

Alzheimerova choroba a diabetes mellitus typu 2

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.¹, doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.²

¹IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

²Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Epidemiologické údaje a poznatky experimentálních prací ukazují na úzké vztahy mezi inzulinovou rezistencí, diabetes mellitus typu 2 (DM2), poruchami kognitivních funkcí a výskytem sporadické formy Alzheimerovy demence. V pozadí těchto vztahů je řada pochodů spojených s abnormálním metabolismem glukózy v mozku. Někteří autoři pro Alzheimerovu chorobu používají označení diabetes mellitus typu 3. V článku je podán přehled mechanismů spojujících inzulinovou rezistenci a DM2 se vznikem kognitivních poruch a demence a některých nových možností jejich terapeutického ovlivnění. Výzkumy v této oblasti mohou přinést jednak objevy nových biologických markerů rozvoje Alzheimerovy choroby, jednak poznání nových cílů i způsobů prevence a léčby tohoto závažného onemocnění.

Klíčová slova: sporadická forma Alzheimerovy choroby, diabetes mellitus typu 2, inzulinová rezistence.

Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus

Both the epidemiological data and results of experimental works have shown tight relations of the insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (DM2), cognitive disturbances and sporadic form of Alzheimer's disease. Plethora of events, standing behind these relations, is associated with an abnormal brain glucose metabolism. Some authors call Alzheimer's disease, „type 3 diabetes mellitus“. In the article, an outline is given on the mechanisms, connecting both the insulin resistance and DM2 with the cognitive disturbances or dementia. Some new potential possibilities of the favourable influencing of the sporadic form of Alzheimer's disease are also mentioned. The research in the field could help to find new biological markers of the Alzheimer's disease, recognition of the new treatment targets and of new preventive and treatment modalities of this serious disorder.

Key words: sporadic form of Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 105–108

Seznam zkratek

Aβ – amyloid beta
AGE – produkty pokročilé glykace (advanced glycation endproducts)
APP – amyloidový prekurzorový protein
cdk5 – cyklin dependentní kináza 5
CNS – centrální nervový systém
COX-2 – cyklooxygenáza 2
DM2 – diabetes mellitus 2. typu
GSK3β – [glykogensyntáza] kináza 3 beta
HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein)
HOMA – index inzulinové rezistence (homeostasis model assessment)
IDE – inzulin degradující enzym
IL-1 – interleukin 1
IL-6 – interleukin 6
iNOS – inducibilní forma syntázy oxidu dusnatého
IR – inzulinová rezistence
LTP – dlouhodobá potenciace (long term potentiation)
NADPH – nikotinamidadeninukleotid fosfát, redukována forma
PI3K – fosfatidylinositol-3 kináza
RAGE – receptor pro AGE (receptor for advanced glycation endproducts)
TNFα – tumor nekrotizační faktor alfa

Úvod

V současné době výskyt obezity, diabetes mellitus typu 2 (DM2), ale také Alzheimerovy choroby (AD) stále vzrůstá. V roce 2010 bylo v ČR léčeno pro diabetes mellitus 806 230 osob, z toho více než 90% pro DM2 (ÚZIS ČR, 2011). Ve světě je více než 25 milionů lidí postiženo demencí, většina z nich trpí Alzheimerovou chorobou (Qiu et al., 2009). V České republice dnes žije asi 130 000 osob s AD (Holmerová et al., 2011).

Epidemiologické údaje a také poznatky experimentálních prací ukazují na vztahy mezi DM2, inzulinovou rezistencí a poruchami kognitivních funkcí (Leibson et al., 1997; Peila et al., 2002; Arvanitakis et al., 2004; Luchsinger et al., 2005). Někteří autoři dokonce pro AD použili označení diabetes mellitus typu 3 (Steen et al., 2005). Alzheimerova nemoc je neurodegenerativní onemocnění, charakterizované ukládáním amyloidu beta (Aβ) v mozku a hromaděním degenerovaného proteinu tau v neuronech a manifestující se klinicky syndromem demence (Jiráček a Koukolík, 2004). Amyloid beta je ukládán extracelulárně a vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP) (Cummings, 2004). APP je transmembránově uložený protein, který je proteolyticky štěpen dvěma možnými způsoby. Je orientován tak, že vně membrány je

N-terminální zakončení (aminoskupina – NH₂), uvnitř buňky C-terminální zakončení (karboxyskupina – COOH).

U zdravého člověka je APP štěpen převážně enzymem alfa-sekretázou. Ta odštěpuje extracelulárně fragmenty o délce 1–39 aminokyselin (Aβ1–39). Tyto fragmenty (beta-peptid) jsou solubilní a mají své fyziologické role, dosud ne plně objasněné (především podíl na neuronální plasticitě). U Alzheimerovy nemoci je APP štěpen převážně beta- a následně gama-sekretázami blíže N-terminálního zakončení. Tyto enzymy odštěpují delší fragmenty beta-peptidu o 40–43 aminokyselinách (Aβ40–43). Tyto delší fragmenty tvoří solubilní oligomery, hlavně uvnitř endosomálních vezikul a podél mikrotubulů neuronálních výběžků (Takahashi et al., 2004). Tyto oligomery Aβ (označované také jako ADDLs; Aβ derived diffusible ligands) jsou velmi neurotoxické, působí jako patogenní ligandy na synapsích neuronů; důsledkem je řada neurodegenerativních procesů, jako je inhibice dlouhodobé potenciace (long term potentiation, LTP), oxidační stres, poškození synapsí a také hyperfosforylace intraneuronálního tau proteinu (De Felice et al., 2009). Proteiny tau, lokalizované intracelulárně, jsou spojené s mikrotubuly, zejména v neuronech CNS. Odpovídající

množství a lokalizace proteinů tau v neuronech je nezbytné pro transport molekul a organel. Za přispění enzymů GSK3B a CDK5 dochází k hyperfosforylaci molekul tau proteinu, k jejich shlukování do párově heliakálních filament, která jsou pak podkladem útvarů zvaných neurofibrilární tangles (uzlíčky, košíčky) (Fišar, 2009).

Rozlišují se dvě základní skupiny AD: (1) familiární forma, geneticky podmíněná a (2) pozdní (sporadická) forma, v jejíž patogenezi hrají úlohu faktory, jako je věk, vysoký příjem kalorií a nasycených tuků ve stravě, komponenty metabolického syndromu, jako hypertriglyceridémie, nízký HDL, hypertenze nebo diabetes mellitus typu 2 (Craft, 2009). Sporadická forma představuje minimálně 90% všech případů AD, spíše ještě více.

Sporadická forma AD, inzulinová rezistence, diabetes mellitus typu 2

Vztahy mezi diabetes mellitus typu 2 a Alzheimerovou demencí jsou pozorovány již dlouho. Inzulinová rezistence (IR), která je jedním z hlavních patogenetických faktorů manifestace DM2, je spojena s výskytem i dalších neuropsychiatrických onemocnění (Zeman et al., 2010). Diabetes mellitus 2. typu je charakterizován dvěma klíčovými metabolickými odchylkami: (1) přítomností dysfunkce beta buněk pankreatických ostrůvků sekretovat dostatečné množství inzulinu, tak aby hladina inzulinu byla normální nebo dokonce zvýšená (hyperinzulinémie) k překonání (2) snížené citlivosti tkání na jeho působení (inzulinová rezistence, IR) (Festa et al., 2006). Yalowová s Bersonem definovali IR jako „stav (buňky, tkáně, orgánu nebo organismu), při kterém je k vyvolání kvantitativně normální odpovědi zapotřebí většího než obvyklého množství inzulinu“ (Yalowová a Berson, 1960).

V Rotterdamské studii přítomnost DM2 na začátku studie zvyšovala riziko vzniku demence dvakrát a léčba inzulinem dokonce čtyřikrát (Ott et al., 1999). Riziko Alzheimerovy i vaskulární demence je zvyšováno nejen přítomností DM2, ale i samotnou inzulinovou rezistencí. V prospektivní studii byla přítomnost inzulinová rezistence na začátku studie, vyjádřená indexem HOMA (homeostasis model assessment) vztažena k manifestaci AD v dalším průběhu (Schrijvers et al., 2010). Riziko AD spojené s hyperinzulinémií se zdá být vyšší u nosičů alely apo e4. U osob s inzulinovou rezistencí bez diabetu byly zaznamenány poruchy v deklarativní paměti podobné jako u diabetiků (Bruehl et al., 2010). Poněkud odlišné výsledky přinesla švédská longitudinální studie, kde byla se zvýšeným rizikem AD

spojena porušená sekrece inzulinu na začátku studie (i po adjustaci na věk, hypertenzi, sérový cholesterol a inzulinovou rezistenci), zatímco samotná IR s rozvojem AD v této studii nekorelovala. Je zajímavé, že v této studii u osob s přítomnou alelou apo e4 alely byla tato asociace slabší (Ronnemaa et al., 2008). Autoři vyvodili, že tato skutečnost může ukazovat na to, že DM předpovídá AD nezávisle na přítomnosti alely apo e4, což může podporovat hypotézu, že DM je nezávislým prediktorem AD.

Na druhé straně se u DM2 typické léze Alzheimerovského typu nacházejí častěji u DM2 u osob s přítomností alely apo e4 (Peila et al., 2002). V některých studiích bylo zvýšené riziko Alzheimerovské demence spojeno s metabolickým syndromem (MetS) (Vilalta-Franch et al., 2008), avšak v jiných studiích korelovala přítomnost MetS spíše s vaskulární demencí (Raffaitin et al., 2009). Pojem „metabolický syndrom“ vyjadřuje současný výskyt metabolických odchylek, jako je intraabdominální akumulace tuku, hypertriglyceridémie a/nebo nízká hladina HDL-cholesterolu, hypertenze a inzulinová rezistence, která přechází do poruch glukózové homeostázy DM2, nověji je uváděn také chronický subklinický zánět a protrombotický stav (Eckel et al., 2005). Tyto poruchy současně představují rizikové faktory rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění.

Diabetes je spojen s lehkým stupněm morfologických změn mozku, vyskytujících se u Alzheimerovy choroby. Tyto změny bylo možno prokázat i v mozku osob s MetS bez známek demence. Jsou to atrofie mediálních temporálních struktur – hippocampu a amygdal, zjišťované volumetricky při použití magnetické rezonance mozku. Inzulinová rezistence pozitivně koreluje s atrofií amygdal (den Heijer et al., 2003). Metabolická dysregulace, zejména inzulinová rezistence byla spojena s výraznějším úbytkem celkového i hippocampálního objemu a se snížením úrovně exekutivních funkcí u nedementních osob středního věku (Tan et al., 2011).

Alzheimerova demence jako diabetes mellitus typu 3

Vzhledem k pozorovaným souvislostem někteří autoři předložili koncepci, ve které označili sporadickou formu AD jako tzv. DM typu 3 (Hoyer 1998; Steen et al., 2005; de la Monte a Wands, 2005), kde se kombinuje periferní inzulinová rezistence s deficitem inzulinu v mozku. Skupina profesorů de la Monte z Brown University Medical School, zjistila, že v mozku nemocných s AD se nacházejí snížené hladiny inzulinu, a že řada pa-

tologických rysů AD souvisí s poruchou působení inzulinu. Se stoupající tíží choroby klesá hladina inzulinu i hustota jeho receptorů ve specifických oblastech mozku. Deficit acetylcholinu, typický pro AD, koreluje také s poklesem inzulinu v mozku a s poruchou působení inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1). Úzké vztahy mezi DM2 a AD byly prokázány také v nedávno provedených experimentálních studiích, které sledovaly působení inzulinu a inzulinové rezistence při rozvoji kognitivního deficitu křížením dvou známých myších modelů diabetu 2. typu (ob/ob a NSY) s myším modelem AD APP23 (Takeda et al., 2010). U obou kmenů diabetická porucha zhoršovala poruchu kognitivních funkcí. Současně byl pozorován pokles hladiny inzulinu i porucha jeho působení v buňce (fosforylace Akt). Diabetes také zvyšoval depozici beta amyloidu a zánětlivý proces v mozku.

Patofyziologické mechanismy spojující AD s DM2

Inzulin vstupuje do CNS hematoencefalickou bariérou a váže se na inzulinové receptory. Inzulin se může v mozku také tvořit lokálně (Steen et al., 2005). Inzulinové receptory jsou v mozku nejvíce zastoupeny v hippocampu, hypotalamu, amygdale a mozkové kůře. Byly identifikovány dva typy inzulinových receptorů: periferní typ, nacházející na gliálních buňkách, a centrální neuron-specifický mozkový typ inzulinového receptoru, který má zřejmě hlavní význam pro různé funkce mozku, jako např. synaptická aktivita, potřebná pro učení a paměť (Zhao a Alkon, 2001; de la Monte a Wands, 2005).

V neuronech inzulin zvyšuje degradaci Aβ (Reger et al., 2008). Zvyšuje se také exprese inzulin-degradujícího enzymu (IDE), který vedle štěpení molekuly inzulinu štěpí také Aβ a intracelulární doménu fragmentu APP (intracellular domain fragment APP). Kompetice inzulinu a Aβ o IDE při zvýšené hladině inzulinémie může přispívat ke zvýšené zátěži Aβ. Signalizace inzulinu cestou inzulinového receptoru působí inaktivaci glykogensyntázy-kinázy 3 beta (GSK3β) fosforylací, zatímco inzulinová rezistence podporuje defosforylací a tak aktivaci GSK3β. Zvýšená aktivace GSK-3β vede k vzestupu fosforylace tau proteinu a tak k tvorbě patologických intraneuronálních neurofibrilárních klubek (neurofibrillar tangles, NFT). Naopak inhibice GSK-3β snižuje amyloidogenní štěpení APP a inhibuje hyperfosforylací tau, spojenou s neurodegenerativními změnami. K hyperfosforylací tau vede rovněž zvýšená aktivita enzymu cdk5, která souvisí s porušenou inzulinovou signalizací (de la Monte a Wands, 2005).

The diagram illustrates the pathophysiological pathways of Alzheimer's disease, showing the interplay between insulin resistance, amyloid-beta, tau phosphorylation, and inflammation.

Central Pathways:

- Insulin Resistance Pathway:** Insulin resistance leads to decreased insulin and IGF-1 signaling in neurons, which contributes to the formation of amyloid-beta plaques and oligomers. It also leads to hypometabolism in specific brain regions, which is associated with cognitive dysfunction.
- Amyloid-beta Pathway:** Increased amyloid-beta ($A\beta$) leads to the formation of amyloid plaques and oligomers. Oligomers of $A\beta$ are associated with synaptic dysfunction and contribute to cognitive impairment.
- Tau Pathway:** Increased phosphorylation of tau leads to the formation of neurofibrillary tangles. This process is influenced by decreased insulin and IGF-1 signaling in neurons and increased GSK3 β activity.
- Inflammation and Oxidative Stress Pathway:** Inflammation (characterized by increased COX-2, TNF- α , IL-1, and IL-6) and oxidative stress (characterized by increased NADPH-oxidase and NOS) contribute to insulin resistance and cognitive dysfunction. The RAGE receptor is a key player in this pathway, linking inflammation and oxidative stress to insulin resistance and cognitive impairment.

Key Interactions:

- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to synaptic dysfunction.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to cognitive dysfunction.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of oligomers of $A\beta$.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the phosphorylation of tau.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of amyloid plaques.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of neurofibrillary tangles.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of oligomers of $A\beta$.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the phosphorylation of tau.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of amyloid plaques.
- Insulin resistance and amyloid-beta both contribute to the formation of neurofibrillary tangles.

1. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 661–666.
2. Brubaker PL. Minireview: update on incretin biology: focus on glucagon-like peptide-1. *Endocrinology.* 2010; 151(5): 1984–1989.
3. Bruhl H, Sweat W. Cognitive Impairment in non-diabetic middle-aged and older adults is associated with insulin resistance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010; 32(5): 487–493.
4. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2009; 66(3): 300–305.
5. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56–67.

6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
7. De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. Protection of synapses against Alzheimer's linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *PNAS* 2009; 106: 1971–1976.
8. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 45–61.
9. Den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604–1610.
10. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in non-diabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006; 55(4): 1114–1120.
11. Fišar Z, a kolektiv. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2., přepracované a doplněné vydání, Grada 2009, 384.
12. Holmerová I, Baumanová M, Vaňková H, Jurašková B. Nové směry farmakoterapie syndromu demence a poruch kognitivních funkcí. *Vnitř Lék*, 2011; 57(6): 2010–2020
13. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm*. 1998; 105(4–5): 415–422.
14. Jirák R, Koukolík F. Demence. *Galén* 2004, 335.
15. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301–308.
16. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 545–551.
17. Miller D. Rosiglitazone and Pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(11): 1416–1424.
18. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Honolulu–Asia Aging S. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu–Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256–1262.
19. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD. Rosiglitazone and Alzheimer's Disease Study Group: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6(4): 246–254.
20. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2011; 31(17): 6587–6594.
21. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942.
22. Peila R, Rodriguez BL, Lainer BJ. Type 2 diabetes, APO E gene, and the risk of dementia and related pathologies: The Honolulu–Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256–1262.
23. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11(2): 111–128.
24. Raffaitin C, Gin H, Empiana J-P, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic Syndrome and Risk for Incident Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *Diabetes Care* 2009; 32: 169–174.
25. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15: 16R–28R.
26. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Breitner JC, DeGroodt W, Mehta P, Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008; 70: 440–448.
27. Ronnemaas E, Zethelius B, Sundelof J, Sundström J, Degerman-Gumarrsson M, Berne C, Lennfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 1065–1071.
28. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands RJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2010; 75(22): 1982–1987.
29. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(10): 551–559.
30. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimer's Dis*. 2005; 7(1): 63–80.
31. Takahashi RH, Almeida CG, Kearney PF, Yu F, Lin MT, Milner TA, Gouras GK. Oligomerization of Alzheimer's beta-amyloid within processes and synapses of cultured neurons and brain. *J. Neurosci* 2004; 24: 3592–3599.
32. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, Kurinami H, Shinohara M, Rakugi H, Morishita R. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(15): 7036–7041.
33. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, Decarli C, Vasan RS, Wolf PA, Seshardi S. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults. *The Framingham Offspring Study. Diabetes Care* 2011; 34(8): 1766–1770.
34. ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 26/2011.
35. Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Turón-Estrada A, Paricot-Nierga I. Metabolic syndrome in Alzheimer's disease: clinical and developmental influences. *Rev Neurol* 2008; 46: 13–17.
36. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immuno assay technique. *Diabetes* 1960; 9: 254–260.
37. Yurko-Mauro K. Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 2010; vol 7 Issue 3: 190–196.
38. Zeman M, Jirák R, Raboch J, Vecka M, Žák A. Inzulínová rezistence a neuropsychiatrická onemocnění. *Čes a slov Psychiatr* 2010; 106(5): 300–306.
39. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177(1–2): 125–134.
40. Žák A, Tvrzická E, Zeman M, Vecka M. Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3. *Čas Lék čes* 2005; 144(Suppl. 1): 6–18.

Článek doručen redakci: 11. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2012

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.
 IV. interní klinika 1.LF UK a VFN Praha 2
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
 mirozem@seznam.cz
