Lars A Carlson, med dr, Fellow Royal College of Physicians, professor em, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska institutet, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Bengt Winblad, med dr, professor, överläkare, sektionen för geriatrik, Neurotec, Karolinska institutet, Huddinge Universitetssjukhus

Reducerad demensprevalens hos lipidbehandlade

Översikt över hjärnans kolesterolomsättning och verkningsmekanismer

SAMMANFATTAT

Kolesterolhalten i hjärnan är högre än i något annat organ. Kolesterol utgör ca 10 procent av hjärnans torrvikt. Motsvarande siffra för andra organ ligger på under 1 procent.

Pionjärarbete över hjärnans lipidsammansättning gjordes omkring 1950 av den kliniska kemisten Gunnar Brante, S:t Lars sjukhus, Lund.

Vit substans innehåller 4–5 gånger mer kolesterol än grå, vilket tillskrivits graden av myelinisering. Trots denna unika kolesterolsituation har kolesterolomsättning i hjärnan inte varit föremål för något större kliniskt intresse förrän på 1990-talet.

Från djurstudier vet vi att kolesterolsyntesen är mycket aktiv hos den växande hjärnan. I vuxen ålder är denna syntes dock låg. De ca 30 gram kolesterol som den vuxna människans hjärna innehåller – t ex är kolesterolpoolen i levern bara ca 5 gram – har en halveringstid på omkring fem år enligt de beräkningar som Ingemar Björkhem och medarbetare nyligen gjort [1]. Denna siffra är baserad på deras studier av 24S-hydroxykolesterol – den huvudsakliga eliminationsprodukten för hjärnans kolesterol – och tillgängliga data på kolesteroltransporten från hjärnan via apolipoprotein E (apoE).

Likvorlipider och apolipoprotein E

Halten av lipider i likvor cerebrospinalis är låg. Koncentration av lipider och apolipoproteiner (apo) – de lipidbärande/transporterande proteinerna – hos människa är (plasma/likvor, mg/l): kolesterol 2 000/8, triglycerider 1 000/4, apoAI 1 500/0,4, apoE 40/3.

De stora, högmolekylära plasmalipoproteinerna kan inte passera blod/likvor- eller blod/hjärnbarriären. Andra transportmekanismer för lipidtransport blod–likvor–hjärna måste alltså finnas. Man ser tydligt på ovanstående siffror för de två lipidtransporterande proteinerna apoAI och apoE att apoE är relativt kraftigt anrikad i likvor. Kvoten likvorhalt/plasmahalt för dessa två kolesteroltransporterande proteiner är 0,0003 respektive 0,08, dvs 250 gånger högre kvot för apoE än för apoAI.

Det har också, inte förvånande mot denna bakgrund, visat sig att apoE har en central roll i hjärnans kolesterolomsättning/transport.

Apolipoprotein E i blodfettets tjänst

De vattenolösliga lipiderna, däribland kolesterol, måste transporteras i vattenlösningar – som blod och likvor – bundna till transportproteiner, dvs som lipoproteiner. De först kända av dessa proteiner – kallade apolipoproteiner (apo) – var apoA och apoB, bärare av det »goda« (HDL, high density lipoprotein) respektive det »onda« (LDL, low density lipoprotein) kolesterolet. På 1960-talet tillkom apoC-familjen, pionjärstuderad av bl a Anders Gustafsson i Göteborg.

År 1973 var ett genombrottsår. Då upptäcktes apoE. Det påvisades först som en komponent av VLDL (very low density lipoprotein) [2].

Det blev snart klart genom intensiv forskning att apoE har en nyckelroll i lipid(kolesterol)transporten. Det binder lipider samt reglerar i sin ligandfunktion såväl lipoproteinernas receptorupptag, framför allt via LRP(LDL receptor-related protein)-receptorn, som både den lipolytiska aktiviteten och lipoprotein(kolesterol)produktionen, framför allt av VLDL, i levern [3].

Efter upptäckten blev det snart klart att apoE har tre isoformer (fenotyper) E2, 3 och 4. Genen för apoE är polymorf och har tre alleler e2, 3 och 4. En allel ärvs från vardera föräldern, således kan sex isoformer uppstå : E2/2, E3/3, E4/4, E2/3, E2/4, och E3/4. ApoE3 är vanligast. Förekomst av apoE2 kan ge upphov till den karaktäristiska typ III-hyperlipidemin (S-kolesterol ~15 mmol/l, S-triglycerid ~20 mmol/l) med uttalad prematur ateroskleros samt utsöndring av blod-

fetterna till vindruvestora fettutgjutningar i form av tuberösa xantom. Denna är lättbotad med nikotinsyra i hög dos. Allel e4 är högaktuell som riskfaktor för Alzheimer.

Apolipoprotein E i centrala nervsystemet

Beträffande centrala nervsystemet (CNS) började historien om apoE i CNS i Bob Mahleys laboratorium i San Fransisco på 1980-talet. Där visades att apoE producerades i stora mängder i hjärnvävnad – ett oväntat och lyckosamt fynd (Serendipity). Det syntesreglerande steget – uttryck av mRNA för apoE – förekommer i astrocyterna i stort sett i lika stor mängd som i hepatocyterna [3]. ApoE visades också vara det huvudsakliga lipidtransporterande proteinet i likvor. Dessutom uttrycks LDL-,VLDL- och LRP-receptorerna, som är specifika för apoE, i hjärnan. ApoE kan således tjäna som en intracerebral kolesteroltransportör som levererar kolesterol via dessa olika receptorer. Att apoE kan spela en viktig roll i patofysiologiska sammanhang i CNS blev klart för 15 år sedan, då det visades att stora mängder bildades vid nervskador [3].

Isoformen apoE4 och Alzheimers sjukdom

Att apoE är associerad med Alzheimers sjukdom blev klarlagt på tidigt 1990-tal [4].

Allel e4 för apoE är den första genetiska markören för LOA (late onset Alzheimer). Den förekommer i 40–70 procent av fallen.

Det finns flera möjliga mekanismer genom vilka apoE kan spela en patogenetisk roll för uppkomst av LOA. ApoE binds till Aβ-proteinet (β-amyloid) i hjärnan. Det på så sätt bildade komplexet blir olösligt, leder till fibrillbildning och därmed till den för Alzheimer karaktäristiska plackbildningen. Vid neuronal skada deltar apoE3 aktivt i reparationsprocessen medan apoE4 saknar denna förmåga. Nyligen rapporterades studier på transgena möss, som visade att möss som uttryckte apoE4 hade mer än tio gånger så mycket deposition av plackbildande Aβ-fibriller än transgena möss uttryckande apoE3 [5].

Alzheimers sjukdom och kolesterol

Prospektiva studier över nivåer av serumlipoproteiner och uppkomst av LOA finns inte i någon större utsträckning. Majoriteten av patienter med mycket höga S-kolesterolvärden – familjär hyperkolesterolemi – drabbas tidigt av svåra kardiovaskulära sjukdomar och uppnår sällan åldern för LOA. En finsk studie baserad på Ancel Keys prospektiva Seven countries-studien, som studerade S-kolesterol och uppkomst av CHD (coronary heart disease) [6] visade att ett högt S-kolesterolvärde (> 6,5 mmol/l) var en kraftig riskfaktor för LOA [7]. Betydelsen av det goda (HDL) respektive det onda (LDL) kolesterolet i Alzheimersammanhang är okänd.

Av stort intresse är att bildningen av Aβ, vars ackumulering i hjärnan anses vara en viktig patogenetisk mekanism för uppkomst av LOA, inhiberas då kolesterolhalten i hippocampus reduceras genom inhibition av kolesterolsyntesen med statin (lovastatin) [8].

Man kan, baserat på tillgänglig information, spekulera i om ett högt S-kolesterol, som medför ökade nivåer av apoE, leder till ökad kolesterolomsättning i hjärnan, vilket kan förorsaka att syntes av Aβ stimuleras med åtföljande plackbildning. Här kan statiner tänkas ingripa i gynnsam riktning.

Statiner kolesterolsynteshämmare med pleiotropa drag

Den vackra kolesterolmolekylen med sina 27 kolatomer syntetiseras från 2-kolsfragment (acetat). Tidigt i den långa synteskedjan bildas 6-kolsföreningen mevalonsyra genom inverkan av HMG CoA-reduktasenzymet. Detta är det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen. Det är på detta enzym som statinerna utövar sin specifika, inhibitoriska effekt. Behandling med statiner leder till en minskning av kolesterolsyntesen, vilket vi i kliniken kan avläsa som en kraftig sänkning av S-kolesterol(LDL). Statinbehandling minskar både total och CHD-mortalitet såväl i primär som i sekundär prevention [översikt se 9].

Statinerna är pleiotropa substanser. Utöver sina effekter på kolesterolhomeostasen har statinerna andra effekter, som även de kan vara intressanta från Alzheimersynpunkt. Hit hör bl a en förbättring av endotelfunktion i koronara, cerebrala och perifera artärer, stimulering av NO-produktionen genom ökat uttryck av NO-syntasenzymet, antiinflammatoriska och antioxidativa effekter, förbättrad viskositet, minskad tendens till trombocytaggregation samt stabilisering av humana aterosklerotiska plack [10].

Statinbehandling och demensprevalens

År 2000 publicerades två observationella kliniska rapporter, en från USA (Wolozin och medarbetare) [11] och en från UK (Jick och medarbetare) [12] som visade att patienter som på grund av hyperlipidemi behandlats med statiner uppvisade upp till 70 procent lägre demensprevalens jämfört med den övriga populationen.

Wolozin och medarbetare studerade journaler från tre större sjukhus i USA [11]. I denna tvärsnittsstudie jämfördes prevalensen av Alzheimers sjukdom (AD) i 60 000 journaler från patienter 60 år och äldre. Diagnosen AD sattes enligt NINCDS-ADRDA-kriterier. Frekvensen av AD analyserades i tre grupper: 1) Hela populationen; 2) Patienter behandlade med statiner; 3) Patienter behandlade med andra läkemedel mot kardiovaskulära sjukdomar, hypertoni inkluderat. Resultaten var slående. Statinbehandlade patienter uppvisade 70-procents lägre prevalens av AD. Effekten var signifikant för lovastatin och pravachol och också betydligt bättre än för individer behandlade med blodtryckssänkande mediciner, som tidigare visat sig reducera insjuknande i demens [13].

I studien från England [12] (dock alla författare från USA) användes information ur allmänläkarnas (GPs) diagnosregister (UK General practitioners research database). Från den studerade baspopulationen med ålder över 50 år utvaldes tre grupper : 1) Alla patienter som fått lipidsänkande behandling (N=24 480); 2) Alla obehandlade hyperlipidemifall (N=11 421); 3) 25 000 slumpmässigt utvalda patienter som inte tillhörde grupperna 1 eller 2. Man identifierade 284 patienter som fick en demensdiagnos. Till var och en av dessa utvaldes fyra kontroller ur datatbasens grupp 3, som matchades med hänsyn till ålder, kön och yrkeskategori. Sammanlagt utvaldes 1 080 kontrollfall på detta sätt. Även i denna studie påvisades en sensationellt reducerad risk för demens med upp till 70 procent i gruppen som behandlats med statin.

I båda studierna görs en noggrann genomgång av felkällor, då många observationella studier genererar resultat som inte är kausala. De mycket starka samband med kraftigt reducerad demensprevalens som rapporterats i dessa båda oberoende studier gör att vi snabbt bör göra kliniska, prospektiva behandlingsstudier (RCT) på patienter i en tidig fas av Alzheimers sjukdom eller vid mild »cognitive impairment« (MCI) med utvärdering av kognitiva ändpunkter, framför allt olika minnesfunktioner. Basal grundforskning över verkningsmekanismer för de pleiotropa statinerna vid AD har naturligtvis högsta prioritet.

Anekdot

I slutet av 1950-talet pågick en entusiastisk diskussion vid Svensk förening för invärtes medicins vårmöte i Göteborg. Det rörde den pinfärska, revolutionerande upptäckten att fler-

omättat fett kunde sänka S-kolesterol. Den norska nutritionsprofessorn Ragnar Nicolaysen och de göteborgska lipidologerna Bertil Hood, Lars Svennerholm och Sölve Welin orkestrerade mötet med eld och lågor. Nu fanns äntligen för första gången en möjlighet att påverka hyperlipidemi vid ateroskleros och därmed minska morbiditet och mortalitet vid dessa sjukdomar. Då reste sig professorn i kemi vid Karolinska institutet Erik Jorpes, heparinets fader, och sa på sin karaktäristiska Åbo-svenska: »Jag vill bara informera herrarna om att hjärnan innehåller 30 procent kolesterol.« Det blev största möjliga tystnad i föreningen.

Referenser

1. Björkhem I, Lutjohann D, Diczfalusy U, Ståhle L, Ahlborg G, Wahren J. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24 S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. J Lipid Res 1998;39:1595-600.
2. Shore VG, Shore B. Heterogeneity of plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. Biochemistry 1973;12:502-7.
3. Mahley RW, Huand Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. Current Opinion in Lipidology 1999;10:207-17.
4. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 1993;261:921-3.
5. Holzman DM, Bakes KR, Tenkova T, Fagan AM, Parsadanian M, Sartorius LJ et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:2892-7.
6. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. New York. American Heart Association Monograph, 1970.
7. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E e4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 1998;17:14-20.
8. Simons M, Keller P, de Strooper B, Beyeruther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of β-amyloid in hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:6460-4.
9. Carlson LA, Gotto AM, Illingworth DR. Current hyperlipidaemia. 2nd edition. London: Science Press Ltd, 2001.
10. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. Implications for plaque stabilisation. Circulation 2001;103:926-33.
11. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol 2000;57:1439-43.
12. Jick H, Zornberg GL, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. Lancet 2000;356:1627-31.
13. Guo Z, Fratiglioni L, Viitanen M, Lannfelt L, Fastbom J, Winblad B. Apolipoprotein E genotypes and the incidence of Alzheimer's disease among persons aged 75 years and older: Variation by use of antihypertensive medication? Am J Epidemiol 2001;153:225-31.

Särtryck
Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker