

Laura Ekblad, Sini Toppala, Matti Viitanen, Antti Jula ja Juha Rinne

## Insuliiniresistenssi, aivot ja muistisairausriski

Tyyppin 2 diabetes ja siihen liittyvä insuliiniresistenssi ovat muistisairauden riskitekijöitä. Insuliiniresistenssi ennustaa tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä jo henkilöillä, joille ei vielä ole kehittynyt diabetesta. Insuliinilla on useita tärkeitä säätelytehtäviä keskushermostossa. Se vaikuttaa esimerkiksi synapsien toimintaan ja niiden pitkäkestoiseen vahvistumiseen. Insuliiniresistenssiin liittyvään hyperinsulinemiaan on puolestaan yhdistetty paradoksaalisesti keskushermoston pienentynyt insuliinipitoisuus. Alzheimerin tautia sairastavilla insuliinin vaste keskushermostossa on heikentynyt. Insuliinilla ja Alzheimerin taudille tyypillisellä beeta-amyloidilla on aivoissa yhteinen hajottajaentsyymi. Muutokset tämän entsyymin toiminnassa ja määrässä voivat vaikuttaa beeta-amyloidin kertymään aivoissa. Insuliiniresistenssi voi altistaa kognition heikentymiselle myös aivojen pienten suonten muutosten kautta. Insuliiniresistenssi voi siis vaikuttaa tiedonkäsittelytoimintoihin ja Alzheimerin taudin neuropatologiaan useita eri reittejä.

**M**uistisairaudet ovat kasvava ryhmä erityisesti ikääntynyttä väestöä koskettavia sairauksia, joiden syntymekanismit eivät ole täysin selvillä. Muistisairauksiin ei toistaiseksi ole tarjolla parantavaa hoitoa. Viime vuosina on kiinnitetty enenevästi huomiota elintapoihin sekä erityisesti sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin liittyvään muistisairausriskiin (1). Keski-ikässä todetut valtimosairauden riskitekijät, kuten kohonnut verenpaine, tupakointi, suurentunut kolesterolipitoisuus, lihavuus ja diabetes, lisäävät riskiä sairastua muistisairauteen (2,3). Tyyppin 2 diabetes lisää riskiä sairastua niin tavallisimpaan muistisairauteen eli Alzheimerin tautiin (riskisuhde noin 1,5) kuin myös verisuoniperäiseen muistisairauteen (riskisuhde noin 2,0) (4). Toistaiseksi ei tiedetä, mitkä tyyppin 2 diabetekseen liittyvät tekijät vaikuttavat muistisairauden ilmenemiseen. Näyttää kuitenkin siltä, että tyyppin 2 diabetekseen ja keskivartalolihavuuteen liittyvä insuliiniresistenssi voisi vaikuttaa muistisairauksiin liittyvien neuropatologisten muutosten – kuten Alzheimerin taudille tyypillisen beeta-amyloidikertymän ja aivojen pienten suonten muutosten – kehittymiseen. (5,6). Insuliinilla ja insuliiniresistenssillä onkin luultua suurempi merkitys keskushermoston toimintaan.

### Insuliini – tärkeä säätelytekijä keskushermostossa

Insuliinin tärkein tehtävä elimistössä on pienentää verengluukoosipitoisuutta (7). Insuliinilla on kuitenkin myös monia tärkeitä tehtäviä keskushermostossa (**KUVA 1**) (5–7). Insuliinin keskushermostovaikutukset eivät välity hermosolujen glukoosin käytön perusteella, sillä glukoosi pääsee kulkeutumaan hermosoluihin pääosin insuliinista riippumattoman GLUT3-kuljettajamolekyylin avulla (8). Insuliinilla onkin itsenäinen, hermosolujen solukalvon insuliinireseptorin kautta välittyvä vaikutus hermosolujen toimintaan (6).

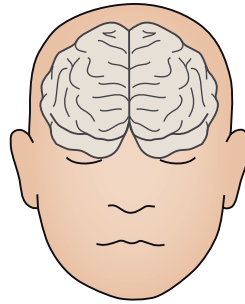
Nykykäsityksen mukaan insuliinia ei todennäköisesti muodostu keskushermostossa (6). Haiman beetasolujen erittämä insuliini kulkeutuu verenkierrosta keskushermostoon veri-aivoesteen läpi insuliinille spesifisen kuljettaja-proteiinin avulla (9). Insuliinin solunsisäisiä signaalintireittejä on käsitelty perusteellisesti vuonna 2013 julkaistussa suomenkielisessä katsausartikkelissa (7). Eläinkokeiden perusteella insuliinireseptoreja on keskushermostossa erityisesti hypothalamuksen, aivojen kuorikerroksen, muistitoimintoja säätelevän hippokampuksen, pikkuaivojen, hajukäämin (bulbus ol-

**Hypotalamusvaikutukset**

- Elimistön insuliinierkkyys paranee
- Kylläisyyden tunne lisääntyy
- Syöminen vähenee
- Paino laskee

**Vagushermo-välitteiset vaikutukset**

- Maksan glukoosintuotanto vähenee
- Triglyseridien vapautuminen maksasta vähenee
- Lipolyysi rasvakudoksessa vähenee



**Vaikutus synapsitasolla**

- Hermosolun tuoja- ja viejähaarakeiden kasvu lisääntyy
- Synapsien pitkäkestoinen vahvistuminen tehostuu
- Säätelee katekoliamiinien vapautumista synapsiraossa

**Tiedonkäsittelytoiminnot**

- Positiiviset vaikutukset muistiin, kielellisiin toimintoihin ja toimeenpanotoimintoihin

**KUVA 1.** Insuliinin vaikutukset keskushermostossa.

factorius) sekä aivojuovion (striatumin) alueilla (5,6,9).

Keskushermostossa insuliini säätelee ruokarytmia ja kylläisyyttä, ilmeisesti hypotalamusvaikutuksen kautta. Eläinkokeissa suoraan keskushermoston alueelle annettu insuliini vähentää ravinnonottoa annosriippuvaisesti (10,11). Lisäksi ainakin jyrksijöillä keskushermoston insuliini vähentää maksan glukoosintuotantoa ja triglyseridien vapautumista maksasta sekä lipolyysiä rasvakudoksessa (6).

Insuliini vaikuttaa myös muistiin ja muihin tiedonkäsittelytoimintoihin. Insuliinin on osoitettu vaikuttavan synapsien toimintaan ja niiden uudelleenjärjestäytymiseen muun muassa säätelemällä katekoliamiinien vapautumista ja takaisinottoa synapseissa. Lisäksi insuliini säätelee muistijäljen syntymiseen vaikuttavaa synapsien pitkäkestoista vahvistumista (5,6).

**Insuliiniresistenssin vaikutukset keskushermostossa**

Insuliiniresistenssi on tila, jossa elimistön erikudosten kyky reagoida insuliiniin on heikentynyt, jolloin haiman beetasolut erittävät normaalia suurempia määriä insuliinia veren normaalin glukoosipitoisuuden ylläpitämiseksi (7,12). On esitetty, että insuliiniresistenssille tyypillisessä hyperinsulinemiassa keskushermoston insuliinipitoisuus paradoksaalisesti vähenisi. Jyrksijöillä veri-aivoesteen insuliinin kuljettajaproteiinien määrä vähenee hyperinsulinemian yhteydessä, jolloin insuliinia kulkeutuu verenkierrosta keskushermostoon normaalia pienempiä määriä (KUVA 2) (13). Myös ihmisillä

aivo-selkäydinnesteen insuliinipitoisuus on sitä pienempi, mitä suurempi henkilön homeostasis model assessment -indeksiin (HOMA-IR) avulla todettu elimistön insuliiniresistenssi on (14). Elimistön insuliiniresistenssiin ja hyperinsulinemiaan liittyy siis keskushermoston suhteellisesti pienempi insuliinipitoisuus.

Viimeaikaisista tutkimuksista on kertynyt tietoa myös keskushermoston insuliiniresistenssistä. Ihmisillä insuliiniresistenssiin vahvasti kytkeytyvän lihavuuden yhteyttä keskushermoston insuliiniresistenssiin on tutkittu epäsuorasti esimerkiksi aivokuoren biosähköistä toimintaa rekisteröivällä magnetoenkefalogrammilla (MEG). Nuorilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa normaalipainoisten henkilöiden aivokuoren MEG-vasteet kohosivat insuliiniinfusion aikana (glukoosipitoisuus pidettiin vakiona) verrattuna keittosuolaliuosinfuusion (15). Lihavilla henkilöillä insuliini- ja keittosuolaliuosinfuusioiden välillä ei havaittu eroa MEG-vasteissa (15). Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin nenäsuihkeena otettavan insuliinin vaikutusta muun elimistön insuliinierkkyteen, todettiin, että nenään annettu insuliini ei vaikuttanut muun elimistön insuliinierkkyteen lihavilla henkilöillä, kun taas normaalipainoisilla elimistön insuliinierkkyys parani (16). Molemmista tutkimuksista lihaviin ja normaalipainoisten henkilöiden välisen eron katsottiin johtuvan insuliinin heikentyneestä vasteesta lihaviin henkilöiden aivoissa.

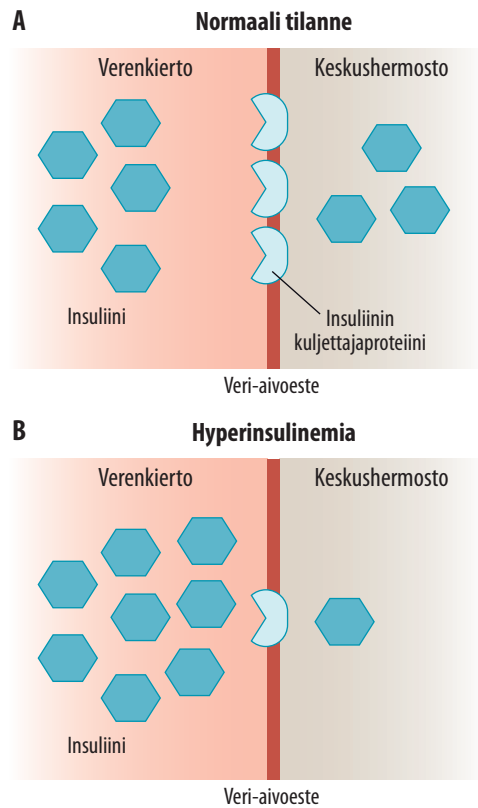
Näyttää siis siltä, että insuliiniresistenssi voi heikentää insuliinin normaalia toimintaa keskushermostossa kahta eri reittiä: 1) vähentämällä insuliinin kulkeutumista verenkierrosta

keskushermostoon veri-aivoesteen läpi sekä 2) hermosolujen insuliiniresistenssin eli insuliinireseptoreiden heikentyneen vasteen kautta. Toistaiseksi ei tiedetä, esiintyvätkö nämä kaksi erilaista mekanismia samanaikaisesti vai toisistaan riippumatta. On mahdollista, että insuliiniresistenssissä insuliinin normaalit, tiedonkäsittelytoimintoihin positiivisesti vaikuttavat toiminnot keskushermostossa ovat heikentyneet joko keskushermoston vähentyneen insuliinipitoisuuden tai solutason insuliiniresistenssin kautta.

## Voidaanko insuliininenäsuihkeella parantaa muistia?

Insuliiniresistenssiä, mahdollista aivojen suhteellista insuliinin puutosta ja tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä yhdistävien mekanismien perusteella on herännyt kiinnostus insuliininenäsuihkeen vaikutuksesta tiedonkäsittelytoimintoihin. Teorian on, että nenään annettu insuliini pääsee hajukäähän välityksellä suoraan keskushermostoon. Tätä teoriaa tukee muun muassa tutkimus, jossa mitattiin insuliinin pitoisuutta plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä toistomittauksin nenään annetun insuliinin ja keittosuolaliuosuuhkeen jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen insuliinipitoisuudet suurensivat jo kymmenen minuutin kuluttua insuliininenäsuihkeen antamisesta ja pysyivät suurentuneina keittosuolaliuosuuhkeeseen verrattuna vielä 80 minuuttia lääkkeen otosta. Plasman insuliini- tai glukoosipitoisuudessa ei sen sijaan havaittu merkittävää muutosta (17).

Nenään annettava insuliini paransi lumelääkkeeseen verrattuna viivästettyä mieleen palauttamista kahdeksan viikon hoitajakson jälkeen nuorilla aikuisilla tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa (18). Varhaista Alzheimerin tautia sairastavista nenään annettavaa insuliinia saaneet selviytyivät kolmen viikon hoitajakson jälkeen lumelääkettä saanutta verrokkiryhmää paremmin viivästettyä mieleen palauttamista ja tarkkaavuutta mittaavissa tehtävissä (19). Lisäksi neljän kuukauden insuliinihoidolla on saavutettu lumeryhmää parempia tuloksia muistia mittaavissa testeissä Alzheimerin tautia tai lievää kognitiivista heikentymistä (MCI) sairastavilla. Samassa tutkimuksessa hoitoryh-



**KUVA 2.** Hyperinsulinemiassa insuliinin kuljetus verenkierrosta keskushermoston puolelle heikentyy.

män tutkittavien aivojen tilavuudet säilyivät aivojen magneettikuvauksessa, kun taas lumeryhmässä useiden aivoalueiden tilavuus pieneni seurannan aikana (20). Insuliininenäsuihkeella ei ole havaittu merkittäviä haittavaikutuksia eikä vaikutusta verenglukoosipitoisuuteen (17–20).

Tähän asti insuliininenäsuihkeen vaikutusta tiedonkäsittelytoimintoihin selvittävien tutkimusten hoitoryhmät ovat olleet hyvin pieniä ja koostuneet vain muutamasta kymmenestä henkilöstä. Lisäksi tulokset näyttävät vaihtelevan käytetyn insuliinin ja insuliinin annoksen mukaan, ja mahdollisesti myös sukupuolen sekä APOE $\epsilon$ 4-genotyypin mukaan. Vielä ei siis voida tehdä pitäviä päätelmiä insuliinin positiivisista vaikutuksista kognitioon. Yksittäisistä tutkimuksista huolimatta myöskään muiden tyyppien 2 diabeteksen lääkkeiden vaikutuksesta tiedonkäsittelytoimintoihin ei toistaiseksi ole varmuutta (**TAULUKKO**).

**TAULUKKO.** Diabeteslääkkeiden vaikutus tiedonkäsittelytoimintoihin ja muistisairausriskiin.

Lääke	Vaikutus tiedonkäsittelytoimintoihin tai muistisairausriskiin
<b>Metformiini (41,42)</b>	Meta-analyysin perusteella vähentää tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä ja mahdollisesti muistisairausriskiä diabetesta sairastavilla. Tiedot metformiinin vaikutuksesta diabetesta sairastamattomilla ovat puutteellisia. Yksittäisessä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa lievää kognitiivista heikentymistä sairastavat hyötivät metformiinista 12 kk:n seurannassa verrattuna lume-lääkkeeseen.
<b>Rosiglitsoni, pioglitsoni (43)</b>	Tehoa tiedonkäsittelytoimintoihin lievää Alzheimerin tautia tai lievää kognitiivista heikentymistä sairastavilla ole todettu kaksoissokkotutkimuksissa. Meta-analyysin perusteella rosiglitsoni näytti parantavan kognitiota APOEε4:n ei-kantajilla, kun taas ko. riskigenotyypin kantajilla vaikutusta tiedonkäsittelytoimintoihin ei todettu.
<b>GLP-1-analogit (44)</b>	Pienessä 38 potilaan tutkimuksessa liraglutidi lisäsi aivojen glukoosiaineenvaihduntaa PET-kuvauksissa lumeryhmään verrattuna 26 hoitoviikon jälkeen. Tutkimus oli liian pieni kognitiivisten vaikutusten arvioimiseksi.
<b>DPP-4-estäjät (45)</b>	Sitagliptiini näytti olevan yhteydessä parempaan MMSE-pistemäärään puolen vuoden seurannassa verrattuna pelkkään metformiinihoitoon iäkkäillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

**TAULUKOSSA** on kuvattu tyypin 2 diabetekseen käytettävien lääkeaineiden vaikutusta tiedonkäsittelytoimintoihin ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa. Vaikka eläinkokeissa on saatu positiivisia tuloksia aivojen toimintaan ja tiedonkäsittelytoimintoihin eri diabeteslääkkeillä, tutkimustieto ihmisten osalta on vielä puutteellista.

### Insuliiniresistenssi muistisairauden riskitekijänä

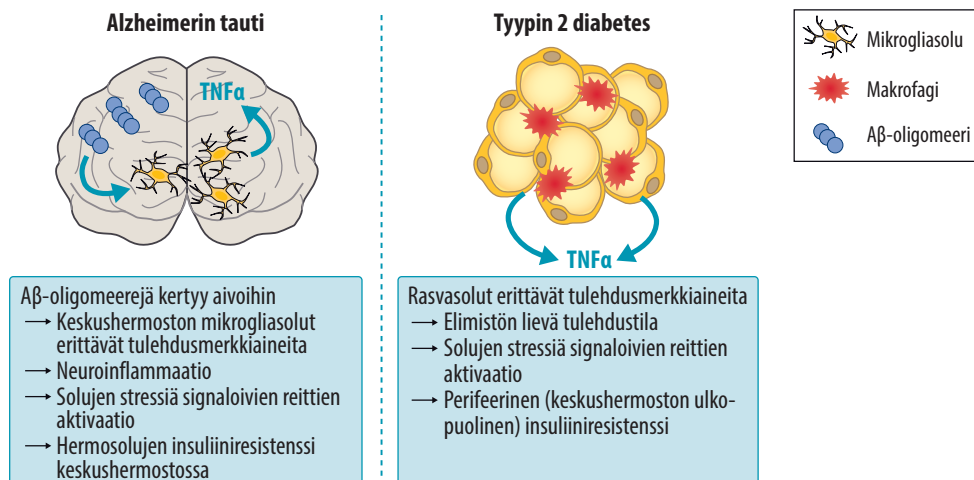
Epidemiologisissa seurantatutkimuksissa insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia ennustavat heikompa suoritumista tiedonkäsittelytoimintoja mittaavissa testeissä (21–23). Tois- taiseksi vain muutamassa tutkimuksessa on selvitetty insuliiniresistenssin itsenäistä roolia muistisairauden riskitekijänä. Ruotsalaisessa tutkimuksessa insuliiniresistenssin osoitettiin

olevan yhteydessä suurempaan muistisairaus- riskiin yli 30 vuoden seurannassa (24). Toisaalta kahdessa seurantatutkimuksessa seerumin insuliinipitoisuuden ja muistisairausriskin välillä olikin U:n muotoinen käyrä – sekä pienet että suuret insuliinipitoisuudet altistaisivat näin ollen muistisairaudelle (25,26). On esitetty, että seerumin pieniin ja suuriin insuliinipitoisuuksiin liittyisi keskushermoston insuliinin puutos, joka voisi altistaa tiedonkäsittelytoimintojen heikentymiselle ja myöhemmin muistisairaudelle (26).

### Alzheimerin tauti – tyypin 3 diabetes?

Viime vuosina on saatu yhä enemmän näyttöä siitä, että Alzheimerin taudin ja tyypin 2 diabeteksen patogeneesiin liittyy monia yhteisiä piirteitä. Jotkut tutkijat ovat jopa esittäneet, että Alzheimerin tautia voitaisiin kutsua ”tyypin 3 diabetekseksi”. Tämä perustuu Alzheimerin taudissa todettavaan aivojen suhteelliseen insuliinipuutokseen, glukoosiaineenvaihdunnan häiriöön sekä hermosolujen insuliiniresistenssiin, ja toisaalta sekä tyypin 2 diabeteksessä että Alzheimerin taudissa todettaviin tulehdusmuutoksiin ja mitokondrioiden toimintahäiriöön (27,28). Vaikka tyypin 3 diabetes -termi ei ole saavuttanut laajaa suosiota, on kiinnostus Alzheimerin tautia ja tyypin 2 diabetesta yhdistävien solutason mekanismien selvittämiseen lisääntynyt. Tutkimusten perusteella rasvasolujen ja keskushermoston mikrogliasolujen erittämällä tulehdusvälittäjäaineilla olisi tärkeä rooli keskushermoston (mikrogliasolut) ja muun elimistön (rasvasolut) solutason insuliiniresistenssin syntymisessä (**KUVA 3**).

Alzheimerin taudissa aivojen glukoosinkäyttö on häiriintynyttä. Tämä voidaan todeta aivojen heikentyneenä fluorodeoksiglukoosi (FDG) -PET-signaalina ohimo- ja päälakilohkon alueilla, jotka ovat muistin kannalta keskeisiä aivoalueita. Myös henkilöillä, joilla on todettu heikentynyt glukoosinsieto (poikkeava kahden tunnin glukoosirasituskoee) mutta joiden tiedonkäsittelytoiminnot ovat vielä normaalit, on todettu heikentynyt glukoosiaineenvaihdunta PET-kvantamisella kyseisillä aivoalueilla (29).



**KUVA 3.** Tulehdus säätelee insuliiniresistenssin kehittymistä sekä tyypin 2 diabeteksessa että Alzheimerin taudissa (28).

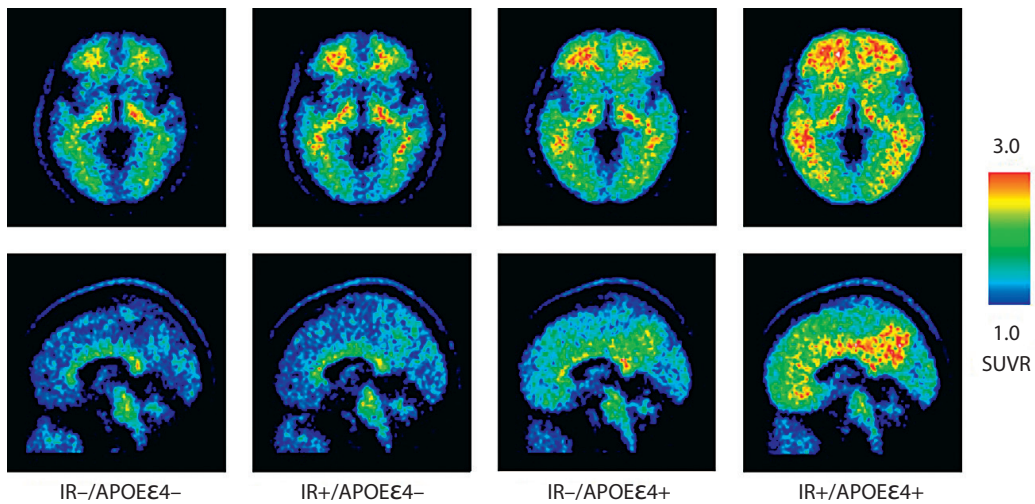
Keskushermoston insuliiniresistenssiä Alzheimerin taudissa on tutkittu pakastettujen aivoleikkeiden avulla. Alzheimerin tautia sairastaneiden potilaiden aivoissa hermosolujen vaste insuliini-inkubaatiolle oli heikentynyt eli insuliinireseptorin laukaisemat viestiketjut toimivat heikommin kuin kognitioltaan normaalien verrokkien aivoissa. Lievää kognitiivista heikentymistä elinaikanaan sairastaneet asettuivat Alzheimerin tautia sairastaneiden ja verrokkien väliin. Elinaikaisella diabetesdiagnoosilla ei ollut vaikutusta insuliinivasteeseen (30). Lisäksi Alzheimerin tautia sairastavilla on todettu pienentynyt aivo-selkäydinnesteen insuliinipitoisuus ja pienentynyt aivo-selkäydinnesteen ja plasman insuliinipitoisuuksien suhde verrattuna kognitioltaan normaaleihin verrokkeihin (31) – samaan tapaan kuin lihavilla, insuliiniresistenteillä henkilöillä (14).

### Insuliiniresistenssi ja Alzheimerin taudin neuropatologiset muutokset

Alzheimerin taudin tärkeimmät histopatologiset löydökset ovat beeta-amyloidista (Aβ) koostuvat neuriittiset plakit ja hyperfosforyloituneesta tau-proteiinista koostuvat neurofibrilivyyhdet (32). Insuliiniresistenssi voi vaikuttaa Aβ:n ja tau-proteiinin kertymiseen monin eri tavoin. Insuliini hajoaa keskushermostossa insuliinin hajottajaentsyymien (insulin degrading

enzyme, IDE) välityksellä. IDE on myös yksi tärkeimmistä Aβ:n hajottajaentsyymeistä aivoissa. Hiirillä IDE:n määrä aivoissa vähenee hyperinsulinemisessä tilanteessa, mahdollisesti keskushermoston normaalia pienemmän insuliinipitoisuuden takia, jolloin myös Aβ:n hajottaminen häiriintyy (5). Toisaalta, insuliiniresistenssissä myös Aβ:n puhdistuminen aivoissa saattaa olla häiriintynyt (5). Insuliini näyttäisi lisäksi estävän taun hyperfosforyloitumista (5,6). Näin ollen insuliiniresistenssissä todettava keskushermoston normaalia pienempi insuliinipitoisuus voisi johtaa sekä Aβ:n että neurofibrilivyyhtien kertymään.

Insuliiniresistenssi on yhdistetty aivojen PET-kvantamisella todettuun amyloidipatologiaan niin poikkileikkaus- kuin seuranta-aineistossakin (33,34). Omassa tutkimuksemme (34) selvitimme keski-ikässä todetun insuliiniresistenssin ja Alzheimerin taudin tärkeimmän riskigenotyypin eli *APOEε4*-alleelin kantajuuden vaikutusta aivojen amyloidikertymään. Tutkimukseen otettiin 60 keskimäärin 70-vuotiasta henkilöä, joilla ei ollut todettu muistisairautta eikä diabetesta lähtötilanteessa. Tutkimuksessa osoitettiin, että noin 15 vuotta ennen aivojen PET-kuvausta todettu insuliiniresistenssi ennusti suurempaa amyloidikertymää verrattuna insuliiniherkkydeltään normaaleihin henkilöihin. Suurempi amyloidikertymä havaittiin niin *APOEε4*-kantajilla kuin



**KUVA 4.** Aivojen amyloidikertymä keski-ikänsä insuliiniresistenssiryhmän (IR-/+) ja *APOEε4*-genotyypin mukaan jaoteltuna. Kuvassa esitetään jokaisen ryhmän keskiarvoinen amyloidipatologiaa kuvastava PIB-PET-kertymä SUVR (Standard Uptake Value Ratio) -arvoina eli kertymänä suhteessa pikkuaivojen kuorikerroksen kertymään. IR- -ryhmällä elimistön insuliiniherkkyys oli normaali keski-ikässä ja IR+-ryhmällä oli keski-ikässä todettu elimistön insuliiniresistenssi. N = 15/ryhmä. P = < 0,0001 (34).

niillä, joilla ei ollut kyseistä riskigeenimuotoa perimässään (KUVA 4).

PET-kuvauslöydösten lisäksi yksittäisessä neuropatologisessa tutkimuksessa 10–15 vuotta ennen kuolemaa todettu insuliiniresistenssi oli yhteydessä suurempaan neuriittisten plakki- en mutta ei neurofibrillivyyhtien määrään (35). Sen sijaan diabetesta sairastavilla ei ole todettu verrokkeja enempää Alzheimerin taudille tyypillisiä muutoksia iäkkäämpien aineistoilla tehdyissä neuropatologisissa tutkimuksissa (36,37). PET-kuvantamisissa ei myöskään ole todettu eroa iäkkäiden diabetesta sairastavien ja sairastamattomien välillä aivojen amyloidikertymässä (38). Näitä osin ristiriitaisia tuloksia saattaa selittää, että Aβ kertyy aivoihin hitaasti, jopa vuosikymmenien aikana. Saattaakin olla, että Aβ:n kertyminen aivoihin liittyy osittain nimenomaan keski-ikässä todettuun insuliiniresistenssiin, eikä enää esimerkiksi diabetekseen sairastumiseen vanhuusiässä.

### ”Puhdas” Alzheimerin tauti vai sekamuotoinen muistisairaus?

Alzheimerin taudin kliininen diagnoosi perustuu tyypillisiin oireisiin ja niiden etenemiseen. Mitä iäkkäämmästä väestöstä on kyse, sitä to-

dennäköisempää on, että Alzheimerin tautia sairastavilla on aivoissaan myös verisuoniperäisiä muutoksia, jolloin puhutaankin sekamuotoisesta muistisairaudesta.

Suomalaisessa Vantaa 85+ -tutkimuksessa diabetesta sairastavilla iäkkäillä henkilöillä oli suurempi todennäköisyys saada elinaikanaan Alzheimerin taudin diagnoosi kuin diabetesta sairastamattomilla. Saman tutkimusjoukon neuropatologisissa tutkimuksissa diabetesta sairastaneilla todettiin kuitenkin vähemmän neuriittisia plakkeja ja neurofibrillivyyhtejä kuin diabetesta sairastamattomilla. Diabetesta sairastaneilla todettiin kuitenkin vertailujoukkoa enemmän aivoinfarkteja ja pienten suonten muutoksia (37). Tiedetään, että aivojen verisuoniperäiset muutokset, kuten lukuunainfarktit, mikroverenpuudot ja aivojen magneettikuvissa todetut valkean aineen muutokset vaikuttavat tiedonkäsittelytoimintoihin. Muistioireet tulevat herkemmin esille niillä henkilöillä, joilla on todettu amyloidipatologian lisäksi verisuonimuutoksia aivokuvantamistutkimuksissa (39).

Normaalitilanteessa insuliini säätelee verisuonten supistumista ja laajentumista vaikuttamalla vasodilatoivan typpioksidin vapautumiseen endoteelisoluista sekä endoteliini-

I-välitteiseen vasokonstriktioon. Insuliiniresistenssissä tämä säätely on häiriintynyt, jolloin verenkierto muun muassa aivojen pienissä suonissa heikentyy. Lisäksi insuliiniresistenssi on yhteydessä valtimoiden seinämien jäykistymiseen. Nämä muutokset voivat altistaa muistisairauteen liitettyille aivojen verisuoniperäisille muutoksille (40).

Onkin todennäköistä, että diabetekseen ja insuliiniresistenssiin liittyvät aivojen pienten verisuonten muutokset altistavat arkielämässä havaittavien muistioireiden esiintymiselle yhdessä Alzheimerin taudin patologian kanssa.

## Lopuksi

Alzheimerin tauti on monitekijäinen, ikääntymiseen liittyvä sairaus, johon ei toistaiseksi ole olemassa parantavia hoitomuotoja. Myös insuliiniresistenssi lisääntyy iän myötä, ja sillä on monitahoinen vaikutus terveyteen ja elimistön toimintaan. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että insuliiniresistenssillä ja siihen liittyvällä hyperinsulinemialla voisi olla yhteys Alzheimerin taudin kehittymiselle. Toistaiseksi ei tiedetä, liittyykö keski-ikässä todettu elimistön insuliiniresistenssi suoraan Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden aivoissa todettavaan hermosolujen insuliiniresistenssiin, vai ovatko nämä kaksi ilmiötä toisistaan riippumattomia. Vaikka syysuhteet ovatkin vielä osin epäselviä, on rohkaisevaa, että jo olemassa olevia, myyntiluvan saaneita diabeteslääkkeitä voidaan tutkia myös muistisairauksien hoidossa.

**LAURA EKBLAD, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri, tutkija**  
Turun valtakunnallinen PET-keskus ja Turun yliopisto  
Alzheimer Center, Amsterdam University Medical Center,  
Amsterdam, Alankomaat

**SINI TOPPALA, LL, geriatrian erikoislääkäri, tohtorikoulutettava**  
Turun hyvinvointitoimiala, sairaalapalvelut, Turun  
valtakunnallinen PET-keskus ja Turun yliopisto

**MATTI VIITANEN, emeritusprofessori, geriatrian ja sisätautien erikoislääkäri**  
Turun yliopisto ja NVS, Karolinska Institutet ja Karolinska  
universitetssjukhuset, Ruotsi

**ANTTI JULA, LKT, tutkimusprofessori emeritus, sisätautiopin dosentti**  
THL ja Turun yliopisto

## Ydinasiat

- ▶ Insuliinilla on monia tärkeitä tehtäviä keskushermostossa, jossa insuliini vaikuttaa muun muassa muistiin ja muihin tiedonkäsittelytoimintoihin.
- ▶ Insuliiniresistenssissä insuliinin vaikutukset keskushermostossa heikentyvät.
- ▶ Insuliiniresistenssi ennustaa tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä seuranta-tutkimuksissa.
- ▶ Alzheimerin tautiin liittyy keskushermoston insuliiniresistenssi eli hermosolujen heikentynyt vaste insuliinille.
- ▶ Insuliiniresistenssi voi vaikuttaa sekä Alzheimerin taudille tyypillisten neuropatologisten muutosten että aivojen pienten suonten muutosten kehittymiseen ja lisätä näin riskiä tiedonkäsittelytoimintojen heikentymiselle.

Tämänhetkisen tiedon valossa on jo mahdollista todeta, että terveelliset elintavat sekä sydän- ja verisuonitautien hyvä hoito suojaavat sydämen lisäksi myös aivoja. Käynnissä olevien interventiotutkimusten myötä tullaan saamaan lisätietoa siitä, voidaanko tulevaisuudessa esimerkiksi nenään annettavaa insuliinia tai muun tyyppisiä diabeteslääkkeitä käyttää myös muistisairauksien hoidossa tai ehkäisyssä. ■

**JUHA RINNE, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
Turun valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto,  
neurotoimialue Tyks

### SIDONNAISUUDET

**Laura Ekblad:** Apuraha (Orionin tutkimussäätiö)  
**Sini Topkala:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oy H. Lundbeck Ab)  
**Matti Viitanen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma)  
**Antti Julia:** Hankkeet (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Kohonneen verenpaineen KH-työryhmän puheenjohtaja, Suomen Sydänliitto, Ravitsemuksen asiantuntijaryhmän puheenjohtaja)  
**Juha Rinne:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Novartis, Biogen), muut sidonnaisuudet (Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuminen CRST Oy:ssä konsultoivana neurologina)

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Perttu J. Lindsberg

**KIRJALLISUUTTA**

1. Strandberg T, Kivipelto M. Terveet elämäntavat – terveetivot. *Duodecim* 2017; 133:195–200.
2. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, ym. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016;15:455–52.
3. Sola T, Pelimanni E, Saunamäki T, ym. Tyypin 2 diabetes voi heikentää kognitiota jo työssä. *Duodecim* 2019;135:455–62.
4. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, ym. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 2016;39:300–7.
5. Choierton B, Baker L, Craft S. Insulin, cognition and dementia. *Eur J Pharmacol* 2013; 719:170–9.
6. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, ym. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018;14: 168–81.
7. Mäkinen S, Skrobuk P, Hoang Nguyen Y, Koistinen H. Insuliiniresistenssin mekanismit. *Duodecim* 2013;129:2115–22.
8. Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol Sci* 2001;16:71–6.
9. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* 2012;136:82–93.
10. Woods SC, Porte D Jr. The role of insulin as a satiety factor in the central nervous system. *Adv Metab Disord* 1983;10:457–68.
11. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, ym. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992;13: 387–414.
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
13. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, ym. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides* 1990;11:467–72.
14. Heni M, Schöpfer P, Peter A, ym. Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetol* 2014;51:679–81.
15. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, ym. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12103–8.
16. Heni M, Wagner R, Kullmann S, ym. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* 2014;63:4083–8.
17. Born J, Lange T, Kern W, ym. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002;5:514–6.
18. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, ym. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:1326–34.
19. Reger MA, Watson GS, Green PS, ym. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008;70:440–8.
20. Craft S, Claxton A, Baker LD, ym. Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2017;57: 1325–34.
21. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, ym. Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension* 1993;22:771–9.
22. Young SE, Mainous AG 3rd, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care* 2006; 29:2688–93.
23. Ekblad LL, Rinne JO, Puukka P, ym. Insulin resistance predicts cognitive decline: an 11-year follow-up of a nationally representative adult population sample. *Diabetes Care* 2017;40:751–8.
24. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, ym. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71: 1065–71.
25. Peila R, Rodriguez BL, White LR, ym. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology* 2004;63:228–33.
26. Mehlig K, Lapidus L, Thelle DS, ym. Low fasting serum insulin and dementia in nondiabetic women followed for 34 years. *Neurology* 2018;91:e427–35.
27. de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1954–60.
28. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 2014;63:2262–72.
29. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, ym. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol* 2011;68:51–7.
30. Talbot K, Wang HY, Kazi H, ym. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122:1316–38.
31. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, ym. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50:164–8.
32. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239–59.
33. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC, ym. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimers Dement* 2015;11:504–10.
34. Ekblad LL, Johansson J, Helin S, ym. Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation. *Neurology* 2018;90:e1150–7.
35. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, ym. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010;75:764–70.
36. Dos Santos Matoli MNP, Suemoto CK, Rodriguez RD. Diabetes is not associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Alzheimers Dis* 2017;60:1035–43.
37. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, ym. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 2010;75:1195–202.
38. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, ym. Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med* 2014;55:759–64.
39. Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, ym. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol* 2013;70:455–61.
40. Hughes TM, Craft S. The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862: 983–91.
41. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, ym. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018;65:1225–36.
42. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, ym. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2016;51:501–14.
43. Iketani R, Ohno K, Kawasaki Y, ym. Apolipoprotein E gene polymorphisms affect the efficacy of thiazolidinediones for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Pharm Bull* 2018;41:1017–23.
44. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, ym. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci* 2016;8:108.
45. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:192–8.

**SUMMARY**

**Insulin resistance and risk for dementia**

Insulin resistance, the hallmark of type 2 diabetes, predicts cognitive decline and dementia even in the prediabetic stage. Insulin has many important functions in the central nervous system. For example, it regulates synaptic function and promotes long-term potentiation, an important feature of memory. Patients with insulin resistance are hyperinsulinaemic. Paradoxically, hyperinsulinaemia is associated with lower insulin levels in the central nervous system. In the brains of patients with Alzheimer's disease the intracellular signaling cascades to insulin are attenuated. Moreover, insulin and beta-amyloid, one of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease, share a common degrading enzyme in the brain. Changes in the function of this enzyme can affect the accumulation of beta-amyloid in the brain. Insulin resistance can also contribute to cognitive decline via cerebral small vessel disease. In conclusion, insulin resistance can affect cognition and the neuropathology of Alzheimer's disease through multiple different pathways.