https://doi.org/10.59674/pbk28

ROLA INSULINOOPORNOŚCI W PATOGENEZIE CHOROBY ALZHEIMERA: MECHANIZMY MOLEKULARNE I PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE

THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: MOLECULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES.

Weronika PIERUDZKA[1], Paulina HORWAT[1], Marta DZIECIĄTKOWSKA[1], Anita SZYMAŃSKA[1], Agnieszka MARIOWSKA[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Coraz więcej badań potwierdza, że insulinooporność odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby Alzheimera. Insulina, działająca za pośrednictwem szeroko rozpowszechnionych w mózgu receptorów insulinowych, reguluje metabolizm neuronalny, neuroplastyczność oraz funkcje poznawcze, w tym pamięć. W warunkach insulinooporności dochodzi do upośledzenia sygnalizacji insulinowej, co zaburza kluczowe szlaki komórkowe (PI3K/Akt, MAPK, mTOR), prowadząc do dysregulacji przeżycia neuronów oraz homeostazy białkowej. W efekcie nasilana jest patologiczna akumulacja amyloidu β oraz hiperfosforylacja białka tau. Insulinooporność sprzyja również powstawaniu stresu oksydacyjnego, który nasila procesy neurozapalne. Nadmiar reaktywnych form tlenu potęguje agregację amyloidu β i aktywację kinaz, takich jak GSK-3β, co pogłębia neurotoksyczne zmiany w obrębie białka tau. Równocześnie dochodzi do gromadzenia zaawansowanych produktów glikacji (AGE), które poprzez receptor RAGE przyczyniają się do nasilonego odkładania amyloidu, uszkodzeń naczyniowych i przewlekłego stanu zapalnego. Insulinooporność prowadzi ponadto do dysfunkcji bariery krew-mózg, ograniczając funkcje synaptyczne i poznawcze oraz zaburzeń homeostazy retikulum endoplazmatycznego, skutkujących aktywacją nieadaptacyjnej odpowiedzi na błędnie sfałdowane białka. Procesy te nasilają neurodegenerację. Coraz więcej danych wskazuje również na rolę dysbiozy mikrobioty jelitowej, która – poprzez zaburzenia osi jelitowo-mózgowej – może sprzyjać neurozapaleniu i produkcji neurotoksycznych metabolitów. Zrozumienie mechanizmów łączących insulinooporność z neuropatologią choroby Alzheimera otwiera nowe perspektywy terapeutyczne. Obiecujące strategie obejmują leki zwiększające wrażliwość na insulinę (np. metforminę, inhibitory SGLT2), modulatory szlaku AGE–RAGE oraz interwencje wpływające na mikrobiotę (np. celowaną

probiotykoterapię). Takie podejście może stanowić wartościowe uzupełnienie terapii choroby Alzheimera ukierunkowanych na przyczyny molekularne choroby.

Słowa kluczowe: insulinooporność, choroba Alzheimera, neurozapalenie, bariera krew-mózg, białko tau

Summary: Growing evidence supports the pivotal role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Insulin, acting through widely distributed brain insulin receptors, regulates neuronal metabolism, neuroplasticity, and cognitive functions such as memory. In conditions of insulin resistance, impaired insulin signaling disrupts key pathways (PI3K/Akt, MAPK, mTOR), leading to neuronal survival deficits and protein homeostasis imbalance. This contributes to pathological β-amyloid accumulation and tau hyperphosphorylation. Insulin resistance also promotes oxidative stress, which exacerbates neuroinflammation and activates kinases like GSK-3β, intensifying tau-related neurotoxicity. Additionally, the build-up of advanced glycation end-products (AGE) and their interaction with RAGE receptors amplifies β-amyloid deposition, vascular damage, and chronic inflammation. Insulin resistance is associated with blood-brain barrier dysfunction, synaptic and cognitive decline, and endoplasmic reticulum stress, which trigger maladaptive unfolded protein responses and neurodegeneration. Emerging data also highlight the role of gut microbiota dysbiosis in promoting neuroinflammation and neurotoxic metabolite production via the gut-brain axis. Understanding the mechanisms linking insulin resistance to Alzheimer's disease neuropathology opens new therapeutic avenues, including insulin-sensitizing agents (e.g., metformin, SGLT2 inhibitors), AGE–RAGE pathway modulators, and microbiota-targeted interventions (e.g., targeted probiotic therapies). Such strategies offer promising adjuncts to current molecular-targeted Alzheimer's disease treatments.

Keywords: insulin resistance, Alzheimer's Disease, neuroinflammation, blood-brain barrier, tau protein

WSTĘP

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, prowadzącym do stopniowej utraty funkcji poznawczych oraz śmierci neuronów. Jej przebieg obejmuje etapy od zmian przedklinicznych, przez zaburzenia pamięci i orientacji, aż po ciężką demencję z utratą podstawowych funkcji życiowych [1]. Charakterystyczne dla AD zmiany neuropatologiczne obejmują akumulację β-amyloidu (Aβ) w postaci płytek starczych oraz hiperfosforylowanego białka tau w splątkach neurofibrylarnych (NFT), co destabilizuje mikrotubule i zakłóca funkcje neuronalne [2]. Etiologia AD jest wieloczynnikowa, a jej ryzyko zwiększają predyspozycje genetyczne (m.in. obecność allelu Apo ε4), choroby metaboliczne, urazy głowy, czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza oraz wiek podeszły [3]. Około 98% przypadków AD stanowi postać o późnym początku, dotycząca osób powyżej 65 roku życia [4]. W pozostałych 2% stwierdza się dziedziczną postać AD, spowodowaną w 20-70% przypadków mutacją w genie preseniliny 1 (PSEN1), rzadziej w genach preseniliny 2 (PSEN2) lub prekursora B-amyloidu (APP) [5].

Aktualnie coraz więcej badań wskazuje na istotny związek między insulinoopornością (ang. *insulin resistance*, IR) a procesami neurodegeneracji, chociaż dostępne źródła nie precyzują częstości współwystępowania tych zaburzeń. Pierwsze hipotezy sugerujące udział zaburzeń metabolizmu glukozy i insuliny w patogenezie AD sięgają lat 80. XX wieku. Już wtedy zaobserwowano, że hiperinsulinemia może zaburzać funkcję insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), gdzie pełni ona rolę neuromodulatora regulującego m.in. metabolizm energetyczny i plastyczność synaptyczną. Współczesne badania poszerzyły to spojrzenie, podkreślając kluczową rolę insuliny oraz insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1, IGF-2) w OUN. Peptydy te pośredniczą nie tylko w regulacji metabolizmu energetycznego czy wzrostu neuronów i komórek glejowych, ale również w mechanizmach neuroprotekcyjnych oraz przekaźnictwie synaptycznym [6]. Ich działanie jest mediowane przez receptory insulinowe (insulin receptor, INSR), zlokalizowane licznie w obszarach mózgu zaangażowanych w funkcje poznawcze i kontrolę metabolizmu obwodowego, takich jak hipokamp, kora przedczołowa, podwzgórze, ciało migdałowate czy prążkowie [7,8].

FIZJOLOGICZNY MECHANIZM DZIAŁANIA INSULINY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Kluczowym elementem działania insuliny jest aktywacja INSRs – transbłonowych glikoprotein zbudowanych z heterotetramerów ($\alpha^{۲}\beta^{۲}$), których domeny β wykazują aktywność kinazy tyrozynowej. W OUN dominuje izoforma A INSR, charakteryzująca się wysokim powinowactwem do insuliny i zdolnością do aktywacji przez IGF-2, co odróżnia ją od izoformy B obecnej głównie w tkankach obwodowych [9]. Przestrzenna heterogeniczność ekspresji INSR w mózgu, ze szczytową gęstością w hipokampie, korze przedczołowej, podwzgórzu oraz korze węchowej, koreluje z funkcjonalną specjalizacją tych regionów w procesach neuroplastyczności i homeostazy metabolicznej [7]. Co istotne, INSR lokalizują się nie tylko w neuronach (głównie w błonach postsynaptycznych neuronów), ale także w astrocytach i mikrogleju, co implikuje ich udział zarówno w sygnalizacji synaptycznej, jak i neuroimmunomodulacji [10]. Dimeryzacja INSR po związaniu liganda, indukuje autofosforylację reszt tyrozynowych w domenach β, tworząc miejsca wiązania dla białek adaptorowych z rodziny substratów receptora insulinowego (insulin receptor substrate, IRS-1, IRS-2). Fosforylowane IRS pełnią rolę platform sygnałowych, rozgałęziających transmisję na dwa kluczowe szlaki: PI3K/Akt/mTOR oraz Ras/MAPK. Szlak PI3K/Akt, poprzez fosforylację kinazy GSK3β (hamującej jej aktywność proapoptotyczną), aktywację czynnika transkrypcyjnego cAMP, Response Element Binding Protein (CREB), niezbędnego dla konsolidacji śladów pamięciowych, oraz indukcję translokacji transportera glukozy 4 (ang. *glucose transporter 4*, GLUT4), zwiększającej dostępność glukozy jako substratu energetycznego, integruje funkcje metaboliczne,

neuroprotekcyjne i kognitywne [7, 11]. Równolegle, szlak kinazy aktywowanej mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases*, MAPK) z udziałem kinaz aktywowanych sygnałem pozakomórkowym (ang. *extracellular signal-regulated kinases*, ERK) regulują ekspresję genów związanych z synaptogenezą, w tym neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) i cząsteczki adhezji komórek nerwowych (ang. *neural cell adhesion molecule*, NCAM) modulując długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *Long-term potentiation*, LTP) w hipokampie, co stanowi kluczowy proces dla plastyczności neuronalnej [12]. Funkcjonalną konsekwencją tych mechanizmów jest wielowymiarowy wpływ insuliny na fizjologię OUN. W korze przedczołowej i hipokampie aktywacja INSR nasila internalizację receptorów AMPA, wzmacniając depresję synaptyczną długotrwałą (ang. *long-term depression*, LTD) – zjawisko niezbędne dla optymalizacji sieci neuronalnych podczas uczenia się [13]. W podwzgórzu insulina hamuje ekspresję neuropeptydu Y (ang. *neuropeptide Y*, NPY) w neuronach związanych z peptydem agouti (ang. *Agouti-related peptide neurons*, AgRP), jednocześnie stymulując neurony proopiomelanokortyny (POMC), co prowadzi do supresji łaknienia i poprawy insulinowrażliwości obwodowej poprzez hamowanie glukoneogenezy wątrobowej [14]. Dodatkowo, insulina indukuje ekspresję enzymu rozkładającego insulinę (ang. *insulin-degrading enzyme*, IDE), który odgrywa kluczową rolę w metabolizmie nie tylko insuliny, ale również Aβ w OUN, wspomagając jego eliminację i przeciwdziałając formowaniu patologicznych złogów amyloidowych [13].

Te interdyscyplinarne dane podkreślają, że ośrodkowa sygnalizacja insulinowa stanowi systemową platformę integrującą metabolizm, plastyczność synaptyczną i neuroprotekcję. Jej dysregulacja nie tylko upośledza homeostazę energetyczną mózgu, ale także destabilizuje równowagę między procesami neurodegeneracji i neuroplastyczności, tworząc podłoże molekularne dla kaskady patologicznej w AD.

ZABURZENIA SYGNALIZACJI INSULINOWEJ W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

SZLAK KINAZY FOSFATYDYLOINOZYTOLU 3 ORAZ KINAZY BIAŁKOWEJ B (PI3K-Akt)

Centralnym elementem łączącym IR mózgową z neurodegeneracją w AD jest dysregulacja szlaku PI3K-Akt, wynikająca z postępującej dysfunkcji INSR. Przewlekła hiperinsulinemia, charakterystyczna dla stanu IR, indukuje desensytyzację INSR poprzez dwa główne mechanizmy: (1) internalizację i degradację receptorów, prowadzącą do redukcji ich liczby na powierzchni neuronów kory mózgowej i hipokampa oraz (2) hamowanie autofosforylacji podjednostki β INSR, co

upośledza wewnątrzkomórkową aktywność kinazy tyrozynowej [7]. Konsekwencją jest patologiczne przesunięcie w fosforylacji substratów IRS-1/2 – zamiast fosforylacji tyrozynowej (niezbędnej do rekrutacji PI3K) dominuje fosforylacja serynowa, która destabilizuje interakcję IRS z domeną Src Homology 2 (SH2) PI3K [15]. Hamowanie aktywacji PI3K skutkuje niedostateczną fosforylacją i aktywacją kinazy Akt, co inicjuje kaskadę zdarzeń neurodegeneracyjnych. Obniżona aktywność Akt prowadzi do hiperaktywności kinazy syntazy glikogenu 3β (ang. *Glycogen synthase kinase-3β*, GSK-3β), która indukuje hiperfosforylację białka tau w resztach Ser^{396}/Thr^{231}, inicjując formowanie NFT oraz zwiększa ekspresję β-sekretazy (BACE1), przyspieszając proteolityczne przetwarzanie białek prekursorowych amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP) w kierunku generacji Aβ [6,16]. Jednocześnie niedobór sygnału Akt promuje preferencyjne cięcie APP przez γ-sekretazę w pozycji 42/43, zwiększając produkcję długich, hydrofobowych form Aβ o wysokiej skłonności do agregacji [6,17]. Akumulacja oligomerów Aβ uruchamia błędne koło patologiczne, w którym peptydy Aβ konkurują z insuliną o wiązanie z INSR, nasilając fosforylację serynową IRS-1 poprzez aktywację kinaz prozapalnych, takich jak kinazę aktywowaną mitogenami (ang. *c-Jun N-terminal kinases*, JNK) i kinazę białkową C (ang. *protein kinase C*, PKC-θ), co dodatkowo upośledza sygnalizację PI3K-Akt i pogłębia IR [18]. Proces ten współistnieje z aktywacją mikrogleju i astrocytów indukowaną przez Aβ, prowadząc do nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ROS) oraz cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6), które hamują ekspresję białek neuroprotekcyjnych (np. BDNF) i przyspieszają apoptozę neuronów poprzez szlak kaspazowy [15].

SZLAK mTOR

Szlak kinazy mTOR (ang. *mechanistic target of rapamycin*) odgrywa istotną rolę w regulacji procesów komórkowych, takich jak wzrost, metabolizm, synteza białek i autofagia, a jego nieprawidłowa aktywność jest obserwowana w stanie IR oraz AD [6]. W warunkach fizjologicznych, insulina poprzez aktywację kinazy Akt hamuje kompleks genów stwardnienia guzowatego (ang. *tumor sclerosis complex*, TSC1/TSC2), co skutkuje prawidłową aktywacją mTOR. W stanie przewlekłej i niekontrolowanej aktywacji szlaku mTOR, obserwowanej w przebiegu IR, dochodzi do zahamowania autofagii – kluczowego procesu oczyszczania komórek z uszkodzonych struktur i nieprawidłowo sfałdowanych białek, takich jak Aβ czy hiperfosforylowane białko tau [17,19]. W efekcie, zakłócenie procesu autofagii skutkuje zwiększoną akumulacją toksycznych agregatów Aβ oraz patologicznych form białka tau, co bezpośrednio przyczynia się do uszkodzenia neuronów, utraty ich funkcji i nasilenia degeneracji [16]. Ponad to, nadmierna aktywność mTOR w neuronach sprzyja nasilonej syntezie białek, w tym również APP, dodatkowo prowadząc do wzmożonej generacji Aβ oraz nasilając tworzenie

się płytek starczych [6]. Dodatkowo patologiczna aktywacja szlaku mTOR sprzyja nadmiernej fosforylacji białka tau, co z kolei prowadzi do destabilizacji mikrotubul, zaburzeń transportu aksonalnego i degeneracji neurofibrylarnej [17]. W rezultacie zaburzenia te powodują nasilenie stresu komórkowego, indukują reakcje neurozapalne oraz przyspieszają utratę neuronów, nasilając objawy kliniczne charakterystyczne dla AD [16]. Z wyżej wymienionych powodów, regulacja aktywności szlaku mTOR może stanowić istotny cel terapeutyczny w kontekście zapobiegania oraz leczenia AD u osób z IR [19].

SZLAK KINAZ AKTYWOWANYCH MITOGENAMI (ang. *MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASES*, MAPK) W STRESIE OKSYDACYJNYM I NEUROZAPALENIU

Równolegle do szlaku PI3K-Akt-mTOR, insulina aktywuje szlak MAPK, odpowiedzialny za biologiczną odpowiedź komórki na czynniki zewnętrzne. Kinazy MAP, do których należą ERK1/2, JNK i p38, regulują aktywność licznych białek, enzymów oraz czynników transkrypcyjnych. W warunkach fizjologicznych, szlak ERK wspiera neuroplastyczność oraz LTP. W stanie IR aktywacji ulegają głównie prozapalne izoformy – JNK i p38. Przewlekły stres oksydacyjny i cytokiny prozapalne (np. TNF-α, IL-6) indukują nadaktywność kinazy JNK/p38, która fosforyluje IRS-1 na resztach serynowych, pogłębiając zaburzenia [17,20]. Izoformy JNK i p38 dodatkowo nasilają fosforylację tau, destabilizują mikrotubule oraz zwiększają ekspresję BACE1, przyspieszając produkcję Aβ [14,21]. Aktywacja tych kinaz indukuje również apoptozę neuronów poprzez regulację białek Bcl-2 i kaspaz, co współistnieje z neurozapaleniem [16].

ENZYM DEGRADUJACY INSULINE (ang. *INSULIN DEGRADING ENZYME*, IDE)

W przebiegu IR upośledzenie szlaków sygnalizacji insulinowej prowadzi do redukcji aktywności IDE i zaburzeń degradacji Aβ [7]. Proces ten ulega dodatkowej amplifikacji na skutek przewlekłej hiperinsulinemii, w przebiegu której nadmierne stężenie insuliny, wykazującej wysokie powinowactwo do IDE, konkurencyjnie ogranicza dostęp Aβ do tego enzymu. W efekcie, dominująca degradacja insuliny ogranicza proteolityczne przetwarzanie Aβ, co sprzyja jego akumulacji w tkance nerwowej [15]. Nadmierne gromadzenie Aβ, tworzącego neurotoksyczne oligomery i płytki starcze w tkance nerwowej, wywołuje reakcje neurozapalne (aktywację mikrogleju) oraz uszkodzenie połączeń synaptycznych, co w konsekwencji przyspiesza degenerację neuronów i rozwój otępienia [20].

DYSFUNKCJA BARIERY KREW-MÓZG (ang. *BLOOD-BRAIN BARRIER*, BBB)

Zaburzenia funkcjonowania BBB stanowią jeden z kluczowych mechanizmów łączących IR z AD i istotnie wpływają na przyspieszenie procesów neurodegeneracyjnych. Głównym źródłem insuliny w OUN jest jej aktywny transport przez BBB w mechanizmie zależnym od receptorów GLUT, obecnych na komórkach śródbłonka naczyniowego. Niektóre źródła sugerują również lokalną produkcję insuliny w OUN [7,22]. Towarzysząca IR i przewlekły stan zapalny oraz podwyższone stężenia insuliny i trójglicerydów, mierzone wskaźnikiem trójglicerydy-glukoza (TyG), prowadzą do osłabienia integralności oraz utraty ścisłych połączeń między komórkami śródbłonka naczyniowego, co skutkuje zwiększoną przepuszczalnością naczyń i sprzyja przenikaniu cytokin prozapalnych przez BBB [17,23]. Poza tym, długotrwała hiperinsulinemia prowadzi do zmniejszenia ekspresji receptorów GLUT (tzw. down-regulation), zaburzając aktywny transport insuliny przez BBB i w rezultacie obniżając stężenie insuliny w płynie mózgowo-rdzeniowym, co dodatkowo nasila zaburzenia metaboliczne i neurodegeneracyjne [19]. Co ciekawe, wykazano synergistyczny efekt między insulinoopornością, a genotypem apolipoproteiny E 4 (APO E4), wykazującym zwiększoną podatność na uszkodzenia BBB u tych chorych [23].

STRES OKSYDACYJNY

Na podłożu IR w OUN rozwijają się powiązane ze sobą zaburzenia metaboliczne, które wspólnie nasilają patogenezę AD. Podstawowym mechanizmem jest upośledzenie neuronalnego wykorzystania glukozy, prowadzące do niedoboru energii w postaci ATP oraz nasilenia produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), będących źródłem stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny, dodatkowo potęgowany przez współistniejącą dysfunkcję mitochondrialną, powoduje uszkodzenia struktur komórkowych, takich jak DNA, lipidy i białka, oraz aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki prowadzące do apoptozy neuronów [16]. Jednocześnie przewlekły stan IR inicjuje i utrzymuje procesy neurozapalne poprzez nadmierną aktywację mikrogleju i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak TNF-α, IL-1β oraz IL-6. Cytokiny te dodatkowo wzmagają uszkodzenia neuronalne, tworząc samonapędzający się cykl toksycznego zapalenia, które pogłębia degenerację neuronów [17]. Ponadto zaburzenia metaboliczne związane z IR skutkują osłabieniem mechanizmów autofagii i aktywności lizosomalnej, kluczowych dla utrzymania neuronalnej homeostazy białek. W efekcie zmniejsza się zdolność komórek nerwowych do usuwania uszkodzonych organelli oraz nieprawidłowo sfałdowa-

nych białek, co sprzyja akumulacji toksycznych form Aβ i hiperfosforylowanego białka tau, prowadząc bezpośrednio do formowania płytek amyloidowych i NFT [16]. Dodatkowym czynnikiem pogłębiającym degenerację neuronów jest nasilony stres siateczki śródplazmatycznej (ER), wynikający z chronicznej aktywacji szlaków odpowiedzi na obecność nieprawidłowo sfałdowanych białek (ang. *unfolded protein response,* UPR), takich jak IRE1, ATF6 i PERK. Utrzymujący się stres ER prowadzi do dalszego odkładania źle sfałdowanych białek oraz indukuje mechanizmy apoptotyczne, przyczyniając się do śmierci komórek nerwowych [16]. Podsumowując, nakładające się zaburzenia energetyczne, stres oksydacyjny, neurozapalne reakcje oraz zaburzenia proteostazy i stres ER tworzą w mózgu toksyczne środowisko, które upośledza funkcje synaptyczne, przyspiesza degenerację neuronów i w konsekwencji prowadzi do nasilonych deficytów poznawczych oraz progresji neuropatologicznych zmian charakterystycznych dla AD [20,24].

FOSFORYLACJA BIAŁKA tau

IR, zarówno obwodowa, jak i ośrodkowa, przyczynia się do hiperfosforylacji białka tau. Dysfunkcja szlaku IRS-PI3K-Akt zwiększa aktywność kinazy GSK-3β, co prowadzi do destabilizacji mikrotubul i tworzenia NFT [25]. Oligomery Aβ dodatkowo nasilają ten proces poprzez aktywację GSK-3β, JNK i fosforylację IRS-1 [26]. Nowe badania wskazują, że AdipoRon, aktywujący szlak AMPK/mTOR (ang. *AMP-activated protein kinase*), redukuje toksyczne formy tau, wykazując działanie neuroprotekcyjne w modelach cukrzycy typu 2, co sugeruje jego potencjał terapeutyczny w AD [27]. Również szlak fraktaliny/receptor fraktaliny (ang. *fractalkine/fractalkine receptor axis, CX3CL1/CX3CR1*), regulujący aktywność mikrogleju, wpływa na patologię tau – jego zaburzenia prowadzą do nadmiernego neurozapalenia i aktywacji kinaz MAPK [28]. Neurozapalenie, typowe dla AD, nasila się przez cytokiny prozapalne i kinazy stresowe (p38 MAPK, JNK), wspomagając hiperfosforylację tau [29]. IR osłabia także aktywność fosfataz, takich jak fosfataza proteinowa 2A (protein phosphatase 2 A, PP2A), co utrwala ten stan [30]. W mózgu chorych na AD obserwuje się hipometabolizm glukozy, związany z zaburzeniami transporterów GLUT-1, GLUT-3 i GLUT-4 oraz spadkiem czynnika indukowanego hipoksją (ang. *hypoxia inducable factor 1*, HIF-1). To ogranicza O-GlcNAcylację tau, zwiększając jego fosforylację i pogłębiając stres oksydacyjny [31]. Najnowsze dane wskazują również na rolę niedoboru białek o wysokiej ruchliwości elektroforetycznej (ang. *high-mobility group protein*, HMGA1), który sprzyja nadekspresji tau, obniżeniu liczby receptorów insulinowych i zaburzeniom wychwytu glukozy [32]. Dodatkowo, dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe może inicjować stres metaboliczny i aktywację kinaz modyfikujących tau [33].

KOŃCOWE PRODUKTY ZAAWANSOWANEJ GLIKACJI

Zaawansowane produkty końcowe glikacji (ang. *advanced glycation end products*, AGEs) to złożone cząsteczki powstające w wyniku nieenzymatycznej glikacji białek, lipidów i kwasów nukleinowych, szczególnie w warunkach hiperglikemii i IR. Ich akumulacja w mózgu odgrywa kluczową rolę w rozwoju AD, przyczyniając się do stabilizacji hiperfosforylowanego białka tau i tworzenia sparowanych włókien spiralnych oraz splotów NFT. Stabilizacja ta wynika z sieciowania cząsteczek AGE za pomocą wiązań dwusiarczkowych i dityrozynowych, co zwiększa oporność białek na degradację proteolityczną, będąc charakterystycznym zjawiskiem w patologii AD [16,34]. AGE oddziałują także z Aβ, przyspieszając jego agregację z monomerów do toksycznych oligomerów i większych agregatów, co prowadzi do tworzenia płytek amyloidowych. Receptor dla końcowych produktów glikacji (ang. *receptor for advanced glycation end products*, RAGE), obecny na neuronach, mikrogleju i astrocytach, po związaniu z AGE uruchamia patogenne kaskady sygnałowe, w tym aktywację szlaku NF-κB, co skutkuje nasileniem stanu zapalnego i stresem oksydacyjnym. W efekcie zwiększa się produkcja ROS oraz cytokin prozapalnych, takich jak TNF-α, IL-6 i M-CSF, co prowadzi do uszkodzeń neuronów i dysfunkcji BBB. AGE i Aβ działają wtedy synergistycznie, pogłębiając neurodegenerację [34-36]. Badania nad terapiami ukierunkowanymi na szlak AGE–RAGE przynoszą obiecujące wyniki. FPS-ZM1, będący inhibitorem wiązania ligandów RAGE, wykazuje zdolność do zmniejszania translokacji jądrowej NF-κB w komórkach śródbłonka naczyń mózgowych, co przekłada się na ochronę BBB i redukcję neurozapalenia. W modelach zwierzęcych AD, FPS-ZM1 znacząco poprawiał funkcje poznawcze poprzez osłabienie aktywacji szlaku NF-κB zależnego od RAGE [35]. Również Dl-3-n-butyloftalid, związek o właściwościach przeciwzapalnych, skutecznie modulował szlak AGE–RAGE i ograniczał aktywację mikrogleju, co przekładało się na poprawę pamięci i zdolności uczenia się u myszy APP/PS1 [37]. Podobny efekt wykazywała tradycyjna chińska formuła Qingkailing (QKL), która poprzez ograniczenie ekspresji RAGE łagodziła objawy AD [38]. Cornuside, naturalny związek pochodzenia roślinnego, wiązał się bezpośrednio z receptorem RAGE, hamując interakcję AGE z Aβ, co skutkowało zmniejszeniem stresu oksydacyjnego i zapalenia. Mechanizm działania cornuside obejmował redukcję ekspresji białka wchodzącego w interakcje z tioredoksyną (ang. *thioredoxin interacting protein*, TXNIP), ograniczenie produkcji ROS oraz hamowanie aktywacji NF-κB, co w konsekwencji poprawiało funkcje poznawcze w modelach zwierzęcych [39]. Inny preparat roślinny, Qi Fu Yin (QFY), wykazywał zdolność do jednoczesnego hamowania szlaku TLR4 (ang. *toll-like receptor 4*) oraz RAGE/NF-κB, prowadząc do zmniejszenia neurozapalenia, ochrony neuronów i poprawy zdolności kognitywnych u szczurów z indukowanym AD [40]. Dodatko-

wo, badania wykazały, że aktywacja szlaku AGE–RAGE uczestniczy w transporcie Aβ przez BBB. W tym kontekście zastosowanie nanocząsteczek krzemionkowych (SiNP), regulujących aktywność RAGE, obniżyło napływ Aβ do mózgu, co otwiera nowe kierunki terapeutyczne w leczeniu AD [41].

STRES SIATECZKI ŚRÓDPLAZMATYCZNEJ I AKTYWACJA UPR

Siateczka śródplazmatyczna (ER) pełni kluczową rolę w potranslacyjnej obróbce białek, w tym ich składaniu, a jej dysfunkcja stanowi istotny mechanizm patogenetyczny w AD. W warunkach fizjologicznych błędnie złożone białka zostają usunięte poprzez system ERAD (ang. *Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation*), obejmujący ubikwitynację oraz degradację w proteasomach. Nadmierna akumulacja błędnie złożonych białek prowadzi do przeciążenia ER, wywołując stres retikulum i w konsekwencji aktywację kaskady UPR (ang. *Unfolded Protein Response*). Szlaki PERK, IRE1 i ATF6, inicjowane w ramach UPR, mają na celu przywrócenie proteostazy poprzez hamowanie translacji białek (PERK) i degradację nieprawidłowych cząsteczek (IRE1, ATF6) [42,43]. IR zaburza tę równowagę wielokierunkowo. Indukuje stres oksydacyjny i glikację białek, zwiększając obciążenie ER oraz wywołuje przewlekły stan zapalny i zaburzenia lipidowe, skutkujące akumulacją ceramidu – związku bezpośrednio uszkadzającego ER. Analizy neuropatologiczne potwierdzają powyższe założenia, wykazując zwiększone poziomy ceramidu, markerów stresu ER oraz czynników proapoptotycznych w mózgach pacjentów z AD. Co więcej nasilenie tych zmian było wprost proporcjonalne do stopnia zaawansowania choroby [44]. Przewlekła aktywacja UPR przekształca się w odpowiedź nieadaptacyjną: zahamowanie syntezy białek, związane z aktywacją kinazy PERK, upośledza funkcję neuronów, a długotrwała aktywacja IRE1 i ATF6 nasila apoptozę poprzez ekspresję białek proapoptotycznych. Jednocześnie UPR indukuje szlaki sygnałowe MAPK8 i NF-κB, zwiększając produkcję cytokin prozapalnych (np. IL-6, TNF-α), które pogłębiają IR, tworząc sprzężenie zwrotne. Dodatkowo, cząsteczki alarmowe uwalniane w wyniku stresu ER rekrutują komórki układu odpornościowego, podtrzymując przewlekły stan zapalny – kluczowy czynnik neurodegeneracji [45]. W konsekwencji, IR i stres ER wzajemnie się napędzają: IR inicjuje dysfunkcję retikulum, a nieadaptacyjna aktywacja UPR pogarsza metabolizm komórkowy i indukuje apoptozę neuronów. Proces ten, potęgowany przez akumulację ceramidu i reakcję zapalną, prowadzi do postępującej utraty synaps i neuronów, charakterystycznej dla AD [46].

MIKROBIOTA JELITOWA

Zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego u pacjentów z chorobą AD są istotne i wskazują na znaczącą dysbiozę, która może odgrywać kluczową rolę w patogenezie tej choroby [47]. U pacjentów z AD obserwuje się zmniejszoną obfitość bakterii o działaniu ochronnym, takich jak *Clostridia*, *Firmicutes* i *Faecalibacte-*

rium, przy jednoczesnej redukcji taksonów z rodzaju *Bifidobacterium*, *Actinobacteria* oraz *Lactobacillus*. Równocześnie następuje wzrost liczebności bakterii oportunistycznych, takich jak *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*, w tym przedstawicieli gatunku *Bacteroides fragilis*, co prowadzi do nasilenia procesów zapalnych [48]. Obfitość *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes* oraz rodzin takich jak *Mogibacteriaceae* koreluje dodatnio z poziomem Aβ i tau, które są kluczowymi markerami neuropatologicznymi AD [49,50]. Redukcja liczebności bakterii takich jak *Turicibacter*, *Dialister*, *Clostridium* i *Eubacterium rectale* osłabia właściwości przeciwzapalne mikrobioty, promując tym samym neurozapalne mechanizmy prowadzące do progresji choroby [50,51]. Mikrobiota jelitowa oddziałuje na OUN za pośrednictwem różnych mechanizmów, w tym osi jelitowo-mózgowej, która obejmuje szlaki nerwowe (np. nerw błędny), układ odpornościowy, układ hormonalny, a także metabolity bakteryjne przenikające przez uszkodzoną barierę jelitową [52]. Wzrost liczebności bakterii wytwarzających lipopolisacharydy (LPS), takich jak *Bacteroides*, powoduje aktywację szlaku zapalnego NF-κB, prowadząc do nasilenia tworzenia złogów amyloidowych oraz hiperfosforylacji białek tau. Ponadto obfitość bakterii *Clostridium* i bakterii wytwarzających kwas mlekowy koreluje ze stresem oksydacyjnym oraz agregacją tau, co dodatkowo pogłębia neurodegenerację [52]. Zmniejszenie poziomu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), takich jak maślan, osłabia integralność BBB, nasilając procesy neurozapalne. Niskie stężenia SCFA aktywują produkcję kinazy regulowanej sygnałem pozakomórkowym (ang. *extracellular signal-regulated kinase,* ERK), co prowadzi do wzrostu poziomu alfa-B-krystaliny (CryaB), które wiąże się z Aβ, tworząc trudne do degradacji agregaty [53,54]. SCFA mogą także modulować ekspresję genów, metabolizm lipidów, aktywność mitochondriów oraz produkcję neuroprzekaźników, wspierając metabolizm energetyczny i przeciwdziałając hipometabolizmowi mózgu typowemu dla AD [55]. N-tlenek trimetyloaminy (TMAO), metabolit produkowany przez mikrobiotę jelitową, wykazuje działanie neurotoksyczne, nasilając deficyty plastyczności synaptycznej poprzez aktywację szlaku PERK związanego ze stresem retikulum endoplazmatycznego (ER) [56]. W AD zaobserwowano również wzrost poziomu wtórnych kwasów żółciowych, takich jak deoksycholowy, które mogą negatywnie wpływać na funkcje poznawcze [52]. Mikrobiota jelitowa może także regulować szlak C/EBPβ/AEP, w którym czynnik transkrypcyjny C/EBPβ promuje produkcję IL-6, nasilając reakcję zapalną [57]. Dysbioza wpływa także na zmiany w sygnalizacji insuliny i IGF-1 w mózgu, co prowadzi do eskalacji aktywności szlaków p-Akt, p-MAPK i p-GSK, nasilając procesy neurodegeneracyjne [57]. Interwencje probiotyczne, takie jak suplementacja *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, wykazują potencjalną skuteczność w poprawie funkcji poznawczych oraz redukcji poziomu prozapalnych biomarkerów u pacjentów z AD. Mechanizm ten może być związany z modulacją składu mikrobioty w kierunku gatunków o właściwościach przeciwzapalnych oraz obniżeniem poziomu trójglicerydów, co sprzyja poprawie metabolizmu neuronalnego [58].

LECZENIE INSULINOOPORNOŚCI

Otyłość i powiązana z nią insulinooporność stanowią jeden z czynników ryzyka zachorowania i progresji AD [59,60]. Ostatnie badania wskazują na pozytywne efekty leczenia preparatami modyfikującymi szlaki sygnalizacyjne insuliny i czynników zapalnych, do których należą resweratrol, galusan epigallokatechiny, kurkumina, flawonoid Quercetin, i kwasy omega-3 [60]. Wiele leków przeciwcukrzycowych wykazuje potencjalne działanie neuroprotekcyjne w kontekście AD. Sulfonylomocznik i metformina wspomagały funkcje poznawcze u pacjentów z otępieniem [61], a glipizyd poprawiał zdolności językowe [62]. Tiazolidynodiony, takie jak pioglitazon i rosiglitazon, zmniejszały insulinooporność, odkładanie Aβ oraz procesy zapalne, wspierając funkcje poznawcze [63-66]. Gliptyny (sitagliptyna, wildagliptyna) poprawiały aktywność mitochondrialną i pamięć w modelach zwierzęcych [67]. Potencjalne korzyści terapeutyczne u pacjentów z AD przynosi także terapia dapagliflozyną, inhibitorem SGLT2. Badanie kliniczne na myszach wykazało poprawę nie tylko parametrów metabolicznych, ale również poprawę zdolności poznawczych, ze zmniejszoną aktywnością mikrogleju w hipokampie [68]. Nie tylko leki z grupy flozyn wykazują zdolności modyfikowania szlaku PI3K/Akt, ale również metformina [69]. Obecnie jest ona w 3 fazie testów klinicznych jako lek zarejestrowany w terapii AD [70]. W badaniu na modelu zwierzęcym, metformina obniżała stężenie prekursora Aβ, bez wpływu na fosforyzowane białko tau. Jej przyjmowanie w ilości 250 mg/kg na dzień wiązało się z poprawą pamięci przestrzennej [69]. Przeciwnie do Alves et al. starsze badanie z 2012 roku [71] wskazywało na zmniejszenie stężenia zarówno ufosforylowanego białka tau jak i splątków neurofibrylarnych po terapii metforminą [59]. Dodatkowo D-pinitol wykazał zdolność do poprawy zdolności kognitywnych poprzez obniżenie stężeń Aβ i białka tau czy regulację szlaku PI3K/Akt [72]. Szlak AGE–RAGE również odgrywa istotną rolę w patogenezie AD powiązanej z IR. Jego blokowanie może prowadzić do redukcji stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i toksycznych agregatów białkowych, a także do poprawy funkcji poznawczych. Badania przedkliniczne wskazują na liczne potencjalne punkty uchwytu terapeutycznego w tym szlaku (przypisu z tekstu wyżej), oferując nowe strategie leczenia AD. Strategie terapeutyczne mające wpływ na mikrobiotę jelitową należą do jednego z filarów leczenia AD. Preparaty takie jak probiotyki, prebiotyki, synbiotyki, postbiotyki i przeszczep kału są farmakologicznymi interwencjami wspierającymi zmianę trybu życia [73]. Z wymienionych wyżej probiotyki cechują się potwierdzonym wpływem na funkcje poznawcze, szczególnie we wczesnej fazie AD [73].

PODSUMOWANIE

INTERAKCJE POMIĘDZY SZLAKAMI A PROGRESJA NEUROPATOLOGII

Akumulacja Aβ i fosforylowanego tau inicjuje kaskadę zdarzeń wzmacniających neurodegenerację. Oligomery Aβ konkurują z insuliną o wiązanie z INSR, nasilając fosforylację serynową IRS-1 i upośledzające sygnalizację PI3K-Akt [21]. Jednocześnie Aβ zaburza degradację insuliny poprzez konkurencję o enzym degradujący insulinę (ang. *insulin-degrading enzyme*, IDE), co w warunkach hiperinsulinemii ogranicza klirens Aβ [15]. Proces ten nasila stres oksydacyjny i stan zapalny, które aktywują JNK/p38, zamykając błędne koło między insulinooopornością a patologią AD. Dodatkowo dysfunkcja synaps – wynikająca z osłabienia sygnalizacji ERK, internalizacji receptorów NMDA/AMPA oraz deficytu neuroprzekaźnictwa cholinergicznego – prowadzi do utraty plastyczności neuronalnej i pogorszenia funkcji poznawczych [19,20].

IMPLIKACJE KLINICZNE

Zaburzenia sygnalizacji insulinowej w AD integrują dysfunkcje szlaków PI3K-Akt-mTOR, MAPK i procesów autofagicznych. IR inicjuje kaskadę zdarzeń: od nadaktywności GSK-3β i γ-sekretazy, przez akumulację Aβ i tau, po aktywację prozapalnych kinaz JNK/p38. Te wzajemnie wzmacniające się mechanizmy prowadzą do utraty neuronów, destabilizacji synaps i postępującej demencji. Terapeutyczna modulacja wymienionych szlaków, zwłaszcza poprzez hamowanie mTOR lub JNK, stanowi obiecującą strategię spowalniającą progresję AD u pacjentów z insulinooopornością. Zebrane dowody sugerują, że IR nie jest jedynie czynnikiem ryzyka, ale może być jednym z kluczowych mechanizmów prowadzących do patologii AD. Dlatego strategie terapeutyczne, które poprawiają wrażliwość insulinową – takie jak metformina, donosowa insulina, zmiany dietetyczne (dieta ketogeniczna, niskowęglowodanowa) i aktywność fizyczna – mogą mieć potencjalnie neuroprotekcyjny efekt. Wciąż jednak potrzebne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć zależności między IR a AD oraz opracować skuteczne strategie prewencyjne i terapeutyczne.

LITERATURA

[1] DE-PAULA VJ, RADANOVIC M, DINIZ BS, et al. Alzheimer's Disease. In: Harris JR (ed) *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*. Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 329-352. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.

[2] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020; **25**: 5789. doi: 10.3390/molecules25245789.

[3] NFZ o zdrowiu. Choroba Alzheimera i choroby pokrewne – ezdrowie.gov.pl, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroba-alzheimera-i-choroby-pokrewne (accessed 12 May 2025).

[4] KUMAR A, SIDHU J, LUI F, et al. Alzheimer Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/ (2025, accessed 12 May 2025).

[5] CRAS P, KAWAI M, LOWERY D, et al. Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; **88**: 7552-7556. doi: 10.1073/pnas.88.17.7552.

[6] BURILLO J, MARQUÉS P, JIMÉNEZ B, et al. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells* 2021; **10**: 1236. doi: 10.3390/cells10051236.

[7] SĘDZIKOWSKA A, SZABLEWSKI L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2021; **22**: 9987. doi: 10.3390/ijms22189987.

[8] MILSTEIN JL, FERRIS HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Mol Metab* 2021; **52**: 101234. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234.

[9] POMYTKIN I, COSTA-NUNES JP, KASATKIN V, et al. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2018; **24**: 763-774. doi: 10.1111/cns.12866.

[10] HATAMI H, ASKARI VR, RAHIMI VB, et al. The Dilemma of Insulin Delivery into the Brain: A Comprehensive Review. *Curr Drug Deliv* 2024; **21**: 1-15. doi: 10.2174/0115672018305677240611080910.

[11] TRAMUTOLA A, LANZILLOTTA C, DI DOMENICO F, et al. Brain insulin resistance triggers early onset Alzheimer disease in Down syndrome. *Neurobiol Dis* 2020; **137**: 104772. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104772.

[12] AKHTAR A, SAH SP. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2020; **135**: 104707. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104707.

[13] PANDINI G, PACE V, COPANI A, et al. Insulin Has Multiple Antiamyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology* 2013; **154**: 375-387. doi: 10.1210/en.2012-1661.

[14] EZKURDIA A, RAMÍREZ MJ, SOLAS M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci* 2023; **24**: 4354. doi: 10.3390/ijms24054354.

[15] FEMMINELLA GD, LIVINGSTON NR, RAZA S, et al. Does insulin resistance influence neurodegeneration in non-diabetic Alzheimer's subjects? *Alzheimers Res Ther* 2021; **13**: 47. doi: 10.1186/s13195-021-00784-w.

[16] ABDALLA MMI. Insulin resistance as the molecular link between diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes* 2024; **15**: 1430-1447. doi: 10.4239/wjd.v15.i7.1430.

[17] AFFUSO F, MICILLO F, FAZIO S. Insulin Resistance, a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Pathological Mechanisms and a New Proposal for a Preventive Therapeutic Approach. *Biomedicines* 2024; **12**: 1888. doi: 10.3390/biomedicines12081888.

[18] HAMPEL H, HARDY J, BLENNOW K, et al. The Amyloid-β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry* 2021; **26**: 5481-5503. doi: 10.1038/s41380-021-01249-0.

[19] KELLAR D, CRAFT S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 758-766. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.

[20] ROJAS M, CHÁVEZ-CASTILLO M, BAUTISTA J, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World J Diabetes* 2021; **12**: 745-766. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.745.

[21] KUMAR V, KIM S-H, BISHAYEE K. Dysfunctional Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease Onset and Potential Pharmacological Interventions. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 9540. doi: 10.3390/ijms23179540.

[22] BANKS WA, NOONAN C, RHEA EM. Evidence for an alternative insulin transporter at the blood-brain barrier. *Aging Pathobiol Ther* 2022; **4**: 100-108. doi: 10.31491/apt.2022.12.100.
[23] PADOVANI A, GALLI A, BAZZOLI E, et al. The role of insulin resistance and APOE genotype on blood–brain barrier integrity in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2025; **21**: e14556. doi: 10.1002/alz.14556.
[24] BISWAS R, CAPUANO AW, MEHTA RI, et al. Review of Associations of Diabetes and Insulin Resistance With Brain Health in Three Harmonised Cohort Studies of Ageing and Dementia. *Diabetes Metab Res Rev* 2025; **41**: e70032. doi: 10.1002/dmrr.70032.
[25] WEI Z, KOYA J, REZNIK SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci* 2021; **15**: 687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157.
[26] YARCHOAN M, TOLEDO JB, LEE EB, et al. Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2014; **128**: 679-689. doi: 10.1007/s00401-014-1328-5.
[27] ZHAO W, ZHANG W, HU Y, et al. AdipoRon Ameliorates Synaptic Dysfunction and Inhibits tau Hyperphosphorylation through the AdipoR/AMPK/mTOR Pathway in T2DM Mice. *Neurochem Res* 2024; **49**: 2075-2086. doi: 10.1007/s11064-024-04162-4.
[28] CLARK IA, VISSEL B. Amyloid β: one of three danger-associated molecules that are secondary inducers of the proinflammatory cytokines that mediate Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 2015; **172**: 3714-3727. doi: 10.1111/bph.13181.
[29] RAINS JL, JAIN SK. Oxidative Stress, Insulin Signaling And Diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; **50**: 567-575. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006.
[30] EL KHOURY NB, GRATUZE M, PAPON M-A, et al. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci* 2014; **8**: 22. doi: 10.3389/fncel.2014.00022.
[31] SZABLEWSKI L. Brain Glucose Transporters: Role in Pathogenesis and Potential Targets for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2021; **22**: 8142. doi: 10.3390/ijms22158142.
[32] MIRABELLI M, CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, et al. HMGA1 deficiency: a pathogenic link between tau pathology and insulin resistance. *EBioMedicine* 2025; **115**: 105700. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105700
[33] GARCÍA-CRUZ VM, CORIA R, ARIAS C. Role of saturated fatty acid metabolism in posttranslational modifications of the Tau protein. *Mol Cell Biochem*. Epub ahead of print 10 April 2025. doi: 10.1007/s11010-025-05275-2.
[34] SRIKANTH V, MACZUREK A, PHAN T, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; **32**: 763-777. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016.
[35] POMILIO C, PRESA J, OSES C, et al. Loss of Direct Vascular Contact to Astrocytes in the Hippocampus as an Initial Event in Alzheimer's Disease. Evidence from Patients, In Vivo and In Vitro Experimental Models. *Mol Neurobiol* 2024; **61**: 5142-5160. doi: 10.1007/s12035-023-03897-5.
[36] JHA NK, JHA SK, KAR R, et al. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2019; **150**: 113-137. doi: 10.1111/jnc.14687.
[37] LU J, ZHANG J, WANG X, et al. Dl-3-n-butylphthalide promotes microglial phagocytosis and inhibits microglial inflammation via regulating AGE-RAGE pathway in APP/PS1 mice. *Brain Res Bull* 2024; **212**: 110969. doi: 10.1016/j.brainresbull.2024.110969.
[38] DOU J, ZHANG X, HU C, et al. QKL injection ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating expression of RAGE. *Exp Gerontol* 2024; **190**: 112422. doi: 10.1016/j.exger.2024.112422
[39] LIAN W, WANG Z, ZHOU F, et al. Cornuside ameliorates cognitive impairments via RAGE/TXNIP/NF-κB signaling in Aβ1-42 induced Alzheimer's disease mice. *J Neuroimmune Pharmacol* 2024; **19**: 24. doi: 10.1007/s11481-024-10120-2.
[40] HE C, YU W, YANG M, et al. Qi Fu Yin ameliorates neuroinflammation through inhibiting RAGE and TLR4/NF-κB pathway in AD model rats. *Aging* 2023; **15**: 13239-13264. doi: 10.18632/aging.205238.
[41] WEI W, SUN H, YANG B, et al. Silica Nanoparticle Exposure Implicates β-Amyloid (1-42) Inbound and the Accelerating Alzheimer's Disease Progression in Mice Overexpressing Mutated Forms of Human Amyloid Precursor Protein and Presenilin 1 Genes. *Chem Res Toxicol* 2024; **37**: 429-438. doi: 10.1021/acs.chemrestox.3c00378.

[42] HUGHES D, MALLUCCI GR. The unfolded protein response in neurodegenerative disorders – therapeutic modulation of the PERK pathway. *FEBS J* 2019; **286**: 342-355. doi: 10.1111/febs.14422.
[43] GHEMRAWI R, KHAIR M. Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; **21**: 6127. doi: 10.3390/ijms21176127.
[44] DE LA MONTE SM, RE E, LONGATO L, et al. Dysfunctional Pro-Ceramide, ER Stress, and Insulin/IGF Signaling Networks with Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2012; **30**: S217-S229. doi: 10.3233/JAD-2012-111728.
[45] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. ER stress activates immunosuppressive network: implications for aging and Alzheimer's disease. *J Mol Med Berl Ger* 2020; **98**: 633-650. doi: 10.1007/s00109-020-01904-z.
[46] PANDEY VK, MATHUR A, KAKKAR P. Emerging role of Unfolded Protein Response (UPR) mediated proteotoxic apoptosis in diabetes. *Life Sci* 2019; **216**: 246-258. doi: 10.1016/j.lfs.2018.11.041.
[47] ASADIFARD E, HOKMABADI M, HASHEMI M, et al. Linking gut microbiota dysbiosis to molecular pathways in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2024; **1845**: 149242. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149242.
[48] LONG J, ZHANG J, ZENG X, et al. Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease Via the Regulation of the Gut Microbiota With Traditional Chinese Medicine. *CNS Neurosci Ther* 2024; **30**: e70101. doi: 10.1111/cns.70101.
[49] NAGPAL R, NETH BJ, WANG S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine* 2019; **47**: 529-542. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032.
[50] VOGT NM, KERBY RL, DILL-MCFARLAND KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; **7**: 13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y.
[51] LU J, ZHANG ,SHUANG, HUANG ,YUEZHEN, et al. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes* 2022; **14**: 2126272. doi: 10.1080/19490976.2022.2126272.
[52] BANO N, KHAN S, AHAMAD S, et al. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2024; **101**: 102515. doi: 10.1016/j.arr.2024.102515.
[53] MURALEVA NA, KOLOSOVA NG, STEFANOVA NA. MEK1/2-ERK Pathway Alterations as a Therapeutic Target in Sporadic Alzheimer's Disease: A Study in Senescence-Accelerated OXYS Rats. *Antioxidants* 2021; **10**: 1058. doi: 10.3390/antiox10071058.
[54] LI Z, ZHU H, GUO Y, et al. Gut microbiota regulate cognitive deficits and amyloid deposition in a model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2020; **155**: 448-461. doi: 10.1111/jnc.15031.
[55] HO L, ONO ,KENJIRO, TSUJI ,MAYUMI, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother* 2018; **18**: 83-90. doi: 10.1080/14737175.2018.1400909.
[56] GOVINDARAJULU M, PINKY PD, STEINKE I, et al. Gut Metabolite TMAO Induces Synaptic Plasticity Deficits by Promoting Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Mol Neurosci* 2020; **13**: 138. doi: 10.3389/fnmol.2020.00138.
[57] CHEN C, LIAO J, XIA Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut* 2022; **71**: 2233-2252. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326269.
[58] AKBARI E, ASEMI Z, DANESHVAR KAKHAKI R, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016; **8**: 256. doi: 10.3389/fnagi.2016.00256.
[59] DAHIYA M, YADAV M, GOYAL C, et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease: signalling mechanisms and therapeutics strategies. *Inflammopharmacology* 2025; **33**: 1817-1831. doi: 10.1007/s10787-025-01704-2.
[60] YAVARI M, KALUPAHANA NS, HARRIS BN, et al. Mechanisms Linking Obesity, Insulin Resistance, and Alzheimer's Disease: Effects of Polyphenols and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Nutrients* 2025; **17**: 1203. doi: 10.3390/nu17071203.

[61] HSU C-C, WAHLQVIST ML, LEE M-S, et al. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis* 2011; **24**: 485-493. doi: 10.3233/JAD-2011-101524.

[62] GRADMAN TJ, LAWS A, THOMPSON LW, et al. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993; **41**: 1305-1312. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb06480.x.

[63] HENEKA MT, LANDRETH GE, FEINSTEIN DL. Role for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; **49**: 276. doi: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<276::aid-ana53>3.0.co;2-5.

[64] PATHAN AR, VISWANAD B, SONKUSARE SK, et al. Chronic administration of pioglitazone attenuates intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats. *Life Sci* 2006; **79**: 2209-2216. doi: 10.1016/j.lfs.2006.07.018.

[65] WATSON GS, CHOLERTON BA, REGER MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 950-958. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.11.950.

[66] FREIHERR J, HALLSCHMID M, FREY WH, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* 2013; **27**: 505-514. doi: 10.1007/s40263-013-0076-8.

[67] PINTANA H, APAIJAI N, CHATTIPAKORN N, et al. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol* 2013; **218**: 1-11. doi: 10.1530/JOE-12-0521.

[68] CHEN X, FAN M, XIAO Z, et al. Dapagliflozin Improves High-Fat Diet-Induced Cognitive Impairment in Female Mice. *Brain Behav* 2025; **15**: e70361. doi: 10.1002/brb3.70361.

[69] ALVES SS, ROSSI L, DE OLIVEIRA JAC, et al. Metformin Improves Spatial Memory and Reduces Seizure Severity in a Rat Model of Epilepsy and Alzheimer's Disease comorbidity via PI3K/Akt Signaling Pathway. *Mol Neurobiol*. Published online March 24, 2025. doi: 10.1007/s12035-025-04844-2.

[70] SWAIN S, METYA AK. Exploring Metformin's Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease: An In-Silico Perspective Using Well-Tempered Funnel Metadynamics. *J Chem Inf Model*. 2025;**65**:4163-4172. doi: 10.1021/acs.jcim.5c00106.

[71] LI J, DENG J, SHENG W, et al. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; **101**: 564-574. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.002.

[72] MEDINA-VERA D, LÓPEZ-GAMBERO AJ, NAVARRO JA, et al. Novel insights into D-Pinitol based therapies: a link between tau hyperphosphorylation and insulin resistance. *Neural Regen Res* 2023; **19**: 289-295. doi: 10.4103/1673-5374.379015.

[73] NAKHAL MM, YASSIN LK, ALYAQOUBI R, et al. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review. *Life* 2024; **14**: doi:1234. doi: 10.3390/life14101234.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano:16.06.2025
Przyjęto: 19.07.2025
Maciej Owecki
Katedra Medycyny Społecznej, Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
tel.: 61 658 42 75
e-mail: mowecki@ump.edu.pl