**Populärvetenskaplig** *Weili Xu, Aging Research Center, Karolinska Institutet*

**Hur påverkar kroppsfett hjärnan?** Mekanismer som länkar fetma och kognitiv dysfunktion

På grund av det globala åldrandet, är mild kognitiv svikt och demens (fortsättningsvis sammanfattade under namnet kognitiv dysfunktion) bland de vanligaste och mest fruktade tillstånden i högre åldrar. För närvarande är 1,6 miljarder vuxna överviktiga eller feta i hela världen och 50% av alla vuxna i USA och Europa passar in i denna kategori. Trots starka epidemiologiska bevis som visar effekten av fetma på patologiskt kognitivt åldrande, är mekanismerna för ett sådant samband fortfarande oklara. Det övergripande målet med denna forskning är att undersöka de möjliga patofysiologiska mekanismer som länkar fetma till kognitiv dysfunktion, inklusive kognitiv svikt och demens. Syftet med detta är att identifiera strategier som kan förhindra eller fördröja utvecklingen av kognitiv dysfunktion hos överviktiga personer. Specifikt kommer följande hypotetiska mekanismer som länkar fetma till demens att verifieras.

Vaskulära mekanismer: övervikt kan orsaka kliniska stroke, subkliniska ischemiska hjärnskador och hjärnatrofi, vilket leder till kognitiv dysfunktion. Genetiska mekanismer: fetma och kognitiv dysfuktion har ärftliga egenskaper, vilka kan ha gemensam genetisk bakgrund, exempelvis genom den fetma-relaterade FTO-genen, vilken är relaterad till både fetma och demens. Metabola mekanismer: övervikt kan leda till metabola störningar, såsom hyperglykemi, hyperinsulinemi och oxidativ stress, vilket kan leda till vaskulära och degenerativa förändringar. Inflammatoriska mekanismer: övervikt kan framkalla ökad inflammation, vilket kan påverka utvecklingen av kognitiv dysfunktion. Dessa frågeställningar kommer att besvaras med data från HARMONY-studien, en rikstäckande studie om demens hos svenska tvillingar, och den svenska nationella studien om åldrande och vård på Kungsholmen (SNAC-K studien).

HARMONY-studien med 13 693 tvillingar i åldern 65 år kommer att användas för att verifiera den första, andra och sista mekanismen. Tvillingdesignen som inkluderar både icke-identiska (som delar 50 % av generna) och identiska tvillingar (som delar 100 % av generna), gör det möjligt att studera betydelsen av genetisk bakgrund för förhållandet mellan fetma och kognitiv dysfunktion. De andra mekanismerna kommer att undersökas genom att analysera data från SNAC-K studien, vilken inkluderar 3363 deltagare i åldrarna 60 år och uppåt som undersöktes vid baslinjemätningar och sedan följdes upp med 3-årsintervall. Ett urval från SNAC-K populationen, bestående av 550 äldre personer, undersöktes med magnetkamera. Längd, vikt, midjemått och höftomkrets, diabetes, vaskulära sjukdomar, mild kognitiv svikt och demens undersöktes med standardiserade metoder och internationella kriterier i båda projekten. Blodprov togs för genotypning och mätningar av biomarkörer, till exempel metabola och inflammatoriska biomarkörer.

Med dessa två väletablerade populationsbaserade studier kommer vi att kunna undersöka alla möjliga kausala samband mellan övervikt och kognitiv dysfunktion. Resultaten från detta projekt kommer att ge stöd för att leda till en ökad kunskap kring vilka mekanismer som binder samman fetma och kognitiv dysfunktion och identifiera de överviktiga personer som löper en större risk för kognitiv försämring. Identifieringen av fetma-relaterade faktorer som driver på kognitiv försämring hos personer med extra kroppsfett, är en relevant fråga både för klinik och för folkhälsan. Identifieringen av usala mekanismer kan bidra till att utveckla förebyggande och behandlande strategier för båda sjukdomarna.

**Nyckelord**: Övervikt, mild kognitiv svikt, demens, kognitiv dysfunktion, mekanismer, vaskulära mekanismer, genetiska anlag, metabola mekanismer, metabol sjukdom, inflammation, epidemiologi