

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
DIABETES TIPA 2 KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA
RAZVOJ ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

VIKTORIJA MAJGER

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Diabetes tipa 2 kot dejavnik tveganja za nastanek
Alzheimerjeve bolezni**

(Type 2 diabetes as a risk factor for development of Alzheimer's disease)

Ime in priimek: Viktorija Majger
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, julij 2016

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Viktorija MAJGER

Naslov zaključne naloge: Diabetes tipa 2 kot dejavnik tveganja za razvoj Alzheimerjeve bolezni

Kraj: Koper

Leto: 2016

Število listov: 61

Število slik: 5

Število tabel: 2

Število referenc: 100

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: diabetes tipa 2, Alzheimerjeva bolezen, insulinska odpornost, adipozno tkivo, vnetje, zahodnjaška prehrana

Izvleček: Diabetes predstavlja s 415 milijoni obolelih na svetu vse večji globalni zdravstveni problem. V prvi vrsti je opazna slabša kvaliteta življenja, ki močno obremenjuje posameznika, nato pa se težave širijo tudi na zdravstveno spopadanje z boleznijo, za katere zaenkrat še nimamo zdravil, ki bi kazala znake izboljšanja. Poleg tega bolezen močno obremenjuje zdravstveno blagajno. K slabim napovedim za prihodnost prispevajo tudi novejši raziskave, ki opažajo številne povezave med diabetesom tipa 2 in Alzheimerjevo boleznijo v smislu višjega tveganja za nastanek Alzheimerjeve bolezni v primeru obolenja za diabetesom tipa 2. Tako se v prihodnjih desetletjih pričakuje povišanje že tako visokega števila bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. Bolezen se začne s porušitvijo energijske homeostaze, torej z neravnotežjem med vnosom hranil in njihovo porabo. To v veliki meri prispeva k nastanku visceralne debelosti in z njo povezanega metaboličnega sindroma. Znana posledica le-tega je diabetes tipa 2. Osrednji mehanizem diabetesa tipa 2 je postopna insulinska odpornost najprej v perifernih organih in nato v možganih. Z insulinsko odpornostjo se bolezen povežeta. Raziskave so namreč pri obeh boleznih z insulinsko odpornostjo pokazale prekomerne vrednosti vnetnih faktorjev in prekomerno aktivacijo imunskega sistema, kar vodi v poškodbe ožilja in živčevja. Najbolj uničujoči posledici pa sta nastanek možganske atrofije in atrofije β -celic trebušne slinavke, ki zaključita bolezenski krog medsebojnega vplivanja in poslabševanja. Čedalje bolj se poudarja negativen vpliv zahodnjaške prehrane na nastanek bolezenske debelosti, ki navsezadnje najbolj opazno prispeva k postavitvi temeljev za obravnavani bolezen. Tako se zdi smiselno osredotočiti se na preventivne ukrepe v tej smeri.

Key words documentation

Name and SURNAME: Viktorija MAJGER

Title of the final project paper: Type 2 diabetes as a risk factor for development of Alzheimer's disease

Place: Koper

Year: 2016

Number of pages: 61

Number of figures: 5

Number of tables: 2

Number of references: 100

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: type 2 diabetes, Alzheimer's disease, insulin resistance, adipose tissue, inflammation, Western diet

Abstract: Diabetes has become a big global problem, especially with 415 million patients worldwide. It is known that these patients gradually lose the quality of life, and the problems also contribute to more spending in health care. The attempts to fight the disease unfortunately still have not shown any improvement. Recent discoveries contribute to bad predictions about the prevalence of type 2 diabetes in the future as it is now known that type 2 diabetes and Alzheimer's disease share some key pathogenic mechanisms. With this in mind, researchers predict that later in life, patients with type 2 diabetes are more likely to get Alzheimer's disease than non-diabetic individuals. It all starts with the imbalance between energy intake and expenditure, resulting in higher energy intake and less expenditure. This is a major cause for the development of visceral fat and consequently the development of metabolic syndrome. The most common outcome of this syndrome is type 2 diabetes with insulin resistance as its key player. Insulin resistance spreads gradually from peripheral organs towards the brain. When this happens, both diseases show similar neurodegenerative progression. Researches have shown that through insulin resistance both diseases display increased values of inflammatory factors, along with hyperactivated immune system, and this leads to the vascular and neuronal damage. However, the most destructive consequences are brain atrophy and beta-cell atrophy development that continue the pathogenic cycle of mutual progression in the above-mentioned diseases. It is clear that the Western diet contributes to the development of unhealthy obesity, which most noticeably provides the basis for the two studied diseases. It is because of this that it seems reasonable to focus on searching for preventive measures.

Zahvala

Zahvaljujem se svojemu mentorju prof. Gorazdu Drevenšku za zvesto spremljanje in usmerjanje pri raziskovanju in pisanju zaključne naloge.

Posebno pa bi se rada zahvalila tudi Janžetu, Neli, Maticu in Klemnu za potrpežljivost, zvesto podporo, pomoč, za vse konstruktivne nasvete in bodrila.

Hvala!

Kazalo vsebine

1	UVOD.....	1
2	DIABETES TIPa 2	3
2.1	Diagnosticiranje diabetesa	4
2.1.1	Test OGTT.....	4
2.1.2	Test HbA1c.....	4
3	METABOLIČNI SINDROM	6
3.1	Debelost in metabolični sindrom	7
3.1.1	Uravnoteženost vnosa in porabe energije.....	7
3.1.2	Izvor in pomen energije	7
3.1.3	Bazalni metabolizem	8
3.1.4	Fizična aktivnost.....	8
3.1.5	Porušena energijska homeostaza	9
3.1.6	Indeks telesne mase	10
3.2	Periferni metabolizem ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin.....	11
3.2.1	Metabolizem ogljikovih hidratov in metabolični sindrom	11
3.2.2	Metabolizem maščob in metabolični sindrom.....	14
3.2.3	Metabolizem beljakovin in metabolični sindrom	16
3.3	Žilne poškodbe v možganih.....	18
4	ALZHEIMERJEVA BOLEZEN	21
4.1	Hipoteza cerebralnih mikrokrvavitev za nastanek Alzheimerjeve bolezni.....	21
5	POVEZAVA MED DIABETESOM TIPa 2 IN ALZHEIMERJEVO BOLEZNIJO	23
5.1	Insulinska odpornost	23
5.1.1	Insulinska odpornost in insulinsko signaliziranje.....	23
5.1.2	Insulinska odpornost in patogeneza A β	25
5.1.3	Insulinska odpornost in patogeneza proteina tau.....	27
5.2	Vnetni mehanizmi.....	31
5.2.1	Adipozno tkivo	31
5.2.2	Vnetni odgovor in imunski sistem.....	32
5.3	Oksidativni stres	36
6	POJAVNOST DIABETESA TIPa 2, DEBELOSTI IN ALZHEIMERJEVE BOLEZNI.....	38
6.1	Pojavnost diabetesa tipa 2.....	38
6.1.1	Svet.....	38
6.1.2	Evropa.....	38
6.1.3	Slovenija.....	38
6.2	Pojavnost debelosti	39
6.3	Pojavnost Alzheimerjeve bolezni	39

6.4	Študije o morebitnih povezavah pojavnosti diabetesa tipa 2, debelosti (uživanje zahodne diete), Alzheimerjeve bolezni po svetu	40
7	SKLEPI.....	42
8	LITERATURA IN VIRI.....	45

Kazalo preglednic

Tabela 2.01	5
Tabela 3.01	7

Kazalo slik

<i>Slika 3.01.</i>	9
<i>Slika 3.02.</i>	19
<i>Slika 5.01.</i>	30
<i>Slika 5.02.</i>	33
<i>Slika 5.03.</i>	36

Seznam kraticA β amiloid beta

Ac-CoA acetil-koencim A

AD Alzheimerjeva bolezen

ADP adenzin difosfat

AGE napredni končni produkti glikacije

AK aminokislina

Akt/PKB proteinska kinaza B

APOE ϵ 4 alipoprotein epsilon 4

APP amiloid-prekurzorski protein

ATGL adipozna triglicerol lipaza

ATP adenzin trifosfat

BBB krvno-možganska pregrada

BCAA široko razvejane aminokislinae

BCGS glukozno-regulatorni sistem s centrom v možganih

BDNF nevrotrofni dejavnik možganskega izvora

CAA cerebralna amiloidna angiopatija

cAMP ciklični adenzin monofosfat

CH ogljikovodik

CRP C-reaktivni protein

DNA deoksiribonukleinska kislina

ER endoplazemski retikulum

fAD familiarna Alzheimerjeva bolezen

FOXO genska družina FOX

GDNF nevrotrofni dejavnik glialnega izvora

GLUT glukozni transporter

GSK3 β glikogen sintazna kinaza 3-beta

HDL- lipoprotein z visoko gostoto

HSL na hormon občutljiva lipaza

IAPP amiloidni polipeptid otočkov

IDE insulin-razgrajajoči encim

IGF-1 insulinu podoben rastni dejavnik 1

IKK zaviralec kinaze- κ

IL-6 interlevkin 6

IP3 inozitol-3-fosfat

IR insulinski receptor

IRS-1 substrat 1 za insulinski receptor

ITM indeks telesne mase

JNK c-Jun N-terminalna kinaza

LDL lipoprotein z nizko gostoto

LPS lipopolisaharid

LTD dolgoročno slabljenje - depresija

LTP dolgoročna okrepitev - potenciacija

MAPK mitogen aktivirana proteinska kinaza

MAPT z mikrotubuli povezani protein tau

MBG mejna bazalna glikemija

mRNA obveščevalna ribonukleinska kislina

MRI slikanje z magnetno resonanco

MTG motena toleranca za glukozo

mTOR tarča rapamicina pri sesalcih

NADPH nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NFT nevrofibrilarne pentlje

NO dušikov oksid

OGTT oralni glukozno tolerančni test

OH ogljikovi hidrati

OŽS osrednji živčni sistem

PAL raven fizične aktivnosti

PI3K fosfoinozimid-3-kinaza

PS-1, PS-2 presenilin-1, presenilin-2

RAGE receptor za napredne končne produkte glikacije

RNA ribonukleinska kislina

RNS reaktivne dušikove spojine

ROS reaktivne kisikove spojine

sAD sporadična Alzheimerjeva bolezen

SOCS-3 zaustavljalec citokinskega signaliziranja 3

STAMP2 šest-transmembranski protein

TNF α tumor-nekrotizirajoči dejavnik alfa

1 UVOD

Diabetes ali sladkorna bolezen je kronična, nenalezljiva, endokrina bolezen, katere osnovna značilnost je trajno zvišana raven krvnega sladkorja (hiperglikemija) nad postavljeno diagnostično mejo (Medvešček in Pavčič, 2009) zaradi različnih presnovnih motenj in motenj v delovanju trebušne slinavke (Ruhland, 1998). Natančneje gre za kronično hiperglikemijo in motnje v presnovi ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin, kar privede do nepravilnega izločanja in delovanja hormona insulin (WHO, 2011). Posledice tega so največkrat povezane s poškodbami, nepravilnim delovanjem ali odpovedjo oči, ledvic, živcev, srca in ožilja (American Diabetes Association, 2013). Polno ime bolezni je *diabetes mellitus*, pri čemer *diabetes* izvira iz grške besede *diabaino*, kar v prevodu pomeni 'steči skozi' in se nanaša na prekomerno uriniranje diabetičnih bolnikov, beseda *mellitus* pa iz latinske oblike *mellite*, ki označuje okus seča, ki je podoben medu (Laios, Karamanou, Saridaki in Androutsos, 2012; Ruhland, 1998). Diabetes je 3000 let znana bolezen, takrat je bila namreč prvič omenjena na egipčanskem papirusu (Ruhland, 1998), kasneje pa je prvi celovit opis bolezni podal grški zdravnik Aretaeus iz Kapadokije v poznem helenističnem obdobju (Laios idr., 2012).

Alzheimerjeva bolezen (AD) je klinično opredeljena kot progresivna bolezen z izgubo spomina in postopnim upadom v kognitivnem delovanju. Prvi jo je opisal Alois Alzheimer leta 1906 (Braak in Del Tredici-Braak, 2015). Prispeva k prezgodnji umrljivosti v povprečju 3–9 let po diagnozi (Querfurth in LaFerla, 2010). AD je najpogostejši vzrok demence, saj jo ima vsaj 60 % dementnih (Spominčica, 2016). Pojav AD se povečuje na vsakih 5 let po 65. letu starosti; tako jo ima vsaj 50 % starostnikov nad 85 let ali več (Butterfield, Di Domenico in Barone, 2014).

Po podatkih iz leta 2013 je bilo na svetu z diabetesom obolelih 415 milijonov odraslih, starih med 20 in 79 let, medtem ko je število obolelih v letu 1980 znašalo 108 milijonov. V prihodnje se do leta 2040 v primeru neučinkovitega spopadanja z boleznijo napoveduje 642 milijonov obolelih (IDF Diabetes Atlas, 2015; Global Report on Diabetes, 2016). Zaradi nevarnosti zapletov bolezni (srčni infarkt, kap, odpoved ledvic) je v letu 2012 umrlo 1,5 milijona ljudi, zato se je diabetes uvrstil na sedmo mesto med vzroki smrti na svetu (Global Report on Diabetes, 2016). 77 % obolelih za diabetesom je v manj razvitih in nerazvitih državah ter regijah, kjer je nižji življenjski standard, in v urbanih središčih (Diabetes, 2016).

Po drugi strani pa je bilo leta 2015 na svetu 46,8 milijona ljudi z AD. Napoved za leto 2030 kaže povišanje števila obolelih na 74,7 milijona. Tudi pri tej bolezni večina obolelih, natančneje 58 %, živi v regijah z nižjim in srednje visokim ekonomskim standardom. Do leta 2030 pa bo število v teh regijah naraslo na 63 %. Eden izmed pomembnih razlogov povišanja števila obolelih je staranje populacije in posledično prevladovanje starostnikov v populaciji (Ali, Guerchet, Wu, Prince in Prina, 2015).

Predvsem se množičnost obolelih za boleznima pozna pri obremenitvi zdravstvenega sistema in nižanju kvalitete življenja obolelih ter njihovih svojcev. Slednje še posebej velja za družino obolelega za AD, saj posameznik potrebuje stalno nego in skrb. Bolezni sta tudi finančno zelo obremenilni, svetovni stroški za diabetes namreč znašajo okoli 600 milijard ameriških dolarjev (Global Report on Diabetes, 2016), stroški za AD pa 818 milijard ameriških dolarjev (Ali idr., 2015).

Prehrana, predvsem trend nizkocenovne hitre prehrane, ki ni del etnične zapuščine, ki ji posameznik pripada, neuravnotežen vnos maščob in sladkorja, okoljsko-kulturni dejavniki, pomanjkanje telesne aktivnosti in oksidativni stres so medsebojno povezani dejavniki tveganja, ki vodijo med drugim tudi v ogroženost za nastanek diabetesa tipa 2 in AD (Martins idr., 2006). Zadnjih pet desetletij prihaja do globalnih sprememb v načinu prehranjevanja. Vse bolj so tradicionalne prehranske navade nadomeščene z zahodnjaško dieto. Ta je bogata z živalskimi proizvodi (prednjači procesirano rdeče meso, ocvrto meso), slanimi prigrizki, jajci, rafiniranimi ogljikovimi hidrati, sladkimi pijačami, nizko vsebnostjo zelenjave in sadja ter polnozrnatih žit. Zaznati je izraz Coca-kolonizacija, ki ponazarja razširjanje znamk Coca-Cola, Pepsi in McDonald's ter njihovih izdelkov po letu 1970 (Popkin, Adair in Weng Ng, 2012; Zimmet, 2000, po Hu, 2008). Sočasno pa se je med ljudmi znižala tudi količina fizične aktivnosti in povečal sedeči način življenja (Popkin idr., 2012).

Mnogo raziskav je pokazalo, da si diabetes tipa 2 in AD delita veliko značilnosti. Na prvem mestu je vpliv starosti. Bolezni se namreč pojavita predvsem v pozni odraslosti zaradi postopnega starostnega upadanja zmogljivosti celičnih procesov. Pri obeh boleznih pa so opazni tudi pojav povišane ravni holesterola, metabolične motnje, srčno-žilne bolezni, okvare krvnih žil, povišan oksidativni stres in vnetni odziv. Navsezadnje sta si bolezni sorodni tudi v degenerativnih procesih, agregaciji amiloidnih peptidov, neuravnoteženi fosforilaciji proteinov ter dovzetnosti za bolezni z alelom APOE ϵ 4 (Li in Hölscher, 2007).

Namen zaključne naloge je proučiti, kaj najverjetneje privede do porušene energijske homeostaze in kako to vpliva na tveganje za nastanek diabetesa tipa 2; raziskati povezanost med diabetesom tipa 2 in Alzheimerjevo boleznijo; proučiti, preko katerih mehanizmov sta bolezni povezani in kako na njiju vplivajo; ugotoviti, kje je največja pojavnost teh bolezni in morebitne vzroke za to.

2 DIABETES TIPa 2

Prvo razlikovanje med možnimi različnimi oblikami diabetesa je leta 1936 odkril in predlagal H. P. Himsworth. Predlagal je dva tipa, in sicer diabetes, pri katerem so tkiva občutljiva na insulin, toda trebušna slinavka ne proizvaja dovolj insulina, ter diabetes, pri katerem je insulina dovolj, a so tarčne celice neobčutljive na insulin (Himsworth, 1936, po Gregor in Hotamisligil, 2011). Takšno razlikovanje še vedno drži, gre za diabetes tipa 1 in diabetes tipa 2, so pa do sedaj definirali še nosečniški ali gestacijski diabetes, druge oblike diabetesa zaradi genskih mutacij in okvar, okužb, zdravil, ki delujejo proti insulinu, ter najmlajše odkrite, model za diabetes tipa 3 ali možganski diabetes.

Diabetes tipa 2 zavzema 90–95 % vseh diagnosticiranih oblik diabetesa in je najpogostejši pri odraslih. Značilnosti te oblike sta insulinska odpornost in insulinska neučinkovitost (American Diabetes Association, 2013). Metabolični sindrom, poznan tudi pod imenom sindrom X, je v 80–90 % vzrok insulinske odpornosti. Metabolični sindrom je bolezenski skupek, ki ga sestavljajo v prvi vrsti debelost (indeks telesne mase ITM nad 25 kg/m²), povišan krvni sladkor (MTG in MBG), povišane maščobe v krvi ter povišan krvni tlak (Medvešček in Pavčič, 2009). Debelost sama po sebi ni vedno dejavnik tveganja za insulinsko odpornost, je pa z veliko verjetnostjo nalaganje maščobnega tkiva okoli trebuha, ki je pokazatelj zamaščenosti notranjih organov trebušne votline. Tovrstno aktivno delujoče maščobno tkivo se začne nabirati predvsem ob črevesju, v jetrih in v trebušni slinavki, od koder izloča vnetne faktorje in postopoma slabša delovanje β -celic, izločanje insulina, odzivnost telesa na insulin ter spreminja delež maščob in glukoze v krvi (American Diabetes Association, 2013; Medvešček in Pavčič, 2009). Posledice motenega delovanja so tako glavna grožnja za nastanek srčno-žilnih bolezni in zapletov, kot so ateroskleroza, srčna in možganska kap, ishemija, okvare malih žil, oči in ledvic, poleg tega pa se pogosto pojavi tudi odmiranje tkiva stopal (diabetično stopalo). Velja, da se z višanjem telesne teže in obsega trebuha viša tudi odpornost oz. manjša občutljivost na insulin. Diabetes tipa 2 tako nastopi, ko se sčasoma, poleg odpornosti na insulin, pojavi tudi nezmožnost tvorjenja zadostne količine insulina v β -celicah za potrebe telesa. Za nastanek diabetesa tipa 2 je v večji meri kot pri diabetesu tipa 1 pomembna tudi genska predispozicija, tako verjetnost, da bodo otroci staršev z diabetesom tipa 2 oboleli, znaša 30 % (Medvešček in Pavčič, 2009; Ruhland, 1998). Faktorji, ki tovrstno gensko občutljivost izrazijo z bolezenskim izbruhom, pa so ravno debelost, telesna neaktivnost oz. pomanjkanje le-te, staranje, kroničen stres in uživanje alkohola, kajenje (American Diabetes Association, 2013).

2.1 Diagnosticiranje diabetesa

Diabetes je lahko pri človeku prisoten že nekaj let, preden se začnejo občutiti resnejše težave, ki ogrožajo kvaliteto življenja in življenje samo. Vendar določeni parametri, ki so pokazatelji nepravilnega delovanja presnove glukoze, obstajajo. Z njimi si pomagajo zdravniki pri diagnosticiranju diabetesa ali vsaj ogroženosti za njegov nastanek in pacienti pri vsakodnevni kontroli bolezni. Diagnoza diabetesa se lahko postavi z opravljanjem oralnega glukoznega tolerančnega testa (test OGTT) in s testom glikiranega hemoglobina (HbA1c ali A1c). Vedno se za postavitev zanesljive diagnoze uporabita oba navedena testa (Medvešček in Pavčič, 2009; Ruhland, 1998).

2.1.1 Test OGTT

Za opravljanje testa OGTT mora biti oseba tešča vsaj 8–12 ur, zato se test navadno opravlja zjutraj. Oseba dobi 75 g glukoze, raztopljene v 2–3 dl vode, ki jo popije v roku petih minut. Normalna vrednost se po dveh urah giblje pod 7,8 mmol/l; kar je nad to vrednostjo, ne pomeni nujno diabetesa, vrednost nad 11,0 mmol/l pa je zanesljiv pokazatelj diabetesa. Zato je območje med 7,8 mmol/l in 11,0 mmol/l t. i. sivo območje oz. stanje motene tolerance za glukozo (MTG). Drugo sivo območje, ki se imenuje mejna bazalna glikemija (MBG), pa zajema vrednosti glukoze na tešče, ki se gibljejo med 6,1 mmol/l in 6,9 mmol/l (Alberti in Zimmet, 1998; Medvešček in Pavčič, 2009). Po merilih Svetovne zdravstvene organizacije je zgornja meja normalnega območja glukoze na tešče 6,0 mmol/l. S tem pridemo do diagnostičnih mej za diabetes, za katere velja, da ima oseba diabetes, ko ima vsaj dvakrat vrednost glukoze na tešče nad 7,0 mmol/l oz. na tešče ali po obroku hrane vrednost glukoze nad 11,0 mmol/l (WHO, 2011). Omenjeni sivi območji, MBG in MTG, sta tako opredeljeni kot stanje pred diabetesom oz. prediabetes, ki je območje visokega tveganja za obolenje oz. območje alarma, da oseba prične s preventivnimi ukrepi ali zdravljenjem (Medvešček in Pavčič, 2009).

2.1.2 Test HbA1c

Glikirani ali sladki hemoglobin HbA1c je tip hemoglobina, na katerega se veže krvni sladkor ali glukoza, tako da glukoza reagira z N-koncem beta verige hemoglobina (WHO, 2011). Višje kot so vrednosti glukoze, višje so tudi vrednosti Hb1Ac. Hemoglobin je del rdečih krvnih celic oz. eritrocitov, ki imajo življenjsko dobo do 12 tednov, zato se s testom Hb1Ac izmeri povprečna vrednost glukoze, ki je tako odraz večmesečnega stanja. Krvni vzorec se vzame iz prstov na roki ali iz roke same, test pa se izvaja nekajkrat na leto, a v presledku, večjem od dveh mesecev (Walker in Rodgers, 2006). Kako visok je krvni sladkor pacienta, se določi s količino porjavele glukoze v rdečih krvničkah, ki je stranski produkt Maillardove reakcije (Lustig, 2014). Nevarna vrednost Hb1Ac je 6,5 % ali več. Ker so te vrednosti

izjemno nevarne, je nujen posvet z zdravnikom. Znano je, da znižanje vrednosti Hb1Ac za 1 % zmanjša tveganje za mikrovaskularne zaplete, kar zajema retinopatijo (bolezen očesne mrežnice), nevropatijo (obolenje živcev) in nefropatijo (bolezen ledvic), in sicer za kar 30 % (Ruhland, 1998; Walker in Rodgers, 2006). Vendar pa je lahko test HbA1c tudi pomanjkljiv, kadar gre za morebitne (genetske variacije) hematološke bolezni, npr. hemoglobinopatije, anemije in malarijo, kjer pride do krajše življenjske dobe eritrocitov in posledično izrazito nizkih vrednosti HbA1c (Alberti in Zimmet, 1998; WHO, 2011).

Tabela 2.01

Diagnostične vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c) in krvnega sladkorja pri normalnem stanju, prediabetesu in diabetesu (povzeto po Guide to HbA1c, 2016)

HbA1c	%	mmol/l
normalno	< 6,0	< 7,0
prediabetes	6,0–6,4	7,1–7,7
diabetes	> 6,5	> 7,8

Opombe: vrednosti HbA1c so izražene v %, primerljive vrednosti krvnega sladkorja v mmol/l

3 METABOLIČNI SINDROM

Metabolični sindrom ima eden od treh odraslih, ravno tako se viša pogostost sindroma pri otrocih, saj metabolični sindrom ni starostno omejen ali značilen (Bremer, Mietus-Snyder in Lustig, 2011; Ford, Giles in Mokdad, 2004). Gerald Reaven je leta 1988 za metabolični sindrom skoval ime Sindrom X, s katerim je imenoval skupek kompleksnih metaboličnih nepravilnosti, ki med drugim zajema glukozno netoleranco, hipertrigliceridemijo (povišani trigliceridi) in znižane vrednosti dobrega HDL-holesterola pri ljudeh s povišanim tveganjem za srčno-žilna obolenja in diabetesom tipa 2 (Reaven, 1988, po Biddinger in Emanuelli, 2011). Kriteriji, po katerih se klinično določa prisotnost metaboličnega sindroma, so navedeni v Tabeli 3.01. Metabolični sindrom je v močni povezanosti s številnimi boleznimi in simptomi, kot so npr. nevrodegenerativne bolezni (kognitivni upad, (Alzheimerjeva) demenca) (Misiak, Leszek in Kiejna, 2012; Sandhir in Gupta, 2015), diabetes, hipertenzija, srčno-žilne bolezni, rak, holesterolni žolčni kamni in nealkoholno zamaščena jetra (od benigne steatoze do nealkoholnega steatohepatitisa), ki višajo stopnjo umrljivosti in nižajo kvaliteto življenja (Biddinger in Emanuelli, 2011; Lustig, 2014). Reaven je istega leta predpostavil, da ima insulinska odpornost osrednjo vlogo v metaboličnem sindromu (Reaven, 1988, po Biddinger in Emanuelli, 2011). Od takrat se je začelo podrobneje raziskovati povezanost med sindromoma in morebitne vzročno-posledične odnose, vendar si še danes literatura ni enotna (Bremer, idr., 2011; Kahn, Ferrannini in Stern, 2005, po Biddinger in Emanuelli, 2011). Insulinska rezistenca je namreč ena izmed številnih porušenih ravnovesij v hormonskem in metaboličnem okolju, ki se kažejo v metaboličnem sindromu. Nekatera porušenja so sinergistično povezana z insulinsko odpornostjo, druga bolj antagonistično, npr. hiperglikemija ni vedno le sekundarno povezana z insulinsko odpornostjo, lahko jo tudi poslabšuje, vse to pa vodi v krožno povezavo in je zato težko proučevati zadevo posamično. Ravno tako faktorji, ki so znani povzročitelji metaboličnega sindroma, npr. višek prehranskih maščob, povzročijo insulinsko odpornost, a tudi neodvisno od insulinske odpornosti vplivajo na metabolizem telesa (Biddinger in Emanuelli, 2011). Klinično soglasje o metaboličnem sindromu pravi, da je glavna klinična komponenta metaboličnega sindroma količina visceralnega maščevja, medtem ko lahko štejejo insulinsko odpornost za glavno metabolično nenormalnost in znamenje. Vzrok za nastanek metaboličnega sindroma lahko tako pojasnimo v 10 % z genetiko, preostalih 90 % pa z okoljskimi dejavniki, pri čemer gre največkrat za vpliv (ne)kvalitete in količine v telo vnesene hrane (Bremer, idr., 2011).

Tabela 3.01

Klinični kriteriji za diagnozo metaboličnega sindroma. Klinična diagnoza za metabolični sindrom zahteva obvezno prisotnost kriterija visceralne maščobe in dva ali več od preostalih navedenih kriterijev (povzeto po Biddinger in Emanuelli, 2011; Medvešček in Pavčič, 2009)

Metabolični sindrom

visceralna maščoba oz. zvečan obseg trebuha:

moški ≥ 94 cm

ženske ≥ 80 cm

trigliceridi $\geq 2,2$ mmol/l

HDL-holesterol:

moški $\leq 1,3$ mmol/l

ženske $\leq 1,0$ mmol/l

krvni tlak $\geq 130/85$ mmHg

krvni sladkor $\geq 5,6$ mmol/l oz. MTG in MBG

Opombe: HDL-holesterol, ang. high density lipoprotein, slo. lipoprotein z visoko gostoto; MTG motena toleranca za glukozo; MBG mejna bazalna glikemija

3.1 Debelost in metabolični sindrom

3.1.1 Uravnoveženost vnosa in porabe energije

Prvi zakon termodinamike pravi, da mora biti količina shranjene energije enaka razliki vnesene in z delom porabljene energije. V človeškem telesu so mehanizmi, ki regulirajo ta odnos in so odgovorni za ohranitev energijskega ravnovesja. Delo teh mehanizmov je vzdrževanje telesne teže, to pa naredijo z ohranitvijo ravnovesja med energijskim vnosom (vnos hrane v telo) in energijsko porabo (fizična aktivnost, bazalni metabolizem in adaptivna termogeneza) (Hsu in Wu, 2011).

3.1.2 Izvor in pomen energije

Energija se v telo vnaša s hrano rastlinskega in/ali živalskega izvora, ki je spravljen v veze ogljikovodikov (CH) v ogljikovih hidratih (OH), beljakovinah, maščobah in alkoholu. Ta potencialna kemična energija je v celici sproščena preko poti oksidacije, ki spremeni vezi CH v energijsko bogate molekule (kreatinfosfat, adenzin trifosfat – ATP). Telo jih potrebuje za celično strukturo in delovanje, za gradnjo koncentracijskih gradientov med znotraj- in zunajceličnim prostorom (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), del energije se porabi za delo in del za toploto. Energija se tako meri z jouli (J; opravljeno delo) in kalorijami (cal; količina sproščene toplote). Za merjenje energije se v človeški prehrani uporabljajo kJ (1.000 J) in kcal (1.000 cal), pri čemer pomeni 1 cal = 4,184 J. Znotraj celice glukoza iz OH, aminokislina (AK) iz beljakovin in maščobne kisline iz maščob razpadejo z vodo (hidroliza) v prisotnosti kisika

(O₂) za sproščanje molekul ATP, vode (H₂O), ogljikovega dioksida (CO₂) in toplote. Vsa energija, pridobljena s hrano, se ne sprosti, beljakovinski vmesni produkt oksidacije (sečnina) vsebuje del energije, ki je izgubljena, saj se izloča z urinom (Galgani in Ravussin, 2011). Tudi energijska vrednost teh makrohranil ni enotna, alkohol vsebuje 7 kcal/g (Medvešček in Pavčič, 2009), OH 4,2 kcal/g, beljakovine 4,2–5,1 kcal/g in maščobe 9,4 kcal/g. V postopku črevesnega vsrkanja in izgub v urinu znaša energija, ki pride do celic, 4 kcal/g iz OH, ravno toliko iz beljakovin, iz maščob pa 9 kcal/g (Livesey in Elia, 1988, po Galgani in Ravussin, 2011).

3.1.3 Bazalni metabolizem

Bazalni metabolizem sestavljajo vsi procesi za ohranitev notranje homeostaze, izmenjava kationov, ohranitev in izgradnja mišičnega tonusa, sinteza in razpad beljakovin, turnover ribonukleinske kisline (RNA) in deoksiribonukleinske kisline (DNA), celično signaliziranje, glukoneogeneza (proizvajanje glukoze na novo), sinteza sečnine, kroženje tekočin (Rolfe in Brown, 1997, po Galgani in Ravussin, 2011). Vse to zajema 60–70 % dnevno porabljene energije pri ljudeh s sedečim (fizično manj aktivnim) načinom življenja (Ravussin, Lillioja, Anderson, Christin in Bogardus, 1986, po Galgani in Ravussin, 2011). Količina porabljene energije za bazalni metabolizem je med posamezniki različna, saj je odvisna od starosti, spola, načina življenja, telesne teže, hrane (Johnstone, Murison, Duncan, Rance in Speakman, 2005, po Galgani in Ravussin, 2011) in genetike (Bogardus, Lillioja in Ravussin, 1986, po Galgani in Ravussin, 2011). Poraba energije bazalnega metabolizma s starostjo upada za 1–2 % na desetletje življenja, začeni z drugim desetletjem življenja do sedmega desetletja (starost 20–70 let) (Keys, Taylor in Grande, 1973, po Galgani in Ravussin, 2011).

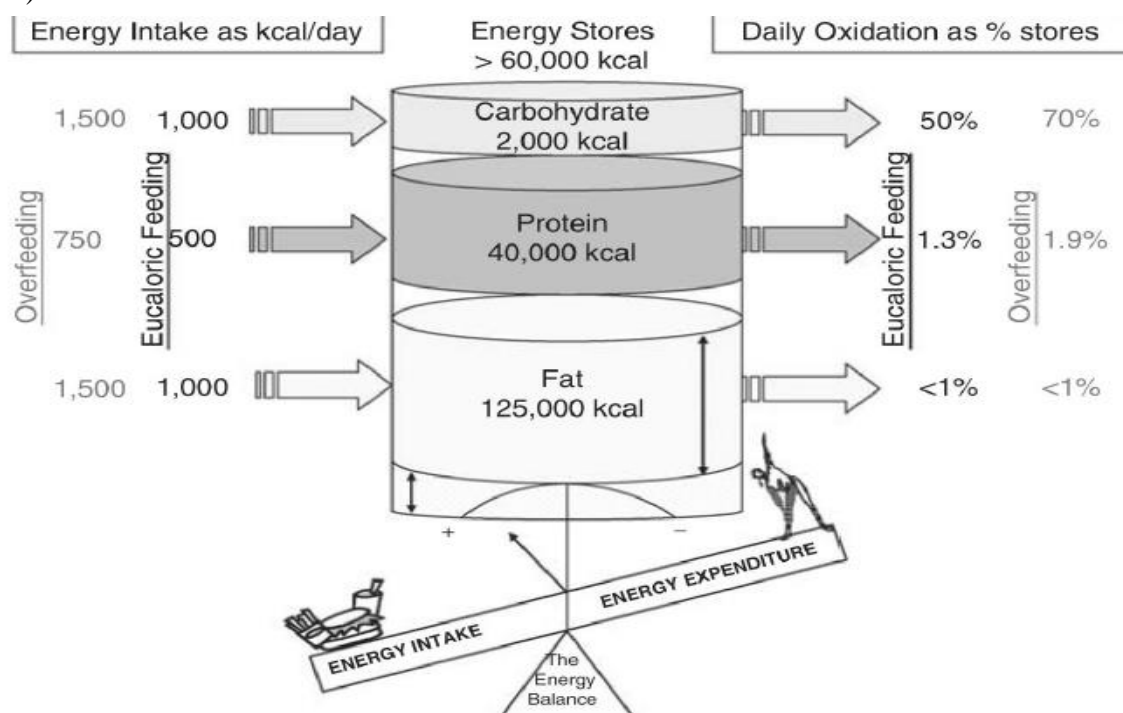
3.1.4 Fizična aktivnost

Fizična aktivnost je najbolj spremenljiva sestavina dnevne energijske porabe. Ljudje s sedečim načinom življenja porabijo s fizično aktivnostjo 20–30 % celotne dnevne energije. S testom dvojno označene vode so znanstveniki prišli do standardiziranih podatkov in meritev, koliko energije porabi človek v 24 urah v prostoživečih okoliščinah. Tako so pridobili postopek, kako oceniti posameznikovo raven fizične aktivnosti (PAL), ki je prilagojen po parametrih starosti, spola, vrste in intenzivnosti aktivnosti. Ocena PAL se dobi z izračunom 24-urne celotne energijske porabe glede na raven bazalnega metabolizma, celotno dnevno energijsko porabo pa z množenjem vrednosti PAL in ravni bazalnega metabolizma (Speakman, 1998, po Galgani in Ravussin, 2011). Za to potrebujemo standardizirane vrednosti. Skupina organizacij (Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo, Svetovna zdravstvena organizacija in Univerza Združenih narodov) je klasificirala skupine ljudi z različno stopnjo fizične aktivnosti in zanje navedla okvirne pripadajoče vrednosti PAL. Ljudje s sedečim načinom življenja ali lahkim aktivnim slogom imajo vrednosti PAL med

1,40 in 1,69, ljudje z aktivnim ali srednje aktivnim slogom imajo vrednosti med 1,70 in 1,99, visoko aktivni pa med 2,00 in 2,40. Po obravnavi podatkov imajo osebe z vrednostjo PAL 1,70 ali več zmanjšano tveganje za nastop debelosti in pripadajočih bolezni (Human energy requirements, 2005, po Galgani in Ravussin, 2011). Swinburn je s sodelavci objavil več raziskav, v katerih je s podatki o razlikah energijskega vnosa in energijskega pretoka na ameriški populaciji v obdobju med letoma 1970 in 2000 ugotovil, da je debelost v teh treh desetletjih narasla predvsem zaradi pretiranega vnosa energije in ne toliko zaradi zmanjšanja fizične aktivnosti (Swinburn, Jolley, Kremer, Salbe in Ravussin, 2006; Swinburn, Sacks in Lo, 2009). Količina fizične aktivnosti se je vseeno zmanjšala v zadnjih desetletjih, vzroka za to pa sta povečanje števila osebnih avtomobilov na gospodinjstvo in podaljšan čas, preživet pred TV in računalnikom (Prentice in Jebb, 1995, po Galgani in Ravussin, 2011).

3.1.5 Porušena energijska homeostaza

Energijska homeostaza je porušena, ko hrane primanjkuje ali ko je vnos hrane povišan. Telo se po vnosu hrane odzove z znižanjem apetita, poviša stopnjo energijske porabe, zniža učinkovitost proizvodnje energije, ne odzove pa se tudi s preprečitvijo povišanja telesne teže (Stock, 2005, po Galgani in Ravussin, 2011). Tako je debelost stanje porušenega ravnovesja med energijskim vnosom in energijsko porabo, ki je danes postal množična značilnost in pereč problem. Podatki o prehranskih navadah za slovensko populacijo so pokazali, da ženske zaužijejo 23,3 %, moški pa 4,4 % več energije, kot jo potrebujejo (Medvešček in Pavčič, 2009).



Slika 3.01. Razmerje med energijskim vnosom in energijsko porabo ter shrambo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Slika predstavlja današnji trend v prevladi energijskega vnosa z zahodnjaško prehrano in nezadostno fizično aktivnostjo. Na levi strani je predstavljena ameriška dieta z 2.500 kcal/dan (v razmerju 40 % OH, 40 %

maščob in 20 % beljakovin), na desni strani pa odstotki dnevne oksidacije teh makrohranil napram količini njihove telesne shrambe. Na obeh straneh skrajno levo in skrajno desno je primer prehranjenosti (povzeto po Galgani in Ravussin, 2008).

Teorija o energijski homeostazi prvega zakona termodinamike je korektna do določene mere, vendar se pojavljajo tudi kritike in neuporabnost pri neuravnoteženosti energije, saj enačba ne vzame v ozir povišanje energijske porabe ob višanju telesne teže in obratno, nižanje energijske porabe ob izgubi telesne teže. Dopolnitev teorije je predstavil S. S. Alpert, ki pravi, da je stopnja spremembe energijske shrambe enaka razliki stopnje energijskega vnosa in stopnje energijske porabe. Izraz stopnja predstavlja odvisnost od časa za učinke sprememb v energijski shrambi (prosta maščobna masa in teža) in energijski porabi (Alpert, 1990, po Galgani in Ravussin, 2008).

K razumevanju etiologije človeške debelosti so pripomogle prečne študije vitkih in debelih posameznikov in longitudinalne študije na Pima Indijancih, živečih v jugozahodni Arizoni, pri katerih je debelost izjemno pogosta (Knowler idr., 1991, po Galgani in Ravussin, 2011). V teh študijah so se pokazali štirje parametri, ki lahko dodatno vplivajo na povečanje telesne teže. Ti parametri so nizek nivo maščobne oksidacije, nizka stopnja oz. hitrost metabolizma, nizka spontana fizična aktivnost in nizka aktivnost simpatičnega živčevja (Galgani in Ravussin, 2011).

3.1.6 Indeks telesne mase

Univerzalni način merjenja telesne teže se opravi z izračunom indeksa telesna mase (ITM), ki ga je v 19. stoletju definiral belgijski matematik Adolphe Quetelet kot telesno težo v kilogramih, deljeno s kvadratno vrednostjo telesne višine v metrih (kg/m^2). Vrednosti ITM so neodvisne od spola in starosti posameznika. Namen izračuna je oštevilčiti količino teže tkiv (maščobno, mišično, kostno), zato je indeks deležen mnogih kritik, saj ne vključuje razlik med porazdelitvijo telesne maščobe in ni raso občutljiv (Blackburn in Jacobs, 2014), vendar se kljub temu najpogosteje uporablja kot pokazatelj debelosti in drugih oblik hranjenosti telesa. S tem namenom so vrednosti ITM razdeljene na območje podhranjenosti ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normalne telesne mase ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), zvečane telesne mase ($25,0\text{--}30,0 \text{ kg/m}^2$) in debelosti ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$) (BMI Classification, 2016). Problem presojanja z vrednostmi ITM je tudi v tem, da vrednosti zvečane telesne mase in debelosti niso absolutni pokazatelj nenormalnega metaboličnega profila. 40 % normalno težkih ljudi ima nenormalni metabolični profil, ki sega v diagnozo metaboličnega sindroma, medtem ko ima 20 % debelih normalen metabolični profil (Lustig, 2014). Raziskave so tudi pokazale, da obstaja močna povezanost med debelostjo ter zvečano telesno maso v obdobju srednje odraslosti in povišanim tveganjem za pojav kognitivnega upada (Sabia, Kivimaki, Shipley, Marmot in Singh-Manoux, 2009) vaskularne demence (VaD) in Alzheimerjeve bolezni (AD), in sicer čez 36 let za oba spola (Emmerzaal, Kikiaan in Gustafson, 2015; Kivipelto idr., 2005; Whitmer, Gunderson,

Quesenberry, Zhou in Yaffe, 2007). Izkazalo se je tudi, da imajo osebe z vrednostjo ITM debelosti petkrat večje tveganje za nastop VaD in trikrat večje tveganje za nastop AD v starosti napram osebam z normalno vrednostjo ITM. Dvakrat večje tveganje za nastop VaD in AD imajo tudi osebe z zvečano telesno maso (ITM 25,0–27,49). Debelost in zvečana telesna masa nasploh vplivata na ožilje z obremenitvijo, slabim pretokom, njegovim odmiranjem, vplivata pa še na možgansko atrofijo. Vse to privede do povišanega tveganja najprej za kognitivni upad, sčasoma pa do AD (Boyle idr., 2014). Pokazalo se je tudi, da imajo osebe z vrednostjo ITM podhranjenosti v srednji odraslosti ravno tako večje tveganje (34 %) za demenco napram tistim z normalno vrednostjo ITM (Qizilbash idr., 2015).

3.2 Periferni metabolizem ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin

3.2.1 Metabolizem ogljikovih hidratov in metabolični sindrom

Ogljikovi hidrati so makrohranila, iz katerih dnevno ob zdravi prehrani pridobimo največ potrebne energije. Vrednost se giblje med 50 in 60 %, od tega največ 10 % iz enostavnih OH. OH delimo na sestavljene OH, ki se prebavljajo počasneje in tako počasneje povišajo krvni sladkor, enostavne OH (sladkorji), ki se prebavijo hitro, ravno tako pa hitro povišajo raven glukoze v krvi, ter prehranske vlaknine, ki jih telo ne more prebaviti in delujejo kot balast (Medvešček in Pavčič, 2009). Višek OH, ki se kot glukoza ne porabijo sproti, se shrani v obliki glikogena, jetrnega škroba, ki ima kapaciteto omejeno na 500–1.000 g (Bray, 1991, po Galgani in Ravussin, 2011). Dnevni vnos kalorij z OH je enak 50–100 % shrambe OH, vrednost fluktuirata iz ure v uro in dneve, kontrola tega pa poteka strogo med mišicami, jetri in možgani (Schutz, Flatt in Jequier, 1989, po Galgani in Ravussin, 2011).

3.2.1.1 Glukoza

Polovico sladkorja (sukroze) sestavlja glukoza, drugo polovico pa fruktoza, ki daje sladkorju sladek okus. Glukoza vstopi v celice preko družine glukoznih prenašalcev (GLUT), ki omogočajo pasivno difuzijo iz krvi v smeri padajočega koncentracijskega gradienta. GLUT-1 je prisoten v večini celic (Tornheim in Ruderman, 2011). GLUT-4 pa je dominanten prenašalec v mišične in maščobne celice, aktiviran z insulinom, anoksijo (odsotnost ali pomanjkanje kisika) in z nizkim energijskim stanjem. Zaradi tega pride do procesa translokacije oz. premestitve GLUT-4 iz znotrajceličnih veziklov v plazemsko membrano s pomočjo insulinskega signaliziranja (Piroli idr., 2007, po Hughes in Craft, 2015). GLUT-4 je na insulin občutljiv prenašalec in se poleg omenjene lokacije nahaja tudi v celicah malih možganov, hipotalamusa in hipokampusa (Grillo, Piroli, Hendry in Reagan, 2009, po Hughes in Craft, 2015). Zaradi slednjega motnje v delovanju insulina prispevajo k motnjam v teh možganskih delih (Hughes in Craft, 2015). V jetrih in β -celicah trebušne slinavke je dominanten GLUT-2, ki ima visoko glukozno kapaciteto in ohranja citoplazemsko koncentracijo enako plazemski (Tornheim in Ruderman, 2011). GLUT-2 se nahaja tudi v

hipotalamusu, kjer skrbi za odziv osrednjega živčnega sistema (OŽS) na hipoglikemijo. Takrat je naloga GLUT-2 zmanjšanje prevzema glukoze (Hughes in Craft, 2015). Ker tudi jetra sproščajo glukozo, ki nastane iz razpada glikogena in glukoneogeneze iz piruvata, mora biti pretok glukoze preko jetrne plazemske membrane dvosmeren. Prenašalci glukoze se nahajajo tudi v črevesnih in ledvičnih celicah. V OŽS se največje število prenašalcev GLUT-1 nahaja v astrocitih, GLUT-3 v nevronih in GLUT-5 v mikrogliji (McEwen in Reagan, 2004, po Hughes in Craft, 2015).

Ko glukoza vstopi v celico, jo encim heksokinaza z uporabo ATP spremeni v glukozo 6-fosfat in adenzin difosfat (ADP). Glukoza 6-fosfat je glavna veja metabolizma OH. Lahko je metabolizirana po poti glikolize (razpad glukoze) do dveh molekul piruvata in energije v obliki ATP in NADH. Piruvat je nato lahko pretvorjen v laktat ali alanin, lahko pa je oksidiran do acetilkocencima A (Ac-CoA), ki je nato uporabljen za sintezo maščobnih kislin. Glikoliza je za možganske celice in eritrocite edini način pridobivanja energije v obliki ATP. Glikoliza prispeva tudi h glicerolnemu delu molekule triglicerida. Druga možnost je, da je glukoza 6-fosfat pretvorjena v glukozo 1-fosfat za sintezo glikogena ali pa je oksidirana s potjo pentoznega fosfata za proizvodnjo riboze 5-fosfata. Slednji je potreben za sintezo nukleinskih kislin in NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) za mnoge namene, tudi sintezo maščobnih kislin. Glukoza 6-fosfataza lahko sprosti prosto glukozo iz glukoza 6-fosfata le iz glukoneogeneze sposobnih celic jeter in ledvične skorje (Tornheim in Ruderman, 2011).

Večina glukoze je pretvorjena v izgradnjo glikogena, nekaj glukoze je metabolizirane z jetrnimi mitohondriji za energijske potrebe, ostalo glukozo pa insulin razpošlje po krvi do mišic in maščobnega (adipoznega) tkiva. V adipoznem tkivu se glukoza pretvori v trigliceride. Višek trigliceridov v krvnem obtoku na dolgi rok povzroča srčno-žilna obolenja. Kroničen višek neporabljene glukoze se lahko veže z beljakovinami v telesu, zaradi česar postanejo te manj prožne in pospešijo celično staranje, kasneje pa disfunkcijo organov. Vedno, ko se molekula glukoze veže na beljakovino, ta sprosti stranske produkte oksidacije, t. i. proste kisikove radikale (ROS). Do težav pride, če je proizvodnja ROS večja od njihovega odplavljanja z antioksidanti, saj pride takrat do poškodb celic, tkiv in organov (Lustig, 2014; Lustig, Schmidt in Brindis, 2012).

3.2.1.2 Etanol

Etanol je naravni produkt metabolizma OH s fermentacijo. 10 % zaužitega alkohola je metaboliziranega v želodcu in črevesju, 10 % v možganih in drugih organih, 80 % pa gre v jetra. Alkohol 'potuje' za razliko od glukoze, ki se pretvori v glikogen, naravnost v mitohondrije, od koder se poviša formacija ROS, saj je količina, ki jo morajo mitohondriji prebaviti, štirikrat večja od glukoze. Vsak višek se spremeni v maščobe z de novo lipogenezo

(tvorba maščob na novo), kar sčasoma privede do jetrne insulinske odpornosti in vnetja, še kasneje pa do jetrne ciroze. Višek maščob iz jeter se lahko prestavi v skeletne mišice, kar povzroči insulinsko odpornost in srčno-žilna obolenja (Lustig, 2014).

3.2.1.3 Fruktaza

Od vseh sladkorjev je metabolizem fruktoze telesu najmanj prijazen. V naravi se fruktoza nahaja v sadju, vendar je takrat zaužita v kombinaciji z vlakninami, vitamini in minerali, zato se učinek fruktoze naravno uravnovesi. Problem je nastal z masovnim dodajanjem in uporabo fruktoze same (fruktozni koruzni sirup) v sladkih, nealkoholnih pijačah in v procesirani hrani (Lowette, Roosen, Tack in Berghe, 2015). Fruktaza vstopi v telo vedno v kombinaciji z glukozo. Imata enako formulo ($C_6H_{12}O_6$), vendar se strukturno razlikujeta. Glukoza vsebuje aldehidno skupino, fruktoza pa ketonsko skupino (Lowette idr., 2015). Zaradi slednjega je fruktoza veliko bolj reaktivna z amini v procesu Maillardove reakcije napram glukozni. Ta sedemkrat hitrejša reaktivnost (Dills, 1993, po Lustig, 2014) vodi v napredne končne produkte glikacije (AGE), ki so povezani z nastankom diabetesa tipa 2, s hitrejšim staranjem celic in z nevrodegeneracijo (Lustig, 2014; Semchyshyn, Miedzobrodzki, Bayliak, Lozinska in Homza, 2014, po Lowette idr., 2015). Po zaužitju fruktoze sta glukoza in fruktoza preneseni iz črevesnega lumna v kri s pomočjo družine prenašalcev GLUT. Fruktazo lahko prenaša 7 različnih članov prenašalcev, med katerimi je GLUT-5 edini specifičen za fruktozo in množično izražen v črevesju, jetrih, ledvicah, testisih, skeletnih mišicah, adipoznem tkivu in možganih (Lowette, 2015). 100 % fruktoze gre v jetra, pridruži se ji še 20 % glukoze, zaradi česar potrebujejo jetra več energije za metabolizem. Posledično se začnejo izčrpavati molekule ATP in ustvarijo se odpadni produkti (sečna kislina), ki povzročajo protin in visok krvni tlak (Lustig, 2014; Tornheim in Ruderman, 2011). Sečna kislina lahko prispeva k insulinski odpornosti v jetrih s sprožanjem oksidativnega stresa v jetrih (Lanaspa, Sanchez-Lozada in Choi, 2012, po Johnson idr., 2013) in celicah trebušne slinavke, kar vodi do odmiranja β -celic (Roncal-Jimenez, Lanaspa in Rivard, 2011, po Johnson idr., 2013). Sečna kislina lahko onemogoča insulinu, da bi stimuliral vazodilatacijo krvnih žil, ki je pomembna za dostavo glukoze do skeletnih mišic (Nakagawa, Hu in Zharikov, 2006, po Johnson idr., 2013). Ravno tako lahko sproži lokalni vnetni odziv v adipoznem tkivu. Tudi fruktoza se ne pretvori v glikogen, namesto tega prehaja naravnost v mitohondrije, kjer se zato tvori višek Ac-CoA, kar mitohondrije pri metaboliziranju ovira. Višek Ac-CoA zapusti mitohondrije in se metabolizira v maščobe (Lowette idr., 2015), kar znova predstavlja tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni (Samuel, 2011, po Lustig, 2014). Metabolično je fruktoza analogna metabolizmu maščob in je zaradi slednjega prepoznana kot aktivna sestavina nastanka metaboličnega sindroma, insulinske odpornosti in visokega krvnega tlaka (Tappy, Le, Tran in Paquot, 2010, po Lowette idr., 2015). Višek uživanja hrane, bogate s fruktozo, lahko privede do popuščanja črevesne membrane, kar se zgodi pri sindromu naluknjane črevesja (Thudry

idr., 2008, po Lustig, 2014). Posledica tega je prehajanje več bakterij v kri, te pa izzovejo vnetni odziv in formacijo ROS (Maersk idr., 2012, po Lustig, 2014).

3.2.2 Metabolizem maščob in metabolični sindrom

V uravnoteženi prehrani znaša dnevna energijska potreba po maščobah med 30 in 35 %, od tega ne več od 10 % nasičenih in transnenasičenih maščobnih kislin (Medvešček in Pavčič, 2009). Telesne zaloge maščob so velike, vnos maščob predstavlja namreč 1 % vseh maščobnih shramb. Energijska uravnoveženost vnosa maščob s hrano je odločilna za količino oksidacije maščob, saj se vsakršno pomanjkanje energije nadomesti iz maščobnih zalog in obratno, če je vnos večji od potrebe telesa, gre višek energije v maščobne shrambe (Berg, Tymoczko in Stryer, 2002; Galgani in Ravussin, 2011). Vnos OH stimulira glikogenske zaloge in oksidacijo glukoze, hkrati pa zmanjša oksidacijo maščob. Toda ob nastopu dlje trajajočega pomanjkanja (stradanje) je maščobna rezerva tista, ki daje glavni vir energije za preživetje (Flatt, Ravussin, Acheson in Jequier, 1985, po Galgani in Ravussin, 2011). Zmerne maščobne zaloge dajejo dovolj energije za nekaj tednov, medtem ko zaloga z glikogenom zadošča za en dan (Berg idr., 2002; Tornheim in Ruderman, 2011). Telesna maščoba je razdeljena na esencialno maščobo in maščobno rezervo, slednja se vidi kot maščobne obloge. Esencialna maščoba je prisotna v vseh membranah, živčnem tkivu in kostnemu mozgu (Jeukendrup in Gleeson, 2010). Te maščobe so nujno potrebne za normalno delovanje vseh življenjskih procesov. Maščobe sodelujejo v strukturi membran (fosfolipidi in steroli), so hormoni (spolni, hormoni nadledvične žleze), del žolčne kisline (iz holesterola) za prebavo maščob, kofaktorji encimov (Berg idr., 2002), pomembni so za v maščobah topne vitamine (A, D, E, K) in karotenoide, ki delujejo tudi kot antioksidanti (Morris in Tangney, 2014). Eikozanoidi sodelujejo kot signalne molekule med celicami, krčijo gladke mišice, uravnavajo cikel spanja in budnosti, telesne temperature, vnetne procese, strjevanje krvi (Berg idr., 2002). Te življenjsko pomembne maščobe zajemajo 3 % pri moških in 12 % pri ženskah. Ženske imajo večji delež maščob oz. energijskih zalog v obliki maščob, za potrebe spolnih hormonov, pomembnih pri nosečnosti, porodu in dojenju. Celokupna količina maščobnega tkiva (esencialnega in rezervnega) zajema različne vrednosti glede na spol in starost. Za zdravo razmerje skozi odraslo dobo vrednost celokupne maščobe za moške ne presega 19 %, za ženske pa 25 % (Jeukendrup in Gleeson, 2010).

Trigliceridi (triacilglicerol) so estri glicerola in treh maščobnih kislin, ki so dolga veriga karboksilne kisline. Fosforilacija perilipina (proteinske obloge maščobnih kapljic) sprosti proteinski koaktivator adipozne trigliceridne lipaze (ATGL), ki nato hidrolizira triacilglicerol v diacilglicerol. Hormon občutljiva lipaza (HSL) ima preferenco za diacilglicerol, ki ga hidrolizira v monoacilglicerol, le-tega pa monogliceridna lipaza dokončno hidrolizira do prostih molekul glicerola. Sprostitev glicerola je lahko pokazatelj za meritve poteka lipolize (razpada maščob) (Tornheim in Ruderman, 2011). Glicerol, gledano na splošno, izvira tudi iz

metabolizma glukoze iz OH in aminokislin. Glicerol je lahko uporabljen za glukoneogenezo v jetrih, sproščene maščobne kisline pa so zaestrene nazaj v trigliceride in prenesene v druge organe z vezavo na albumine v krvnem obtoku, lahko pa so oksidirane v mitohondrijih (Berg idr, 2002; Tornheim in Ruderman, 2011). Oksidacija maščobnih kislin v maščobnih celicah ne poteče pogosto, medtem ko je oksidacija maščobnih kislin za srce in mišice glavni vir energije. Pri oksidaciji maščobnih kislin se le-te najprej aktivirajo do estra CoA (koencim A) z acil-koencim A sintetazo; (maščobne kisline + CoA + ATP \rightarrow acil-CoA + AMP + PP_i; PP_i pirofosfat). Nato je acilna skupina prenesena v matriks mitohondrija z vezavo na prenašalca karnitin. Regeneriran acil-CoA se nato vključi v številne cikle β -oksidacije, ki vodijo do dveh ogljikovih fragmentov v obliki Ac-CoA, ki sta lahko nato dokončno oksidirana v ciklusu citronske kisline (Tornheim in Ruderman, 2011). Obilo katabolizma maščobnih kislin v jetrih generira več Ac-CoA, kot pa ga je lahko oksidirane v ciklusu citronske kisline, kar privede do formacije ketonskih teles, acetona, acetoacetata in β -hidroksibutirata. Aceton nastane v manjših količinah napram drugima spojinama in se izloči z dihanjem, medtem ko sta acetoacetat in β -hidroksibutirat prenesena po krvi do drugih organov in pretvorjena nazaj v Ac-CoA ter tako služita kot vir energije. Ketoni, proizvedeni v času stradanja, so uporabljeni kot energijsko gorivo za možgane napram maščobnim kislinam, saj zmanjšajo potrebo po glukoneogenezi in tako tudi preprečijo porabo mišičnih beljakovin za vir energije. Po drugi strani pa ketoni z zakislitvijo oz. nižanjem vrednosti pH krvi ob nastopu ketoacidoze v diabetesu tipa 1 predstavljajo resno življenjsko grožnjo (Berg idr., 2002; Tornheim in Ruderman, 2011).

3.2.2.1 Vrste maščob in njihov pomen

Maščobe iz hrane delimo na nasičene, transmaščobe, mono- in polinenasičene maščobe. K ohranjanju zdravja prispevajo mononenasičene maščobe. Te so prisotne v avokadu, olivah in oreščkih. Stimulirajo jetrni metabolizem, znižujejo aterogenezo in slabijo LDL-holesterol, dobri HDL-holesterol pa ohranjajo na optimalni ravni. Koristne maščobe so tudi omega 3-maščobne kisline, ki spadajo med polinenasičene maščobe in so del lanenih semen, sezamovih semen, orehov in rib. Delujejo protivnetno, nižajo trigliceride v serumu in popravljajo membrane. Ostale vrste maščob so v večjih deležih oz. v neuravnoteženih deležih z dobrimi maščobami telesu in zdravju škodljive. Omega 6-maščobne kisline lahko v dlje trajajočem povišanem uživanju privedejo do ateroskleroze, insulinske odpornosti, vnetja in motnje v imunskem sistemu. Najbolj sporne so transmaščobe in njim podobne nasičene maščobe, ki so na sobni temperaturi v trdnem stanju. To so margarina in ostala rastlinska olja v trdnem stanju, ki se nahajajo v pekovskih izdelkih (piškoti, pecivo), slanih prigrizkih (čips) in procesirani ter ocvrti hrani na sploh (Lustig, 2014; Morris in Tangney, 2014). Transmaščobe so povezane z višjim tveganjem za nastanek ateroskleroze (Bhardwai, Passi in Misra, 2011; Mozaffarian, Aro in Willett, 2009), nealkoholno zamaščenih jeter, hkrati višajo tveganje za hiperholesterolemijo, povezane pa so tudi s slabšanjem občutljivosti na insulin

(Bhardwai idr., 2011; Lustig, 2014; Martins idr., 2006; Morris in Tangney, 2014; Mozaffarian idr., 2009), z endotelijsko disfunkcijo in s povišanjem vnetnih faktorjev (Lustig, 2014; Morris in Tangney, 2014; Mozaffarian idr., 2009) in z AD (Martins idr., 2006; Morris in Tangney, 2014).

3.2.3 Metabolizem beljakovin in metabolični sindrom

Beljakovine po priporočilih zdrave in uravnotežene prehrane zajemajo 10–15 % dnevnih potreb po energiji (kalorijah). Sestavljene so iz 22 aminokislin (AK), od katerih je 9 esencialnih, ki jih telo ne more izgraditi samo, zato se morajo pridobiti s hrano. Beljakovine sestavljajo vsako celico in prevzemajo različne funkcije. So encimi, hormoni, prenašajo in shranjujejo snovi, koordinirajo gibanje, kontrakcijo, gradijo mišična vlakna in krvne celice (transport s hemoglobinom), omogočajo mehansko trdnost (kolagen), so del imunske zaščite (protitelesa), sodelujejo pri nastanku in prenosu živčnih impulzov (receptorji), regulirajo rast in diferenciacijo (Berg idr., 2002). Za te namene je dovolj, da s hrano vnesemo 0,8 g biološko kakovostnih beljakovin (telesu nujno potrebne aminokislino) na kilogram posameznikove telesne teže (Medvešček in Pavčič, 2009). Dnevni vnos beljakovin je za 1 % višji od vseh shranjenih telesnih beljakovin (Bray, 1991, po Galgani in Ravussin, 2011) in predstavlja tretjino celotne shranjene energije pri moškem, težkem 70 kg (Abbott, Howard, Christin, Freymond, Lillioja in Boyce, 1988, po Galgani in Ravussin, 2008). Beljakovine se nahajajo v živilih živalskega (rdeče meso, perutnina, jajca, mleko, siri, ribe) in rastlinskega izvora (zelenjava, stročnice in žita, predvsem grah, leča, fižol in polna zrna). Pri beljakovinskih virih živalskega izvora je pomembno paziti na količino, saj vsebujejo ti izdelki tudi veliko nasičenih maščob (Medvešček in Pavčič, 2009).

Shranjevanje beljakovin se povišajo kot odgovor na rastni hormon, androgene in na moč ter težo obremenitve med fizično aktivnostjo in ne z višanjem količine beljakovin s hrano. Če je prehrana bogata z beljakovinami, se presežek AK, ki jih telo ne potrebuje za sintezo beljakovin, oksidira do glukoze in porabi za energijo. Beljakovinsko neravnovesje ni neposredni vzrok za nastanek debelosti, je pa posredni, saj vnos beljakovin vpliva tudi na ravnovesje maščob. Mišične beljakovine sestavljajo največjo rezervo. Večja proteoliza (razpad beljakovin) se zgodi zgolj med daljšim obdobjem stradanja (Galgani in Ravussin, 2008).

AK se delijo na ketogene, glukogene in AK mešanega tipa. Ketogene AK so metabolizirane do Ac-CoA in naprej v ketonska telesa, zato so lahko oksidirane v ciklusu citronske kisline ali pa uporabljene za biosintezo maščobnih kislin. Ketogene AK so široko razvejane AK (BCAA), levcin, izolevcin in valin. Aspartat, glutamat in glutamin pa so glukogene AK. Prva stopnja katabolizma oz. razgradnje AK je deaminacija, kjer pride do prenosa amino skupine na α -ketoglutarat z aminotransferazami (koencimska oblika piridoksina – vitamin B₆). Nastaneta α -keto kislina in glutamat, slednji vstopi v mitohondrij. Sledi oksidativna

deaminacija, s katero nastane amonijev ion NH_4^+ , glutamat pa se ponovno pretvori v α -ketoglutarat, ki lahko vstopi v cikel citronske kisline ali pa se porabi za sintezo glukoze. Dušik iz drugih delov telesa prihaja v jetrne mitohondrije v obliki AK glutamin, ki se v jetrih pretvori v glutamat z odcepitvijo amino skupine. Iz glutamata se odcepi amonijev ion, ki se veže s hidrogenkarbonatom, produkt pa vstopi v cikel sečnine. Del tega ciklusa poteka v mitohondriju, del pa v citosolu jetrnih celic. Produkt ciklusa je sečna kislina, ki s krvjo potuje do ledvic, od koder se izloči z urinom (Berg idr., 2002).

Glutamin je AK, ki se v največji meri izloča iz perifernih tkiv, da prenese višek amino nitroгена v jetra za sintezo sečnine. Glutamin je sintetiziran iz glutamata in prostega amonijaka z glutaminsko sintetazo, nazaj v glutamat in prosti amonijak pa je preoblikovan z glutaminazo. Ker je prosti amonijak toksičen za možgane, je brezhbno delovanje ciklusa sečnine zelo pomembno. Celoten cikel se odvija v jetrih in je zato vsakršna bolezen jeter tveganje za dvig nivoja amonijaka v krvi (Berg idr., 2002; Tornheim in Ruderman, 2011).

3.2.3.1 Široko razvejane aminokisliline

Mnoge raziskave nakazujejo visoko povezanost med povišanimi nivoji BCAA, njihovimi metaboliti v krvi ter insulinsko odpornostjo pri osebah z metaboličnimi motnjami in sedečim načinom življenja (Huffman idr., 2009, po Newgard, 2012). Osebe s povišano vrednostjo metabolitov BCAA imajo višje tveganje za srčno-žilna obolenja in diabetes tipa 2 zaradi povišane sinteze holesterola (povišani metaboliti levcina) in biomarkerjev adipogeneze (nastanka adipoznega tkiva) (Halama idr., 2015; Shah idr., 2010). Ponavadi se ob povišanih metabolitih BCAA (od teh predvsem sledovi levcina in valina) ter lipidih pojavlja tudi tveganje za tkivne disfunkcije. To se pojavi zaradi nepopolne oksidacije maščob, ki skupaj privedejo do metaboličnega sindroma. Zaradi debelosti, insulinske odpornosti in diabetesa tipa 2 se s sočasnimi višjimi vrednostmi BCAA in lipidov pojavlja disfunkcija β -celic trebušne slinavke. V tej obliki BCAA in lipidi delujejo kot potentni sekretagogi za insulin, ki sčasoma zaradi konstantnega dela β -celic in hiperinsulinemije prispevajo k stresu endoplazemskega retikuluma (ER) (Muoio in Newgard, 2008). Preizkusi na podganah so pokazali, da so podgane, hranjene s hrano, ki je bogata z maščobami in BCAA, začele kazati znake insulinske odpornosti in neuravnoveženosti glukozne homeostaze, čeprav niso pridobile na teži. Na teži niso pridobile zaradi dovolj majhne količine zaužite hrane (Newgard, 2012). Drug pristop je pokazal, da so se podganam z infuzijo aminokislin aktivirale kinaze mTOR, povišala se je fosforilacija Akt oz. proteinske kinaze B in serinska fosforilacija insulinskega receptorskega substrata 1 (IRS1), kar je privedlo do zmanjšanja insulinske občutljivosti in zmanjšanja privzema glukoze (Saha idr., 2010, po Newgard, 2012). Enako je veljalo za ljudi (Tremblay idr., 2002, po Newgard, 2012).

BCAA so potrebne za izgradnjo beljakovin po celem telesu, zato so priljubljen prehranski nadomestek pri bodibilderjih. To pri njih običajno ne povzroča zdravstvenih težav, saj so porabljene za rast mišičnega tkiva (Duan idr., 2015; Gualano idr., 2011; Lustig, 2014). Ko pa posameznik uživa hrano bogato z BCAA, predvsem meso živali, rejenih s koruzo, in energije ne porabi s fizično aktivnostjo oz. vadbo na moči in vzdržljivosti, se pričnejo tveganja za obolenja. Višek teh beljakovin se namreč oksidira in pretvori v maščobe (Gualano idr., 2011; Lustig, 2014).

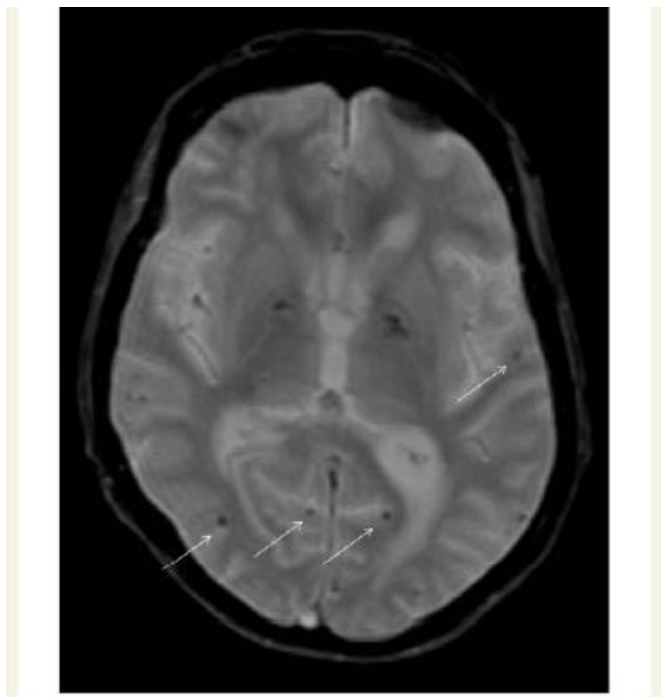
3.3 Žilne poškodbe v možganih

Meja in enoznačna razločitev AD in VaD je zabrisana, saj ima mnogo pacientov z AD žilne poškodbe, ki sovpadajo s klasičnimi simptomi AD (Schneider, Wilson, Bienias, Evans in Bennett, 2004, po Hughes in Craft, 2015). Za AD so tako značilne specifične žilne poškodbe. To so mikrožilni infarkti, med katerimi je še posebej znan lacunarni infarkt (zapora velike arterije, ki oskrbuje globoke možganske strukture), cerebralne mikrokrvavitve in motnje v prepustnosti krvno možganske pregrade (BBB) (Hughes in Craft, 2015).

Arterijska togost je največkrat ozadje učinkov krvnega tlaka na periferne organe, še posebej na možgane in ledvice. Periferni krvni pretok je reguliran z arterijsko elastičnostjo in periferno odpornostjo. Zdrave arterije se razširijo po potrebi oz. jakosti srčnega impulza, toda srčno-žilne in metabolične bolezni lahko motijo elastičnost aorte in povečujejo arterijsko togost. Možgani in ledvice imajo visok krvni pretok in nizko odpornost, biti pa morajo stalno dobro pretočni. Zaradi slednjega so zelo občutljivi na nihanja oz. spremembe v pretočnosti, občutljivi pa so tudi na mehanske sile srčnega impulza, ki lahko vodijo v poškodbe žil in perifernih tkiv (O'Rourke in Safar, 2005, po Hughes in Craft, 2015). Raziskave so pokazale, da se pri pacientih z AD pojavijo spremembe v cerebralni mikrocirkulaciji. Ena izmed sprememb je zmanjšanje števila kapilarnih mrež in zmanjšanje krvnega pretoka v hipokampusu in fronto-parietalnem predelu možganov. Proces spremlja razvoj številnih arteriovenskih spojev (šantov) v istih regijah, ki prispevajo k omejevanju arterijske krvi v vensko. Temu sledi vensko zastajanje krvi na mejah frontalno-parietalnega predela, ki v primeru kroničnosti prispeva k nastanku hipoksije in ishemije. Te spremembe sprožijo metabolizem amiloida beta ($A\beta$) in prispevajo k njegovemu odlaganju v možganskem tkivu (Maksimovich, 2013). $A\beta$ se začne nalagati tudi znotraj in okoli nevrovaskularne enote oz. v medialnih in meningokortikalnih arterijah in arteriolah, kar vodi v oviranje pretoka v lumnu žil in izgubo gladkih mišičnih celic žil. S tem se izgubi cerebralna avtoregulacija (van Dijk idr., 2004, po Prins in Scheltens, 2015). Poleg tega pa lahko žilne poškodbe z nalaganjem $A\beta$ v stenah žil sprožijo vnetje, ki poškoduje endotelij (Bell in Zlokovic, 2009, po Hughes in Craft, 2015).

Možganske mikrokrvavitve so lezije oz. poškodbe, podobne belim pikam, vidnim pri slikovnih tehnikah magnetne resonance (MRI) s T_2 obteženim slikanjem. Raziskave so

pokazale, da pride do mikrokrvavitev preko različnih mehanizmov oz. patologij. Zaradi tega je potrebna dihotomna razdelitev na AD in hipertenzivno patologijo žil ter AD in cerebralno amiloidno angiopatijo (CAA). Prva razdelitev s cerebrovaskularno patologijo navaja, da imajo pacienti z AD pogosto zgodovino arterijske hipertenzije, četudi ob diagnozi AD hipertenzije ni zaznati (Skoog idr., 1996, po Cordonnier in van der Flier, 2010). Druga razdelitev z nevrodegenerativno patologijo pa navaja, da so vzrok amiloidni proteini, ki se nalagajo znotraj in zunaj sten krvnih žil in se pojavijo pri 78–98 % pacientov z AD (Kalaria in Ballard, 1999, po Cordonnier in van der Flier, 2010). CAA je sinergistično povezan z AD, saj ni zgolj posledica AD, ampak tudi sam prispeva h kognitivnemu upadu v AD (Pfeifer idr., 2002, po Cordonnier in van der Flier, 2010). Pomembna pa je tudi anatomsko lokacija mikrokrvavitev. Mikrokrvavitve v globokih možganskih strukturah so ponavadi posledica hipertenzivne patologije žil, medtem ko so mikrokrvavitve v kortikalnih in subkortikalnih predelih posledica CAA (Cordonnier in van der Flier, 2010). Raziskano je bilo, da imajo ljudje z mikrokrvavitvami hujše kognitivne motnje in atrofijo senčnega režnja, njihov pojav pa je značilen za pred-dementno stanje (Konijnenberg idr., 2014).



Slika 3.01. S T₂ obtežena slika MRI 78-letne ženske z AD. Prikazan je aksialni rez, s katerim se vidijo številne kortikalne in subkortikalne mikrokrvavitve, označene s puščicami (povzeto po Cordonnier in van der Flier, 2010).

Ena izmed pogostih posledic cerebralne bolezni malih žil (mikroangiopatija) in ishemije je hiperintenziteta beline (WMH), ki se normalno pojavlja s starostjo in hkrati s starostjo tudi narašča. Pojavnost je večja tudi v povezavi s povišanim tlakom (de Leeuw, de Groot in van Gijn, 2001, po Prins in Scheltens, 2015) in srčno-žilnimi boleznimi (Verhaaren idr., 2013, po Prins in Scheltens, 2015). Ozadje te značilne lezije je demielinizacija in izguba aksonov.

WMH povzroči kognitivni upad, še posebej upad hitrosti procesiranja informacij in moteno delovanje izvršilnih funkcij (Gottesman idr., 2010, po Prins in Scheltens, 2015). S tem lahko neposredno in posredno vodi v pojav demence (Brickman idr., 2015, po Prins in Scheltens, 2015). S kronično ishemijo se pojavijo tudi motnje v delovanju BBB. Zaradi vstopa številnih makromolekul te aktivirajo astrocite (Pantoni in Garcia, 1997, po Prins in Scheltens, 2015). WMH skupaj z lakunarnim infarktom in cerebralnimi mikrokrvavitvami predstavljajo primarno patologijo VaD (Gorelick idr., 2011, po Prins in Scheltens, 2015).

4 ALZHEIMERJEVA BOLEZEN

Patološka znaka bolezni sta prisotnost znotrajnevronske nevrofibrilarnih pentelj (NFT), ki jih sestavljajo hiperfosforilirani tau proteini, ter masovno odlaganje agregiranih peptidov amiloida beta ($A\beta$) v zunajceličnem prostoru v obliki senilnih plakov (Castellani idr., 2010, po Correia idr., 2012). $A\beta$ je povezan s proizvodnjo prostih kisikovih radikalov (ROS), prostih dušikovih radikalov (RNS), sprožitvijo od kalcija odvisne ekscitotoksičnosti, motnjami v celičnem dihanju ter z motenjem sinaptičnega delovanja. Vse to tesno sodeluje z učenjem in spominom (Querfurth in LaFerla, 2010). Patologija AD je opredeljena oz. razvrščena po šestih stadijih Braak, ki služijo oceni resnosti bolezni in postavitvi klinične diagnoze. Stadija I in II zajemata veliko nevronske atrofije s prisotnimi NFT, ki se najprej pojavi v transentorinalni regiji senčnega režnja možganov (Braak idr., 2011, po Braak in Del Tredici-Braak, 2015), nato se bolezen po stadiju III in IV razširi in napreduje do limbičnega sistema (hipokampus) in anteriornega cingulatnega dela. Zadnja stadija V in VI pa dosežeta atrofijo neokorteksa. V stadijih III in IV se začnejo kazati resnejši znaki motenj v kognitivnem delovanju, predvsem pri reševanju enostavnih abstraktnih nalog, okrnjena sta delovni spomin in priklic spominov za reševanje nalog. Pojavijo se tudi spremembe v vedenju, predvsem se izpostavijo sumničavost, agresija, apatija in depresija (Albert idr., 2006, po Braak in Del Tredici-Braak, 2015). V zadnjih stadijih postane oseba inkontinentna za urin in blato, ni se zmožna samostojno obleči, ne prepozna bližnjih družinskih članov, čez čas se pojavijo tudi težave s hojo, sedenjem ter vstajanjem (Dolan idr., 2010, po Braak in Del Tredici-Braak, 2015). Klinično je bolezen lahko diagnosticirana šele v zadnjem stadiju, z gotovostjo pa šele s postmortem analizami (Braak in Del Tredici-Braak, 2015). Obstajata dve obliki AD, in sicer pogostejša sporadična AD (sAD) in redka družinska AD (fAD). Večina primerov sAD se pojavi pozno v življenju s staranjem, diabetesom tipa 2 in alelom APOE (Correia idr., 2012). fAD pa je izključno genetskega izvora in se lahko pojavi zgodaj v življenju, oboleli imajo podedovano avtosomno dominantno mutacijo na treh genih, ki se imenujejo amiloid prekursorski protein (APP), presenelin 1 (PS1) in presenelin 2 (PS2) (Rocchi idr., 2013, po Correia idr., 2012).

4.1 Hipoteza cerebralnih mikrokrvavitev za nastanek Alzheimerjeve bolezni

Najbolj razširjena hipoteza o nastanku AD je zagotovo hipoteza amiloidne kaskade (Hardy in Selkoe, 2002, po Cordonnier in van der Flier, 2010). Ta poudarja, da k nastanku AD prispeva predvsem nenormalno razcepjanje prekursorskega proteina $A\beta$ (APP), ki prispeva k neuravnoteženosti med proizvodnjo in odplavljanjem $A\beta$, s tem pa prispeva k nalaganju senilnih plakov. Vendar ta hipoteza ne nudi vseh odgovorov. Pomanjkljivost hipoteze je v tem, da količina odloženega $A\beta$ ne korelira z jakostjo demence oz. razširjenostjo

nevrodegeneracije. Ravno tako ne zajema pomembnosti vloge proteina tau za patofiziologijo bolezni. Kljub temu velja prepričanje, da so motnje v procesiranju A β eden izmed osrednjih in prvih dogodkov, ki skupaj z nevrodegeneracijo prispevajo k nastanku AD (Jack idr., 2010, po Cordonnier in van der Flier, 2010). V zadnjem desetletju se je vse bolj razširila žilna hipoteza o nastanku AD. Ta prispeva k AD s cerebrovaskularnimi boleznimi, kot so hiperintenziteta beline in lakunarni infarkti, kar je vidno z MRI slikanjem. Tovrstni primeri so namreč pogosteje zabeleženi pri pacientih z AD kot pa pri kontrolnih subjektih (DeCarli, 2006, po Cordonnier in van der Flier, 2010). Ravno tako ta hipoteza ni dobila glavne veljave, saj so korelacije med cerebrovaskularnimi boleznimi in kognitivnimi motnjami včasih skromne (Schmidr idr., 2005, po Cordonnier in van der Flier, 2010). S tem se izpostavi hipoteza mikrokrvavitev, ki nudi povezavo med hipotezama. Možganske mikrokrvavitve so močno povezane s hipertenzivno patologijo žil, hkrati pa so pokazatelj cerebralno amiloidne angiopatije (CAA) (Greenberg idr., 2009, po Cordonnier in van der Flier, 2010). Mikrokrvavitve v globokih možganskih strukturah so rezultat mikroangiopatije (npr. ishemija in arterioloskleroza), medtem ko so mikrokrvavitve v kortikalnih in subkortikalnih predelih rezultat odlaganja A β znotraj sten žil. S tem se povežeta obe poti k degeneraciji. Pa vendar se kljub 90-odstotni pojavnosti CAA in Alzheimerjevih lezij v postmortem analizah možganov z AD mikrokrvavitve pojavijo le v 23 %. Predvideva se, da so mikrokrvavitve odraz resne CAA, s tem se blagi ali začetni pojav mikrokrvavitve zaradi CAA na slikanju z MRI ne pokaže. Naslednji morebitni razlog je v tem, da se slikanje z MRI največkrat opravlja na pacientih z blago obliko bolezni, medtem ko postmortem analize v primeru bolezni pokažejo njeno skrajno obliko. Vsekakor so v prihodnje potrebne številne izboljšave v načinu slikanja z MRI in opravljanje raziskav z uporabo postmortem MRI slikanja in obdukcije za iskanje mikrokrvavitev in CAA lezij, da bi lahko hipoteza pridobila večji pomen (Cordonnier in van der Flier, 2010).

5 POVEZAVA MED DIABETESOM TIPA 2 IN ALZHEIMERJEVO BOLEZNIJO

5.1 Insulinska odpornost

Klinični kriteriji definirajo insulinsko odpornost kot insulinsko nezmožnost ohranjanja serumske ravni glukoze. Vendar ta definicija ne jemlje v ozir kompleksnosti insulinskega signaliziranja. Insulin regulira mnoge procese znotraj celice, med drugim viša glukozni vstop v celico, spodbuja sintezo glikogena, zaustavlja proizvodnjo jetrne glukoze, stimulira lipogenezo in izločanje trigliceridov, večja zadrževanje vode in soli v telesu ter regulira metabolizem žolčnih kislin, rast in diferenciacijo. S tem klinična definicija implicira na insulinsko rezistenco vseh omenjenih procesov, kar vedno ne drži (Biddinger in Emanuelli, 2011). Reaven je trdil, da nekatere poti ostanejo občutljive na insulin, medtem ko mišične in maščobne celice postanejo na vstop glukoze z insulinskim signaliziranjem odporne (Reaven, 1988, po Biddinger in Emanuelli, 2011). Posledica tega je hiperglikemija, ki stimulira izločanje insulina iz β -celic trebušne slinavke, kar privede do hiperinsulinemije (kronično povišan nivo insulina v krvi), ta pa pretirano stimulira poti, ki so na insulin še vedno občutljive (Biddinger in Emanuelli, 2011; Mikhail, 2009). Tako hiperinsulinemija sproži pretirano lipogenezo in izločanje trigliceridov, ki postanejo hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija (Mikhail, 2009). S tem pospešujejo zamaščenost jeter in jetrno steatozo (Biddinger in Emanuelli, 2011). Hiperinsulinemija prispeva tudi k zadrževanju vode in soli v telesu, kar vodi v previsok krvni tlak ali hipertenzijo (Reaven, 2004). Zato je pri opredelitvi in diagnozi insulinske odpornosti potrebno vključiti molekularne mehanizme. Ti razlagajo nastanek odpornosti z genetiko, predvsem pa z okoljskimi dejavniki, kot je prehranjenost. Navsezadnje pa je potrebno povezovati vplive debelosti na insulinsko rezistenco, vnetje, lipotoksičnost, stres endoplazemskega retikuluma in hiperglikemije (Biddinger in Emanuelli, 2011).

5.1.1 Insulinska odpornost in insulinsko signaliziranje

Insulin je vpleten v mnoge procese perifernega (adipozno tkivo, jetra, mišice) in centralnega metabolizma ter transporta glukoze v OŽS (Craft, 2005, po Sebastião, Candeias, Santos, de Oliveira, Moreira in Duarte, 2014; Duarte idr., 2013). Insulin deluje preko glukoregulatornega sistema s centrom v možganih (BCGS), ki je povezan s perifernimi hormonskimi signali, hranilnim stanjem telesa (Schwartz idr., 2013) in specializiranimi nevroni OŽS v hipotalamičnem jedru arkuate, ki zaznajo adipozni status telesa in hranila, ki vstopajo v prebavni sistem (Duarte idr., 2013). Poleg tega ima insulin pomembno vlogo v kogniciji, tvorbi spomina, učenju, sinaptični plastičnosti in signalnih poteh insulinskih receptorjev (IR) (Zhao in Alkon, 2001, po Sebastião idr., 2014). Pri kogniciji insulin sodeluje v razvoju

nevritskega razrasta, moduliranju sproščanja in prevzemanja kateholaminov, regulaciji in transportu na ligande vezane ionske kanale, ekspresiji GABA, NMDA, AMPA receptorjev, regulaciji sinaptične plastičnosti preko NMDA, PI3K/Akt poti (van der Heide, Kamal, Artola, Gispén in Ramakers, 2005, po Sandhir in Gupta, 2015) in vzdržljivosti ekscitatornih sinaps (Chiu, Chen in Cline, 2008, po Sandhir in Gupta, 2015). Dokaz za povezanost insulina in kognicije je množična prisotnost IR v sinapsah, bogatih s plastičnostjo v hipokampusu in korteksu (Valatx, Douhet in Bucchini, 1999, po Sandhir in Gupta, 2015). Glavnina insulina je proizvedena in pridobljena iz β -celic trebušne slinavke, v OŽS pa pride s cerebrospinalno tekočino preko krvno-možganske pregrade (BBB) (Duarte idr., 2013; Erol, 2008, po Sebastião idr., 2014). Nekaj ga uspe preiti tudi skozi areo postremo (Sankar, Thamocharan, Shin, Moley in Devaskar, 2002, po Duarte idr., 2013; Drucker, Philippe, Mojsov, Chick in Habener, 1987, po Sebastião idr., 2014), manjši del insulina pa je de novo proizveden v piramidnih nevronskih celicah v hipokampusu, prefrontalnem korteksu, olfaktornem bulbusu, toda ne v glijalnih celicah in sproščen z eksocitozo (Duarte, Moreira in Oliveira, 2012, po Sebastião idr., 2014; Hoyer, 2003, po Duarte idr., 2013). To se ujema z bogato gostoto insulina v korteksu, olfaktornem bulbusu, hipokampusu, hipotalamusu in amigdali (Havrankova, Roth in Brownstein, 1978, po Duarte idr., 2013) ter s pomembno vlogo insulinu podobnih rastnih faktorjev (IGF-1), njihovih receptorjev pri nevronske rasti, diferenciaciji, nevromodulaciji in nevroprotekciji (de la Monte, 2012; de la Monte in Tong, 2014; Duarte idr., 2013).

Prisotnost insulina je torej nujna za možgane in tako vsakršne motnje vodijo v moteno delovanje OŽS (Heidenreich, Zahniser, Berhanu, Brandenburg in Olefsky, 1983, po Sandhir in Gupta, 2015). Mnogo literature nakazuje povezanost med diabetesom tipa 2 in AD, saj se pri obeh sočasno pojavljajo motnje v glukoznem metabolizmu, mitohondrijska disfunkcija, oksidativni stres in odlaganje amiloidnih proteinov, ki se z medsebojnim vplivom le poslabšujejo (Correia, Santos, Cardoso, Candeias in Santos, 2012, po Sebastião idr., 2014). Kronična periferna hiperinsulinemija in insulinska odpornost sta osrednji posledici diabetesa tipa 2, ki vodita v down-regulacijo IR na BBB, kar moti vstop insulina v možgane (Moreira, Duarte, Santos, Rego in Oliveira, 2009, po Duarte idr., 2013). Insulinska odpornost in motnje v glukoznem metabolizmu v nekontroliranem diabetesu tipa 2 zmanjšajo pretok krvi in oksidativni metabolizem glukoze. To se zgodi zaradi down-regulacije nevronskega insulinskega signaliziranja, torej zmanjšanja fosforilacije IR in glikolitičnih encimov (Duarte idr., 2013; Li idr., 2015). Posledično je aktivnost možganov oslABLJENA, kar se kaže kot moteno učenje, slabša kognicija in slabši spomin (Hoyer, 2003, po Duarte idr., 2013). Motena kognicija lahko nastane tudi zaradi motenega delovanja IGF-1 v hipokampusu in nevroapoptoze (Li, Zhang, Grunberger in Sima, 2002, po Duarte, 2013). Nemoteno signaliziranje IGF ima ključno vlogo pri sinaptični plastičnosti in prenosu, regulira rast in diferenciacijo nevronov, modulira ekspresijo ekscitatornih in inhibitornih receptorjev na celični membrani, regulira ekspresijo živčnih prenašalcev (acetilholin, norepinefrin), sproži transdukcijsko kaskado ter povečuje kortikalni metabolizem glukoze v možganskih regijah,

pomembnih za učenje in spomin (de la Monte in Tong, 2014; Sebastião idr., 2014). Epidemiološke študije so z nevroslikovnimi tehnikami pri diabetičnih pacientih pokazale manjši volumen hipokampusa in korteksa (Moran idr., 2013, po Baglietto-Vargas, Shi, Yaeger, Ager in LaFerla, 2016), zmanjšano spontano aktivnost v postcentralnem girusu (Cui idr., 2014, po Baglietto-Vargas idr., 2016) ter nižjo aktivnost v dorzolateralnem prefrontalnem korteksu ob izvajanju kognitivne naloge prepoznavne (Marder idr., 2014, po Baglietto-Vargas idr., 2016).

Ena izmed možnih molekularskih sledi, da sta boleznima povezani, je, da se v patologiji AD insulinska odpornost v OŽS razvije zaradi okvare v občutljivosti IR in njihovem številu (de la Monte in Tong, 2014; Li in Höschler, 2007). Zelo malo vezanega insulina na IR in IGF je zaslediti v postmortem možganih z AD patologijo (Craft, 2012, po Li, Song, Leng, 2015; Frölich, Blum-Degen, Riederer in Hoyer, 1999, po Sandhir in Gupta, 2015). Ravno tako so možganski IR v AD patologiji bolj okrnjeni napram enako starim kontrolnim osebam brez AD patologije (Hoyer, 1998, po Li in Höschler, 2007). Zaradi slednjega so nivoji insulina v plazmi insulinsko odpornih pacientov z AD povišani (Craft, Peskind, Schwartz, Schellenberg, Raskind in Porte, 1998, po Sandhir in Gupta, 2015).

5.1.2 Insulinska odpornost in patogeneza A β

Živalski modeli so pokazali, da dejavniki, ki prispevajo k diabetesu tipa 2, regulirajo tudi dinamiko amiloida β (A β) (Ho idr., 2004, po Sandhir in Gupta, 2015) in proteina tau (Li in Höschler, 2007). AD je povezan z neuravnanim izražanjem in proizvodnjo amiloid prekursorskega proteina (APP), kar povzroči nalaganje oligomerske fibrile A β t. i. plakov, ki so znani po nevrotoksičnosti (de la Monte, 2012; Li idr., 2015). Povišana genska ekspresija za APP skupaj s sproženo proteolizo privede do akumulacije 40–42 dolgih amino kislinskih A β peptidov, ki so zmožni agregacije. V fAD so geni PS1, PS2 ter ApoE- ϵ 4 odgovorni za povečano sintezo in odlaganje A β peptidov v možganih. V sporadični različici AD, ki se pojavi v 90 % vseh primerov AD, so vzroki za nalaganje A β še vedno v raziskovanju. Obstaja dilema, ali je koncept toksičnosti A β tisti, ki povzroči insulinsko odpornost, ali pa je možganska insulinska odpornost tista, ki z oksidativnim stresom ter nevrovnetjem pospeši oz. aktivira nalaganje A β . Dokazano je, da insulinska stimulacija sproži prenos A β iz trans-Golgijske mreže, kjer je tudi proizveden, do plazemske membrane (Gasparini, Netzer, Greengard in Hu, 2002, po de la Monte, 2012). Ravno tako je znano, da insulin z insulinsko odpornostjo stimulira zunajcelično izločanje A β in inhibira njegovo znotrajcelično nalaganje (de la Monte, 2012; de la Monte in Wands, 2008; Erol, 2008, po Sebastião idr., 2014) in razgradnjo z insulin razkrajajočim encimom (IDE). Takšno moteno delovanje insulina, IR in IGF zmotijo procesiranje APP in izločanje A β , kar omogoči akumulacijo peptida in tvorbo senilnih plakov (Holroyd in Yeung, 2003, po Sebastião idr., 2014; Li idr., 2015). Akumulacija A β je tista, ki moti insulinsko signaliziranje s tem, ko tekmuje z insulinom za razgradnjo z

IDE, ter zmanjšuje vezavo insulina na njegove receptorje. Nadalje oligomeri APP zaustavljajo nevronske prenos insulinsko stimuliranih signalov z zmanjševanjem ekspresije IR na površini. Znotrajcelični A β je neposredno vpleten tudi v PI3 kinazno aktivacijo Akt, kar vodi v moteno signaliziranje za preživetje celic in hkrati poviša aktivacijo GSK-3 β ter hiperfosforilacijo proteina tau (de la Monte, 2012).

5.1.2.1 Encim za razgradnjo insulina

IDE je metaloproteaza, ki razkrajja številne proteine, ki oblikujejo β formacijo z amiloidnimi fibrilami (Kurochkin, 2001, po Li in Hölscher, 2007). Poleg tega je osnovni regulator nivojev A β v nevronskih in glijalnih celicah. Z mišjim modelom, ki ima okvaro za IDE, sta se pokazala več kot 50-odstotno zmanjšanje razkroja A β v raztrganih možganskih membranah in primarnih nevronskih kulturah ter podoben primanjkljaj razgradnje insulina v jetrih. Nadalje je mišji model pokazal povišano cerebralno nalaganje endogenega A β , hiperinsulinemijo in glukozno netoleranco (Farris idr., 2003, po Li in Hölscher, 2007). Histopatološke obravnave hipokampusa iz človeških možganov z AD patologijo so pokazale zmanjšano izraženost mRNA za IDE napram vzorcem enako starih, kontrolnih subjektov (Cook idr., 2003, po Li in Hölscher, 2007). Miši z AD in hiperinsulinemijo, ki so jim dodali zdravilo rosiglitazon (aktivira insulinsko signaliziranje), so pokazale večjo razgradnjo A β , saj se je zmanjšala količina preostalega insulina, ki bi tekmoval za razgradnjo. Poleg tega pa sta se mišim izboljšala učenje in spomin (Pedersen, McMillan, Kulstad, Leverenz, Craft in Haynatzki, 2006, po Sebastião idr., 2014).

5.1.2.2 Napredni končni produkti glikacije

V stanju insulinske odpornosti in hiperglikemije se poviša proizvodnja AGE. Ti so glikirani proteini in lipidi, oblikovani z neencimsko glikozilacijo po izpostavljenosti višku glukoze. Povezujejo vnetje in poškodbe ožilja, značilne za insulinsko odpornost in AD. Nalaganje AGE v stenah žil oblikuje njihovo vezavo s kolagenom, ki s tem povzroči togost žil (Hughes in Craft, 2015). Epidemiološke študije so pokazale povišano prisotnost AGE pri pacientih z AD. Ravno tako pa so prisotni v senilnih plakih in nevrofibrilarnih pentljah (Srikanth idr., 2011, po Hughes in Craft, 2015). Žilni endotelij začne izražati receptorje za AGE (RAGE), ki prispevajo k difuznemu nalaganju AGE v stenah žil in s tem povečajo prepustnost žil za makrofage v intimo (notranjo plast žilne stene). Slednje zmoti arterijsko sprostitvev (Basta, Schmidt in De Caterina, 2004, po Hughes in Craft, 2015). RAGE prispevajo še k AD in cerebralni amiloidni angiopatiji (CAA) z vezavo A β in omogočanjem migracije teh peptidov preko intime v možgane (Hughes in Craft, 2015).

5.1.2.3 Amiloidni prekursorjski protein in amiloidni polipeptid otočkov

Znano je, da akumulacija A β igra pomembno vlogo v sinaptični disfunkciji in nevrodegeneraciji, značilni pri AD (Baglietto-Vargas, 2016; Li in Hölscher, 2007). Podoben vpliv je zaznati tudi pri izgubi β -celic trebušne slinavke v diabetesu tipa 2 ravno zaradi nalaganja amiloida v Langerhansovih otočkih (Clarck idr., 1988, po Li in Hölscher, 2007). A β je produkt razcepitve APP. Podobno je amiloid otočkov izpeljan iz amiloidnega polipeptida otočkov (IAPP) (Cooper idr. 1987, po Li in Hölscher, 2007). Strukturna podobnost med APP in IAPP znaša 90 % (Janson, Laedtke, Parisi, O'Brien, Petersen in Butler, 2004), zato sta si proteina podobna tudi v patogenem delovanju. Fiziološka vloga IAPP vključuje regulacijo vnosa hrane in telesne teže, kar so dokazali tudi s perifernim vnosom IAPP v podgane, ki so nato vnos hrane občutno zmanjšale (Arnelo idr., 2000 po Li in Hölscher, 2007). Receptorji za IAPP se namreč nahajajo v jedru akumbensa, arei postremi in hipotalamičnih regijah. Ko so β -celice poškodovane (v pred-diabetesu) in se pojavi povišana koncentracija glukoze (hiperglikemija) ter proste maščobne kisline, se IAPP ne sprocesa in ne izloči iz β -celic. Namesto tega se začne nalagati in oblikovati amiloidne fibrile (Kahn, 2001, po Li in Hölscher, 2007), kar poleg odmiranja β -celic povzroči tudi zmanjševanje njihove delitve (Lundmark, Westermark, Olsen in Westermark, 2005).

5.1.3 Insulinska odpornost in patogeneza proteina tau

5.1.3.1 Signalna pot fosfoinozimid-3-kinaza/proteinska kinaza B

Insulin v patogenezi AD sproži dve poti signalnih procesov, in sicer proteinsko kinazo, aktivirano z mitogenom (MAPK), in fosfoinozimid 3-kinazo (PI3K)/Akt (Cardoso idr., 2009; Correia idr., 2012). PI3K je lahko aktivirana tudi z nevrotrofičnim faktorjem možganskega izvora (BDNF), nevronskim rastnim faktorjem, nevrotrofičnim faktorjem mikroglialnih celic (GDNF) ter z IGF-1 (Brietzke, Kapczynski, Grassi-Oliveira, Grande, Vieta in McIntyre, 2011, po Sandhir in Gupta, 2015). PI3K je družina encimov, ki sodelujejo v celičnih funkcijah (rast, proliferacija, diferenciacija, transport, preživetje, glukozni prevzem) (Cooray, 2004, po Sandhir in Gupta, 2015). To opravljajo z aktiviranjem proteinske kinaze B, znane kot Akt, slednja pa vpliva na vrsto drugih signalnih poti, kot so glikogenska sintazna kinaza 3 β (GSK3 β), forkhead box O (FOXO) in tarča rapamicina sesalcev (mTOR). Po desetletjih raziskovanja je postalo razvidno, da je PI3K/Akt signalna pot tista, ki regulira poti kognitivnega procesiranja. Izguba kontrole te poti je namreč osrednji mehanizem nevronske degeneracije, ki se pojavi pri diabetičnih pacientih (Laplante in Sabatini, 2012) in pacientih z AD. PI3K/Akt namreč povezuje insulin, odpornost na IGF, patogenezo tau proteina in sinaptični upad (de la Monte, 2012). Pomanjkljivo signaliziranje preko PI3K/Akt zaradi možganske insulinske in IGF odpornosti privede do prekomerne aktivacije GSK3 β in FOXO, medtem ko se mTOR deaktivira oz. zaustavi (de la Monte, 2012; Sandhir in Gupta, 2015).

5.1.3.2 Signalna pot glikogen sintazna kinaza-3 β

GSK3 β je sestavljena iz serinsko-treoninske kinaze, njeni receptorji s fosforilacijo regulirajo proliferacijo in diferenciacijo celic, celično smrt (apoptozo) in energijski metabolizem. Ravno tako GSK3 β nadzoruje holinergični sistem in lahko zmanjšuje sintezo acetilholina s holin acetiltransferazo in acetilholinesterazo (Rensink idr., 2004). Te spremembe so tudi ene izmed možganskih okvar pri AD (Hoshi idr., 1996, po Sandhir in Gupta, 2015). K manifestaciji AD patologije prispeva GSK3 β še z negativnim vplivanjem na aksonski transport, dinamiko in destabilizacijo mikrotubulov z manjšanjem njihove vezljivosti (Chiu, Chen in Cline, 2008, po Sandhir in Gupta, 2015). Ker je GSK3 β ključni posrednik za apoptozo, lahko s svojim delovanjem neposredno vpliva na nevronske izgube v AD, saj upravlja celični cikel preko intrinzične in ekstrinzične poti (Beurel in Jope, 2006). Ravno tako GSK3 β sodeluje pri ohranjanju metaplastičnosti oz. zaloge za LTP in LTD (long-term potentiation; long-term depression) (Bradley idr., 2012) in s tem vpliva na endocitozo AMPA (Wei, Liu in Yan, 2010, po Sandhir in Gupta, 2015) in NMDA receptorjev (Chen, Gu, Liu in Yan, 2007, po Sandhir in Gupta, 2015). Z zmanjševanjem števila proliferacijskih nevronov v dendratnem girusu pa je okrnjena tudi hipokampalna nevrogenaza (Sirerol-Piquer idr., 2011, po Sandhir in Gupta, 2015). GSK3 β prispeva k nevroinflammatornim procesom, saj je neposredno vključena v proizvodnjo proinflammatornih citokinov (IL6, IL1 β , TNF α) (Correia idr., 2012; Li in Hölscher, 2007).

5.1.3.3 Signalna pot genske družine FOXO

FOXO so transkripcijski faktorji, tarče Akt signalne poti, ki imajo pri sesalcih štiri možne člane. V našem kontekstu je v razlago vključen FOXO1. S fosforilacijo FOXO preko Akt se zaustavlja transkripcijska funkcija FOXO in prispeva k celičnemu preživetju, rasti in proliferaciji. Kratkotrajna aktivacija FOXO1 vodi k zaščitnim mehanizmom zoper ROS, vendar se ob kronični aktivaciji le-to spremeni v nasprotno in tako prispeva k apoptozi (Zhang, Tang, Hadden in Rishi, 2011). FOXO signaliziranje poviša glukoneogenezo in s tem doprinese k hiperglikemiji in hiperinsulinemiji, kar nadalje poviša nalaganje NFT in A β . Slednje prispeva k proizvodnji ROS z aktivacijo oksidativnega stresa (Parker idr., 2012, po Sandhir in Gupta, 2015). Ko insulin ni prisoten oz. ga je malo, je FOXO1 nastanjen v jedru in viša transkripcijo encimov za proizvodnjo jetrne glukoze, medtem ko ob prisotnosti insulina z aktivacijo Akt in posledično fosforilacijo FOXO1, le-tega iz jedra izloči. Tako ob insulinski odpornosti v primeru diabetesa neuravnoveženost delovanja poti Akt z ustavljanjem aktivnosti FOXO vodi v jetrno proizvodnjo glukoze, ki sproži hiperglikemijo in oksidativni stres (Sandhir in Gupta, 2015).

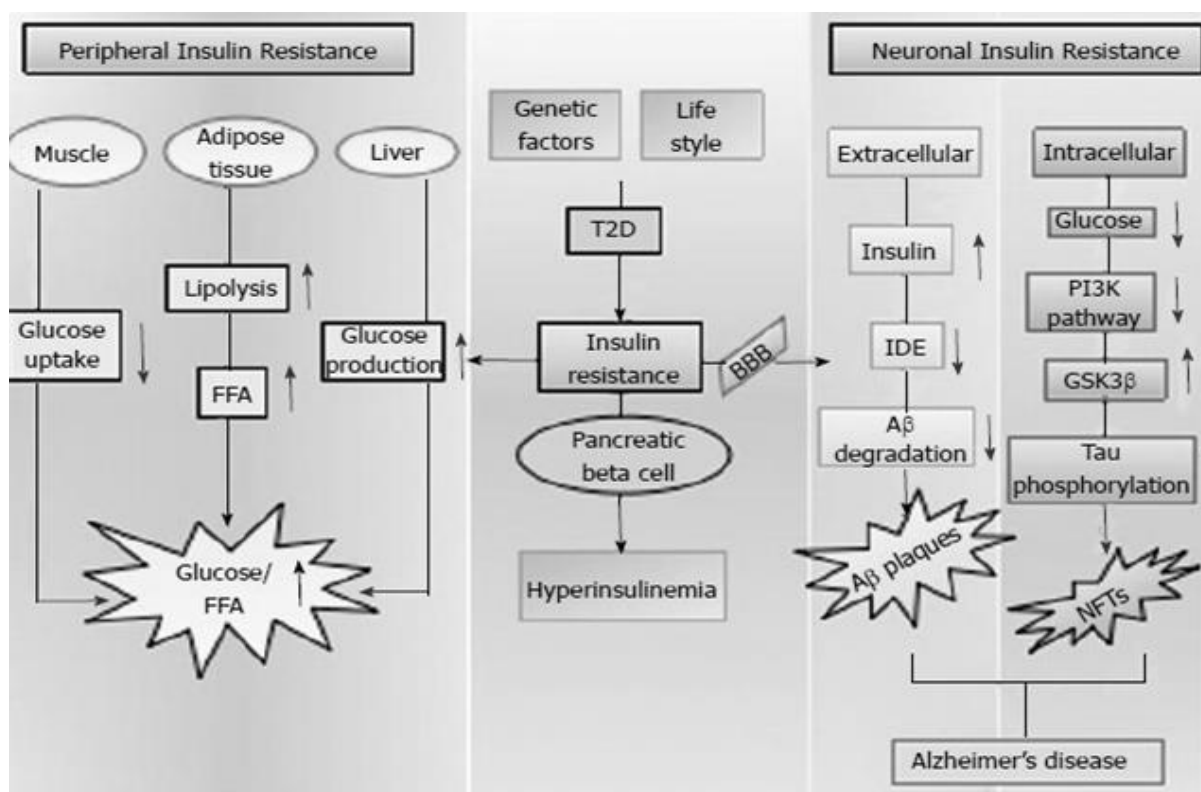
5.1.3.4 Signalna pot tarče rapamicina pri sesalcih

mTOR je serinsko treoninska proteinska kinaza, ki pripada proteinski družini PI3K in tako sodeluje v enakih celičnih funkcijah. mTOR pomembno prispeva k vzdrževanju proteinske homeostaze, kontroli translacije, popravilu nevronov in avtofagiji, ki skupaj prispevajo k sinaptični plastičnosti (O'Neill, 2013). Za izvajanje teh procesov sodeluje z receptorji NMDA, dopaminergičnimi in metabotropnimi glutamatnimi receptorji ter BDNF (Betz in Hall, 2013; Kim idr., 2003, po Sandhir in Gupta, 2015). mTOR je aktiviran z zaznavo celičnih hranil, kisika in nivoja energije v celici in je tako v tesni navezavi z insulinom in IGF1. Zaradi slednjega je njegovo signaliziranje pri diabetesu, debelosti in insulinski neuravnoteženosti okrnjeno. Je tudi pomemben vmesni člen med A β in proteinom tau, ki agregirata in postaneta ključna kazalca AD patologije s plaki A β in NFT. Študije kažejo, da je A β aktivator signalne poti PI3K/Akt, ki nato aktivira mTOR kaskado (Caccamo, Majumder, Richardson, Strong in Oddo, 2010; Oddo, 2012). Z in vitro raziskavami so pokazali, da aplikacija A β poviša nivo mTOR tarče p70S6K, ki prispeva k razvoju NFT (Zhang idr., 2009, po Sandhir in Gupta, 2015). Aktivnost mTOR in aktivirana p70S6K sta povišani v hipokampusu in korteksu v živalskih modelih AD in sta tako vzrok ali pa posledica molekularnih kaskad (Caccamo idr., 2010). Delovanje mTOR pa je tudi paradokсно, okrnjeno insulinsko signaliziranje namreč ne more aktivirati mTOR, medtem ko insulinska odpornost hiperaktivira mTOR, kar v obeh primerih privede do težav. Zgodba v ozadju tega je, da je kinaza S6s aktivirana s strani mTOR z namenom fosforilacije in degradacije insulinskega receptorskega substrata 1 (IRS1). Posledica tega vodi v insulinsko desenzitizacijo (Sandhir in Gupta, 2015). Tovrstno zmedeno delovanje mTOR prispeva k masovnemu nalaganju plakov, ki je razvidno v modelih AD patologije (Nixon, 2007, po Sandhir in Gupta, 2015). V začetnih stadijih AD so zasledili vzdrževano aktivacijo mTOR poti, ki prispeva k postopni sinaptični izgubi in kognitivnemu upadu ravno zaradi prenosa patofizioloških signalov od A β k proteinu tau (Oddo, 2012).

5.1.3.5 Protein tau

Z mikrotubulom spojen protein tau (MAPT) je citoskeletni protein, izražen pretežno z nevroni, nastanjen v predelu aksonov. Pod normalnimi fiziološkimi pogoji je tau visoko topljiv in naravno nezavil protein, ki sodeluje s tubulinom in ima pomembno vlogo pri sestavi in stabilnosti mikrotubulov (Avila idr., 2004, po Baglietto-Vargas idr., 2016). Tau je pomemben dejavnik za uravnovešenost aksonskega transporta organelov in drugih biomolekul preko mikrotubulov (Dixit idr., 2008, po Baglietto-Vargas, 2016). Tau je reguliran med normalno homeostazo in stresom. Med stresom pride do številnih posttranslacijskih modifikacij (npr. fosforilacije, glikozilacije, ubikvitinacije, glikacije, nitracije, oksidacije, razcepitve, poliaminacije). V primerih AD in podobnih tau patologij je tau pretirano fosforiliran, razcepljen in glikoziliran, kar privede do njegovega patološkega nalaganja (Ittner idr., 2010). Fosforilacija tau proteina je najbolj znana in pogosta posttranslacijska

modifikacija (Martin idr., 2011, po Baglietto-Vargas, 2016). Stopnja tau fosforilacije je obratna s tau vezavo na mikrotubule in lahko privede do destabilizacije nevronskega citoskeleta in motenj aksonskega transporta. Te spremembe so povod za motenje sinaptičnega delovanja in progresivno nevrodegeneracijo (Spires-Jones in Hyman, 2014). Moteno insulinsko signaliziranje vodi v značilen upad v signaliziranju PI3K/Akt in Wnt/ β -kateninske poti. S tem se poveča aktivacija GSK3 β , ki povzroči hiperfosforilacijo tau, samoagregacijo in metaboliziranje A β (Cardoso idr., 2009 po Correia, idr., 2012; de la Monte, 2012). Hiperfosforiliran tau je nagnjen k napačnemu gubanju, agregiranju, kar privede do nevronskih citoskeletnih poškodb, te spremembe pa so prisotne v AD (de la Monte, 2012). Nenormalen metabolizem glukoze prispeva k formaciji AGE. Njihova formacija je s staranjem normalen proces, toda njihovo nalaganje pa se izjemno poveča pri diabetesu (Singh idr., 2001, po Baglietto-Vargas, 2016). Postmortem analize človeških možganov so pokazale prisotne AGE v NFT (Valente idr., 2010, po Baglietto-Vargas, 2016). AGE lahko preko aktivacije GSK3 sproži tau hiperfosforilacijo in s tem posredno vpliva na sinaptični in kognitivni primanjkljaj. Tako številni mehanizmi, sproženi z diabetesom, med drugim insulinska okvara, porast AGE in moteno delovanje proteinskega degradacijskega sistema, skupaj prispevajo k tau hiperfosforilaciji, postopnemu kognitivnemu upadu ter napredovanju k AD patologiji (Spires-Jones in Hyman, 2014).



Slika 5.01. Zapleti zaradi insulinske odpornosti na periferiji in v možganih pri diabetesu tipa 2 (T2D). Moteno insulinskega signaliziranja v perifernem sistemu vpliva na mišice, adipozno tkivo in jetra z manjšim glukoznim prevzemom, povečanim sproščanjem prostih maščobnih kislin (FFA) in povečano proizvodnjo glukoze. Sčasoma insulinska odpornost vpliva na moteno delovanje oz. prepustnost krvne možganske pregrade (BBB), zaradi česar se zmanjša vstop insulina. To nadalje niža aktivnost PI3K/Akt, ki poviša aktivnost GSK3 β . Slednje prispeva k hiperfosforilaciji proteina tau z oblikovanjem neurofibrilarnih pentelj (NFTs). Insulin razkrajajoč encim (IDE) je

odgovoren za razpad peptida A β . Zmanjšanje IDE tako vodi v moteno izločitev A β in posledično zunajcelično nalaganje, ki prispeva k tvorbi nevritskih plakov. Oblikovanje plakov in pentelj škodljivo vpliva na sinaptično plastičnost, kar znano prispeva k patologiji Alzheimerjeve bolezni (po Sandhir in Gupta, 2015).

5.1.3.6 Dodatne podobnosti med boleznima

Dodatna možna podobnost in povezanost med boleznima je podobnost β -celic z nevroni. Te so namreč električno ekscitabilne, izražajo enake tipe ionskih kanalčkov in reagirajo na hormonske dražljaje, dražljaje glukoze z depolarizacijo in eksocitozo, to pa so procesi, podobni sprostitvi neurotransmiterjev iz sinaptičnih veziklov (Li in Hölscher, 2007). Pokazalo se je tudi, da je sistem sproščanja insulina pod signalno kontrolo cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP) in inozitol trifosfata (IP₃) (Green idr., 2004, po Li in Hölscher, 2007), kar je enako kot pri sproščanju neurotransmiterjev pri nevronih (Hölscher, Gigg in O'Mara, 1999, po Li in Hölscher, 2007).

5.2 Vnetni mehanizmi

5.2.1 Adipozno tkivo

Adipozno tkivo je osrednji organ, zadolžen za regulacijo energijske shrambe in energijsko homeostazo. Energijo shranjuje v obliki trigliceridov, ki jih sprosti v obdobju hranilnega primanjkljaja. Poleg trigliceridov vsebuje še prekurzorske in imunske celice z bogato prekrvavitvijo in oživčenjem (Badman in Flier, 2007). Na adipozno tkivo delujejo hormonski, nevronski in hranilni signali, od katerih so najvplivnejši insulin, IGF, glukagon in kateholamini. Adipozno tkivo je sposobno proizvajati številne proteine oz. adipokine (hormoni, provnetni citokini, rastni faktorji) in izloča parakrine ter endokrine signale (Ahima in Goncalves, 2011). Funkcije adipoznega tkiva se razlikujejo glede na njegovo anatomsko lokacijo in tip. Pri sesalcih se adipozno tkivo razvije v subkutanih plasteh med mišicami in kožo ter v kostnem mozgu, obdaja pa tudi notranje organe, npr. srce, trebušno slinavko in ledvice. Sodeluje pri vzdrževanju telesne homeostaze, z izolatorskim učinkom pa proizvaja toploto brez tresavice in ščiti notranje organe pred mehaničnimi poškodbami. Poleg naštetega regulira hranjenje, imunski sistem, razmnoževanje, srčno-žilni sistem, biologijo kosti, celjenje ran, dihalni sistem in spanje. Adipozno tkivo se deli na belo in rjavo adipozno tkivo. V nadaljnjo razlago je vključeno belo adipozno tkivo. Belo adipozno tkivo je razporejeno po celotnem telesu, največ pa ga je znotraj trebušne votline kot visceralna obloga okoli črevesja, perirenalnih delov, subkutano na predelih zadnjice, stegen, obraza in trebuha (Sethi in Vidal-Puig, 2011). Njegova razporeditev je odvisna od spola zaradi spolnih steroidnih hormonov. Pri ženskah pred menopavzo je obilnejše subkutano tkivo, medtem ko je pri ženskah po menopavzi in moških zaznati več visceralnega maščobnega tkiva (Belanger, Luu-The, Dupont in Tchernof, 2002, po Ahima in Goncalves, 2011). Prevelika akumulacija belega adipoznega tkiva je povezana z diabetesom, insulinsko odpornostjo, dislipidemijo ter tveganjem za aterosklerozo in srčno-žilne zaplete (Ahima in Goncalves, 2011). Težava nastane, ko je

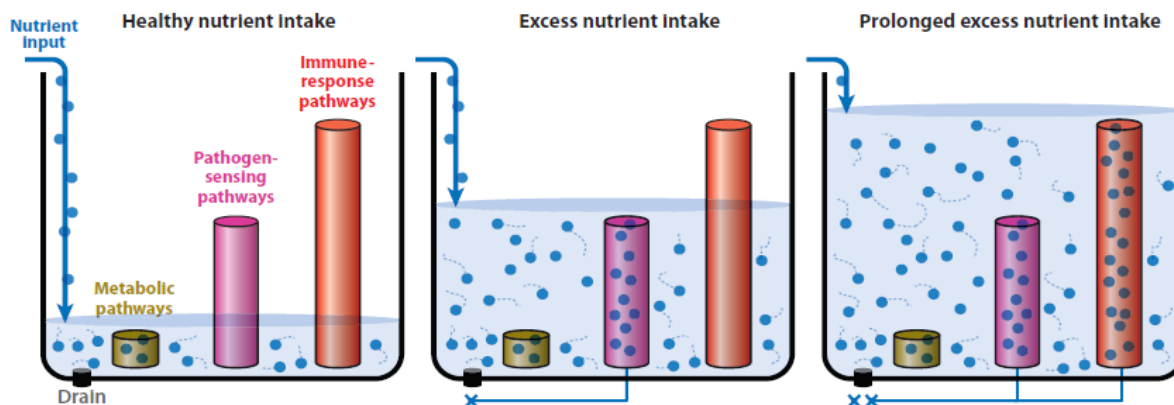
premer adipocit (celic adipoznega tkiva) večji od 200 μm in so adipocite napolnjene s številnimi maščobnimi kislinami (trigliceridi iz oleinske in palmitinske kisline ter prisotnost diacilglicerolov, fosfolipidov, neestricirane maščobne kisline in holesterol). S tem vplivajo na parakrino signaliziranje in metabolizem, zasedajo 90 % celičnega volumna, s čimer pritiskajo na jedro in citoplazemske organele (Sethi in Vidal-Puig, 2011). Prihaja tudi do večjega infiltriranja makrofagov, ki je prisotno pri debelosti (Badman in Flier, 2007).

5.2.2 Vnetni odgovor in imunski sistem

Vnetje je normalen del telesnega obrambnega mehanizma zoper številne grožnje za telesno ravnovesje, npr. okužbe, poškodbe (Ferreira, Clarke, Bomfim in De Felice, 2014; Heneka idr., 2015, po Baglietto-Vargas idr., 2016). Gledano na splošno je vnetje definirano s sledovi rdečice, oteklosti, vročice in bolečine okoli predela poškodbe ali na splošno v primeru okužbe. Odziv je povezan s povišanim bazalnim metabolizmom in specifičnim odgovorom imunskega sistema na mestu poškodbe ali okužbe. Nato je poškodba nevtralizirana ali odstranjena, vnetje pa se uravna (Hotamisligil, 2006). Toda pri debelosti je vnetni odgovor drugačen.

Obstaja več razlag, kako se vnetje pri debelosti začne. Ena izmed njih pravi, da so hranila, ki vstopajo v telo (hrana), sama po sebi vnetna, kar pomeni, da je nizka stopnja vnetnega odgovora na hranila normalen fiziološki odziv s strani metaboličnih celic. Celice doživijo določeno količino stresa ob vnosu hranil, ki jih morajo metabolizirati in uravnati naval nove energije v razmeroma kratkem času (kosilo). Raziskava, ki izhaja iz te teorije, je pokazala, da ima vlogo pri soočenju celic s hranili šest-transmembranski protein (STAMP2). Izsledki raziskave so bili, da STAMP2 deluje kot imunski zaviralec v metaboličnih in imunskih celicah, ko se te odzovejo na hranila. V pogojih debelosti se je up-regulacija ekspresije STAMP2 izgubila in korelira s povišanim vnetnim stanjem (Wellen idr., 2007, po Gregor in Hotamisligil, 2011). Druga teorija pravi, da se hranila naravno vežejo z vnetnimi molekulami. Po hranjenju se namreč poveča prepustnost črevesne membrane z namenom večjega vstopa hranil v krvni obtok. Izkazalo se je, da študije na ljudeh in miših razkrivajo, da je povišan serumski nivo lipopolisakarida (LPS; komponenta bakterijske stene, ki sproži takojšnji imunski odziv gostiteljske celice) po hranjenju. To podpira hipotezo, da črevesna prepustnost sprosti vnetne molekule v obtok, pri čemer se vstop hranil spoji z vnetnimi signali (Cani idr., 2007, po Gregor in Hotamisligil, 2011). Pri vitkih miših so nekaj časa po hranjenju ali med postenjem opazili, da so nivoji LPS nizki, kar kaže na uspešno uravnovešenost hranil po hranjenju. Medtem so pri debelih miših opazili, da je črevesje konstantno prepustnejše napram vitkim mišim in da so nivoji LPS višji, kar kaže na neučinkovitost regulacije dveh sistemov z izidom konstantnega vira vnetnega signaliziranja (Erridge, Attina, Spickett in Webb, 2007, po Gregor in Hotamisligil, 2011). Tretja teorija pa pravi, da hranila sama po sebi niso vnetna, ampak lahko ob konstantni povišani prisotnosti (prehranjenost) sodelujejo v

klasičnem vnetnem odgovoru zaradi zaznave patogenov. Gre torej za napačno interpretacijo telesa, da so hranila v obilju patogena, predvsem pa se izgubi sposobnost zaznave znanih molekul, npr. lipidov (Gregor in Hotamisligil, 2011).



Slika 5.02. Imunska pot se aktivira s preobremenjenostjo metabolične poti s signali hranil. Na prvi sliki je prikazano stanje vstopa hranil in učinkovita razrešitev z metabolično potjo v zdravih pogojih. Tako ostane imunska pot neaktivna. Z naraščanjem vnosa hranil le-ti preplavijo sistem in aktivirajo pot zaznave patogenov. Zaradi obilnosti hranil, ki jih sistem zazna kot patogene, se posledično aktivira imunski odgovor, ki lahko na metabolično pot deluje antagonistično. V skrajnih primerih se z imunskim odgovorom sprostijo specializirane imunske celice (makrofagi, celice T, tkivni bazofilci), ki blokirajo odplavljanje hranil, ovirajo delovanje metabolične poti in potencirajo vnetni odgovor (povzeto po Gregor in Hotamisligil, 2011).

Imunski odgovor telesa na vnetje se odvija tudi v možganskih in perifernih tkivih. V možganih so predvsem astrociti in mikroglia tisti, ki doživijo aktivacijo med vnetnimi pogoji. Aktivirana mikroglia v OŽS poveča proizvodnjo vnetnih citokinov, kar je normalen odgovor, vendar postane ogrožajoča, ko je kronično prisotna. Takrat vodi v progresivno okvaro tkiv in degenerativne bolezni s pomembnim doprinosom k patogenezi AD in diabetesa tipa 2 (Ferreira idr., 2014). Z raziskavami so pokazali, da se povišana prisotnost vnetnih faktorjev, vključujoč citokine, kemokine in pojav mikroglioze, nahaja v poškodovanih regijah možganov z AD (Czirr in Wyss-Coray, 2012, po Ferreira idr., 2014). Krvne koncentracije vnetnih označevalcev, TNF α , IL6, IL1 β , so našli povišane pri pacientih z AD (Swardfager, Lanctot, Rothenburg, Wong, Cappell in Herrmann, 2010). Ravno tako pa so omenjeni faktorji povišano izraženi v adipoznem tkivu (Hotamisligil, Arner, Caro, Atkinson in Spiegelman, 1995, po Ferreira idr., 2014), jetrih (Cai idr., 2005, po Gregor in Hotamisligil, 2011), trebušni slinavki (Ehses idr., 2007, po Gregor in Hotamisligil, 2011) in mišicah pri debelosti (De Souza idr., 2005, po Gregor in Hotamisligil, 2011). Adipociti, levkociti in stromalne celice kostnega mozga v adipoznem tkivu proizvajajo citokine in kemokine, ki vodijo v porušeno stanje adipoznega vnetja v pogojih debelosti (Shah in Reilly, 2011). Tudi makrofagi pomembno prispevajo k izločanju citokinov, predvsem s svojo množično infiltracijo v adipozno tkivo pri debelosti. Za prvnetno stanje so značilni makrofagi M1, medtem ko so makrofagi M2 značilni za protivnetno delovanje. M1 so znani tudi po prispevanju k insulinski odpornosti (Olefsky in Glass, 2010, po Gregor in Hotamisligil, 2011).

5.2.2.1 Tumor-nekrotizirajoči faktor- α , c-jun N-terminalna kinaza in zaviralec kinaze- κ

Prvi odkriti vnetni faktor iz adipoznega tkiva je tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF α). Danes je ta faktor med najbolj znanimi in največ prispeva k motenosti adipoznega tkiva, debelosti in insulinski odpornosti (Shah in Reilly, 2011). Prvotno je bilo mišljeno, da je TNF α sproščen iz adipocit, toda danes je znano, da večina faktorja izvira iz makrofagov (Weisberg idr., 2003, po Piya, McTernan in Kumar, 2013). TNF α ima pomembno vlogo v insulinski rezistenci, saj zmanjšuje oz. blokira tirozinsko fosforilacijo, ki je navadno sprožena z insulinskim signaliziranjem preko IR in proteina IRS1 (Ferreira idr., 2014; Piya idr., 2013) v mišicah in adipoznem tkivu, ne pa tudi v jetrih (Hotamisligil idr., 1994, po Piya idr., 2013). V pogojih diabetesa tipa 2 povišan nivo TNF α sproži serinsko fosforilacijo na IRS1 s stresnima kinazama JNK in IKK (c-jun N-terminalna kinaza; inhibitor κ kinaze), ki se vključujeta v insulinsko signaliziranje in blokirata aktivnost insulina (Yang idr., 2009, po Ferreira idr., 2014). Raziskave na ljudeh so pokazale, da infuzija TNF α zmanjšuje insulinsko občutljivost in poviša fosforilacijo serina na IRS1 (Shah, Mehta in Reilly, 2008, po Shah in Reilly, 2011). JNK je osrednja znotrajcelična stresna kinaza, ki je značilno povišana pri debelosti in v možganih z AD skupaj s povišanimi oligomeri peptidov A β na mišjih modelih AD. Ravno tako je pri enakih modelih IKK aktivirana preko TNF α in prispeva k periferni insulinski odpornosti ter z oligomeri A β k inhibiciji nevronskega IRS1 (Bomfim idr., 2012). V možganih je TNF α izločen iz mikroglialnih celic kot odgovor na travmo, okužbo in nenormalno nalaganje proteinskih agregatov (Park in Bowers, 2010, po Ferreira idr., 2014). Z mišjimi modeli AD so pokazali, da so nivoji TNF α povišani v cerebrospinalni tekočini, mikrožilah (Grammas in Ovasse, 2001, po Ferreira idr., 2014) in možganih (Ruan, Kang, Pei in Le, 2009, po Ferreira idr., 2014). Povezava med motenim provnetnim signaliziranjem in nevronskega insulinskega signaliziranjem v AD izhaja iz ugotovitev na miših, da je fosfoserinska aktivacija IRS1 z oligomeri peptida A β v hipokampalnih nevronih blokirana z nevtralizirajočim antitelesom TNF α (Bomfim idr., 2012).

5.2.2.2 Interlevkin-6

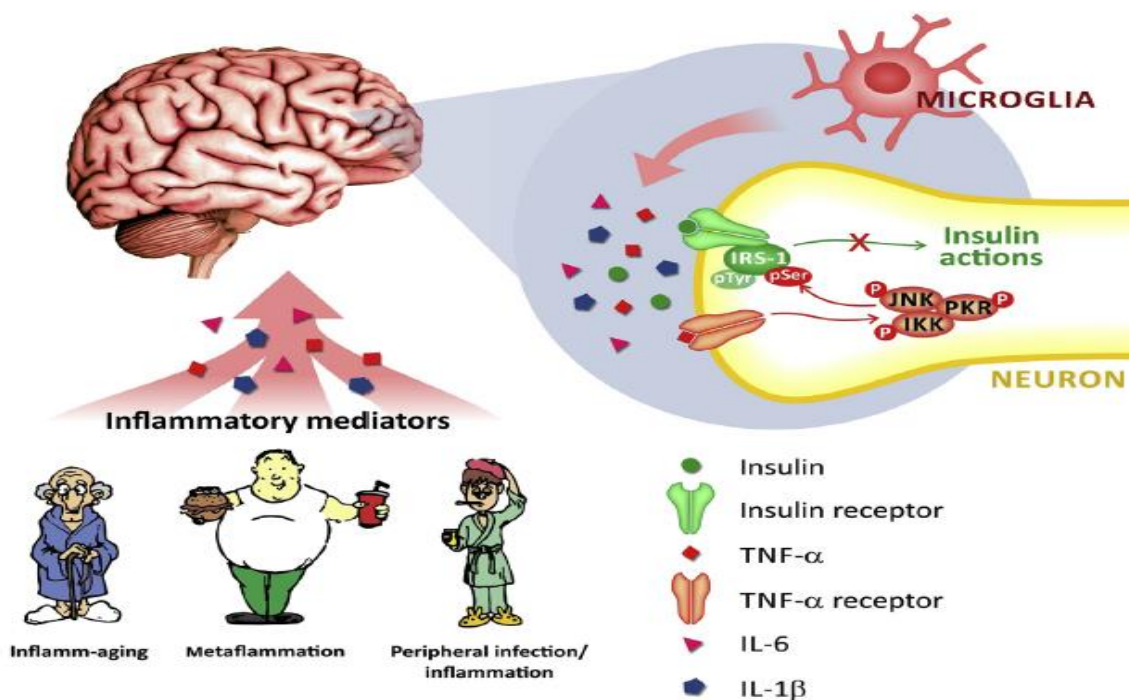
Interlevkin-6 (IL-6) ima dvojno vlogo, ki je odvisna od tkiva in metaboličnega stanja. Med telovadbo v skeletnih mišicah povečuje prevzem glukoze, zaradi česar pride do mišične hipertrofije in miogeneze, poleg tega vpliva na oksidacijo maščobnih kislin preko AMPK in deluje protivnetno (Kelly idr., 2004, po Piya idr., 2013). V adipoznem tkivu in jetrih pa se je izkazalo, da IL-6 deluje kot provnetni adipokin. Takrat namreč povečuje insulinsko odpornost preko povišane ekspresije proteina zaviralca citokinskega signaliziranja-3 (SOCS-3), ki se veže in s tem zavira IR ter meri na degradacijo proteinov IRS (Shah in Reilly, 2011). IL-6 pozitivno korelira z večanjem telesne mase in prostih maščobnih kislin (Fried idr., 1998, po Piya idr., 2013), zato se zmanjša, ko se zmanjša tudi telesna teža (Ziccardi idr., 2002, po Piya idr., 2013). Povišan nivo IL-6 v obtoku so zabeležili pri debelosti in pacientih z diabetesom

tipa 2 (Pradhan idr., 2001, po Piya idr., 2013). Pri teh osebah sproža jetrno proizvodnjo C-reaktivnega proteina (CRP) (Shah in Reilly, 2011).

Tako lahko zaključimo, da je vnetni odziv pri debelosti drugačen od klasičnega vnetnega odziva ob poškodbah in okužbah. Gre za t. i. metavnetje, ki je izpeljanka iz besedne zveze metabolično vnetje. Osrednje značilnosti metavnetja so metabolični signali (hranila), ki izhajajo iz metaboličnih celic in sprožijo vnetni odgovor ter poškodujejo metabolično homeostazo. Takšno vnetje je zmerno, nizke stopnje in z lokalno ekspresijo vnetnih gonilcev, sproženih s stresnima kinazama JNK in IKK. Ustvari se povišana zasedba imunskih celic, ki favorizirajo tkiva s provnetnim okoljem. Zadnja značilnost, ki je tudi najnevarnejša, pa je dolgoročno vzdrževanje vnetnega stanja (Gregor in Hotamisligil, 2011).

5.2.2.3 Drugi vzroki za vnetni odgovor

Poleg predstavljenega vnetja pri debelosti in njegovemu vplivu na razvoj diabetesa tipa 2 in AD je za AD največji dejavnik tveganja starost. Spremembe v imunskem sistemu, ki spremljajo fiziološko staranje, vodijo v kronično sistemsko vnetje. Porušenje homeostaze zaradi vnetja ob staranju lahko privede do izgube kontrole nad uravnoveženostjo med protivnetnimi in provnetnimi citokini. Problematično je kronično, pa čeprav blago vnetno stanje (Salvioli idr., 2013). Vnetje s staranjem je lahko rezultat izpostavljenosti akutnim in kroničnim okužbam v življenju, ki se s človeško dolgoživostjo naberejo v veliko število (Franceschi idr., 2000, po Ferreira idr., 2014). Povišane nivoje provnetnih citokinov (TNF α , IL-6, IL-1 β , CRP) je zaslediti tudi pri zdravem staranju, vendar ni jasnega odgovora na to, ali so ti faktorji vzrok ali posledica staranja (Ferreira idr., 2014). Najverjetneje nezmožnost preprečitve kroničnega blagega vnetja s staranjem privede do večje verjetnosti nastanka AD (Salvioli idr., 2013). Zato je diabetes tipa 2 velik dejavnik tveganja za hitrejši kognitivni upad in nastanek AD, saj očitno spremeni prepustnost BBB za provnetne citokine (Takeda, Sato, Ikimura, Nishino, Rakugi in Morishita, 2013, po Ferreira idr., 2014). Raziskava je pokazala, da je v postmortem možganih z AD in diabetesom višji nivo IL-6 napram možganom z AD brez diabetesa (Sonnen idr., 2009, po Ferreira idr., 2014).



Slika 5.03. Periferni vnetni posredniki prispevajo k vnetju v možganih, nevronske insulinske odpornosti in motenemu delovanju nevronov v Alzheimerjevi bolezni. Vnetje s staranjem, metabolično vnetje (povezano s diabetesom tipa 2 in insulinsko odpornostjo) in periferno vnetje (okužba s patogeni) prispevajo h kroničnemu stanju nizkega sistemčnega vnetnega stanja. Tovrstno stanje vodi v pretirano sproščanje pro-vnetnih citokinov (TNF α , IL-1 β , IL-6), ki prehajajo skozi krvno možgansko pregrado in aktivirajo mikroglijo. Aktivirani citokinski receptorji povečajo aktivnost stresnih kinaz (JNK in IKK), ki fosforilirajo insulinske receptorske substrate (IRS-1), s tem pa blokirajo znotrajcelično signaliziranje insulina (povzeto po Ferreira idr., 2014).

5.3 Oksidativni stres

Ključni doprinos k poslabšanju metaboličnega delovanja in aktivaciji vnetnega odgovora ima disfunkcija celičnih organelov (Gregor in Hotamisligil, 2011). Po teoriji prostih radikalov sta od neuravnovešenosti med tvorjenjem prostih kisikovih radikalov (ROS) in obrambo z antioksidanti odvisna peroksidacija maščob in napačno zvijanje beljakovin, in sicer oba s posledicami v poškodbah DNA in celic (Civitarese in Ravussin, 2008, po Bremer, Mietus-Snyder in Lustig, 2012). Pretirano znotrajcelično nastajanje ROS poteka preko treh poti. Ena izmed poti je z vnetnimi citokini, ki izhajajo iz nakopičenega belega adipoznega tkiva v visceralnem maščevju (Parola in Marra, 2011, po Bremer idr., 2012). Druga pot je z motenim delovanjem mitohondrijske energetike in tretja z glikacijo. Prekomerna prebava hranil v mitohondrijih privede do odklopa oksidativne fosforilacije in s tem povišanja proizvodnje ROS. Posledično se spremeni mitohondrijsko delovanje, s tem pa se vnovič aktivira proizvodnja ROS (Hussien in Brooks, 2010, po Bremer idr., 2012). Nalaganje proizvedenih ROS vodi v stres endoplazemskega retikuluma (ER) in metabolične bolezni (Sandhir in Gupta, 2015). Raziskave so namreč pokazale, da je pri debelosti v jetrih in adipoznem tkivu nivo stresa ER višji napram primeru vitkosti (Ozcan idr., 2004, po Gregor in Hotamisligil, 2011). ER je začetni organel, v katerem poteka proteinsko zvijanje in je tako stres ER merjen

s količino odziva nezavitega/nerazvitega proteina (UPR). UPR je aktiviran s tremi transmembranskimi senzorji na ER. To so PERK (PKR-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase), IRE-1 (inositol-requiring enzyme-1) in ATF-6 (activating transcription factor 6). Cilj aktivacije teh treh senzorjev UPR je ohranitev homeostaze ER z ustavljanjem sinteze proteinov, povišanjem degradacije proteinov iz ER in povišanjem nivoja spremljevalnih proteinov, ki pomagajo pri proteinskem zvižanju. Če normalnega delovanja ER ni možno vzpostaviti in če se stres nadaljuje, lahko UPR sproži apoptozo (Gregor in Hotamisligil, 2011), moteno insulinsko izločanje in diabetes tipa 2 (de Ferranti in Mozaffarian, 2008, po Bremer idr., 2012). Ravno tako k diabetesu tipa 2 prispeva stres ER v trebušni slinavki, saj zmanjšuje število β -celic (Hummasti in Hotamisligil, 2010, po Bremer idr., 2012). Možgani imajo omejeno kapaciteto za glikolizo, zato so nevroni odvisni od proizvodnje energije z aerobno oksidativno fosforilacijo. S tem se elektroni prestavijo iz nizkega redoks potenciala v visok redoks potencial (Evans, Goldfine, Maddux in Grodsky, 2002, po Sandhir in Gupta, 2015). Kljub uspešnemu prestavljanju so vseeno proizvedeni ROS, ki nato pomembno doprinejajo k motnji delovanja mitohondrijev, s tem pa vodijo v nevrodegeneracijo in izgubo kontrole nad nevronskim metabolizmom (Sandhir in Gupta, 2015). Celična obramba zoper ROS poteka z endogenimi celičnimi antioksidanti (katalaza in glutation), ki odplavijo ROS, preden lahko sprožijo peroksidacijo. Tovrstni antioksidanti se nahajajo v peroksisomih. Izkazalo se je, da citokini, še posebej pa TNF α , zmanjšujejo število in delovanje peroksisomov, kar povečuje celično ranljivost in izpostavljenost pred ROS (Schrader, 2006, po Bremer idr., 2012). K motenemu delovanju mitohondrijev prispevajo tudi nepravilnosti v homeostazi Ca²⁺, ki je prisotna v AD patologiji. Možganski vzorci pacientov z AD so pokazali povišano koncentracijo Ca²⁺ in povišano znotrajcelično koncentracijo Ca²⁺ v nevronih z NFT (Murray idr., 1992, po Correia idr., 2012). Dvig Ca²⁺ aktivira sintazo dušikovega oksida (NO), ki ob nizkih koncentracijah deluje nevrozaščitno. Visoke koncentracije skupaj z ROS pa vodijo v nastanek reaktivnih peroksinitril in hidroksilnih radikalov. Negativne posledice visoke koncentracije NO so poškodbe lipidov, beljakovin, DNA, preprečevanje fosforilacije beljakovin, potrebnih za znotrajcelično kaskadno signalizacijo in aktivacija metaloproteinaz, ki razgradijo zunajcelični prostor in vodijo v celično smrt (Wang in Qin, 2010, po Vidic, 2015).

6 POJAVNOST DIABETESA TIP 2, DEBELOSTI IN ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

6.1 Pojavnost diabetesa tipa 2

6.1.1 Svet

Svetovno gledano je bil največji delež diabetičnih pacientov glede na prebivalstvo v letu 2013 na zahodnem delu Pacifika, Bližnjem vzhodu in severnem delu Afrike. Prednjačijo Tokelau (37,5 %), Federativne države Mikronezije (35,0 %), Marshallovi otoki (34,9 %), Cookovi otoki (25,7 %), Savdska Arabija (23,9 %), Nauru (23,3 %), Kuvajt (23,1 %) in Katar (22,9 %) (IDF Diabetes Atlas, 2013), čeprav je gledano nasploh na prvem mestu po številu obolelih Indija (Medvešček in Pavčič, 2009) z 69 milijoni (IDF Diabetes Atlas, 2015). Na področju Severne Amerike je najvišji delež diagnosticiranih z diabetesom v Mehiki (12,6 %) in v Združenih državah Amerike (9,2 %). V Srednji Ameriki prednjačita Belize (15,9 %) in Nikaragva (12,5 %), v Južni Ameriki pa sta najštevilčnejši v deležu obolelih Gvajana (15,8 %) in Surinam (11,1 %). V severnem predelu Afrike je na prvem mestu Egipt (16,8 %) (IDF Diabetes Atlas, 2013).

6.1.2 Evropa

V Evropi znaša število obolelih 56 milijonov, delež obolelih glede števila prebivalstva pa se najvišje vzpenja v Turčiji, Črni gori, Srbiji, Makedoniji, Bosni in Hercegovini, na Portugalskem, na Cipru, v Rusiji, Nemčiji in Španiji (države si sledijo v smeri najvišje vrednosti deleža, in sicer nad 8,0 % in pod 14,8 %, kar sovpada s seznamom prvih desetih evropskih držav z najvišjim deležem obolelih). Po številu obolelih iz leta 2013, prednjačijo Rusija (10.924), Nemčija (7.560), Turčija (7.043), Španija (3.791) in Francija (3.375) (IDF Diabetes Atlas, 2013). Poleg tega se delež obolelih za diabetesom tipa 2 in oseb z moteno toleranco za glukozo povzpenja tudi zaradi porasta ostarelih Evropejcev. V letu 2015 je bilo 30,8 % Evropejcev starih med 50 in 79 let, z leti pa se bo odstotek še povešal. Smrtnost zaradi posledic diabetesa znaša v Evropi 42,5 %, najvišja je v starostnem obdobju 70–79 let, kar pomeni 627.133 umrlih na leto (IDF Diabetes Atlas, 2015).

6.1.3 Slovenija

Slovenija se s 7,4-odstotnim deležem obolelih nahaja na 12. mestu med evropskimi državami iz evidence v letu 2015 (IDF Diabetes Atlas, 2015). Prvi znaten porast obolelih v Sloveniji se pojavi v starostnem obdobju med 45. in 54. letom, najvišji vrh pa doseže po starosti 75 let (Medvešček in Pavčič, 2009), medtem ko znaša od vseh smrtnih izidov v Sloveniji, diabetes ravno 1 % (WHO, 2016). Porast obolelih in tistih, ki imajo moteno toleranco za glukozo ter

posledično zvišan krvni sladkor, je vse višji zaradi porasta debelosti tako pri otrocih kot pri odraslih. Zaskrbljujoč je porast telesne teže pri šolski mladini, saj se je v dvajsetih letih v Sloveniji delež pretežkih otrok povečal za štirikrat (Medvešček in Pavčič, 2009).

6.2 Pojavnost debelosti

V letu 1990 je število debelih odraslih, starih nad 20 let, z ITM nad 25 kg/m² preseglo 70 % le v Libiji (72,5 %), ostale države, ki so v svetu ravno tako prednjačile po visokem 60-odstotnem deležu debelih posameznikov, pa so bile Egipt, Sirija, Kuvajt, Paragvaj in Združeni arabski emirati. V Evropi sta delež debelih nad 60 % dosegali Turčija in Madžarska, tik pod 60 % pa sta bili Islandija in Bolgarija. Po letu 2013 se je delež debelih posameznikov povsod povečal. Najvišje v svetu je Kuvajt (78,1 %), najvišje v Evropi je Islandija (67,0 %), v Severni Ameriki Mehika (69,3 %), v Južni Ameriki Paragvaj (68,0 %), v Afriki Egipt (75,3 %), na Bližnjem vzhodu Kuvajt, na vzhodnem Pacifiku Nova Zelandija (65,6 %) in v Aziji Rusija (57,1 %). Odrasli, ki presegajo ITM 30 kg/m², prednjačijo v Kuvajtu (49,1 %), Libiji (43,9 %), Savdski Arabiji (35,8 %) in ZDA (32,8 %), v Evropi jih je največ v izenačenih Islandiji in Turčiji (27,7 %) ter Veliki Britaniji (25,0 %). Debelih otrok in mladih, starih med 2 in 19 let, z ITM nad 25 kg/m² je največ v Libiji (37,0 %) in Egiptu (35,4 %), na evropskih tleh pa v Grčiji (31,4 %), medtem ko je nad 20 % otrok in mladih z ITM nad 30 kg/m² le v Kuvajtu (Prevalence of Overweight and Obesity Worldwide, 2016).

6.3 Pojavnost Alzheimerjeve bolezni

V letu 2015 je število obolelih v vzhodni Aziji znašalo 9,8 milijona, zahodni Evropi 7,4 milijona, južni Aziji 5,1 milijona in Severni Ameriki 4,8 milijona. Največ obolelih je na Kitajskem, in sicer 9,5 milijona, v ZDA jih je 4,2 milijona, v Indiji 4,1 milijona, na Japonskem 3,1 milijona, v Braziliji in Nemčiji 1,6 milijona, v Rusiji 1,3 milijona, v Franciji, Indoneziji in Italiji pa v vsaki po 1,2 milijona. Napram evidenci iz leta 2009 je prevalenca obolelih narasla v Aziji, severni Afriki in na Bližnjem vzhodu, zmanjšala pa se je v Evropi in Ameriki. Vendar je porast obolelih potrebno pripisati tudi temu, da raziskave iz leta 2009 niso zajemale enakega števila vključenih regij sveta, predvsem so bili podatki pomanjkljivi za Bližnji vzhod, severno Afriko, podsaharsko Afriko, centralno Azijo in vzhodno Evropo. Naštete regije so gosto poseljene in zato občutno vplivajo na skupni seštevek obolelih. Število ostarelih se bo v prihodnjih letih povečalo za 28 % v Evropi, 52 % v Severni Ameriki, 56 % v bogatejših državah Pacifika, 82 % v jugovzhodni Aziji, 86 % v severni Afriki z Bližnjim vzhodom in Južni Ameriki za 88–93 % (Ali idr., 2015). V Sloveniji je bilo v letu 2013 zabeleženih 32.000 obolelih za demenco, od tega okoli 60 % za AD (Spominčica Alzheimer Slovenija, 2015).

6.4 Študije o morebitnih povezavah pojavnosti diabetesa tipa 2, debelosti (uživanje zahodne diete), Alzheimerjeve bolezni po svetu

Epidemiološke študije so pokazale, da imajo ljudje s podobnim etničnim izvorom, ki živijo v drugačnem okolju od svojega izvornega, statistično pomembno višje tveganje za nastanek demence in AD (Martins idr., 2006). Nigerijci, živeči v Afriki, imajo občutno nižjo vrednost obolelih za AD napram Nigerijcem, živečim v ZDA (Hendrie idr., 2001, po Martins idr., 2006). Enako je bilo ugotovljeno tudi pri Japoncih (Graves, Rajaram, Bowen, McComrick, McCurry in Larson, 1999, po Martins idr., 2006).

Po letu 1990 se je opazno začela pojavljati priljubljenost prehranjevanja z zahodnjaško prehrano v revnejših regijah sveta, vendar so te spremembe postale zaskrbljujoče šele po množični pojavnosti diabetesa, povišanega krvnega tlaka in debelosti. Sestavine, ki so pocenile proizvodnjo hrane, dale izdelkom slajši okus in podaljšale rok trajanja, so jedilna rastlinska olja (sojino, repično, sončnično, koruzno, palmino olje, margarina) in sladila (fruktoza, umetna sladila), ki se nahajajo že v 75 % prehranskih proizvodov. Tovrstna hrana pa je v zadnjih 10–15 letih postala zelo dostopna in cenovno ugodna, kar še povečuje uživanje teh izdelkov s strani revnejše populacije (Popkin idr., 2012). Uživanje sladkorja se je po svetu v zadnjih 50 letih potrojilo (Lustig, 2014), velikost porcij hitre hrane pa povečale za dva- do petkrat (Nielsen in Popkin, 2003, po Pan, Malik in Hu, 2012). Velik problem je postala množična popularnost te hrane na jedilniku mladih in otrok, ki se hitro navadijo na sladko in mastno hrano, polno praznih kalorij, z nizkimi vrednostmi mikrohranil (vitaminov, mineralov). Tako so mnogi otroci hranilno podhranjeni, čeprav na videz predebeli. Zato bodo imeli ti otroci, ko odrastejo, še večje tveganje za srčno-žilna obolenja, diabetes in insulinsko odpornost (Hawkes, 2006, po Hu, 2008; Popkin idr., 2012).

Pri ženskah, starih med 18 in 49 let, v Južni Ameriki, na Bližnjem vzhodu in severni Afriki (vsega skupaj je zajetih 42 držav), ki živijo na podeželju, je zaslediti veliko višjo stopnjo debelosti napram ženskam iz enakih regij, ki živijo v mestih. Na podlagi istih držav so naredili pregled še po višini dohodka na osebo. Ugotovili so, da so ženske, ki živijo v mestih v državah z nizkim dohodkom, bolj debele od žensk z enakim dohodkom, ki živijo na podeželju. Z izsledki statistične obdelave so pokazali, da rast dohodka na osebo poviša delež debelih žensk na podeželju (Jones-Smith, Gordon-Larsen, Siddiqi in Popkin, 2011, po Popkin idr., 2012).

Tudi rasa daje predispozicije za občutljivost za določene bolezni in težave, ki se pojavijo hitreje ob uživanju zahodnjaške prehrane. Afroameričani imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni in visok krvni tlak (Hajjar in Kotchen, 2003, po Saab, Kendrick, Yracheta, Lanasp, Pollard in Johnson, 2015), bolj so nagnjeni k debelosti ter diabetesu tipa 2 (Frieden, 2013, po Saab idr., 2015). Predvsem imajo Afroameričanke v ZDA v več kot 50 % težave z debelostjo

in posledično povišano incidenco za insulinsko odpornost in diabetes tipa 2 (Frieden, 2013, po Saab idr., 2015). Kljub visokemu številu obolelih za diabetesom imajo Afroameričani veliko manj primerov težav s previsokim nivojem trigliceridov in pojavnostjo metaboličnega sindroma, kar niža tveganje za nealkoholno zamaščena jetra (Kallwitz idr., 2009, po Saab idr., 2015). Južnoameričani imajo večje predispozicije za povišan nivo trigliceridov, vendar sedemkrat manjšo verjetnost za povišan krvni tlak (Lustig, 2014).

V ogroženi populaciji za razvoj debelosti in bolezni, ki so z debelostjo povezane, se nahajajo otroci podhranjenih nosečnic, saj pomanjkanje hranil vpliva na anatomsko, hormonsko in fizično prilagoditev ploda na skromno okolje. Ti otroci se kasneje ob uživanju hitre prehrane hitreje zredijo, predvsem pa gre za povečanje belega adipoznega tkiva (Joglekar idr., 2007, po Popkin idr., 2012). Tovrstne primere je možno zaslediti v Indiji. Izkazalo se je tudi, da imajo odrasli Nizozemci, stari nad 50 let, višjo incidenco debelosti zaradi mater, ki so bile noseče v času druge svetovne vojne, ko je bilo na Nizozemskem veliko pomanjkanje hrane (Ravelli, van Der Meulen, Osmond, Barker in Bleker, 1999, po Popkin idr., 2012).

7 SKLEPI

Opaziti je, da se vse zdravstvene težave diabetesa in AD začnejo s porušitvijo energijske homeostaze, torej s prehrano, ki ne vsebuje za telo optimalnega razmerja makrohranil, in glede na vrednost zaužite energije neprimerno količino fizične aktivnosti. V povprečju potrebuje odraslo telo za vzdrževanje zdravja 50–60 % OH, 30–35 % maščob, 10–15 % beljakovin in PAL nad 1,70. Kljub vsemu pa je potrebno vzeti v ozir, da lahko tovrstno priporočeno razmerje odstopa v deležih makrohranil ob različnih življenjskih stilih povečanega fizičnega napora in potrebe glede na spol.

Jetra imajo določene varovalne mehanizme, s katerimi si olajšajo delo pri prebavi. Imajo sposobnost, da delo razdelijo med druge organe, ki so sposobni metabolizirati višek glukoze. Same pretvorijo višek glukoze v glikogen, ki pa ima za ohranjanje zdravja jeter omejeno kapaciteto. Višek akumulacije trigliceridov v adipoznem tkivu iz virov glukoze, aminokislin in maščobnih kislin je ena izmed značilnosti debelosti. Problem nastane, ko posameznik redno ali prepogosto uživa hrano, ki jo lahko metabolizirajo zgolj jetra. Takrat so jetra preobremenjena, potrebujejo veliko energije in pri procesu metabolizacije oddajajo več ROS. Shranjujejo več maščob, ki se kot trigliceridi začnejo nabirati predvsem v jetrih in trebušni slinavki, kar pa načne delovanje metaboličnih funkcij. Transmaščobe, ki s svojo sintetično naravo ne morejo biti razbite v mitohondrijih, alkohol z visoko vsebnostjo glukoze, fruktoza in BCAA so snovi, ki so metabolizirane zgolj v jetrih in jih zato najbolj obremenjujejo.

Tovrstne prehranske navade vodijo v debelost. Toda izjemno pomembna je razločitev debelosti, saj ni vsaka debelost zdravju škodljiva. Škodljiva, predvsem v oziru teme zaključne naloge, je debelost okoli predela trebuha, ki nakazuje na povečano kopičenje maščobe oz. belega adipoznega tkiva v notranjih vitalnih organih (jetra, trebušna slinavka, črevesje) in povzroča metabolične motnje. K vzdrževanju debelosti in napredovanje k boleznim pa vodi izguba sposobnosti kontrole energijskega shranjevanja s strani možganov, mišic in jeter. Motnje njihovega delovanja vodijo v preferiranje prekomernega shranjevanja energije še naprej. Pojavi se insulinska odpornost, ki tako povzroči, da so mišične in maščobne celice na insulin odporne in zato ne prevzemajo glukoze, ostale poti pa ostanejo na insulin občutljive. Zaradi še vedno občutljivih poti prihaja do hiperinsulinemije, hipertrigliceridemije in povišanega krvnega tlaka.

Sčasoma začne insulinska odpornost vplivati na moteno prepustnost krvne možganske pregrade, zaradi česar se zmanjša vstop insulina v možgane. Odpornost vpliva na različne signalne poti, ki privedejo do oblikovanja nevrofibrilarnih pentelj in senilnih plakov, ki znano vplivajo na sinaptično plastičnost. S tem se pojavi insulinska odpornosti v možganih, ki se izrazi s številnimi motnjami v delovanju (moteno učenje, slabša kognicija, spomin) in z nastajanjem AD.

Vnetje s staranjem, metabolično vnetje in periferno vnetje prispevajo h kroničnemu nizkemu sistemskemu vnetnemu stanju. Vsa ta stanja vodijo v pretirano sproščanje provnetnih citokinov (TNF α , IL-6), ki prehajajo skozi krvno možgansko pregrado in aktivirajo mikroglijo. Poveča se aktivnost stresnih kinaz (JNK, IKK), ki z delovanjem na insulinske receptorske substrate blokirajo znotrajcelično signaliziranje insulina. Tako periferni vnetni posredniki prispevajo k vnetju v možganih, nevronske insulinske odpornosti in motenemu delovanju nevronov v Alzheimerjevi bolezni.

Na podlagi literature lahko zaključimo, da sta bolezni najverjetneje povezani, saj diabetes tipa 2 veliko prispeva k tveganju za nastanek AD. Na nastanek diabetesa tipa 2 pa pomembno vpliva metabolični sindrom, ki je znana posledica neprimernega prehranjevanja in visceralnega tipa debelosti. Velja pa tudi obratno, da posamezniki z AD zaradi insulinske odpornosti prispevajo k tveganju za nastanek diabetesa tipa 2, vendar je to redko glavni vir težav obolelega za AD. Bolezni sta si torej skupni v mehanizmih insulinske odpornosti perifernih organov in možganov. Obe imata prekomerno izražene vnetne faktorje, ki sprožijo prekomerno aktivacijo imunskega sistema, poškodbe žil in izgubo sposobnosti vazodilatacije ter poškodbo živcev. Pri obeh boleznih je opaziti povečano formacijo ROS, AGE, pojav cerebralnih mikrokrvavitev, nalaganja senilnih plakov ter nevrofibrilarnih pentelj. Najbolj uničujoč pa je nastanek možganske atrofije in atrofije β -celic trebušne slinavke.

Razlog za naraščanje števila obolelih za diabetesom tipa 2 in števila prehranjenih oseb v severnem delu Afrike in v Bližnjem vzhodu bi bilo možno razložiti s povišanjem uživanja sladkih pijač z obilo vsebovane fruktoze in sladili, ki znatno prispevajo k debelosti in metaboličnim boleznim. Morebitni vzroki popularnosti teh proizvodov so tudi zaradi vere v teh državah sveta, saj islam ne dovoljuje uživanja alkohola in so sladke nealkoholne pijače nadomestilo. Vzroka ne moremo pripisati nizkemu ekonomskemu statusu, saj so to najbogatejše države sveta. Vseeno pa je energijsko bogata hrana cenejša povsod. Uživanje sladkih jedi in pijač pa je zaslediti že iz njihove kulture, zato so se novi trendi ponudnikov sladkih pijač še bolj uveljavili. Ravno zaradi priljubljenosti, široke ponudbe in cenovne ugodnosti sladkarij in sladkih pijač je tudi glavni razlog višanja števila prehranjenih otrok po svetu, kar je poleg omenjenih regij sveta zaslediti tudi v Mehiki, Južni Ameriki in ZDA. Ti otroci pa v sklopu priljubljenosti uživanja sladkorja uživajo tudi hitro hrano in imajo zato večje tveganje oz. dovzetnost za nastanek diabetesa tipa 2 kasneje v odraslosti. Omenjene države Mehika, ZDA in države Južne Amerike pa imajo večje razlike v ekonomskem statusu populacije. Predvsem je velik delež revne populacije. Pri njih je možno predvidevati, da je prehranjenost povečana zaradi lokalne in cenovne dostopnosti hitre hrane. Ti posamezniki si težje privoščijo kvalitetno hrano, saj je le-ta sorazmerno dražja glede na kvaliteto. Revni posamezniki v urbanih središčih so temu še bolj podvrženi, saj nimajo svoje posesti, primerne za pridelavo hrane. V tem se morebiti razlikujejo od revnih posameznikov na podeželju. Podeželje vseeno nudi nekoliko več možnosti za uživanje domače in tradicionalne, pa čeprav

skromne hrane. Vsekakor je s porastom popularnosti hitre hrane naraslo število prehranjenih in obolelih za metaboličnimi motnjami, srčno-žilnimi boleznimi in diabetesom po celem svetu.

Opaziti je, da poleg nizkega ekonomskega statusa k debelosti in povezanim boleznim pomembno vplivajo tudi rasne predispozicije oz. dovzetnost za tovrstna obolenja. Afroameričani so bolj podvrženi srčno-žilnim boleznim, povišanemu krvnemu tlaku, insulinski odpornosti in posledično diabetesu tipa 2. Južnoameričani so dovzetnejši za povišane trigliceride. Ameriški staroselci pa imajo nižji nivo simpatične aktivnosti in nižjo stopnjo metabolizma, ki sta med drugim raziskana parametra, ki prispevata k debelosti ob neurejeni prehrani.

K povišanju števila obolelih z diabetesom tipa 2 pri starostnikih pripomore na prvem mestu starost. Predvsem je večje tveganje za obolenje, če je neprimeren prehranjevalni in vedenjski slog zajemal večji del življenja. Zanimariti pa ne smemo tudi postopnega nižanja porabe energije bazalnega metabolizma in nižanja fizične aktivnosti v starosti zaradi bolezni ali poškodb.

Pri obeh boleznih je znano, da največje tveganje predstavljata oba pola oz. obe skrajnosti v hranjenosti posameznika. Dovzetnejši so tako podhranjeni kot tudi prehranjeni posamezniki, zato bi lahko zaključili, da je najboljša preventiva optimalna hranjenost in optimalna raven krvnega sladkorja brez večjih nihanj. Lahko le predvidevamo, da k večji pojavnosti AD poleg omenjenih skupnih mehanizmov z diabetesom tipa 2 (torej da so posamezniki z diabetesom tipa 2 veliko bolj dovzetni za nastanek AD) prispeva življenje v velikih metropolah z veliko medkulturno in rasno pestrostjo. Tam se viša delež obolelih, predvsem obolelih priseljencev, zaradi drugačnega (sociokulturnega) okolja, navad prehranjevanja, posameznikove sposobnosti prilagajanja in sprejetosti v družbo. Vse to pomeni za posameznika velik stres, ki lahko pomembno doprinese k tveganju za nastanek AD. Vsekakor pa je v tej smeri potrebno narediti še veliko raziskav, ki bi nasploh spremljale relevantne skupine posameznikov, obolelih z diabetesom tipa 2, za nadaljnji pojav AD. Potrebna je natančna metoda klasifikacije obolelih posameznikov, prav tako pa je potrebno definirati vse parametre, ki lahko vplivajo na rezultate.

Naloga s tem opozori na problematiko obeh bolezni in izpostavi, da lahko marsikatero ukrepe za spodbujanje in ohranjanje zdravja naredimo sami, predvsem s spremembo načina prehranjevanja in večjo fizično aktivnostjo, skratka z uvedbo zdravega življenjskega sloga. Poleg tega naloga izpostavi oz. vabi k sodelovanju strokovnjake s področja endokrinologije, dietetike in nevrologije za promocijo vzpostavitve in ohranitve zdravega življenjskega sloga ter k proučevanju oz. iskanju učinkovitih ukrepov za preventivo. S pregledom obeh bolezni in njunega mehanizma delovanja na molekularni ravni pa se izpostavijo tudi določene tarče za nadaljnje raziskovanje vzročno-posledičnih povezav bolezni ter odkrivanje novih zdravil.

8 LITERATURA IN VIRI

- Ahima, R.S. in Goncalves, M.D. (2011). Adipokines in health and disease. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 82-102). New York: Springer.
- Alberti, K.G.M.M. in Zimmet, P.Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15, 539-553.
- Ali, G.C., Guerchet, M., Wu, Y.T., Prince, M. in Prina, M. (2015). The global prevalence of dementia. V Alzheimer's Disease International (ur.), *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia* (str. 16-33). London: Alzheimer's Disease International. Pridobljeno maja 2016 na <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36 (1), 67-74.
- Badman, M.K. in Flier, J.S. (2007). The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology*, 132 (6), 2103-2115.
- Baglietto-Vargas, D., Shi, J., Yaeger, D.M., Ager, R. in laFerla, F. (2016). Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 272-287.
- Berg, J., Tymoczko, J.L. in Stryer, L. (2002). *Biochemistry* (5. izd.). New York: W. H. Freeman and Company.
- Betz, C. in Hall, M.N. (2013). Where is mTOR and what is it doing there? *Journal of Cell Biology*, 203 (4), 563-574.
- Beurel, E. in Jope, R.S. (2006). The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. *Progress in Neurobiology*, 79 (4), 173-189.
- Bhardwai, S., Passi, S.J. in Misra, A. (2011). Overview of trans fatty acids: biochemistry and health effects. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 5 (3), 161-164.
- Biddinger, S.B. in Emanuelli, B. (2011). Insulin resistance in the metabolic syndrome. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 175-198). New York: Springer.
- Blackburn, H. in Jacobs, D. (2014). Commentary: origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *International Journal of Epidemiology*, 43 (3), 665-669.
- BMI Classification. Pridobljeno aprila 2016 na http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Bomfim, T.R., Forny-Germano, L., Sathler, L.B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.C., Decker, H., Silverman, M.A., Kazi, H., Melo, H.M., McClean, P.L., Holscher, C., Arnold, S.E., Talbot, K., Klein, W.L., Munoz, D.P., Ferreira, S.T. in De Felice, F.G. (2012). An anti-diabetic agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122 (4), 1339-1353.

- Boyle, C.P., Raji, C.A., Erickson, K.I., Lopez, O.L., Becker, J.T., Gach, H.M., Longstreth, W.T., Teverovskiy, L., Kuller, L.H., Varmichael, O.T. in Thompson, P.M. (2015). Physical activity, body mass index, and brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36 (1), 194-202.
- Braak, H. in Del Tredici-Braak, K. (2015). Alzheimer's disease, neural basis of. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*, 1, 591-596.
- Bradley, C.A., Peineau, S., Taghibiglou, C., Nicolas, C.S., Whitcomb, D.J., Bortolotto, Z.A., Kaang, B.K., Cho, K., Wang, Y.T. in Collingridge, G.L. (2012). A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5 (13), 1-11.
- Bremer, A.A., Mietus-Snyder, M. in Lustig, R.H. (2012). Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*, 129, 557-570.
- Butterfield, A.D., Di Domenico, F. in Barone, E. (2014). Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842, 1693-1706.
- Caccamo, A., Majumder, S., Richardson, A., Stron, R. in Oddo, S. (2010). Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *Journal of Biological Chemistry*, 285, 13107-13120.
- Cordonnier, C. in van der Flier, W. (2010). Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain: A Journal of Neurology*, 134, 335-344.
- Correia, S.C., Santos, R.X., Carvalho, C., Cardoso, S., Candeias, E., Santos, M.S., Oliveira, C.R. in Moreira, P.I. (2012). Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Research*, 14 (41), 64-78.
- de la Monte, S.M. (2012). Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9, 35-66.
- de la Monte, S.M. in Tong, M. (2014). Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, 88 (4), 548-559.
- de la Monte, S.M. in Wands, J.R. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2 (6), 1101-1113.
- Diabetes. Pridobljeno aprila 2016 na <http://diabetes.si/>
- Duan, Y., Li, F., Liu, H., Li, Y., Liu, Y., Kong, X., Zhang, Y., Deng, D., Tang, Y., Feng, Z., Wu, G. in Yin, Y. (2015). Nutritional and regulatory roles of leucine in muscle growth and fat reduction. *Frontiers in Bioscience*, 20, 796-813.
- Duarte, A.I., Candeias, E., Correia, S.C., Santos, R.X., Carvalho, C., Cardoso, S., Plácido, A., Santos, M.S., Oliveira, C.R. in Moreira, P.I. (2013). Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832, 527-541.
- Emmerzaal, T.L., Kiliaan, A.J. in Gustafson, D.R. (2015). 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43 (3), 739-755.

- Ferreira, S.T., Clarke, J.R. Bomfim, T.R. in De Felice, F.G. (2014). Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 10, 76-83.
- Ford, E.S., Giles, W.H. in Mokdad, A.H. (2004). Increasing prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 27 (10), 2444-2449.
- Galgani, J. in Ravussin, E. (2008). Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *International Journal of Obesity-Nature*, 32 (7), 109-119.
- Galgani, J. in Ravussin, E. (2011). Principles of human energy metabolism. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 16-39). New York: Springer.
- Gregor, M.F. in Hotamisligil, G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415-445.
- Global Report on Diabetes. (2016). Pridobljeno aprila 2016 na <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
- Gualano, A.B., Bozza, T., Lopes De Campos, P., Roschel, H., Dos Santos Costa, A., Luiz Marquezi, M., Benatti, F. in Herbert Lancha, A. (2011). Branched-chain amino acids supplementation enhances exercise capacity and lipid oxidation during endurance exercise after muscle glycogen depletion. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 51 (1), 82-88.
- Guide to HbA1c. Pridobljeno aprila 2016 na <http://www.diabetes.co.uk/what-is-hba1c.html>
- Halama, A., Horsch, M., Kastenmüller, G., Möller, G., Kumar, P., Prehn, C., Laumen, H., Hauner, H., Hrabě de Angelis, M., Beckers, J., Suher, K. in Adamski, J. (2015). Metabolic switch during adipogenesis: from branched chain amino acid catabolism to lipid synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 589, 93-107.
- Hotamisligil, G.S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444, 860-867.
- Hsu, E. in Wu, G. (2011). Gut microbes, immunity, and metabolism. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 311-326). New York: Springer.
- Hu, F.B. (2008). Globalization of food patterns and cardiovascular disease risk. *Circulation*, 118, 1913-1914.
- Hughes, T.M. in Craft, S. (2015). The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1862 (5), 983-991.
- International Diabetes Federation. (2013). *IDF Diabetes Atlas* (6. izd.). Pridobljeno aprila 2016 na <http://www.diabetesatlas.org/>
- International Diabetes Federation. (2015). *IDF Diabetes Atlas* (7. izd.). Pridobljeno aprila 2016 na <http://www.diabetesatlas.org/>
- Ittner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van Eersel, J., Wölfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E. in Götz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease models. *Cell*, 142 (3), 387-397.

- Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J.E., O'Brien, P., Petersen, R.C. in Butler, P.C. (2004). Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 53, 474–481.
- Jeukendrup, A. in Gleeson, M. (2010). *Sport Nutrition: An Introduction to Energy Production and Performance* (2. izd.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y.Y in Lanaspá, M.A. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 62 (10), 3307-3315.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L, Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., Helkala, E.L., Tuomilehto, J., Soininen, H. in Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 62 (10), 1556-1560.
- Konijnenberg, E., Bertens, D., Lam, Y., Scheltens, P., Soininen, H., Schröder, J., Hartmann, T. in Visser, P.J. (2014). Vascular and clinical correlates of microbleeds in prodromal ad. *The Journal of the Alzheimer's Association*, 10 (4), 293.
- Laios, K., Karamanou, M., Saridaki, Z. in Androutsos, G. (2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones*, 11 (1), 109-113.
- Laplante, M. in Sabatini, D.M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149, 274-293.
- Li, L. in Hölscher, C. (2007). Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Research Reviews*, 56, 384-402.
- Li, X., Song, D. in Leng, S.X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 549-560.
- Lowette, K., Roosen, L., Tack, J. in Berghe, P.V. (2015). Effects of high-fructose diets on central appetite signaling and cognitive function. *Frontiers in Nutrition*, 2 (5), ??
- Lundmark, K., Westermark, G.T, Olsen, A. in Westermark, P. (2005). Protein fibrils in Nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: cross-seeding as a disease mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 102, 6098-6102.
- Lustig, R.H. (2014). *Fat chance: the hidden truth about sugar, obesity and disease*. London: Fourth Estate.
- Lustig, R.H., Schmidr, L.A. in Brindis, C.D. (2012). Public health: the toxic truth about sugar. *Nature*, 482 (7383), 27-29.
- Maksimovich, I. (2013). Disorders of cerebrovascular angioarchitectonics and microcirculation in the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2 (4), 171-181.
- Martins, I.J., Hone, E., Foster, J.K., Sünram-Lea, S.I., Gnjec, A., Fuller, S.J., Nolan, D., Gandy, S.E. in Martins, R.N. (2006). Alipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes,

- and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry*, 11, 721-736.
- Medvešček, M. in Pavčič, M. (2009). *Sladkorna bolezen tipa 2*. Ljubljana: Littera picta, d. o. o.
- Mikhail, N. (2009). The metabolic syndrome: insulin resistance. *Current Hypertension Reports*, 11, 156-158.
- Misiak, B., Leszek, J. in Kiejna, A. (2012). Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease- The emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Research Bulletin*, 89, 144-149.
- Morris, M.C. in Tangney, C.C. 2014. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiology of Aging*, 35 (2), 59-64.
- Mozaffarian, D., Aro, A. in Willett, W.C. (2009). Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *European Journal of Nutrition*, 63 (2), 5-21.
- Muoio, D.M. in Newgard, C.B. (2008). Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9, 193-205.
- Newgard, C.B. (2012). Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 15 (5), 606-614.
- Oddo, S. (2012). The role of mTOR signaling in Alzheimer disease. *Frontiers in Bioscience-Scholar Edition*, 4, 941-952.
- O'Neill, C. (2013). PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 48 (7), 647-653.
- Pan, A., Malik, V. in Hu, F.B. (2012). Exporting diabetes to Asia: the impact of western-style fast food. *Circulation*, 126 (2), 163-165.
- Piya, M.K., McTernan, P.G. in Kumar, S. (2013). Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *The Journal of Endocrinology*, 216 (1), 1-15.
- Popkin, B.M., Adair, L.S. in Wen Ng, S. (2012). Now and then: the global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*, 70 (1), 3-21.
- Prevalence of Overweight and Obesity Worldwide. Pridobljeno aprila 2016 na <http://healthintelligence.drupalgardens.com/content/prevalence-overweight-and-obesity-worldwide>
- Prins, N.D. in Scheltens, P.S. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: and update. *Nature Reviews Neurology*, 11, 157-165.
- Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M.E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K., Evans, S.J.W in Pocock, S.J. (2015). BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3 (6), 431-436.

- Querfurth, H.W. in LaFerla, F.M. Alzheimer's disease. (2010). *The New England Journal of Medicine*, 362 (4), 329-344.
- Reaven, G. (2004). The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 33 (2), 283-303.
- Rensink, A.A., Otte-Höller, I., de Boer, R., Bosch, R.R., ten Donkelaar, H.J., de Waal, R.M., Verbeek, M.M. in Kremer, B. (2004). Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiology of Aging*, 25, 93-103.
- Ruhland, B. (1998). *Diabetes*. Logatec: Kele & Kele.
- Saab, K.R., Kendrick, J., Yracheta, J.M., Lanaspá, M.A., Pollard, M. in Johnson, R.J. (2015). New insights on the risk for cardiovascular disease in african americans: the role of added sugars. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26 (2), 247-257.
- Sabia, S., Kivimaki, M., Shipley, M.J., Marmot, M.G. in Singh-Manoux, A. (2009). Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 601-607.
- Salvioli, S., Monti, D., Lanzarini, C., Conte, M., Pirazzini, C., Bacalini, M.G., Garagnani, P., Giuliani, C., Fontanesi, E., Ostan, R., Bucci, L., Sevini, F., Lukas, Y.S., Barbieri, A., Lomartire, L., Borelli, V., Vianello, D., Bellavista, E., Martucci, M., Cevenini, E., Pini, E., Scurti, M., Biondi, F., Santoro, A.; Capri, M. in Franceschi, C. (2013). Immune system, cell senescence, aging and longevity: inflamm-aging reappraised. *Current Pharmaceutical Design*, 19 (9), 1675-1679.
- Sandhir, R. in Gupta, S. (2015). Molecular and biochemical trajectories from diabetes to Alzheimer's disease: a critical appraisal. *World Journal of Diabetes*, 6 (12), 1223-1242.
- Schwartz, M.W., Seeley, R.J., Tschöp, M.H., Woods, S.C., Morton, G.J., Myers, M.G. in D'Alessio, D. (2013). Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*, 503, 59-65.
- Sebastião, I., Candeias, E., Santos, M.S., de Oliveira, C.R., Moreira, P.I. in Duarte, A.I. (2014). Insulin as a bridge between type 2 diabetes and Alzheimer disease – how anti-diabetics could be a solution for dementia. *Frontiers in Endocrinology*, 5 (110), 1-13.
- Sethi, J.K. in Vidal-Puig, A.J. (2011). Adipose tissue development, structure and function. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 66-82). New York: Springer.
- Shah, R. in Reilly, M.P. (2011). Inflammation and adipose dysfunction. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 166-185). New York: Springer.
- Shah, S.H., Bain, J.R., Muehlbauer, M.J., Stevens, R.D., Crosslin, D.R., Haynes, C., Dungan, J., Newby, L.K., Hauser, E.R., in Ginsburg, G.S. (2010). Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery and risk of subsequent cardiovascular events. *Circulation Cardiovascular Genetics*, 3, 207-214.
- Spires-Jones, T.L. in Hyman B.T. (2014). The intersection of amyloid beta and tau synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82 (4), 756-771.

Spominčica Alzheimer Slovenija. Pridobljeno maja 2016 na <http://www.spomincica.si/>

Swardfager, W., Lanctot, K., Rothenburg, L., Wong, A., Cappell, J. in Herrmann, N. (2010). Ameta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 68, 930-941.

Swinburn, B.A., Jolley, D., Kremer, P.J., Salbe, A.D. in Ravussin, E. (2006). Estimating the effects of energy imbalance on changes in body weight in children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83 (4), 859-863.

Swinburn, B.A., Sacks, G. in Lo, S.K. (2009). Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (6), 1723-1728.

Tornheim, K. in Ruderman, N.B. (2011). Intermediary metabolism of carbohydrate, protein, and fat. V R.S. Ahima (ur.), *Metabolic Basis of Obesity* (str. 39-65). New York: Springer.

Vidic, S. (2015). *Izročki s predavanj*. Neobjavljeno gradivo.

Walker, R. in Rodgers, J. (2006). *Type 2 diabetes: your questions answered*. London: Dorling Kindersley.

Whitmer, R.A, Gunderson, E.P., Quesenberry, C.P., Zhou, J. in Yaffe, K. (2007). Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*, 4, 103-109.

World Health Organization. (2011). *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus* [pdf]. Pridobljeno aprila 2016 na http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf

World Health Organization. (2016). *Diabetes country profiles 2016* [pdf]. Pridobljeno aprila 2016 na http://www.who.int/diabetes/country-profiles/svn_en.pdf?ua=1

Zhang, X., Tang, N., Hadden, T.J. in Rishi, A.K. (2011). Akt, FoxO and regulation of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1813 (11), 1978-1986.