

Alzheimers sykdom – den tredje typen diabetes?

Gezime Seferi¹

¹Stipendiat ved Seksjon for farmakologi og farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

Bakgrunn: Glitazoner (PPAR- γ agonister) er en legemiddelklasse som har blitt foreslått som behandling mot Alzheimers sykdom (1). Opptil 60-70% av alle tilfellene med demens skyldes Alzheimers sykdom (2). Post mortem undersøkelser av hjernen til pasienter som har hatt Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) viste patologi med stor likhet til Alzheimers sykdom. Forskning har kommet fram til at mange av de underliggende mekanismene hos T2DM er å gjenfinne hos Alzheimers sykdom, blant annet insulin resistens, mitokondrie dysfunksjon og morfologiske endringer i lipid dråper (3, 4). Pioglitazon har også vist å lindre Alzheimers symptomer hos enkelte pasienter og dette gir en indikasjon på at insulinsignalerer spiller en rolle i patologien bak Alzheimers sykdom (4).

Metode: Vi vil bruke mus med mutasjon i leptinreseptoren som forsøksmodell for T2DM. Mutasjonen gjør at musene utvikler en fenotype for T2DM. Vi skal undersøke om 4 ukers injeksjonsbehandling (10 mg/kg) med pioglitazon hos eldre diabetesmus gir bedre score på hukommelsestesten Morris Water Maze, og om pioglitazon motvirker Alzheimers patologi. Diabetesmusene vil bli sammenlignet med friske mus som kontroll og strukturelle endringer undersøkes ved hjelp av immunohistokjemi og konfokalmikroskopi. Strukturelle endringer som skal undersøkes er blant annet mikrogliaaktivering, som spiller en viktig rolle i nevroinflammasjon, nevrogenese (nydannelse av nevner) og lipiddråper. Elektronmikroskopi brukes til å undersøke morfologiske endringer i mitokondrier.

Resultater: Vi har påvist redusert nevrogenese i hippocampus hos utrente diabetesmus sammenlignet med friske kontroller. Dette tyder på at en forstyrret insulin signalering påvirker nydannelsen av nevner i hippocampus, som er en viktig hjernestruktur for læring og hukommelse. Videre indikerer preliminare resultater at diabetesmus har økt mengde og endret størrelse av lipiddråper i samme område sammenlignet med kontroller. I tillegg har vi observert økt antall mikroglia hos diabetesmus enn hos friske kontroller.

Budskap: Forskning viser at pasienter med T2DM og pasienter med Alzheimers sykdom har noe overlappende nevropatologi. Dette indikerer at en hemmet insulinsignalerer kan være en underliggende mekanisme som fremmer utviklingen av Alzheimers sykdom. Pioglitazon, et antidiabetikum, har vist å gi bedring av symptomer hos pasienter med Alzheimers sykdom, men mekanismene bak denne effekten er enda ukjente. Ønsker du å høre mer om grunnforskning på dyr innen Alzheimers sykdom, utført av farmasøyer, og om antidiabetika som fremtidens legemiddel mot Alzheimers sykdom? Kom og hør på min Pecha Kucha presentasjon!

Referanser

1. Ahmed M, Neville M, Edelmann M, Kessler B, Karpe F. Proteomic Analysis of Human Adipose Tissue After Rosiglitazone Treatment Shows Coordinated Changes to Promote Glucose Uptake. *Obesity*. 2010;18(1):27-34.
2. Sherzai D, Sherzai A. Preventing Alzheimer's: Our Most Urgent Health Care Priority. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019;13(5).
3. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 2006;20(4):298-301.
4. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums.(Report). *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(3):168.