

Är motion överlägsen statinbehandling?

Talrika epidemiologiska studier har visat att det finns ett omvänt förhållande mellan fysisk aktivitet och risk för kardiovaskulär sjukdom. Kritiska forskare brukar med rätta invända att hälsa kan vara en förutsättning för motion och inte nödvändigtvis dess resultat. Upp till bevis således, men visshet kräver experiment, och dubbelblind intervention med standardiserad motion är förenad med problem.

I en kontrollerad studie av effekten av fysisk aktivitet på kranskärlens fysiologi hos patienter med koronarsjukdom har Hambrecht och medarbetare bidragit med en ny pusselbit. Tio patienter med koronarinsufficiens och dysfunktion av koronarendotelet (påvisad genom paradoxal koronar vasokonstriktion efter injektion av acetylkolin) tränade en timme dagligen på sjukhusets motionscykel.

Efter en månad fanns, i jämförelse med nio patienter som inte motionerat, en signifikant förbättring av det koronara blodflödet och av koronarendotelets funktion, en effekt som inte kunde förklaras av andra riskfaktorändringar.

I en ledarkommentar manar man till försiktighet på grund av det låga antalet försökspersoner. Man kan emellertid vända på resonemanget. En signifikant förbättring av kranskärlens funktion hos enbart tio patienter redan efter en månad pekar på att motion är vida överlägsen statinbehandling, som visar signifikanta angiografiska skillnader först efter flera års behandling av hundratal patienter.

Samma grupp har tidigare funnit gynnsamma effekter av fysisk träning på patologiska EKG-förändringar och på aterosklerosgraden i koronarartärerna. Den senare effekten var till och med beroende av motionens intensitet, ett pålitligt tecken på kausalitet. Vid den lägsta graden av fysisk aktivitet fortsatte växten, vid måttlig grad avstannade den och efter intensiv träning sågs regress av de aterosklerotiska förändringarna. Även på denna punkten skiljer sig motion från statinbehandling.

Frånvaron av dos-respons vid statinbehandling tyder enligt mångas åsikt på att statinernas effekt inte beror på kolesterolsänkningen utan, liksom vid motion, på en förbättring av koronar-endotelets funktion.

Uffe Ravnskov

N Engl J Med 2000; 342: 454-60

Svensk frontlinjeforskning

Amyloidpeptider och Alzheimers sjukdom: mer orsak än verkan?

I föreliggande studie visar vi att nivåerna av amyloid- β -peptiden ($A\beta$) är förhöjda tidigt i hjärna hos patienter med Alzheimers sjukdom. Nivåerna korrelerar också med graden av demens. I många fall sker höjningen i frånvaro av senila plack, vilket antyder att $A\beta$ aggregerar intracellulärt i tidiga skeden av sjukdomen.

Den så kallade amyloidkaskadhypotesen har använts som modell för att på ett molekylärt plan förklara uppkomsten av Alzheimers sjukdom. I korthet går denna hypotes ut på att överproduktion eller minskat clearance av $A\beta$ initierar den patologiska kaskad som i slutänden leder till sjukdomen. $A\beta$ är den huvudsakliga komponenten i de senila plack (se bild) som utgör en av grundpelarna för den definitiva diagnosen av Alzheimers sjukdom.

Det är främst två mycket viktiga invändningar som kan göras mot amyloidkaskadhypotesen. Om $A\beta$ är en så central molekyl i sjukdomsprocessen, varför korrelerar förekomsten av senila plack så dåligt med graden av demens? Och varför visar vissa studier att senila plack föregås tidsmässigt av den andra huvudsakliga patologiska lesionen, de neurofibrillära nystanen. Är det kanske i själva verket dessa nystan som är orsaken till sjukdomen?

I denna studie har vi utvecklat ny metodik och undersökt de totala nivåerna av de två huvudformerna av $A\beta$ -peptiden ($A\beta_{40}$ och $A\beta_{42}$) i hjärnvävnad från 79 fall med varierande grad av demens.

Demensen kvantifierades ante mortem och varje patient gavs en så kallad clinical dementia rating (CDR)-skattning. I gruppen ingick till största delen patienter med CDR 0,0 (kognitivt intakta), CDR 0,5 (möjlig demens) och CDR 1,0 (mild demens). Som referensgrupp inkluderades även fall med CDR 2,0 (medelsvår demens) och CDR 5,0 (mycket svår demens).

Vi fann att både $A\beta_{40}$ och $A\beta_{42}$ korrelerade mycket väl med demens, framförallt mellan grupperna CDR 0,0 och CDR 1,0. Dessa korrelationer var mycket starka i fyra av fem undersökta hjärnregioner. Ökningen av

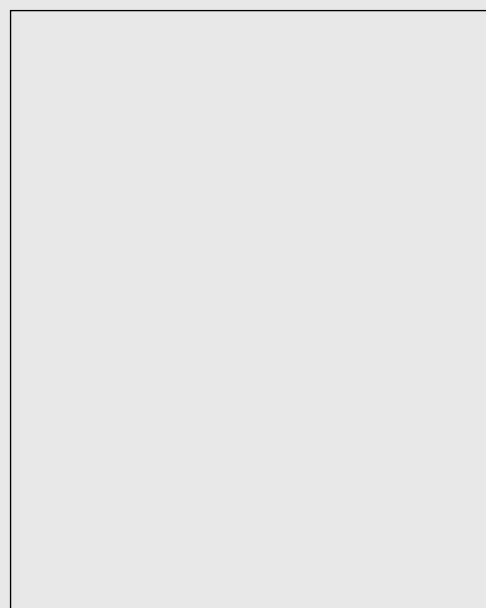


FOTO: NENAD BOGDANOVIC

Bilden föreställer ett senilt plack

$A\beta_{40}$ och $A\beta_{42}$ mellan CDR 2,0 och CDR 5,0 var däremot mer moderat. Tidigare studier har till viss del koncentrerats runt dessa senare grupper. De mest markanta ökningarna av $A\beta_{42}$ – den mer amyloidogena av de bägge peptiderna – tidigt i demensförloppet kunde ses i hippocampus, en region som traditionellt betraktas som en patologisk hotspot vid Alzheimers sjukdom. I många fall kunde $A\beta$ -ökningar ses i frånvaro av senila plack. I uppföljande studier har vi kunnat visa att denna ökning kommer sig av att $A\beta$ aggregerat intraneuronalt och bildat »preamyloida» lesioner. Med hjälp av så kallade konformationsspecifika antikroppar mot tau – den huvudsakliga komponenten i neurofibrillära nystan – kunde vi också jämföra neurofibrillär patologi med $A\beta$. I frontalkortex, den enda region som tillät denna dubbla analys, är det tydligt att höjningar av $A\beta_{40}$ och $A\beta_{42}$ föregår signifikant taupatologi.

Således är en av slutsatserna av denna studie att amyloidkaskadhypotesen lever i högönsklig välmåga. Ytterligare stöder studien att framtida kausal farmakologisk terapi mot Alzheimers sjukdom bör inriktas på att förhindra bildning och/eller aggregering av $A\beta$.

Jan Näslund

Jan.naslund@neurotec.ki.se

JAMA 2000; 283: 1571-7