

Alzheimerova choroba ako inzulinopatia – diabetes mellitus 3. typu

M. Kolísek

Súhrn

Alzheimerova choroba (AD – Alzheimer disease) sa považuje za neuropsychiatrické degeneratívne nevyliciteľné ochorenie, ktorého manažment je náročný a len málo efektívny. Posledné dve dekády priniesli mnohé poznatky o etiopatológii AD, pričom dnes je jasné, že AD má mnohé molekulárne charakteristiky spoločné s diabetom (diabetes mellitus 2. typu). Mozog pacientov s AD sa nachádza v metabolickej a energetickej nerovnováhe, ktorá je spôsobená deterioráciou účinku inzulínu. Je preto namieste považovať AD za inzulinopatiu, v literatúre označovanú aj ako diabetes mellitus 3. typu, ktorého prominentným znakom je inzulínová rezistencia mozgu. Cieľom tohto krátkeho prehľadu je nasmerovať pozornosť čitateľa na najnovšie poznatky k danej téme a vyslať odkaz, že dnes už dokáže medicínska osвета a prevencia ovplyvniť budúcu početnosť prípadov AD v terajšej skupine ľudí v produktívnom veku.

Kľúčové slová

Alzheimerova choroba – diabetes mellitus 2. typu – diabetes mellitus 3. typu

Summary

Alzheimer's disease as insulinopathy – type 3 diabetes mellitus. Alzheimer's disease (AD) is considered a neuropsychiatric degenerative disease. It is incurable and managing it is both challenging and only marginally effective. Many insights into AD's etiopathology have come to light in the past two decades and it has become clear that AD shares many molecular characteristics with type 2 diabetes mellitus. The metabolic and energy imbalance in the brains of AD patients is caused by insulin action deteriorating. Therefore, AD should be regarded as an insulinopathy, also referred to as type 3 diabetes mellitus in literature, which prominently features insulin resistance in the brain. This brief summary seeks to direct attention toward the latest knowledge on the subject and send a message that education about Alzheimer's disease and preventing it can influence its incidence in today's working-age people.

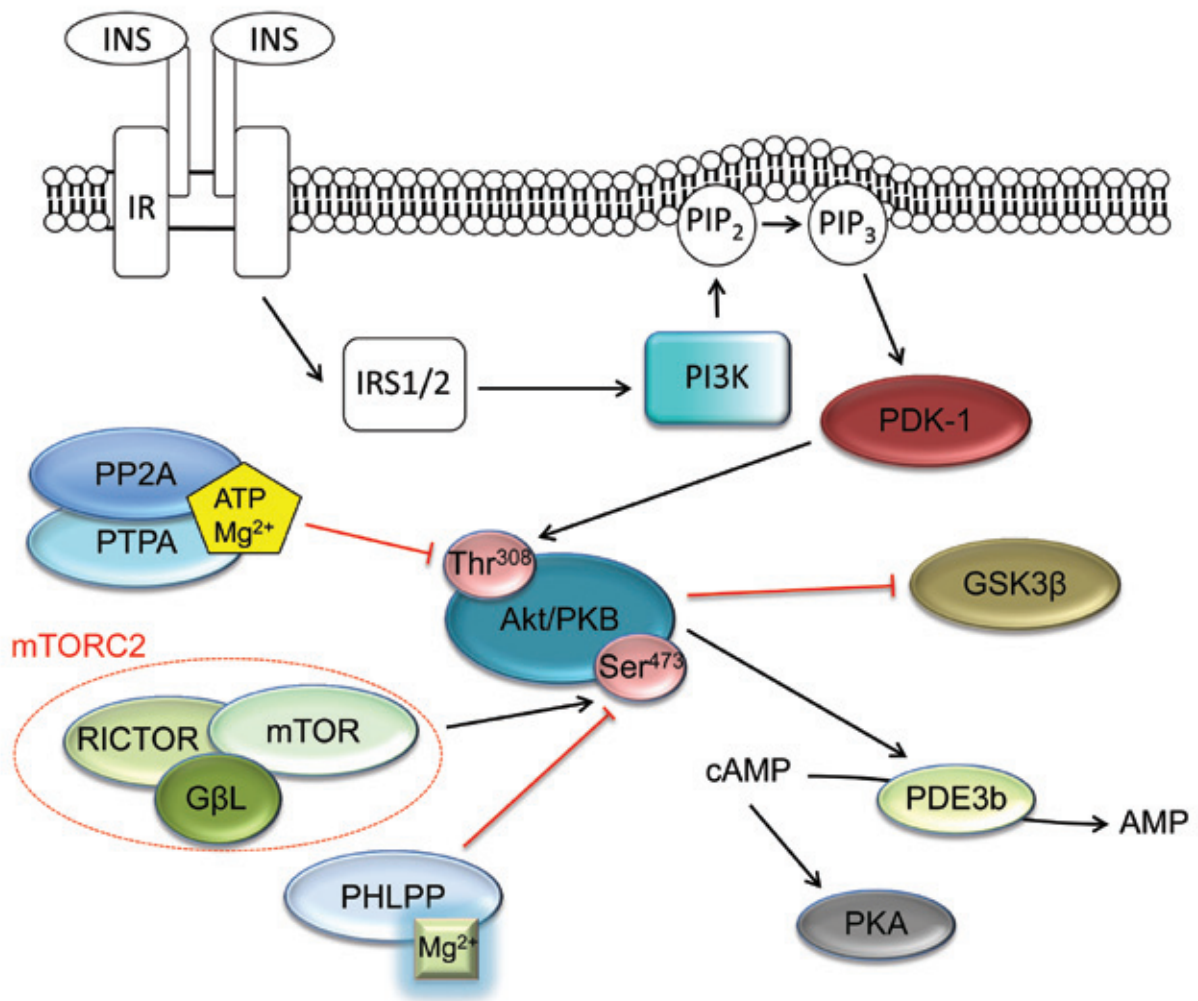
Key words

Alzheimer's disease – type 2 diabetes mellitus – type 3 diabetes mellitus

Alzheimerova choroba (AD) je najčastejšie sa vyskytujúce neuropsychiatrické degeneratívne ochorenie charakterizované progresívnou deklináciou kognitívnych schopností pacienta [1]. Prevalencia AD v populácii má stúpajúcu tendenciu [2]. V USA bola AD identifikovaná ako šiesta najčastejšia príčina úmrtia a ako piata najčastejšia príčina úmrtia v subpopulácii seniorov starších ako 65 rokov [3]. Ide o chronické, nevyliciteľné ochorenie s heterogénnou dynamikou progresie. Súčasná liečba AD je len málo efektívna a jej prínos pre pacienta je nezriedka diskutabilný. V skorých štádiách AD sa ako zmysluplná javí medikácia pacienta s galantamínom, rivastigmínom alebo donezepilom, teda inhibítormi acetylcholinesterázy (IAE) [4]. Acetylcholín má v mozgu úlohu neurotransmitera a neuromodu-

látoru. Mozog má množstvo cholinergických oblastí, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v kognícii (vytváraní pamäťových stôp a zabúdání), excitácii, pozornosti a motivácii. Použitie IAE môže u pacienta s AD spomaliť progresiu úpadku kognície a zároveň pomôcť s manažmentom zmien správania, ktoré sú pre toto ochorenie typické. V neskorších štádiách medikácia AD pomocou IAE stráca zmysel vzhľadom na výraznú stratu schopnosti mozgu syntetizovať acetylcholín. V USA v júni 2021 FDA (Food and Drug Administration) v zrýchlenom konaní schválilo použitie prípravku aducanumab/BIIB037 (obchodný názov Aduhelm) v liečbe AD. Ide o monoklonálnu humánnu protilátku IgG1 s vysokou afinitou ku komplexom amyloidu β ($A\beta$). V mozgu sa BIIB037 prednostne viaže na parenchymálny, nie vaskulárny

amyloid. Spomalenie tvorby depozitov $A\beta$ v mozgovom tkanive môže potenciálne spomaliť progresiu AD; napriek schváleniu aducanumabu zo strany FDA sa jeho prínos v liečbe AD nateraz javí ako nejednoznačný. V neskorších štádiách AD sa ako prospešná ukázala medikácia s memantínom, ktorý je antagonistom funkcie NMDA (N-metyl-d-aspartát) receptorov [5]. V liečbe AD, v závislosti od psychického stavu pacienta, sa používajú aj antipsychotiká, antidepresíva, prípadne antikonvulzíva (<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/antipsychotic-drugs>). Použitie liečiv z uvedených skupín je však potrebné vždy dôkladne zvážiť, pretože krátkodobý liečebný benefit môže byť vyvážený vedľajšími účinkami týchto látok a z perspektívneho hľadiska môže byť



Obr. 1. Inzulínová signálna dráha: inzulín (INS) sa viaže na inzulínový receptor (IR) na povrchu bunky. Naviazaním INS sa IR aktivuje a fosforyluje substráty inzulínového receptora (IRS1 a IRS2). Na Tyr-fosforylovaný IRS1 ďalej aktivuje PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza), fosforyláciou SH2 domény jej regulačnej p85 podjednotky. Nasledne aktivovaná katalytická podjednotka PI3K p110 konvertuje membránový fosfolipid fosfatidylinozitol 4,5-bifosfát (PIP₂) na fosfatidylinozitol 3,4,5-trifosfát (PIP₃). PIP₃ je potrebný na aktiváciu (fosforyláciu) PDK1 (fosfatidylinozitol 3-kináza 1), ktorá je kľúčová pre aktiváciu Akt/PKB (protein kináza B, synonymum Akt) prostredníctvom fosforylácie Thr³⁰⁸. Komplex mTORC2 fosforyluje Akt/PKB Ser rezíduum v pozícii 473, čím Akt/PKB získava maximálnu aktivitu. Akt/PKB inhibuje GSK3β (glykogénsyntáza kináza 3β). Naopak aktivuje PDE3b (fosfodiesterázu 3b), ktorá je zodpovedná za premenu cAMP na AMP, čím nepriamo inhibuje PKA (protein kináza A), keďže cAMP je kofaktorom tejto kinázy. Aktivitu Akt/PKB negatívne ovplyvňujú proteín fosfatáza 2A (PP2A) v komplexe so svojim aktivátorom (PTPA) a ATP.Mg²⁺, a PHLPP1 a PHLPP2 fosfatázy (PH domain and Leu rich repeat protein phosphatases).

výsledný efekt terapie pre pacienta s AD detrimentálny.

Z už uvedeného vyplýva, že aj napriek desaťročiam výskumu a pochopeniu mnohých fundamentálnych patofyziologických mechanizmov v pozadí AD komplexnosť tohto ochorenia podnes znemožňuje vytvorenie univerzálneho lieku či liekov.

Nový pohľad na AD v kontexte biomedicínskeho výskumu aj klinických

prístupov priniesol poznanie, že mozog pacientov s AD je v stave inzulínovej rezistencie, teda v stave s výrazne zníženou schopnosťou spracovať glukózu ako primárny zdroj energie [6]. Rozvrat energetického metabolizmu buniek (neurónov) je jedným z hlavných znakov ich degenerácie a odumierania [7–9].

Súvislosť medzi diabetes mellitus 2. typu (DMT2) a AD naznačila jednoduchá korelácia, ktorá ukázala, že signi-

fikantný podiel pacientov s AD trpí DMT2 alebo systémovou inzulínovou rezistenciou. Dokonca sa v súčasnosti ukazuje, že obezita a diabetes sú jedným z najvýznamnejších ovplyvňujúcich rizikových faktorov vzniku AD [10]. Autori viacerých prác študujúcich inzulín a inzulínový signaling (IS, obr. 1) v mozgu postihnutom AD dospeli k záveru, že expresia inzulínu je inverzne korelovaná s progresiou AD podľa Bra-

akovej škály [11]. Liu et al dokázali, že v hipokampálnych neurónoch potkanov neurotoxické A β -derivované difuzibilné ligandy (ADDL) indukujú abnormálnu expresiu inzulínového receptora (IR), čo vedie k patologickému IS [12]. Tento stav potenciálne prispieva k centrálnej inzulínovej rezistencii, ktorá môže sprevádzať AD [13]. Miichi et al síce nepotvrdili vplyv A β (1-42) oligomérov na príjem glukózy neurónmi, avšak preukázali ich priamy vplyv na mitochondriálnu homeostázu, čo môže vysvetliť zníženú hladinu glukózy v mozgu pacientov s AD [14]. McNay a Pearson-Leary vo svojej prehľadovej práci poukázali na esenciálnu úlohu GLUT4, inzulínom stimulovaného transportéra glukózy, pre fyziologické procesy v hipokampe a normálne fungovanie limbického systému. Zároveň zdôraznili súvislosť medzi inzulínovou rezistenciou, poruchami kognície a redukovanou aktivitou GLUT4 transportéra [15]. V tejto súvislosti treba spomenúť prácu Mehtu et al, ktorí zistili, že kvercetín zlepšuje chronickú, stresom sprostredkovanú pamäťovú dysfunkciu zistenú pri samcoch albinotických myší zmiernením inzulínovej rezistencie a zvýšením hladiny hipokampálneho GLUT4 nezávisle od exprese inzulínového receptora [16]. Subpopulácie kortikálnych a hipokampálnych neurónov a neurónové progenitorové bunky syntetizujú inzulín [17]. Mozgom produkovaný inzulín vyvoláva lokálne stimuly pre rýchlu stimuláciu/nadexpresiu GLUT4 v neurónoch s vysokou energetickou bilanciou, ktorá spravidla nie je dostatočne pokrytá príjmom glukózy sprostredkovaným GLUT3 transportérom [18].

Adiponektín (ADN) je adipokín, ktorý produkujú primárne bunky tukového tkaniva, ale aj svaly a mozog. Reguluje hladinu glukózy, ako aj metabolizmus mastných kyselín. Zvýšená expresia ADN koreluje so zníženým rizikom vzniku DMT2. Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že suprimuje procesy vedúce k DMT2, ateroskleróze alebo nealkoholovej steatóze pečene [19,20]. Ng et al vo svojej štúdií zistili, že dlhodobá defi-

ciencia adiponektínu vedie k strate vnímavosti buniek na inzulín, ktorá je spôsobená inaktiváciou AMP-proteínkinázy (AMPK) [21]. AMPK je dôležitým komponentom IS; v rodentných svaloch fosforyluje a aktivuje inzulínový receptor, čo svedčí o priamom prepojení medzi AMPK a inzulínovou signálnou dráhou [22]. Hoci je fosforylácia inzulínového receptora AMPK v ľudských neurónoch sporná, táto kináza je zrejme priamo zapojená do patofyziologických procesov vedúcich k AD fenotypu (hyperfosforylácia a agregácia τ -proteínu, patologické zmeny v štruktúre a funkcii autofagozómu) [23].

Štúdie v modelových organizmoch zamerané na štúdium mechanizmu účinku metformínu ukázali, že toto liečivo nepriamo podporuje aktiváciu AMPK, ktorá následne stimuluje utilizáciu glukózy bunkou. Metformín prostredníctvom AMPK kompenzuje inzulínovú rezistenciu alebo nedostatok inzulínu, teda deviácie v Akt/PKB (proteínkináza B) signalizácii, ktorá riadi translokáciu GLUT4 do plazmatickej membrány v reakcii na inzulínový signál [24]. Hoci viaceré komplexné vedecké práce viedli k úvahám indikovať metformín ako antialzheimerikum, podnes nedisponujeme dostatočným súborom dát, čo by potvrdil efektivitu metformínu v terapii AD. Čitateľa so záujmom o túto problematiku by som rád odkázal na najnovší prehľadový článok Liao et al, Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot [25].

Inzulín je kľúčovým hormónom s anabolickým účinkom (syntéza bielkovín a glykogénu) v tele a zároveň prominentným aktivátorom Akt/PKB signálneho uzla, ktorý je esenciálnym regulátorom proliferácie, rastu a apoptózy [26]. Proproliferatívne, prorastové a antiapoptotické účinky inzulínu potencované aktiváciou Akt/PKB signálneho uzla sú esenciálne pre regeneráciu tkanív v tele. Už v 70. rokoch minulého storočia Yamada et al ukázali v rodentnom systéme nenahraditeľnú úlohu inzulínu a jeho signálnej dráhy (obr. 1) v hepatocytoch regenerujúcej pečene [27]. Agos-

tinone et al publikovali prácu, v ktorej ukázali pozitívny vplyv inzulínu a inzulínového signalingu na proces regenerácie dendritov a synapsií [28]. Zároveň tí istí autori preukázali úlohu inzulínu v regenerácii axonálnej konduktivity po axonálnom poškodení a dokonca odporúčajú zväziť použitie inzulínu a/alebo jeho analógov ako proregeneračných terapeutík pri liečbe neurodegeneratívnych ochorení.

Litviniuk et al zistili, že mitochondriálna biogenéza závislá od inzulínu je regulovaná signalizáciou PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) – Akt/PKB prostredníctvom inhibície GSK-3 β (glykogénsyntáza kináza 3 β) [29]. Inhibícia GSK-3 β tiež zvyšuje mitochondriálnu dynamiku, tlmí mitochondriálnu permeabilitu a podporuje proces apoptózy závislej od mitochondrií [30]. Naopak, hyperaktivita GSK-3 β je kauzálnym faktorom progresívnych neurodegeneratívnych a psychiatrických stavov. Hyperaktívna GSK-3 β bola detegovaná v mozgoch postihnutých AD [31–33]. Nadexpresia GSK-3 β *in vivo* viedla k navodeniu patológie AD, kognitívnych deficitov a gliózy v myších modeloch AD [34]. Súčasné experimentálne dôkazy naznačujú, že inaktivácia GSK-3 β môže byť sľubnou stratégiou pri zvládaní neurodegeneratívnych ochorení, ako je AD a Parkinsonova choroba [30].

AD sa podobne ako iné neurodegeneratívne ochorenia považuje za proteínopatiu, pri ktorej v neurónoch vybraných štruktúr mozgu dochádza k akumulácii a agregácii A β , proteínu τ a TDP-43 (Transactive response DNA binding protein 43 kDa) [35]. Súčasné poznatky naznačujú, že zvýšenie solubilného A β v mozgu a poruchy správania myší 3xTg-AD, ktoré bolo vyvolané dlhodobou diétou s vysokým obsahom tukov, možno zvrátiť podaním už jednej dávky inzulínu. Súčasné zvýšenie plazmatického A β naznačuje, že klírens A β z mozgu cez hematoencefalickú bariéru (HEB) je pravdepodobným mechanizmom tohto rýchleho účinku inzulínu [36]. Autori mnohých publikovaných prác dospeli k záveru, že s vekom asociovaná

inzulínová rezistencia a DMT2 korelujú so zníženou perfúziou mozgu a zníženým fitness (funkčným stavom) HEB, čím dochádza k narušeniu kontrolovaného prestupu látok medzi mozgovým tkanivom a perifériou [37]. Znížená funkčnosť HEB potom vedie k indukcii patofyziologických procesov typických pre neurodegeneráciu: chronický zápal, oxidatívny stres, narušenie mitochondriálnej homeostázy a s tým súvisiace poškodenie energetického metabolizmu neurónov vedúce k ich postupnému odumieraniu. Hoci strata neurónov môže byť do značnej miery kompenzovaná na úrovni synaptoplasticity, prekročenie kritickej hranice úbytku neurónov sa môže prejaviť nástupom klinických príznakov AD a ich progresiou. V súvislosti s funkciou HEB a etiopatológiou AD je zaujímavý poznatok, že inzulín pôsobí protektívne na pericyty v ľudskom mozgu a chráni ich pred toxickým účinkom amyloid-peptidu A β 1–40, pričom tento účinok je závislý od dávky inzulínu [38]. Strata pericytov zrýchľuje nástup patológie AD, vrátane agregácie a ukladania A β , τ -patológie a straty neurónov [39]. Pericyty sú doposiaľ pomerne málo preštudovaný typ buniek v kapilárach. Majú však zásadný význam v regulácii rôznych mikrovaskulárnych funkcií (angiogénéza, HEB, kapilárny prietok krvi a prestup imunitných buniek do mozgu). Sú tiež súčasťou gliálnej jazvy izolujúcej poškodené časti CNS a majú vlastnosti podobné kmeňovým bunkám [40]. Len nedávno bolo zistené, že pericyty zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze širokého spektra neurologických ochorení, a preto sú vnímané ako potenciálny terapeutický cieľ pri chorobných stavoch, ako je mŕtvica, traumatické poranenie mozgu, poranenie miechy, cukrovka, AD, Huntingtonova choroba, skleróza multiplex, amyotrofia laterálna, skleróza, epilepsia, glióm, radiačná nekróza a migréna [41].

Obezita a inzulínová rezistencia prispievajú k poškodeniu, ba až rozpadu HEB [42]. Mikroskopická analýza hipokampálnych kapilár odhalila, že diabetes podporuje involúciu tesných spo-

jení, fenestráciu endotelových buniek a regresiu pericytov. Chronická aktivácia adenozinového receptora 2a (Adora2a) eroduje tesné spojenia medzi endotelovými bunkami cerebrálnej vaskulatury [42]. Transgénne myši s indukovateľnou abláciou Adora2a v endotelových bunkách sú chránené pred rozpadom HEB indukovaným diétou s vysokým obsahom tukov, a to napriek porovnateľným metabolickým poruchám ako pri normálnych myšiach. Adora2a KO myši sú tiež odolné voči kognitívnej dysfunkcii indukovanej diétou s vysokým obsahom tukov a sú chránené pred deficitmi v hipokampálnej synaptickej plasticite. Tieto zistenia naznačujú, že signalizácia mediovaná Adora2a v endotelových bunkách umožňuje obezitou indukovaný rozpad HEB a implikuje cerebrovaskulárnu dysfunkciu ako mechanizmus vedúci k deficitom v synaptickej plasticite a kognícii v spojitosti s obezitou a cukrovkou [42].

ZÁVER

V roku 2021 C. Barbiellini Amidei et al publikovali výsledky prospektívnej kohortovej štúdie, Whitehall II, založenej v rokoch 1985–1988, s následnými klinickými vyšetreniami a sledovaním elektronických zdravotných záznamov až do marca roku 2019. V tejto longitudinálnej štúdií, s mediánom sledovania 31,7 roka a počtom participantov 10 308, sa nižší vek pri nástupe diabetu významne spájal s rizikom následného prepuknutia demencie [43]. Konkrétne, prepuknutie DMT2 pred dosiahnutím veku 60 rokov zdvojnásobuje riziko demencie a každých päť rokov života človeka s cukrovkou zvyšuje riziko nástupu demencie o 24 % (<https://www.alzforum.org/news/research-news/diabetes-mid-life-drives-dementia-risk>). Ľudia v tejto štúdií, ktorí mali DMT2 a vaskulárne problémy (srdcové zlyhanie, mŕtvica), mali ešte vyššiu pravdepodobnosť vzniku demencie, zatiaľ čo ľudia s prediabetom nemali výrazne vyššie riziko [43]. Vo svetle už uvedeného sa zdajú výstupy štúdie Barbielliniho Amideiho et al viac než očakávané. Pre úplnosť je potrebné

uviesť, že štúdia Whitehall II korelovala DMT2 s demenciou ako takou (bez špecifikácie). Berúc však do úvahy, že demencia AD predstavuje 60–80 % všetkých prípadov demencie, závery danej štúdie sú aplikovateľné predovšetkým vo vzťahu k AD.

Súčasný výskum potvrdzuje, že AD nie je výsostne neuropsychiatrickým ochorením, ale že práve naopak, metabolický komponent predstavuje významný (ak nie najvýznamnejší) faktor definujúci riziko nástupu a samotnú progresiu ochorenia. Zároveň nás nové poznatky nútia prehodnotiť pohľad na diagnostiku, liečbu a v neposlednom rade aj prevenciu AD a z klinického hľadiska ju vnímať aj ako inzulínopatiu a neuroendokrinné ochorenie. Povzbudivý je fakt, že práve zmena pohľadu na toto ochorenie a posun v chápaní jeho podstaty pravdepodobne už v dohľadnom čase prinesie zmenu v liečebných schémach, a ponúkne nové a predovšetkým efektívne formy prevencie AD. Už dnes je potrebné, aby každý lekár apeloval u svojich pacientov v strednom a vyššom veku na zdravý životný štýl a aby štát výrazne posilnil investície do prevencie obezity, kardiovaskulárnych ochorení, inzulínovej rezistencia a DMT2.

Literatúra

1. Selkoe DJ, Lansbury PJ Jr. Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW et al (eds). Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999.
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022; 7(2): e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
3. Nguyen TT, Giao VV, Vo TK. Current advances in transdermal delivery of drugs for Alzheimer's disease. *Indian J Pharmacol* 2017; 49(2): 145–154. doi: 10.4103/0253-7613.208143.
4. Tan CC, Yu JT, Wang HF et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(2): 615–631. doi: 10.3233/JAD-132690.
5. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(1): 61–67. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.007.

6. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 758–766. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
7. Iwangoff P, Armbruster R, Enz A et al. Glycolytic enzymes from human autoptical brain cortex: normal aged and demented cases. *Mech Ageing Dev* 1980; 14(1–2): 203–209. doi: 10.1016/0047-6374(80)90120-7.
8. Sims NR, Bowen DM, Smith CC et al. Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's disease. *Lancet* 1980; 1(8164): 333–336. doi: 10.1016/S0140-6736(80)90884-3.
9. Hoyer S. Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2004; 541: 135–152. doi: 10.1007/978-1-4419-8969-7_8.
10. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1101–1113. doi: 10.1177/193229680800200619.
11. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009; 14(4): 373–379.
12. Liu X, Teng Z, Cui C et al. Amyloid beta-derived diffusible ligands (ADDLs) induce abnormal expression of insulin receptors in rat hippocampal neurons. *J Mol Neurosci* 2014; 52(1): 124–130. doi: 10.1007/s12031-013-0216-0.
13. Ferreira LSS, Fernandes CS, Vieira MNN et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 830. doi: 10.3389/fnins.2018.00830.
14. Miichi Y, Sakurai T, Akisaki T et al. Effects of insulin and amyloid β (1–42) oligomers on glucose incorporation and mitochondrial function in cultured rat hippocampal neurons. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11(4): 517–524. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00712.x.
15. McNay EC, Pearson-Leary J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Exp Neurol* 2020; 323: 113076. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113076.
16. Mehta V, Parashar A, Sharma A et al. Quercetin ameliorates chronic unpredicted stress-mediated memory dysfunction in male Swiss albino mice by attenuating insulin resistance and elevating hippocampal GLUT4 levels independent of insulin receptor expression. *Horm Behav* 2017; 89: 13–22. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.12.012.
17. Csajbók ÉA, Tamás G. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia* 2016; 59(8): 1609–1615. doi: 10.1007/s00125-016-3996-2.
18. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch* 2020; 472(9): 1299–1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
19. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6): 1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
20. Shabalala SC, Dlodla PV, Mabasa L et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110785. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110785.
21. Ng RC, Cheng OY, Jian M et al. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener* 2016; 11(1): 71. doi: 10.1186/s13024-016-0136-x.
22. Chopra I, Li HF, Wang H et al. Phosphorylation of the insulin receptor by AMP-activated protein kinase (AMPK) promotes ligand-independent activation of the insulin signalling pathway in rodent muscle. *Diabetologia* 2012; 55(3): 783–794. doi: 10.1007/s00125-011-2407-y.
23. Assefa BT, Tafere GG, Wondafrahs DZ et al. The bewildering effect of AMPK activators in Alzheimer's disease: review of the current evidence. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9895121. doi: 10.1155/2020/9895121.
24. Palma FR, Ratti BA, Paviani V et al. AMPK-deficiency forces metformin-challenged cancer cells to switch from carbohydrate metabolism to ketogenesis to support energy metabolism. *Oncogene* 2021; 40(36): 5455–5467. doi: 10.1038/s41388-021-01943-x.
25. Liao W, Xu J, Li B et al. Deciphering the roles of metformin in Alzheimer's disease: a snapshot. *Front Pharmacol* 2022; 12: 728315. doi: 10.3389/fphar.2021.728315.
26. Sponder G, Abdulhanan N, Fröhlich N et al. Overexpression of Na⁺/Mg²⁺ exchanger SLC41A1 attenuates pro-survival signaling. *Oncotarget* 2017; 9(4): 5084–5104. doi: 10.18632/oncotarget.23598.
27. Yamada T, Yamamoto M, Ozawa K et al. Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann Surg* 1977; 185(1): 35–42. doi: 10.1097/0000658-197701000-00006.
28. Agostinone J, Alarcon-Martinez L, Gamlin C et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain* 2018; 141(7): 1963–1980. doi: 10.1093/brain/awy142.
29. Litwiniuk A, Pijet B, Pijet-Kucicka M et al. FOXO1 and GSK-3 β are main targets of insulin-mediated myogenesis in C2C12 muscle cells. *PLoS One* 2016; 11(1): e146726. doi: 10.1371/journal.pone.0146726.
30. Yang K, Chen Z, Gao J et al. The key roles of GSK-3 β in regulating mitochondrial activity. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44(4): 1445–1459. doi: 10.1159/000485580.
31. Sayas CL, Ávila J. GSK-3 and tau: a key duet in Alzheimer's disease. *Cells* 2021; 10(4): 721. doi: 10.3390/cells10040721.
32. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2020; 1867(5): 118664. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118664.
33. Llorens-Martín M, Jurado J, Hernández F et al. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci* 2014; 7: 46. doi: 10.3389/fnmol.2014.00046.
34. Engel T, Hernández F, Avila J et al. Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci* 2006; 26(19): 5083–5090. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0604-06.2006.
35. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
36. Vandal M, Bourassa P, Calon F. Can insulin signaling pathways be targeted to transport A β out of the brain? *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 114. doi: 10.3389/fnagi.2015.00114.
37. Rhea EM, Banks WA. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Front Neurosci* 2019; 13: 521. doi: 10.3389/fnins.2019.00521.
38. Rensink AA, Otte-Höller I, de Boer R et al. Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiol Aging* 2004; 25(1): 93–103. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00039-3.
39. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 2932. doi: 10.1038/ncomms3932.
40. Adams KL, Gallo V. The diversity and disparity of the glial scar. *Nat Neurosci* 2018; 21(1): 9–15. doi: 10.1038/s41593-017-0033-9.
41. Cheng J, Korte N, Nortley R et al. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol* 2018; 136(4): 507–523. doi: 10.1007/s00401-018-1893-0.
42. Yamamoto M, Guo DH, Hernandez CM et al. Endothelial adora2a activation promotes blood-brain barrier breakdown and cognitive impairment in mice with diet-induced insulin resistance. *J Neurosci* 2019; 39(21): 4179–4192. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2506-18.2019.
43. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J et al. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia. *JAMA* 2021; 325(16): 1640–1649. doi: 10.1001/jama.2021.4001.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s.r.o.

doc. RNDr. Martin Kolísek, Dr. rer. nat. (Genet.)

BioMed – Martinské centrum
pre biomedicínu
JLF UK v Martine
martin.kolisek@uniba.sk