

Gita Erta

ORCID 0000-0002-6425-5956

Siekalu amilāzes funkcionālās
aktivitātes saistība ar virssvaru
un oglekļa dioksīda vielmaiņas
traucējumiem

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija

Apakšnozare – normālā fizioloģija

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedrā, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. biol. profesors **Pēteris Tretjakovs**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. biol. asociētā profesore **Gita Gersone**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Ph. D. docents **Kārlis Rācenis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. pētniecības direktore **Amélie Bonnefond**,
Francijas Nacionālais veselības un medicīnas pētniecības institūts (INSERM)

Ph. D., MD profesore **Stavroula A. Paschou**,
Atēnu Nacionālā un Kapodistrijas universitāte, Grieķija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Medicīnas bāzes zinātņu tai skaitā farmācijas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 27. aprīlī plkst. 14.00, Hipokrāta auditorijā, Dzirciema iela 16, Rīgas Stradiņa Universitātē

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
[https:// www.rsu.lv/promocijas-darbi](https://www.rsu.lv/promocijas-darbi)

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Dzintra Kažoka**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	4
Ievads	5
Pētījuma konteksts	5
Darba mērķi	5
Mērķa marķieri	6
Darba hipotēzes	6
Darba novitāte.....	7
Nozīmīgākās inovācijas	7
Diskusija.....	8
1. Galveno rezultātu pārskats	8
2. SAA ietekme uz glikozes homeostāzi	8
3. Postprandiālo metabolo biomarķieru modulācijas novērtējums pēc cieti saturoša musli lietošanas	9
4. Siekalu amilāzes aktivitāte un metabolā veselība	9
5. SAA un viscerālā adipozitāte	10
6. Viscerālie tauki un TyG.....	10
7. Tiešas saistības trūkums starp SAA un TyG	11
8. Mērķtiecīga pieeja viscerālajai adipozitātei: profilakses nozīme.....	12
9. Siekalu amilāzes aktivitāte un butirāta ($C_4H_7O_2^-$) ražošana	13
10. Pamatojums HOMA2-IR un TyG vienlaicīgai izmantošanai.....	13
10.1. TyG indekss	13
10.2. HOMA2-IR	13
11. Hormonālā ietekme un pētījuma kohorta	14
12. Svarīgie parametri, kas nemainījās, un interpretācija.....	15
12.1. Kopējais holesterīns, LDL-C un HDL-C	15
12.2. Ķermeņa svars.....	15
12.3. Augšanas diferenciācijas faktors-15 (GDF-15)	15
13. Personalizēts uzturs, balstīts uz SAA	16
14. Klīniskā lietojamība.....	17
15. Pētījuma stiprās un vājās puses	17
16. Potenciālie kļūdu avoti	19
17. Nākotnes virzieni.....	19
17.1. Postprandiālā glikozes–insulīna dinamika	19
17.2. Ģenētiskā un autonomā regulācija	19
17.3. SAA un mikrobioma mijiedarbība.....	19
17.4. Intervences un kauzalitāti apstiprinoši dizaini	20
17.5. Validācija dažādās populācijās	20
17.6. Ilgtermiņa un personalizētas uztura intervences	20
17.7. Molekulārie mehānismi un hormonālie ceļi	20
Secinājumi.....	21
Priekšlikumi	22
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	23
Literatūras un avotu saraksts	24

Darbā izmantotie saīsinājumi

AMY1	Alfa-amilāzes gēns 1
CR	Kaloriju ierobežošana
FFA	Brīvās taukskābes
GDF-15	Augšanas diferenciacijas faktors-15
GLP-1	Glikagonam līdzīgais peptīds-1
HDL-C	Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
HOMA2-%B	β -šūnu funkcijas indekss (HOMA2 modelī)
HOMA2-%S	Insulīna jutības indekss (HOMA2 modelī)
HOMA2-IR	Insulīna rezistences indekss (HOMA2 modelī)
HSA-CR	Augstas siekalu amilāzes mazinātu kaloriju intervences grupa
HSA-LS	Augstas siekalu amilāzes mazinātas cietes intervences grupa
IR	Insulīna rezistence
IRS	Insulīna receptoru substrāts
ĶMI	Ķermeņa masas indekss
LDL-C	Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns
LSA-CR	Zemas siekalu amilāzes mazinātu kaloriju intervences grupa
LSA-LS	Zemas siekalu amilāzes mazinātas cietes grupa
mTORC1	MTOR komplekss 1
RNA	Ribonukleīnskābe
SAA	Siekalu alfa-amilāzes aktivitāte
SREBP-1c	Sterolus regulējošais elementsaistošais proteīns 1c
T0	0 laika punkts
T1	1. laika punkts
TyG	Triglicerīdu-glikozes indekss
VF	Viscerālie tauki

Ievads

Pētījuma konteksts

Globāli pieaugošā virssvara un aptaukošanās izplatība būtiski veicina metabolo traucējumu, tostarp insulīna rezistences, 2. tipa cukura diabēta un kardiovaskulāro slimību, incidences pieaugumu. Lai gan šo stāvokļu patoģenēze ir daudzfaktoriāla, arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta agrīniem, neinvazīviem biomarkieriem, kas ļauj identificēt personas ar paaugstinātu risku un sniedz ieskatu fizioloģiskās funkcijās, kuras regulē pamatprocesus (Al Akl et al., 2022; Habobe et al., 2025).

Siekalu alfa-amilāze katalizē α -1,4-glikozīdisko saišu hidrolīzi cietē un tradicionāli tiek uzskatīta par gremošanas enzīmu (Freitas et al., 2017). Tomēr pierādījumi liecina, ka šī enzīma funkcijas sniedzas tālāk par cietes sagremošanu un varētu būt saistītas arī ar glikozes homeostāzes, insulīna sekrēcijas un kopējās enerģijas bilances regulāciju (Mandel et al., 2010; Mejía-Benítez et al., 2015). Jaunākie pētījumi pierāda, ka individuālās atšķirības siekalu amilāzes aktivitātes (SAA) līmenī ietekmē postprandiālo glikēmiju, insulīna sekrēcijas paternu un tauku sadalījumu organismā (Mandel & Breslin, 2012; Sekine et al., 2024). Kopumā šie rezultāti liecina, ka SAA var būt kā agrīns marķieris neuroendokrīniem un metaboliem regulācijas mehānismiem, kas iesaistīti enerģijas homeostāzes uzturēšanā.

Viscerālo tauku pārmērīga uzkrāšanās, kas ir raksturīgs metaboli nelabvēlīgam fenotīpam, ir cieši saistīta ar insulīna rezistenci un zemas pakāpes iekaisumu (Er et al., 2016; Tsuchiya et al., 2025). Ir kritiski svarīgi identificēt agrīnus marķierus, kas korelē ar viscerālo tauku uzkrāšanos un glikozes homeostāzes novirzēm, lai izstrādātu preventīvas stratēģijas. Daži novērojumu pētījumi liecina, ka personas ar zemāku SAA līmeni var būt predisponētas lielākai viscerālo tauku uzkrāšanās iespējai un vājinātai cefāliskās fāzes insulīna atbildei, lai gan mehānismi joprojām nav pilnībā izprasti (Al-Akl et al., 2022; Marquina et al., 2019).

Šis darbs balstās uz iepriekš minētajām hipotēzēm, cenšoties precizēt SAA, liekā svara un glikozes homeostāzes saistības. Atšķirībā no iepriekšējiem pētījumiem, kuros uzmanība koncentrēta uz izolētām jomām, šajā pētījumā izmantota integratīva pieeja, analizējot vienas populācijas kohortas datus, lietojot vairākas analītiskās metodes. Rezultāti tiek prezentēti trijos publicētos rakstos, katrs akcentējot atšķirīgus SAA iesaistītos vielmaiņas regulācijas aspektus.

Darba mērķi

1. Veikt sistemātisku literatūras pārskatu, lai izpētītu SAA fizioloģisko lomu un tās iespējamās saistības ar metabolo veselību, īpaši akcentējot ietekmi uz glikozes regulāciju, insulīna atbildi un taukaudu sadalījumu.

2. Izpētīt saistību starp SAA, viscerālo tauku uzkrāšanos un insulīna rezistences parametriem, t. sk. triglicerīdu-glikozes indeksu (TyG).
3. Veikt uz ārsta klīniskā lēmuma balstītu novērojumu pētījumu ar šķērsriezuma analīzes komponenti, sievietēm ar virssvaru reproduktīvā vecumā ar dažādu SAA līmeni, lai novērtētu antropometrisko un metabolo parametru atšķirības pēc 12 nedēļu zemas cietes un mazinātu kaloriju diētas.

Mērķa marķieri

1. Antropometriskie marķieri:
 - Ķermeņa masas indekss (ĶMI)
 - Viscerālo tauku procentuālais daudzums (VF%)
2. Oglhidrātu metabolisma marķieri:
 - Glikoze
 - C-peptīds
 - Aktīvais glikagonam līdzīgais peptīds-1 (GLP-1)
 - Glikagons
3. Insulīna jutības un rezistences marķieri:
 - HOMA2-%S (insulīna jutība HOMA2 modelī)
 - HOMA2-IR (insulīna rezistence HOMA2 modelī)
 - HOMA2-%B (β -šūnu funkcija HOMA2 modelī)
 - TyG – triglicerīdu-glikozes indekss
4. Lipīdu profils:
 - Kopējais holesterīns
 - Zema blīvuma lipoproteīni (LDL)
 - Augsta blīvuma lipoproteīni (HDL)
 - Triglicerīdi
5. Cirkulējošie metabolie marķieri:
 - GDF15
 - Leptīns
 - Butirāts

Darba hipotēzes

1. Siekalu amilāzes aktivitāte ir inversi saistīta ar viscerālo adipozitāti un var kalpot kā neinvazīvs marķieris agrīnai metabolo traucējumu identifikācijai indivīdiem ar virssvaru.

2. SAA ietekmē glikozes homeostāzi galvenokārt caur netiešiem mehānismiem, tostarp modulējot viscerālo tauku akumulāciju.
3. Zema cietes un kaloriju ierobežojuma diētas ietekme uz metaboliskajiem parametriem atšķiras atkarībā no SAA līmeņa.

Darba novitāte

Šis darbs piedāvā jaunu skatījumu, pētot SAA kā iespējamu biomarkieri metabolai veselībai sievietēm ar virssvaru reproduktīvā vecumā. Iepriekšējie pētījumi galvenokārt koncentrējās uz SAA lomu gremošanas fizioloģijā, savukārt šajā darbā tiek pētīti metabolās regulācijas procesi un mijiedarbība ar SAA, kas nosaka viscerālo tauku akumulāciju un glikozes homeostāzi.

Nozīmīgākās inovācijas

1. Inversā saistība starp SAA un viscerālajiem taukiem: pētījums pierāda statistiski ticamu inversu korelāciju starp SAA un viscerālo tauku procentu neatkarīgi no kopējā ķermeņa tauku daudzuma. Šie novērojumi ir saskaņā ar iepriekš ziņotajiem rezultātiem, ka augstāka SAA aktivitāte ir saistīta ar mazāku viscerālo tauku uzkrāšanos, kas savukārt ir kritisks metabololo traucējumu riska marķieris. Mediācijas analīze pierāda, ka viscerālie tauki mediē SAA ietekmi uz TyG, veidojot 45 % no kopējā efekta, padarot SAA par potenciālu marķieri metaboliski nelabvēlīgai tauku sadalījuma fenotipa identifikācijai.
2. Tieša korelācija starp SAA un TyG netika konstatēta: pretēji pieņēmumam par tiešu lineāru saistību starp SAA un insulīna rezistences marķieriem, piemēram, TyG. SAA ietekme uz metabolo veselību galvenokārt tiek nodrošināta caur viscerālo tauku modulāciju, nevis tieši ietekmējot TyG.
3. Siekalu diagnostika kā neinvazīvs skrīninga biomarkieris: pētījumā uzsvērts, ka SAA mērīšana siekalās var būt lēta un neinvazīva metode metabolās veselības novērtēšanai, ļaujot agrīni identificēt indivīdus ar risku viscerālai aptaukošanās un insulīna rezistencei, veicinot savlaicīgu prevenciju.
4. Kopumā darbs piedāvā paradigmas maiņu – pāreju no tradicionāliem glikozes centrētiem modeļiem uz integratīvāku pieeju, kas uzsver gremošanas metabolo mijiedarbību. Izmantojot siekalu biomarkierus, īpaši SAA, šis pētījums veicina precīzāku metabolās veselības novērtējumu un uzsver personalizētas uztura stratēģijas nozīmi, pielāgojoties individuālajam metabolisma fenotipam.

Diskusija

1. Galveno rezultātu pārskats

Šis pētījums sniedz papildu izpratni par siekalu amilāzes aktivitātes nozīmi un prezentē SAA kā potenciālu metabolās veselības biomarķieri virssvara sievietēm reproduktīvā vecumā. Rezultāti atklāja nozīmīgas saistības starp SAA, VF% un glikozes homeostāzi, uzsverot SAA lomu metabolo rezultātu modulēšanā. Konkrēti, augstāka SAA aktivitāte bija saistīta ar zemāku VF%, kas liecina par iespējamu fizioloģiski labvēlīgu efektu pret viscerālo tauku uzkrāšanos. Turklāt mediācijas analīze parādīja, ka VF% mediē SAA un TyG savstarpējo attiecību, veidojot 45 % no kopējā efekta.

Pētījumā arī demonstrēts, ka individuāli pielāgota uztura intervence, balstoties uz SAA līmeni – kaloriju ierobežošana (CR) personām ar augstu SAA aktivitāti un zema cietes (LS) diēta personām ar zemu SAA aktivitāti –, izraisīja nozīmīgus uzlabojumus metabolos marķieros. Šie rezultāti uzsver personalizētas uztura stratēģijas nozīmi metabolo veselības problēmu risināšanā, īpaši populācijās, kuras pakļautas ar aptaukošanos saistītu veselības traucējumu riskam.

2. SAA ietekme uz glikozes homeostāzi

Pētījuma rezultāti liecina par uztura intervences atšķirīgo ietekmi uz glikozes homeostāzi atkarībā no SAA.

- Augsta siekalu amilāzes aktivitāte (HSA): dalībnieki ar augstu SAA uzrādīja būtiskākus uzlabojumus insulīna jutībā, ievērojot kaloriju ierobežojošu diētu. Tas liecina, ka indivīdiem ar augstāku enzīma aktivitāti kopējā kaloriju patēriņa mazinājums var labvēlīgi ietekmēt glikozes homeostāzi.
- Zema siekalu amilāzes aktivitāte (LSA): dalībnieki ar zemu SAA uzrādīja labāku glikēmisko kontroli, ievērojot zema cietes satura diētu. Tas, visticamāk, saistīts ar to, ka mazinās postprandiālās glikozes līmeņa svārstības un hiperinsulinēmija, kas kopumā veicina glikozes regulācijas uzlabošanu.

Šie novērojumi rada pamatu turpmākiem pētījumiem, lai analizētu mehānismus, kas veicina šīs asociācijas, un lai validētu SAA izmantošanu kā biomarķieri dažādās populācijās. Lai gan pētījums atkāļ saistības starp siekalu amilāzes aktivitāti, virssvaru un glikozes homeostāzi, iegūtie dati nepierāda tiešu cēloņsakarību.

3. Postprandiālo metabolo biomarkķieru modulācijas novērtējums pēc cieti saturoša musli lietošanas

Pētījums sniedza detalizētus ieskatus par aktīvā GLP-1 un leptīna līmeņa izmaiņām pēc cieti saturoša musli (T1) lietošanas indivīdos ar augstu un zemu siekalu amilāzes aktivitāti. Šīs izmaiņas uzsver SAA atšķirību nozīmi postprandiālo metabolo reakciju modulācijā.

Akūtās izmaiņas aktīvā GLP-1 un leptīna līmenī no T0 līdz T1 demonstrē siekalu amilāzes aktivitātes ietekmi uz postprandiālajām metabolajām atbildēm.

Paaugstināta siekalu amilāzes aktivitāte veicina ātru cietes hidrolīzi un glikozes uzsūkšanos, kas potenciāli palielina GLP-1 izdalīšanos un uzlabo metabolo atbildi.

Indivīdi ar HSA uzrādīja ātrāku, bet īslaicīgāku šo marķieru pieaugumu, savukārt indivīdi ar LSA – lēnāku, bet ilgstošāku pieaugumu, kas var ietekmēt sāta sajūtu un glikēmisko kontroli. Šie novērojumi norāda uz personalizētas uztura intervences potenciālu atkarībā no SAA, lai optimizētu metabolo atbildi.

4. Siekalu amilāzes aktivitāte un metabolā veselība

SAA uzskatāma par potenciālu metabolo procesu modulatoru, ietekmējot svarīgus procesus, piemēram, viscerālo tauku sadalījumu un glikozes-insulīna homeostāzi. Šis pētījums demonstrēja nozīmīgas saistības starp SAA un VF%, kur augstāka SAA bija saistīta ar zemāku VF%. Šis atklājums atbilst hipotēzei, ka augstāka SAA aktivitāte var norādīt uz efektīvāku ogļhidrātu vielmaiņu, kas izpaužas ar mazāk izteiktu postprandiālās glikēmijas līmeņa svārstībām un hiperinsulinēmiju, tādējādi mazinot lipoģenēzi un viscerālo tauku uzkrāšanos.

VF% kā starpnieka loma SAA un TyG attiecībās vēl vairāk uzsver SAA metabolo nozīmi. Mediācijas analīze pierāda, ka 45 % no kopējās SAA ietekmes uz TyG tiek mediēta caur VF%, uzsverot SAA nozīmīgo lomu, ietekmējot insulīna rezistenci. Šis atklājums liecina, ka SAA var netieši ietekmēt glikozes-insulīna homeostāzi, modulējot viscerālo tauku sadalījumu, līdz ar to veselīgas vielmaiņas saglabāšanu.

Pētījumā arī analizēta atšķirīgā uztura intervenču ietekme, pielāgojot to SAA līmeņiem. Indivīdi ar augstu SAA aktivitāti pozitīvāk reaģēja uz kaloriju ierobežojošām diētām, kas bija saistītas ar VF% samazināšanos un insulīna jutības uzlabošanu. Savukārt indivīdi ar zemu SAA aktivitāti guva lielāku labumu no zema cietes satura diētām, kas mazināja postprandiālo glikēmijas svārstību koeficientu un palielināja GLP-1 līmeni. Šie rezultāti uzsver personalizētu uztura stratēģiju potenciālu, kas ņem vērā SAA profilu, jo SAA, šķiet, ir svarīga loma metabolo reakciju izpausmēs atkarībā no uztura sastāva.

Papildus tiešajai metabolajai ietekmei SAA var ietekmēt arī zarnu mikrobiota sastāvu un īsķēžu taukskābju, piemēram, butirāta, ražošanu, kas ietekmē glikozes vielmaiņu un insulīna jutību. Lai gan šajā pētījumā tieša mikrobioma profila analīze netika veikta, rezultāti statistiski

ticami norāda, ka siekalu amilāzes aktivitāte ietekmē butirāta līmeni un zema cietes diēta būtiski palielināja butirāta līmeni sievietēm ar zemu SAA aktivitāti, tādējādi uzlabojot insulīna jutību un uzlabojot metabolo veselību. Turpmākajos pētījumos būtu jāanalizē SAA, zarnu mikrobiotas un metabolā veselība.

5. SAA un viscerālā adipozitāte

Pētījumā novērotā inversā saistība starp SAA un viscerālo tauku daudzumu ir saskaņā ar iepriekšējiem pētījumiem, kas liecina, ka indivīdi ar augstāku SAA aktivitāti uzrāda labvēlīgākus ķermeņa tauku sadalījuma profilus (Al-Akl et al., 2022; Bonnefond et al., 2017). SAA ir būtiska loma cietes gremošanas sākotnējā fāzē, hidrolizējot α -1,4-glikozīdiskās saites uztura polisaharīdos, kā rezultātā veidojas glikoze, maltoze un maltotrioze, nodrošinot ātru glikozes pieejamību agrīnā postprandiālajā fāzē (Mandel et al., 2010; Butterworth et al., 2011; Komeine et al., 2013).

Augstāka SAA aktivitāte ir saistīta ar efektīvāku ogļhidrātu gremošanu, uzlabotu agrīnas fāzes glikēmisko kontroli un ātrāku sāta sajūtas iestāšanos pēc ēdienreizes, kas kopumā var veicināt samazinātu kopējo enerģijas patēriņu un zemāku adipozitātes risku (Foster-Powell et al., 2002; Mandel & Breslin, 2012). No mehāniska skatupunkta, efektīva cietes predigestīvā hidrolīze var mazināt postprandiālās glikozes līmeņa svārstības un vajadzību pēc insulīna, tādējādi samazinot hronisku hiperinsulinēmiju, kas ir galvenais *de novo* lipoģenēzes un viscerālo tauku uzkrāšanās veicinātājs (Jenkins et al., 1981; Elder et al., 2018).

Hroniska hiperinsulinēmija aktivizē PI3K–Akt–mTORC1–SREBP-1c signalizācijas asi, palielinot lipogēno enzīmu, piemēram, acetil-CoA karboksilāzes un taukskābju sintāzes, transkripciju, kas galu galā veicina triglicerīdu sintēzi un uzkrāšanos viscerālajos adipocītos (Porstmann et al., 2008; Kwon et al., 2020; Nakagawa et al., 2025).

6. Viscerālie tauki un TyG

Pētījuma kohortā novērotā pozitīvā korelācija starp viscerālo adipozitāti un TyG saskan ar iepriekšējiem atklājumiem, kas identificē viscerālo tauku uzkrāšanos kā būtisku insulīna rezistences un metabolā sindroma nozīmīgu komponenti (Simental-Mendía et al., 2008; Guerrero-Romero et al., 2010). Viscerālie taukaudi ir metaboli aktīvi un funkcionē kā endokrīns orgāns, izdalot brīvās taukskābes (FFA), iekaisuma citokīnus un adipokīnus. Šīs sekrēcijas kopumā traucē insulīna signālu pārvadi un izjauc glikozes homeostāzi (Wajchenberg, 2000). TyG, kas galvenokārt atspoguļo aknu insulīna rezistenci, ir validēts kā marķieris insulīna rezistences novērtēšanai (Guerrero-Romero et al., 2010).

Mūsu pētījums piedāvā mehānisku skaidrojumu, kurā SAA ietekmē metabolo veselību netieši, nevis tieši regulējot glikozes vai triglicerīdu vielmaiņu, bet gan ietekmējot tauku

sadalījumu, īpaši veicinot viscerālo tauku uzkrāšanos. Viscerālo tauku palielināšanās veicina insulīna rezistenci, izmantojot vairākus savstarpēji saistītus molekulārus mehānismus.

Pirmkārt, palielināta FFA plūsma no viscerālajiem tauku depoziem uz aknām paaugstina intracelulāro diacilglicerola koncentrāciju, kas aktivizē proteīnkināzes C ϵ izoformu. Šī aktivācija inhibē insulīna receptoru substrāta (IRS) atkarīgās signālu pārvades, tādējādi traucējot insulīna darbību (Shulman et al., 2000; Janssen et al., 2025). Otrkārt, viscerālā taukaudu remodelēšana saistīta ar makrofāgu polarizāciju proiekaisuma M1 fenotipā. Šis process veicina proiekaisuma mediatoru, piemēram, audzēja nekrozes faktora- α (TNF- α), interleikīna 6 (IL-6) un monocītu hemotakses proteīna 1 (MCP-1) paaugstinātu izdalīšanos. Šie faktori aktivizē c-Jun N-terminālās kināzes un I κ B kināzes β signālu ceļus, tādējādi vēl vairāk pastiprinot insulīna rezistenci (Hotamisligil et al., 2006; Lumeng et al., 2007; Guria et al., 2023). Treškārt, izmainīta adipokīnu sekrēcija, tostarp samazināts adiponektīna līmenis un paaugstināts rezistīna un retinola saistošā proteīna 4 līmenis, vēl vairāk pasliktina sistēmisko insulīna jutību un veicina metaboliski nelabvēlīgu fonu (Kadowaki et al., 2006; Rabiee et al., 2025).

Šie mehānismi kopumā iezīmē bioloģisko ceļu, caur kuru paaugstināta SAA aktivitāte var veicināt metaboliski veselīgu stāvokli. Paātrināta cietes hidrolīze *agrīnajā gremošanas fāzē* aktivizē ogļhidrātu jutīgo T1R2/T1R3 heterodimēro garšas receptoru kompleksu, kas nodrošina ātrāku signālpārnesi uz centrālo nervu sistēmu un veicina efektīvāku insulīna sekrēcijas cefālisko fāzi. Šī agrīnā atbilde samazina postprandiālās glikozes līmeņa svārstības, mazinot hiperinsulinēmiju, ierobežojot aknu *de novo* lipogēnēzi un līdz ar to samazinot viscerālo tauku uzkrāšanos. Atbalstot šo integratīvo modeli, mediācijas analīze atklāja, ka aptuveni 45 % no SAA ietekmes uz TyG tiek mediēta caur viscerālo tauku apjomu. Šis pētījums liecina, ka ogļhidrātu hidrolīzes ātrums mutes dobūmā var netieši ietekmēt sistēmisko insulīna jutību, un norāda, ka individuālā SAA aktivitātes variabilitāte var ietekmēt kompleksus regulācijas mehānismus, kas sasaista uztura cietes hidrolīzi ar tauku sadalījumu un metabolo risku.

7. Tiešas saistības trūkums starp SAA un TyG

Lai gan iepriekšējie pētījumi ir piedāvājuši tiešu saikni starp SAA un glikozes regulāciju (Perry et al., 2016; Mandel & Breslin, 2012), šis promocijas darbs sniedz pierādījumus par netiešu saistību. Kaut arī viscerālo tauku masa (VF) demonstrēja mēreni pozitīvu korelāciju ar TyG ($r = 0,36$, $p < 0,01$), SAA tieši nekorelēja ar TyG ($r = -0,12$, $p = 0,19$). Šī atšķirība tika precizēta, izmantojot mediācijas analīzi, kas atklāja, ka SAA ietekme uz TyG tiek mediēta caur viscerālo adipozitāti (netiešā ietekme $\beta = -0,09$, 95 % TI: $-0,16$ līdz $-0,03$, $p = 0,004$).

Šis novērojums liecina, ka saikne starp SAA un insulīna rezistenci ir sarežģītāka un, iespējams, tiek mediēta ar starpposma mainīgajiem. Tiešas saistības trūkums kontrastē ar dažiem pētījumiem, kuros norādīts, ka augstāka SAA prognoze tieši ietekmē glikēmiju.

8. Mērķtiecīga pieeja viscerālajai adipozitātei: profilakses nozīme

Fakts, ka 45 % no kopējās SAA ietekmes uz TyG tiek mediēts caur VF, apstiprina, ka SAA var veicināt metaboliski nelabvēlīga fenotipa veidošanos.

Fizioloģiskā perspektīvā VF pārstāv unikālu metaboliski aktīvu orgānu ar endokrīnām un proiekaisuma īpašībām, kas var veicināt insulīna rezistenci (IR) un kardiometabolo slimību attīstību (Gugliucci et al., 2022; Finelli et al., 2013; Adeva-Andany et al., 2024). Adipocīti viscerālajā depo uzrāda paaugstinātu jutību pret lipolītiskiem stimuliem un samazinātu reakciju uz insulīna mediētu lipolīzes nomākšanu, kas izraisa lielāku brīvo taukskābju plūsmu portālajā cirkulācijā un veicina insulīna rezistenci (Lundgren et al., 2008; Zhao et al., 2020). Adipocīti izdala proiekaisuma adipokīnus, savukārt makrofāgi, kas infitrē hipertrofiskos tauku audus, ražo citokīnus, piemēram, IL-6 un TNF- α . Šie citokīni veicina sistēmisku iekaisumu un traucē insulīna signālu, kavējot insulīna receptoru substrātu fosforilāciju un turpmākās signāla kaskādes (Ali et al., 2020; Simons et al., 2007; Weisberg et al., 2003). Tādējādi iejaukšanās, kas samazina VF masu, potenciāli var uzlabot insulīna jutību un samazināt metabolo risku.

Inversā saistība starp SAA un VF liecina, ka indivīdi ar augstāku enzīma aktivitāti var uzrādīt labvēlīgāku metabolo profilu, iespējams, pateicoties mazākām postprandiālajām glikēmijas svārstībām un labvēlīgākam insulīna sekrēcijas paternam (Choi et al., 2015). Tādējādi SAA var netieši regulēt tauku audu sadalījumu, ietekmējot agrīnās fāzes ogļhidrātu gremošanu un tam sekojošās hormonālās atbildes, īpaši insulīna dinamiku.

Šie atklājumi ir nozīmīgi metaboliski veselīgas pieejas stratēģijām, īpaši personalizētas uztura un riska stratifikācijas kontekstā. Ja SAA aktivitāte modulē viscerālo tauku uzkrāšanos caur postprandiāliem metabolisma ceļiem, tad SAA aktivitātes veicināšana, izmantojot dzīvesveida korekciju un mērķtiecīgi preventīvi ietekmējot indivīdus ar alfa-amilāzes gēna 1 (AMY1) gēna kopiju profiliem, kas paaugstina metabolo risku, var kalpot kā profilaktiska stratēģija VF uzkrāšanās samazināšanai. Tādējādi SAA var būt ne tikai metabolā riska biomarķieris, bet arī nedaudz ar dzīvesveidu modificējams faktors un personalizētas preventīvas intervences marķieris, kas paredzēts viscerālās adipozitātes profilaksei un ar to saistītajām komplikācijām reversēšanai.

9. Siekalu amilāzes aktivitāte un butirāta ($C_4H_7O_2^-$) ražošana

Pētījumā tika konstatēta vāja, bet statistiski nozīmīga korelācija ($\rho = 0,0486$, $p < 0,05$) starp siekalu amilāzes aktivitāti un butirāta koncentrāciju, kas liecina, ka indivīdiem ar augstāku siekalu amilāzes aktivitāti var būt efektīvāka cietes sagremošana, veicinot paaugstinātu butirāta ražošanu. Šie rezultāti saskan ar iepriekšējiem pētījumiem, kas norāda, ka siekalu amilāzes aktivitāte ietekmē substrātu pieejamību mikrobu fermentācijai zarnās, tādējādi veicinot butirātu producējošu baktēriju, piemēram, *Faecalibacterium prausnitzii* un *Roseburia spp.*, augšanu (Flint et al., 2012; Khalil et al., 2024).

Atzīmējami, ka sievietēm ar augstu siekalu amilāzes aktivitāti bazālā butirāta līmeņa mediāna bija statistiski nozīmīgi augstāka nekā sievietēm ar zemu aktivitāti (*Mann–Whitney* $U = 44$, $p < 0,05$). Šie rezultāti norāda, ka siekalu amilāzes aktivitātei ir būtiska nozīme zarnu mikrobiotas sastāva un ar to saistīto metabolo procesu ietekmēšanā.

10. Pamatojums HOMA2-IR un TyG vienlaicīgai izmantošanai

Insulīna rezistenci ietekmē vairāki metabolie ceļi, tostarp glikozes regulācija, lipīdu vielmaiņa un viscerālā adipozitāte. Šajā pētījumā tika izmantots gan homeostāzes 2 (HOMA2) modeļa insulīna rezistences novērtējums (HOMA2-IR), gan TyG, lai nodrošinātu visaptverošu insulīna rezistences izvērtējumu un analizētu tās saistību ar SAA un uztura intervencēm. Abi marķieri tika iekļauti, ņemot vērā to savstarpēji papildinošās lomas un spēju raksturot dažādus insulīna rezistences aspektus.

10.1. TyG indekss

TyG indekss, kas tiek aprēķināts, izmantojot tukšā dūšā noteiktos triglicerīdu un glikozes līmeņus, ir uzticams insulīna rezistences surogātmarķieris, īpaši attiecībā uz lipīdu metabolismu un viscerālo adipozitāti. Ir pierādīts, ka tas cieši korelē ar viscerālajiem taukiem, kas šajā pētījumā ir centrālais elements. TyG mazāk ietekmē īstermiņa svārstības insulīna līmenī, tādēļ tas ir stabils un praktisks marķieris liela apjoma pētījumos.

10.2. HOMA2-IR

HOMA2-IR, kas balstās uz tukšā dūšā noteiktajiem glikozes un C-peptīda līmeņiem, sniedz tiešu informāciju par aizkuņģa dziedzera β -šūnu funkciju un aknu insulīna jutību. Tas ļauj izvērtēt insulīna sekrēcijas dinamiku un glikozes regulāciju, kas ir būtiski, lai saprastu plašākas SAA ietekmes.

Iekļaujot abus marķierus, pētījums spēja nodrošināt holistisku insulīna rezistences novērtējumu, aptverot gan lipīdu vielmaiņu, gan insulīna signalizācijas ceļus.

Abu rādītāju izmantošana ļāva veikt pētījuma rezultātu savstarpēju validāciju. Saskaņotās tendences TyG un HOMA2-IR rādītājos stiprina secinājumu ticamību, savukārt jebkādas atšķirības starp šiem diviem marķieriem sniedz vērtīgu informāciju par insulīna rezistences dažādajiem mehānismiem. Piemēram, TyG var labāk atspoguļot ar lipīdu metabolismu saistītos SAA efektus uz viscerālajiem taukiem un triglicerīdu metabolismu, kamēr HOMA2-IR var precīzāk raksturot insulīna sekrēciju un aknu glikozes regulācijas ceļus, ko potenciāli ietekmē SAA.

TyG un HOMA2-IR vienlaicīga izmantošana ļāva izpētīt sarežģīto mijiedarbību starp SAA, viscerālo adipozitāti un glikozes homeostāzi. Rezultāti liecina, ka SAA var ietekmēt glikozes regulāciju caur netiešiem mehānismiem, piemēram, zarnu–smadzeņu signālu ceļiem, insulīna sekrēcijas dinamiku vai atšķirīgām pēcēšanas glikēmiskajām atbildēm. Lai gan TyG sniedza ieskatu lipīdu metabolismam raksturīgajos ceļos, HOMA2-IR papildus izgaismoja SAA potenciālo lomu insulīna sekrēcijā un aknu glikozes regulācijā.

HOMA2-IR iekļaušana nodrošina pētījuma saskaņotību ar iepriekšējiem insulīna rezistences pētījumiem, savukārt TyG piedāvā novatorisku skatījumu uz lipīdu metabolisma nozīmi SAA un viscerālās adipozitātes kontekstā.

HOMA2-IR un TyG iekļaušana šajā pētījumā bija būtiska, lai nodrošinātu visaptverošu insulīna rezistences izvērtējumu un izpētītu siekalu amilāzes aktivitātes metabolo nozīmi. Izmantojot abu rādītāju komplementārās priekšrocības, pētījums spēja aptvert gan ar lipīdiem saistītos, gan ar insulīnu saistītos ceļus, tādējādi nodrošinot padziļinātu ieskatu sarežģītajos mehānismos, kas nosaka glikozes homeostāzi un metabolo veselību. Turpmākie pētījumi būtu nepieciešami, lai detalizētāk izprastu šo rādītāju savstarpējo mijiedarbību un to nozīmi insulīna rezistences un SAA saistības kontekstā, kā arī uztura intervencē.

11. Hormonālā ietekme un pētījuma kohorta

Fokusēšanās uz sievietēm reproduktīvā vecumā piešķir pētījumam unikālu dimensiju, jo hormonālās svārstības menstruālā cikla laikā var ietekmēt zarnu mikrobiotas sastāvu un butirāta ražošanu. Estrogēns, kura līmenis paaugstinās folikulārās fāzes laikā, ir pierādījis, ka veicina labvēlīgo zarnu baktēriju augšanu, kas saistītas ar butirāta ražošanu. Savukārt progesterons, kas dominē luteālajā fāzē, var mazināt šos efektus. Lai kontrolētu hormonālo mainību, pētījumā butirāta līmenis tika mērīts folikulārās fāzes laikā, taču turpmākie pētījumi būtu nepieciešami, lai izpētītu dinamisko mijiedarbību starp hormonālajām svārstībām, zarnu mikrobiotu un metaboliskiem rezultātiem.

12. Svarīgie parametri, kas nemainījās, un interpretācija

Šajā pētījumā kopējais holesterīns, ķermeņa masa un augšanas diferenciācijas faktors-15 (GDF-15) pēc uztura ieviešanas statistiski ticami nemainījās. Izpratne par fizioloģiskajiem un metodoloģiskajiem faktoriem, kas nodrošina šo stabilitāti, ir svarīga, interpretējot metaboliski veselīga stāvokļa rezultātus.

12.1. Kopējais holesterīns, LDL-C un HDL-C

Holesterīna stabilitāte starp intervences grupām liecina, ka īstermiņa uztura izmaiņas ierobežoti ietekmē kopējo holesterīnu, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (LDL-C) un augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (HDL-C). Šos parametrus galvenokārt ietekmē ilgtermiņa uztura modeļi un ģenētiski faktori, padarot tos mazāk jutīgus pret šāda veida intervenci (Lecerf, J. M. et al., 2011).

Relatīvi īsais intervences laiks bija nepietiekams, lai radītu mērāmas izmaiņas holesterīna vielmaiņā, kas parasti prasa ilgstošu uztura ekspozīciju. Efektīvāku lipīdu modulāciju varētu sagaidīt pēc uztura intervences ar šķīstošo šķiedrvielu, augu sterolu, omega-3 taukskābju un mononepiesātināto tauku iekļaušanas uzturā, kas pašreizējā uztura dizainā netika uzsvērti. Šo komponentu trūkums, visticamāk, veicināja lipīdu profila nemainīgumu, neskatoties uz uzlabojumiem citos metabolajos marķieros, tostarp triglicerīdu frakcijā.

12.2. Ķermeņa svars

Viscerālās adipozitātes samazināšanās var notikt neatkarīgi no kopējā svara zuduma, īpaši tad, ja ieviešanas palielina muskuļu masu, kas savukārt uzlabo insulīna jutību un mitohondriju efektivitāti. Ķermeņa kompozīcijas maiņa uz muskuļu masas rēķina var kompensēt tauku masas samazināšanos, rezultātā kopējais ķermeņa svars saglabājas stabils (Hollooszy, J. O. et al., 2011). Mērens kaloriju ierobežojums un relatīvi īsais pētījuma ilgums, visticamāk, vēl vairāk ierobežoja mērāmās izmaiņas. Šie atklājumi uzsver ķermeņa svara mērījuma ierobežojumu kā atsevišķa parametra izmantošanu un aktualizē nepieciešamību novērtēt ķermeņa kompozīciju.

12.3. Augšanas diferenciācijas faktors-15 (GDF-15)

GDF-15 ir stresa inducēts citokīns, kas saistīts ar mitohondriju homeostāzi un iekaisuma regulāciju. Paaugstinātas koncentrācijas parasti novērojamas oksidatīvā stresa, mitohondriju disfunkcijas vai sistēmiska iekaisuma stāvokļos. Statistiski ticamu izmaiņu trūkums, iespējams, atspoguļo dalībnieku relatīvi metaboliski veselīgo stāvokli un ieviešanas mēreno intensitāti, kas, visticamāk, nerada mitohondriju vai iekaisuma atbildes reakciju, nemaina GDF-15

ekspresiju. Šie rezultāti liecina, ka GDF-15 vairāk izmaina hroniski metaboli stresa stāvokļi, nevis īslaicīga uztura modulācija (Tsai, V. W. W. et al., 2018).

13. Personalizēts uzturs, balstīts uz SAA

Šis pētījums uzsver SAA potenciālu kā biomarķieri personalizētām uztura stratēģijām, kuru mērķis ir optimizēt metabolo veselību. Individuālās SAA līmeņa atšķirības ietekmē viscerālo tauku uzkrāšanos, insulīna jutību un glikozes homeostāzi.

Pētījuma rezultāti demonstrēja, ka pielāgota uztura ieviešanās, balstīta uz SAA līmeni, var būtiski uzlabot metabolos marķierus. Dalībnieces ar augstu SAA aktivitāti (HSA) reaģēja labvēlīgāk uz kaloriju ierobežojošu uzturu, kas saistījās ar viscerālo tauku procenta samazināšanos un uzlabotu insulīna jutību. Savukārt dalībnieces ar zemu SAA aktivitāti (LSA) guva lielāku labumu no zemas cietes satura diētas, kas palielināja GLP-1 līmeni – būtisku inkretīna hormonu glikozes regulācijā – un stabilizēja postprandiālo glikēmiju.

No mehāniskā viedokļa, SAA ietekmē cietes gremošanas ātrumu un postprandiālo glikēmiju, kas savukārt ietekmē insulīna dinamikas paternu un tauku audu vielmaiņu. Paaugstināta SAA aktivitāte veicina ātru cietes hidrolīzi, kas uzlabo glikēmisko kontroli un insulīna sekrēcijas paternu, tādējādi mazinot lipoģenēzi un viscerālo tauku uzkrāšanos. Savukārt samazināta SAA aktivitāte noved pie lēnākas cietes gremošanas, postprandiālās glikēmijas svārstībām un novēlotas GLP-1 sekrēcijas, kas var ietekmēt sāta sajūtu un glikozes regulāciju.

SAA integrācija kā biomarķieris personalizētās uztura stratēģijās sniedz vairākas priekšrocības. Pirmkārt, tā nodrošina neinvazīvu un izmaksu ziņā efektīvu metodi individuālo metabolo profilu izvērtēšanai. Otrkārt, tā ļauj izstrādāt pielāgotus uztura ieteikumus, kas optimizē metabolos rezultātus, balstoties uz enzīma aktivitāti. Piemēram, indivīdi ar augstu SAA aktivitāti var gūt labumu no kaloriju ierobežojošas diētas, lai samazinātu viscerālos taukus, savukārt zemas SAA aktivitātes indivīdi var sasniegt labāku glikēmisko kontroli no diētas ar zemu cietes saturu.

Šie rezultāti uzsver nepieciešamību veikt turpmākus pētījumus, lai validētu SAA izmantošanu kā biomarķieri dažādās populācijās un izpētītu tās ilgtermiņa ietekmi uz metabolo veselību. Nākotnes pētījumos jāraksturo molekulārie mehānismi, kas saista SAA, zarnu mikrobiotas sastāvu un metabolos rezultātus, kā arī iespējamība, ka uztura ieviešanās var modulēt SAA aktivitāti.

Personalizētas uztura stratēģijas, balstītas uz SAA, varētu būt viena no pieejām metabolās veselības uzlabošanai un ar aptaukošanos saistītu traucējumu profilaksei. Šis

pētījums veicina personalizētu uztura rekomendāciju iespēju un SAA profila integrēšanas nozīmi uztura plānošanā.

14. Klīniskā lietojamība

Neinvazīvu biomarķieru identificēšana agrīnai metabolo traucējumu noteikšanai ir klīniski ļoti nozīmīga, īpaši jaunām sievietēm reproduktīvajā vecumā, jo tas ietekmē ne tikai sievietes veselības, bet arī nākamās paaudzes risku. Tā kā SAA var viegli noteikt siekalās un tā ir jutīga gan pret ģenētiskiem, gan vides faktoriem, tā var kalpot kā vērtīgs rīks riska stratifikācijā, dzīvesveida intervences plānošanā un personalizēta uztura stratēģijām (Perry et al., 2016; Carpenter et al., 2013).

Papildus tam, ņemot vērā, ka SAA daļēji regulē adrenergiskā aktivitāte, SAA var kalpot arī kā simpātiskās nervu sistēmas funkcijas marķieris. Tomēr nepieciešami turpmāki longitudināli pētījumi, lai noteiktu cēloņsakarības un izvērtētu, vai SAA modulēšana ar uztura vai uzvedības izmaiņām var ietekmēt arī vielmaiņu.

15. Pētījuma stiprās un vājās puses

Stiprās puses

1. Inovatīvs fokuss uz SAA: pētījums sniedz jaunu skatījumu, pētot SAA kā potenciālu metabolās veselības biomarķieri. Lai gan iepriekšējie pētījumi galvenokārt koncentrējās uz SAA gremošanas fizioloģijas kontekstā, šis darbs paplašina tās nozīmīgumu metabolās veselības pētniecībā, uzsverot saistību ar viscerālajiem taukiem un glikozes homeostāzi.

2. Personalizēta uztura ieviešana: pētījuma dizains ietvēra personalizētas uztura stratēģijas, balstoties uz SAA līmeni, proti, zemas cietes diēta un kaloriju ierobežojoša diēta. Šī pieeja ļāva izpētīt individualizētas uztura intervences ietekmi uz metabolo veselību.

3. Atbilstošas statistiskas metodes: pētījumā izmantotas atbilstošas statistikas metodes, tostarp neparametriskie testi, lineārā regresija un strukturālo vienādojumu modelēšana mediācijas analīzei, korekcijas potenciālajiem faktoriem, piemēram, vecumam, KMI, fiziskajai aktivitātei un uzturam, uzlaboja rezultātu uzticamību. *Bootstrapping* izmantošana mediācijas analīzei vēl vairāk nostiprināja rezultātus.

4. Fokusēšanās uz viscerālajiem taukiem kā mediatoru: pētījumā uzsvērtā viscerālo tauku mediējošā loma uz SAA un TyG, sniedzot vērtīgas atziņas par mehānismiem, kas veicina metabolo veselību. Šī pieeja uzlabo izpratni par to, kā viscerālo tauku sadalījums ietekmē glikozes homeostāzi.

5. Neinvazīva biomarķieru novērtēšana: SAA noteikšana siekalās piedāvā izmaksu efektīvu un neinvazīvu metodi metaboliski veselīga stāvokļa novērtēšanai. Šo pieeju var

izmantot plaša mēroga populācijas pētījumos un klīniskajā praksē, lai savlaicīgi identificētu indivīdus ar paaugstinātu metaboliski nelabvēlīgu fenotipu.

6. Detalizēta uztura uzraudzība: neskatoties uz pašziņotajām ēdienreižu dienasgrāmatām, pētījumā veikts iknedēļas uztura monitorings, kas ļāva detalizēti izsekot uztura ievērošanai un sniedza vērtīgus datus par uztura iejaukšanās ietekmi.

7. Fokusēšanās uz reproduktīvā vecuma sievietēm: mērķtiecīgi izvēloties sievietes ar virssvaru reproduktīvā vecumā, pētījums aptver populāciju, kas īpaši pakļauta metaboliski nelabvēlīgu traucējumu riskam, piemēram, insulīna rezistencei un viscerālai aptaukošanās iespējai. Šis fokuss veicina izpratni par metaboliski veselīgu stāvokli kritiski nozīmīgā demogrāfiskajā grupā.

Pētījuma ierobežojumi

1. Populācijas specifika: fokusēšanās tikai uz sievietēm reproduktīvā vecumā ierobežo rezultātu lietojamību citās populācijās, piemēram, vīriešiem, postmenopauzes sievietēm vai indivīdiem ar citu veselības profilu. Šis šaurais demogrāfiskais diapazons var nepilnīgi atspoguļot metaboliski atšķirīgas reakcijas dažādās populācijās.
2. Parauga lielums un statistiskā jauda: salīdzinoši neliels parauga lielums, īpaši kontrolgrupā, varēja samazināt pētījuma statistisko jaudu.
3. Bioimpedances analīze: viscerālo tauku procents tika mērīts, izmantojot *Omron BF511* bioimpedances aparātu, kas balstās uz patentētiem algoritmiem. Lai gan bioimpedances analīze ir plaši izmantota, neinvazīva un validēta metode, tā ir mazāk precīza nekā zelta standarta metodes, piemēram, duālās enerģijas rentgena staru absorbcijas (DXA) vai magnētiskās rezonanses attēlveidošana (MRI). Šis ierobežojums varēja ieviest mainīgumu viscerālo tauku mērījumos, potenciāli ietekmējot rezultātu precizitāti.
4. Kauzalitāte: lai gan pētījumā identificētas saistības starp siekalu amilāzes aktivitāti, viscerālajiem taukiem un glikozes homeostāzi, pierādījumi neapstiprina tiešu cēloņsakarību. Novērošanas raksturs ierobežo spēju izdarīt cēloņsakarības secinājumus.
5. Mikrobioma analīze: tieša mikrobioma profila trūkums ierobežo iespēju pilnībā izprast saistību starp SAA, zarnu mikrobiotas sastāvu un butirāta ražošanu. Šis trūkums ierobežo mehānismu izpratni, kā uztura iejaukšanās var ietekmēt metaboliski veselīgu stāvokli caur mikrobiotas mediētajiem ceļiem.

16. Potenciālie kļūdu avoti

- Atlase: iekļaušanas kritēriji fokusējās pārsvarā uz sievietēm ar virssvaru, bez hroniskām slimībām vai medikamentiem, kas ietekmē metabolo veselības stāvokli, kas var ierobežot rezultātu lietojamību indivīdiem ar sarežģītāku veselības profilu.
- Ziņošana: uztura ievērošanu uzraudzīja, izmantojot pašziņotās iknedēļas ēdienreižu dienasgrāmatas, kuras var būt neprecīzas, nepilnīgas vai pakļautas atmiņas neprecizitātēm.

Turpmākajos pētījumos vajadzētu risināt šos ierobežojumus, iekļaujot lielākas un daudzveidīgākas populācijas, tiešu mikrobioma profila analīzi un objektīvākas uztura ievērošanas monitoringa metodes, piemēram, digitālās uzraudzības rīkus vai uztura biomarķierus. Šādi mazinot aizspriedumus, var uzlabot rezultātu precizitāti un vispārīgumu.

17. Nākotnes virzieni

Lai padziļinātu izpratni par SAA kā metabolās veselības biomarķieri, nākotnes pētījumos vajadzētu izmantot integratīvas pieejas, apvienojot ģenētiskās un molekulārās analīzes dažādās populācijās.

17.1. Postprandiālā glikozes–insulīna dinamika

Nākotnes pētījumi būtu vērsti uz SAA ietekmi uz postprandiālām glikēmijas un insulīna reakcijām, modulējot cietes hidrolīzi un glikozes uzsūkšanos. Nepārtraukta glikozes monitorēšana un standartizēti ēdiena testi, stratificēti pēc SAA aktivitātes, ļautu precīzi raksturot glikozes–insulīna kinētiku un enzīmu aktivitātes variabilitāti.

17.2. Ģenētiskā un autonomā regulācija

AMY1 gēna kopiju skaita noteikšana ir svarīga, lai atklātu ģenētikas lomu metaboli atšķirīgu individuālo profilu veidošanā. Vienlaikus autonomās regulācijas novērtējuma integrācija, izmantojot sirds ritma variabilitāti un siekalu kortizola līmeni kā biomarķierus, piedāvā unikālu iespēju izpētīt simpātiskās nervu sistēmas aktivācijas ietekmi uz SAA sekrēciju. Šī dubultā pieeja var sniegt jaunus ieskatus par ģenētiskās predispozīcijas un autonomās kontroles mijiedarbību, kas veido SAA mediētos metabolisma ceļus un to turpmākās fizioloģiskās konsekvences.

17.3. SAA un mikrobioma mijiedarbība

Lai izpētītu mijiedarbību starp SAA, zarnu mikrobu sastāvu un īšķēžu taukskābju ražošanu, jālieto modernās mikrobioma profilēšanas metodes, piemēram, 16S rRNA sekvencēšana un metagenomiskā analīze. Šīs pētījumu pieejas sniegtu būtiskus ieskatus par to,

kā cietes pieejamība un mikrobu fermentācija modulē sistēmisko insulīna jutību un iekaisuma reakcijas.

17.4. Intervences un kauzalitāti apstiprinoši dizaini

Cēloņsakarības jātestē ar farmakoloģiskām un uztura intervencēm, kas modulē SAA sekrēciju vai aktivitāti. Kontrolēti diētas intervences pētījumi ar dažādu cietes saturu un glikēmisko slodzi atklātu metabolos rezultātus, kas saistīti ar atšķirīgu SAA līmeni un tā ietekmi uz butirāta ražošanu un insulīna jutību.

17.5. Validācija dažādās populācijās

Pētījuma atkārtošana lielākās, demogrāfiski dažādās kohortās, tostarp vīriešiem un dažādu vecumgrupu pārstāvjiem, ir nepieciešama, lai novērtētu populācijai specifiskas asociācijas un uzlabotu pētījuma rezultātu validitāti.

17.6. Ilgtermiņa un personalizētas uztura intervences

Lai novērtētu SAA pielāgotu uztura stratēģiju ilgtermiņa efektivitāti un klīnisko nozīmīgumu, nepieciešami ilgtermiņa pētījumi ($\geq 1-5$ gadi), tostarp ietekme uz diabēta risku, sirds un asinsvadu veselību un dzīves kvalitāti.

17.7. Molekulārie mehānismi un hormonālie ceļi

Mehāniskie pētījumi jāvirza uz molekulāro saikņu izpēti starp SAA aktivitāti, GLP-1 sekrēciju un glikozes homeostāzi. *In vitro* un *in vivo* modeļi, kas izpēta SAA atvasinātos oligosaharīdus un enteroendokrīno signalizāciju, sniegs mehāniskus ieskatus SAA mediētajā insulīna jutības un lipīdu vielmaiņas regulācijā.

Secinājumi

Šis pētījums sniedz nozīmīgus ieskatus par SAA aktivitātes lomu metabolā veselības modulēšanā sievietēm reproduktīvā vecumā ar virssvaru. Rezultāti parāda, ka tādas uztura intervences kā kaloriju ierobežojoša un zemas cietes diēta noved pie atšķirīgiem uzlabojumiem metabolajos marķieros un to ietekmē SAA aktivitātes atšķirības.

Pētījuma dalībniecēm ar augstu siekalu amilāzes aktivitāti bija uzlabojums insulīna jutībā un izteiktāk smazinājās viscerālo taukaudu procenti, ievērojot kaloriju ierobežojošu diētu. Savukārt dalībniecēm ar zemu siekalu amilāzes aktivitāti stabilizējās postprandiālā glikēmija un statistiski nozīmīgi pieauga aktīvā GLP-1 līmenis, ievērojot zemas cietes diētu. Šie rezultāti uzsver atšķirīgās metabolisma reakcijas uz uztura intervencēm atkarībā no SAA līmeņa, norādot uz SAA potenciālu kā biomarķieri personalizētām uztura stratēģijām.

Pētījums arī atklāja, ka viscerālie tauki ir nozīmīgs starpnieks starp SAA un triglicerīdu–glikozes indeksu, mediējot aptuveni 45 % no kopējā efekta. Tas uzsver nepieciešamību mērķtiecīgi ietekmēt viscerālo adipozitāti metabolās veselības intervencēs.

Šie rezultāti liecina, ka SAA varētu būt kā neinvazīvs biomarķieris agrīnai personu identificēšanai ar metaboliem riskiem un personalizētu uztura intervenču veidošanai, lai samazinātu insulīna rezistenci un novērstu ar aptaukošanos saistītas komplikācijas. Pētījums arī uzsver nepieciešamību turpināt analizēt ilgtermiņa uztura intervences efektus, SAA aktivitātes ģenētisko un hormonālo regulāciju, kā arī molekulāros mehānismus, kas nosaka tās ietekmi uz metabolisma veselību.

Lai gan pierādījumi joprojām ir korelatīvi, SAA aktivitāte ir perspektīva kā biomarķieris metabolisma veselībai un adrenergiskai aktivitātei. Nākotnes pētījumiem jāfokussējas uz cēloņsakarības mehānismu izpēti.

Šis pētījums papildina pieaugošo pierādījumu bāzi par SAA lomu metabolisma regulācijā un uzsver personalizētu uztura stratēģiju nozīmīgumu, pielāgojot tās individuālajam SAA profilam. Integrējot SAA kā biomarķieri klīniskajā praksē, varētu optimizēt uztura intervences un uzlabot metabolisma veselības rezultātus riska grupās, piemēram, liekā svara sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Priekšlikumi

1. Personalizētas uztura rekomendācijas

- Sievietēm ar augstu SAA kaloriju ierobežojoša diēta veicina insulīna jutīguma uzlabošanu un viscerālo tauku samazināšanos.
- Sievietēm ar zemu SAA labāku glikēmijas kontroli nodrošina diēta ar zemu cietes saturu, samazinot postprandiālās glikēmijas svārstības, kā arī paaugstinot butirāta līmeni.

2. SAA kā agrīns biomarķieris

Siekalu amilāzes aktivitātes noteikšana var tikt izmantota agrīnai tādu indivīdu identificēšanai, kuriem nepieciešamas precizētas, personalizētas uztura rekomendācijas, ar mērķi uzlabot glikēmijas kontroli un mazināt metabolo risku.

Perspektīvā:

- Integrēt siekalu amilāzes aktivitātes noteikšanu kompleksā metabolā riska izvērtēšanas panelī, kombinējot to ar citiem siekalās nosakāmiem biomarķieriem, tostarp hormoniem (kortizolu), iekaisuma citokīniem (IL-6, TNF- α) un adipokīniem (leptīnu, adiponektīnu u. c.).
- Integrēt mūsdienu biosensoru tehnoloģijas, piemēram, mutē ievietojamus sensorus ar bezvadu datu pārraidi un viedtālrunu interfeisiem, lai reālā laikā monitorētu metabolos rādītājus, stresa reakcijas, iekaisuma līmeni un hormonu dinamiku ambulatoros apstākļos.
- Mākslīgā intelekta algoritmu integrācija biosensoru platformās varētu pārvērst neapstrādātus signālus klīniski izmantojamā informācijā, veicinot precīzāku metabolās veselības novērtēšanu un personalizētu terapiju.

3. Metabolās veselības uzlabošanai aktualizēt viscerālo tauku samazināšanu – insulīnrezistenci ietekmējošu faktoru, ne tikai koncentrējoties uz KMI .

4. Nākotnes pētījumi

Nākotnes pētījumiem jāfokusējas uz uztura iejaukšanās ilgtermiņa efektu izpēti, tostarp uz gēnu ekspresiju, kas saistīta ar lipīdu metabolismu, iekaisumu un insulīna signalizācijas ceļiem. Nepieciešami papildu pētījumi, lai izprastu molekulāros mehānismus, caur kuriem siekalu amilāzes aktivitāte un uztura iejaukšanās ietekmē metabolos marķierus.

Nepieciešams izpētīt AMY1 gēna variācijas, kā arī hormonālos regulatorus (piemēram, kortizolu), kas ietekmē SAA un ar to saistītos metabolo veselību raksturojošos rādītājus.

Jāveic pētījumi dažādās populācijās (vīrieši, sievietes ārpus reprodūktīvā vecuma), lai novērtētu rezultātu vispārināmību.

Ieteicams veikt padziļinātu zarnu mikrobioma profila analīzi, lai izprastu saikni starp SAA, mikrobiotas sastāvu un metabolo veselību.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Erta, G., Gersone, G., Jurka, A., & Tretjakovs, P. (2024). Impact of a 12-Week Dietary Intervention on Adipose Tissue Metabolic Markers in Overweight Women of Reproductive Age. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8512. <https://doi.org/10.3390/ijms25158512>
2. Erta, G., Gersone, G., Jurka, A., & Tretjakovs, P. (2024). The Link between Salivary Amylase Activity, Overweight, and Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 9956. <https://doi.org/10.3390/ijms25189956>
3. Erta, G., Gersone, G., Jurka, A., & Tretjakovs, P. (2025). Decoding metabolic connections: the role of salivary amylase activity in modulating visceral fat and triglyceride glucose index. *Lipids in Health and Disease*, 24(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02524-7>
4. Erta, G., Gersone, G., Jurka, A., & Tretjakovs, P. (2025). Salivary α -Amylase as a Metabolic Biomarker: Analytical Tools, Challenges, and Clinical Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7365. <https://doi.org/10.3390/ijms26157365>
5. Erta G, Gersone G, Jurka A, Tretjakovs P. Salivary amylase activity: A potential modulator of glucose homeostasis, insulin secretion, and appetite regulation. *J Nutr Biochem*. 2025 Oct 21; 148:110154. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.110154>

Ziņojumi un tēzes:

1. Erta, G., Gersone, G., & Tretjakovs, P. (2023). Telehealth and metabolic health: Unraveling the effects of a 12-week low-starch diet on HOMA2-B and insulin resistance in overweight women. *Journal of the Endocrine Society*, 7(Supplement_1), bvad114.127. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.127> Research output: Contribution to journal › Meeting abstract › Peer-reviewed
2. Erta, G., Gersone, G., & Tretjakovs, P. (2023). What is found from placing a continuous glucose monitor in overweight non-diabetic reproductive-age women with insulin resistance? *Medicina (Kaunas)*, 59(Suppl. 2), 46. Research output: Contribution to journal › Meeting abstract › Peer-reviewed
3. Erta, G., Gersone, G., & Tretjakovs, P. (2022). Does phase angle analysis in overweight women be a surrogate marker of insulin resistance? *Endocrine Abstracts*, 83, DOMNP1. Research output: Contribution to journal › Meeting abstract › Peer-reviewed

Literatūras un avotu saraksts

1. Adeva-Andany, M. M., Domínguez-Montero, A., Adeva-Contreras, L., Fernández-Fernández, C., Carneiro-Freire, N., & González-Lucán, M. (2024). Body fat distribution contributes to defining the relationship between insulin resistance and obesity in human diseases. *Current Diabetes Reviews*, 20(5), e160823219824. <https://doi.org/10.2174/1573399820666230816111624>
2. Al-Akl, N., Thompson, R. I., & Arredouani, A. (2022). Elevated levels of salivary α -amylase activity in saliva associated with reduced odds of obesity in adult Qatari citizens: A cross-sectional study. *PloS One*, 17(3), e0264692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264692>
3. Ali, M. M., Phillips, S. A., & Mahmoud, A. M. (2020). HIF1 α /TET1 Pathway Mediates Hypoxia-Induced Adipocytokine Promoter Hypomethylation in Human Adipocytes. *Cells*, 9(1), 134. <https://doi.org/10.3390/cells9010134>
4. Ali, N., & Nater, U. M. (2020). Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker of Stress in Behavioral Medicine. *International Journal of Behavioral Medicine*, 27(3), 337–342. <https://doi.org/10.1007/s12529-019-09843-x>
5. Bonnefond, A., Yengo, L., Dechaume, A., Canouil, M., Castelain, M., Roger, E., Allegaert, F., Caiazzo, R., Raverdy, V., Pigeyre, M., Arredouani, A., Borys, J. M., Lévy-Marchal, C., Weill, J., Roussel, R., Balkau, B., Marre, M., Pattou, F., Brousseau, T., & Froguel, P. (2017). Relationship between salivary/pancreatic amylase and body mass index: a systems biology approach. *BMC Medicine*, 15(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0784-x>
6. Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Saggiani, F., Zenere, M. B., Monauni, T., & Muggeo, M. (2000). Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(1), 57–63. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.57>
7. Bridges, J., Smythe, J., & Reddrick, R. (2017). Impact of salivary enzyme activity on the oral perception of starch containing foods. *Journal of Texture Studies*, 48(4), 288–293. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12252>
8. Butterworth, P. J., Warren, F. J., & Ellis, P. R. (2011). Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch - Stärke*, 63(7), 395–405. <https://doi.org/10.1002/star.201000150>
9. Cabanillas-Lazo, M., Quispe-Vicuña, C., Pascual-Guevara, M., Cruzalegui-Bazán, C., Duran-Pecho, A., Paz-Ibarra, J., & Velásquez-Rimachi, V. (2025). Diagnostic accuracy of triglyceride to glucose index and triglyceride/high-density lipoprotein index for insulin resistance among children and adolescents: A systematic review. *PloSone*, 20(6), e0326179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0326179>
10. Carpenter, D., Mitchell, L.M. & Armour, J.A.L. (2017). Copy number variation of human AMY1 is a minor contributor to variation in salivary amylase expression and activity. *Hum Genomics*, 11, 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-017-0097-3>
11. Carpenter, G. H. (2013). The secretion, components, and properties of saliva. *Annual Review of Food Science and Technology*, 4, 267–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700>
12. Choi, Y. J., Nam, Y. S., Yun, J. M., Park, J. H., Cho, B. L., Son, H. Y., Kim, J. I., & Yun, J. W. (2015). Association between salivary amylase (AMY1) gene copy numbers and insulin resistance in asymptomatic Korean men. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 32(12), 1588–1595. <https://doi.org/10.1111/dme.12808>
13. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology*, 237(3), E214–E223. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
14. Delanghe, J. R., Verlinde, E., Speeckaert, M. M., & Maenhout, T. (2023). HOMA-IR and HOMA2-IR estimation based on glycated hemoglobin as an alternative for fasting glucose. *Acta Clinica Belgica*, 78(4), 308–312. <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2160889>

15. Després, J. P., Lemieux, I., & Prud'homme, D. (2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 322(7288), 716–720. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7288.716>
16. Dimitriadis, G. D., Maratou, E., Kountouri, A., Board, M., & Lambadiari, V. (2021). Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, 13(1), 159. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>
17. Elder, P. J. D., Ramsden, D. B., Burnett, D., Weickert, M. O., & Barber, T. M. (2018). Human amylase gene copy number variation as a determinant of metabolic state. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 13(4), 193–205. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1499466>
18. Er, L. K., Wu, S., Chou, H. H., Hsu, L. A., Teng, M. S., Sun, Y. C., & Ko, Y. L. (2016). Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PLoS ONE*, 11(3), e0149731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149731>
19. Janssen, J. A. M. J. L. (2025). The Pivotal Role of the Western Diet, Hyperinsulinemia, Ectopic Fat, and Diacylglycerol-Mediated Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 9191. <https://doi.org/10.3390/ijms26189191>
20. Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., Bowling, A. C., Newman, H. C., Jenkins, A. L., & Goff, D. V. (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34(3), 362–366. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.362>
21. Falchi, M., El-Sayed Moustafa, J. S., Takousis, P., Pesce, F., Bonnefond, A., Andersson-Assarsson, J. C., Froguel, P. (2014). Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nature Genetics*, 46(5), 492–497. <https://doi.org/10.1038/ng.2939>
22. Farrell, M., Ramne, S., Gouinguenet, P., Brunkwall, L., Ericson, U., Raben, A., Nilsson, P. M., Orho-Melander, M., Granfeldt, Y., Tovar, J., & Sonestedt, E. (2021). Effect of AMY1 copy number variation and various doses of starch intake on glucose homeostasis: data from a cross-sectional observational study and a crossover meal study. *Genes & Nutrition*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12263-021-00701-8>
23. Finelli, C., Sommella, L., Gioia, S., La Sala, N., & Tarantino, G. (2013). Should visceral fat be reduced to increase longevity? *Ageing Research Reviews*, 12(4), 996–1004. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.007>
24. Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., & Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 577–589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>
25. Foster-Powell, K., Holt, S. H. A., & Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 5–56. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.5>
26. Forde, C. G., van Kuijk, N., Thaler, T., de Graaf, C., & Martin, N. (2013). Oral processing characteristics of solid savoury meal components, and relationship with food composition, sensory attributes, and expected satiation. *Appetite*, 60(1), 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.09.015>
27. Freitas, D., Le Feunteun, S., Panouillé, M., & Souchon, I. (2017). The important role of salivary α -amylase in the gastric digestion of wheat bread starch. *Food & Function*, 9(1), 200–208. <https://doi.org/10.1039/C7FO01484H>
28. Goh, A. T., Yao, J., Chua, X. H., Whitton, C., van Dam, R. M., & Forde, C. G. (2023). Associations between oral processing, saliva, and bolus properties on daily glucose excursions amongst people at risk of type-2 diabetes. *Food & Function*, 14(4), 2260–2269. <https://doi.org/10.1039/d2fo03060h>

29. Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Ramos-Zavala, M. G., Hernández-González, S. O., & Jacques-Camarena, O. (2010). The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3347–3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
30. Gugliucci, A. (2022). Biomarkers of dysfunctional visceral fat. *Advances in Clinical Chemistry*, 109, 1–30. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.03.001>
31. Guldan, M., Ozbek, L., Abdel-Rahman, S. M., Narin, A. E., Orak, H. I., Goren, H. K., Afsar, B., Rossing, P., & Kanbay, M. (2025). Targeting visceral and ectopic adiposity: Pharmacological and surgical interventions beyond global weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.70019>
32. Guria, S., Hoory, A., Das, S., Chattopadhyay, D., & Mukherjee, S. (2023). Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Bioscience Reports*, 43(3), BSR20220200. <https://doi.org/10.1042/BSR20220200>
33. Gutt, M., Davis, C. L., Spitzer, S. B., Llabre, M. M., Kumar, M., Czarnecki, E. M., Schneiderman, N., Skyler, J. S., & Marks, J. B. (2000). Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 47(3), 177–184. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(99\)00116-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(99)00116-3)
34. Habobe, H. A., Pieters, R. H., & Bikker, F. J. (2025). Investigating the Salivary Biomarker Profile in Obesity: A Systematic Review. *Current Obesity Reports*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00618-y>
35. Harthoorn, L. F., & Dransfield, E. (2008). Periprandial changes of the sympathetic-parasympathetic balance related to perceived satiety in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 102(5), 601–608. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0622-5>
36. Holloszy, J. O., Coyle, E. F. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. Apr; 56(4):831-8. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.56.4.831>. PMID: 6373687
37. Holst, J. J., Gasbjerg, L. S., & Rosenkilde, M. M. (2021). The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. *Endocrinology*, 162(7), Article bqab065. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab065>
38. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
39. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., & Tobe, K. (2006). Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1784–1792. <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
40. Kawamori, D., Welters, H. J., & Kulkarni, R. N. (2010). Molecular pathways underlying the pathogenesis of pancreatic alpha-cell dysfunction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 654, 421–445. https://doi.org/10.1007/978-90-481-3271-3_18
41. Khalil, M., Di Ciaula, A., Mahdi, L., Jaber, N., Di Palo, D. M., Graziani, A., Baffy, G., & Portincasa, P. (2024). Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. *Microorganisms*, 12(11), 2333. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112333>
42. Khan, S. M., Hamnvik, O. P., Brinkoetter, M., & Mantzoros, C. S. (2012). Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Medical Journal*, 53(4), 671–679. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.671>
43. Komeine, K. M. N., Chan, E., Suleman, S., Bertoft, E., & Seetharaman, K. (2013). Differences in structures of starch hydrolysates using saliva from different individuals. *Starch – Stärke*, 65(5), 408–416. <https://doi.org/10.1002/star.201200216>

44. Kojima, I., & Nakagawa, Y. (2011). The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells and Pancreatic β -Cells. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(5), 451–457. <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.451>
45. Lee, A. A., & Owyang, C. (2017). Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients*, 9(7), 653. <https://doi.org/10.3390/nu9070653>
46. Kovács, R. E., Alpay, M., Karsai, I., Tornóczky, G. J., Petróczi, A., & Boros, S. (2025). Balancing Performance and Health in Elite Hungarian Athletes: The Relationship Among Disordered Eating Risk, Body Composition, and Nutrition Knowledge. *Nutrients*, 17(2), 231. <https://doi.org/10.3390/nu17020231>
47. Kwon, H., & Pessin, J. E. (2020). Insulin-mediated PI3K and AKT signaling. In I. M. Arias, H. J. Alter, J. L. Boyer, D. E. Cohen, D. A. Shafritz, S. S. Thorgeirsson, & A. W. Wolkoff (Eds.), *Liver Diseases: Molecular, Cellular and Clinical Features* Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch39>
48. Lecerf, J. M., de Lorgeril, M. (2011). Dietary cholesterol: from physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr.* Jul;106(1):6-14. doi: 10.1017/S0007114511000237. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21385506.
49. Locia-Morales, D., Vázquez-Moreno, M., González-Dzib, R., Domínguez-Hernández, C., Pérez-Herrera, A., Robles-Ramírez, R. J., Rocha-Cruz, A., Meyre, D., Flores-Alfaro, E., & Cruz, M. (2022). Association of total and pancreatic serum amylase enzymatic activity with insulin resistance and the glucose and insulin responses to oral starch test in Mexican children. *Pediatric Obesity*, 17(12), e12965. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12965>
50. Lundgren, M., Burén, J., Lindgren, P., Myrnäs, T., Ruge, T., & Eriksson, J. W. (2008). Sex- and depot-specific lipolysis regulation in human adipocytes: interplay between adrenergic stimulation and glucocorticoids. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 40(12), 854–860. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087168>
51. Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
52. Mandel, A. L., & Breslin, P. A. S. (2012). High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *The Journal of Nutrition*, 142(5), 853–858. <https://doi.org/10.3945/jn.111.153932>
53. Mandel, A. L., Peyrot des Gachons, C., Plank, K. L., Alarcon, S., & Breslin, P. A. S. (2010). Individual differences in AMY1 gene copy number, salivary α -amylase levels, and the perception of oral starch. *PLoS One*, 5(10), e13352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013352>
54. Marquina, C., Mousa, A., Belski, R., Banaharis, H., Naderpoor, N., & de Courten, B. (2019). Increased Inflammation and Cardiometabolic Risk in Individuals with Low AMY1 Copy Numbers. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 382. <https://doi.org/10.3390/jcm8030382>
55. Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22(9), 1462–1470. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462>
56. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
57. Mejía-Benítez, A., Bonnefond, A., Yengo, L., Huyvaert, M., Dechaume, A., Peralta-Romero, J., Durand, E., Vaillant, E., Lecoœur, C., Lobbens, S., González-Barranco, J., & Froguel, P. (2015). Beneficial effect of a high number of copies of the salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia*, 58(2), 290–294. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3441-3>

58. Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H., & Quon, M. J. (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 294(1), E15–E26. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00645.2007>
59. Nakagawa, H. (2025). Lipogenesis and MASLD: Re-thinking the role of SREBPs. *Archives of Toxicology*, 99, 2299–2312. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04052-w>
60. Nater, U. M., Rohleder, N., Schlotz, W., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2007). Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.02.007>
61. Niculescu, R., Stoian, A., Arbănași, E. M., Russu, E., Babă, D.-F., Manea, A., Stoian, M., Gliga, F. I., Cocuz, I. G., Sabău, A. H., Szabo, D.-A., & Cotoi, O. S. (2025). The Dual Role of Perivascular Adipose Tissue in Vascular Homeostasis and Atherogenesis: From Physiology to Pathological Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8320. <https://doi.org/10.3390/ijms26178320>
62. Park, J. R., Kim, M. H., Woo, J., Lee, S. J., & Song, K. E. (2008). *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 28(6), 438–443. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2008.28.6.438>
63. Parker, H. E., Adriaenssens, A., Rogers, G., Richards, P., Koepsell, H., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia*, 55(9), 2445–2455. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2585-2>
64. Peyrot des Gachons, C., & Breslin, P. A. (2016). Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome. *Current Diabetes Reports*, 16(10), 102. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0794-7>
65. Perez-Aguilar, J. M., Kang, S. G., Zhang, L., & Zhou, R. (2019). Modeling and Structural Characterization of the Sweet Taste Receptor Heterodimer. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(11), 4579–4592. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00438>
66. Pérez-Ros, P., Navarro-Flores, E., Julián-Rochina, I., Martínez-Arnau, F. M., & Cauli, O. (2021). Changes in Salivary Amylase and Glucose in Diabetes: A Scoping Review. *Diagnostics*, 11(3), 453. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030453>
67. Perry, G. H., Kistler, L., Kelaita, M. A., & Sams, A. J. (2016). Insights into hominin phenotypic and dietary evolution from ancient DNA sequence data. *Journal of Human Evolution*, 79, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.09.013>
68. Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 133(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.10.006>
69. Raka, F., Farr, S., Kelly, J., Stoianov, A., & Adeli, K. (2019). Metabolic control via nutrient-sensing mechanisms: role of taste receptors and the gut-brain neuroendocrine axis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 317(4), E559–E572. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00036.2019>
70. Rampanelli, E., Romp, N., Troise, A. D., Ananthasabesan, J., Wu, H., Gül, I. S., De Pascale, S., Scaloni, A., Bäckhed, F., Fogliano, V., Nieuwdorp, M., & Bui, T. P. N. (2025). Gut bacterium *Intestinimonas butyriciproducens* improves host metabolic health: evidence from cohort and animal intervention studies. *Microbiome*, 13(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-02002-9>
71. Rabiee, A., Hossain, M. A., & Poojari, A. (2025). Adipose Tissue Insulin Resistance: A Key Driver of Metabolic Syndrome Pathogenesis. *Biomedicines*, 13(10), 2376. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102376>
72. Poole, A. C., Goodrich, J. K., Youngblut, N. D., Luque, G. G., Ruaud, A., Sutter, J. L., Waters, J. L., Shi, Q., El-Hadidi, M., Johnson, L. M., Bar, H. Y., Huson, D. H., Booth, J. G., & Ley, R. E. (2019). Human Salivary Amylase Gene Copy Number Impacts Oral and Gut Microbiomes. *Cell Host & Microbe*, 25(4), 553–564.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.03.001>

73. Porstmann, T., Santos, C. R., Griffiths, B., Cully, M., Wu, M., Leever, S., Griffiths, J. R., Chung, Y. L., & Schulze, A. (2008). SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metabolism*, 8(3), 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007>
74. Röder, P. V., Geillinger, K. E., Zietek, T. S., Thorens, B., Koepsell, H., & Daniel, H. (2014). The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One*, 9(2), e89977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
75. Sanca, L., Byberg, S., C , C., da Costa, G., Indami, M., Rama, L., Teixeira, A. M., Bjerregaard-Andersen, M., & Carvalho, E. (2024). Body composition analysis using bioelectric impedance in Bissau: reproducibility and level of agreement between two available devices. *The Pan African Medical Journal*, 48, 80. <https://doi.org/10.11604/pamj.2024.48.80.42997>
76. Samavarchitehrani, A., Cannavo, A., Behnoush, A.H. et al. (2024). Investigating the association between the triglyceride-glucose index and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes*, 14, 80. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00341-y>
77. Schlezingerov, N., Mlkov, P., Kocourek, M., & Telenský, P. (2024). Mild hunger elicits attentional desensitization to visual food cues in healthy, non-obese individuals. *Frontiers in Psychology*, 15, 1441184. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1441184>
78. Sekine, A., & Nakajima, K. (2024). High Blood Glucose After Starch Loading in Young Women with Small Increase in Salivary Amylase: Another Crucial Role of Postprandial Salivary Amylase. *Journal of Clinical Medicine Research*, 16(10), 465–471. <https://doi.org/10.14740/jocmr6057>
79. Sievenpiper, J. L. (2020). Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity. *Nutrition Reviews*, 78(Suppl 1), 69–77. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz082>
80. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morn, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance: A review of the evidence. *Journal of Clinical Lipidology*, 2(3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2008.04.001>
81. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morn, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 6(4), 299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
82. Simons, P. J., van den Pangaart, P. S., Aerts, J. M., & Boon, L. (2007). Pro-inflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin secretion from human adipocytes without affecting adiponectin oligomerization. *The Journal of Endocrinology*, 192(2), 289–299. <https://doi.org/10.1677/JOE-06-0047>
83. da Silva, A., Caldas, A. P. S., Hermsdorff, H. H. M., Bersch-Ferreira, . C., Torreglosa, C. R., Weber, B., & Bressan, J. (2019). Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0893-2>
84. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morn, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 6(4), 299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
85. Shulman, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2), 171–176. <https://doi.org/10.1172/JCI10583>
86. Steven, S., Hollingsworth, K. G., Small, P. K., Woodcock, S. A., Pucci, A., Aribasala, B., Al-Mrabeh, A., Batterham, R. L., & Taylor, R. (2016). Calorie restriction and not glucagon-like peptide-1 explains the acute improvement in glucose control after gastric bypass in Type2 diabetes. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 33(12), 1723–1731. <https://doi.org/10.1111/dme.13257>

87. Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Järvinen, H., van Haeften, T., Renn, W., & Gerich, J. (2000). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(3), 295–301. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.295>
88. Sun, E. W., de Fontgalland, D., Rabbitt, P., Hollington, P., Sposato, L., Due, S. L., Wattoo, D. A., Rayner, C. K., Deane, A. M., Young, R. L., & Keating, D. J. (2017). Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine. *Diabetes*, 66(8), 2144–2149. <https://doi.org/10.2337/db17-0058>
89. Tagliavini, A., & Pedersen, M. G. (2017). Spatiotemporal Modeling of Triggering and Amplifying Pathways in GLP-1 Secreting Intestinal L Cells. *Biophysical Journal*, 112(1), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.11.3199>
90. Tangprasert, K., Jantarantotai, N., & Pachimsawat, P. (2019). Factors affecting salivary α -amylase levels measured with a handheld biosensor and a standard laboratory assay. *American Journal of Human Biology: the Official Journal of the Human Biology Council*, 31(6), e23298. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23298>
91. Tsai, V. W. W., Husaini, Y., Sainsbury, A., Brown, D. A., Breit, S. N. (2018). The MIC-1/GDF15-GFRAL Pathway in Energy Homeostasis: Implications for Obesity, Cachexia, and Other Associated Diseases. *Cell Metab.* Sep 4;28(3):353-368. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.018. PMID: 30184485.
92. Tsuchiya, K., & Tsutsumi, T. (2025). Beyond the BMI Paradox: Unraveling the Cellular and Molecular Determinants of Metabolic Health in Obesity. *Biomolecules*, 15(9), 1278. <https://doi.org/10.3390/biom15091278>
93. Uehara, K., Santoleri, D., Whitlock, A. E. G., & Titchenell, P. M. (2023). Insulin Regulation of Hepatic Lipid Homeostasis. *Comprehensive Physiology*, 13(3), 4785–4809. <https://doi.org/10.1002/cphy.c220015>
94. Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 21(6), 697–738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>
95. Wang, Y., Duan, C., & Sun, Y. (2024). Vagus nerve and gut–brain communication. *The Neuroscientist*, 31(3). <https://doi.org/10.1177/10738584241259702>
96. Wang, L., Wang, Q., Xiong, Y., Shi, W., & Qi, X. (2025). Obesity and Its Comorbidities: Current Treatment Options, Emerging Biological Mechanisms, Future Perspectives and Challenges. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 18, 3427–3445. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S540103>
97. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W., Jr (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
98. Woolnough, J. W., Bird, A. R., Monro, J. A., & Brennan, C. S. (2010). The effect of a brief salivary α -amylase exposure during chewing on subsequent in vitro starch digestion curve profiles. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), 2780–2790. <https://doi.org/10.3390/ijms11082780>
99. Yang, S., Cao, J., Sun, C., & Yuan, L. (2024). The Regulation Role of the Gut-Islets Axis in Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 17, 1415–1423. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S455026>
100. Young, R. L., Sutherland, K., Pezos, N., Brierley, S. M., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Blackshaw, L. A. (2009). Expression of taste molecules in the upper gastrointestinal tract in humans with and without type 2 diabetes. *Gut*, 58(3), 337–346. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.148932>
101. Zhao, J., Wu, Y., Rong, X., Zheng, C., & Guo, J. (2020). Anti-Lipolysis Induced by Insulin in Diverse Pathophysiologic Conditions of Adipose Tissue. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 1575–1585. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S250699>

102. Zhao, Q., Zhang, T. Y., Cheng, Y. J., Ma, Y., Xu, Y. K., Yang, J. Q., & Zhou, Y. J. (2021). Triglyceride-Glucose Index as a Surrogate Marker of Insulin Resistance for Predicting Cardiovascular Outcomes in Nondiabetic Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 28(11), 1175–1194. <https://doi.org/10.5551/jat.59840>
103. Zhao, J., Fan, H., Wang, T. et al. (2022). TyG index is positively associated with risk of CHD and coronary atherosclerosis severity among NAFLD patients. *Cardiovasc Diabetol*, 21, 123. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01548-y>
104. Zhang, S., Du, T., Zhang, J., Lu, H., Lin, X., Xie, J., Yang, Y., & Yu, X. (2017). The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0409-6>