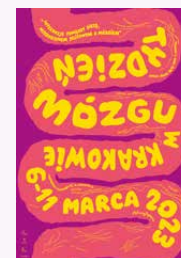


CHOROBA ALZHEIMERA JAKO EFEKT NIEZDROWEJ DIETY: ROLA INSULINOOPORNOŚCI MÓZGU

Alzheimer's disease as an effect of an unhealthy diet: the role of brain insulin resistance



Doskonała Nauka

Justyna Domańska, Anna Mietelska-Porowska, Urszula Wojda (Warszawa)

Streszczenie

Choroba Alzheimer'a (Alzheimer's disease, AD) to proces nieodwracalnej degeneracji i utraty neuronów mózgu, stanowiący najpowszechniejszą przyczynę demencji u osób w podeszłym wieku. AD przez wiele lat rozwija się bezobjawowo, a jej złożone przyczyny nie są w pełni wyjaśnione. Dlatego wciąż brak skutecznych metod leczenia tej choroby. Dostępne są jedynie leki objawowe. Badania nad AD tradycyjnie skupiały się na zaburzeniach neuropatologicznych mózgu, głównie na patogennej roli złogów peptydu zwanego amyloidem- β ($A\beta$), znanych jako płytki starcze oraz agregatów białka tau (splątki neurofibrylarne). Obecnie ugruntowuje się jednak pogląd, że dysfunkcje metaboliczne całego organizmu są istotnym, wczesnym czynnikiem ryzyka rozwoju AD. Zaburzenia metabolizmu mogą być pochodną stylu życia, w tym złej diety, takiej jak dieta typu zachodniego. Dieta ta charakteryzuje się spożywaniem produktów wysoko przetworzonych, bogatych w cukry proste i tłuszcze nasycone. Wyniki badań u ludzi i zwierząt laboratoryjnych, w tym badania naszego zespołu wskazują, że dieta typu zachodniego może nie tylko przyspieszać i nasilać rozwój zmian charakterystycznych dla AD, ale nawet je indukować. Zła dieta może doprowadzić do wystąpienia w organizmie zespołu metabolicznego, obejmującego między innymi przewlekłą hiperglikemię, hiperinsulinemię, hipercholesterolemię i dysfunkcję wątroby. Konsekwencją złej diety jest także zaburzenie mikrobiomu jelit (dysbioza jelit), otyłość i stan zapalny w tkance tłuszczowej, które z czasem prowadzą do ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Ogólnoustrojowy stan zapalny osłabia barierę krew-mózg i skutkuje rozwojem stanu zapalnego w mózgu, insulinooporności i powstaniem agregatów $A\beta$ i białka tau. Zmiany te prowadzą w końcu do degeneracji neuronów i utraty pamięci. W niniejszym artykule przyjrzymy się szczególnie wpływowi diety zachodniej na jeden ze szlaków sygnalizacji insuliny w mózgu, który może uruchamiać mechanizmy molekularne prowadzące do powstawania zmian neuropatologicznych charakterystycznych dla AD. Znajomość tych procesów daje nadzieję na opracowanie diety odpowiedniej dla profilaktyki AD, a także wspierającej terapię tej choroby.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a process of irreversible degeneration and loss of brain neurons, which is the most common cause of dementia in the elderly. AD develops asymptotically for many years, and its complex causes are not fully understood. Therefore, there is still no effective treatment for this disease. Only symptomatic drugs are available. Research on AD has traditionally focused on neuropathological disorders of the brain, mainly the pathogenic role of deposits of a peptide called amyloid- β ($A\beta$), known as senile plaques, and of tau protein aggregates (neurofibrillary tangles). However, there is now a growing consensus that whole-body

metabolic dysfunction is an important early risk factor for the development of AD. Metabolism disorders can be a derivative of lifestyle, including a poor diet, such as the Western-style diet. This diet is characterized by the consumption of highly processed products, rich in simple sugars and saturated fats. The results of studies in humans and laboratory animals, including those of our team, indicate that the Western diet can not only accelerate and intensify the development of changes characteristic of AD, but even induce them. A poor diet can lead to metabolic syndrome, including chronic hyperglycemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia and liver dysfunction. The consequence of a poor diet is also the disruption of the gut microbiome (gut dysbiosis), obesity and inflammation in adipose tissue, which over time lead to low-grade systemic inflammation. Systemic inflammation weakens the blood-brain barrier and in the brain it causes the development of inflammation, insulin resistance and aggregates of A β and tau proteins. These changes eventually lead to neuronal degeneration and memory loss. In this article, we will look specifically at the influence of the Western diet on the insulin signaling pathways in the brain that may trigger the molecular mechanisms leading to the neuropathological changes characteristic of AD. Knowledge of these processes gives hope for the development of a diet suitable for the prevention of AD, as well as supporting the therapy of this disease.

Choroba Alzheimera (AD)

AD jest schorzeniem postępującym z wiekiem, charakteryzującym się upośledzeniem funkcji poznawczych i zaburzeniami pamięci. Choroba ta po raz pierwszy została opisana w 1907 r. przez lekarza psychiatry Aloisa Alzheimera i jest uważana za najczęstszą przyczynę demencji (50–60% wszystkich przypadków demencji) [22]. Obecnie na całym świecie żyje około 50 milionów pacjentów cierpiących na AD. Ze względu na postępujące starzenie się społeczeństwa i wzrost populacji ludzi w podeszłym wieku przewiduje się, że do 2050 roku liczba ta wzrośnie do około 150 milionów, powodując największy kryzys zdrowotny świata. AD stanowi poważny globalny problem, zarówno ze względów medycznych, jak i ekonomicznych. Obecnie AD diagnozuje się u 5-10% osób powyżej 65. roku życia i u prawie połowy populacji powyżej 80. roku życia [6]. Charakterystycznymi zmianami neuropatologicznymi, identyfikowanymi w mózgach pacjentów z AD, zarówno w pośmiertnej analizie mikroskopowej, jak i przyżyciowo z zastosowaniem nowoczesnych metod neuroobrazowania, jest obecność w przestrzeni międzykomórkowej mózgu tzw. płytek starczych, zbudowanych z krótkich fragmentów peptydu amyloidu β (A β) oraz występujących w neuronach tzw. splotów neurofibrilarnych (NFT, ang. *Neurofibrillary tangles*), powstałych z nagromadzonego nadmiernie fosforylowanego białka tau, które prowadzi do degeneracji neuronów. Istnieją dwie formy choroby Alzheimera: rodzinna o wczesnym początku – FAD (ang. *Familial Alzheimer's Disease*), stanowiąca jedynie około 1% diagnozowanych przypadków AD oraz forma

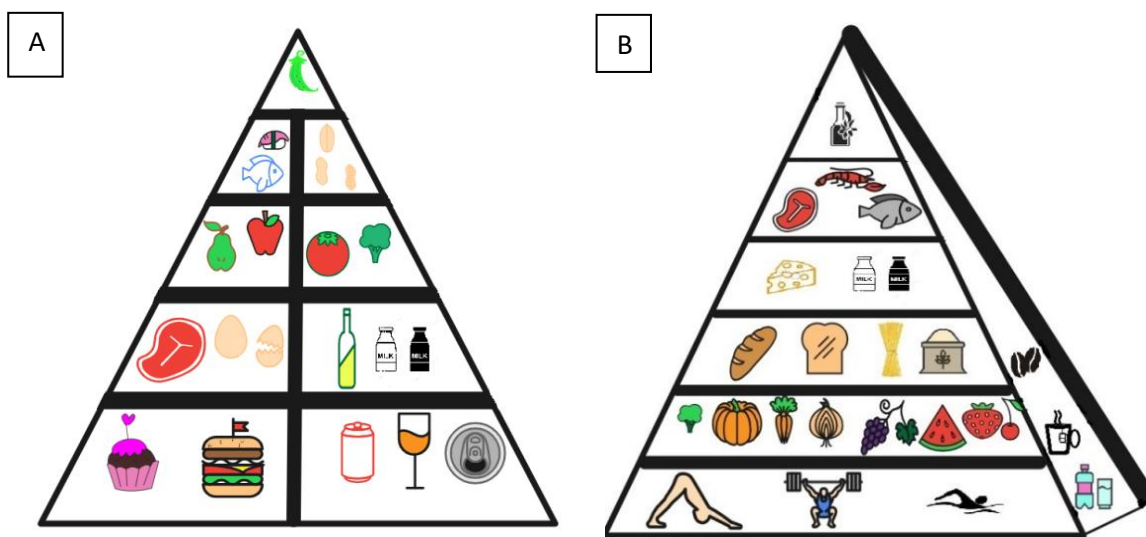
spontaniczna (sporadyczna) – SAD (ang. *Sporadic Alzheimer's Disease*), diagnozowana u przeważającej większości pacjentów (99%). Postać rodzinna FAD jest związana z dziedzicznymi zmianami w genie, w postaci mutacji w genach kodujących białko prekursorowe amyloidu (APP) oraz preseniliny 1 i 2 (PS1 i PS2). Preseniliny jako składniki enzymu zwanego sekretazą γ pełnią rolę w przetwarzaniu białka APP i powstawaniu toksycznych peptydów A β . Natomiast dominująca, sporadyczna postać choroby SAD klinicznie objawia się później niż FAD i charakteryzuje się bardzo złożoną etiologią. Do czynników ryzyka SAD należy zaliczyć czynniki środowiskowe, przebyte i/lub współistniejące choroby, infekcje, urazy głowy i inne narażenia, zarówno biologiczne, jak i chemiczne (zanieczyszczenia, metale ciężkie). Obecnie coraz więcej badań naukowych poświęca się roli tzw. modyfikowalnych czynników ryzyka SAD, takich jak czynniki związane ze stylem życia, w tym aktywności fizycznej i sposobom odżywiania. Szczególnie niebezpieczne w kontekście rozwoju SAD wydaje się stosowanie złej diety, prowadzącej do rozwoju tzw. zespołu metabolicznego. Największym „wrogiem” okazuje się zachodni model odżywiania (dieta zachodnia, ang. *Western diet*, WD), który dynamicznie rozprzestrzeniła się w świecie, zarówno w krajach rozwijających się, jak i wysoko rozwiniętych.

Dieta zachodnia (WD)

Dieta typu zachodniego jest stylem żywienia współczesnego społeczeństwa, który wywodzi się z USA, ale obecnie jest coraz powszechniejszy także w Europie. WD jest czynnikiem sprzyjającym

powstawaniu lub rozwojowi różnych chorób. Źródłem problemu wydaje się postęp cywilizacyjny, który doprowadził do włączania do diety wysoko przetworzonych produktów spożywczych, podczas gdy ludzki genom jest dostosowany ewolucyjnie do diety hominidów, czyli łowców-zbieraczy [6]. W oparciu o uniwersalne cechy diety przedprzemysłowej i przedrolnej społeczności łowców-zbieraczy można określić dietę prawidłową, przeciwdziałającą rozwojowi wielu schorzeń, a także wyjaśnić, dlaczego WD warunkuje podatność na choroby przewlekłe (Ryc. 1). W przeciwieństwie do diety łowców-zbieraczy, dieta zachodnia opiera się na żywności wysoko przetworzonej, o dużej zawartości cukrów prostych i tłuszczu nasyconych, przy obniżonej zawartości mi-

dużą zawartość ciężkostrawnego białka kazeiny może to prowadzić do niekontrolowanego wzrostu przepuszczalności jelit, dysbiozy i stanów zapalnych jelit, nietolerancji pokarmowych czy też zaburzeń w metabolizmie insuliny. Podobnie w erze łowców-zbieraczy mięso było o wiele trudniejsze do zdobycia niż w dzisiejszych czasach, a ponadto spożywane przez hominidów mięso dziko żyjących zwierząt różniło się bardzo znacząco pod względem zawartości i jakości składników odżywczych od obecnie dostępnego mięsa, pochodzącego głównie z wielkoskalowych hodowli. U zwierząt we współczesnych hodowlach często przez cały rok utrzymywana jest nadmierna ilość tkanki tłuszczowej, która następnie jest spożywana, dostarczając szkodliwych dla zdrowia nasyconych



Ryc. 1. [A] Piramida żywieniowa typowa dla diety zachodniej (WD) na podstawie artykułu Rizello i wsp., 2019. [B] Piramida zdrowego żywienia: <https://ncez.pzh.gov.pl/>

kroelementów. WD to termin odnoszący się do pewnego dosyć szerokiego spektrum proporcji cukrów, tłuszczu i białka w diecie [18, 19]. W przykładowej diecie zachodniej ponad połowa dostarczanej energii pochodzi z węglowodanów (51,8%), z tłuszczu około 32,8% oraz z białka około 15,4%. Tymczasem energia dostarczana z białka powinna stanowić 19–35%. Zalecane jest także mniejsze spożycie węglowodanów, które powinny dostarczać zaledwie 22–40% spożywanej wraz z pożywieniem energii oraz tłuszczu, które powinny dostarczać do 30% energii. Przekładając to na konkretne produkty spożywcze, w WD występują w nadmiarze rafinowane oleje, cukry rafinowane (fruktoza) i olej palmowy, tak powszechny w słodyczach, mleko i nabiał oraz tłuste czerwone mięso (Ryc. 1A). Dla porównania, podczas gdy w erze łowców-zbieraczy mleko było spożywane tylko w okresie niemowlęcym, obecnie nabiał jest spożywany powszechnie i w nadmiarze. Ze względu na

kwasów tłuszczowych [7, 30]. WD charakteryzuje się również znacząco zmniejszoną zawartością witamin i pierwiastków mineralnych dostarczanych wraz z posiłkiem, co sprzyja awitaminozom, wielu chorobom przewlekłym oraz niedożywieniu organizmu, mimo nadmiernej podaży kalorii w diecie [29, 35].

Dieta typu zachodniego (WD) stanowi istotny czynnik uruchamiający kaskadę molekularnych ścieżek obronnych organizmu przed oddziaływaniem szkodliwych składników w niej zawartych, stąd czasem bywa nazywana dietą zapalną. WD powoduje stres oksydacyjny i uruchamia szlaki sygnałowe prowadzące do wielu ogólnoustrojowych zaburzeń wewnętrznych, określanymi mianem zespołu metabolicznego. Zaburzenia te mają silny związek z utrzymującym się ogólnoustrojowym stanem zapalnym w organizmie i z czasem mogą doprowadzić do rozwoju poważniejszych schorzeń, w tym chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera.

Zespół metaboliczny (MetS)

Zespół metaboliczny jest pojęciem zdefiniowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Europejską Grupę Badań Insulinooporności (EGIR) i ekspertów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF). Termin określa współwystępowanie czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, które sprzyjają rozwojowi otyłości, chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, cukrzycy typu 2 i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, ang. non-alcoholic fatty liver disease) [39]. Typowe zaburzenia związane z zespołem metabolicznym wykrywalne na podstawie badań krwi to podwyższony poziom insuliny (hiperinsulinemia), glukozy (hiperglikemia), triglicerydów (hipertriglicerydemia) oraz złego cholesterolu (hipercholesterolemia) [18, 33]. W patogenezie zespołu metabolicznego wskazuje się na zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Obecnie miliard ludzi na świecie jest dotkniętych zespołem metabolicznym. W Stanach Zjednoczonych zdiagnozowano zespół metaboliczny u 35% dorosłych i 50% pacjentów powyżej 60. roku życia. W Europie występowanie zespołu metabolicznego szacuje się na 38% u kobiet i 41% u mężczyzn [25, 32]. Czynniki rozwoju zespołu metabolicznego to między innymi nieodpowiednia dieta, taka jak WD, zaburzenia gospodarki hormonalnej i brak aktywności fizycznej. Diagnostyka zespołu metabolicznego opiera się na określeniu objawów i wynikach badań laboratoryjnych, a leczenie skupia się na poprawie stylu życia i dostosowaniu diety.

Ze względu na nieodłączne powiązanie spożywania diety typu WD i hiperinsulinemii, która jest stanem poprzedzającym cukrzycę typu 2, istnieje potrzeba, aby szczególnie przywrócić się fizjologicznej roli i regulacji insuliny, jak i konsekwencjom metabolicznym, do jakich prowadzą zaburzenia sygnalizacji insulinowej.

Insulina i jej funkcje fizjologiczne

Insulina to główny peptydowy hormon anaboliczny produkowany w komórkach β wysp Langerhansa trzustki oraz w komórkach mózgowych [1]. Gen kodujący insulinę (*INS*) u człowieka znajduje się na chromosomie 11. Częsteczka insuliny składa się z dwóch łańcuchów peptydowych, zbudowanych odpowiednio z 21 i 30 aminokwasów, połączonych dwoma wiązaniami disiarczkowymi. Proces tworzenia insuliny polega na działaniu proteaz, takich jak konwertazy pro-hormonowe PC1/3 i PC2, które odłączają peptyd C od proinsuliny [1]. Dojrzała insulina

jest przechowywana w pęcherzykach wydzielniczych i uwalniana do krwiobiegu na drodze egzocytozy. Głównym bodźcem metabolicznym wydzielania insuliny jest wzrost poziomu glukozy we krwi. Kiedy stężenie glukozy wzrasta powyżej poziomu homeostatycznego (ok. 4,5 mmol x l⁻¹), zaczyna ona wnikać do komórek za pośrednictwem białka transportowego zwanego przenośnikiem glukozy (np. GLUT 2). Pobieranie glukozy przez komórki mięśniowe aktywuje biosyntezę glikogenu i jego akumulację w tkance. W wątrobie, mięśniach oraz tkance tłuszczowej zachodzą procesy, które mają działanie hamujące utrzymywanie się wysokiego poziomu glukozy we krwi. Podstawową rolę w tych procesach pełni prawidłowy metabolizm insuliny i nieupośledzona wrażliwość receptorów insulinowych (IR, ang. *Insulin receptor*). Insulina wzmacnia produkcję glikogenu, będąc zarazem inhibitorem procesu rozkładu glikogenu oraz syntezy glukozy w wątrobie, a także stymuluje syntezę triacylogliceroli i wydzielanie lipoprotein o małej gęstości (VLDL, ang. *Very low-density lipoprotein*). Insulina promuje również pobieranie aminokwasów, syntezę białka i jednocześnie zahamowanie rozkładu białka w mięśniach. Insulina wpływa też na proces termoregulacji poprzez aktywację kaskady reakcji prowadzącej do uwalniania ciepła z brązowej tkanki tłuszczowej [20, 36]. Insulina przenika przez barierę krew-mózg do mózgu, gdzie pełni funkcję regulatora apetytu. Insulina wykazuje również działanie troficzne na komórki glejowe i same neurony. Ponadto przypuszcza się, że insulina może również modulować funkcje poznawcze, pamięć i wpływać na nastrój. Zaburzenie sygnalizacji insulinowej oraz upośledzenie jej fizjologicznych funkcji sprzyjają chorobom neurodegeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera (AD) [36].

Szlak sygnalizacji insuliny

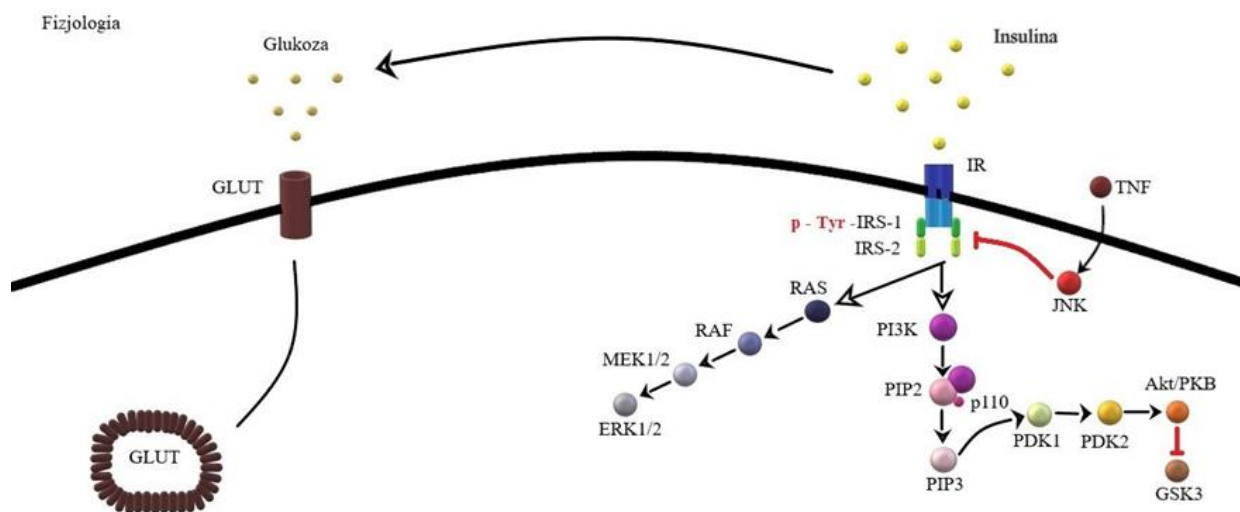
Szlak sygnalizacji insuliny w komórkach jest aktywowany po jej sekrecji. Sekrecja insuliny podlega regulacji hormonalnej, substratowej i neuronalnej. W warunkach fizjologicznych insulina jest wydzielana proporcjonalnie do wzrostu poziomu glukozy we krwi (glikemii), ale stymulatorami wydzielania insuliny mogą być również: glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), glukagon, gastryna, sekretyna, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) oraz wysokie stężenie aminokwasów, takich jak arginina i lizyna. Kiedy poziom cukru we krwi wzrasta, glukoza dostaje się do komórek β trzustki wysp Langerhansa poprzez transportery glukozy (np., GLUT2, GLUT4). W wyniku glikolizy i cyklu Krebsa wzrasta poziom energii w postaci

ATP, co prowadzi do depolaryzacji błony plazmatycznej, zamknięcia kanałów K^+ i otwarcia kanałów Ca^{2+} . Napływ jonów Ca^{2+} indukuje sekrecję insuliny z pęcherzyków wydzielniczych na drodze egzocytozy. Wydzielanie i działanie insuliny jest regulowane przez autonomiczny układ nerwowy. Przywspółczulne włókna bezpośrednio stymulują sekrecję insuliny przez receptory muskarynowe M3, które są obecne na powierzchni komórek β [10, 13].

Insulina jest rozpoznawana i przyłączana w komórkach organizmu do receptora insulinowego (IR), co skutkuje uruchomieniem szlaku sygnalizacji insuliny (Ryc. 2). IR jest heterotetrameryczną glikoproteiną błonową [1, 13], należąca do rodziny recepto-

cji szlaku kinazy białkowej B (Akt/PKB, ang. *protein kinase B*), szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami MAPK (ang. *Mitogen activated protein kinases*) oraz szlaku kinaz ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinases*) [21].

Jednym ze szlaków aktywowanych przez insulinę i odgrywającym rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 jest kaskada sygnalizacyjna związana z aktywacją kinazy białkowej B (Akt/PKB) (Ryc. 2). Receptor insuliny, jak i receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R), są głównymi receptorami aktywowującymi kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), należąca do omawianej ścieżki sygnalizacyjnej. W wyniku autofosforylacji IRS dochodzi do związa-



Ryc. 2. Główny szlak sygnalizacji insuliny z udziałem kinaz PI3K/Akt/GSK3 β ; opis szczegółowy w tekście; wg Domańska J.

rów kinaz tyrozynowych i jest zbudowany z dwóch zewnętrznych podjednostek α i dwóch wewnętrzkomórkowych podjednostek β . Insulina wiążąc się do podjednostek α inicjuje zmianę konformacyjną receptora, co prowadzi do autofosforylacji receptora na podjednostce β , aktywując tym samym kaskadę sygnalizacyjną poprzez autofosforylację reszty tyrozyny substratów dla receptora IRS-1 i IRS-2 (ang. *Insulin Receptor Substrate 1 and 2*). Dezaktywacja receptora insuliny (IR) może nastąpić w wyniku aktywności enzymatycznej fosfatazy fosfotyrozyny lub dołączenia grup fosforanowych (fosforylacji) do aminokwasów seryny i treoniny przy udziale kinaz serynowo-treoninowych. Zaburzenie sygnalizacji insulinowej może prowadzić do nagromadzenia się niewykorzystanej w procesach energetycznych glukozy. Mamy wówczas do czynienia ze stanem hiperglikemii.

W warunkach fizjologicznych przyłączenie insuliny do jej receptora prowadzi równolegle do aktywacji

szlaku kinazy białkowej B (Akt/PKB, ang. *protein kinase B*), szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami MAPK (ang. *Mitogen activated protein kinases*) oraz szlaku kinaz ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinases*) [21].
 nia i aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, ang. *Phosphoinositide 3-kinase*). PI3K jest białkiem składającym się z podjednostki katalitycznej (p110) i receptorowej (p85). Podjednostka katalityczna (p110) przekształca difosforan fosfoinozytolu (PIP2, ang. *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) w trifosforan inozytolu (PIP3, ang. *Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*). Następnie aktywowane są odpowiednio fosforozależne kinazy białkowe 1 i 2 (PDK1 i PDK2, ang. *Phosphorus-dependent protein kinases 1 i 2*), które inicjują aktywację kinazy Akt/PKB. Kinaza białkowa B należy do rodziny kinaz serynowo-treoninowych i składa się z trzech izoform (Akt1, Akt2, Akt3). Izoformy Akt podlegają różnej ekspresji w zależności od lokalizacji i typu komórki. W wyniku aktywacji, Akt działa jako regulator przeżycia komórek i proliferacji, wpływa na organizację cytoszkieletu komórkowego, reguluje metabolizm komórki oraz doprowadza do przemieszczania transporterów glukozy (np. GLUT2/4) z wnętrza komórki do błony

komórkowej i wychwyty glukozy. Ponadto kinaza Akt uczestniczy w inaktywacji kinazy syntazy glikogenu-3 (GSK3, ang. *Glycogen Synthase Kinase 3*). Szlak sygnalizacyjny PI3K/Akt/GSK3 reguluje metaboliczne skutki działania insuliny [1, 5, 10, 13, 21].

Do nieprawidłowości w sygnalizacji insulinowej dochodzi najczęściej w wyniku narastającej w organizmie reakcji zapalnej, przejawiającej się wydzielaniem cytokin prozapalnych, takich jak np. TNF α (ang. *Tumor Necrosis Factor α* , czynnik martwicy nowotworu α). Cytokiny prozapalne powodują nieprawidłowe wiązanie grupy fosforanowej w miejscu seryny substratu dla receptora insulinowego IRS. W odpowiedzi dochodzi do zahamowania aktywności kinazy białkowej B (Akt/PKB) oraz wzrostu aktywności (w warunkach fizjologicznych hamowanej) kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK3). Aktywna izoforma kinazy GSK3- β uczestniczy w procesie patologicznej fosforylacji białka tau, które jest białkiem cytoszkieleturnym i w formie fosforylowanej jest zaangażowane w procesy neurozwyrodnieniowe. Wykazano również, iż prawidłowe działanie insuliny prowadzi do zmniejszenia aktywności GSK3, przez co spada fosforylacja białka tau [40]. Nieliczne badania wskazują, że nadmierna aktywność kinazy GSK-3 może nie tylko zwiększać fosforylację białka tau, ale też może sprzyjać amyloidogennej proteolizie białka APP i powstawaniu toksycznych peptydów A β [23, 24, 28].

Insulinooporność

Insulinooporność jest definiowana jako brak wrażliwości receptorów dla insuliny na insulinę w tkankach docelowych, nawet przy jej wysokim stężeniu w organizmie pacjenta. Wyróżniamy insulinooporność wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie, jak i insulinooporność nabytą. Insulinooporność może mieć przebieg utajony. W przebiegu zespołu metabolicznego insulinooporność towarzyszy takim zaburzeniom jak hipercholesterolemia, triglicerydemia i dyslipidemia. Insulinooporność jest związana z rozwojem takich chorób jak cukrzyca typu 2, otyłość oraz niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby - NAFLD [14]. We wczesnych stadiach trzustka kompensuje niewrażliwość receptorów IR na insulinę zwiększonym uwalnianiem do krwioobiegu insuliny przez komórki β trzustki. Długotrwała zwiększona produkcja insuliny powoduje przerost (hipertrofię) komórek trzustki oraz nadprodukcję insuliny w stosunku do potrzeb i znaczny wzrost jej poziomu we krwi - hiperinsulinemię [31].

Insulinooporność obwodowa

Insulinooporność obwodowa przejawia się głównie w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach poprzecznie prążkowanych, gdzie występuje najwięcej receptorów insuliny na błonie komórkowej. Przyczyną niewrażliwości receptorów na insulinę jest ich internalizacja, czyli przesunięcie do wnętrza komórki, co jest powszechne przy hiperinsulinemii. Ten mechanizm powoduje stopniowe zmniejszanie liczby receptorów na insulinę, co z kolei prowadzi do mniejszej wrażliwości tkanek na insulinę [14]. Ponadto istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju insulinooporności w tkankach obwodowych są nadmierne spożycie tłuszczu nasyconych i cukrów prostych oraz brak aktywności fizycznej. Jak opisano powyżej, aktywacja prozapalnych szlaków sygnałowych upośledza transdukcję sygnału insuliny [31]. Fosforylacja reszty seryny 612 lub 307 w IR powoduje brak związania cząsteczki insuliny z IR i jest głównym mechanizmem insulinooporności [34]. Brak sygnalizacji insuliny powoduje brak transportu glukozy do komórek i stopniowy wzrost poziomu glukozy we krwi – hiperglikemię. Stan hiperglikemii stanowi sygnał do nadprodukcji insuliny w trzustce i hiperinsulinemii, a w rezultacie może prowadzić do zaburzenia funkcjonowania trzustki i rozwoju cukrzycy.

Prawidłowe stężenie insuliny na czczo powinno wynosić od 3 do 17 mIU/l. Insulinooporność jest oceniana za pomocą bezpośrednich i pośrednich metod [13, 26]. Metody bezpośrednie obejmują „złoty standard” diagnozowania insulinooporności, czyli metodę klamry metabolicznej, test tolerancji insuliny i określanie wskaźników HOMA i QUICKI. Wskaźnik HOMA oblicza się jako iloraz poziomów stężeń glukozy i insuliny we krwi, a wartość powyżej 0,3 wskazuje na insulinooporność. Inne bezpośrednie metody obejmują wskaźnik Matsudy, dożylny test tolerancji glukozy, podwójny test dożylnego obciążenia glukozą i metodę Bergmana [14, 27].

Nieznane są wszystkie skutki zaburzeń szlaku sygnalizacji insuliny i insulinooporności oraz związane z nimi choroby, dlatego trwają dalsze badania w tym zakresie.

Rola insuliny w mózgu

Insulina pełni kluczową rolę w pracy mózgu, ponieważ reguluje pobieranie glukozy, głównego źródła energii dla mózgu [9, 11]. Badania potwierdzają obecność insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Insulina mózgowa pochodzi głównie z obwodu i dostaje się do mózgu przez barierę krew-mózg.

Istnieją różnice w przepuszczalności bariery krew-mózg dla insuliny; największą przepuszczalność obserwuje się w obszarze mostu, pnia mózgu i podwzgórza. Przepuszczalność dla insuliny jest niska w płacie potylicznym, a brak przepuszczalności dla insuliny jest obserwowany w śródmózgowiu i wzgórze [11, 15, 16]. Stwierdzono, że transport insuliny jest zmniejszony w przypadku dietopochodnej otyłości i zniesiony w stanie wysokiej hiperglikemii. Do niedawna uważano, że insulina obecna w mózgu pochodzi wyłącznie z obwodu, ale wyniki badań ostatnich lat wskazują, że krwiociąg nie jest jedynym źródłem insuliny w mózgu. Insulina jest również syntetyzowana *de novo* w komórkach mózgu, a peptyd C, który powstaje w trakcie dojrzewania insuliny z proinsuliny, jest w największym stężeniu identyfikowany w podwzgórzu, które jest centrum regulacji ośrodków głodu i sytości w mózgu [2, 11]. Sugeruje to ważną rolę insuliny w funkcjonowaniu mózgu, w tym sygnalizacji międzyneuronalnej w synapsach kory mózgowej, hipokampa i mózdzku. Insulina w mózgu pełni wiele ważnych funkcji, takich jak komunikacja mózg-ciało i regulacja hipoglikemii. Ponadto insulina wpływa na poziomy hormonów takich jak leptyna, grelina, peptydu glukagonopodobnego, wazoaktywnego peptydu jelitowego i przysadkowego polipeptydu aktywującego cyklazę adenylanową, a także sekrecję cholecystokininy, co prowadzi do regulacji ośrodka sytości i układu nagrody. Insulina w mózgu wpływa również na wytwarzanie płynu mózgowo-rdzeniowego i jest czynnikiem wzrostu, uczestnicząc w procesie synaptogenezy, kontroli metabolizmu energetycznego, przeżycia neuronów i tworzenia dendrytów, co przekłada się na funkcje poznawcze. Dlatego stan oporności na insulinę w mózgu istotnie zaburza jego prawidłowe funkcjonowanie. W starzejącym się organizmie i u pacjentów z AD obserwuje się obniżenie poziomu insuliny i receptora insulinowego, co, jak opisano powyżej, może prowadzić do zwyrodnienia o charakterze tauopatii (NFT) i amyloidopatii (A β), typowych dla AD [3].

Insulinooporność mózgu

Insulinoopornością nazywamy stan, w którym mózg wykazuje zmniejszoną wrażliwość na insulinę, a sygnalizacja insuliny począwszy od receptora insuliny (IR) jest zaburzona [2, 9]. Zmniejszenie odpowiedzi komórek mózgu na insulinę może wynikać ze stopniowego zmniejszania się liczby receptorów insuliny, jak i braku ich wrażliwości na insulinę, czy też nieprawidłowego przebiegu szlaku sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Skutkiem tego może być upo-

śledzenie aktywności neuronalnej. Badania naukowe wskazują na ścisłą zależność pomiędzy wyższym stopniem upośledzenia funkcji poznawczych a chronicznym stanem cukrzycowym. W wyniku badań MRI stwierdzono też zależność pomiędzy cukrzycą typu 2, otyłością i insulinoopornością a zmniejszeniem objętości hipokampa [2]. Diagnostyka insulinooporności w mózgu opiera się na półilościowym i ilościowym oszacowaniu poziomów białek uczestniczących w szlaku sygnalizacyjnym insuliny w badaniach *post mortem*. W tym celu najczęściej bada się poziom i miejsce fosforylacji IRS-1, ponieważ jak opisano to wcześniej, fosforylacja reszty seryny IRS-1 prowadzi do zaburzenia sygnalizacji insulinowej w komórce. Badania magnetoencefalograficzne wykazały zależne od patologicznej fosforylacji IRS znaczące obniżenie aktywności korowej u otyłych pacjentów. Obwodowa dysregulacja metaboliczna wpływa na zaburzenia funkcji poznawczych również w przebiegu cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*, T2D) [9]. Badania na modelach zwierzęcych T2D potwierdziły zależność insulinooporności obwodowej i insulinooporności w mózgu od stosowanej diety. Ponadto wykazano, że zwierzęta doświadczalne karmione dietą wysokotłuszczową rozwijają insulinooporność w mózgu, hiperglikemię i T2D oraz że zaburzenia te korelują z upośledzeniem pamięci [2].

Dieto-zależne czynniki ryzyka rozwoju patologii typu alzheimerowskiej

Wśród czynników ryzyka, które są wskaźnikiem predyspozycji do postępu procesu chorobowego AD, wyróżniamy czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne [17]. Do czynników niemodyfikowalnych możemy zaliczyć czynniki genetyczne. W ostatnich latach udowodniono, że czynniki modyfikowalne, związane ze stylem życia oraz środowiskowe, mogą wywołać lub znacząco sprzyjać rozwojowi AD [8, 17, 38]. Poznanie istotnych modyfikowalnych czynników AD oraz zbadanie ich wpływu na mechanizmy rozwoju tej choroby może stanowić podstawę do opracowania skutecznych strategii prewencyjnych. Modyfikowalne czynniki stanowią ok. 40% wszystkich poznanych czynników ryzyka AD i mogą znacząco regulować przebieg wczesnego, przedobjawowego etapu tej choroby [38].

Większość z opisanych dotychczas chorób współwystępujących z AD to choroby, których źródłem może być nieprawidłowa dieta. Kluczowe znaczenie mają tu współwystępujące dieto-zależne zaburzenia, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, hiperinsulinemia, hiperglikemia czy hipercholesterolemia

[6, 8, 17, 37]. Inne czynniki związane ze stylem życia to m.in. ograniczenie czasu snu, stosowanie używek, ograniczona aktywność umysłowa i społeczna [8].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2019 r. wydała oświadczenie, w którym w celu zapobiegania AD zaleca dokładnie zgłębić aspekt modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak dieta [38]. Obecnie prowadzonych jest wiele badań naukowych skupiających się na wyjaśnieniu roli poszczególnych składników diety, jak i ich różnych kombinacji w rozwoju AD. Stwierdzono również, że przeciwutleniacze, witaminy oraz polifenole dostarczane wraz z pożywieniem zmniejszają ryzyko AD. Niedożywienie i niedobór makro- i mikroelementów w diecie, w tym kwasu foliowego, witaminy B12, witaminy D i jodu, mogą dodatkowo powodować osłabienie funkcji poznawczych [6]. Udowodniono, że dieta wysokokaloryczna, bogata w nasycone kwasy tłuszczowe prowadzi do zwiększenia ryzyka zachorowania i przyspieszonej propagacji patologii AD [6, 37]. Przetworzona żywność, która jest charakterystyczna dla diety typu zachodniego (WD), jest pozbawiona kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu mikroelementów. W procesie przetwarzania żywności i podczas nieprawidłowej obróbki termicznej, w wyniku procesu glikacji, czyli nieenzymatycznego przyłączania się heksoz, głównie glukozy, do wolnych grup aminowych białek i lipidów, powstają również toksyczne, wtórne produkty, tzw. końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, ang. *Advanced glycation end-products*). AGE modyfikują strukturę i funkcje receptorów powierzchniowych, a tym samym inicjują stres oksydacyjny oraz stan zapalny w organizmie. Ponadto mogą wywoływać zmiany epigenetyczne, również związane z indukcją mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju AD [6]. Wiele badań naukowych wykazało, że dieta typu zachodniego (WD) może wzmacniać powstanie patologicznych cech AD w mózgu, zarówno w zwierzęcych modelach badawczych AD, jak i u ludzi [12, 37, 38].

Insulinooporność w mózgu w chorobie Alzheimera

Zmniejszenie objętości mózgu (atrofia) typowe dla AD, zwłaszcza w regionach związanych z funkcjami poznawczymi, obserwuje się częściej u osób z towarzyszącą insulinoopornością i cukrzycą typu 2. W badaniach u pacjentów cierpiących na AD wykazano korelację obniżonego poziomu insuliny oraz upośledzenia metabolizmu glukozy (hypometabolizmu) w mózgu w porównaniu do zdrowych osób w tym samym wieku. Insulinooporność jest obserwowana w zaawansowanym stadium AD, ale także

ujawnia się już u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi MCI (ang., *Mild Cognitive Impairment*), co wskazuje, że stan ten może uczestniczyć we wczesnych procesach prowadzących do neurodegeneracji i może prowadzić do powstawania zmian neuropatologicznych w postaci płytek starczych A β i NFT [9]. Ostatnio Berlanga-Acosta i wsp. opisał badania, które wykazały skuteczność podawania insuliny dla usprawnienia metabolizmu glukozy w mózgu, zmniejszenia akumulacji peptydów A β , obniżenia poziomu fosforylacji białka tau i w efekcie poprawy funkcji poznawczych [4]. Jednak pełna weryfikacja tej hipotezy i wyjaśnienie mechanizmu molekularnego prowadzącego od złego żywienia poprzez insulinooporność mózgu do patologii AD wymaga zastosowania modeli zwierzęcych.

Indukcja insulinooporności i rozwoju patologicznych zmian AD w mózgu przez WD

W ostatnich latach wykonano szereg badań z zastosowaniem mysich i szczurzych modeli AD nad rolą złej diety i poszczególnych jej makroelementów w rozwoju AD [38]. O ile badania te prowadzono głównie w modelach z mutacjami AD lub po farmakologicznej indukcji AD, nie było jasne, czy w nieobecności takich czynników sama zła dieta może doprowadzić do patologicznych zmian typu Alzheimerskiego w mózgu i jakie główne mechanizmy molekularne są za to odpowiedzialne. Celem badań przeprowadzonych ostatnio w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN przez nasz zespół było wyjaśnienie, czy zła dieta, taka jak WD, może być bezpośrednim czynnikiem ryzyka rozwoju AD, nawet bez uwarunkowań genetycznych. W tym celu myszom szczepu dzikiego C57BL/6, które nie mają żadnych mutacji AD w genomie, podawano dietę typu zachodniego od 3 miesiąca życia i oceniano jej skutki w porównaniu do standardowej, zbilansowanej paszy. Analizie poddano kilka grup wiekowych myszy, od 4. aż do 16. miesiąca życia. Badania te wykazały, że zastosowanie WD o wysokiej zawartości tłuszczu nasyconych, cukrów prostych i cholesterolu wywołało stan insulinooporności w mózgu, a także, że wywołana insulinooporność była związana z procesem fosforylacji białka tau oraz z powstawaniem peptydów A β w mózgu. Zatem dieta zachodnia rzeczywiście może uruchomić molekularne mechanizmy prowadzące do zwyrodnienia tauopatycznego i amyloidowego, typowego dla AD [26].

W badaniach tych w pierwszej kolejności, na podstawie analizy krwi pobranej od myszy, potwierdzono obwodowe zaburzenia metaboliczne spowodowa-

ne zastosowaniem diety WD, w tym dyslipidemię, hipercholesterolemię, uszkodzenie wątroby typu NAFLD oraz insulinooporność obwodową i hiperglikemię. Następnie przeanalizowano opisane powyżej markery ścieżki sygnalizacji insulinowej w komórkach mózgu, w tym: poziom serynowej fosforylacji IRS-1, poziom fosforylacji kinazy Akt/PKB i kinazy GSK-3 β , od którego zależy aktywność lub dezaktywacja tych kinaz w transdukcji sygnału od receptora insulinowego oraz poziom i lokalizację markerów charakterystycznych dla AD – fosforylowanej formy białka tau oraz amyloidu β . Analizie ilościowej i jakościowej poddano dwie struktury mózgu, kluczowe z punktu widzenia progresji AD w najwcześniejszych etapach rozwoju choroby: korę śródwęczową i hipokamp. Kora śródwęczowa i hipokamp są odpowiedzialne za funkcjonowanie pamięci, a utrata neuronów w tych obszarach jest już widoczna na wczesnym etapie rozwoju AD. Wyniki badań naszego zespołu wykazały, że kora śródwęczowa jest bardziej wrażliwa niż hipokamp na rozwój insulinooporności mózgu związanej z karmieniem WD, a zmiany zachodzące w korze śródwęczowej poprzedzają zmiany w hipokampie. Ponadto WD w korze śródwęczowej spowodowała spadek aktywnej formy Akt, który korelował ze wzrostem poziomu p-IRS-1 u 12-miesięcznych zwierząt. W obszarach mózgu, w których rozwinęła się indukowana WD insulinooporność, zaobserwowaliśmy zmiany w lokalizacji fosforylowanej formy

tau w neuronalnych przedziałach subkomórkowych, wskazujące na postępującą tauopatię. Do najciekawszych wyników można zaliczyć wykazanie, że insulinooporność wywołana przez WD indukuje nie tylko tauopatię, ale też amyloidopatię (spadek poziomów białka prekursorowego amyloidu korelujący z pojawieniem się peptydów A β) w korze śródwęczowej u starzejących się zwierząt. Dla porównania, u myszy karmionych standardową dietą nie stwierdzono występowania A β w żadnej grupie wiekowej. Wyniki te sugerują, że WD sprzyja rozwojowi AD i może być uważana nie tylko za czynnik ryzyka, ale co więcej, także za modyfikowalny czynnik przyczynowy AD. Ważnym efektem tych badań jest też ustalenie sekwencji pojawiania się patologicznych zmian (biomarkerów) AD pod wpływem WD i/lub insulinooporności [26].

Podsumowując wyniki tych i innych najnowszych badań można stwierdzić, że zaburzenia metaboliczne związane z dietą zachodnią mogą indukować tauopatię i amyloidopatię poprzez niezależne procesy komórkowe już na wczesnych etapach procesu starzenia organizmu. Obserwowana progresja procesów patologicznych prowadzących do powstania NFT i starczych blaszek A β jest związana z wiekiem i zależy od ciągłości ekspozycji na czynnik szkodliwy, jakim jest WD. Ponadto dane wskazują na duże znaczenie dobrze zbilansowanej diety w prewencji sporadycznej formy choroby Alzheimera.

Bibliografia:

1. Akhtar A., Sah S.P. (2020) Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurochem Int.*, 135:104707. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104707.
2. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L., Koenig A.M., Wang H., Ahima R.S. i wsp. (2018) Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.*, 14:168-181. doi: 10.1038/nrneuro.2017.185.
3. Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. (2012) Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.*, 136: 82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006.
4. Berlanga-Acosta J., Guillén-Nieto G., Rodriguez-Rodriguez N., Bringas-Vega M.L., Garcia-Del-Barco-Herrera D., Berlanga-Saez J.O. i wsp. (2020) Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Review. *Front Endocrinol.*, 11:560375. doi: 10.3389/fendo.2020.560375.
5. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J. M. (2014) Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology.*, 5:161. doi: 10.3389/fendo.2014.00161.
6. Breijyeh Z., Karaman R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.*, 25:5789. doi: 10.3390/molecules25245789
7. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A., Mann N., Lindeberg S., Watkins B.A. i wsp. (2005) Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.*, 81:341-354. doi: 10.1093/ajcn.81.2.341.

8. Crous-Bou M., Minguillon C., Grammt N., Molinero J.L. (2017) Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.*, 9:71. doi: 10.1186/s13195-017-0297-z.
 9. Frazier H.N., Ghoweri A.O., Anderson K.L., Ruel-Lung L., Porter N.M., Thibault O. (2019) Broadening the definition of brain insulin resistance in aging and Alzheimer's disease. *Exp Neurol.*, 313:79-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.12.007.
 10. Gabbouj S., Ryhänen S., Marttinen M., Wittrahm R., Takalo M., Kemppainen S. i wsp. (2019) Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain – Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. *Frontiers in Neuroscience.*, 13:629. doi: 10.3389/fnins.2019.00629
 11. Ghasemi R., Haeri A., Dargahi L., Mohamed Z., Ahmadiani A. (2013) Insulin in the Brain: Sources, Localization and Functions. *Mol Neurobiol.*, 47:145-171. doi: 10.1007/s12035-012-8339-9.
 12. Grant W.B. (2016) Using Multicountry Ecological and Observational Studies to Determine Dietary Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J Am Coll Nutr.* 35:476-489. doi: 10.1080/07315724.2016.1161566.
 13. Gratuze M., Joly-Amado A., Buee L., Vieau D., Blum D. (2019) Tau, Diabetes and Insulin. *Adv Exp Med Biol.* 1184:259-287. doi: 10.1007/978-981-32-9358-8_21.
 14. Grzesiuk W., Szydłarska D., Józwiak K. (2008) Insulinooporność w endokrynopatiach. *Via Medica.*, 4:38-44.
 15. Havrankova J., Roth J., Brownstein M.J. (1979) Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin treated rodents. *J Clin Invest.*, 64:636-642. doi: 10.1172/JCI109504.
 16. Havrankova J., Schmechel D., Roth J., Brownstein M. (1978) Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 75:5737-5741. doi: 10.1073/pnas.75.11.5737.
 17. Hickman R.A., Faustin A., Wisniewski T. (2016) Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin.*, 34:941-953.
 18. Hussain Y., Jain S.K., Samaiya P.K. (2019) Short-term westernized (HFFD) diet fed in adolescent rats: Effect on glucose homeostasis, hippocampal insulin signaling, apoptosis and related cognitive and recognition memory function. *Behav Brain Res.*, 361:113-121. doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.042.
 19. Kanoski S.E., Davidson T.L. (2011) Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav.*, 103:59-68. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.003.
 20. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. (2014) Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.*, 63:2232-2243. doi: 10.2337/db14-0568.
 21. Kurowska E., Matujkiewicz I. (2016) Zaburzenia sygnalizacji insulinowej w kontekście choroby Alzheimera. *Zag. Aktual. Por. Przez Młod. Nauk.* 3:347-350.
 22. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. (2018) Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.*, 25:59-70. doi: 10.1111/ene.13439.
 23. Lee Y.S., Chow W.N.V., Lau K.F. (2017) Phosphorylation of FE65 at threonine 579 by GSK3 β stimulates amyloid precursor protein processing. *Sci Rep.* 29:12456.
 24. Matysek A., Kimmantudawage S.P., Feng L., Maier A.B. (2022) Targeting Impaired Nutrient Sensing via the Glycogen Synthase Kinase-3 Pathway With Therapeutic Compounds to Prevent or Treat Dementia: A Systematic Review. *Front Aging.* 3:898853. doi: 10.3389/fragi.2022.898853.
 25. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. (2018) Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.*, 36:14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
 26. Mietelska-Porowska A., Domańska J., Want A., Więckowska-Gacek A., Chutorański D., Koperski M. i wsp. (2022) Induction of Brain Insulin Resistance and Alzheimer's Molecular Changes by Western Diet. *Int J Mol Sci.* 23:4744. doi: 10.3390/ijms23094744.
 27. Napiórkowska E., Franek E. (2017) Insulinooporność a stan przedcukrzycowy. *Postępy Nauk Med.*, XXX:84-88.
 28. Phiel C.J., Wilson C.A., Lee V.M., Klein P.S. (2003) GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *Nature* 22:435-439. doi: 10.1038/nature01640.
-

29. Popkin B.M., Corvalan C., Grummer-Strawn L.M. (2020) Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet.*, 395:65-74. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32497-3.
30. Rizzello F., Spisni E., Giovanardi E., Imbesi V., Salice M., Alvisi P. i wsp. (2019) Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients.*, 11:1033. doi: 10.3390/nu11051033.
31. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. (2013) Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.*, 3:1-58. doi: 10.1002/cphy.c110062.
32. Saklayen M.G. (2018) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Cur. Hyperten.Rep.*, 20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
33. Swarup S., Goyal A., Grigorova Y., Zeltser R. (2022) Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
34. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature reviews Molecular Cell Biology* 7:85-96. doi: 10.1038/nrm1837.
35. Thomas-Valdés S., Tostes M.D.G.V., Anunciação P.C., da Silva B.P., Sant’Ana H.M.P. (2017) Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 57:3332-3343. doi: 10.1080/10408398.2015.
36. Tokarz V.L., MacDonald P.E., Klip A. (2018) The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.*, 217:2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095.
37. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Chutorański D., Wydrych M., Długosz J., Wojda U. (2021) Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci.* 13:654509. doi: 10.3389/fnagi.2021.654509.
38. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Wydrych M., Wojda U. (2021) Western diet as a trigger of Alzheimer’s disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 70:101397. doi: 10.1016/j.arr.2021.101397.
39. Wong V.W., Wong G.L., Woo J., Abrigo J.M., Chan C.K., Shu S.S. i wsp. (2021) Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 19:2161-2171.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.046.
40. Zhang Y., Huang N.Q., Yan F., Jin H., Zhou S.Y., Shi J.S. i wsp. (2018) Diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: GSK-3 β as a potential link. *Behav Brain Res.* 339:57-65. doi: 10.1016/j.bbr.2017.11.015.