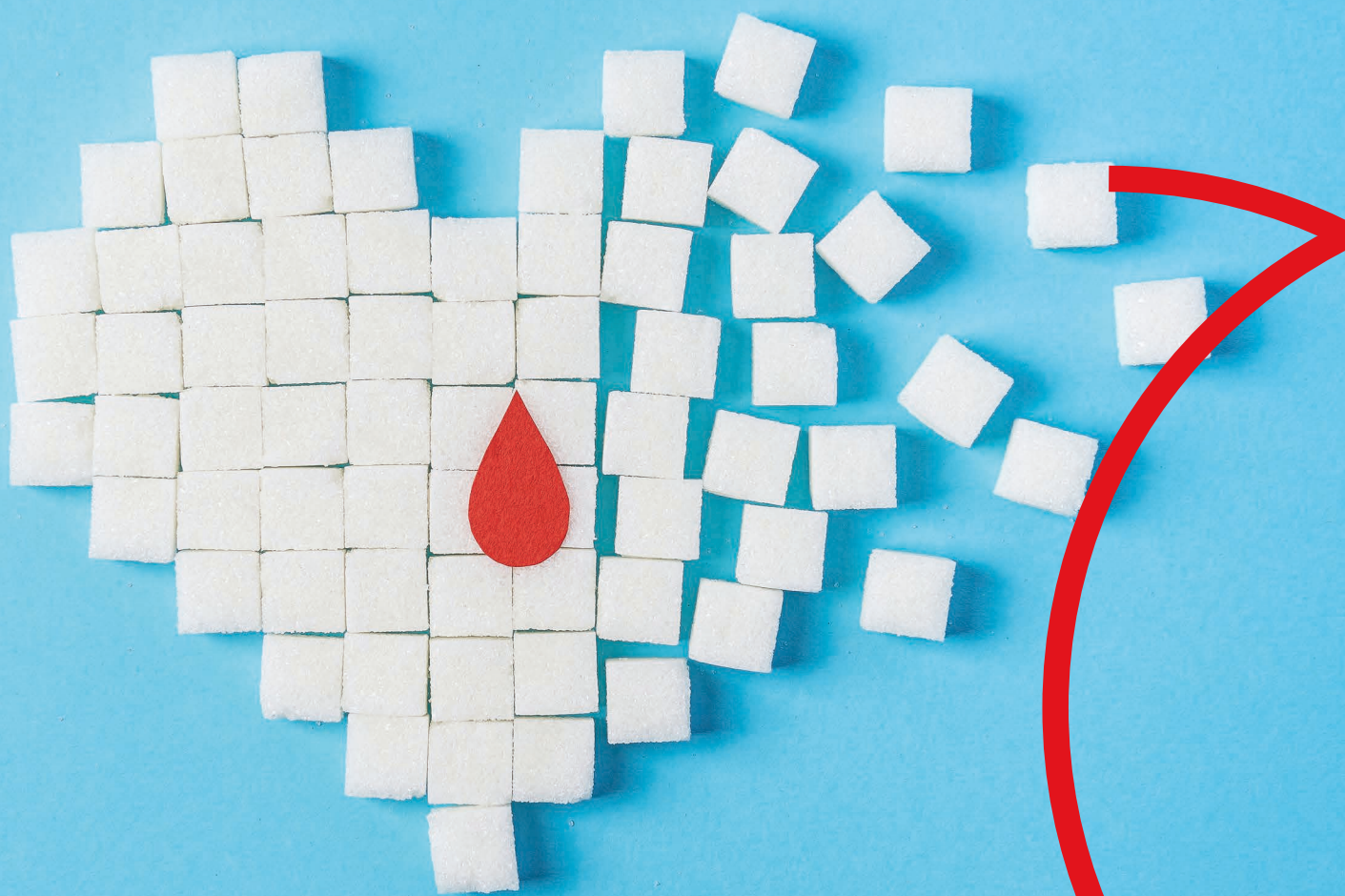




*Kardiovaskulär sjukdom
och diabetes typ II som*

riskfaktorer för kognitiv sjukdom

Alzheimers sjukdom är fortfarande ett olöst pussel. Vi har ingen botande behandling och förutom hög ålder och en genetisk koppling så vet vi inte riktigt vad som orsakar sjukdomen. Nu läggs allt mer forskning på att förbättra diagnostiken och att hitta behandlingsbara riskfaktorer för Alzheimers sjukdom. Skulle vi kunna hitta orsakerna till sjukdomen, behandla dessa och på så sätt förebygga att vi ens får Alzheimers? Läs mer i denna artikel av **Keivan Javanshiri** och **Mattias Haglund**.



Kognitiv sjukdom (DSM-V) eller demens (ICD) är ett samlingsbegrepp för ett flertal sjukdomar som påverkar våra kognitiva förmågor och leder till förtidig död. Sjukdomarna innebär en stor börda för de drabbade, de anhöriga och samhället och det verkar som att förekomsten bara kommer att öka och öka i och med den åldrande befolkningen.^{1,2}

ALZHEIMERS SJUKDOM

Bland de kognitiva sjukdomarna är Alzheimers sjukdom den vanligaste, cirka 40–70 procent av fallen.³ Sjukdomen kännetecknas av inlagring av protein, fosforylerat tau och beta-amyloid-plack, som leder till nedbrytning av hjärncellerna – en neurodegenerativ sjukdom. Nedbrytningen sker framförallt i temporalhornet och leder därför till påverkan på minnet men successivt också på övriga kognitiva funktioner. De kända riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom är hög ålder och ärftlighet.⁴

VASKULÄR DEMENS

Kognitiv sjukdom av vaskulär typ, vaskulär demens, är den näst vanligaste kognitiva sjukdomen och kännetecknas av skador på blodkärlen, antingen genom storkärlssjukdom eller småkärlssjukdom. Denna kärlskada leder till nedbrytning av hjärncellerna och därmed påverkan på de kognitiva funktionerna. Välkända och bekräftade riskfaktorer för vaskulär demens är hjärt- och kärlsjukdom samt diabetes typ II.⁴

Bland dessa två vanligaste typerna finns det en tredje form av kognitiv sjukdom, blanddemens, där man samtidigt uppfyller kriterierna för Alzheimers sjukdom och vaskulär demens. Man är fortfarande osäker på om dessa två kognitiva sjukdomar accentuerar varandra eller individuellt bidrar till symtomen hos dem med blanddemens.⁵ Vissa studier talar i dag för att blanddemens är den vanligaste typen av kognitiv sjukdom.⁶

INGEN BOTANDE BEHANDLING FINNS I NULÄGET

I dag har vi framförallt symtomlindrande behandling när det kommer till kognitiv sjukdom; vi kan inte bota någon. Omfattande forskning har gjorts för att utveckla läkemedel som ingriper mot de förmodade sjukdomsprocesserna (framförallt ackumulering av beta-amyloid) i Alzheimers sjukdom, men resultaten har varit nedslående. Möjligen beror detta på att man i alltför hög grad har fokuserat på individer med manifest Alzheimers sjukdom. Vi vet att man redan i tidig ålder kan se begynnande alzheimerförändringar i hjärnan, långt innan symtomdebut.¹ Detta har lett till ett större fokus på tidig intervention, dels med riskfaktormodifiering, och dels med eventuell terapi riktad mot amyloidackumulering. Det senaste decenniet har mycket forskning berört ämnet där det finns studier som både talar för och emot att Alzheimers sjukdom och vaskulär demens delar riskfaktorer. Alltså att hjärt- och kärlsjukdom och diabetes typ II är riskfaktorer för att utveckla Alzheimers sjukdom. Enligt vissa forskare inom området är Alzheimers sjukdom i sin helhet en manifestation av insulinbrist i centrala nervsystemet, och termen ”typ 3-diabetes” har föreslagits.⁷

”Detta är ett problem då de flesta studierna på Alzheimers sjukdom görs på levande människor som kan ha fått felaktig diagnos och på så sätt ge felaktiga resultat.”

VÅRA DIAGNOSTISKA VERKTYG I KLINIKEN

GER INTE ALLTID RÄTT DIAGNOS

Diagnosen kognitiv sjukdom av alzheimer typ ställs efter en komplex utredning innehållande en utförlig anamnes av patient och anhöriga, somatiskt och psykiskt status, kognitiva tester, blodprov och avbildning av hjärnan. Lumbalpunktion genomförs i utvalda fall på specialistkliniker. Vi vet att dessa diagnostiska metoder inte är 100 procent säkra och att cirka 10–30 procent får fel specifik diagnos.³ Framförallt är det förekomsten av olika blandformer som missas i kliniken. Detta är ett problem då de flesta studierna på Alzheimers sjukdom görs på levande människor som kan ha fått felaktig diagnos och på så sätt ge felaktiga resultat. Att med 100 procents säkerhet bekräfta en specifik kognitiv sjukdom, görs i dag endast genom obduktion och neuropatologisk undersökning av hjärnan med hjälp av mikroskopet, där man med olika snitt av hjärnan och infärgningar kan se de karakteristiska förändringarna för de olika sjukdomstyperna.⁴

VI ÄR 100 PROCENT SÄKRA PÅ ATT VI

STUDERAR RÄTT DIAGNOSER

På Neuropatologen i Lund studerar vi avlidna personer med kognitiv sjukdom genom neuropatologisk undersökning av deras hjärnor. Därmed är vi 100 procent säkra på att vi stu-

derar rätt diagnos. I vår första artikel var målet att studera förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II hos neuropatologiskt bekräftade fall med Alzheimers sjukdom, vaskulär demens och blanddemens.⁸

Vi studerade fall från 1992–2017 (n>1.200) med kliniskt misstänkt eller bekräftad kognitiv sjukdom. Av alla analyserade fall valde vi ut 268: 81 med Alzheimers sjukdom, 106 med vaskulär demens och 81 med blanddemens. Vi exkluderade fall med övriga typer av kognitiv sjukdom såsom frontotemporal sjukdom, Lewy kroppssjukdom eller blandformer av dessa. Alla inkluderade fall hade genomgått en utförlig neuropatologisk undersökning av en specialist i neuropatologi som innebar inte endast provtagning av små områden utan undersökning av hela hjärnan med provtagning av hela regioner och koronarsnitt.

Genom obduktionsrapporter fick vi information avseende ateroskleros i aorta, hjärtats kranskärl, förekomst av akut och äldre hjärtinfarkt, hjärthypertrofi samt nefroskleros (förändringar på njuren på grund av hypertoni). Genom journaler fick vi information om förekomst av hypertoni, definierat som blodtryck >140/90 mmHg eller pågående anti-hypertensiv behandling samt förekomst av diabetes typ II. Information avseende diabetes typ II kompletterades även genom det svenska Nationella Diabetesregistret.

HUR SKILJER SIG FÖREKOMSTEN AV KARDIOVASKULÄR SJUKDOM OCH DIABETES TYP II?

Förekomsten av hypertoni var 74 procent bland dem med vaskulär demens, 44 procent hos dem med blanddemens och 37 procent hos dem med Alzheimers sjukdom [Se figur 1]. En liknande förekomst sågs vid diabetes typ II där 31 procent av dem med vaskulär demens hade diagnosen, 19 procent av dem med blanddemens och 12 procent av dem med Alzheimers sjukdom [Se figur 2]. I båda studerade faktorerna var det en tydlig skillnad i förekomsten av hypertoni och diabetes typ II mellan Alzheimers sjukdom och vaskulär demens ($p<0,001$ respektive $p<0,05$).

Avseende ateroskleros i hjärtats kranskärl och aorta såg vi att de med Alzheimers sjukdom hade mycket högre förekomst av ingen eller lindrig ateroskleros jämfört med dem med vaskulär demens som framförallt hade måttlig till grav ateroskleros.

Liknande resultat sågs för de övriga observerade faktorerna; hjärthypertrofi, hjärtinfarkt och nefroskleros där dessa var mycket lägre förekommande bland fallen med Alzheimers sjukdom jämfört med dem med vaskulär demens.

LÄGRE PREVALENS AV DIABETES TYP II I ALZHEIMERGRUPPEN ÄN I SVENSKA BEFOLKNINGEN

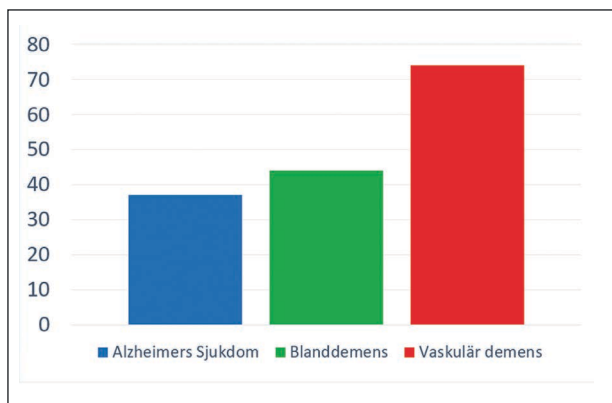
Anmärkningsvärt bland våra fynd är att förekomsten av diabetes typ II bland våra fall med Alzheimers sjukdom endast var 12 procent. Tittar man på den svenska befolkningen >65 år är förekomsten av diabetes typ II 15–16 procent,⁹ alltså högre än vår studerade grupp med Alzheimers sjukdom. Detta talar starkt emot teorin att diabetes typ II är en riskfaktor för Alzheimers sjukdom.

LÄGRE FÖREKOMST AV KARDIOVASKULÄR SJUKDOM OCH DIABETES TYP II HOS DEM MED ALZHEIMERS SJUKDOM

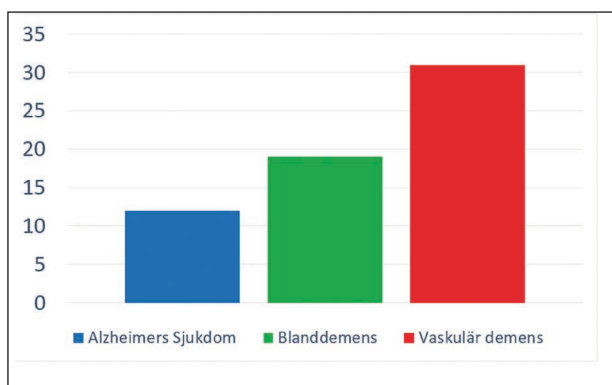
Vi jämförde förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II i neuropatologiskt bekräftade fall med Alzheimers sjukdom och vaskulär demens och fann en tydlig skillnad mellan sjukdomsgrupperna. Vi såg en lägre förekomst av alla studerade faktorer; kardiovaskulär sjukdom både bland obduktionsfynd och i journaler samt diabetes typ II hos fallen med Alzheimers sjukdom jämfört med dem med vaskulär demens. Våra resultat talar starkt emot teorin att dessa två kognitiva sjukdomar delar riskfaktorer.⁸

I en uppföljningsstudie har vi fortsatt stärkt våra resultat genom att studera förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II bland fall med Lewykroppssjukdom.¹⁰ Lewykroppssjukdom beror, likt Alzheimers sjukdom, på inlagringar av specifika protein som ger nedbrytning av hjärncellerna, alltså är det också en neurodegenerativ sjukdom.⁴ Fallen med Lewykroppssjukdom hade liknande resultat som fallen med Alzheimers sjukdom vilket ytterligare talar för att de neurodegenerativa kognitiva sjukdomarna inte är kopplade till kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II.

Vi hoppas att vår forskning ska öka kunskapen för de olika kognitiva sjukdomarna samt förbättra våra diagnostiska metoder och stimulera fortsatt forskning kring riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom.



Figur 1. Förekomst av hypertoni bland de studerade grupperna Alzheimers sjukdom, blanddemens och vaskulär sjukdom i procent (%).



Figur 2. Förekomst av diabetes typ II bland de studerade grupperna Alzheimers sjukdom, blanddemens och vaskulär sjukdom i procent (%).

1. Karlsson I WA. Läkemedelsboken 2013; 19:14.
2. Organization WHO, Towards a dementia plan: a WHO guide, World Health Organization, https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/.
3. Brunnstrom H, Englund E. Clinicopathological concordance in dementia diagnostics. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:664-670.
4. Love S PA, Ironside J, Budka H. *Greenfield's Neuropathology* 2015, Boca Raton: CRC Press.
5. Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, Markesbery W, White LR. AD brain pathology: vascular origins? Results from the HAAS autopsy study. *Neurobiol Aging* 2008; 29:1587-1590.
6. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009; 66:200-208.
7. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:1101-1113.
8. Javanshiri K, Waldo ML, Friberg N, Sjövall F, Wickerström K, Haglund M, Englund E. Atherosclerosis, Hypertension, and Diabetes in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia: Prevalence and Presentation. *J Alzheimers Dis* 2018; 65:1247-1258.
9. Andersson T, Ahlbom A, Carlsson S. Diabetes Prevalence in Sweden at Present and Projections for Year 2050. *PLoS ONE* 2015; 10:e0143084.
10. Javanshiri K, Haglund M, Englund E. Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Hypertension in Lewy Body Disease: A Comparison with Other Dementia Disorders. *J Alzheimers Dis* 2019; 71:851-859.



Foto: TOVE SMEDS

KEIVAN JAVANSHIRI
Neuropatologi-gruppen i Lund, Institution
för Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet
keivan.javanshiri@med.lu.se



MATTIAS HAGLUND
Neuropatologi-gruppen i Lund, Institution
för Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet
mattias.haglund@med.lu.se