

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**katedra biologických a lékařských věd**

**Existuje pojitko mezi diabetes mellitus II. typu  
a demencí?**  
(bakalářská práce)



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>  
tel. +420495067111, fax +420495518002

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Katedra: **biologických a lékařských věd**

Na akademický rok: 2011/2012

Jméno příjmení:

**Eva Hepnerová**

Studijní program:

**ZBIO**

Vedoucí bakalářské práce:

**doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.**

Název bakalářské práce:

**Existuje pojitko mezi diabetes mellitus II. typu a demencí ?**

Název bakalářské práce v angličtině:

**Does exist a link between type II diabetes mellitus and dementia ?**

Zásady pro vypracování:

**Abstrakt**

**Úvod (stručná charakteristika onemocnění)**

**Struktura kognitivní dysfunkce u diabetu**

**Klinické doklady souvislosti diabetu a demence**

**Důsledky hyperinzulinemie pro mozek**

**Inzulinový receptor a cytosolové signální dráhy**

**Distribuce inzulinových receptorů v mozku**

**Názory na fyziologický význam inzulinových receptorů v mozku**

**Spojovací články (PKB, IDE, GSK3)?**

**Závěr: Stařecká demence - diabetes m. III. typu?**

Seznam odborné literatury:

Cole A.R. et al.: Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 31, 2001, 1046-1063.

De Felice F.G. et al.: Protection of synapses against Alzheimers-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A-beta oligomers. *PNAS*, 10, 2009, 1971-1976.

Luchsinger J.A.: Diabetes, related conditions, and dementia. *J. Neurol. Sci.*, 2010 (in press).

Maseako M. et al.: Insulin regulates presenilin 1 location via P13K/Akt signaling. *Neurosci. Lett.*, 483, 2010, 157-161.

Patočka J., Strunecká A.: Inzulin a paměť. *Psychiatrie*, 11, 2007, 18-20.

Stárka L.: Diabetes mellitus 3. typu. *DMEV*, 12, 2009, 16-18.

Tůma I.: Diabetes mellitus a kognitivní poruchy. *Vnitřní lékařství*, 53, 2007, 486-488.

Datum zadání bakalářské práce: **18. XI. 2010**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. IV. 2012**

**PharmDr. Petr Jílek, CSc.**

vedoucí katedry

**Prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek,  
CSc.**

děkan

V Hradci Králové dne: **16. 11. 10**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

v Radkovicích 3. 5. 2012

Eva Hepnerová

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce Doc. MUDr. Josefovi Herinkovi, DrSc. za cenné rady, připomínky a pomoc při zpracování této práce.

Dále děkuji svým blízkým za podporu během mého studia.

## **Abstrakt**

Tato práce nejprve shrnuje obecné charakteristiky diabetu mellitu a demence. V další části se zabývá vlivem diabetu mellitu na kognitivní funkce. V poslední části se práce zabývá podobnostmi mezi diabetem mellitem 2. typu a demencí vyššího věku především na úrovni bílkovin, enzymů a receptorů.

## **Klíčová slova**

diabetes mellitus; demence; inzulinová rezistence;  $\beta$ -amyloid; tau protein; GSK3

## **Title**

Does exist a link between type II diabetes mellitus and dementia?

## **Abstract**

This paper summarizes at first the general characteristics of diabetes mellitus and dementia. The next section deals with the influence of diabetes mellitus on the cognitive function. In the last part paper deals with similarities of diabetes mellitus and senile dementia especially at the level of proteins, enzymes and receptors.

## **Keywords**

diabetes mellitus; dementia; insulin rezistence; amyloid-beta peptide; protein tau; GSK3

## **Cíl práce**

Cílem práce je prokázat možnou souvislost mezi onemocněním diabetem mellitem 2. typu a demencí ve vyšším věku. To zahrnuje posouzení vlivu diabetu mellitu na kognitivní funkce, úlohu inzulínu v mozku, sníženou citlivost inzulínových receptorů a změny bílkovin a enzymů.

## Obsah

Seznam zkratk .....	10
Úvod.....	12
1 Diabetes mellitus.....	13
1.1 Definice .....	13
1.2 Klasifikace.....	13
1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu .....	14
1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu .....	15
1.3 Klinický obraz.....	17
1.4 Diagnostika .....	17
1.4.1 Hodnota glykemie.....	17
1.4.2 Orální glukózový toleranční test .....	18
1.5 Prevalence .....	19
1.6 Komplikace diabetu.....	19
1.6.1 Akutní komplikace diabetu.....	19
1.6.2 Chronické komplikace diabetu.....	20
2 Demence.....	22
2.1 Definice .....	22
2.2 Diagnostika .....	22
2.3 Klinický obraz.....	23
2.4 Etiologická klasifikace demencí .....	24
3 Diabetes mellitus a kognitivní dysfunkce.....	25
3.1 Vliv hyperglykemie na kognitivní funkce.....	25
3.2 Další vlivy pro rozvoj kognitivních poruch .....	26
4 Podobnosti mezi diabetem mellitem 2. typu a Alzheimerovou nemocí .....	27
4.1 Úbytek neuronů.....	28
4.2 Amyloidové peptidy .....	28



4.3	Tau protein.....	29
4.3.1	Biomarkery Alzheimerovy nemoci .....	31
4.4	Konečné produkty pokročilé glykace.....	32
4.5	Inzulin a jeho receptory .....	32
4.5.1	Inzulinová rezistence .....	33
4.5.2	Cytosolové signální dráhy .....	34
4.6	Cévní změny .....	37
4.7	Alzheimerova nemoc-diabetes 3. typu .....	38
	Závěr.....	39
	Použitá literatura .....	41
	Seznam tabulek .....	45
	Seznam obrázků .....	46

## Seznam zkratek

A $\beta$	$\beta$ -amyloid
AD	Alzheimerova nemoc
AGEs	konečné produkty pokročilé glykace
APOE	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
ATP	adenosintrifosfát
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie
DM	diabetes mellitus
GLUT	glukózový transportér
GSK3	glykogen syntáza kináza 3
HLA	molekuly hlavního histokompatibilního komplexu
IDE	enzym degradující inzulín
IGF	inzulinu podobný růstový faktor
MR	magnetická rezonance
oGTT	orální glukózový toleranční test
PDK1	fosfoinositid-dependentní proteinkináza 1
PET	pozitronová emisní tomografie
PI3K	fosfatidyl-inositol-3-kináza
PIP2	fosfatidyl-inositol-4,5-bisfosfát
PIP3	fosfatidyl-inositol-3,4,5-trisfosfát

PKA	proteinkináza A
PKB	proteinkináza B
PKC	proteinkináza C
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
VMK	volné mastné kyseliny

## Úvod

Vzhledem k celosvětově narůstající prevalenci a incidenci diabetu mellitu a Alzheimerovy nemoci je stále velmi aktuální hledat příčiny a mechanismy vzniku těchto nemocí. V posledních letech jsou prokazovány asociace mezi poruchami glukózové homeostázy, především diabetem mellitem 2. typu a neurodegenerativními onemocněními. Mozek byl dlouhou dobu považován za orgán k inzulinu necitlivý. Koncem 20. století, ale byla v různých oblastech mozku prokázána přítomnost inzulinu a inzulinových receptorů.

Tato práce se zabývá podobnostmi mezi mechanismy vzniku diabetu mellitu 2. typu a především Alzheimerovy nemoci, podobnostmi v patologických změnách tkání a enzymů. V poslední době nesmírně pokročily znalosti o cytosolových signálních drahách, proto se také tato práce soustřeďuje na přehled základních informací, a to výlučně ve vztahu k zadanému tématu. Nezabývá se popisem jejich obecné fyziologické funkce.

V první části se práce zabývá obecnými charakteristikami diabetu mellitu, klasifikací, diagnostikou, klinickým obrazem i komplikacemi.

Další část se podobně zaměřuje obecně na problematiku demencí.

Ve třetí části jsou stručně shrnuty vlivy diabetu mellitu na kognitivní funkce, jejichž zhoršování může progredovat do demence.

V poslední části se práce zabývá souvislostmi mezi diabetem mellitem 2. typu a demencí, jde o úbytek neuronů, amyloidogenezí a problematiku tau proteinu. Dále je pojednáno o problematice inzulinové rezistence a poruše inzulinové signalizace, která je spojena se změnami působení zúčastněných enzymů.

# 1 Diabetes mellitus

## 1.1 Definice

Diabetes mellitus je celosvětově rozšířené chronické metabolické onemocnění, které postihuje jedince bez rozdílu pohlaví, věku i rasy. Přesněji řečeno se vlastně jedná o soubor onemocnění s různou etiopatogenezí a klinickými projevy. Vzniká na podkladě nedostatečného účinku inzulinu, kvůli jeho absolutnímu nebo relativnímu nedostatku a většinou má genetický podklad. Společným znakem všech typů diabetu je hyperglykemie. Jde o nejzávažnější poruchu metabolismu tuků, cukrů a bílkovin, ale vhodnou léčbou a životosprávou lze dlouhodobě tlumit její projevy a následky. (Perušičová, 1996)

## 1.2 Klasifikace

Nové poznatky o příčinách vzniku diabetu mellitu a jeho heterogenita vyústily v roce 1997 v návrh nové klasifikace, který podala Americká diabetologická asociace. V roce 1999 jej přijala Světová zdravotnická organizace. Některé rozdíly oproti klasifikaci WHO z roku 1985:

- přestávají se používat pojmy inzulindependentní a noninzulindependentní diabetes mellitus a jsou nahrazeny označením diabetes mellitus typu 1 a 2
- nerozlišuje se již diabetes mellitus typu 2 s obezitou a bez obezity
- latentní autoimunitní diabetes dospělých LADA (Latent autoimmunity diabetes in adults) je řazen k diabetu mellitu 1. typu
- řada onemocnění, která byla původně řazena k typu 2, byla převedena do skupiny specifických typů diabetu, jako např. MODY (Maturity onset diabetes of the young)
- je zaveden nový pojem hraniční poruchy glukózové homeostázy pro stavy představující zvýšené riziko vzniku diabetu mellitu a kardiovaskulárních onemocnění
  - zvýšená glykemie nalačno

- o porucha glukózové tolerance, tak jak ji můžeme rozpoznat z hodnocení orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Klasifikace diabetu mellitu a poruch glukózové homeostázy je zobrazena v následující tabulce.

**Tabulka 1: Klasifikace diabetu a poruch glukózové homeostázy (Pelikánová a Bartoš, 2010)**

<b>DIABETES MELLITUS</b>
I. DM 1. typu A. imunitně podmíněný B. idiopatický
II. DM 2. typu
III. Ostatní specifické typy diabetu
IV. Gestační diabetes mellitus
<b>PORUCHY GLUKÓZOVÉ HOMEOSTÁZY</b>
I. Zvýšená glykemie nalačno
II. Porušená glukózová tolerance

## 1.2.1 Diabetes mellitus 1. typu

### 1.2.1.1 Imunitně podmíněný diabetes

Toto onemocnění postihuje nejčastěji děti a dospívající, proto bývá označováno také jako juvenilní diabetes. Může se ale rozvinout v jakémkoli věku. Vzniká v důsledku destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, tím vzniká absolutní nedostatek inzulínu, který se pak musí celoživotně exogenně podávat. Buňky jsou ničeny autoimunitní reakcí, která probíhá u geneticky predisponovaných osob po prodělané virové infekci nebo po styku s jiným agens. Nemoc je také vázána na některé HLA (Human leukocyte antigens) genotypy. (Racek, 2006; Pelikánová a Bartoš, 2010)

Na destrukci buněk se podílejí protilátky namířené proti buňkám samotným, proti inzulínu, proinzulínu, tyrozinové fosfatáze a dekarboxyláze kyseliny glutamové. Cirkulující protilátky můžeme prokázat ještě před klinickými projevy nemoci, kdy musí být zničeno alespoň 70 % pankreatických B-buněk. V případě vzniku diabetu mellitu 1. typu u dospělých může probíhat pomalu bez příznaků ketoacidózy, podobá se tak diabetu mellitu 2. typu. Je

označován jako latentní autoimunitní diabetes dospělých. Přítomnost obezity nevyklučuje diagnózu diabetu mellitu 1. typu. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Diabetes mellitus 1. typu může být sdružen s jinými autoimunitními onemocněními jako jsou:

- Addisonova choroba
- celiakie
- autoimunitní tyreoiditida
- perniciózní anémie (Rybka, 2007)

#### **1.2.1.2 Idiopatický diabetes**

„Je onemocnění popsané v africké a asijské populaci. Jeho etiologie není známa. Klinicky jsou nemocní absolutně závislí na přívodu exogenního inzulínu, mají sklon ke ketoacidóze, nejsou však prokazatelné známky autoimunity ani vazba na HLA.“ (Pelikánová a Bartoš, 2010)

#### **1.2.2 Diabetes mellitus 2. typu**

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění, u kterého nacházíme relativní nedostatek inzulínu. Ten je způsoben inzulínovou rezistencí tkání a inzulínovou deficiencí (sníženou sekrecí inzulínu). Předpokladem pro projev onemocnění je kombinace obou těchto odchylek. Projevuje se většinou v dospělosti po 40. roce života. Začátek bývá pozvolný a záchyt bývá náhodný. (Svačina, 2006; Rybka, 2007)

Ke vzniku diabetu mellitu 2. typu přispívá genetická predispozice a různé vnější faktory, mezi které patří:

- obezita (nadměrný příjem kalorií a nevhodné složení stravy)
- nedostatečná fyzická aktivita
- stres
- kouření (Rybka, 2007)

V počátku onemocnění může převládat inzulínová rezistence a sekrece inzulínu může být v normě, hovoříme tedy o relativní inzulínové deficienci. B-buňky pankreatu jsou schopny zvýšit sekreci inzulínu, aby kompenzovaly

zvýšenou rezistenci tkání. Vzniká kompenzatorní hyperinzulinismus. Teprve tehdy, nejsou-li B-buňky schopny dalšího zvyšování sekrece inzulínu, se manifestuje diabetes mellitus 2. typu. Inzulínová deficeience se stává absolutní. (Perušičová, 2009)

Inzulínová rezistence je stav, při kterém orgány a tkáně (tuková tkáň, játra a svaly) nedostatečně reagují na inzulín. Důvodem může být jak změna struktury a funkce inzulínového receptoru, tak porucha příslušných transdukčních mechanismů. (Rybka, 2007) Snížený účinek inzulínu v tukové tkáni nedostatečně inhibuje lipolýzu, a tak se uvolňují volné mastné kyseliny (VMK). V játrech probíhá ve zvýšené míře glykogenolýza a glukoneogeneze, což má za následek zvýšenou hladinu glukózy nalačno. (Perušičová, 1996; Svačina, 2006) Přehled účinků inzulínu je shrnut v následující tabulce.

**Tabulka 2: Fyziologické účinky inzulínu (Perušičová, 2009)**

FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY INZULINU		
v játrech	snižuje	glukoneogenezi, glykogenolýzu, oxidaci VMK, ketogenezi
	zvyšuje	syntézu glykogenu, glykolýzu, syntézu bílkovin a lipidů
ve svalové tkáni	snižuje	katabolismus bílkovin, uvolňování aminokyselin
	zvyšuje	absorpci a oxidaci glukózy, využití aminokyselin, ketonů a K <sup>+</sup> syntézu glykogenu, syntézu bílkovin
v tukové tkáni	snižuje	lipolýzu (hladinu VMK)
	zvyšuje	využití glukózy a draslíku, ukládání triglyceridů

Sekrece inzulínu probíhá ve fázi časně a pozdní. Při diabetu 2. typu bývá zasažena časná fáze, kdy se ze sekrečních granúl vyplavuje inzulín několik minut po podnětu, kterým je glukóza. B-buňky na glukózu reagují pomalu a tělo se obtížněji vyrovnává se zvýšenou glykemií po jídle. (Perušičová, 1996)

Inzulínová deficeience se dále prohlubuje toxickým vlivem hyperglykemie (glukotoxicitou), zvýšením koncentrace VMK, ukládáním tuku v pankreatu (lipotoxicitou) a ukládáním amyloidu, jehož součástí amylin je produkována současně s inzulínem. (Perušičová, 2009)



### 1.3 Klinický obraz

Mezi časté příznaky rozvinutého diabetu mellitu patří polyurie (časté močení) a polydipsie (nadměrná žízeň), způsobené tím, že moč obsahuje glukózu, která na sebe osmoticky váže vodu a ledviny ji nedokážou zpracovat v tak velkém množství (diuréza větší než 2,5 l za den). S tím souvisí i nykturie (časté močení v noci). Obecné příznaky jako únava, slabost a hubnutí při normální chuti k jídlu mohou pomoci diabetes odhalit. Počáteční stadia bývají často bez příznaků. Mezi další projevy patří bolesti ve svalech, svědění kůže, kožní infekce, poruchy vidění, plísňová onemocnění, poruchy potence, poruchy vyprazdňování žaludku, průjmy, stenokardie a noční bolesti končetin. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Pestrost klinických stavů je natolik veliká, že nemusí dojít k odhalení diabetu včas. Proto se provádí pravidelný screening u asymptomatických osob:

- jednou za 2 roky jako součást preventivních prohlídek
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem vzniku diabetu mellitu (jeho výskyt v rodině, hypertenze, obezita, dyslipidemie, gestační diabetes, porod plodu o váze nad 4 kg) (Rybka, 2007)

### 1.4 Diagnostika

Diagnóza diabetu mellitu se zakládá na prokázání chronické hyperglykemie standardní laboratorní metodou. Při jejím stanovování je nutné vědět, že referenční hodnoty se liší v závislosti na typu vyšetřované biologické matrice. Například glykemie v plasmě (séru) je vyšší než v plné krvi a v kapilární krvi je vyšší než ve venózní. Nejběžnějším vyšetřovaným materiálem je plasma žilní krve. Krev se konzervuje přidávkem antikoagulačního činidla  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  a fluoridu sodného, který zablokuje glykolýzu. (Racek, 2006)

#### 1.4.1 Hodnota glykemie

„Diagnóza diabetu mellitu je stanovena, jestliže:

- jsou přítomny klinické symptomy (polyurie, polydipsie, úbytek hmotnosti, ketonurie) a náhodně stanovená glykemie v plasmě (séru) přesáhne 11,0 mmol/l;

- koncentrace glukózy v plasmě nalačno je větší nebo rovna 7,0 mmol/l;
- koncentrace glukózy v plasmě 2 hodiny po zátěži při oGTT přesáhne 11,0 mmol/l“ (Racek, 2006)

K potvrzení diagnózy musí být vyšetření zopakováno z nového odběru. Při hodnotě glykemie nalačno menší než 6,1 mmol/l a menší než 7,8 mmol/l dvě hodiny po jídle můžeme diabetes vyloučit. (Racek, 2006) Stavem nalačno se rozumí nejméně 8 hodin po jídle.

#### 1.4.2 Orální glukózový toleranční test

Pokud je naměřena náhodná glykemie (naměřená kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy) v rozmezí 7,8 - 11,0 mmol/l, nebo pokud je hodnota glykemie nalačno v rozmezí 5,6 – 6,9 mmol/l, provádí se oGTT, protože by se mohlo jednat o zvýšené riziko vzniku diabetu. oGTT se také provádí u těhotných kolem 24. týdne těhotenství. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Pacient tři dny před testem neomezuje příjem sacharidů (150 g/den). Odběr se provádí po 10 – 16 hodinách lačnění. Poté je podáno 300 ml glukózového roztoku, který obsahuje 75 g glukózy a další odběr krve následuje po 2 hodinách. Pokud je koncentrace glukózy v žilní plasmě větší než 11,1 mmol/l jedná se o diabetes mellitus, naopak hodnota pod 7,8 mmol/l ho vylučuje. (Pelikánová a Bartoš, 2010) Přehled hodnot glykemií je v následující tabulce.

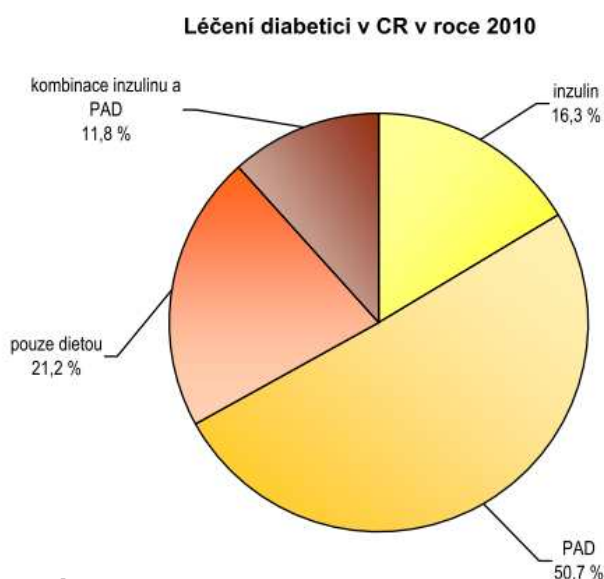
**Tabulka 3: Hodnoty glykemie ve venózní plasmě (Pelikánová a Bartoš, 2010)**

Glykemie nalačno	< 5,6 mmol/l	norma
	> 5,6 a < 7,0 mmol/l	hraniční glykemie nalačno
	> 7,0 mmol/l	diabetes mellitus
Náhodná glykemie	< 7,8 mmol/l	norma
	> 7,8 a < 11,1 mmol/l	porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus
	> 11,1 mmol/l	diabetes mellitus
Glykemie po zátěži (oGTT)	< 7,8 mmol/l	norma
	> 7,8 a < 11,1 mmol/l	porucha glukózové tolerance
	> 11,1 mmol/l	diabetes mellitus

## 1.5 Prevalence

Pacientů trpících diabetem každoročně přibývá. V roce 2010 se v České republice léčilo 806 230 osob, tj. o 3 % více než v roce 2009 a je to asi 7 % všech obyvatel ČR. Na jeden pracovní úvazek lékaře diabetologa připadá přibližně 2000 pacientů. Nepatrně více pacientů je mezi ženami. Je to zřejmě dáno faktem, že se dožívají vyššího věku a autoimunitní onemocnění je také postihují častěji. Diabetem mellitem 2. typu trpí asi 92 % všech diabetiků. Jejich nárůst je způsoben pravděpodobně nezdravým životním stylem, špatným stravováním a nedostatkem pohybu. Dieta a pohybová aktivita je nedílnou součástí léčby. Jen dietou bylo v roce 2010 léčeno téměř 22 % diabetiků. Tento počet každoročně klesá a narůstá farmakologická léčba (tj. perorální antidiabetika (PAD), inzulin a jejich kombinace). (Srb, 2011) Způsoby léčby diabetu zobrazuje následující obrázek.

Obrázek 1: Způsoby léčby diabetu v roce 2010 (Srb, 2011)



## 1.6 Komplikace diabetu

### 1.6.1 Akutní komplikace diabetu

Mezi akutní komplikace diabetu řadíme:

- hypoglykémii a hypoglykemické kóma
- hyperglykémii a hyperglykemické kóma
  - diabetickou ketoacidózu
  - laktátovou acidózu

Hypoglykemie vzniká v důsledku nadbytku inzulínu, který je způsoben podáním vyšší dávky, v důsledku vynechání jídla nebo nadměrné fyzické aktivity. Nízká hladina glukózy je nebezpečná zejména pro mozek, který ji využívá jako zdroj energie, neumí využívat VMK. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Hyperglykemie vzniká v důsledku nedostatku inzulínu. Ten je způsoben chybnou terapií, infekcí, kardiovaskulární nemocí nebo po operaci, souhrnně po stresových podnětech. V buňkách je nedostatek glukózy a energie se získává  $\beta$ -oxidací mastných kyselin. To vede k tvorbě ketolátů, které se hromadí v krvi i moči. Metabolickou acidózu podporuje i hromadění laktátu. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

### **1.6.2 Chronické komplikace diabetu**

Chronické komplikace jsou spíše pozdními projevy nemoci. Nemocný může být postižen mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi. Postiženy jsou nejen cévy, ale i okolní buněčné a mezibuněčné struktury.

#### **1.6.2.1 Diabetická mikroangiopatie**

Mikroangiopatie označuje změny na kapilárách a arteriolách. Chronická hyperglykemie způsobuje vyšší tvorbu neenzymově glykovaných proteinů, které tak mění své vlastnosti. Pokročilé produkty glykace jsou rozpoznávány makrofágy a dochází k vyplavování cytokinů, které aktivují endotelové buňky a trombocyty, což se projeví zvýšenou aktivitou cévní stěny. Ztlušťují se bazální membrány. (Perušičová, 1996)

Retinopatie je poškození cév v sítnici oka. Objevují se tečkovitá krvácení a otok sítnice, nebo jako kompenzace hypoxie se tvoří nové cévy. Retinopatie je nejčastějším důvodem slepoty v dospělosti. (Rybka, 2007)

Nefropatie je onemocnění ledvin s proteinurií, hypertenzí a poklesem renálních funkcí. Signálem pro zahájení léčby je hodnota albuminurie. Měly by se dodržovat normální hodnoty krevního tlaku. Při progresi renálního selhání se volí dialýza. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Neuropatie je nejčastější chronickou komplikací diabetu. Jde o poškození somatických i vegetativních periferních nervových vláken. Patologickými

změnami je poškození axonu, myelinové pochvy, Schwannových buněk, intersticia, perineuria a cév. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

#### **1.6.2.2 Diabetická makroangiopatie**

„Diabetická makroangiopatie je souhrnné označení pro aterosklerotické projevy na elastických i muskulárních tepnách diabetiků.“ (Pelikánová a Bartoš, 2010) Cévní stěna je postižená v důsledku porušeného metabolismu lipidů, vazivových a trombotických změn. Morfologické změny u diabetika, jsou shodné s aterosklerotickými změnami u nediabetiků. Objevují se ale 2x až 4x častěji a již v mladším věku. Bývají postiženy koronární cévy (ischemická choroba srdeční), mozkové cévy (cévní mozkové příhody) i cévy končetin (ischemická choroba dolních končetin). (Perušičová, 1996)

## 2 Demence

### 2.1 Definice

„Slovo demence pochází z latinského de-mens, tedy nerozum, nepřičetnost či šílenost.“ (Růžička, 2003) „Demence je získaná porucha paměti a dalších kognitivních funkcí, jež je natolik závažná, že je na překážku běžným životním činnostem postiženého jedince. Pokles kognitivních schopností se vyznačuje poruchami úsudku a myšlení při cílených činnostech a při všeobecném zpracování informací. Zároveň bývá patrna emoční labilita, neklid či apatie a projevují se změny sociálního chování.“ (Růžička, 2003)

### 2.2 Diagnostika

Definitivní diagnózu demence lze stanovit na základě psychiatrických a psychologických (psychometrických) vyšetření, nikoliv na základě zobrazovacích technik jako jsou počítačová tomografie (CT-computed tomography), magnetická rezonance (MR), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT-single photon emission computed tomography). CT a MR dokážou odhalit morfologické změny, PET a SPECT mohou prokázat funkční změny jako například snížení metabolismu v určité části mozku. Míra atrofie nebo funkčního poškození však nemusí korelovat se stupněm demence. (Pidrman, 2007)

Při vyšetření pacienta bychom měli získat objektivní anamnézu nejen od něho samotného, ale i od blízkého příbuzného nebo ošetřovatele. Poté se provádí testy kognitivních funkcí, test hodin a MMSE (Mini mental state examination). Provádí se psychologické vyšetření a hledají se další symptomy demence. (Pidrman, 2007) Laboratorně se vyšetřuje sedimentace, krevní obraz, mineralogram, glykemie, jaterní enzymy, urea, kreatinin a hormony štítné žlázy. Při podezření na infekční původ nemoci se provádějí sérologické testy na syfilis, HIV a boreliózu. Při podezření na malabsorpci se stanovuje hladina vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listové. Dále se testují hladiny β-amyloidu a tau proteinu v likvoru. (Růžička, 2003)

Diagnóza vychází z diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize:

- porucha paměti a dalších kognitivních funkcí
- změny osobnosti a chování
- postižení je na překážku každodenním činnostem, včetně práce a sociálního zapojení
- postižení má chronicko-progresivní průběh
- v době stanovení diagnózy není porušeno vědomí. (Růžička, 2003)

Definitivní diagnózu neurodegenerativních onemocnění provázených demencí přináší až histopatologické vyšetření, a to zpravidla až post mortem. (Růžička, 2003)

### 2.3 Klinický obraz

Příznaky demence lze rozdělit do tří skupin, které se nazývají A-B-C:

- narušení aktivit denního života (A – activities of daily life)
- poruchy chování (B – disorders of behavior)
- narušení kognitivních funkcí (C – disorders of cognition) (Růžička, 2003; Pidrman, 2007)

Nejvýznamnější jsou poruchy kognitivních, tedy rozpoznávacích funkcí, především paměti a intelektu. Další projevy demence jsou shrnuty v následující tabulce.

Tabulka 4: Projevy demence (Růžička, 2003)

Kognitivní poruchy	poruchy paměti a učení, orientace, úsudku a myšlení
	poruchy exekutivních funkcí
	poruchy korových funkcí
Poruchy chování	změny osobnosti, sociálně nepřijatelné chování
	změny emotivity, deprese a úzkost, halucinace a bludy
	podrážděnost, agresivita, apatie, změny spánkového rytmu
Omezení při běžných činnostech	komplexní činnosti (zaměstnání, řízení auta)
	domácí práce
	sebeobsluha, kontinence, chůze

## 2.4 Etiologická klasifikace demencí

„Etiologická diagnóza demence je zatížena poměrně vysokou chybou, jež činí až 25 %, tj. v jedné čtvrtině případů je klinická diagnóza nesprávná ve srovnání se skutečnou příčinou demence podle pitevního nálezu.“ (Růžička, 2003) Demence lze rozdělit do tří kategorií:

1. demence je převažujícím projevem onemocnění
  - a. Alzheimerova nemoc
  - b. frontotemporální demence
2. demence je spojena s dalšími neurologickými příznaky
  - a. vaskulární demence
  - b. demence s Lewyho tělísky
  - c. demence při Parkinsonově chorobě
  - d. demence při normotenzním hydrocefalu
  - e. posttraumatické demence
  - f. demence při nádorech mozku
3. demence je doprovázena dalšími projevy základního onemocnění
  - a. metabolické demence
  - b. toxické demence
  - c. demence při infekcích. (Růžička, 2003)

Nejčastější demencí je Alzheimerova nemoc, která postihuje až 60 % nemocných. Dále co do počtu výskytu následují vaskulární demence, a to do 20 %. (Pidrman, 2007)



### 3 Diabetes mellitus a kognitivní dysfunkce

Kognitivní funkce zahrnují všechny procesy myšlení, paměť, učení, poznávání, koncentraci, pozornost a porozumění informacím.

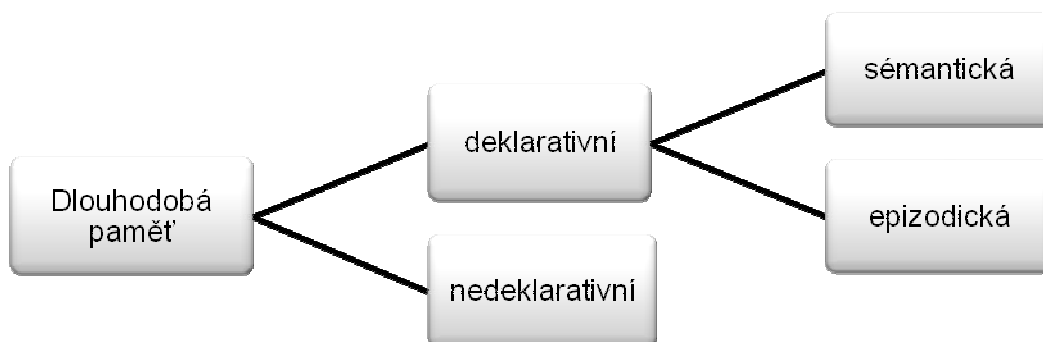
U nemocných s diabetem mellitem (DM) je asi dvakrát vyšší riziko rozvoje kognitivní poruchy než u zdravé populace. Rizikovými faktory jejich vzniku jsou především metabolické a cévní změny při diabetu. Poruchy kognitivních funkcí mohou být prvními příznaky rozvíjející se demence, a to nejčastěji demence vaskulární a Alzheimerovy nemoci. (Tůma, 2007)

Kognitivní deficit zahrnuje poruchu exekutivních funkcí, mezi které patří plánování, rozhodování, úsudek, schopnost řešit problémy, realizace cílených postupů, abstraktní myšlení a sociální chování. Zde jde o kombinaci poruch jak deklarativní, tak i nedeklarativní paměti. (Hort a Rusina, 2007)

#### 3.1 Vliv hyperglykemie na kognitivní funkce

Hyperglykemie působí na mozek toxicky, je narušen redukční potenciál, mezibuněčná signalizace a ve vyšší míře vznikají glykované proteiny a kyslíkové radikály, které dále prohlubují mikrovaskulární poškození mozku. Kolísání glykemie zhoršuje kognitivní funkce a větší vliv má na osoby staršího věku. Na hladinu glykemie je citlivá především epizodická paměť. (Tůma, 2007). Základní rozdělení dlouhodobé paměti je uvedeno na následujícím obrázku.

Obrázek 2: Rozdělení paměti (Hort a Rusina, 2007)



Paměť deklarativní, neboli explicitní, je to, co si dokážeme vědomě vybavit. Složka sémantická obsahuje znalosti a fakta, například význam slov. Složka

epizodická nám umožňuje pamatování událostí a příběhů. Paměť nedeklarativní, nazývaná též implicitní nebo procedurální, zahrnuje vše ostatní, co si nedokážeme vědomě vybavit a popsat. Patří sem reflexy, motorické dovednosti, emoční paměť, tvorba schémat a vzorců, příkladem je čtení. (Rokyta, 2000; Hort a Rusina, 2007)

### **3.2 Další vlivy pro rozvoj kognitivních poruch**

Kognitivní výkon snižuje také hyperinzulinemie. Je rizikovým faktorem vzniku aterosklerózy a cerebrovaskulárních poruch, narušuje synaptickou plasticitu, neurogenezi a je spojena se zvýšeným ukládáním  $\beta$ -amyloidu v mozku. Negativně také působí hypertenze, dyslipidemie a fyzická inaktivita, které často provází DM 2. typu. Kognitivní poruchy podporuje deprese, kterou trpí přibližně třetina pacientů léčících se s diabetem. Rozvoj depresivní poruchy často předchází manifestaci DM 2. typu a považuje se za rizikový faktor jeho vzniku. Kognitivní funkce také ovlivňuje vyšší koncentrace interleukinu-6 a komplexy komplementu narušují membrány neuronů a způsobují jejich destrukci. (Tůma, 2007; Tůma a Hubeňák, 2007)

#### **4 Podobnosti mezi diabetem mellitem 2. typu a Alzheimerovou nemocí**

DM 2. typu je považován za rizikový faktor vzniku Alzheimerovy nemoci. Obě tato onemocnění provází společné patofyziologické procesy, jako je inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, zvýšená hladina cholesterolu, poruchy metabolismu, degenerativní procesy, hromadění amyloidu, neregulovaná fosforylace proteinů a zvýšená aktivita glykogen syntázy kinázy 3 (GSK3). (Li a Hölscher, 2007; Luchsinger, 2010)

Pro Alzheimerovu nemoc je typická přítomnost intracelulárních neurofibrilárních klubek, extracelulárních senilních plaků a úbytek neuronů. Všechny tyto znaky se mohou vyskytovat také u DM. Porucha glukózového metabolismu snižuje oxidativní fosforylaci, a tím vznik adenosintrifosfátu (ATP). (Li a Hölscher, 2007; Patočka a Strunecká, 2007)

Rozlišujeme dvě základní skupiny Alzheimerovy nemoci, a to dříve nastupující familiární formu, která je pravděpodobně geneticky podmíněná, a pozdní (sporadickou) formu, kterou trpí 90 % nemocných. Sporadickou formu ovlivňují faktory jako věk, vysoký příjem kalorií a nasycených tuků ve stravě, kouření a již zmiňovaný DM. Klíčovou roli také hraje hyperinzulinemie, spojená s poruchou signalizace inzulinu v centrálním nervovém systému (CNS). Inzulinová signalizace je porušena u pacientů s DM, ale zhoršuje se i s přibývajícím věkem. (De Felice, 2009; Zeman et al., 2010)

S kardiovaskulárními nemocemi, cévními změnami, zvýšeným oxidativním stresem souvisí apolipoprotein E (APOE), který hraje roli v lipidovém metabolismu. Je tvořen především v játrech, ale v menší míře i v mozku. Výskyt alel APOE $\epsilon$ 4, předurčuje k vyššímu riziku vzniku Alzheimerovy nemoci a infarktu myokardu. Ne všichni homozygoti s alelou  $\epsilon$ 4 onemocní demencí, a proto její stanovení není obecně považováno za vhodný diagnostický test. (Hort a Rusina, 2007; Rektorová, 2007)

#### 4.1 Úbytek neuronů

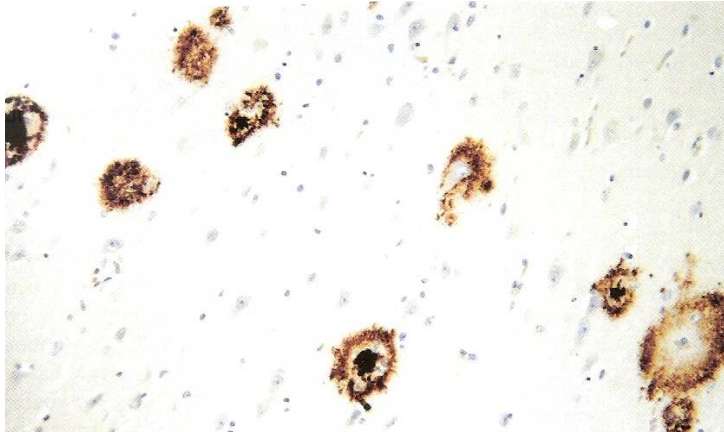
V mozku nemocných s Alzheimerovou nemocí byla prokázána degenerace zejména cholinergních neuronů, které tvoří neurotransmitter acetylcholin. Horší využití glukózy způsobuje cholinergní deficit snížením syntézy enzymu cholinacetyltransferázy, který syntetizuje acetylcholin z cholinu a acetylkoenzymu A. Vytvořené molekuly se ukládají do vezikul, uvolněný acetylcholin se váže na muskarinové a nikotinové receptory cílových orgánů, v případě mozku jsou to především neurony III. a V. vrstvy mozkové kůry. Receptorová vazba je rychle štěpena acetylcholinesterázou a vzniká cholin a acetát. Omezeno je také zpětné vychytávání cholinu ze synaptické štěrby k další syntéze („recyklaci“) acetylcholinu. Nedostatek acetylcholinu také způsobuje zvýšená aktivita butyrylcholinesterázy, která jej odbourává. Acetylcholinergní systém je nezbytný pro paměťové mechanismy, zejména pro krátkodobou paměť a konsolidaci (vštipivost nových informací). (Králíček, 2011)

#### 4.2 Amyloidové peptidy

Za významný patogenetický faktor je pokládána produkce a ukládání patologického proteinu  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ), který vzniká z transmembránového amyloidového prekurzorového proteinu (APP) v membráně neuronů. Fyziologicky je APP štěpen enzymem  $\alpha$ -sekretázou na krátké neuroprotektivní a především solubilní fragmenty o délce do 39 aminokyselin, delší fragmenty vznikají jen v malém množství. V případě Alzheimerovy nemoci je APP přednostně štěpen  $\beta$ -sekretázou a  $\gamma$ -sekretázou a vznikají pak ve větší míře delší fragmenty o 40 až 42 aminokyselinách, které oligomerují. Vzniklé oligomery, které jsou ještě solubilní, avšak samy o sobě jsou neurotoxické, následně pak koagulují v mezibuněčných prostorách nervové tkáně, polymerují a vytváří depozita, tzv. alzheimerovské („senilní“) plaky. V jejich okolí dochází k zániku neuronů, projevuje se sterilní zánět, aktivují se proteiny akutní fáze a dochází ke zvýšené produkci hyperreaktivních forem kyslíku. Konečným důsledkem amyloidogeneze je přechod rozpustných forem APP na nerozpustné fibrilární agregáty, především variantu  $A\beta_{42}$ , pokládanou za nejrizikovější. (Hort a Rusina, 2007; Jiráček, 2009; Correia et al., 2012)

Amyloidové senilní plaky pozitivní v imunohistochemické reakci s protilátkou proti A $\beta$  jsou zobrazeny na následujícím obrázku.

**Obrázek 3: Senilní plaky (Hort a Rusina, 2007)**



Stejně tak, jako se při demenci ukládá amyloid v intersticiu mozku, ukládá se i v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. Jeho hlavní složkou je hormon amylin neboli ostrůvkový amyloidový polypeptid, který je tvořen a vylučován B-buňkami pankreatu společně s inzulinem. Amylin je peptid o 37 aminokyselinách, proti inzulinu působí antagonisticky a tlumí jeho sekreci. Možným spouštěčem amylinem indukované amyloidogeneze je nadměrná stimulace B-buněk a následná hyperinzulinemie, ke které dochází alespoň v některých fázích DM 2. typu. Důsledkem je pak vznik intracelulárních agregátů amyloidu. Experimentálně bylo prokázáno, že lidský amylin skutečně může indukovat procesy amyloidogeneze a navíc má i neurotoxické účinky podobné A $\beta$ <sub>42</sub>. Podání antagonisty amylinového metabotropního receptoru (peptid pod kódovým označením AC187) snižovalo jak tvorbu amyloidu, tak i amylinovou neurotoxicitu. Amylin inkubovaný s izolovanými B-buňkami způsobuje jejich apoptózu. Ke vzniku amyloidózy přispívá i snížená produkce ATP. (Jhamandas a McTavish, 2004; Patočka a Strunecká, 2007; Thathiah a De Strooper, 2011; Correia et al., 2012)

#### **4.3 Tau protein**

Velmi významným patogenetickým faktorem je degradace intraneuronálního proteinu tau. Jedná se o s mikrotubuly asociovaný protein, který za normálních okolností stabilizuje cytoskelet nervové buňky a udržuje

funkčnost axonálního transportu. U nemocných s Alzheimerovou nemocí je tento protein nadměrně fosforylován a v cytosolu neuronu se proto vytvářejí vláknité inkluze, které mimo jiné narušují axonální transport mediátorů a neurotrofických faktorů. Z našeho hlediska je důležité, že uvedenou hyperfosforylaci tau proteinu spouští aktivovaný enzym GSK3 $\beta$ , a to za účasti dalšího enzymu cyklin dependentní kinázy 5. Rezistence inzulinových receptorů narušuje aktivaci fosfatidyl-inositol-3-kinázy (PI3K), která za normálních okolností převádí defosforylovanou (aktivní) GSK3 na její fosforylovanou (inaktivní) formu. Narušení inzulinové signální dráhy tak vede ke zvýšené aktivitě GSK3 (především již zmiňované izoformy GSK3 $\beta$ ) a průvodní hyperfosforylace tau proteinu vytváří vláknitá filamenta, která jsou považována za předchůdce neurofibrilárních klubek. Experimentálně bylo prokázáno, že podávání inhibitorů GSK3 (např. indirubinu či lithia) tyto procesy zpomaluje. Tau protein může být fosforylován přibližně na osmdesáti pozicích, nejčastěji na aminokyselinách serinu a threoninu. Neurony obsahující neurofibrilární klubka zvýšeně podléhají apoptóze a uvolněný fosforylovaný tau protein je měřitelný v likvoru stejně jako celkový tau protein. (Hort a Rusina, 2007; Stárka, 2009; McNay a Recknagel, 2011; Correia et al., 2012)

Neurofibrilární klubka pozitivní v imunohistochemické reakci s protilátkou proti hyperfosforylovanému tau proteinu jsou zobrazeny na následujícím obrázku.

**Obrázek 4: Neurofibrilární klubka (Hort a Rusina, 2007)**



### 4.3.1 Biomarkery Alzheimerovy nemoci

Likvor odráží biochemické změny v mozku. Jejich podstata v histopatologických nálezech u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AD-Alzheimer's disease) vyústila v laboratorní stanovování A $\beta$  a tau proteinu v likvoru. Preanalytická fáze zahrnuje odběr 2 ml likvoru do polypropylenové zkumavky. Pokud by byl odebrán do jiné zkumavky, mohl by se A $\beta$  vychytat na její stěny, což by vedlo k falešně pozitivnímu výsledku. Dále následuje transport do laboratoře, během kterého musí být likvor chlazený. (Koudelková, 2009)

Koncentrace celkového tau proteinu v likvoru nemocných s AD je asi 3x vyšší než u zdravých jedinců. Zastoupení fosforylovaného tau proteinu vůči celkovému tau proteinu je vyšší o 33 %. Kombinace vyšetření celkového nebo fosforylovaného tau proteinu zároveň s A $\beta$  je specifitější a senzitivnější než stanovení těchto ukazatelů zvlášť. Společně tyto vyšetřované proteiny nazýváme jako „triplet“. (Bartoš a Řípová, 2007)

A $\beta$  se vyskytuje v několika izoformách lišících se počtem aminokyselin ve své struktuře. A $\beta$  se odštěpují z N-konce i C-konce APP. Zatímco množství A $\beta_{40}$  se neliší u nemocných s AD a u zdravých jedinců, hladina A $\beta_{42}$  je u nemocných snížena asi na polovinu, protože se agregovaný ukládá v senilních placích. Lepší výpovědní hodnotu má poměr koncentrací těchto dvou izoform než množství každé z nich zvlášť. Pokles jejich poměru je specifitější pro AD než pokles samotného A $\beta_{42}$ . (Bartoš a Řípová, 2007; Rektorová, 2007)

V likvoru je hladina A $\beta_{42}$  snížena a celkový i fosforylovaný tau protein je zvýšený nejen u pacientů s rozvinutou AD, ale už i v raném období nemoci. Změny biochemického tripletu v likvoru mohou být detekovatelné pomocí enzymové imunoanalýzy již ve stadiu mírné kognitivní poruchy, a tak mohou předurčovat budoucí rozvoj AD. (Bartoš a Řípová, 2007; Koudelková, 2009) Normy hodnot vyšetřovaného tripletu v likvoru jsou v následující tabulce.

Tabulka 5: Normy hodnot vyšetřovaného tripletu v likvoru (Koudelková, 2009)

celkový tau protein	21-50 let	< 300 pg/ml
	51-70 let	< 450 pg/ml
	71-93 let	< 500 pg/ml
fosforylovaný tau protein		< 60 pg/ml
A $\beta$		> 500 pg/ml

#### 4.4 Konečné produkty pokročilé glykace

V patogenezi AD a DM se uplatňují konečné produkty pokročilé glykace (AGEs – Advanced glycation end products), které vznikají neenzymatickým připojením karbonylové složky k bílkovině. Tato dlouhodobá přeměna způsobí, že bílkoviny ztratí svou původní funkci a jsou toxické. Glykují se proteiny s dlouhým biologickým poločasem s přednostním výskytem v cévním endotelu, myelinu a glomerulech. Tak vznikají diabetické komplikace. AGEs jsou také nalézány u pacientů s aterosklerózou a renální insuficiencí. Přejídné (tranzitivní) kovy jako železo a měď, které se hromadí v amyloidových senilních placích urychlují oxidaci glykovaných proteinů, přispívají tak k oxidativnímu stresu a agregaci A $\beta$ . (Zeman et al., 2010)

#### 4.5 Inzulin a jeho receptory

Inzulinové receptory se nenachází jen na periférii, ale jsou lokalizovány i na neuronech CNS. Gliové buňky mají receptorů málo. Inzulinové receptory byly nalezeny v hypotalamu, hipokampu, amygdale, v plexus chorioideus a i v dalších strukturách. Existence inzulinových receptorů v hipokampu naznačuje možnou souvislost inzulinu s kognitivními procesy. Inzulin z větší části přestupuje hematoencefalickou bariéru, pomocí saturabilního transportního systému. (Zeman et al., 2010)

Inzulinový receptor patří mezi membránové tyrosinkinázové receptory, které obsahují enzym tyrosinkinázu, která přenáší fosfátovou skupinu na tyrosin. Receptor obsahuje dvě podjednotky  $\alpha$ , které se nacházejí v extracelulárním prostoru, a dvě podjednotky  $\beta$ , které prochází membránou. Jeho aktivace nastává po navázání inzulinu na  $\alpha$ -podjednotku, to způsobí autofosforylaci tyrosinu na  $\beta$ -podjednotce.  $\beta$ -podjednotky se po své fosforylaci spojí



s inzulínovým receptorovým substrátem, fosforylují jej a on fosforyluje další proteiny. Výsledkem aktivace receptoru mohou být děje fosforylační i defosforylační, což může znamenat pro různé enzymy jejich aktivaci i inhibici. Klíčovou úlohu pak má translokace glukózového transportéru 4 (GLUT4) do membrán cílových buněk. (Trojan, 1994)

Inzulin a inzulínu podobný růstový faktor I (IGF-I-insulin-like growth factor) dále podporují růst, působí na proliferaci kmenových a progenitorových buněk, diferenciaci neuronů, vznik dendritů, tvorbu synapsí, proteosyntézu a ovlivňují buněčné reparační mechanismy. Inzulin se účastní regulace energetické bilance organismu, reprodukčních funkcí a kognitivních funkcí. Reguluje neuronální synaptickou plasticitu, a to zejména v mozkové kůře a hipokampu, čímž ovlivňuje učení a paměť. Inzulin inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu, ovlivňuje i koncentrace acetylcholinu, stimuluje tvorbu fosfoinositolu v hipokampu. (Stárka, 2009; Zeman et al., 2010)

#### **4.5.1 Inzulínová rezistence**

Ačkoliv fyziologický význam inzulínových receptorů v mozku není objasněn, existuje více důkazů, že buď snížená citlivost inzulínových receptorů či jejich úbytek, případně kombinace těchto dvou faktorů, má negativní dopad na kognitivní funkce. (Cole et al., 2007; McNay a Recknagel, 2011) Inzulínová rezistence se projevuje sníženou citlivostí tkání na účinek inzulínu. K vyvolání příslušné odpovědi je zapotřebí větší množství inzulínu, a tak vzniká hyperinzulinemie. U osob trpících AD byla potvrzena snížená hustota inzulínových receptorů v hipokampu, ale také bývá snížena exprese genů kódujících inzulín, IGF-I a IGF-II a je zhoršená signalizace těchto působků v mozku. Rezistence je spojena s oxidačním stresem, endoteliální dysfunkcí a asymptomatickým zánětem. (Li a Hölscher, 2007; Stárka, 2009; Zeman et al., 2010) Inzulínová rezistence stoupá také s věkem. Po 50. roce stoupá glykemie nalačno v každé dekádě o 0,05-0,06 mmol/l. Dochází k tomu pravděpodobně kvůli snížení fyzické aktivity, změně stravy a úbytku svalové hmoty. Sekrece inzulínu ale není věkem ovlivněna. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

Pokud byly v mozkové tkáni NIRKO myši (neuron insulin receptor knockout mice) vyřazeny inzulinové receptory, glykemie zůstala normální, ale rozvinuly se charakteristické znaky metabolického syndromu, a to hyperinzulinemie, hyperlipoproteinemie, obezita a u samic také sterilita. Mozková inzulinová rezistence je tedy pravděpodobně velmi významná pro rozvoj metabolického syndromu. (Šmahelová, 2005)

Intracerebroventrikulární injekce protinádorového antibiotika streptozocinu v experimentu vedla – vedle diabetogenního efektu – i k narušení procesu učení a paměti, tomu odpovídaly i morfologické změny zjištěné v hipokampu. Došlo ke specifické depleci mozkového, ale nikoliv pankreatického inzulinu a inzulinové rezistenci za současného vzniku neurodegenerativních změn. (Stárka, 2009) Patofyziologickým mechanismem vedoucím k deficitu paměti po streptozocinu je inhibice dlouhodobé potenciace, která je nutná pro stimulaci synaptických procesů. (Cole et al., 2007; McNay a Recknagel, 2011) Inbrední linie laboratorního potkana BBBZDR/wor (Bio-breeding Zucker diabetic rat), která je modelem DM 2. typu, vykazuje dyslipidemii, hyperglykémii spojenou s inzulinovou rezistencí a nízkou expresí GLUT2. Histologicky byl u této linie prokázán úbytek neuronů spojený s hyperfosforylací tau proteinu. (Correia et al., 2012)

Inzulinová rezistence v CNS ovlivňuje metabolismus A $\beta$  i tau proteinu. Inzulin u zdravých jedinců snižuje hladinu A $\beta$ , u pacientů s AD naopak zvyšuje, a to tím, že stimuluje jeho tvorbu a inhibuje jeho degradaci. Enzym degradující inzulin (IDE) mimo inzulinu štěpí i A $\beta$ , glukagon, amylin, transformující růstový faktor alfa a kalcitonin. Dva substráty IDE spojují demenci a diabetes, jsou to inzulin a A $\beta$ . Aktivace inzulinového receptoru vede ke zvýšené expresi IDE, o který soutěží inzulin s A $\beta$ . U nemocných s AD a alelou APOE $\epsilon$ 4 je snižena funkce IDE, a proto se v mozku objevuje hyperinzulinemie a zvýšené množství A $\beta$ . (Li a Hölscher, 2007; Zeman et al., 2010)

#### **4.5.2 Cytosolové signální dráhy**

„Inzulin v mozku, podobně jako v periferních tkáních, po vazbě na inzulinové receptory stimuluje jejich autofosforylací, a tím aktivuje příslušnou signální

kaskádu. Je aktivována regulační subjednotka p85 fosfatidyl-inositol-3-kinázy (PI3K) s následnou fosforylací fosfatidyl-inositol-4,5-bisfosfátu (PIP2) na fosfatidyl-inositol-3,4,5-trisfosfát (PIP3). K PIP3 se váže proteinkináza B (PKB) a fosfoinositid-dependentní proteinkináza 1 (PDK1). Fosforylovaná PKB vstupuje do buněčného jádra, kde inaktivuje transkripční faktor forkhead box protein O1. V neuronech nucleus arcuatus hypotalamu dochází ke zvýšené expresi proopiomelanokortinu, tvorbě melanokortinu a k poklesu agouti-related peptidu, s celkově anorexigenním účinkem.“ (Zeman et al., 2010) PKB fosforyluje koncový serin GSK3, což způsobuje její inaktivaci, tím je snížena fosforylace glykogen syntázy, která se stává více aktivní a zvyšuje přeměnu glukózy-6-fosfátu na glykogen. Prostřednictvím signální dráhy PI3K-PKB inzulin a růstové faktory chrání neurony sítnice před toxickými vlivy, které způsobují apoptózu. Proti apoptóze také chrání neurony mozkové kůry a mozečku. (Cole et al., 2007)

#### **4.5.2.1 Proteinkináza B (PKB)**

PKB (uváděná často pod zkratkou Akt) patří do AGC superrodiny kináz, podobně jako známější proteinkinázy A a C (PKA a PKC). PKB vykazuje 75% shodu s PKC a 65% shodu s PKA. V těle se PKB vyskytuje ve třech izoformách, a to  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , které sdílejí 85 % sekvenční identity. V neuronech se vyskytuje hlavně izoforma  $\gamma$ . PKB se zúčastňuje mnoha buněčných procesů, jako glukózového metabolismu, buněčné proliferace a transkripce. PKB je klíčovou molekulou v neuroprotektivní funkci inzulinu a růstových faktorů, které stimuluje a indukuje inaktivaci GSK3. PKB je cílovým enzymem v inzulinové signalizační kaskádě, je aktivována pomocí PDK1. U pacientů s AD a inzulinovou rezistencí je její aktivita snížena. Laboratorní myši s defektem PKB $\beta$  vykazují hyperinzulinemii spojenou se zvýšenou rezistencí inzulinových receptorů. (Woodgett, 2005; Cole et al., 2007)

#### **4.5.2.2 Glykogen syntáza kináza 3 (GSK3)**

GSK3 je serinová/treoninová proteinkináza, která se vyskytuje v celém těle a je detekovatelná i v subcelulárních frakcích. Účastní se procesů buněčné proliferace, migrace, imunitní a zánětlivé odpovědi a apoptózy. Je známá jako inhibitor syntézy glykogenu. Existuje ve dvou izoformách, a to GSK3 $\alpha$  a GSK3 $\beta$  kódovanými odlišnými geny. GSK3 $\beta$  se hojně vyskytuje především

v CNS. Obě izoformy se podobají cyklin-dependentním kinázám, jsou tedy společně tlumeny některými inhibitory kináz, např. cyklosporinem A. U pacientů s inzulínovou rezistencí, tedy u pacientů s DM a AD je její aktivita zvýšená. Mezi substráty, které GSK3 fosforyluje patří například glykogen syntáza, tau protein a APP. Způsobuje tak vznik neurofibrilárních klubek a amyloidových plaků. Celkově ale GSK3 fosforyluje přes čtyřicet proteinů. Zvýšená aktivita GSK3 se také podílí na neuronální apoptóze. Aktivita GSK3 je regulována fosforylací. Fosforylace tyrozinových zbytků zvyšuje její účinnost a fosforylace koncového serinu ji inhibuje. Fyziologicky inzulínová signalizace způsobuje inhibici GSK3, u DM 2. typu a demence je tato funkce porušena, kvůli rezistenci neuronů k inzulínu a růstovým faktorům. Proto se vzrůstající rezistencí, vzrůstá i zánik neuronů. (Cole et al., 2007; Fišar, 2009; Maseako, 2010)

#### **4.5.2.3 Enzym degradující inzulín (IDE)**

IDE je metaloproteáza, která se vyskytuje v mnoha tkáních a ve svém aktivním místě obsahuje zinečnaté ionty. Vyskytuje se převážně v peroxisomech a v cytosolu buněk, ale nachází se i v endosomech a na plasmatické membráně. Inzulín je substrát IDE s největší afinitou, ale není jediným substrátem. Kromě inzulínu štěpí IDE také glukagon, atriální natriuretický peptid, IGF-II a A $\beta$ . IDE rozeznává terciární strukturu štěpených substrátů, tzn. že degraduje proteiny s vhodným uspořádáním aminokyselin. Hlavním místem degradace inzulínu jsou játra, dále pak ledviny. Ledviny také odbourávají cirkulující proinzulín a C-peptid. K degradaci inzulínu také dochází v adipocytech, fibroblastech a lymfocytech. Některé tkáně inzulín nejen degradují, ale mohou ho i uvolňovat neporušený zpět do cirkulace. Degradaci inzulínu spustí jeho navázání na inzulínový receptor, kde je vystaven působení IDE. Po vytvoření endosomů dojde k okyselení prostředí, což má za následek disociaci vazby mezi inzulínem a inzulínovým receptorem. Inzulín je odbouráván v endosomech a jeho části se přenáší i do lyzozomů, jádra a cytosolu. V kyselém prostředí ztrácí IDE svou aktivitu, a tak štěpení inzulínu dokončí kyselé proteázy, mezi které patří například endosomální kyselá inzulínáza. V mozku, především v hipokampu, pacientů s AD bylo nalezeno snížené množství IDE ke štěpení A $\beta$ , tím se jeho

ukládání zvyšuje. Snížení funkce IDE je vyvoláno jeho sníženou sekrecí nebo oxidačním stresem u DM 2. typu. (Žáková a Jiráček, 2005; Cole et al., 2007)

#### **4.6 Cévní změny**

S přibývajícím věkem se objevují morfologické změny cév. Velké cévy jsou tužší a obsahují více kolagenu. V cévách o průsvitu menším než 1 mm se tunica intima stává silnější, díky nahrazování hladké svaloviny fibrózní tkání. V kapilárách a arteriolách dochází ke ztenčování vrstvy endotelu a ztlušťování bazální membrány. Ke stejnému jevu dochází také u DM, ale bazální membrána se stává ještě více silnější a dochází také k degeneraci endotelových buněk. (Biessels, 2002)

Epidemiologické studie ukázaly, že DM 2x až 6x zvyšuje riziko vzniku ischemických cévních mozkových příhod (CMP). Hyperglykemie je provázena poruchami krevního průtoku mozku. Průtok krve mozku a jeho metabolismus klesá i s věkem, ale u zdravých osob zanedbatelně a u osob s demencí výrazně. Na druhé straně průtok krve ovlivňuje i sám člověk. U aktivních lidí nastává pokles průtoku později a nedostatek stimulace mozku způsobuje pokles i u mladších osob. (Hrdlička a Hrdličková, 1999) U diabetiků mají CMP závažnější průběh s vyšší mortalitou. Nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik CMP je arteriální hypertenze, která se u diabetiků vyskytuje častěji, v rámci metabolického syndromu. Ke vzniku CMP u diabetiků také přispívá již zmíněný horší krevní průtok mozku, zhoršená deformabilita erytrocytů kvůli zvýšené glykaci hemoglobinu a proteinů, dysfunkce endotelu, zvýšená koagulace, hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie. (Pelikánová a Bartoš, 2010)

U osob, které prodělaly CMP je asi 9x častější výskyt vaskulární demence. „Cévní onemocnění postihuje mozkovou tkáň fokálně i difuzně. Fokálně při jednotlivých cévních příhodách z trombotického nebo embolického uzávěru příslušné tepny. Nejčastěji postižené oblasti, které mají vztah ke kognitivnímu deficitu, jsou bílá hmota cerebrálních hemisfér, striatum a talamus. Hlavní příčina difuzního postižení je hypertenze a u většiny pacientů je fokální i difuzní postižení přítomno současně. Existuje i kombinace vaskulární

demence s AD. Studie založené na histologických nálezech ukazují, že mezi vaskulární demencí a AD existuje asociace. Zjistilo se, že riziko vzniku AD se zvyšuje při přítomnosti cévních rizikových faktorů (hypertenze, DM, nemoc periferních tepen, kouření), které samy o sobě představují riziko CMP nebo vaskulární demence. Zejména u starších lidí jsou mnohé případy demence způsobeny kumulativním efektem cerebrovaskulární a Alzheimerovy patologie.“ (Dufek, 2003)

#### **4.7 Alzheimerova nemoc-diabetes 3. typu**

Vzhledem k podobnosti, ale nikoli totožnosti zmiňovaných dějů v průběhu DM a AD někteří autoři navrhují používat pro Alzheimerovu neurodegeneraci se současnou inzulinovou rezistencí v mozku termín DM 3. typu. Lze předpokládat, že nedostatečná signalizace inzulinu, IGF-I a inzulinová rezistence souvisí s onemocněním AD. Proto by mohla být AD považována za formu DM, která je specifická pro mozek, tedy DM 3. typu. Tento názor, není přijímán obecně, ale o porušené inzulinové signalizaci u AD není pochyb. (Stárka, 2009)

## Závěr

Výskyt DM celosvětově stoupá a ani Česká republika není výjimkou. Jedná se hlavně o zvýšení prevalence a incidence diabetu mellitu 2. typu, kterým trpí 92 % diabetiků u nás, a to nejen ve stáří, ale i ve středním věku. Můžeme to přisuzovat nezdravému životnímu stylu. Obezita a nedostatečná fyzická aktivita patří mezi rizikové faktory vzniku této nemoci. Stoupá také počet pacientů léčených medikamentózně oproti pacientům léčeným pouze dietou. Tento fakt představuje také ekonomickou zátěž, ale finančně náročnější je terapie pozdních chronických komplikací diabetu, která se vzhledem k rozvoji nových technologií stává stále nákladnější.

Také výskyt demence se zvyšuje, pravděpodobně vlivem prodlužujícího se věku dožití. Ve věku nad 85 let postihuje více než třetinu osob. Podle Světové zdravotnické organizace by se do roku 2050 celosvětově měl počet pacientů trpících demencí až ztrojnásobit. Péče o nemocné představuje velkou sociální i finanční zátěž. Péči většinou obstarává rodina, ale narůstá počet pacientů hospitalizovaných v nemocnicích nebo psychiatrických léčebnách.

Nové poznatky o patofyziologických faktorech těchto nemocí ukazují na možnou souvislost mezi onemocněním DM a demence ve vyšším věku, především AD. DM 2. typu a AD provází několik společných jevů, jakými jsou: inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, porucha inzulinové signalizace, degenerativní procesy, neregulovaná fosforylace některých proteinů a amyloidogeneze.

Nedostatečná inzulinová signalizace vede ke vzniku charakteristických struktur přítomných v mozku pacientů s AD. Nalézáme patologicky kumulované amyloidové plaky, neurofibrilární klubka tvořená tau proteinem a úbytek cholinergních neuronů. Klíčovým enzymem v ukládání A $\beta$  i fosforylaci tau proteinu je GSK3, která také způsobuje neuronální apoptózu. Zvýšená aktivita GSK3 je dána tím, že je nedostatečně inhibována pomocí PKB. Signalizace PKB je u pacientů s AD porušena (je součástí signální dráhy aktivované inzulinem). PKB navíc nedokáže dostatečně aktivovat IDE,

aby nedocházelo k amyloidogenezi. K ukládání amyloidu, jehož součástí je amylin tvořený společně s inzulinem, dochází také v pankreatu diabetiků. Předmětem zájmu k objevení léku na AD jsou statiny, látky zvyšující účinnost  $\alpha$ -sekretáz štěpících APP na krátké solubilní fragmenty. Dále se zkouší imunizace A $\beta$ , inhibitory GSK3 jako indirubin a lithium. Jsou také testovány látky, které snižují inzulinovou rezistenci, především antidiabetika ze skupiny glitazonů. Jejich podávání by mohlo zlepšovat kognitivní funkce v časných stádiích AD.

Oslabení inzulinové signalizace vede ke snížení exprese acetylcholintransferázy a úbytku cholinergních neuronů, důležitých pro kognitivní funkce. Už řadu let se běžně k terapii používají inhibitory acetylcholinesterázy. Jedná se ale pouze o symptomatickou léčbu.

Rizikovým faktorem vzniku demence jsou cévní změny při pozdních komplikacích DM, ale i aterosklerotické změny u nediabetických pacientů. Léčba hypertenze může předcházet CMP a vzniku vaskulární demence.

Vždy platí, že prevence je lepší nežli léčba a u DM a AD tomu není jinak. Screeningové vyšetření glykemie by se mělo provádět v rámci preventivních prohlídek, myslím ale, že většina lidí, preventivní prohlídky opomíná. DM je tak většinou diagnostikován náhodou. Podobně myslím, že by se po 65. roce života měly dělat testy kognitivních funkcí a případně analýza tau proteinu a A $\beta$  v likvoru. Tak by AD mohla být odhalena ještě před plnou manifestací. Bohužel vzhledem k finanční náročnosti pravděpodobně nebude screening v nejbližší době zaveden. Proto za nejdůležitější prevenci vzniku DM a AD považuji zdravý životní styl, vyvážený jídelníček, dostatek pohybu, sociální zapojení a kognitivní trénink.

Inzulinová rezistence v mozku s poruchou inzulinové signalizace přítomná u AD se podobá dějům při DM. Proto by AD mohla být označována jako forma DM specifická pro mozek, DM. 3 typu.

Inzulinová rezistence a poruchy v inzulinových signalizačních drahách jsou klíčové pro rozvoj AD i DM, to dokazuje možnou souvislost mezi těmito onemocněními.



## Použitá literatura

- [1] BARTOŠ, A., ŘÍPOVÁ, D.: Pokroky v diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Psychiatrie pro praxi.*, 2007, 1, s. 17-21.
- [2] BIESSELS, G.J.: Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology.*, 2002, 441, s. 1-14.
- [3] COLE, A.R., ASTELL, A., GREEN, CH., SUTHERLAND, C.: Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2007, 31, s. 1046-1063.
- [4] CORREIA, S.C., SANTOS, R. X., CARVALHO, C., CARDOSO, S., CANDEIAS, E., MOREIRA, P.I.: Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Res.*, 2012, 141, s. 64-78.
- [5] DE FELICE, F. G. et al.: Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A $\beta$  oligomers. *PNAS.*, 2009, 10, s. 1971-1976.
- [6] DUFEK, M.: Cerebrovaskulární onemocnění ve stáří. *Neurologie pro praxi.*, 2003, 1, s. 14-20.
- [7] FIŠAR, Z. et al.: *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2009, s. 125. ISBN 978-80-247-2737-0.
- [8] HORT, J., RUSINA, R. et al.: *Paměť a její poruchy*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2007, 422 s. ISBN 978-80-7345-004-5.
- [9] HRDLIČKA, M., HRDLIČKOVÁ, D.: *Demence a poruchy paměti*. 1. vyd. Praha: Grada, 1999. s. 37. ISBN 80-7169-797-4.
- [10] JHAMANDAS, J.H., MCTAVISH, D.: Antagonist of the amylin receptor blocks  $\beta$ -amyloid toxicity in rat cholinergic basal forebrain neurons. *J. Neurol. Sci.*, 2004, 24, s. 5579-5584.
- [11] JIRÁK, R.: Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Remedia.*, 2009, 19, s. 342-345.

- [12] KOUDELKOVÁ, M.: Praktické zkušenosti s laboratorní diagnostikou Alzheimerovy nemoci pomocí tau proteinu, fosfo-tau proteinu a beta amyloidu v likvoru. *Neurologie pro praxi.*, 2009, 10, s. 290-293.
- [13] KRÁLÍČEK, P.: *Úvod do speciální neurofyzologie*. 3. vyd. Praha: Galén, 2011. 235 s. ISBN 978-80-7262-618-2.
- [14] LI, L., HÖLSCHER, CH.: Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: A review. *Brain Res. Rev.*, 2007, 56, s. 384-402.
- [15] LUCHSINGER, J.A.: Diabetes, related conditions, and dementia. *J. Neurol. Sci.*, 2010, 299, s. 35-38.
- [16] MASEAKO, M. et al.: Insulin regulates presenilin 1 localization via PI3K/Akt signaling. *Neurosci. Lett.*, 2010, 483, s. 157-161.
- [17] MCNAY, E.C., RECKNAGEL, A.K.: Brain insuling signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn.&memory.*, 2011, 96, s. 432-442.
- [18] PATOČKA, J., STRUNECKÁ, A.: Inzulin a paměť. *Psychiatrie.*, 2007, 11, s. 18-20.
- [19] PELIKÁNOVÁ, T., BARTOŠ, V. et al.: *Praktická diabetologie*. 4. vyd. Praha: Maxdorf, 2010. 743 s. ISBN 978-80-7345-216-2.
- [20] PERUŠIČOVÁ, J. et al.: *Diabetes mellitus 2. typu*. 1. vyd. Praha: Galén, 1996. 127 s. ISBN 80-85824-33-7.
- [21] PERUŠIČOVÁ, J. et al.: *Léčba inzulinem a diabetes mellitus 2. typu*. 1. vyd. Brno: Facta Medica, 2009. 236 s. ISBN 978-80-904260-3-0.
- [22] PIDRMAN, V.: *Demence*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. 183 s. ISBN 978-80-247-1490-5.

- [23] RACEK, J. et al.: *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2006. 329 s. ISBN 80-7262-324-9.
- [24] REKTOROVÁ, I. et al.: *Kognitivní poruchy a demence*. 1. vyd. Praha: Triton, 2007. s. 16-18. ISBN 978-80-7387-017-1.
- [25] ROKYTA, R. et al.: *Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech*. 1. vyd. Praha: ISV, 2000, 359 s. ISBN 80-85866-45-5.
- [26] RŮŽIČKA, E. et al.: *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003, 175 s. ISBN 80-7262-205-6.
- [27] RYBKA, J.: *Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 320 s. ISBN 978-80-247-1671-8.
- [28] ŠMAHELOVÁ, A.: Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory a inzulinové receptory v mozku. *Vnitřní lékařství*, 2005, 51, s. 66.
- [29] SRB, T.: Aktuální informace č. 26/2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [Online]. 2011. [Citace: 17. březen 2012]. URL: <http://www.uzis.cz>.
- [30] STÁRKA, L.: Diabetes mellitus 3. typu. *DMEV*, 2009, 12, s. 16-18.
- [31] SVAČINA, Š. et al.: *Metabolický syndrom*. 3. vyd. Praha: Triton, 2006, 282 s. ISBN 80-7254-782-8.
- [32] THATHIAH, A., DE STROOPER, B.: The role of G-protein coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, 12, 73-87.
- [33] TROJAN, S. et al.: *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 1994, s. 48. ISBN 80-7169-036-8.
- [34] TŮMA, I., HUBEŇÁK, J.: Diabetes mellitus a psychické poruchy. *Psychiatrie*, 2007, 11, s. 235-239.

- [35] TŮMA, I.: Diabetes mellitus a kognitivní poruchy. *Vnitřní lékařství.*, 2007, 53, s. 486-488.
- [36] WOODGETT, J.R.: Recent advances in the protein kinase B signaling pathway. *Curr. Opinion Cell Biol.*, 2005, 17, 150-157.
- [37] ŽÁKOVÁ, L., JIRÁČEK, J.: Biosyntéza, sekrece a degradace insulinu. *Chemické listy.*, 2005, 99, s. 772-781.
- [38] ZEMAN, M., JIRÁK, R., RABOCH, J., VECKA, M., ŽÁK, A.: Inzulinová rezistence a neuropsychiatrická onemocnění. *Čes. a slov. psychiat.*, 2010, 106, s. 300-306.

## **Seznam tabulek**

Tabulka 1: Klasifikace diabetu a poruch glukózové homeostázy .....	14
Tabulka 2: Fyziologické účinky inzulínu .....	16
Tabulka 3: Hodnoty glykémie ve venózní plasmě .....	18
Tabulka 4: Projevy demence.....	23
Tabulka 5: Normy hodnot vyšetřovaného tripletu v likvoru.....	32

## **Seznam obrázků**

Obrázek 1: Způsoby léčby diabetu v roce 2010 .....	19
Obrázek 2: Rozdělení paměti.....	25
Obrázek 3: Senilní plaky .....	29
Obrázek 4: Neurofibrilární klubka.....	30