

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów a układ nerwowy

Sławomir Michalak^{1,2}

¹Zakład Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

STRESZCZENIE

Związek zaburzeń przemiany węglowodanów z patologią układu nerwowego rozszerzył się w ostatnich latach o nowe aspekty wykraczające poza tradycyjnie rozpatrywane powikłania stanów przedcukrzycowych, cukrzycy czy zespołu metabolicznego. Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu nieprawidłowej przemiany węglowodanów są następstwem zarówno zmian naczyniowych, jak i rozwijającej się niezależnie lub towarzyszącej neurodegeneracji.

Uwarunkowania genetyczne, zjawisko glikacji, zaburzenia degradacji β -amyloidu, patologia białka *tau* oraz insulinooporność należą do najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia układu nerwowego towarzyszące upośledzeniu metabolizmu węglowodanów.

Monitorowanie i wyrównanie glikemii oraz wczesne rozpoznawanie zarówno cukrzycy, stanów przedcukrzycowych, jak i zespołu metabolicznego staje się istotne klinicznie w postępowaniu u chorych z zaburzeniami układu nerwowego oraz w ich profilaktyce.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 1 (5): 13–23

Słowa kluczowe: stany przedcukrzycowe, cukrzyca, układ nerwowy, insulinooporność, neurodegeneracja

Wprowadzenie

W świetle wyników badań doświadczalnych i klinicznych, przeprowadzonych w ostatnich latach,

związek między układem nerwowym a metabolizmem węglowodanów należy rozpatrywać nie tylko w aspekcie powikłań stanów przedcukrzycowych, cukrzycy czy zespołu metabolicznego, ale również w kontekście neurogennych mechanizmów regulujących przemianę węglowodanów.

Wpływ zaburzeń przemiany węglowodanów na ośrodkowy układ nerwowy

Nieprawidłowości metabolizmu glukozy oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) bezpośrednio poprzez modyfikację czynności komórek nerwowych i gleju. Natomiast ze społecznego punktu widzenia ważny jest przede wszystkim wzrost ryzyka rozwoju chorób naczyń mózgowych.

Zaburzenia czynności śródbłonna

Zwiększone ryzyko powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę jest powszechnie znanym faktem klinicznym. Zmiany zapalne, rozwijające się w ścianie naczynia, prowadzą do rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Wielokrotnie wykazywano znaczenie podwyższonego osocznego stężenia fibrynogenu, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz interleukiny 6 dla zwiększenia ryzyka chorób naczyniowych. W wieloośrodkowych badaniach udowodniono związek między insulinoopornością a stężeniem CRP w osoczu, co stało się przyczynkiem do stworzenia hipotezy zapalenia, jako wspólnego podłoża rozwoju miażdżycy i cukrzycy. Do rozwoju stanu zapalnego przyczyniają się adipocytokiny (rezystyna, czynnik martwicy guza, adiponektyna) wydzielane przez trzewną tkankę tłuszczową u chorych z insulinoopornością. Nadal trwają badania nad zidentyfikowaniem wczes-

Adres do korespondencji: dr med. Sławomir Michalak
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: 0 61 869 16 14
faks: 0 61 869 16 97
e-mail: slamic@yahoo.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 1, 13–23
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

snych patomechanizmów tych zaburzeń. Peptyd C okazał się czynnikiem związanym ze zmianami naczyniowymi u chorych na cukrzycę. Stwierdzono jego nasilone odkładanie się we wczesnych zmianach miażdżycowych u chorych na cukrzycę w porównaniu z dobraną pod względem innych czynników grupą kontrolną. Zmianom tym towarzyszą nacieki monocytów/makrofagów w ścianach badanych tętnic. Wiele danych doświadczalnych wskazuje na peptyd C jako czynnik stymulujący migrację monocytów. W tętnicach pacjentów z cukrzycą wykazano ponadto współwystępowanie peptydu C oraz limfocytów CD4. Podobnie jak w przypadku monocytów, peptyd C pobudza również migrację limfocytów CD4. Natomiast nie wykazano takiego wpływu na granulocyty. Wpływ peptydu C na rozwój wczesnych powikłań naczyniowych wiąże się ponadto z rozplemem komórek mięśni gładkich, ponieważ pobudza proliferację tych komórek. Powyższe działania peptydu C stały się podstawą hipotezy łączącej insulinooporność i miażdżycę. Postępowanie mające na celu ograniczenie zapalenia i zaburzeń czynności śródbłonka może przeciwdziałać powikłaniom naczyniowym [1].

W ocenie bezpośredniego wpływu insulinooporności na rozwój miażdżycy istotne znaczenie mają następujące wskaźniki:

- model HOMA (*homeostasis model assessment*), pozwalający wykazać wątrobową insulinooporność;
- wynik krótkiego testu tolerancji insuliny (ITT, *insulin tolerance test*) — wykładnika insulinooporności wątrobowej i obwodowej w odniesieniu do miażdżycy tętnic szyjnych.

Zarówno model HOMA, jak i ITT istotnie wskazują na zmiany grubości kompleksu *intima-media*. Po uwzględnieniu wieku oraz poszczególnych elementów zespołu metabolicznego jedynie model HOMA stanowił istotny czynnik wskazujący na predylekcję do pogrubienia kompleksu *intima-media*. Nieprawidłowy model HOMA oraz ITT wskazywały również na obecność blaszek miażdżycowych oraz nasilenie miażdżycy tętnic szyjnych. Wyniki powyższego badania wskazują na większy udział wykładnika wątrobowej insulinooporności (HOMA) niż obwodowej insulinooporności w przewidywaniu miażdżycy tętnic szyjnych [2].

Wywiad rodzinny obciążony cukrzycą typu 1 oraz typu 2 wiąże się z występowaniem zaburzeń funkcji śródbłonka u zdrowego potomstwa i u osób dorosłych. Wśród patomechanizmów zaburzenia czynności śródbłonka sugeruje się ograniczenie produkcji tlenu azotu (NO, *nitric oxide*). Przyczyną

zmniejszenia syntezy NO jest niedobór adenylozotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) i ograniczenie fosforylacji oksydacyjnej. W badaniach przeprowadzonych przez Alvarado-Vasqueza i wsp. [3] wykazano, że komórki śródbłonka, pochodzące z żyły pępowinowej noworodków z rodzinnym wywiadem obciążonym cukrzycą typu 2, cechowały się następującymi zaburzeniami:

- zmniejszoną produkcją NO i ekspresją syntazy NO;
- blisko 90-procentowym osłabieniem aktywności mitochondriów;
- zmniejszeniem zdolności proliferacyjnej.

Odpowiedź badanych komórek śródbłonka na zwiększone stężenia glukozy była upośledzona w zakresie aktywności kompleksu I mitochondrialnego łańcucha oddechowego i syntazy NO. Obciążenie wywiadu rodzinnego występowaniem cukrzycy typu 2 stwarza zatem ryzyko dysfunkcji komórek śródbłonka w mechanizmie związanym z zaburzeniami produkcji NO [3].

Tlenek azotu — istotny przekaźnik między komórkami śródbłonka i mięśni gładkich naczyń krwionośnych — powstaje w wyniku reakcji katalizowanej przez odpowiednią syntazę. Śródbłonkowa syntaza NO jest jedną z trzech izoform enzymu, której zahamowanie prowadzi do upośledzenia zależnego od insuliny wychwytu glukozy w mięśniach szkieletowych. Tlenek azotu pełni ważną funkcję w przekazywaniu sygnałów związanych z działaniem insuliny. Występowanie haplotypu 212 śródbłonkowej syntazy NO jest skojarzone z wyższym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,81), obniżeniem stężenia cholesterolu w frakcji HDL (OR = 1,52) oraz zwiększeniem stężenia triglicerydów w osoczu i wskaźnika insulinooporności HOMA. Zmienność genetyczna w zakresie *locus* dla śródbłonkowej syntazy NO, przez związek z zespołem metabolicznym, jest nowym czynnikiem ryzyka insulinooporności i hipertriglicerydemii [4].

Znany jest również udział oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (*ox-LDL, oxidized low-density lipoprotein*) w wyzwalaniu apoptozy w komórkach śródbłonka. Natomiast lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) wykazują aktywność antyapoptotyczną. Jak dotąd, nie określono, która z podfrakcji HDL różniących się właściwościami fizykochemicznymi jest zaangażowana w działanie antyapoptotyczne. De Souza i wsp. [5] wyizolowali 5 głównych podfrakcji HDL (HDL2b, HDL2a, HDL3b, HDL3c) od osób bez zaburzeń przemiany lipidów, by ocenić ich antyapop-

totyczny wpływ na komórki śródbłonna inkubowane w obecności ox-LDL. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały ochronny wpływ wszystkich subfrakcji HDL na komórki śródbłonna. Jednak najsilniejsze działanie antyapoptotyczne odnotowano w przypadku subfrakcji HDL3c i HDL3b. Ponadto wszystkie z badanych subfrakcji HDL istotnie zmniejszały produkcję reaktywnych form tlenu wyzwalaną przez ox-LDL. Natomiast antyapoptotyczne działanie HDL było istotnie słabsze u chorych z dyslipidemią w przebiegu zespołu metabolicznego.

Wśród patomechanizmów uszkodzenia śródbłonna w przebiegu zespołu metabolicznego należy zatem uwzględnić jego niewydolną ochronę przez cząsteczki HDL oraz indukowanie apoptozy przez ox-LDL [5].

Zaburzenia czynności poznawczych

Cukrzyca, jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, poświęcono wiele opracowań. Testy laboratoryjne, służące do oceny stopnia wyrównania przemiany węglowodanów, należą do rutynowo stosowanych w tej grupie chorych. Z tego powodu w niniejszym opracowaniu przedstawiono znaczenie zaburzeń węglowodanów dla rozwoju zaburzeń poznawczych zarówno o podłożu naczyniowym, jak i neurodegeneracyjnym.

Ocena ryzyka rozwoju otępienia naczyniowego u chorych na cukrzycę jest uzależniona od stwierdzonych wartości glikemii i wyników testu doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Iloraz szans wynosi 0,9 u osób z prawidłową glikemią na czczo i większą lub równą 200 mg/dl 2 godziny po OGTT, a zwiększa się do 2,3 w przypadkach glikemii na czczo większej lub równej 126 mg/dl lub większej lub równej 200 mg/dl 2 godziny po OGTT. Wysokie ryzyko wystąpienia otępienia naczyniowego (OR = 2,9) stwierdzano także u chorych spełniających kryteria *American Diabetes Association* (ADA) oraz w przypadkach cukrzycy podawanej przez chorych w wywiadzie (OR = 2,3) [6].

Mimo, sugerowanego wcześniej, zwiększenia ryzyka otępienia naczyniowego w przypadkach współwystępowania cukrzycy i alleli $\epsilon 4$ ApoE, po uwzględnieniu stężenia cholesterolu, ciśnienia tętniczego, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), obciążenia w wywiadzie chorobą niedokrwinną serca lub udarem mózgu, nie potwierdzono istotnego związku między genotypem dla ApoE $\epsilon 4$ a ryzykiem rozwoju otępienia naczyniowego [6].

Zaburzenia przemiany węglowodanów zwiększają również ryzyko wystąpienia innych otępień. Cukrzyca i palenie tytoniu są czynnikami o największym, niezależnym i skumulowanym wpływie na zwiększenie ryzyka choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) [7]. Iloraz szans rozwoju AD wzrasta w przypadku występowania cukrzycy (OR = 3,8), natomiast dołączenie się nadciśnienia tętniczego (OR = 3,3) i/lub chorób serca (OR = 3,7) nie powoduje jego istotnego zwiększenia [7]. Nie bez znaczenia dla powstania zmian neuropatologicznych, obserwowanych w przebiegu AD, są czynniki sprzyjające rozwojowi schorzeń układu krążenia. U osób z chorobą niedokrwinną serca stwierdza się wcześniejsze występowanie w mózgu płytek starczych, a w przypadkach przebiegających z nadciśnieniem tętniczym wykazano ponadto w mózgu obecność splotów neurofibrilarnych [8]. Natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 liczba płytek starczych w korze mózgowej i hipokampie jest mniejsza [9].

Wśród czynników zaangażowanych w rozwój AD u osób z zaburzeniami przemiany węglowodanów wymienia się: czynniki genetyczne, glikację, β -amyloid, białko *tau* oraz insulinooporność.

Czynniki genetyczne

Jak wspomniano wyżej, nie udało się — jak dotąd — ustalić związku między współwystępowaniem alleli ApoE i cukrzycy oraz rozwojem otępienia naczyniowego. Wykazano natomiast istotne znaczenie występowania allelu $\epsilon 4$ ApoE dla rozwoju AD u chorych na cukrzycę typu 2, u których ryzyko to wzrastało 5,5-krotnie w porównaniu z osobami nieobciążonymi czynnikami ryzyka (Hanolulu — *Asia Aging Study*) [6]. W przebiegu cukrzycy typu 2 zwiększała się również częstość zmian neuropatologicznych obserwowanych w AD: blaszek neurytycznych w hipokampie (3-krotnie), splotów neurofibrilarnych w korze mózgowej (3,5-krotnie) i hipokampie (2,5-krotnie) oraz wykładników mózgowej angiopatii amyloidowej (6,6-krotnie) [6].

Drugą grupę czynników genetycznych o potencjalnym znaczeniu dla rozwoju patologii alzheimerskiej stanowią geny kodujące białka zaangażowane w transdukcję sygnału przez insulinę:

- kinaza syntazy glikogenu 3 (GSK 3, *glycogen synthase kinase 3*) — katalizuje reakcję fosforylacji białka *tau* [10]; insulina hamuje aktywność GSK 3 w neuronach, wpływając w ten sposób ochronnie przez zmniejszenie fosforylacji białka *tau*; zwiększenie aktywności GSK 3 obserwowano u chorych z mutacjami genu dla preseniliny 1 [11];

- fosfataza białkowa 1 (PP1, *protein phosphatase 1*) — hamuje fosforylację związanego z mikrotubulami białka *tau* [12], zmniejszając powstawanie splotów neurofibrilarnych;
- kinaza fosfatydyloinozytolu 3 (PI3-K, *phosphatidylinositol kinase 3*) — uczestniczy w degradacji β -amyloidu; zahamowanie jej aktywności zmniejsza pobudzający wpływ insuliny na aktywność enzymu degradującego insulinę (IDE, *insulin degrading enzyme*), który jest również zaangażowany w rozkład β -amyloidu [13].

W badaniach polimorfizmu genów kodujących powyższe białka, związane z wyzwalaną przez insulinę transdukcją sygnałów [14], wykazano częstsze występowanie allelu 1020-G/G genu podjednostki PI3-K u kobiet z AD. Różnice te były szczególnie wyraźne u chorych niebędących nosicielami allelu $\epsilon 4$ ApoE. Częstszy genotyp GT i TT fosfatazy białkowej 1 stwierdzano u osób z AD niebędących nosicielami allelu $\epsilon 4$ ApoE. Zatem polimorfizm genów kodujących białka związane z wyzwalaną przez insulinę transdukcją sygnałów wskazuje na istnienie niezależnego od ApoE wspólnego patomechanizmu związanego z cukrzycą i AD.

Glikacja

Glikacja, która jest nieenzymatycznym procesem przyłączania heksoz (najczęściej glukozy) do grup aminowych białek, rozwija się między innymi w przebiegu starzenia i zapaleń, a u chorych na cukrzycę prowadzi do powstania końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycation end-product*). Ich związenie z receptorami (RAGE, *receptor for advanced glycation end-product*) prowadzi do produkcji wolnych rodników i rozwoju reakcji zapalnej [15]. Proces jest istotny dla rozwoju patologii śródbłonna, ponieważ przyłączenie AGE do RAGE zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych o działaniu prozapalnym i prozakrzepowym, takich jak cząsteczka adhezyjna śródbłonna naczyniowego 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) [16]. U chorych na cukrzycę receptory RAGE stwierdzono w blaszkach miażdżycowych, a szczególnie w makrofagach w okolicach owrzodzeń [17].

Końcowe produkty glikacji gromadzą się w mózgu w procesie starzenia, a ich zawartość zwiększa się u osób z AD i z otępieniem naczyniopochodnym [18, 19]. Oczywiście, współwystępowanie cukrzycy z tymi otępieniami prowadzi do zwiększonego odkładania się AGE. W wyniku tego procesu nasila się rozwój neurodegeneracji, zarówno przez efekt neurotoksyczny AGE, jak i towarzyszącą reakcję zapalną. Ligandem RAGE jest również

β -amyloid [20], a zatem proces glikacji oraz pobudzenie RAGE stanowią istotne elementy patologii związanej z cukrzycą i AD. Potwierdzają to badania neuropatologiczne, w których wykazano współwystępowanie AGE w neuronach oraz astrogleju ze zjawiskiem hiperfosforylacji białka *tau* [21]. Ponadto AGE towarzyszy apolipoproteinie E w płytках starczych w mózгах osób z AD [22].

Beta-amyloid i metabolizm węglowodanów

— wspólne mechanizmy regulacyjne

Wśród mechanizmów rozwoju patologii alzheimerowskiej nie można pominąć procesu degradacji β -amyloidu. Zaangażowane są w niego dwa enzymy — neprylizyna i IDE, który jest odpowiedzialny za degradację insuliny i β -amyloidu. Insulina, poza znanym wpływem regulującym przemianę węglowodanów, zwiększa produkcję rozpuszczalnej postaci białka prekursorowego amyloidu (APP α , *α -amyloid precursor protein*) oraz zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie amyloidu A β 40 i A β 42 [23]. Ponadto, wraz z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), ogranicza ona neurotoksyczny wpływ β -amyloidu [24]. Na kliniczne znaczenie tych mechanizmów molekularnych u osób z AD o wczesnym początku wskazuje obniżenie osoczowego stężenia IGF-1 [25] oraz zwiększenie stężenia insuliny [26]. Wykazano również, że podawanie insuliny w średnich dawkach (1,0 $\mu\text{m}/\text{kg}$ mc./min) obniża stężenie β -amyloidu w surowicy zdrowych osób, natomiast w dużych dawkach (1,67 $\mu\text{m}/\text{kg}$ mc./min) zwiększa osoczowe stężenie β -amyloidu u osób z AD [26]. W przebiegu tej choroby dochodzi do zmniejszenia klirensu insuliny i jednoczesnego wzrostu osoczowego stężenia β -amyloidu.

Przedstawione wyżej mechanizmy wskazują na możliwości ich wykorzystania w konstruowaniu nowych metod leczenia.

Hiperfosforylacja białka tau i czynniki regulujące metabolizm węglowodanów

Patologia białka *tau*, a szczególnie jego hiperfosforylacja, jest procesem związanym z rozwojem AD i innych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, a jednocześnie jest nasilana przez obwodową hiperinsulinemię [27]. Zjawisko to wskazuje na związek procesów regulujących przemianę węglowodanów z patologią układu nerwowego. Bierze w nim udział fosforylacja receptora insulinowego, aktywacja kinazy białkowej aktywowanej miogennem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*)

i PI3-K, której gen wykazuje, jak wyżej wspomniano, polimorfizm u osób z AD [27]. Natomiast niedobór substratu dla receptora insulinowego (Irs2, *insulin receptor substrate 2*) wiąże się z gromadzeniem w hipokampie splotów neurofibrylarnych zawierających ufosforylowane białko *tau* [28].

Znaczenie insulinooporności w patologii układu nerwowego

Poznanie wpływu insuliny na OUN pozwoliło wnioskować o szerszym spektrum jej działania niż dotychczas sądzono. Obecnie uważa się ją za hormon oddziałujący na OUN nie tylko przez pobudzenie metabolizmu glukozy, ale również działający jako neuroprzekaznik, ponieważ insulina wpływa na funkcje poznawcze i przetwarzanie sygnałów czuciowych, co potwierdzono w badaniach wykazujących współistnienie insulinooporności i AD. Na podstawie powyższych badań sugeruje się współistnienie obwodowej insulinooporności z mózgową insulinoopornością.

W badaniach obszarów mózgu, w których metabolizm glukozy zależy od insuliny, wykazano, że jej podstawowe stężenie wpływa na metabolizm glukozy przede wszystkim w obszarach kory mózgowej oraz pozbawionych bariery krew–mózg, natomiast efekt ten jest znacznie słabszy w mózgdzku. Receptory insuliny są zlokalizowane w podwzgórzu, korze mózgowej, mózgdzku, węchomózgowiu i układzie limbicznym. Ich znaczenie kliniczne polega nie tylko na udziale w ośrodkowej kontroli metabolizmu tkanek obwodowych oraz potencjalnym wpływie na regulację apetytu i sytości, ale również na zaangażowaniu w procesy patologiczne towarzyszące chorobom zwyrodnieniowym układu nerwowego.

Obwodowa hiperinsulinemia, która wiąże się z insulinoopornością, prowadzi do ograniczenia transportu insuliny do mózgu [29] oraz rozwoju mechanizmów prowadzących do neurodegeneracji:

- zwiększenia fosforylacji białka *tau* [30];
- gromadzeniem β -amyloidu w neuronach w wyniku zmniejszenia jego wydzielania do przestrzeni pozakomórkowej [23];
- ograniczenia degradacji β -amyloidu w następstwie osłabienia aktywności IDE [13].

Ponadto hiperinsulinemii towarzyszy zwiększenie w płynie mózgowo-rdzeniowym stężeń: interleukiny 1α , interleukiny 1β , czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), β -amyloidu i apolipoproteiny E [31]. Zatem, zaburzenia przemiany węglowodanów stwarzają środowisko dla rozwoju pozanaczyniowych mechanizmów prowadzących do neurodegeneracji.

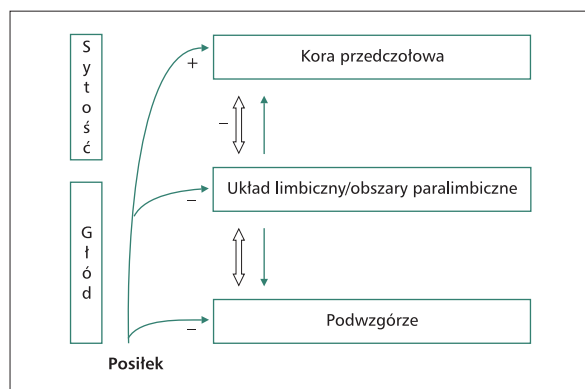
W badaniach z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z zastosowaniem 18 fluorodeoksyglukozy, oceniając zależny od insuliny wychwyt glukozy, wykazano w mózgach chorych z insulinoopornością oraz osób zdrowych obecność transporterów dla insuliny (GLUT4) oraz jej receptorów (podwzgórze) [32].

Badania obrazujące mózgowy wychwyt glukozy w odpowiedzi na podanie insuliny wraz z czynnościowym rezonansem magnetycznym (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) pozwalają na ocenę jej wpływu na ośrodkową regulację przyjmowania pokarmów oraz związków między insulinoopornością a otyłością. Insulina powoduje nasilenie metabolizmu glukozy w brzusznej części prądkowia i korze przedczołowej oraz w korze wyspy. Wpływ ten był istotnie mniejszy u osób z insulinoopornością. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie metabolizmu glukozy w ciele migdałowatym i hipokampie po prawej stronie oraz w robaku mózgdzku, przy czym zmiany te nie różniły się między osobami z insulinoopornością oraz zdrowymi. U osób z insulinoopornością pobudzenie metabolizmu glukozy, mierzone za pomocą parametru CMRglc (*cerebral metabolic rate for glucose*), jest o ponad połowę mniejsze niż w stanach fizjologicznych.

Insulinooporność wiąże się zatem z upośledzoną odpowiedzią na insulinę w ośrodkach głodu i sytości, natomiast pozostaje niezmienną i prawidłowo hamuje lęk i stan czuwania. Z kolei w badaniu fMRI doustne podanie glukozy powodowało aktywację tych samych obszarów mózgu. Zatem rozbieżność między odpowiedzią na wydzielanie insuliny po przyjęciu posiłku a zaspokojeniem ośrodków układu nerwowego może wskazywać na związek insulinooporności z otyłością [32].

Z kolei badania [33] metabolizmu glukozy w mózgu, przeprowadzone z wykorzystaniem PET i FDG u osób insulinoopornych oraz insulinoopornych, wykazały istotne różnice. Podanie egzogennej insuliny, po wyhamowaniu somatostatyną jej endogennej produkcji, powoduje ponad 4-krotny wzrost wychwyty glukozy w mózgach osób insulinoopornych w porównaniu z grupą pacjentów insulinoopornych. Zastosowanie mapowania pozwoliło na określenie obszarów mózgu, na które insulina wpływała najsilniej. Znalazły się wśród nich:

- brzuszna część prądkowia, która jest zaangażowana w dostarczanie bodźców związanych z nagradzaniem, motywacją, zachowaniami związanymi z apetytem i przyjmowaniem posiłków oraz



Rycina 1. Ośrodkowa regulacja przyjmowania posiłków

- przednia część zakrętu obręczy, której rola polega na odbieraniu bodźców z wnętrza organizmu i pobudzenie układu współczulnego.

Wyniki tego badania pozwoliły na wykrycie znaczenia insuliny dla wychwytu glukozy w mózgu, szczególnie w obszarach związanych z przyjmowaniem pokarmów i apetytem, wskazując na mózgową insulinooporność jako przyszły cel leczenia.

Poznanie koordynującej roli układu nerwowego w utrzymaniu homeostazy energetycznej może pomóc zrozumieć mechanizmy prowadzące do otyłości i jej następstw. Jak dotąd, nie poznano w pełni zależności między mechanizmami zaangażowanymi w fizjologiczne uczucie głodu. Badanie za pomocą neuroobrazowania zjawisk związanych z głodem, sytością oraz odpowiedzią na przyjęcie posiłku umożliwi identyfikację struktur biorących udział w powstawaniu tych odczuć.

Podstawowa aktywność podwzgórza (ryc. 1) w wyzwaniu i przetwarzaniu sygnałów związanych z bodźcami pokarmowymi może być modyfikowana przez wpływ innych obszarów mózgu. Wśród nich istotną rolę odgrywa kora wyspy, która odbiera bodźce trzewne, oraz kora przedczołowa odpowiedzialna za hamowanie skłonności do niekorzystnych zachowań.

W badaniach przeprowadzonych po raz pierwszy przez Tataranniego i wsp. [34] z zastosowaniem PET wykazano w okresie głodu zwiększenie regionalnego mózgowego przepływu krwi (rCBF, *region cerebral blood flow*) w okolicy podwzgórza, kory wyspy, układzie limbicznym, wzgórzu, przedklinu, jądrze ogoniastym, skorupie i mózdzku. Natomiast stan sytości wiązał się z aktywacją brzuszno-przyśrodkowej i grzbietowo-bocznej okolicy kory przedczołowej i płacika ciemieniowego dolnego. Zmiany stężenia insuliny w osoczu, w odpowiedzi na

przyjęcie posiłku, korelują odwrotnie z rCBF w korze wyspy i oczodołowo-czołowej. Ze stanem sytości u otyłych kobiet wiąże się natomiast bardziej nasilone, w porównaniu z kobietami szczupłymi, zwiększenie rCBF w brzusznych obszarach kory przedczołowej, a także jego istotne zmniejszenie w okolicy paralimbicznej i korze skroniowej. Obserwacja ta wskazuje zatem na okolicę paralimbiczną jako na obszar uczestniczący w ośrodkowych mechanizmach pobudzających apetyt. Sugeruje się, że aktywność okolicy okołolimbicznej modyfikowana jest przez sprzężenia zwrotne z korą przedczołową.

Stumwoll i wsp. [35] zastosowali badanie fMRI do oceny wpływu wzrokowych bodźców związanych z pożywieniem na aktywność OUN u zdrowych, szczupłych osób. Bodźce te prowadziły do aktywacji kory mózgowej oczodołowo-czołowej po lewej stronie oraz obustronnie kory wyspy i wieczka. Układ limbiczny i obszar paralimbiczny są zaangażowane w analizę bodźców wzrokowych związanych z pożywieniem, zarówno w stanach głodu, jak i sytości.

Dla związku między insulinoopornością a regulacją przyjmowania pokarmów istotne znaczenie mają dane doświadczalne i kliniczne wskazujące na wpływ insuliny na pamięć i uczenie. Insulina pobudza pamięć wzrokową przez aktywujący wpływ na zakręty wrzecionowate w obu półkulach [35].

Wpływ insuliny na OUN, potencjalnie związany z funkcjami poznawczymi, obejmuje:

- wiązanie z synaptycznymi receptorami w obrębie hipokampa;
- zwiększenie wykorzystania glukozy w hipokampie;
- zwiększenie stężenia neuroprzebieżników (noradrenaliny, dopaminy);
- modulowanie potencjałów błonowych i długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP, *long-term synaptic potentiation*);
- poprawę pamięci.

Stany przedcukrzycowe związane z przewlekłą hiperinsulinemią powodują:

- zmniejszenie skuteczności wpływu insuliny na metabolizm glukozy i wydzielanie neuroprzebieżników;
- zmniejszenie mózgowego wychwytu insuliny;
- nasilenie obwodowego zapalenia;
- nasilenie reakcji zapalnej w obrębie OUN (?).

Udział insuliny w rozwoju AD sugeruje się na podstawie obserwacji związków insulinooporności i procesu zapalnego z zaburzeniami pamięci, osłabieniem mózgowego wiązania insuliny i ekspresji genu dla insuliny w mózgu osób z AD i zmniej-

szeniem u nich stężenia insuliny w płynie mózgowo-rdzeniowym. W płytkach starczych u pacjentów z AD stwierdza się obecność agregatów peptydu podobnego do amyliny (IAPP, *islet amyloid polypeptide*). Insulina stymuluje uwalnianie wewnątrzkomórkowego β -amyloidu z neuronów oraz reguluje jego degradację, wpływając na ekspresję i aktywność IDE. Jednak efekt insuliny zależy od wieku, co wykazano, oceniając wzrost stężenia β -amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym po jej dożylnym podaniu. Zastosowanie insuliny powodowało także w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrost stężeń interleukiny 1α , interleukiny 1β , interleukiny 6, TNF oraz F2-izoprostanu, który jest wykładnikiem peroksydacji lipidów.

Powyższe obserwacje wskazują na związek hiperinsulinemii z zaburzeniami obserwowanymi w przebiegu AD. Istotą poznania mechanizmów leżących u podstaw insulinooporności, patologii związanej z β -amyloidem oraz zaburzeń funkcji poznawczych jest poszukiwanie nowych możliwości terapeutycznych.

Tiazolidinediony stanowią grupę leków, które mogą przynieść korzyści w leczeniu zaburzeń czynności poznawczych, zarówno przez swoje bezpośrednie, jak i pośrednie działanie. Leki z tej grupy poprawiają działanie insuliny i metabolizm glukozy, obniżają stężenie krążącej insuliny i wolnych kwasów tłuszczowych, ograniczają proces zapalny i poprawiają czynność mitochondriów.

W badaniach klinicznych, w których oceniano pioglitazon i nateglinid u osób z upośledzoną tolerancją glukozy lub z cukrzycą typu 2, badano wskaźnik insulinooporności (HOMA) oraz pamięć (test *Story Recall Score*). Pioglitazon i nateglinid powodowały obniżenie wskaźnika HOMA oraz poprawiały pamięć, zmniejszając ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności poznawczych [36].

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują na związek między zaburzeniami metabolizmu glukozy a upośledzeniem funkcji poznawczych. Z tego powodu podjęto badanie oceniające wskaźnik metabolizmu glukozy CMRglc, w których wykorzystano PET z zastosowaniem [F-18]FDG u zdrowych osób w podeszłym wieku oraz z insulinoopornością. Do obu grup badanych włączano osoby o porównywalnym wykształceniu, wieku, ogólnym stanie zdrowia i funkcjach poznawczych. Badanie PET przeprowadzone w spoczynku u osób z insulinoopornością wykazało zmniejszenie wskaźnika CMRglc obustronnie w tylnej części płatów ciemieniowych i w okolicach asocjacyjnych lewego płata skroniowego. Wyniki te wskazują na

związek między obwodową insulinoopornością i upośledzeniem metabolizmu glukozy w obszarach mózgu, w których zaburzenia przemiany materii obserwowano u osób z AD. Są one dodatkowym wsparciem hipotezy sugerującej znaczenie zaburzeń metabolizmu glukozy i roli insuliny w rozwoju zwyrodnienia układu nerwowego, szczególnie związanego z AD [37].

Dla praktyki klinicznej istotne jest określenie cech insulinooporności u osób z upośledzeniem funkcji poznawczych o charakterze podkorowym. Obejmują one:

- podwyższone stężenie insuliny na czczo;
- podwyższony wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*);
- obniżony wskaźnik wrażliwości na insulinę (QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*) [38].

Niewątpliwym wpływem zaburzeń przemiany węglowodanów na układ nerwowy powinien być przyczynkiem do rozważenia postępowania modyfikującego te zaburzenia w grupach chorych obciążonych najwyższym ryzykiem powikłań.

Postępowanie dietetyczne i perspektywy leczenia zaburzeń metabolicznych

Postępowanie dietetyczne

Modyfikacja diety jest najistotniejszym i niezbędnym sposobem postępowania w stanach przedcukrzycowych, cukrzycy, nadwadze i otyłości.

Zaobserwowano, że dieta wysokobiałkowa, stosowana w warunkach *ad libitum*, zaspokaja głód i prowadzi do zmniejszenia masy ciała bardziej niż dieta wysokowęglowodanowa. Dieta z zawartością tłuszczów równą 30% zapotrzebowania energetycznego skojarzona z wysoką zawartością białka (25% zapotrzebowania kalorycznego) powodowała znacznie większą redukcję masy ciała niż dieta ze standardową zawartością białka (12% zapotrzebowania kalorycznego). Po 6 miesiącach jej stosowania uzyskiwano zmniejszenie masy ciała o 9,4 kg, natomiast dieta ze standardową zawartością białka prowadziła do zmniejszenia masy ciała o 5,9 kg. Ponadto po roku stosowania powyższej diety wykazano ograniczenie ilości tłuszczu trzewnego. Zwiększenie w diecie proporcji białka do węglowodanów powoduje, niezależnie od zmniejszenia masy ciała, wzrost wrażliwości na insulinę. Jako mechanizm korzystnego wpływu zwiększenia udziału białka w diecie proponowane jest nasilenie wątrobowej glukoneogenezy. Na podstawie powyższych obserwacji osobom z otyłością suge-

ruje się zwiększenie udziału białka w diecie z 10–20% do 20–30% zapotrzebowania kalorycznego z jednoczesnym ograniczeniem tłuszczu i węglowodanów. W przypadku utrzymania udziału tłuszczów w diecie na poziomie 30% pozostaje jeszcze 40–50% dla węglowodanów. W praktyce oznacza to zastąpienie:

- węglowodanów z napojów przez mleko niskotłuszczowe;
- tłustego mięsa i nabiału przez ich odpowiedniki o niskiej zawartości tłuszczu oraz
- jasnego pieczywa i makaronów przez chude mięso, jednocześnie bez zmniejszania ilości spożywanych owoców, jarzyn i pieczywa pełnoziarnistego [39].

Białko zawarte w diecie korzystnie wpływa na wydzielanie insuliny i całodobową kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Z tego powodu zwiększenie zawartości białka w diecie umożliwia utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz stanowi istotny element postępowania w zespole metabolicznym [40].

Zastosowanie przez 2 tygodnie diety zawierającej proporcje między podstawowymi składnikami — węglowodany:tłuszcze:białko — równe 55:35:10 istotnie obniża wskaźnik insulinooporności HOMA, glikemię, stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu, cholesterolu frakcji LDL i ox-LDL. Zaobserwowano zmniejszenie w osoczu stężenia markerów zaburzonej czynności śródbłonna — VCAM-1 i E-selektyny oraz zwiększenie wykładników nasilonej produkcji NO. Ponadto stwierdzono obniżenie w osoczu stężenia interleukiny 2.

Korzystny wpływ zmodyfikowanej diety na wrażliwość na insulinę, lipidy osocza, czynność śródbłonna i markery zapalenia był niezależny od masy ciała i BMI, które pozostawały niezmiennymi w badanej grupie młodych mężczyzn bez otyłości [41].

Modyfikacja diety polega na zastąpieniu części węglowodanów wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi i białkiem. Korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie omega 6, polega na obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL i zwiększenia cholesterolu frakcji HDL. Ponadto wykazano, że nienasycone tłuszcze obniżają ciśnienie tętnicze i glikemię oraz zwiększają wrażliwość na insulinę. W badaniu z zastosowaniem diety DASH (*dietary approaches to stop hypertension*) podawano posiłki bogate w warzywa, orzechy, owoce oraz niskotłuszczowy nabiał, z jednoczesnym ograniczeniem mięs oraz napojów i deserów zawierających cukier. Zawartość tłuszczów

w tej diecie wynosiła 27%, a węglowodanów — 58% zapotrzebowania kalorycznego. Po jej zastosowaniu zaobserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego oraz stężeń cholesterolu frakcji LDL i HDL przy niezmiennym stężeniu triglicerydów. Z kolei w badaniu *OmniHeart* ograniczono zawartość węglowodanów, zwiększając udział białka i nienasyconych tłuszczów. Osiągnięto dzięki temu obniżenie ciśnienia tętniczego, stężeń cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. Zwiększenie zawartości białka w diecie kosztem węglowodanów wpływa korzystniej na stężenie triglicerydów, ale jednocześnie obniża stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dieta z większą zawartością węglowodanów (DASH) zmniejsza ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego o 20%, natomiast dieta bogatobiałkowa lub zawierająca tłuszcze nienasycone obniża to ryzyko o 30% [42].

Obok postępowania dietetycznego pojawiły się nowe możliwości farmakologicznego leczenia zaburzeń metabolicznych oparte na zastosowaniu blokerów receptorów kannabinoidowych.

Blokery receptorów kannabinoidowych

Układ endokannabinoidów obejmuje następujące elementy zaangażowane w regulację homeostazy energetycznej:

- ligandy — anandamid i 2-arachidonoilo-glicerol;
- receptory — CB1 i CB2;
- enzymy katalizujące produkcję endokannabinoidów;
- enzymy katalizujące rozkład endokannabinoidów.

Receptory CB1 w OUN występują w: układzie mezolimbicznym, bocznej części podwzgórza, jądrze przykomorowym i jądrze łukowatym. Ich pobudzenie powoduje zwiększenie motywacji do przyjmowania pokarmów.

Natomiast w narządach obwodowych układ endokannabinoidów jest zaangażowany w kontrolę procesów metabolicznych.

W tkance tłuszczowej pobudzenie receptorów CB1 prowadzi do nasilenia lipogenezy, głównie w wyniku zwiększenia aktywności lipazy lipoproteinowej, natomiast ograniczenie β -oksydacji kwasów tłuszczowych jest następstwem zmniejszenia aktywności kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenozyliny (AMP, *adenosine monophosphate*).

Receptory CB1 występują również w zwojach nerwowych **przewodu pokarmowego**, a ich ekspresja wzrasta w wyniku głodzenia i zmniejsza

się po ponownym przyjęciu posiłku. Zaobserwowano, że cholecystokina nasila te zjawiska, co wskazuje na udział tego peptydu w przekazywaniu sygnałów w układzie endokannabinoidów.

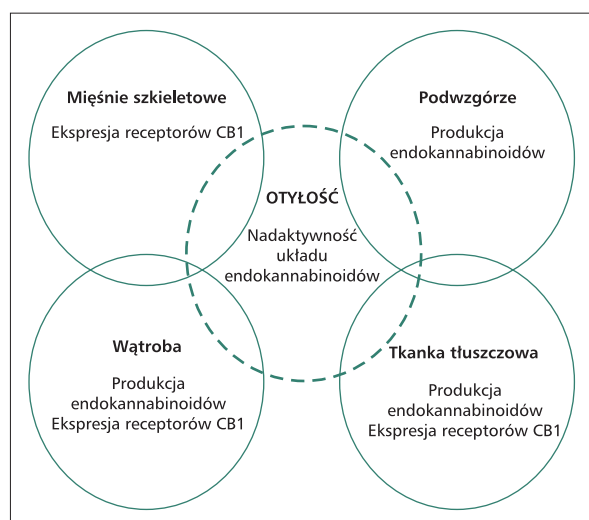
Obecność receptorów CB1 wykazano także w **mięśniach szkieletowych**, gdzie ich ekspresja nasila się w przebiegu otyłości.

Długotrwałe stosowanie diety bogatotłuszczowej zwiększa ekspresję receptorów CB1 w **wątrobie**. Ich pobudzenie zwiększa ekspresję genów kodujących produkcję białek zaangażowanych w lipogenezę. Nasilenie tego procesu stwarza warunki sprzyjające stłuszczeniu wątroby.

W wewnątrzwydzielniczej części **trzustki** występują zarówno receptory CB1, jak i CB2. Jednak ich dystrybucja różni się, ponieważ receptory CB1 występują w komórkach α , a receptory CB2 — zarówno w komórkach α , jak i w komórkach β . Endokannabinoidy powodują zmniejszenie wydzielania insuliny przez mechanizm zależny od jonów wapnia.

Wyniki licznych badań wskazują na podwyższone stężenie obwodowych endokannabinoidów w takich stanach zaburzonej równowagi energetycznej, jak otyłość brzuszna, dyslipidemia czy hiperlikemia. Dochodzi wówczas do zaburzeń na poziomie OUN oraz tkanek obwodowych (ryc. 2).

Podstawą działania antagonistów receptorów CB1 jest oddziaływanie na, wspomniane wyżej, mechanizmy nadaktywności układu endokannabinoidów (ryc. 3).



Rycina 2. Nadaktywność układu endokannabinoidów w przebiegu otyłości

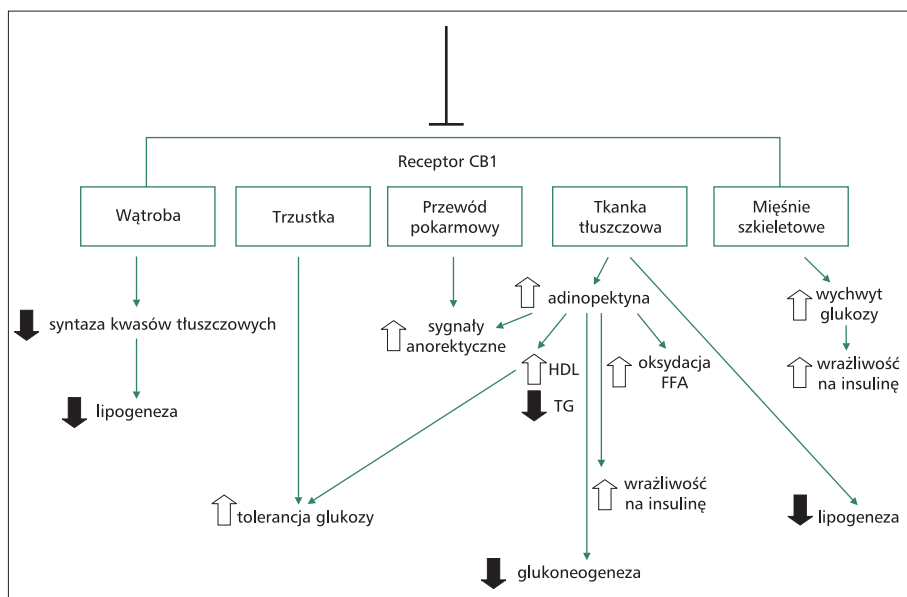
Jak dotąd, zakończono 4 badania kliniczne z zastosowaniem blokera receptorów CB1 — **rimonabantu** u osób z nadwagą lub otyłością (RIO-North America, RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-Diabetes) oraz jedno badanie u chorych na cukrzycę typu 2 (SERENADE).

Do badania RIO-North America włączono osoby z BMI większym lub równym 30 kg/m² bez chorób towarzyszących lub osoby z BMI ponad 27 kg/m² z nadciśnieniem tętniczym i/lub dyslipidemią. Przez 2 lata obserwowano 3045 pacjentów otrzymujących rimonabant w dawce 5 lub 20 mg albo placebo. Zaobserwowano korzystny wpływ rimonabantu na masę ciała (zmniejszenie o 6,3 kg), obwód talii (zmniejszenie o 6,1 cm), stężenie cholesterolu frakcji HDL (wzrost o 12,6%) oraz stężenie triglicerydów (zmniejszenie o 5,3%) [43].

Badanie w 6 krajach europejskich (Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Szwecja) i Stanach Zjednoczonych prowadzono przez 2 lata u osób (n = 1508) z BMI większym lub równym 30 kg/m² bez chorób towarzyszących lub BMI przekraczającym 27 kg/m² z nadciśnieniem tętniczym i/lub dyslipidemią. Zastosowano substancję aktywną (rimonabant) w dawce 20 mg. W wyniku jej podawania uzyskano zmniejszenie masy ciała o 6,6 kg, zmniejszenie obwodu talii o 6,5 cm, zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 22,3% oraz obniżenie stężenia triglicerydów o 6,8% [44].

W badaniu RIO-Lipids uczestniczyło 1036 osób z Australii, Kanady, Finlandii, Włoch, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii i Stanów Zjednoczonych. Analizowano skuteczność zastosowania rimonabantu w dawce 5 i 20 mg u osób z BMI 27–40 kg/m² oraz nieleczoną dyslipidemią (stężenie triglicerydów 1,69–7,9 mmol/l oraz stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu frakcji HDL > 4,5 u kobiet i > 5 u mężczyzn). Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała (o 6,9 kg) i obwodu talii (o 7,1 cm), zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 19,1%) oraz obniżenie stężenia triglicerydów (o 12,6%) [45].

Badanie RIO-Diabetes przeprowadzono w Argentynie, Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Niemczech, Holandii, Polsce, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych u 1047 chorych z BMI 27–40 kg/m² i cukrzycą typu 2 poddanych monoterapii (biguanidy lub pochodne sulfonilomocznika). W kryteriach włączenia uwzględniono również stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) (6,5–10%) oraz glikemię na czczo (5,5–15 mmol/l). Rimonabant w dawce 20 mg powodował zmniejszenie masy ciała o 5,3 kg i obwodu talii o 5,4 cm,



Rycina 3. Metaboliczne następstwa zahamowania receptorów CB1; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; FFA (*free fatty acid*) — wolne kwasy tłuszczowe; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

stężenia HbA_{1c} o 0,6%, zwiększenie cholesterolu frakcji HDL o 15,4% i obniżenie stężenia triglicerydów o 9,1%.

Zaobserwowano, że zmniejszenie wartości HbA_{1c} w wyniku działania rimonabantu 2-krotnie przekraczało efekt związany jedynie z redukcją masy ciała, co wskazuje na korzystny wpływ leku na kontrolę glikemii [46].

U 281 chorych na cukrzycę typu 2, rozpoznaną w ciągu co najmniej 2 miesięcy, ale nie dawniej niż 3 lata przed rozpoczęciem badania, zastosowano rimonabant w dawce 20 mg lub placebo. Chorzy włączeni do badania nie byli wcześniej poddani terapii lekami hipoglikemizującymi, a wymagana wartość HbA_{1c} wynosiła 7–10%. U osób leczonych substancją aktywną przez 6 miesięcy uzyskano zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o 0,8%, masy ciała o 6,7 kg, obwodu talii o 6 cm, zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 10% oraz obniżenie stężenia triglicerydów o 16%. Wykazano zatem, że rimonabant poprawia kontrolę glikemii (u chorych z wyjściowym odsetkiem HbA_{1c} > 8,5% osiągnęto nawet jego zmniejszenie o 1,9%), wpływając jednocześnie korzystnie na pozostałe czynniki ryzyka chorób układu krążenia [47].

Rimonabant jest zarejestrowany w Europie jako lek wspomagający, stosowany oprócz diety i wysiłku fizycznego w leczeniu otyłości i nadwagi. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują na potencjalne korzyści z zastoso-

owania rimonabantu w cukrzycy typu 2 i zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Natomiast ostatnie obserwacje, wskazujące na nasilenie objawów depresji chorych leczonych rimonabantem, spowodowały jego wycofanie przez *Food and Drug Administration* (FDA) w Stanach Zjednoczonych oraz ograniczenie jego stosowania w Europie u osób poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi [48].

Podsumowując, należy podkreślić, że monitorowanie i poprawa tolerancji glukozy oraz wczesne rozpoznawanie zarówno cukrzycy, stanów przedcukrzycowych, jak i zespołu metabolicznego ma istotne znaczenie kliniczne u osób z chorobami układu nerwowego oraz w profilaktyce tych schorzeń.

PIŚMIENNICTWO

1. Marx N. Markers of endothelial function. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
2. Sourij H., Schmöler I., Dittrich P. i wsp. Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the HOMA-model and the short insulin tolerance test. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
3. Alvarado-Vasquez N., Zapata E., Masso F. i wsp. Endothelial cells from newborns with a strong family history of type 2 diabetes showed a deficient synthesis of NO and ROS in high glucose concentrations. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
4. Gonzalez-Sanchez J.L., Martinez-Larrad M.T., Zabena C. i wsp. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism/haplotypes are associated with metabolic syndrome. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
5. de Souza J., Vindis C., Chantepie S. i wsp. Small HDL particles exert potent protection of human endothelial cells against apoptosis: relevance to

- metabolic syndrome. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
6. Peila R., Rodriguez B.-L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu — Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256–1262.
 7. Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S. i wsp. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 545–551.
 8. Sparks D.L. Coronary artery disease, hypertension, apoE, and cholesterol: a link to Alzheimer’s disease? *Ann. NY Acad. Sci.* 1997; 826: 128–146.
 9. Schnaider-Beerl M., Silverman J.M., Davis K.L. i wsp. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer’s disease neuropathology. *J. Gerontol. Ser. A.* 2005; 60: 471–475.
 10. Lovestone S., Reynolds C.H. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997; 78: 309–324.
 11. Wehl C.C., Ghadge G.D., Miller R.J. Mutant presenilin-1 induces apoptosis and downregulates Akt/PKB. *J. Neurosci.* 1999; 19: 5360–5369.
 12. Liao H., Li Y., Brautigan D.L. Protein phosphatase 1 is targeted to microtubules by the microtubule-associated protein *tau*. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 21901–2198.
 13. Zhao L., Teter B., Morihara T. i wsp. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer’s disease intervention. *J. Neurosci.* 2004; 24: 11120–11126.
 14. Liolitsa D., Powell J., Lovestone S. Genetic variability in the insulin signaling pathway may contribute to the risk of late onset Alzheimer’s disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 261–266.
 15. Ramasamy R., Vannucci S.J., Du Yan S.S. i wsp. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15: 16R–28R.
 16. Schmidt A.M., Hori O., Chen J. i wsp. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1): a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1395–1403.
 17. Cipollone F., Iezzi A., Fazio M. i wsp. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation* 2003; 108: 1070–1077.
 18. Dei R., Takeda A., Niwa H. i wsp. Lipid peroxidation and advanced glycation endproducts in the brain in normal aging and in Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol.* 2002; 104: 113–122.
 19. Bar K.J., Franke S., Wenda B. i wsp. Pentosidine and N (epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 333–338.
 20. Woltjer R.L., Maezawa I., Ou J.J. i wsp. Advanced glycation endproduct precursor alters intracellular amyloid-beta/A beta PP carboxyterminal fragment aggregation and cytotoxicity. *J. Alzheimer’s Dis.* 2003; 5: 467–476.
 21. Luth H.-J., Ogunlade V., Kuhla B. i wsp. Age- and stage-dependent accumulation of advanced glycation end products in intracellular deposits in normal and Alzheimer’s disease brains. *Cerebral. Cortex* 2005; 15: 211–220.
 22. Sasaki N., Fukatsu R., Tsuzuki K. i wsp. Advanced glycation end products in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative diseases. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 1149–1155.
 23. Gasparini L., Gouras G.K., Wang R. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Neurosci.* 2001; 21: 2561–2570.
 24. Takadera T., Sakura N., Mohri T. Toxic effect of a beta-amyloid peptide (beta 22–35) on the hippocampal neuron and its prevention. *Neurosci. Lett.* 1993; 161: 41–44.
 25. Mustafa A., Lannfelt L., Lilius L. Decreased plasma insulin-like growth factor-I level in familial Alzheimer’s disease patients carrying the Swedish APP 670/671 mutation. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 446–451.
 26. Kulstad J.J., Green P.S., Cook D.G. i wsp. Differential modulation of plasma beta-amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 1506–1510.
 27. Freude S., Plum L., Schnitker J. i wsp. Peripheral hiperinsulinemia promotes *tau* phosphorylation *in vivo*. *Diabetes* 2005; 54: 3343–3348.
 28. Schubert M., Brazil D.P., Burks D.J. i wsp. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J. Neurosci.* 2003; 23: 7084–7092.
 29. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G. i wsp. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 795–800.
 30. Schubert M., Gautam D., Surjo D. i wsp. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *PNAS* 2004; 101: 3100–3105.
 31. Fishel M.A., Watson G.S., Montine T.J. i wsp. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1539–1544.
 32. Amiel S.A. Regional brain insulin resistance in metabolic syndrome. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 33. Anthony K., Bingham E., Dunn J. i wsp. Altered brain glucose uptake in insulin resistance syndrome: a mechanism for cognitive impairment and abnormal feeding behaviour? 1st International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Berlin 13–16 April, 2005.
 34. Tataranni P.A., Gautier J.F., Chen K. i wsp. Neuroanatomical correlates of hunger and satiety in humans using positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 4569–4574.
 35. Stumvoll M. Neuroimaging of hunger. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 36. Craft S. Insulinresistance syndrome and dementia: mechanisms across the dysglycemic spectrum. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 37. Baker L., Minoshima S., Cross D., Belongia D., Watson S., Craft S. Cerebral glucose metabolism at rest and during a list learning test differs for insulin resistant and healthy older adults. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 38. Geroldi C., Frisoni G.B., Paolisso G. i wsp. Insulin resistance in cognitive impairment. The InCHIANTI Study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1067–1072.
 39. Astrup A. High protein diets regulate metabolism. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 40. Saris W.H. How important is the macronutrient composition of the diet in the development of obesity and metabolic syndrome? 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 41. Kram P.J., Dlouhy P., Smejkalova V. i wsp. 2-week optimal caloric intake impacts markers of insulin resistance, oxidation stress, endothelial dysfunction and inflammation. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 42. Sachs F.M. Amount of lipids to prevent metabolic syndrome. 2nd International Congress on „Prediabetes” and the metabolic syndrome. Barcelona, 25–28 April 2007.
 43. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M. i wsp. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled study. *JAMA* 2006; 295: 761–775.
 44. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. i wsp. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1369–1397.
 45. Despres J.-P., Golay A., Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *NEJM* 2005; 353: 2121–2134.
 46. Scheen A.J., Finer N., Hollander P. i wsp. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660–1672.
 47. Iranmanesh A. SERENADE: rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Diab. Med.* 2006; 23 (supl. 4): 230.
 48. De Kloet A.D., Woods S.C. Endocannabinoids and their receptors as targets for obesity therapy. *Endocrinology* ahead of print April 16, 2009 as doi:10.1210/en.2009-0046.