

Populärvetenskaplig beskrivning

Söker man på orden diabetes och demens på nätet får man träffa på ett begrepp kallad typ 3 diabetes (T3D). Begreppet beskriver en hypotes där insulinresistens i hjärnan anses ligga bakom utvecklandet av demens. Insulinresistens, d.v.s. att kroppens celler inte svarar på insulin och därmed minskar sitt energiupptag, förknippas normalt med typ 2 diabetes (T2D) där insulinresistens leder till komplikationer såsom njursvikt, blindhet, nervskada och nedsatt blodcirkulation. Även om T3D hypotesen än så länge anses vara kontroversiell finns det ett flertal kliniska studier som stödjer tesen. Till exempel vet man att T2D patienter löper större risk att insjukna i demens och försvagad minnes- och tankefunktion, s.k. lindrig kognitiv störning, är inte ovanlig hos dessa patienter. Man har även sett att nasal behandling med insulin minskar kognitiva störningar hos både T2D patienter och dementa patienter.

Alzheimers sjukdom (AD) och Vaskulär demens (VaD) är de två vanligaste demenssjukdomarna som drabbar våra äldre. Genom att studera hjärnor från avlidna har man funnit att AD patienter uppvisar ansamlingar av proteinen amyloid beta (s.k. amyloida plack) och fosforylerat tau (s.k. tangles) i områden viktiga för kognition, medan VaD kännetecknas av förändringar förknippade med störd kärlfunktion och försämrad blodcirkulation i hjärnan. Även om förändringarna anses vara sjukdomsspecifika är verkligheten en annan. Förekomsten av läckande småkärl är vanligt hos både AD and VaD patienter, vilket delvis tros bero på förlust av pericyter, en celltyp som omsluter kärl och bidrar till reglering av blodflöde, kärnbildning och kärlets täthet. Just förändringar i kärlfunktion är ur ett T3D perspektiv extra intressant. Pericytförlust, med förstörda småkärl som följd, är nämligen den första förändringen man ser vid näthinneförändring och nervskada kopplad till T2D.

T2D, AD och VaD har även andra gemensamma nämnare. Patienter inom alla tre kategorierna uppvisar ofta höga halter av stresshormonet kortisol och inflammatoriska faktorer s.k. cytokiner där de sistnämnda påvisar en pågående mild inflammation i kroppen. Höga halter av cytokiner och/eller kortisol under en längre tid har visat sig påverka cellers insulinreceptorer och anses ligga bakom den insulinresistens man ser hos T2D patienter. Då studier visar att insulin påverkar pericyters blodflödesreglering tror man att en generell insulinresistens kan leda till ett minskat blodflöde till hjärnan och därmed till viss del ligga bakom de kognitiva förändringarna vid T2D, AD och VaD. Vidare vet man att höga halter av cytokiner i blodet leder till en mild inflammation i hjärnan. Inflammation kan i sin tur påverka insulinkänsligheten hos hjärnceller och då man vet att insulinsignalvägar är viktigt för cellöverlevnad och cellnybildning, leder en minskad insulinkänslighet till celldöd och avstannad nybildning. Om insulinresistens effekt på pericyter kan ligga bakom de vaskulära förändringar och därmed de kognitiva förändringarna man ser vid AD och VaD återstår att utreda. Vi vill därför m.h.a. studier på pericyter isolerade från hjärnvävnad från demenspatienter undersöka hur cellernas funktion och metabolism påverkas vid exponering av inflammatoriska cytokiner, kortisol och andra substanser som påverkar insulinkänsligheten. I dessa cellkulturstudier hoppas vi även finna biomarkörer, d.v.s. förändringar i proteinuttryck, kopplade till insulinresistens och pericytförändringar. För att vidare undersöka om dessa biomarkörer kan spegla pericyt- och kärlförändringar i ett mer komplext biologiskt system kommer vi studera hjärna, ryggmärgsvätska och blod från råttor som har diabetes eller utsatts för stress. Med hjälp av beteendetester på dessa råttor kommer vi även studera om förändringarna är kopplade till minnesfunktion. Slutligen vill vi studera hur väl biomarkörerna avspeglar associationen mellan kognition, insulinresistens och vaskulära förändringar i ett kliniskt sammanhang och kommer därför analysera ryggmärgsvätska och blod från personer som genomgått kognitiva tester, glukostoleranstester (insulinresistensstest) samt vaskulära undersökningar. Vår förhoppning är att våra studier kommer leda till nya diagnostiska verktyg men i förlängningen även till nya intressanta ”drug targets”.