



JÖNKÖPING UNIVERSITY

Henning och Johan Throne-Holsts stiftelse för främjande av vetenskaplig forskning

Rapport 6 månaders postdocvistelse vid University of California Riverside, USA

Ida K. Karlsson

Projekttitel: Ökad förståelse av etiologin mellan body mass index och risk för demens och kognitiv svikt genom longitudinella och genetiska metoder

Jag vill först och främst ödmjukt tacka Er för ert bidrag, vilket var helt avgörande för att forskningsvistelsen kunde utföras.

Kort beskrivning av projektet

Under åldrandet framkommer stora skillnader i hälsa - medans vissa förblir friska drabbas andra av stora hälsoproblem redan under det tidiga åldrande. Orsakerna till dessa skillnader är till stor del okända, och de flesta åldersrelaterade sjukdomar är komplexa där risken att drabbas påverkas av både genetiska och miljömässiga faktorer.

Ett högt body-mass index (BMI) under medelåldern är starkt kopplat till ökad risk för många av våra åldersrelaterade sjukdomar, inklusive demens och kognitiv svikt. Under den senare av livet tyder forskning dock på att ett högt BMI har ett samband med lägre risk för bland annat demens och dödlighet – något man brukar kalla "the obesity paradox". Syftet med mitt postdocprojekt (finansierat via FORTE) är att kombinera avancerade genetiska metoder med longitudinella analyser för att bättre förstå hur BMI påverkar risken för demens och kognitiv svikt. Vi kan därigenom studera huruvida det är själva nivån av BMI som påverkar risken för demens och kognitiv svikt, eller om sambandet beror på andra faktorer, som genetisk korrelation eller andra riskfaktorer som kolesterol, kardiovaskulär sjukdom, eller diabetes. Jag använder data från Svenska Tvilling-Registret (STR) och den amerikanska Health and Retirement Study (HRS), och har därmed tillgång till stora datamängder (ca 25.000 respektive 37.000 individer), många av vilka har upprepade mätningar av både BMI och kognitiv förmåga.

Jag hoppas därigenom kunna bidra till en bättre förståelse hur BMI påverkar risken för demens och kognitiv svikt, och när i livet förebyggande åtgärder har störst potential.

Syftet med forskningsvistelsen

Även om jag har en god grund i statistiska och genetiska metoder från min doktorand-utbildning saknade jag erfarenhet av avancerade analyser av longitudinella data. Eftersom både BMI och kognitiva förmågor förändras mycket under åldrandet är det av stor vikt att undersöka dessa förändringar på ett korrekt sätt. Jag valde därför att spendera sex månader tillsammans med professor Chandra Reynolds vid University of California Riverside (UCR) för att lära mig mer om den här typen av analyser. Chandra Reynolds är professor i psykologi vid UCR, och har stor expertis inom komplexa longitudinella analyser såväl som kvantitativ genetik och kognitivt åldrande. Mitt mål var

att därigenom få hjälp att lära mig applicera dessa modeller, för att kunna utföra postdoc projektet på bästa möjliga sätt.

Uppnådda resultat

Under mina sex månader vid UCR arbetade vi huvudsakligen med två projekt inom ramen för mitt postdocprojekt, ett som redan var pågående och ett nytt:

Age-dependent effects of body mass index across the adult life span on the risk of dementia: a cohort study with a genetic approach

I det första projektet har vi studerat hur BMI vid olika åldrar påverkar risken att drabbas av demens senare i livet, och även undersökt hur genetisk predisposition till ett högt BMI påverkar sambanden. Vi fann att ett *högre* BMI under medelåldern ökar risken för demens, men bara hos personer som har genetisk predisposition för ett lågt BMI. För BMI efter 80 års ålder fann vi det motsatta – ett *lägre* BMI var kopplat till högre risk för demens, men bara hos de som har genetisk predisposition för ett högt BMI. Sammantaget indikerar dessa resultat att sambanden mellan BMI och risken för demens huvudsakligen drivs av andra miljö- eller andra faktorer, snarare än av BMI nivån i sig själv. Studien skickades till BMC Medicine i början av året, och vi väntar nu beslut efter revidering.

The dynamic association between body mass index and cognition from midlife through late-life, and the effect of sex and genetic influences

Den andra, och för forskningsvinsten viktigaste delen, var att bygga upp analyser av sambandet mellan BMI och kognitiva förmågor. Genom att applicera ”dual change score models” kunde vi studera hur förändring i BMI och förändring i kognitiva förmågor samspelar under åldrandet, från 50 upp till 90 års ålder. Dessa analyser är nu klara, och vi har i HRS datan kunnat visa ett tvåvägssamband där BMI driver förändring i kognitiv förmåga, samtidigt som kognitiv förmåga också driver förändring i BMI. Mer specifikt var ett högre BMI kopplat till en mer markant nedgång i kognitiva förmågor, medans högre kognitiva förmågor var kopplat till en mindre nedgång i BMI. Vi kunde även visa på könsskillnader, med en starkare effekt hos män än hos kvinnor. Vi visar även att hur BMI påverkar förändring i kognitiv förmåga påverkas av genetiska faktorer, så att effekten är starkare bland dem som har genetisk predisposition till ett lågt BMI.

Omsättning av erfarenheter

Sen jag kom hem har jag huvudsakligen fokuserat på de sista delarna i projektet kring BMI och förändring i kognitiva förmågor i HRS datan. Jag arbetar i nuläget med att skriva klart manuskriptet, vilket kommer skickas till lämplig vetenskaplig tidskrift under våren.

Jag har även, i samråd med professor Reynolds, planerat och utfört preliminära analyser för nästa projekt. Jag kommer där använda de metoder jag lärt mig för att studera hur sambandet mellan BMI och kognition skiljer sig hos de som senare drabbas av demens. För att göra det kommer vi använda datan från Svenska Tvillingregistret, eftersom vi där kan använda registerlänkning för att få information om demensdiagnoser, även efter att studiedeltagarna slutat följas upp. Genom att applicera samma metoder som användes för att studera sambandet mellan BMI och kognitiva förmågor i HRS datan kan vi analysera sambanden separat mellan demensfall och kontroller. Eftersom en hypotes kring ”the obesity paradox” är att associationen mellan ett lågt BMI under åldrandet och en högre risk för demens förklaras av ofrivillig viktnedgång under den pre-symptomatiska demensförloppet, hoppas vi kunna se huruvida en nedgång i kognitiv förmåga predicerar viktnedgång i högre grad bland de som senare drabbas av demens.

Vidare har jag den här veckan presenterat de metoder jag lärt mig och resultaten från studierna vid Institutet för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik på Karolinska Institutet, för den forskargrupp jag är anknuten till där. Jag kommer senare under våren presentera för hela Institutet för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, och kan på så sätt dela med mig av den kunskap jag lärt mig. Jag håller kontinuerlig kontakt med professor Reynolds, och jag hoppas på ett fortsatt givande samarbete under de kommande åren.

Personlig utveckling

Forskningsvistelsen var, utöver de praktiska kunskaper jag tillägnat mig, en oerhört givande period. Det var inspirerande att lära sig hur man arbetar vid andra universitet, och i en annan världsdel. Under vistelsen var även mina barn, 7 och 12 år, med, och gick i skolan i USA under höstterminen. Som hjälp följde även deras gudmor, som för tillfället studerade på distans, med under en stor del av vistelsen, och min man kom över när han hade möjlighet att vara borta från sitt arbete. Vi passade på att göra mycket utflykter under helgerna för att uppleva så mycket som möjligt under vår vistelse. Det var självklart en utmaning att flytta större delen av vår familj, men en upplevelse som gjort att vi alla växt som människor.

Ekonomi och budget

Även om jag hade mindre anslag från Fulbright, som även hjälpte till med mycket av de praktiska detaljerna kring visumansökan och dylikt, var anslaget från Throne-Holsts stiftelse helt avgörande för att vår familj, och därmed jag, kunde klara den här resan och projektet. Kostnaden för boende blev betydligt mycket högre än vi räknat med, men det kunde kompenseras med en lägre avgift för barnens skolgång. På det stora hela klarade vi ekonomin som beräknat (även om vissa kostnader blev högre och andra lägre), och de anslag jag fått täckte kostnaderna för min och barnens resa, boende, och bilhyra. Levnadskostnaderna, och därmed de personliga utgifterna, var självklart högre än normalt, men det var något vi räknat med eftersom vi ansåg att det var värt det för att under den relativt korta perioden uppleva så mycket som möjligt på ett bra sätt.

Återigen, jag är oerhört tacksam för Ert bidrag till vad som blev en fantastiskt givande forskningsvistelse.

Varma hälsningar,

Ida Karlsson



Ida Karlsson, PhD

Researcher

Institute of Gerontology and Aging Research Network – Jönköping (ARN-J)

School of Health and Welfare, Jönköping University, Jönköping, Sweden

Department of Medical Epidemiology and Biostatistics

Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden