



Er Alzheimers sygdom sukkersyge i hjernen?

I år er det 30-årsjubilæum for de første mistanker om insulin-ufølsomme hjerner

Albert Gjedde, læge, professor, dr.med.
professor i translationel neurobiologi,
Syddansk Universitet og Odense Universitetshospital

I 2018 er det 30-årsjubilæet for opdagelsen af visse tegn på en mærkelig ændring af stofskiftet hos især ældre mennesker. Opdageren kaldte tilstanden Syndrom X. Det var den amerikanske professor Gerald M Reaven, der løftede sløret for denne nye sygdom i et foredrag, som han holdt i 1988. Senere fik tilstanden navnet Metabolisk Syndrom (MetS), fordi det syntes at dreje sig om en stofskiftetforstyrrelse i kroppen som helhed, som ikke kan nedbryde druesukker (glukose) på normal måde, tilsyneladende fordi cellerne ikke reagerer på insulin i normale mængder i blodbanen. Man taler derfor nu om insulin-resistenssyndromet (IRS) idag, selvom det egentlig ikke er et syndrom (en samling af symptomer), og selvom det menes at dreje sig om meget mere end stofskiftet.

Den officielle definition på MetS er stadig "fedme", dvs. taljemål >94 cm for mænd og >80 cm for kvinder, samt mindst to af de følgende fire risikofaktorer: forhøjede fedtstoffer (triglycerider), nedsat HDL-kolesterol og forhøjet fastedruesukker (glukose) i blodbanen, samt forhøjet blodtryk (systolisk eller diastolisk). Fordi koncentrationen af insulin er normal eller forhøjet i blodbanen, tyder det på, at problemet er, at cellerne ikke kan udnytte insulin til at optage og forbruge glukose, som derfor også stiger i blodbanen, altså højt insulin og højt druesukker, som bare ikke kan udnyttes.

Hvad har det med hjernen at gøre? Forskerne mener nu, at den samling af risikofaktorer, der fører fra overvægt til den såkaldte alderssukkersyge (type 2 diabetes mellitus, T2DM), også kan føre videre til hjernesygdommen demens af Alzheimers type (DAT), og at risikofaktorerne også kan gå i den modsatte retning, fra DAT til T2DM og videre til overvægt. Det er her hjernen kommer i betragtning, når tegnene i alle tilfælde tyder på en sammenhæng mellem sukkersyge hos ældre og Alzheimers sygdom. Det indbyder til forskning, der skal afsløre, om der er en fælles mekanisme i hjernevævet og dermed også om mulighederne for en fælles behandling af disse to meget almindelige og farlige led i en usund aldring.

Den hypotetisk fælles mekanisme for T2DM og DAT har allerede fået et navn, type 3 diabetes mellitus, T3DM. Man kunne også kalde den fælles lidelse hjernesukkersyge som udtryk for den påstand, at en særlig ufølsomhed for insulin i hjernen kan spille en rolle ved og være afgørende for begge tilstande. Desværre ved vi endnu ikke meget om, hvad denne fælles mekanisme måtte være, eller hvordan og hos hvem, den opstår. Det rejser flere spørgsmål, end der er svar på: hvor kommer insulin i hjernen fra, og hvordan svigter virkningen af denne insulin i hjernen?



For første spørgsmåls vedkommende, så er der forskning, der tyder på, at insulin under visse betingelser kan fremstilles i (visse) nerveceller. Andre forskningsresultater viser, at insulin i små mængder også transporteres over den såkaldte blod-hjernebarriere, måske endda af særlige insulintransportører, men det virker ikke sandsynligt, at transporten er tilstrækkelig til at forklare virkningerne af insulin alle steder i hjernen.

Med hensyn til det andet spørgsmål er der en hel del ny viden, der bekræfter en sammenhæng mellem IRS og tab af evnen til at tænke klart, med påvirkning af flere forskellige tankeværk hos voksne, som særligt rammer hjernens udøvende ("eksekutive") funktioner hos yngre voksne. Hos voksne med IRS har hjernekortlægning med magnetresonans (MR) og positron-emissionstomografi (PET) vist en forbindelse til slagtilfælde, forandringer i hjernens hvide substans og ændringer af hjernens stofskifte. Hos ældre medborgere er pandelapperne og hukommelsescentret hippocampus typisk mindre end hos andre, og man finder ophobninger af stoffet amyloid bestemte steder i hjernen. Der er dog endnu ikke nogen åbenlys forklaring på forekomsten af nedsat tænkeevne og skaden på bestemte hjerneregioner i de insulin-ufølsomme hjerner.

Mekanismen bag skaderne på de insulin-ufølsomme hjerner er nu blevet genstand for en meget aktiv hjerneforskningsindsats, der er rettet mod de mulige forbindelser mellem insulinresistens og de mange tegn på påvirkninger af hjernen, som rækker fra abnorm regulation af hjernens kar og blodforsyning, betændelser i hjernen, skadelige virkninger af ilt i hjernen, ændret fedtomsætning og tab af nervecellernes knopskydninger, som cellerne bruger til at kommunikere med hinanden. Det er på disse knopskydninger, at der blandt andre steder findes stoffer, der reagerer på insulin, de såkaldte insulinreceptorer.

Ifølge dansk forskning vides det, at der er to forskellige insulinreceptorer, subtype A og subtype B, som har forskellig følsomhed for insulin. Denne forskning fejrer også 30-årsjubileum i år. I 1988 viste professor Steen Gammeltoft og medarbejdere, at følsomheden for insulin hos de to subtyper er så forskellig, at en sygeligt betinget overvægt af antallet af lavfølsomme receptorer kan forklare et samlet tab af insulin-følsomhed. Det kan ske, hvis cellerne i hjernen mister en del af de højfølsomme receptorer i bestemte hjerneregioner.

Insulins receptorer i hjernen befinder sig blandt de andre steder i hjernen også på de såkaldte dopaminerge celler. Det er celler, der er ansvarlige for afgift af belønnings- og læringsstoffet dopamin forskellige steder i hjernen, hvor læring og belønning formidles. Insulins virkning på disse celler vides at fremme afgiften af dopamin. Dopamin fra de dopaminafgivende celler indvirker til gengæld bl.a. på nervecellernes knopskydning, der som nævnt er de steder, hvor nervecellerne kommunikerer med hinanden, og hvor druesukker (glukose) som næringsstof bliver nedbrudt og afgiver energi til kommunikationen mellem cellerne.

Dopamin støtter knopskydningerne mellem hjernens celler, og dopamin medvirker derfor til at vedligeholde kommunikationen i hjernen og det hertil nødvendige glukoseforbrug. Det betyder, at arbejdet og kommunikationen mellem celler må forventes at falde, hvis dopamins virkning af en eller anden grund skulle udeblive. Faldet menes også at føre til ophobning af potentielt skadelige stoffer som amyloid i rummet mellem nervecellerne.



Her er det også, at insulin kommer ind i billedet, for insulins receptorer på de dopaminafgivende celler kan tænkes at være en betingelse for normal afgift af dopamin, og det kan i næste omgang forklare, hvordan hjernens energiomsætning og arbejde falder, hvis insulins receptorer ikke længere reagerer på insulin på grund af insulin-ufølsomhed. Hvis receptorerne ikke reagerer på insulin og derfor ikke formidler afgiften af dopamin, så kan det være en forklaring på ophør af normal kommunikation mellem nerveceller og dermed af normal hjernefunktion. Netop kommunikationen mellem nerveceller er ramt ved DAT, og T2DM i hjernen (T3DM?) på grund af insulin-ufølsomhed kan være forklaringen. Denne lange kæde af påvirkninger i hjernen er blandt de meget intensive forskningsområder indenfor neurobiologien, som forfølges, fordi man håber, at resultaterne kan føre til en behandling af insulin-ufølsomhed i hjernen og dermed i bedste fald af Alzheimers sygdom (DAT).