která se urychluje při hyperglykemických stavech, jako je diabetes mellitus. Reakce vytváří vysoce reaktivní intermediární karbonylové prekurzory AGE. Na patofyziologii diabetu vyvolané AGE se podílejí dva procesy. AGE uplatňují své škodlivé účinky buď přímo zachycením a zesílením proteinů, nebo nepřímo vazbou na buněčný povrchový receptor. AGE mohou modulovat buněčné funkce prostřednictvím vazby s Toll-like receptory, scavenger receptory, receptory spojenými s G-proteiny, a receptory pro rozpoznávání vzorů. Z nich nejdůležitějším buněčným povrchovým receptorem pro AGE je receptor pro pokročilé produkty glykace (RAGE). Jedním z nejdůležitějších rysů receptoru je schopnost vázat mnoho ligandů. Lidský gen RAGE se nachází na 6.chromozomu v blízkosti hlavního histokompatibilního komplexu III (MHC III. třídy), což ukazuje na jeho zapojení do imunitních odpovědí. AGEs negativně ovlivňují imunitní systém tím, že podporují chronický zánět a oxidační stres, hlavně prostřednictvím jejich interakce s receptorem RAGE. Detoxikační mechanismy těla hrají klíčovou roli v zmírnění těchto účinků a posílení těchto drah může nabídnout terapeutické výhody (Khalid et al. 2022).

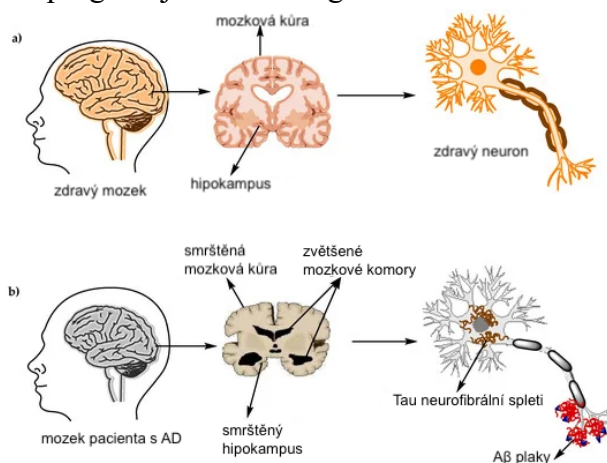
Mezi mikrovaskulární komplikace patří například onemocnění ledvin jako je diabetická nefropatie, což je snížená funkce ledvin v důsledku hyperglykémie, často se vyskytující s albuminurií. Diabetici mohou mít i nespecifické onemocnění ledvin, kdy je snížení funkce ledvin způsobené faktory nepřímo souvisejícími s diabetem – hypertenze, obezita nebo dyslipidémie. Dysfunkce ledvin je obvykle primárně diagnostikovaná pomocí zvýšeného albuminu v moči a snížené glomerulární filtrace. Dalším mikrovaskulární komplikací u diabetu je retinopatie. Poškození krevních cév v sítnici, které může být vyvoláno hyperglykemií, může vést ke krvácení, odchlípení sítnice i slepotě. Retinopatie je nejčastější komplikací diabetu a je hlavní příčinou slepoty u dospělých v USA a Anglii. Je spojena s trváním diabetu, věkem, hladinami HbA1c, krevním tlakem a proteinurií. Neuropatie je velmi bolestivá komplikace a pacienti s ní mají 15-25% celoživotní riziko ulcerací na nohou a 15krát zvýšené riziko amputace dolních končetin oproti lidem bez diabetu. Neuropatie postihuje asi 30 % jedinců s diabetem a je to jedna z nejméně prozkoumaných komplikací, protože se obtížně přímo a přesně měří a léčba pokrývá jen prevenci kontroly glykémie a pomoc od bolesti a symptomů (Cole a Florez 2020).

K makrovaskulárním komplikacím patří kardiovaskulární onemocnění – ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozková příhoda a jiné. Diabetičtí pacienti mají dvakrát až desetkrát zvýšené riziko kardiovaskulární příhody oproti jedincům bez diabetu. Mezi rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků patří přítomnost mikrovaskulárních onemocnění, věk, pohlaví, krevní tlak, kouření, hladina cholesterolu a kontrola glykémie a glykovaného hemoglobinu (Cole a Florez 2020).

3 Alzheimerova choroba

Alzheimerova demence označuje konkrétní nástup a průběh kognitivního a funkčního poklesu spojeného s věkem, který vede až ke smrti (Soria Lopez et al. 2019). Je to nejběžnější typ demence a lze ji definovat jako pomalu progredující neurodegenerativní onemocnění

charakterizované neuritickými plaky a neurofibrálními klubky (NFK) v důsledku akumulace β -amyloidního peptidu (Breijyeh et al. 2020). Ve světě Alzheimerova demence postihuje více než 35 milionů lidí a vede ke smrti během 3 až 9 let po diagnóze (Querfurth a LaFerla 2010). Poprvé byla tato nemoc popsána Aloisem Alzheimerem v roce 1906, když popsal případ 51leté ženy



Obrázek 3: Rozdíl zdravého mozku a mozku s AD, převzato z: (Breijyeh et al. 2020)

Auguste Deter, která trpěla kognitivní poruchou, dezorientací, bludy a dalšími změnami chování. Alzheimerovo neuropatické vyšetření ukázalo difuzní atrofii mozku a zvláštní změny v kortikálních buněčných shlucích. Své zjištění popsal ve své přednášce „O zvláštním chorobném procesu mozkové kůry“. Klinická diagnostická kritéria pro AD byla modernizována v roce 1984 a dále zpřesněna v letech 2011 a 2018. S využitím nových biomarkerů lze lépe charakterizovat preklinická stádia onemocnění. Přesto, že byly kvalitativně popsány Alzheimerem v roce 1906, molekulární identity dvou definujících patologií onemocnění, β -amyloidního peptidu nalezeného v placích a hyperfosforylovaného Tau proteinu nalezeného v NFK, nebyly identifikovány až do poloviny 80. let (Soria Lopez et al. 2019).

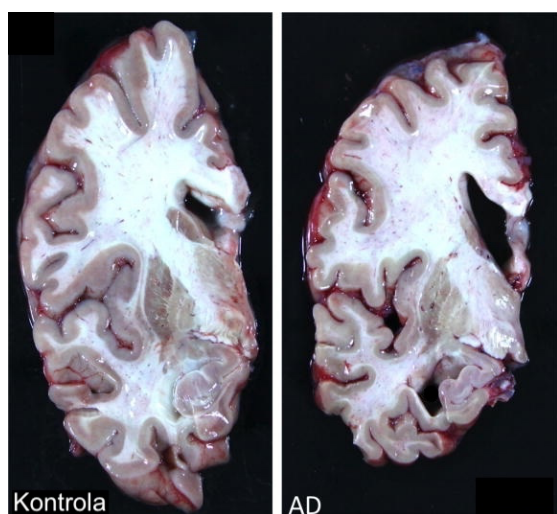
Pacient s podezřením na AD by měl podstoupit několik testů, včetně neurologického vyšetření, magnetické rezonance (MRI) mozku, laboratorních vyšetření jako je vitamin B12. Některé studie udávají souvislost nedostatku vitamínu B12 s neurologickými problémy a zvýšeným rizikem pro AD. Speciálním markerem nedostatku B12 je zvýšená hladina homocysteinu, která

může způsobit poškození mozku oxidativním stresem, zvýšením vstupu vápníku a apoptózou. Diagnostika nedostatku B12 se provádí změřením hodnoty vitamínu v séru spolu s testy krevního obrazu a sérového homocysteinu. V roce 1984 vytvořila Asociace pro Alzheimerovu chorobu a související poruchy (ADRDA) spolu s Národním institutem neurologických a komunikativních poruch a mrtvice (NINCDS) skupinu (NINCDS-ADRDA), která měla stanovit kritéria klinické diagnostiky pro AD. Tato kritéria zahrnují pravděpodobnou AD, která může být diagnostikována díky demenci, která je potvrzena neuropsychologickými testy, progresivní ztrátu paměti, zhoršení každodenní aktivity a další příznaky jako je afázie (porucha jazyka), apraxie (motorická porucha dovedností) a agnózie (ztráta vnímání). Všechny tyto příznaky mohou začít mezi 40.-90.rokem života bez jakýchkoli systémových nebo mozkových onemocnění. V roce 2011 byla aktualizována kritéria NINCDS-ADRDA Národním institutem pro stárnutí pro vyšší specifitu a citlivost v diagnostice AD. Existují dvě nové kategorie biomarkerů AD: markery mozkového amyloidu, pozitronová emisní tomografie (PET) a mozkomíšni mok a markery poškození neuronů, jako je tau mozkomíšního moku, fluorodeoxyglukóza pro metabolické aktivity a zobrazování MRI pro měření atrofie (Breijyeh et al. 2020).

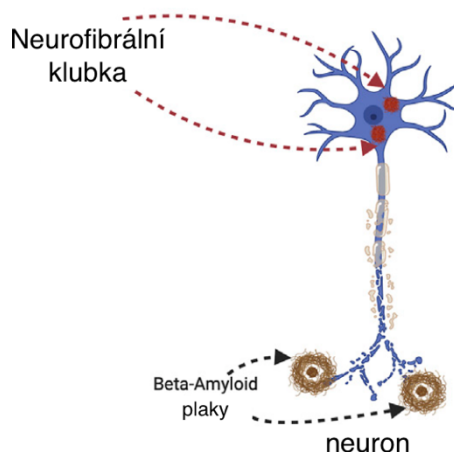
Klinické fáze Alzheimerovy choroby lze rozdělit na 4 stádia. První stádium, preklinické (presymptomatické), může trvat několik let a je charakterizováno mírnou ztrátou paměti, časnými patologickými změnami v kortexu a hipokampu bez funkčního postižení při každodenních činnostech a absencí klinických známek a symptomů AD. Mírné (rané) stádium je dalším stádiem. Zde se začínají objevovat příznaky jako jsou potíže v každodenním životě pacienta se ztrátou koncentrace a paměti, dezorientací v místě a čase, změny nálad a rozvoj deprese. Dalším stádiem je stádium střední, ve kterém se onemocnění rozšiřuje do mozkové kůry, což má za následek zvýšenou ztrátu paměti s potížemi rozpoznávat rodinu a blízké, ztrátu kontroly impulzů a potíže se čtením, psaním i mluvením. Poslední těžké (pozdní) stádium zahrnuje rozšíření onemocnění do celé oblasti kůry se závažnou akumulací neuritických plaků a neurofibrálních klubek, a to vede k progresivnímu funkčnímu a kognitivnímu poškození, kdy pacienti nejsou schopni rozpoznat své blízké a mohou být upoutáni na lůžko s obtížemi při polykání, močení, což nakonec vede k pacientově smrti (Breijyeh et al. 2020).

3.1 Neuropatologie

Existují dva typy neuropatologických změn u AD, které dokazují rozvoj onemocnění a symptomů. Prvním jsou pozitivní léze, které jsou charakterizovány akumulací neurofibrálních klubek, amyloidních plaků, dystrofických neuritů, neurospinálních vláken dalších ložisek nalezených v mozku pacienta s AD. Dalším jsou negativní léze, které se vyznačují velkou atrofií v důsledku neurální, neuropilové a synaptické ztráty. Kromě toho mohou neurodegeneraci způsobit další faktory, jako je zánět, oxidační stres a poškození cholinergních neuronů. Senilní plakety (SP) jsou extracelulární ložiska β -amyloidního proteinu ($A\beta$) v šedé



Obrázek 5: Řez zdravým mozkem (kontrola) a mozkem s AD, převzato z: (Spires-Jones a Hyman 2014)



Obrázek 4: Zobrazení NFK a $A\beta$ plaků, převzato z: (Kim et al. 2024)

hmotě mozkové s různými morfologickými formami (neuritické, difuzní) s hustým jádrem, nebo klasické a kompaktní plakety. Proteolytické štěpící enzymy jako je β -sekretáza a γ -sekretáza jsou zodpovědné za biosyntézu $A\beta$ ložisek z transmembránového amyloidního prekurzorového proteinu (APP). Tyto enzymy štěpí APP na několik aminokyselinových fragmentů – 43, 45, 46, 48, 49 a 51 AMK, které dosáhnou konečné formy $A\beta_{40}$ a $A\beta_{42}$. Existuje několik typů monomerů $A\beta$, včetně velkých a nerozpustných amyloidních fibril, které se mohou akumulovat za vzniku amyloidních plaků a rozpustných oligomerů, které se mohou šířit po celém mozku. $A\beta$ hraje hlavní roli v neurotoxicitě a neurální funkci, proto akumulace hustších plaků v hippocampu, amygdale a mozkové kůře může kromě kognitivních poruch způsobit stimulaci astrocytů a mikroglíí, poškození axonů, dendritů a ztrátu synapsí (Breijyeh et al. 2020).

NFK jsou abnormální filamenta hyperfosforylovaného proteinu Tau, která se mohou v některých stádiích kolem sebe zkroutit za vzniku párového helikálního filamenta a akumulovat se v neurální cytoplazmě, axonech a dendritech, což způsobuje ztrátu cytoskeletálních mikrotubulů a proteinů spojených s tubulinem. Tau je hlavní složkou NFK v mozcích pacientů s AD, fyziologicky se vyskytuje v neuronech, kde stabilizuje mikrotubuly

a je důležitý pro integritu cytoskeletu neuronů a zajištění axonálního transportu. Morfologická stádia NFK mohou odrážet vývoj Tau a zahrnují: fázi před zamotáním, kde se fosforylované proteiny Tau akumulují v somatodendrický kompartment bez tvorby párového helikálního filamenta; fázi zralých NFK, které se vyznačují agregací filament proteinu Tau s vytěsněním klubka a stádium stínů NFK (extracelulární klubka), které je důsledkem smrti neuronů kvůli velkému množství filamentózního proteinu Tau s částečnou rezistencí k proteolýze (Breijyeh et al. 2020). NFK lze prokázat imunohistochemicky nebo je lze impregnovat solemi stříbra a pozorovat pod mikroskopem. Synaptická plasticita ve zdravém dospělém mozku umožňuje učení a vytváření vzpomínek. V průběhu AD se synaptická plasticita mění a mnoho funkcí a mechanismů zapojených do normální plasticity je dysregulováno, což vede k dysfunkci synapse a jejímu kolapsu (Spires-Jones a Hyman 2014). Synaptické poškození v neokortexu a limbickém systému způsobuje zhoršení paměti a obecně je pozorováno v časných stádiích AD. Mechanismy synaptické ztráty zahrnují defekty v axonálním transportu, poškození mitochondrií, oxidační stres a další procesy, které mohou napomáhat akumulaci A β a Tau v synaptických místech. Tyto procesy vedou ke ztrátě dendritických trnů, presynaptických zakončení a axonální dystrofii. Synaptické proteiny (neurogranin, postsynaptický neuronální protein, visinin-like protein 1 a synaptotagmin-1) fungují jako biomarkery pro detekci ztráty synapsí a její závažnosti (Breijyeh et al. 2020).

3.2 Etiopatogeneze, rizikové faktory

Nemoc byla považována za multifaktoriální onemocnění spojené s několika rizikovými faktory, jako je rostoucí věk, genetické faktory, poranění hlavy, cévní onemocnění, infekce a faktory prostředí (těžké kovy, stopové kovy a jiné). Základní příčina patologických změn u AD je stále neznámá, ale existuje několik hypotéz, z nichž dvě jsou považovány za hlavní. Někteří věří, že zhoršení cholinergní funkce je kritickým rizikovým faktorem pro AD, zatímco jiní myslí, že změna produkce amyloidního β -proteinu a zpracování je hlavním faktorem. V současnosti však neexistuje žádná uznávaná teorie pro vysvětlení patogeneze (Breijyeh et al. 2020).

Nejdůležitějším rizikovým faktorem je věk. Mladší jedinci mají toto onemocnění jen zřídka, většina případů nastává po 65. roce života. Stárnutí je složitý a nevratný proces, ke kterému dochází na úrovni mnoha orgánů a buněčných systémů. Dochází k zmenšení objemu a hmotnosti mozku, ztrátě synapsí a zvětšení komor ve specifických oblastech doprovázené ukládáním SP a NFK. Během stárnutí může dojít ke snížení metabolismu glukózy, porušení homeostázy cholesterolu, dysfunkcí mitochondrií, depresi nebo kognitivnímu poklesu, což jsou změny probíhající i při normálním stárnutí, a to stěžuje rozlišení případů v časně fázi AD. Tuto

nemoc lze rozdělit na základě věku nástupu na AD s časným nástupem (early-onset AD) a AD s pozdím nástupem (late-onset AD). AD s časným nástupem je vzácnější forma, která se může objevit již v 30. letech života a většina těchto případů je charakteristická genetickou predispozicí, kdy má pacient více než jednoho postiženého ve více rodinných generacích. Druhá, častější forma se objevuje u lidí nad 65 let. Obě formy se mohou objevit u lidí, kteří mají rodinu s pozitivní anamnézou AD (Breijyeh et al. 2020).

Genetické faktory, které hrají hlavní roli ve vývoji AD souvisí až se 70 % případů. Většina případů s časným AD je zděděna autozomálně dominantně a mutacemi v dominantních genech jako je amyloidní prekurzorový protein (APP), presenilin-1 (PSEN1), presenilin-2 (PSEN2) a apolipoprotein E (ApoE). APP je transmembránový protein (Breijyeh et al. 2020), který může být štěpen dvěma různými cestami, amyloidní a neamyloidní, a zahrnuje 3 různé sekretázy α -, β - a γ -sekretázy. Za normálních fyziologických podmínek je štěpen α - a γ -sekretázami, ale během amyloidogenního zpracování je postupně štěpen β - a γ -sekretázami (Li et al. 2019) za uvolnění $A\beta$ a dalších proteinů a je kódován genem APP na 21. chromozomu. V genu APP bylo nalezeno 30 mutací, z nichž 25 souvisí s AD a způsobují akumulaci $A\beta$ ve zvýšeném množství. Existuje jedna ochranná mutace, A673T, která chrání před AD snížením sekrece $A\beta$, $A\beta_{40}$ a $A\beta_{42}$. Všechny mutace obklopují místo štěpení sekretázy – například u mutace MK670/671NL u myších modelů byla prokázána zvyšující se hladina amyloidních plaků v hippocampu a kortexu bez NFK. Neuropatologické vyšetření pro A673V mutaci prokázaly přítomnost NFK a $A\beta$, aktivaci mikroglíí a astrocytů a ztrátu neuronů ve srovnání s jinými mutacemi (D678H, D678N, E682K, K687N), které nevykazují žádnou změnu intracelulárního $A\beta$. Další mutace jako T714I, V715A, V715M, V717I, V717L, L723P a I716V ovlivňují místo štěpení γ -sekretázy a způsobují zvýšení poměru $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. E693delta je mutace způsobující zvýšení tvorby synaptotoxického $A\beta$ (Breijyeh et al. 2020).

Geny presenilin-1 a presenilin-2 jsou autozomálně dominantní formou časného AD lokalizované na chromozomech 14 a 1. Jsou homologní s 67% podobností s rozdílem v N-konci a hydrofilní oblasti. Mutace v genu presenilin-1 je častější s více než 200 mutacemi a mutace v genu presenilin-2 jsou vzácné s méně než 40 mutacemi. PSEN1 je jaderný protein, který aktivuje komplex γ -sekretázy a hraje důležitou roli při produkci $A\beta$ z APP. Jednoduché mutace PSEN1 zahrnují substituci jedné AMK a závažné mutace PSEN1 mohou být způsobeny substitucí dvou AMK. Mutace v genu PSEN1 zvyšují poměr $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ snížením $A\beta_{40}$ hladin. Vzácné mutace PSEN-2 hrají menší roli v produkci $A\beta$, ale mohou mít závažný vliv na $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ poměr a způsobit familiární AD za přítomnosti normálních PSEN-1 alel. Některé tyto mutace (N141I, T122P, M239V) způsobují významné zvýšení aktivity γ -sekretázy, což

zvysuje A β 42 hladiny, zatimco jine mutace jsou vzacne polymorfismy a nemaji zadeny vliv na A β 40 a A β 42 hladiny, tudiz nejsou považovany za patogenni mutace (Breijyeh et al. 2020). ApoE protein je glykoprotein s 299 AMK (Kim et al. 2009), který je vysoce exprimovany v jatrech, mozkovych astrocytech a nekterych mikrogliiach a slouzi jako ligand receptoru ApoE (clen rodiny LDL receptoru) zprostredkovavajici transport cholesterolu z lipoproteinovych castic, a je nezbytny pro produkci myelinu a normalni funkci mozku. Gen ApoE je lokalizovany na 19. chromozomu. Tri nejbeneznejsi polymorfismy vedou ke zmenam v kodujici sekvenci a tim i ke 3 beznym izoformam ApoE – ApoE2, ApoE3, ApoE4 (Breijyeh et al. 2020). I presto, ze se izoformy lisi pouze jednou nebo dvema AMK, tak rozdily zasadne meni strukturu ApoE (Kim et al. 2009). Alela ApoE ϵ 4 je velkym rizikovym faktorem pro AD s casnym i pozdnim nastupem ve srovnani s alelami ApoE ϵ 2 a ApoE ϵ 3, které jsou spojovany s nizsim rizikem a ochrannym ucinem. ApoE ϵ 4 hraje dulezitou roli pri ukladani A β ve forme senilniho plaku a způsobuje cerebrální amyloidní angiopatii, známou jako jeden z AD markeru, a souvisi s vaskularnim poskozenim v mozku, což také vede k patogenezi AD (Breijyeh et al. 2020). Ve srovnani s jedinci bez alely ApoE ϵ 4 je riziko AD zvyšene 2-3krát u lidi s jednou alelou a asi 12ti násobne u lidi se dvema alelami ApoE ϵ 4 (Kim et al. 2009).

Riziko rozvoje AD mohou zvyšit také další faktory, jako je strava. Nasycene mastne kyseliny a vysoký příjem kalorií je spojen se zvyšenim rizika AD, zatimco vitaminy, antioxidanty, ryby a polyfenoly riziko AD snizuji (Breijyeh et al. 2020). Behem zpracovani potravin muze teplota, doba tepelne upravy a obsah vody v potravě ridit ruzne biochemicke reakce, které premenuji puvodni obsah. Pri dlouhodobé tepelne uprave dochazi k degradaci mikroživin citlivych na teplo (treba vitamín C, thiamin a folaty), ztrate velkeho mnozství vody a tvorbe toxickyh sekundarnich produktů (advanced glycation endproducts, AGE) z neenzymaticke glykace volnych aminoskupin proteinu, lipidů nebo nukleovych kyselin redukcí cukru a reaktivnich aldehydu (Abate et al. 2017). Polocas rozpadu AGE je priblizne dvojnásobek prumerneho života bunky, takže jejich škodlive ucinky mohou pretrvat po dlouhou dobu, zejména v bunkach s dlouhou životností – nervove a mozkově bunky. Jejich toxické ucinky souviseji s jejich schopností podporovat oxidačni stres a zánět vazbou na receptory na povrchu bunek nebo zesit'ovanim s telnimi proteiny, a tim menit jejich strukturu a funkci. Nejvíce studovany AGE receptorem je RAGE, jediný transmembránový multiorgánový receptor, patrici do superrodiny imunoglobulinu. RAGE jsou exprimovany predevsim na vaskularnich, endoteliálních bunkach, bunkach hladké svaloviny, na makrofagovych membránach, mikrogliiach, astrocytech i neuronech. RAGE se podili na patogenezi nekolika chronickyh onemocneni, jako jsou kardiovaskularni onemocneni, hypertenze a diabetes, což jsou vsechno

rizikové faktory pro AD. Toto naznačuje, že by to mohla být molekulární vazba, která iniciuje chronickou pozitivní zpětnovazební smyčku a nakonec vede k etiologii AD. Interakce receptorů RAGE s AGE indukuje aktivaci různých intracelulárních kaskád, které zahrnují dráhu nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) a zánětlivé mediátory, jako je tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α), interleukin-6 a C-reaktivní protein (CRP). Všechny tyto cesty vedou ke zvýšenému oxidačnímu stresu a prozánětlivému stavu. Různé studie uvedly, že zvýšená hladina AGE v séru je spojena s rychlejším poklesem kognitivních funkcí a progresí AD, ale také Parkinsonovy choroby a cerebrovaskulární demence. RAGE je zvýšený v mozcích pacientů s AD a má roli v regulaci transportu A β přes HEB – působí jako povrchový receptor pro A β a podporuje tok cirkulujícího A β přes HEB z krve do mozku, který je antagonizován LRP-1 (low density lipoprotein receptor-related protein-1) mediátorovaným efluxem A β (Abate et al. 2017).

Podvýživa je dalším rizikovým faktorem. Nedostatek živin, jako jsou foláty, vitamín B12 a vitamín D, by mohl souviset se snížením kognitivních funkcí. Lidé s poruchami kognitivních funkcí mívají problém přijímat stravu a polykat. Více než 80 % pacientů s AD má poruchu příjmu potravy a polykání (Koyama et al. 2016).

Kovy lze rozdělit na biokovy s fyziologickou funkcí v živých organismech a toxické kovy, které žádnou biologickou funkci nemají (např. olovo). Hliník se velmi používá v průmyslových odvětvích jako je potravinářství, kosmetika, lékařské přípravky, léky a další. V těle je vázán na plazmatický transferin a na molekuly citrátu, které mohou zprostředkovat přenos hliníku do mozku. Hromadí se v kortexu, hippocampu a mozečku, kde interaguje s proteiny a způsobuje chybné skládání, agregaci a fosforylaci vysoce fosforylovaných protein, jako je Tau protein, který je charakteristický pro AD. Olovo soutěží s vazebnými místy biokovů (např. vápník) a může rychle procházet přes HEB, kde může ovlivňovat nervovou diferenciaci a synaptogenezu a tím způsobit vážná poškození. Akutní expozice olovu je spojena s AD a způsobuje zvýšení exprese β -sekretázy a akumulace A β . Kadmium je karcinogenní, ve vodě rozpustný kov, který může přecházet přes HEB a způsobovat neurologická onemocnění – např. AD. Ionty kadmia se účastní agregace A β plaků a autoagregace Tau v mozku AD pacientů (Breijyeh et al. 2020).

Chronické infekce centrálního nervového systému mohou způsobit kumulaci A β plaků a NFK, proto se zahrnují mezi rizikové faktory AD. DNA viru herpes simplex (HSV-1) byla nalezena u pacientů s nositeli alela ApoE- ϵ 4, což vysvětluje vysoké riziko rozvoje AD. HSV-1 se může replikovat v mozku, a to může mít za následek aktivaci zánětlivé reakce a zvýšení ukládání A β , což má za následek poškození neuronů a postupný rozvoj AD. Výsledky studie Miklossyho a Balina také odhalily roli chronických bakteriálních infekcí u AD. Syfilitická demence způsobená bakteriemi *Treponema pallidum*, které se hromadí v mozkové kůře, produkovala

léze podobné neurofibrálním klubkům, které vedly k devastujícím neurodegenerativním poruchám. Kromě toho může bakterie *Chlamydia pneumonia* spustit AD s pozdním nástupem aktivací astrocytů a cytotoxických mikroglíí, narušit regulaci vápníku a apoptózu, a to vede ke zhoršení kognitivních funkcí a zvýšení rizika AD (Breijyeh et al. 2020).

Starší lidé s AD mají obvykle zdravotní potíže jako je kardiovaskulární onemocnění (KVO), obezita a diabetes. AD i KVO jsou spojeny se zvyšujícím se věkem a obě patří mezi hlavní příčiny úmrtí. Primárními příčinami KVO jsou ischemická choroba srdeční, hypertenze, mrtvice a srdeční selhání. Tato onemocnění jsou často propojena a sdílejí základní patologii aterosklerózy. Všechny známé rizikové faktory aterosklerózy byly zaměřeny na studie k identifikaci modifikovatelných rizikových faktorů pro AD (Santos et al. 2017).

Kardiovaskulární onemocnění jsou uznávány jako důležitý rizikový faktor pro AD, jako je mrtvice, která je spojena se zvýšeným rizikem demence v důsledku ztráty nervové tkáně, což zvyšuje degenerativní účinek a ovlivňuje patologii amyloidu a Tau. Fibrilace síní způsobuje embolii, která vede k mrtvici a snížení paměti a kognitivních funkcí a srdeční selhání ovlivňuje pumpovací funkci srdce a má za následek nedostatečné prokrvení těla a hypoperfuzi mozku, která vede k hypoxii a poškození nervů (Breijyeh et al. 2020). Chronická hypertenze, častý rizikový faktor pro KVO, způsobuje ztlustění cévních stěn, sníženou elasticitu cév a zúžení průsvitu cév. Tyto následky vedou ke snížení průtoku krve mozkiem, což je významný krok v patofyziologii AD i KVO. Chronická hypertenze také narušuje integritu HEB, což vede jak k edému mozku, tak k průniku různých látek ze systémové cirkulace do mozkového parenchymu. Existují důkazy prokazující, že hypotenze v pozdním věku úzce souvisí s vyšším rizikem AD. Studie Bronx Aging Study (Verghese et al. 2003) sledovala zdravou skupinu starších dospělých ve věku nad 75 let se střední hodnotou sledování 6,7 let. Účastníci s diastolickým krevním tlakem (DKT) <70 mm Hg měli dvakrát vyšší pravděpodobnost rozvoje AD než pacienti s DKT >90 mm Hg. Toto riziko bylo ještě vyšší u subjektů s trvale nízkým DKT. Je zajímavé, že u SKT takový vztah neexistoval a souvislost mezi diastolickou hypotenzí a AD byla specifická. Metaanalýza 20 populačních studií odhalila, že pokles DKT v pozdějším věku může přispět ke snížení mozkové perfuze a následný ischemický stav může vést ke zvýšené akumulaci A β v mozku (Verghese et al. 2003).

Dlouhodobé kouření zvyšuje celkový plazmatický homocystein, nezávislý rizikový faktor pro cévní mozkovou příhodu, kognitivní poruchy, AD a další demence. Urychluje aterosklerózu, může způsobovat oxidační stres, který je spojen s excitotoxicitou vedoucí k neurální smrti (Santos et al. 2017). Tabák obsahuje mnoho neurotoxinů, které mohou způsobit přímé poškození neuronů (de Bruijn a Ikram 2014). Metaanalýza studií z 90. let a počátku 21. století

odhalila, že ve srovnání s nekuřáky měli kuřáci zvýšené riziko 1,79krát pro AD a kognitivní poruchy (Santos et al. 2017).

Těžká deprese s pozdním nástupem je často spojena s AD a tito pacienti s depresivními epizodami v průběhu života vykazují při pitvě větší hipokampální patologii. Chronická, neléčená velká depresivní porucha je spojena se selektivní ztrátou noradrenergických buněk v oblasti mozkového kmene (locus coeruleus) a ztrátou dorzálních linií serotoninergních jader – obojí bylo prokázáno u AD. Deprese může být přímo spojena s mozkovou ischemií v důsledku sníženého průtoku krve mozkem a je spojena se zvýšeným rizikem recidivy cévních mozkových příhod u pacientů s kognitivními poruchami. Hyperhomocysteinémie byla prokázána jak u AD, tak u velké deprese. K tomuto již tak složitému obrazu se přidává zvýšená hladina homocysteinu u KVO, což ukazuje na potenciální sdílený mechanismus u AD, KVO a velké deprese (Santos et al. 2017).

Obezita, termín používaný pro příliš mnoho tuku u jedinců v důsledku konzumace velkého množství kalorií, než kolik jsou schopni spálit, je spojena se sníženým zásobením mozku krví, což podporuje mozkovou ischemii, ztrátu paměti a vaskulární demenci. Obezita, nezdravá strava a další faktory mohou zhoršit glukózovou toleranci nebo diabetes. Chronická hyperglykémie může vyvolat kognitivní poškození v důsledku zvyšující se akumulace A β , oxidačního stresu, mitochondriální dysfunkce a zánětu nervového systému. Obezita je charakteristická zvýšenou sekrecí protizánětlivých cytokinů z tukové tkáně, které stimulují makrofágy a lymfocyty, a nakonec vedou k lokálnímu nebo systémovému zánětu. Tento zánět podporuje inzulínovou rezistenci, hyperinzulinémii a následně i hyperglykémii. Je to velmi známý rizikový faktor pro DM2, KVO a rakovinu, které jsou rizikové faktory pro demenci a AD. Zánět mozku způsobuje nárůst mikroglíí a má za následek snížení synaptické plasticity a zhoršenou neurogenezi. Mikroglie mohou ovlivnit substrát inzulínového receptoru 1 a blokovat intracelulární inzulínovou signalizaci, která je důležitá pro nervové zdraví – tím se může změna účinku inzulínu vést k akumulaci A β a snížit degradaci Tau proteinu spojenou s AD (Breijyeh et al. 2020).

3.3 Léčba AD

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil celkem sedm léků pro léčbu AD. Patří mezi ně tři inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, galantamin a karboplatina), antagonist N-methyl-D-aspartátového receptoru memantin hydrochlorid, namzaric, a dvě schválení anti-A β -mab v lednu 2021 a lednu 2023 – adunizumab a lencanizumab. Důležité je ale poznamenat, že tyto léky pouze pomáhají zvládat příznaky a zpomalují progresi, ale stav zcela nezvrátí. Přesná příčina AD je stále neznámá a definitivní léčba nebo účinná úleva od symptomů dosud

nebyla vyvinuta. Novým a slibným cílem by mohl být neurozánět, který hraje klíčovou roli u AD. Mikroglie jsou zásadní složkou přirozeného imunitního systému v CNS, hrají významnou roli v neurozánětlivých reakcích, podílejí se na různých patologických procesech souvisejících s neurodegenerativními onemocněními a přispívají k akutním a chronickým zánětlivým reakcím, které ovlivňují výsledek zánětlivého procesu. V posledních letech se většina studií o úloze neurozánětu při rozvoji AD soustředila na mikroglie, astrocyty a neurony. Cílená terapie pro tyto buňky v CNS nebo snížení zánětu CNS ovlivněním periferních zánětlivých procesů by mohly nabídnout nový přístup k diagnostice a léčbě AD. V současnosti se počet studií zaměřených na protineurozánětlivá léčiva výrazně zvýšil. Lékové experimentální studie na mikroglíích jsou stále v raných fázích, s primárním zaměřením na regulaci fenotypu mikroglíí. Podpora mikroglíálního přechodu ze zánětlivého fenotypu M1 na ochranný fenotyp M2 u myši může mít neuroprotektivní účinek a zlepšit kognitivní dysfunkci u myši s AD. Jiný výzkum ukázal, že agonisté receptoru gama aktivovaného peroxisomovým proliferátorem mohou zvýšit mikrogliové markery M2 fenotypu a zároveň snížit hladiny mikrogliových marker fenotypu M1. Tento posun mikroglíí z M1 fenotypu na M2 zvyšuje jejich fagocytární funkci a podporuje clearance amyloidu ve zvířecích modelech. Zjištění naznačují, že stále existuje významný potenciál pro další zkoumání modulace mikroglíí pro léčbu AD, je však nezbytný další výzkum *in vivo*, zejména ve studiích na lidech (Yan et al. 2024).

Tradičně se během transplantace a léčby nádorů používají farmakologické savčí/mechanické cíle inhibitorů rapamycin kinázy (mTOR). Preklinické důkazy z poslední dekády ukázaly překvapivou účinnost inhibitorů mTOR při zmírňování AD. Výzkum ukazuje, že aktivace mTOR je časnou událostí ve vývoji AD a inhibice mTOR může podpořit vyřešení mnoha charakteristických znaků AD. Po inhibici mTOR jsou obráceny kognitivní defekty, aberantní proteinová agregace (včetně ukládání A β a Tau filament). Inhibice také vykazuje odlišné účinky mezi neurony, gliovými buňkami a endoteliálními buňkami. Různé farmakologické vlastnosti inhibitorů vyvolávají různé účinky na základě různých vstupních kapacit HEB a míst inhibice mTOR. To snižuje účinnost inhibice mTOR jako účinné strategie proti AD. mTOR inhibice se podílí na úspěšném zvýšení clearance A β fibril a agregátů prostřednictvím autofagie a zvýšeného průtoku krve, snížení hyperfosforylace a odstranění Tau filament, snížení neurozánětu a obnovení HEB. Toto je však nutné brát s rezervou. Role A β je pravděpodobně závislá na době podávání, kdy progresivní chorobný stav by mohl zvýšit úroveň lyzozomálních dysfunkcí, což dělá zvýšenou autofagii inhibitoru mTOR neúčinnou (Xie et al. 2024).

V poslední době se objevil zájem o použití novější třídy léků na diabetes, inhibitorů transportéru glukosy/sodíku 2 (SGLT2), k prevenci a/nebo léčbě Alzheimerovy choroby. Tato třída léků snižuje hladinu glukózy v krvi indukci glukosurie; proto je mechanismus účinku nezávislý na inzulinu. Dopad snížení glukózy však může sloužit ke snížení inzulinové rezistence mozku (Milstein a Ferris 2021).

4 Diabetes mellitus 3. typu?

Diabetes mellitus 3. typu přezdívaný „diabetes mozku“, také známý jako diabetes spojený s neurodegenerativními onemocněními, jako je Alzheimerova choroba, je stále výzkumným tématem a jeho přesná definice a mechanismy nejsou ještě zcela jasné (Nguyen et al. 2020a). Je charakterizován inzulinovou rezistencí v mozku (Fauzi et al. 2023). Existuje již několik studií a diskusí o této problematice, které zmiňují vyšší riziko rozvoje Alzheimerovy choroby při špatně kontrolované hladině cukru v krvi (Nguyen et al. 2020a). U diabetiků je riziko rozvoje různých typů demence větší než 70% a téměř 60% riziko rozvoje AD (Rorbach-Dolata a Piwowar 2019). Tento typ diabetu je definován jako metabolický syndrom, který může vést k abnormalitám spojeným s progresivní mozkovou inzulinovou rezistencí s následným poškozením centrálních inzulinových signalizačních procesů, hromaděním neurotoxinů, neuronálním stresem a vedoucím k neurodegeneraci. Studie *in vitro* a studie na zvířatech ukázaly, že inzulinová rezistence může přispívat k AD. Diabetes má vliv na zpracování paměti (vyhledávání a rozpoznávání), morfologii mozku (atrofie) a synaptickou komunikaci, což ovlivňuje patologii AD. Poškození inzulinové signalizace v důsledku zvýšené inzulinémie a inzulinová rezistence jsou životně důležité faktory, které staví inzulin do centra obou patologií bez ohledu na genotyp. Narušená signalizace inzulinu v hippocampu zhoršuje paměť i jiné výkonné funkce, což přisuzuje poklesu inzulinové signalizace a současnému rozvoji inzulinové rezistence. Periferní inzulinová rezistence vede ke snížení rezistence v CNS, což poté vede ke změně metabolismu v mozku. Zvýšená toxicita A β , hyperfosforylace Tau, oxidační stres a neurozáněť jsou připisovány centrální inzulinové rezistenci, která vede k neurodegeneraci (Nguyen et al. 2020a).

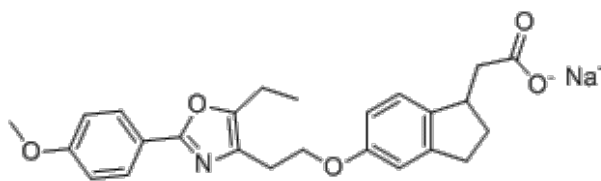
Inzulin může měnit výkon a integritu neuronů, což může vést k poruchám učení, paměti a dalším rysům AD. Předchozí studie ukázal, že inzulin v mozku byl stejně snížen u pacientů s AD i u kontrol odpovídajícího věku, což naznačuje, že snížení inzulinu v mozku je pravděpodobně důsledkem věku, nikoli AD (Nguyen et al. 2020a). Epidemiologické studie prokázaly souvislost mezi glukózovou intolerancí a poruchou sekrece inzulinu s vyšším rizikem rozvoje demence nebo AD. Při studiu signalizačních drah inzulinu dochází

k prolínání účinků inzulínové rezistence u diabetu i AD, protože oba stavy narušují normální funkci inzulínové signální dráhy. V buňkách s inzulínovou rezistencí vazba inzulínu klesá, což vede ke snížené inhibici GSK3 β . To inhibuje glykogensyntázu a snižuje expresi glukózového transportéru GLUT4 (usnadňuje příjem glukózy do buněk) a to má za následek systémovou hyperglykémii a zánět u pacientů s DM, a u AD pacientů to vede ke snížení hyperfosforylovaného proteinu tau a případné tvorbě NFK, což snižuje clearance A β (Fauzi et al. 2023). Inzulínová rezistence u AD a diabetu může vést k hyperinzulinémii, tím i k saturaci inzulín degračujícího enzymu pro degradaci inzulínu a A β . Výskyt AD je vyšší u pacientů s DM2 a obézních jedinců, což naznačuje společné mechanismy, které řídí tyto poruchy. Inzulínová rezistence by mohla být hlavním rysem, který je společný pro diabetes, AD i obezitu. Inzulínová rezistence v mozku spíše souvisí s narušenými inzulínovými signálními cestami a může vést k ohrožení funkcí neuronů a kognitivních funkcí. To následně vede k rozvoji neuritických plaků, hipokampální atrofii, kognitivní výkonnosti a nižšímu cerebrokortikálnímu metabolismu glukózy, které mohou úzce souviset s poruchami paměti. Inzulínová rezistence nebo dysfunkce inzulínové signalizace je rysem DM2 v důsledku změněného metabolismu glukózy a její vzájemné závislosti na drahách regulujících buněčnou smrt tvoří základ spojení DM2 a AD (Nguyen et al. 2020c).

Vzhledem k překrývajícím se zřetelným patologickým rysům mezi diabetem, inzulínovou rezistencí a poklesem kognitivních funkcí, jsou z pohledu výzkumu ve farmaceutickém průmyslu také více zkoumány lékové terapie spolu s intervencemi v oblasti životního stylu, včetně nutraceutik, polyfenolů, antioxidantů, omega-3 MK a látek ovlivňujících komunikaci mezi mozkem a střevem. K nutraceutikům s vlivem na mozek se řadí například kurkumin, který je schopen cílit na proteinové agregáty a regulovat aktivitu proapoptických signálních drah v neuronech hipokampu. Výzkum na hlodavcích identifikoval různé druhy ovoce a zeleniny jako zdroj řady bioaktivních ochranných látek, jako jsou karotenoidy, antioxidační vitamíny, polyfenoly a flavonoidy. Různé flavonoidy byly navrženy jako potenciální terapeutické prostředky díky pokusům na *in vivo* modelech. To má významný potenciál posunout naše chápání proaktivních přístupů k prevenci AD a inhibici progresu. Strava bohatá na omega-3 mastné kyseliny a přirozeně nízký obsah omega-6 mastných kyselin může být klíčová v nutriční terapii pacientů s AD. Ketogenní dieta může dokonce zmenšit a vyčistit β amyloidní plaky v mozku a zároveň zvrátit poškozené mitochondrie a snížit zánět (Nguyen et al. 2020b).

K léčbě AD se testují různé antidiabetika, jako například thiazolidindiony, které vykazují vysokou selektivitu pro PPAR γ (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors) a indukují zvýšené vychytávání glukózy tím, že zvyšují inzulínovou senzitivitu adipocytů,

svalů, makrofágů a také snižují glukoneogenezi v játrech, což vede ke snížení hladiny glukózy v krvi (Yasmin a Jayaprakash 2017). Jedna z nejnovějších navrhovaných léčeb je založena na agonistech δ/γ PPAR,



Obrázek 6: Struktura T3D-959, převzato z: (National Center for Biotechnology Information)

kteří pronikají do mozku a jsou odpovědné za nápravu neurokognitivních deficitů a neuropatologie potvrzené u AD. Na rozdíl od jiných diabetických léků cílených na PPAR dříve hodnocených u AD, T3D-959 není thiazolidindion (Rorbach-Dolata a Piwowar 2019). Klinické studie, které byly provedeny v první fázi potvrdily, že T3D-959 je velmi bezpečný a nebyly u něj pozorovány žádné nežádoucí účinky související s lékem a ani nebylo dosaženo maximální tolerované dávky. U zkoušky prováděné na potkanech s cukrovkou experimentálně vyvolanou streptozotocinem vedla aplikace T3D-959 ke zlepšení většiny neuropatologických komplikací, k normalizaci inzulínové signalizace, a snížení neurozánětu. Proto se předpokládá, že by tento lék mohl snížit neurodegeneraci a kognitivní poruchy. Probíhající studie fáze 2 jsou založeny na zobrazovacím měření FDG-PRT cerebrálního metabolismu glukózy a vyhodnocování změn ve funkční konektivité hipokampu, kognitivních funkcí a metabolomu během různých dávek T3D-959. Jedná se o první expozici pacientů s AD této léčbě. Výsledky podporují budoucí klinické testování T3D-959 ve větší kontrolované studii (Rorbach-Dolata a Piwowar 2019).

5 ZÁVĚR

V této bakalářské práci jsem se zaměřila na možné propojení mezi poruchou inzulinové signalizace a Alzheimerovou chorobou. Diabetes mellitus 3. typu, někdy označovaný jako diabetes asociovaný s Alzheimerovou chorobou, je relativně nový koncept, který spojuje neurodegenerativní a metabolické poruchy. Studie ukázaly, že inzulinová rezistence a narušená signalizace inzulinu v mozku mohou přispívat k patogenezi Alzheimerovy choroby. Tento jev podporuje teorii, že Alzheimerova choroba může být považována za „diabetes mozku“. Další výzkumy ukazují, že inzulin a inzulinové receptory v mozku hrají klíčovou roli ve fungování neuronů a kognitivních procesů. Toto možné propojení otevírá nové cesty v léčbě a zpomalení progresu AD pomocí látek s antidiabetickým účinkem. Je však důležité zdůraznit, že tento koncept je stále kontroverzní a není uznán jako oficiální diagnóza. Vědecká komunita stále diskutuje o validitě této hypotézy a potřebuje více důkazů k jejímu plnému potvrzení. Některé studie podporují spojení mezi diabetem a Alzheimerovou chorobou, zatímco jiné jsou k této teorii skeptické. Na závěr lze říci, že propojení mezi diabetem a Alzheimerovou chorobou představuje důležitou oblast pro další výzkum, který by mohl vést k novým diagnostickým a terapeutickým strategiím. Výsledky této práce poukazují na potřebu integrovaného přístupu k léčbě těchto závažných onemocnění a zdůrazňují význam pokračujícího výzkumu v této oblasti.

6 POUŽITÁ LITERATURA

1. ABATE, Giulia, Mariagrazia MARZIANO, Wiramon RUNGRATANAWANICH, Maurizio MEMO a Daniela UBERTI, 2017. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. **2017**(1), 7039816 [vid. 2024-06-17]. ISSN 1942-0994. Dostupné z: doi:10.1155/2017/7039816
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [online]. **33**(Supplement 1), S62–S69 [vid. 2024-06-18]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/DC10-S062
3. BOWSER, Ronald R., Renee A. LYNCH, Patricia BROWN-AUGSBURGER, Paula F. SANTA, William E. LEGAN, James R. WOODWORTH a Ronald E. CHANCE, 1999. Sensitive RIA for the specific determination of insulin lispro. *Clinical Chemistry* [online]. **45**(1), 104–110 [vid. 2024-06-28]. ISSN 00099147. Dostupné z: doi:10.1093/CLINCHEM/45.1.104
4. BREIJYEH, Zeinab, Rafik KARAMAN, Diego MUÑOZ-TORRERO a Roman DEMBINSKI, 2020. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 5789 [online]. **25**(24), 5789 [vid. 2024-06-17]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/MOLECULES25245789
5. COLE, Joanne B. a Jose C. FLOREZ, 2020. Genetics of diabetes and diabetes complications. *Nature reviews. Nephrology* [online]. **16**(7), 377 [vid. 2024-06-18]. ISSN 1759507X. Dostupné z: doi:10.1038/S41581-020-0278-5
6. DAĞAŞAN, Selen, 2021. Insulin Structure, Function and Diabetes Models in Animals. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences* [online]. **1**(3), 96–101 [vid. 2024-06-28]. Dostupné z: doi:10.5606/JEBMS.2020.75622
7. DASTYCH, Milan a Petr BREINEK, 2015. *Klinická biochemie : bakalářský obor Zdravotní laborant* [online]. B.m.: Masarykova univerzita [vid. 2024-06-16]. ISBN 978-80-210-7788-1. Dostupné z: <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/1300822>
8. DE BRUIJN, Renée F.A.G. a M. Arfan IKRAM, 2014. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine* [online]. **12**(1), 1–9 [vid. 2024-06-17]. ISSN 17417015. Dostupné z: doi:10.1186/S12916-014-0130-5/TABLES/1
9. DODSON, Guy a Don STEINER, 1998. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Current Opinion in Structural Biology* [online]. **8**(2), 189–194 [vid. 2024-06-18]. ISSN 0959-440X. Dostupné z: doi:10.1016/S0959-440X(98)80037-7
10. FAUZI, Ayesha, Ewen Se THOE, Tang Yin QUAN a Adeline Chia Yoke YIN, 2023. Insights from insulin resistance pathways: Therapeutic approaches against Alzheimer associated diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. **37**(11), 108629 [vid. 2024-06-18]. ISSN 1056-8727. Dostupné z: doi:10.1016/J.JDIACOMP.2023.108629
11. FOWLER, Michael J., 2010. Diagnosis, Classification, and Lifestyle Treatment of Diabetes. *Clinical Diabetes* [online]. **28**(2), 79–86 [vid. 2024-06-28]. ISSN 0891-8929. Dostupné z: doi:10.2337/DIACLIN.28.2.79
12. GRAY, Sarah M. a Eugene J. BARRETT, 2018. Insulin transport into the brain. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* [online]. **315**(2), C125–C136 [vid. 2024-06-30]. ISSN 15221563. Dostupné z: doi:10.1152/AJPCELL.00240.2017/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH00081883000002.JPG
13. HENI, Martin, Patricia SCHÖPFER, Andreas PETER, Tina SARTORIUS, Andreas FRITSCHÉ, Matthis SYNOFZIK, Hans Ulrich HÄRING, Walter MAETZLER a

- Anita M. HENNIGE, 2014. Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetologica* [online]. **51**(4), 679–681 [vid. 2024-06-28]. ISSN 14325233. Dostupné z: doi:10.1007/S00592-013-0546-Y/FIGURES/1
14. HOUDEK, František, 2012. Příběh inzulinu. *Medical Tribune* [online] [vid. 2024-06-18]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/pribeh-inzulinu/>
 15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021. *IDF Diabetes Atlas 2021* [online] [vid. 2024-06-28]. Dostupné z: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
 16. KHALID, Mariyam, Georg PETROIANU a Abdu ADEM, 2022. *Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives* [online]. 1. duben 2022. B.m.: MDPI. ISSN 2218273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom12040542
 17. KIM, A. Y., S. AL JERDI, R. MACDONALD a C. R. TRIGGLE, 2024. Alzheimer's disease and its treatment—yesterday, today, and tomorrow. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **15**. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2024.1399121
 18. KIM, Jungsu, Jacob M. BASAK a David M. HOLTZMAN, 2009. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* [online]. **63**(3), 287–303 [vid. 2024-06-17]. ISSN 0896-6273. Dostupné z: doi:10.1016/J.NEURON.2009.06.026
 19. KOYAMA, Asuka, Mamoru HASHIMOTO, Hibiki TANAKA, Noboru FUJISE, Masateru MATSUSHITA, Yusuke MIYAGAWA, Yutaka HATADA, Ryuji FUKUHARA, Noriko HASEGAWA, Shuji TODANI, Kengo MATSUKUMA, Michiyo KAWANO a Manabu IKEDA, 2016. Malnutrition in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Lobar Degeneration: Comparison Using Serum Albumin, Total Protein, and Hemoglobin Level [online]. [vid. 2024-06-17]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0157053
 20. LI, Nuo Min, Ke Fu LIU, Yun Jie QIU, Huan Huan ZHANG, Hiroshi NAKANISHI a Hong QING, 2019. Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis. *Neural Regeneration Research* [online]. **14**(4), 658–665 [vid. 2024-06-17]. ISSN 18767958. Dostupné z: doi:10.4103/1673-5374.247469
 21. MILSTEIN, Joshua L. a Heather A. FERRIS, 2021. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Molecular Metabolism* [online]. **52**, 101234 [vid. 2024-06-18]. ISSN 2212-8778. Dostupné z: doi:10.1016/J.MOLMET.2021.101234
 22. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, [b.r.]. DB-959 sodium. *PubChem Compound Summary for CID 49839871*.
 23. NGUYEN, Thuy Trang, Qui Thanh Hoai TA, Thi Kim Oanh NGUYEN, Thi Thuy Dung NGUYEN a Vo Van GIAU, 2020a. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 3165* [online]. **21**(9), 3165 [vid. 2024-06-17]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/IJMS21093165
 24. NGUYEN, Thuy Trang, Qui Thanh Hoai TA, Thi Kim Oanh NGUYEN, Thi Thuy Dung NGUYEN a Vo Van GIAU, 2020b. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 3165* [online]. **21**(9), 3165 [vid. 2024-06-20]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/IJMS21093165
 25. NGUYEN, Thuy Trang, Qui Thanh Hoai TA, Thi Thuy Dung NGUYEN, Thi Thuy LE a Van Giau VO, 2020c. Role of Insulin Resistance in the Alzheimer's Disease Progression. *Neurochemical Research* [online]. **45**(7), 1481–1491 [vid. 2024-06-18]. ISSN 15736903. Dostupné z: doi:10.1007/S11064-020-03031-0/TABLES/2

26. QUERFURTH, Henry W. a Frank M. LAFERLA, 2010. Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. **362**(4), 329–344 [vid. 2024-06-17]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMRA0909142
27. RORBACH-DOLATA, Anna a Agnieszka PIWOWAR, 2019. Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *BioMed Research International* [online]. **2019** [vid. 2024-06-18]. ISSN 23146141. Dostupné z: doi:10.1155/2019/1435276
28. SANTOS, Cláudia Y., Peter J. SNYDER, Wen Chih WU, Mia ZHANG, Ana ECHEVERRIA a Jessica ALBER, 2017. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* [online]. **7**(1), 69–87 [vid. 2024-06-17]. ISSN 2352-8729. Dostupné z: doi:10.1016/J.DADM.2017.01.005
29. SHIMAZAKI, Tamae, Takashi KADOWAKI, Yoshiharu OHYAMA, Kazuhiko OHE a Kiyoshi KUBOTA, 2007. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Translational Research* [online]. **149**(4), 196–204 [vid. 2024-06-28]. ISSN 1931-5244. Dostupné z: doi:10.1016/J.TRSL.2006.09.008
30. SORIA LOPEZ, Jose A., Hector M. GONZÁLEZ a Gabriel C. LÉGER, 2019. Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. **167**, 231–255 [vid. 2024-06-17]. ISSN 0072-9752. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
31. SPIRES-JONES, Tara L. a Bradley T. HYMAN, 2014. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron* [online]. **82**(4), 756–771 [vid. 2024-06-17]. ISSN 0896-6273. Dostupné z: doi:10.1016/J.NEURON.2014.05.004
32. STOCKHORST, Ursula, Detlev DE FRIES, Hans Joachim STEINGRUEBER a Werner A. SCHERBAUM, 2004. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiology & Behavior* [online]. **83**(1), 47–54 [vid. 2024-06-19]. ISSN 0031-9384. Dostupné z: doi:10.1016/J.PHYSBEH.2004.07.022
33. VERGHESE, Joe, Richard B. LIPTON, Mindy J. KATZ, Charles B. HALL, Carol A. DERBY, Gail KUSLANSKY, Anne F. AMBROSE, Martin SLIWINSKI a Herman BUSCHKE, 2003. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England journal of medicine* [online]. **348**(25), 2508–2516 [vid. 2024-06-28]. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMOA022252
34. WILCOX, Gisela, 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews* [online]. **26**(2), 19 [vid. 2024-06-18]. ISSN 0159-8090. Dostupné z: /pmc/articles/PMC1204764/
35. XIE, Pei Lun, Meng Yu ZHENG, Ran HAN, Wei Xin CHEN a Jin Hua MAO, 2024. Pharmacological mTOR inhibitors in ameliorating Alzheimer's disease: current review and perspectives. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **15**, 1366061 [vid. 2024-06-17]. ISSN 16639812. Dostupné z: doi:10.3389/FPHAR.2024.1366061/BIBTEX
36. YAN, Huiying, Wei WANG, Tingting CUI, Yanxin SHAO, Mingquan LI, Limei FANG a Lina FENG, 2024. Advances in the Understanding of the Correlation Between Neuroinflammation and Microglia in Alzheimer's Disease. *ImmunoTargets and Therapy* [online]. **13**, 287–304 [vid. 2024-06-17]. ISSN 2253-1556. Dostupné z: doi:10.2147/ITT.S455881

37. YASMIN, Sabina a Venkatesan JAYAPRAKASH, 2017. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **126**, 879–893 [vid. 2024-06-28]. ISSN 0223-5234. Dostupné z: doi:10.1016/J.EJMECH.2016.12.020
38. ZIMA, Tomáš, 2013. *Laboratorní diagnostika*. 3. vyd. Praha: Galén.