

## Abstrakt

Alzheimerova demence (AD) a diabetes mellitus 2. typu (DM2) jsou onemocnění spojená s vyšším věkem, která mají ve všech industrializovaných zemích stoupající prevalenci. AD je neurodegenerativní onemocnění charakterizované progresivní ztrátou kognitivních funkcí. Jedná se o komplexní onemocnění, na jehož vzniku se podílejí jak faktory genetické, tak faktory vnějšího prostředí. Nejvýznamnějším markerem spojovaným s touto nemocí je riziková alela  $\epsilon 4$  v genu pro *APOE*. Z posledních celogenomových asociačních studií vzešlo dalších 10 kandidátních genů, mezi kterými se jako nejvýraznější jeví minoritní alela G polymorfismu rs744373 v genu *BINI*. AD je spjatá s mnoha metabolickými a imunitními poruchami. Mezi zájmové markery se řadí i nový parametr visfatin, který může působit jako prozánětlivý cytokin. DM2 je chronické onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou krevní glukózy, které je zároveň charakterizované neurologickými poruchami. U obou těchto onemocnění se vyskytuje velké množství metabolických poruch. Mezi nejvýznamnější poruchu patří inzulinová rezistence.

Diplomová práce má 2 části – biochemickou a genetickou. Biochemická část práce sleduje hladinu visfatinu u pacientů s AD a zdravých kontrol a sleduje, zda visfatin souvisí s AD. V této části práce bylo vyšetřeno celkem 103 osob (39 pacientů s AD a 64 odpovídajících zdravých kontrol). Vyšetření zahrnovalo klinicko-biochemická vyšetření glukózového a lipidového metabolismu, antropometrické vyšetření ke zjištění základních antropometrických rozměrů a z nich vypočítaných indexů. Biochemické vyšetření pro zjištění hladiny visfatinu bylo provedeno z krevní plazmy v rámci multiplexové analýzy. Výsledky ukázaly zvýšenou hladinu visfatinu u pacientů s AD oproti zdravým kontrolám. Vyšší hladina visfatinu jako prozánětlivého cytokinu pravděpodobně může odrážet chronický zánět popisovaný u AD. Vliv glukózové tolerance na hladinu visfatinu nebyl prokázán.

Genetická část práce sleduje vliv rizikové alely  $\epsilon 4$  v genu pro *APOE* a minoritní alely G polymorfismu rs744373 v genu *BINI* na antropometrické parametry a klinicko-biochemická vyšetření glukózového a lipidového metabolismu. V této části práce bylo vyšetřeno celkem 1386 osob (417 pacientů s DM2, 335 žen s gestačním diabetem a 634 nediabetických jedinců). Vyšetření sledovaného souboru zahrnovala základní antropometrické měření, klinicko-biochemická vyšetření glukózového a lipidového metabolismu včetně glukózového tolerančního testu u nediabetických jedinců a genetickou analýzu zaměřenou na kandidátní geny pro AD (*APOE*, *BINI*). Jako materiál pro

genetickou analýzu byla použita DNA izolovaná z periferní krve. Frekvence rizikové alely  $\epsilon 4$  v genu pro *APOE* a minoritní alely G polymorfismu rs744373 v genu *BINI* se mezi jednotlivými skupinami významně neliší. Byl potvrzen vliv rizikové alely  $\epsilon 4$  v genu pro *APOE* na lipidový metabolismus. Nositelé této alely měli vyšší hladiny celkového a LDL-cholesterolu. U minoritní alely G polymorfismu rs744373 nebyla souvislost se zkoumanými parametry prokázána.

Diplomová práce přispěla k poznání genetického a biochemického pozadí AD a DM2. V genetické části potvrdila již dříve uváděný vliv rizikové alely  $\epsilon 4$  na lipidový metabolismus, v biochemické části odhalila nový rizikový faktor – visfatin – jako pravděpodobného ukazatele chronického zánětu mozku.

Klíčová slova: Alzheimerova demence, diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence, visfatin, riziková alela  $\epsilon 4$ , polymorfismus genu *BINI*