

Reducerad demensincidens vid lipidsänkande behandling

Ytterligare en observationsstudie bekräftar nu att det föreligger minskad risk för Alzheimers sjukdom (AD) hos statinbehandlade patienter. Denna rapport kommer från Kanada [1]. De två tidigare, publicerade år 2000, var från Storbritannien respektive USA och har refererats i Läkartidningen [2].

Först på senare år har man intresserat sig för frågeställningen om det kan finnas ett samband mellan AD och en rubbad kolesterolsättning i blod och/eller hjärna. För översikt se Carlson och Winblad [2]. Flera associationer mellan rubbad kolesterohomeostas och AD har påvisats. Det första sambandet var den höga frekvensen av apo E4 (40–70 procent av fallen), en isoform av apolipoprotein E (apo E), vid AD. Apo E har en nyckelroll i kolesteroltransporten, även i hjärnan, binder lipider och har en ligandfunktion för lipoproteinreceptorerna. Apo E4 har en nedsatt ligandfunktion jämfört med den vanliga isoformen apo E3, och dess förekomst förorsakar rubbad kolesteroltransport. Nya, prospektiva studier visar att det finns en association mellan höga s-kolesterolvärden och uppkomst av AD. Hjärnan är med sina 30 gram kolesterol vårt kolesterolrikaste organ – levern innehåller bara 5 gram av denna vara.

Två rapporter, från USA respektive Storbritannien, slog ner som en bomb i AD-kretsar år 2000, vilket vi redogjort för [2]. Patienter, behandlade med kolesterolsänkande statiner, hade upp till 70 procent lägre demensprevalens än den övriga populationen. Av stort intresse är att en nytillkommen djurexperimentell studie har visat att simvastatin kraftigt reducerar förekomsten av β -amyloidprotein, huvudkomponenten i AD-placken [3].

I rapporten från Kanada [1] har frågeställningen varit om skyddseffekterna av statinbehandling för AD kunde bero på en så kallad indication bias. Ett sådant systematiskt fel skulle kunna vara att de patienter som valt att ta statinbehandling i dessa två studier kunde ha varit friskare och mer välutbildade/hälsoinformerade än de som avstod. Att information om dessa förhållanden saknades är bakgrunden till det kanadensiska arbete vars frågeställning är: Kan den gynnsamma effekten av statiner vid AD bero på en »indication bias«?

The Canadian Study of Health and Aging (CSHA) utgör baspopulationen för denna rapport. Den består av slumpmässigt utvalda kanadensare >65 år. I den första undersökningen 1991, CSHA-1, utfördes ingående kliniska/laboratorieundersökningar omfattande bl a registrering av all medicinering. Kognition utvärderades med Modified Mini-Mental State Ex-

amination. I denna kohort tog 71 patienter LLA (lipid lowering agents), därav 57 statiner. Att de tog LLA hade inget samband med hälsosam livsstil men var associerat med riskfaktorer för kärlsjukdomar. Risken för indication bias på grund av gott hälsotillstånd hos statinbehandlade kan således avfärdas i denna observationsstudie. Medelåldern i LLA-gruppen var 70 år, för övriga 78 år.

År 1996 utfördes CSHA-2 enligt protokollet för CSHA-1. Det visade sig att 492 patienter hade utvecklat demens, därav 326 med diagnosen AD. Statinanvändare hade även i denna studie en väsentligt lägre incidens av nytillkommen AD. Oddskvot för AD var för statinanvändarna 0,26 (95 procents konfidensintervall; 0,08–0,72) och i alla demensfallen 0,21; 0,08–0,54. Motsvarande siffror för LLA överhuvudtaget och demens var 0,25; 0,10–0,62. Efter stratifiering för ålder kvarstod endast signifikanserna hos dem under 80 år med oddskvot runt 0,25. Trenden med den kraftigt reducerade risken för AD/demens var signifikant även för övriga LLA-läkemedel, dvs framför allt fibrater.

Två budskap: 1. Observationell konfirmering att statinbehandling minskar incidensen av AD utan indication bias.

2. Effekten tycks gälla även för andra blodfettssänkande läkemedel.

Två tankar: 1. Med dessa påtagliga om än observationella fynd är det uppenbart att ansvariga läkemedelsfirmor snarast borde stödja randomiserade kontrollerade studier med blodfettssänkande terapi vid tidig AD.

2. Det är ytterst angeläget att få klarlagt om annan blodfettssänkande behandling än statiner de facto har samma preventiva verkan på AD för att kunna utesluta att resultaten beror på statinernas pleiotropa effekter och i stället kan tillskrivas de lipidreglerande effekterna i sig.

Referenser

1. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59(2):223-7.
2. Carlson LA, Winblad B. Reducerad demensprevalens hos lipidbehandlade. *Läkartidningen* 2001;98:3795-7.
3. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(10):5856-61.