Streszczenie w języku polskim

Wiele danych wskazuje na związek insulinooporności z zaburzeniami kognitywnymi, demencją, depresją, a także zwiększoną zapadalnością na chorobę Alzheimera. Postuluje się, że mechanizmem łączącym zaburzenia metaboliczne i neurodegenerację mogą być zaburzenia równowagi redoks oraz stres oksydacyjny. Terminem „stres oksydacyjny" określa się stan, w którym na drodze zwiększonego wytwarzania wolnych rodników i/lub zaburzenia mechanizmów obrony antyoksydacyjnej dochodzi do oksydacyjnych uszkodzeń składników komórki. Jednakże, wciąż niejasny jest udział stresu oksydacyjnego w uszkodzeniach struktur mózgowia w przebiegu insulinooporności.

Celem badań była ocena enzymatycznej i nieenzymatycznej obrony antyoksydacyjnej oraz oksydacyjnych uszkodzeń białek, lipidów i DNA w wybranych strukturach mózgowia (podwzgórze, kora mózgowa) szczurów z insulinoopornością indukowaną dietą wysokotłuszczową w porównaniu do grupy kontrolnej.

Badania wykonano na dojrzałych płciowo samcach szczurów szczepu Wistar o początkowej masie ciała 65-75 g. Szczury podzielono losowo na 2 grupy po 8 osobników każda:

- **grupa I** – szczury karmione dietą wysokotłuszczową (HFD) zawierającą 60 kcal% tłuszczów, 20 kcal% węglowodanów oraz 20 kcal% białek przez okres 8 tygodni.
- **grupa II** – szczury karmione dietą standardową (kontrola) zawierającą 10,3 kcal% tłuszczów, 65,5 kcal% węglowodanów oraz 24,2 kcal% białek przez okres 8 tygodni.

Po upływie 8 tygodni pobrana została krew z aorty brzusznej oraz podwzgórze i kora mózgu. W celu oceny insulinooporności, we krwi ogonowej wszystkich szczurów oznaczone zostało stężenie glukozy, natomiast w osoczu krwi – stężenie insuliny (metodą ELISA) i wolnych kwasów tłuszczowych (metodą chromatografii gazowej). Na podstawie uzyskanych wyników wyliczono wskaźnik HOMA-IR (ang. *homeostasis model assessment of insulin resistance*).

W homogenatach podwzgórza i kory mózgu oraz w surowicy/osoczu krwi oznaczono:

- **aktywność enzymów generujących powstawanie wolnych rodników tlenowych**: oksydazy NADPH (NOX) i oksydazy ksantynowej (XO) za pomocą metod kolorymetrycznych/fluorymetrycznych,
- **aktywność enzymów antyoksydacyjnych:** peroksydazy glutationowej (GPx), reduktazy glutationowej (GR), katalazy (CAT) i dysmutazy ponadtlenkowej-1 (SOD-1) za pomocą metod kolorymetrycznych,
- **stężenie antyoksydantów nieenzymatycznych** (kwas moczowy (UA)) oraz **status redoks** (całkowity potencjał antyoksydacyjny (TAC), całkowity potencjał

oksydacyjny (TOS)) za pomocą metod kolorymetrycznych. Wyliczono także indeks stresu oksydacyjnego (OSI),

- **stężenie produktów oksydacyjnych modyfikacji białek** (końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE)), **lipidów** (4-hydroksynonneal (4-HNE), dialdehyd malonowy (MDA)) oraz **DNA** (8-hydroksy-2'-deoksyguanozyna) za pomocą metod kolorymetrycznych i ELISA.

Wszystkie oznaczenia przeprowadzono w próbach podwójnych/potrójnych oraz wystandaryzowano na 1 mg białka całkowitego. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono z użyciem testu t-Studenta i współczynnika korelacji Pearsona, przyjmując wartość $p<0,05$ za istotną statystycznie.

Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu szczurów karmionych dietą HFD doprowadził do rozwoju peryferyjnej insulinooporności, co potwierdzono jako znacząco wyższe stężenie glukozy i insuliny, a także znamiennie wyższy wskaźnik HOMA-IR w porównaniu do grupy kontrolnej.

Aktywność NOX i XO była istotnie wyższa zarówno w korze mózgowej, jak i podwzgórzu szczurów z insulinoopornością indukowaną dietą HFD w porównaniu do szczurów z grupy kontrolnej. Aktywność mózgowych enzymów antyoksydacyjnych (GPx, CAT oraz SOD-1) była znacząco wyższa w korze mózgowej zwierząt z insulinoopornością, podczas gdy aktywność GPx i GR była znacząco niższa w podwzgórzu tych zwierząt w porównaniu do kontroli. Stężenie UA było znamiennie wyższe zarówno w korze mózgowej, jak i podwzgórzu zwierząt karmionych HFD w porównaniu do grupy kontrolnej. Insulinooporność indukowana dietą wysokotłuszczową zaburza również status redoks w obu badanych strukturach mózgowia odnotowany jako wzrost TAC, TOS, FRAP i OSI w korze mózgowej, a także wzrost TAC, TOS i FRAP w podwzgórzu tych zwierząt. Stężenie wszystkich ocenianych markerów oksydacyjnych uszkodzeń mózgowia (tj. AGE, 4-HNE, MDA i 8-OHdG) było znacząco wyższe w korze mózgowej szczurów z insulinoopornością, podczas gdy w podwzgórzu szczurów karmionych dietą HFD jedynie stężenie 4-HNE i MDA było znamiennie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie badań wyciągnięto następujące **wnioski**:

1. Dieta wysokotłuszczowa indukuje ogólnoustrojową insulinooporność oraz skutkuje zaburzeniami równowagi redoks i stresem oksydacyjnym zarówno na poziomie osocza/surowicy krwi, jak i mózgowia.
2. Wyższa aktywność enzymów proutleniających może odpowiadać za nasilone uszkodzenia oksydacyjne mózgowia u szczurów z insulinoopornością indukowaną dietą wysokotłuszczową.
3. Insulinooporność indukowana dietą wysokotłuszczową wywołuje stres oksydacyjny w obu strukturach mózgowia, jednakże kora mózgowa szczurów charakteryzuje się większą wrażliwością na uszkodzenia oksydacyjne w porównaniu do podwzgórza.
4. Ogólnoustrojowa insulinooporność wpływa na homeostazę redoks mózgowia, choć nie jest jedynym czynnikiem warunkującym uszkodzenia oksydacyjne podwzgórza i kory mózgu.