

Nadine Haddara

KESKI-IÄN HYPERTENSION JA HYPERKOLESTEROLEMIAN VAIKUTUS
ALZHEIMERIN TAUDIN RISKIIN

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Nadine Haddara

KESKI-IÄN HYPERTENSION JA HYPERKOLESTEROLEMIAN VAIKUTUS
ALZHEIMERIN TAUDIN RISKIIN

Lääketieteellinen tiedekunta, Sydäntutkimuskeskus
Syyslukukausi 2020
Vastuuhenkilö: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

HADDARA, NADINE: Keski-ikä hypertension ja hyperkolesterolemian vaikutus Alzheimerin taudin riskiin

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 sivua
Neurologia
Lokakuu 2020

Tässä tutkielmassa tehdään katsaus sporadisen Alzheimerin taudin riskitekijöistä tehtyihin tutkimuksiin ja arvioidaan niiden perusteella keski-ikä hypertension ja hyperkolesterolemian merkitystä taudin myöhemmän kehittymisen riskin kannalta. Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan tutkimustiedon pohjalta näiden vaskulaaristen riskitekijöiden korrelaatiota Alzheimerin taudin puhkeamiseen ja taudin patofysiologisten muutosten esiintyvyyteen sekä arvioidaan mahdollisia lääkkeellisiä interventioita. Katsaus perustuu PubMed-tietokannasta kerättyihin artikkeleihin. Julkaisuvuoden perusteella katsaukseen valittiin artikkeleita viimeisen 20 vuoden ajalta. Alkuperäistutkimusten lisäksi hyödynnettiin systemaattisia katsauksia, meta-analyyseja ja oppikirjoja.

Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus. Puhtaasti perinnöllinen Alzheimerin tauti on huomattavasti satunnaista eli sporadista tautia harvinaisempi. Sporadisen Alzheimerin taudin puhkeamiseen vaikuttavat sekä geneettiset että hankinnaiset riskitekijät. Tautia ei pystytä nykylääkkein parantamaan ja tautitapaukset ovat kasvussa väestön ikääntymisen myötä, joten riskitekijöihin puuttuminen ja taudin puhkeamisen ehkäiseminen ovat tärkeitä vaikutuskohteita.

Keski-ikä hypertensiolla ja hyperkolesterolemiolla vaikuttaisi olevan itsenäinen merkitys Alzheimerin taudin riskitekijöinä. Näillä riskitekijöillä on myös joissakin tutkimuksissa havaittu olevan erityisen suuri vaikutus Alzheimerin taudin riskiin niiden ilmetessä samanaikaisesti. Patofysiologiset mekanismit saattavat välittyä aivojen vaskulaaristen muutosten tai suoremmin Alzheimerin taudin neuropatologisten biomarkkereiden lisääntymisen kautta. Molemmat vaikutukset ovat todennäköisiä. Lisää tutkimuksia tarvitaan hypertension ja erityisesti hyperkolesterolemian lääkehoitojen sekä yksilöllisten hoitotavoitteiden vaikutuksista Alzheimerin taudin riskin pienentämisessä.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	2
2 ALZHEIMERIN TAUTI	3
2.1 Aivojen patofysiologia	3
2.2 Geneettiset riskitekijät.....	5
2.3 Hankitut riskitekijät.....	6
3 KESKI-IÄN HYPERTENSIO ALZHEIMERIN TAUDIN RISKITEKIJÄNÄ	7
3.1 Tutkimusnäyttö	7
3.2 Patofysiologia	9
3.3 Lääkkeelliset interventiot.....	10
4 KESKI-IÄN HYPERKOLESTEROLEMIA ALZHEIMERIN TAUDIN RISKITEKIJÄNÄ.....	12
4.1 Tutkimusnäyttö	12
4.2 Patofysiologia	13
4.3 Lääkkeelliset interventiot.....	15
5 POHDINTA.....	16
LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

Muistisairaudet ovat yhä yleisempiä pitkäaikaissairauksia, joita ilmenee etenkin ikääntyneessä väestössä. Vuosittain muistisairauksiin sairastuu maailmassa enemmän ihmisiä kuin esimerkiksi aivoinfarktiin tai diabetekseen. Tavallisimpia muistisairauksia ovat Alzheimerin tauti, aivoverenkiertosairauden muistisairaus, Lewyn kappale -sairaudet ja otsa-ohimolohkorappeumat. Varsinkin vanhemmissa ikäryhmissä Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosairaus esiintyvät usein yhtä aikaa, jolloin puhutaan sekamuotoisesta muistisairaudesta. Alzheimerin taudilla ja aivoverenkiertosairaudella on myös monia yhteisiä riskitekijöitä. (Erkinjuntti ym. 2015, Rasmussen ym. 2020.)

Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus. Se aiheuttaa jopa noin 70 % kaikista etenevistä dementiatapauksista. Sairauteen liittyy muistitoimintojen heikkeneminen, joka tavallisesti etenee hitaasti ja tyypillisin vaihein. Oireet aiheutuvat tiettyjen aivoalueiden, kuten hippokampusten ja aivojen kuorikerroksen vaurioista. Episodisen muistin (tapahtumamuistin) heikentymisen lisäksi sairauden etenemisen myötä kehittyvät muiden kognitiivisten toimintojen häiriöitä: muun muassa kielellisiä ja ympäristön näönvaraisen hahmottamisen vaikeuksia ilmenee usein. Alzheimerin tautia sairastavalla saattaa olla myös apatiaa, masennusta, harhaluuloisuutta tai muita käyttäytymiseen liittyviä oireita. Pitkälle edennyt sairaus johtaa yleensä vuosien myötä merkittävään toimintakyvyn heikentymiseen, laitoshoidon tarpeeseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen. (Qiu ym. 2009, Erkinjuntti ym. 2015, Silva ym. 2019.)

Alzheimerin tautiin ei tällä hetkellä ole olemassa parantavaa hoitoa ja nyky lääkekityksillä pystytään vain hieman viivästyttämään sairauden etenemistä. Riski sairastua Alzheimerin tautiin suurenee iän myötä, joten elinajanodotteen noustessa sairastuneiden määrä on maailmanlaajuisesti kasvussa. Lisäksi on havaittu, että sairauden puhkeamiseen johtavat tautimuutokset alkavat kehittyä vuosia- vuosikymmeniä ennen oireiden ilmaantumista. Siksi on tärkeää puuttua ajoissa riskitekijöihin, jotta voitaisiin hidastaa tai jopa ehkäistä taudin kehittymistä. Geneettisten riskitekijöiden lisäksi satunnaisen eli sporadisen Alzheimerin taudin

taustalta onkin löydetty lukuisia hankittuja riskitekijöitä, joihin voidaan mahdollisesti vaikuttaa elintapainterventioilla tai lääkityksellä. (Barnes ja Yaffe 2011, Xu ym. 2015, Silva ym. 2019.) Vaskulaaristen riskitekijöiden rooli on merkittävä muistisairauksien primaariprevention näkökulmasta (Rasmussen ym. 2020). Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan Alzheimerin taudin riskitekijöitä keskittyen laajemmin tutkimustietoon keski-ikäisen hypertension ja hyperkolesterolemian merkityksestä.

2 ALZHEIMERIN TAUTI

2.1 Aivojen patofysiologia

Alzheimerin taudille spesifit patologiset muutokset ilmenevät lähinnä keskushermostossa. Tärkeimpiä aivojen mikroskooppisia muutoksia ovat neuroiittiplakit, amyloidiangiopatia, neurofibrillikimput ja hermosolujen kato. Taudin kehittymisen ajatellaan vallitsevan teorian mukaan liittyvän beeta-amyloidipeptidin lisääntyneeseen kertymiseen aivokudoksessa, mikä vuosien kuluessa johtaa patologisen kaskadin kehittymiseen. Kyseessä on amyloidin tuottamisen ja poistumisen epäsuhta, joka johtaa amyloidiplakkien muodostumiseen. Amyloidiplakit yksinään eivät kuitenkaan aiheuta tautia, vaikka ne ovat keskeinen tekijä sen synnyssä. (Erkinjuntti ym. 2015 ja Silva ym 2019.)

Beeta-amyloidipeptidi on amyloidiprekursoriproteiinin (APP) hajoamistuote, jota syntyy beeta-sekretaasin ja gamma-sekretaasin entsyymaattisessa aktivoitumisessa. Alfa-sekretaasi yhdessä gamma-sekretaasientsyymin kanssa taas tuottaa APP:sta harmitonta liukoisempaa hajoamistuotetta. APP:n normaalia biologista tehtävää ei ole täysin saatu selville. Se on akuutin vaiheen solumembraaniproteiini, jolla saattaa olla merkitystä muun muassa kolesterolisynteesin ja solujen lisääntymisen säätelijänä. Syytä tautiprosessin mahdollisesti käynnistävälle amyloidin poistumisen häiriintymiselle ja lisääntyneelle aggregaatiolle plakkimuotoon ei tarkalleen tiedetä. Apolipoproteiini E:n (ApoE) isoforminen muoto näyttää vaikuttavan amyloidiplakkien

muodostumistaipumukseen. Sairaus kehittyy kuitenkin monen tekijän yhteisvaikutuksesta. (Kumar ym. 2012, Erkinjuntti ym. 2015.)

Amyloidiplakkien kertyminen aivokudoksen ekstrasellulaaritilaan aiheuttaa neuroinflammaatiota, joka stimuloi tau-proteiinin hyperfosforylaatiota. Tämä johtaa siihen, että tau-proteiinin kolmiulotteinen muoto eli konformaatio on poikkeava ja sen solunsisäinen kasaantuminen neurofibrillikimpuiksi lisääntyy. Normaali tau-proteiini stabiloi solujen mikrotubulusten rakennetta sitoutumalla niihin. Väärin laskostunut tau-proteiini puolestaan on solutoksinen aine, joka kiihdyttää aivokudoksen degeneraatiota rappeuttamalla hermosoluja. Kaskadin uskotaan johtavan Alzheimerin taudille tyypillisten histopatologisten muutosten ja neurodegeneraation kehittymiseen. Sen seurauksena aivokudos atrofioiduu muun muassa muistin kannalta tärkeissä hippokampuksissa. Atrofia laajenee sairauden edetessä ohimolohkon muistirakenteista kortikaalisiin rakenteisiin. Aivojen tilavuus ja kokonaismassa pienenevät sekä aivokammiot laajenevat. Etenkin taudin alkuvaiheessa neuronien rappeuma ja kato on erityisen merkittävää kolinergisissä hermosoluissa. Näiden kolinergisten neuronien vajaatoiminta onkin vaikutuskohteena suuressa osassa nykykäytössä olevista lääkkeistä. (Kumar ym. 2012, Erkinjuntti ym. 2015, Silva ym. 2019.)

Väärin laskostuneesta tau-proteiinista muodostuneet neurofibrillikimput ovat sinällään epäspesifi löydös, sillä niitä ilmenee Alzheimerin taudin lisäksi monissa muissa rappeumasairauksissa. Lisäksi diffuuseja amyloidiplakkeja esiintyy aivoissa myös kognitiivisesti terveillä ikääntyneillä, mutta Alzheimerin taudille tyypillistä on niin kutsuttujen kypsien neuriittiplakkien kerääntyminen tietyille aivoalueille. Neuriittiplakit koostuvat beeta-amyloidin lisäksi muun muassa rappeutuneiden hermosolujen ulokkeista, reaktiivisista astroosyyteistä ja mikroglia soluista. Niihin sitoutuu myös ApoE:tä. (Kumar ym. 2012, Erkinjuntti ym. 2015.)

Vaskulaariset muutokset ovat myös merkittävä amyloidipatologian ilmenemismuoto. Beeta-amyloidista muodostuu kertymiä aivojen verisuonten seinämiin, etenkin arterioleihin ja hiussuoniin, mitä kutsutaan amyloidiangiopiaksi. Suonten tukkeutuminen voi johtaa iskeemisiin kudosaivourioihin aivoissa, ja amyloidiangiopatia altistaa aivoverenvuodoille. (Kumar ym. 2012, Erkinjuntti ym. 2015.)

2.2 Geneettiset riskitekijät

Muutama prosentti kaikista Alzheimerin tautia sairastavista potilaista sairastaa taudin familiaalista muotoa, joka periytyy autosomaalisesti vallitsevasti. Harvinaisen periytyvän taudin taustalta on tunnistettu virheet geneeissä APP (amyloidiprekursoriproteiini), PSEN1 tai PSEN2. APP-mutaatiot edistävät amyloidipatologian ilmenemistä aivoissa. Myös preseniliiniproteiineja 1 ja 2 koodittavien PSEN1- ja PSEN2-geenien mutaatioiden vaikutus näyttäisi välittyvän beeta-amyloidipeptidin kertymisen kautta. Familiaalisen Alzheimerin taudin taustalla on luultavasti muidenkin geeninen mutaatioita, mutta niitä ei ole vielä tunnistettu. Familiaalinen tautimuoto ilmenee useammin alle 65-vuotiailla kuin sporadinen Alzheimerin tauti. (Erkinjuntti ym 2015, Silva ym. 2019.)

APP-geeni sijaitsee kromosomissa 21. Alzheimerin taudin riski onkin suurentunut Downin syndroomassa (trisomia 21). Tämä johtuu luultavasti ylimääräisen APP-geenin vuoksi lisääntyneestä beeta-amyloidipeptidin tuottamisesta. (Kumar ym. 2012.)

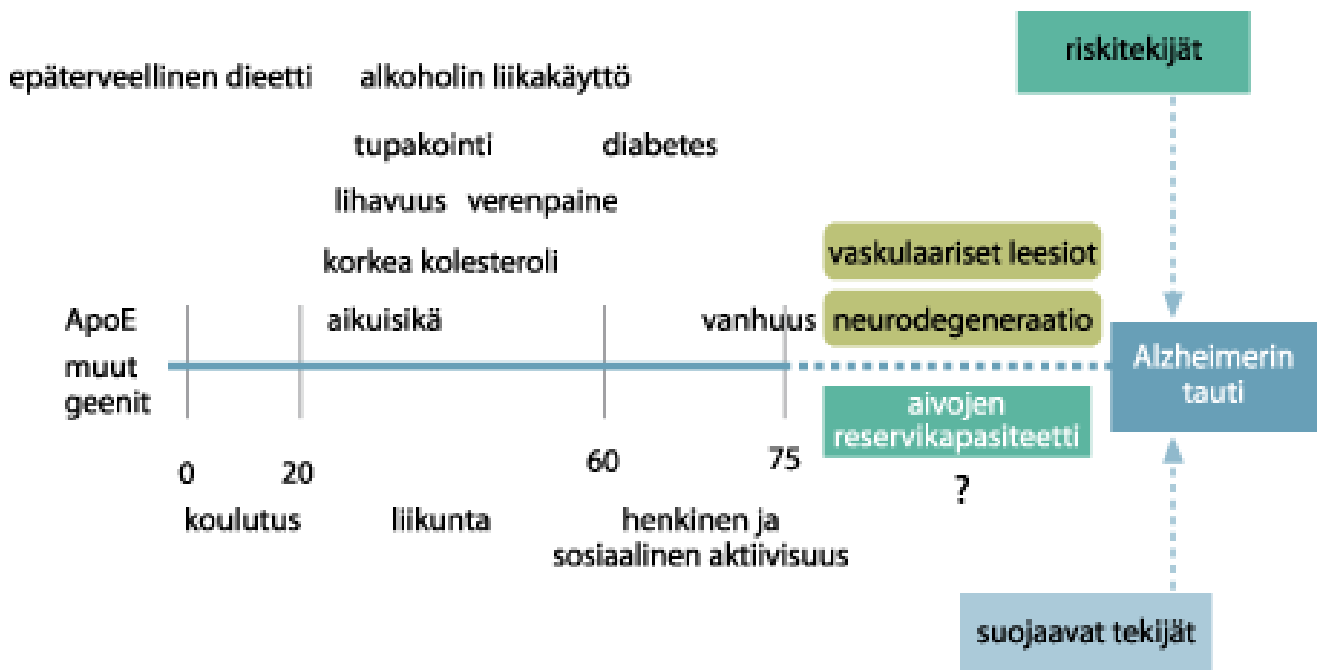
Sporadisen Alzheimerin taudin syntyyn vaikuttaa geneettinen alttius yhdessä ympäristötekijöiden kanssa. Taudin kehittymiseen liittyy monia altistavia geneettisiä tekijöitä, joista ApoE4-alleeli on merkittävin. Alzheimerin taudin lisäksi ApoE4 on yhdistetty suurentuneeseen dyslipidemian ja ateroskleroosin riskiin. ApoE on lipidien, kuten kolesterolin, metaboliaan osallistuva kuljettajaproteiini, jolla on tärkeä rooli myös aivoissa. Keskushermoston ApoE on erillinen periferian ApoE:stä, sillä se ei läpäise veri-aivoestettä. Siitä on olemassa kolme isoformista muotoa: E2, E3 ja E4. ApoE3 on maailmanlaajuisesti yleisimmin esiintyvä variantti, mutta alleelien esiintyvyys vaihtelee väestöryhmittäin. (Erkinjuntti ym. 2015, McGuinness ym. 2016, Serrano-Pozo ja Growdon 2019.)

Yksi ApoE4-alleeli (heterotsygootti) noin 3-kertaistaa riskin sairastua Alzheimerin tautiin ja homotsygooteilla riski on jopa noin 12-kertainen. ApoE4-homotsygoottien riski sairastua alle 65-vuotiaana on myös suurentunut. Mahdolliseksi mekanismiksi on ehdotettu ApoE4:n muita varianteja heikompaa lipidinkuljetuksen tehokkuutta sekä taipumusta sitoutua beeta-amyloidiin, mikä edistää plakkimuodostusta. Sporadisen sairauden puhkeaminen on kuitenkin monitekijäinen prosessi, joka ei aiheudu mistään

yksittäisestä ominaisuudesta. Alzheimerin tautiin voi siis sairastua millä tahansa ApoE-geenotyypillä, eivätkä kaikki ApoE4-homotsygootit sairastu Alzheimerin tautiin. (Erkinjuntti ym. 2015, McGuinness ym. 2016, Serrano-Pozo ja Growdon 2019, Silva ym. 2019.)

2.3 Hankitut riskitekijät

Useita sporadisen Alzheimerin taudin syntyyn vaikuttavia hankittuja riskitekijöitä on tunnistettu (kuva 1). Monet niistä liittyvät elintapoihin. Nämä riskitekijät ovat tärkeitä tutkimuskohteita mahdollisten interventioiden kannalta. Alzheimerin taudin riskiä vaikuttaisivat lisäävän muun muassa runsas alkoholinkäyttö, tupakointi, diabetes, aiempi vakava masennus, matala koulutustaso ja sosiaalisen verkoston puuttuminen. (Erkinjuntti ym. 2015, Silva ym. 2019, Rasmussen ym. 2020.) Seuraavissa luvuissa syvennyttään tarkemmin nykytietämykseen keski-ikä hypertension ja hyperkolesterolemian roolista Alzheimerin taudin riskitekijöinä.



Kuva 1. Alzheimerin taudin riskitekijöitä ja suojaavia tekijöitä. (Soininen ja Kivipelto. Alzheimerin taudin ehkäisy. Erkinjuntti ym. kirjassa Muistisairaudet, Duodecim 2015.)

3 KESKI-IÄN HYPERTENSIO ALZHEIMERIN TAUDIN RISKITEKIJÄNÄ

3.1 Tutkimusnäyttö

Kohonneen verenpaineen vaikutus Alzheimerin taudin riskiin on monimutkainen. Tutkimustulokset ovat olleet vaihtelevia: verenpaineen vaikutus Alzheimerin taudin riskiin vaikuttaisi riippuvan tutkittavien iästä ja seuranta-ajan pituudesta. Lyhyt seuranta-aika ja tutkittavien korkea ikä seuranta-ajan alkaessa saattavat selittää tulosten ristiriitaisuutta verrattuna pitkäkestoisten seurantatutkimusten tuloksiin. (Iadecola ja Gottesman 2019, Lennon ym. 2019.) Tutkimusten perusteella hypertensio keski-iässä (noin ikävuodet 40–64) vaikuttaisi muodostuvan Alzheimerin taudin riskitekijäksi. Useat yli 15 vuoden seuranta-ajan tutkimukset ovat toistuvasti yhdistäneet keski-iän korkean verenpaineen ja myöhemmän Alzheimerin taudin suurentuneen esiintyvyyden.

Launer ym. (2000) totesivat japanilais-amerikkalaisista miehistä koostuvassa aineistossa (Honolulu-Asia Aging Study eli HAAS), että korkealla verenpaineella ($\geq 160/95$ mmHg) keski-iässä on yhteys myöhempään Alzheimerin taudin kehittymiseen. Vaikutus havaittiin miehillä, joita ei ollut hoidettu verenpainelääkkeillä. Seuranta-aika tutkimuksessa oli 25 vuotta. Kivipelto ym. (2001) osoittivat 21 vuoden seuranta-ajan tutkimuksessaan CAIDE-aineiston (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) avulla keski-iän korkean systolisen verenpaineen olevan yhteydessä lisääntyneeseen Alzheimerin taudin sairastuvuuteen myöhemmällä iällä. Suuressa suomalaisessa aineistossa oli sekä miehiä että naisia. Keski-iän systolisen verenpaineeseen (≥ 160 mmHg) liittyi yli 2-kertainen Alzheimerin taudin riski riippumatta muista vaskulaarisista ja demografisista riskitekijöistä. Aineiston potilaat, jotka sairastuivat Alzheimerin tautiin, olivat todennäköisemmin saaneet antihypertensiivistä lääkehoitoa kuin ne, jotka eivät sairastuneet. Hoidosta huolimatta sairastuneiden systolinen verenpaine oli keski-iässä korkeampi kuin niillä, jotka eivät sairastuneet Alzheimerin tautiin.

Toisin kuin HAAS-kohortista tehdyissä pitkittäistutkimuksissa (Launer ym. 2000, Shah ym. 2012), yhteyttä korkean diastolisen verenpaineen ja Alzheimerin taudin välillä ei havaittu CAIDE-aineistosta tehdyssä tutkimuksessa. Tämä ei sulje pois korkean

diastolisen verenpaineen merkitystä Alzheimerin taudin riskitekijänä, mutta korostaa kohonneen systolisen verenpaineen vaikutusta. Eroavaisuudet tutkimustuloksissa systolisen ja diastolisen verenpaineen suhteen saattavat selittyä populaatiotason, tutkimusmenetelmien ja hoitokäytäntöjen eroavaisuuksilla. (Kivipelto ym. 2001.)

Myös Wu ym. (2003) havaitsivat 15 vuoden seuranta-ajan tutkimuksessaan, että korkea verenpaine ($\geq 160/95$ mmHg) keski-iässä on riskitekijä myöhemmälle Alzheimerin taudin kehittymiselle. Tuoreet pitkittäistutkimukset vahvistavat käsitystä korkean verenpaineen ja Alzheimerin taudin yhteydestä. Gabin ym. (2017) totesivat keski-ikäisen korkean systolisen verenpaineen lisäävän Alzheimerin taudin riskiä henkilöillä, jotka käyttävät antihypertensiivistä lääkitystä. Tässä aineistossa lääkitystä käyttävien verenpaineet olivat lähtökohtaisesti korkeammat kuin niiden, joilla ei lääkitystä ollut. Tutkimuksessa yli 60-vuotiailla korkea systolinen verenpaine ei enää ollut yhteydessä dementian riskiin.

Muissakin tutkimuksissa on ilmennyt, että hypertension Alzheimerin taudin riskiä lisäävä vaikutus loivenee iän myötä (Barnes ja Yaffe 2011, Silva ym. 2019). Joidenkin tutkimusten perusteella korkean verenpaineen vaikutus Alzheimerin taudin riskiin on jopa päinvastainen vanhuusiässä kuin keski-iässä, mutta tuloksiin saattaa vaikuttaa selviytymisvääristymä. Matala verenpaine vanhuusiässä taas assosioituu toistuvasti korkeampaan Alzheimerin taudin esiintyvyyteen. Syy-seuraussuhde on kuitenkin epäselvä. Sairauden riskitekijän sijaan matala verenpaine vanhuusiässä saattaa olla Alzheimerin taudin patogeneesiin liittyvä ilmiö. (Hughes ja Sink 2016, Iadecola ja Gottesman 2019.) Joissakin tutkimuksissa verenpaineen merkitys riskitekijänä vaikuttaa noudattavan U:n mallista käyrää vanhemmalla iällä: riski olisi suurin korkeimmilla ja matalimmilla verenpaine-arvoilla (Rajan ym 2018).

Hypertension merkitys Alzheimerin taudin riskitekijänä näyttäisi siis olevan ikäriippuvainen, mikä hankaloittaa osaltaan selkeiden tulosten saavuttamista eri tutkimusaineistoista. Keski-ikäisen hypertension vaikutuksesta myöhempään sairastumiseen on kuitenkin vahvoja todisteita useiden laajojen pitkittäistutkimusten, systemaattisten katsausten ja meta-analyyysien perusteella.

3.2 Patofysiologia

Keski-ikäen hypertension patofysiologisia vaikutuksia Alzheimerin taudin kehittymisen taustalla on pyritty selvittämään erilaisissa tutkimusasetelmissä. Menetelminä on ollut muun muassa ruumiinavausten tuottama informaatio patologiasta, eläinkoemallit ja yhä lisääntyvästi in vivo -kuvantamismenetelmät PET ja MRI. On vielä epäselvää, aiheuttaako keski-ikäen hypertensio suoraan Alzheimerin taudille ominaisten patologisten muutosten (biomarkkerit) lisääntymistä vai liittyykö sen merkitys taudin synnyssä lähinnä rinnakkaisiin vaskulaarisiin muutoksiin. Hypertension aiheuttamia vaskulaarisia muutoksia ovat muun muassa kortikaaliset mikroverenvuodot ja valkean aineen harventuma (leukoaraioosi). Molemmat vaikutusmekanismit ovat mahdollisia myös samanaikaisesti. Lisäksi Alzheimerin taudin neuropatologiset muutokset saattavat lisätä verisuoniston toimintahäiriötä muun muassa aivojen amyloidiangiopatian välityksellä. Amyloidiangiopatian aiheuttama amyloidin kertyminen verisuonten seinämiin voi ennestään pahentaa hypertension välityksellä syntyneitä vaskulaarisia muutoksia. (Dickstein ym. 2010, Iadecola ym. 2016, Iadecola ja Gottesman 2019.)

Joissakin tutkimuksissa Alzheimerin taudin neuropatologisten biomarkkereiden ja keski-ikäen hypertension välillä on havaittu yhteyksiä. Petrovitch ym. (2000) selvittivät HAAS-aineistosta ruumiinavausten perusteella keski-ikäen verenpaineen vaikutuksia myöhemmän iän neuriittiplakkien ja neurofibrillikimppujen määrään aivoissa sekä aivojen massaan. Tutkimuksessa biomarkkerien yhteys verenpaineeseen määritettiin dementia-diagnoosin olemassaolosta riippumatta. Aivojen kuorikerroksen ja hippokampusten neuriittiplakkien määrä oli suurentunut keski-ikäen korkeasta systolisesta verenpaineesta kärsineillä. Lisäksi keski-ikäen korkea systolinen verenpaine yhdistyi matalaan aivojen massaan vanhemmalla iällä viitaten lisääntyneeseen aivoatrofiaan. Korkea diastolinen verenpaine taas assosioitui suurentuneeseen neurofibrillikimppujen määrään hippokampuksissa. Tulos tukee ajatusta siitä, että hypertensio aiheuttaisi Alzheimerin taudille spesifisten biomarkkereiden lisääntymistä.

Gottesman ym. (2017) tutkivat amyloidin kertymistä PET-kuvantamisella iäkkäässä populaatiossa, jonka vaskulaariset riskitekijät oli määritetty keski-ikäessä. Yksittäisenä vaskulaarisena riskitekijänä hypertension ei havaittu lisäävän amyloidin kertymistä, mutta ≥ 2 vaskulaarista riskitekijää merkitsi suurempaa amyloidin määrää. Mitä

enemmän riskitekijöitä oli, sen runsaampaa oli amyloidin kertyminen aivoihin. Nimenomaan keski-ikäen vaskulaariset riskitekijät olivat merkitseviä. Tutkimus antoi myös viitettä siitä, että vähintään yksi ApoE4-alleeli yhdistettynä hypertensioon lisäsi amyloidin kertymistä verrattuna muihin ApoE-geotyyppeihin, mutta tulos ei ollut merkitsevä. Tutkimus saattaa aliarvioida yksittäisen vaskulaaritekijän kuten hypertension vaikutusta amyloidin kertymiseen, sillä selviytymisvaikutus on kyseisessä aineistossa suuri. (Gottesman ym. 2017.)

Joissakin tutkimuksissa yhteyttä amyloidin kertymisen ja vaskulaaristen riskitekijöiden välillä ei havaittu, mutta monet niistä keskittyvät keski-ikäen sijaan iäkkäämmän väestön riskitekijöiden vaikutusten arviointiin. Vemuri ym. (2017) tutkimuksessa amyloidi- ja tau- PET-kuvantamisella sekä MRI-kuvantamisella todettiin, että vaskulaariset riskitekijät (mukaan lukien hypertensio) yhdistyivät aivoatrofiaan ja neurodegeneraatioon yli 60-vuotiailla, mutta kohonnutta amyloidin kertymistä ei ilmennyt.

Kokeellisissa tutkimuksissa hypertensio on toistuvasti yhdistetty kohonneeseen amyloidin kertymiseen ja taun hyperfosforylaatioon. Oletetaan, että kohonnut verenpaine johtaa amyloidin kertymistä indusoivien tekijöiden lisääntymiseen aivoissa. Toisaalta hypertensio saattaa aiheuttaa muutoksia, jotka heikentävät amyloidin poistumista aivoista. Vaikka sekä kliiniset että kokeelliset tutkimukset tukevat ajatusta hypertension vaikutuksista Alzheimerin taudin patogeneesiin, tarvitaan lisää tutkimuksia tarkkojen mekanismien selvittämiseksi. (Iadecola ja Gottesman 2019, Serrano-Pozo ym 2019.)

3.3 Lääkkeelliset interventiot

Verenpainelääkkeiden roolia Alzheimerin taudin primaaripreventiossa on haasteellista tutkia. Satunnaistettujen ja placebokontrolloitujen kaksoissokkotutkimusten (RCT) tulokset ovat olleet ristiriitaisia, mutta niiden tulosten tulkinnan ongelmana on tutkimusten lyhyt kesto. Verenpainelääkkeet vähentävät sydän- ja aivotapahtumia sekä niihin liittyvää kuolleisuutta, minkä vuoksi monet RCT-tutkimukset on jouduttu ennenaikaisesti lopettamaan (Leubovier ym. 2020). Jos haluttaisiin satunnaistetusti tutkia keski-ikäen hypertension ja verenpainelääkityksen vaikutusta Alzheimerin taudin

insidenssiin, jouduttaisiin RCT-tutkimuksia jatkamaan vuosikymmeniä, mikä ei ole eettiseltä pohjalta realistista. Tämän vuoksi on jossain määrin tarpeen nojata seurantatutkimusten tuloksiin niissä esiintyvistä vinoumista huolimatta. Vinoumaa saattaa aiheuttaa muun muassa se, että verenpainelääkitystä käyttävä joukko on erilainen kuin ryhmä, joka ei lääkitystä käytä. Näitä eroja on vaikea huomioida tilastollisissa analyysissa. Pitkien seurantatutkimusten etuna on se, että voidaan tarkastella lääkityksen aloitusajankohdan ja hoidon keston merkitystä riskiin. (O'Brien ja Markus 2014, Iadecola ja Gottesman 2019.) Ei ole täysin varmaa, vaikuttaako antihypertensiivinen lääkitys kognitiota suojaavasti pelkästään vaskulaarisia muutoksia ehkäisemällä vai onko sillä suoraa vaikutusta Alzheimerin taudille spesifisiin biomarkkereihin. (Leubovier ym. 2020.)

Peila ym. (2006) havaitsivat HAAS-aineiston pohjalta tehdyssä pitkittäistutkimuksessa, että keski-ikässä hypertensiosta kärsineiden miesten riski dementiaan ja Alzheimerin tautiin oli pienempi verenpainelääkkeillä hoidetuilla kuin hoitamattomilla potilailla. Riski oli sitä pienempi, mitä pidempään hoito oli jatkunut. Yli 12 vuotta kontrolloitua antihypertensiivistä hoitoa saaneilla riski vastasi likimain normotensiivisten tasoa. Haag ym. (2009) prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin verenpainelääkkeiden vähentävän demencian ja Alzheimerin taudin riskiä 8 % jokaista hoitovuotta kohden alle 75-vuotiailla. Tätä vanhemmilla riskin väheneminen ei ollut enää merkitsevää.

Joissakin patologiaan keskittyvissä tutkimuksissa on havaittu verenpainelääkityksen vaikuttavan Alzheimerin taudin biomarkkereiden esiintyvyyteen. Hoffman ym. (2009) totesivat ruumiinavausten perusteella, että verenpainelääkkeillä hoidettujen aivoissa oli merkitsevästi vähemmän neuriittiplakkeja ja neurofibrillikimppuja kuin hoitamattomilla yksilöillä. On siis olemassa viitteitä siitä, että verenpainelääkitys saattaa vaikuttaa Alzheimerin taudin biomarkkereiden määrään vaskulaaristen aivomuutosten ehkäisyn lisäksi.

Tutkimusten perusteella vaikuttaisi siltä, että kognition kannalta paras tulos saataisiin aloittamalla hypertension hoito viimeistään keski-ikässä. Myös muiden päätetapahtumien kuten sydän- ja aivotapahtumien suhteen hypertension hoito on selvästi hyödyllistä ja osa kliinistä käytäntöä. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan sen suhteen, minkälaisille potilaille tulisi mahdollisesti käyttää aggressiivisempaa

hoitolinjaa verenpaine tavoitteiden ja lääkehoidon aloituskynnyksen määrittämiseen Alzheimerin taudin ehkäisemiseksi. Yksilölliseen riskiin saattavat vaikuttaa muut riskitekijät kuten ApoE-genotyyppi. Lisäksi on käynnissä tutkimuksia, joilla pyritään selvittämään, onko eri verenpainelääkeryhmillä erilainen vaikutus Alzheimerin taudin riskiin. (Iadecola ja Gottesman 2019.)

4 KESKI-IÄN HYPERKOLESTEROLEMIA ALZHEIMERIN TAUDIN RISKITEKIJÄNÄ

4.1 Tutkimusnäyttö

Useiden pitkittäistutkimusten perusteella keski-ikä korkea seerumin kokonaiskolesteroli on osoitettu riskitekijäksi Alzheimerin taudille myöhemmällä iällä. (Anstey ym. 2017.) Kuten verenpaineen, myös seerumin kolesterolitaso suhde Alzheimerin taudin riskiin vaikuttaisi muuttuvan iän myötä.

Kivipelto ym. (2001) CAIDE-kohorttia käsitelleessä seurantatutkimuksessa keski-ikä hyperkolesterolemia yhdistyi suurentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin myöhemmällä iällä. Samassa tutkimuksessa todettiin keski-ikä hypertension riskiä lisäävä merkitys. Huomattavaa oli myös se, että keski-ikä hyperkolesterolemia ja hypertensio yhdessä esiintyessään suurensivat riskiä erityisen paljon. Saman aineiston pohjalta tehdyssä toisessa tutkimuksessa (Kivipelto ym. 2002) todettiin, että keski-ikä hyperkolesterolemia ja ApoE4-genotyyppi ovat itsenäisiä riskitekijöitä Alzheimerin taudille.

Solomon ym. (2009) kolmelle vuosikymmenelle ulottuva seurantatutkimus osoitti keski-ikä hyperkolesterolemian olevan Alzheimerin taudin riskitekijä jopa vain kohtalaisesti suurentuneilla seerumin kolesteroliarvoilla. Tan ym. (2003) taas eivät havainneet 30 vuoden seuranta-ajan tutkimuksessaan yhteyttä kohonneen seerumin kokonaiskolesterolin ja Alzheimerin taudin riskin välillä, mutta kolesterolitaso määritettiin tässä tutkimuksessa keskiarvona pitkän seuranta-ajan erimittausajankohtien tuloksista. Tämä tutkimusmetodi ei välttämättä anna todellista

kuvaa nimenomaan keski-ikässä ilmenevän hyperkolesterolemian vaikutuksesta Alzheimerin taudin riskiin, sillä kolesterolitason muutokset seuranta-ajan kuluessa saattavat liittyä alkavaan tautiprosessiin (Solomon ym. 2009).

Eniten todisteita on seerumin kokonaiskolesterolin merkityksestä riskitekijänä, mutta on vähän tutkimuksia, joissa olisi eritelty HDL ja non-HDL. Non-HDL on kokonaiskolesterolin ja HDL:n erotus. Myös ApoE-genotyypin merkityksestä hyperkolesterolemiaan yhdistettynä on riittämättömästi informaatiota. Marcum ym. (2018) erittelivät non-HDL- ja HDL-pitoisuudet mitattuna eri ikäkausina seurantatutkimuksessaan. Tutkimuksessa sekä korkea että matala non-HDL ikäkausina 60-69 sekä 70-79 yhdistyi kohonneeseen Alzheimerin taudin riskiin myöhemmällä iällä. Assosiaatio oli suurimmillaan 60-69-vuotiailla. ApoE-genotyypillä ei ollut vaikutusta kohonneen non-HDL-kolesterolin merkitykseen riskitekijänä. Sen sijaan ilmeni joitakin viitteitä siitä, että yksi tai useampi ApoE4-alleeli lisäsi riskiä sairastua Alzheimerin tautiin, mikäli HDL-taso oli matala. HDL-arvolla ei muuten havaittu merkitystä Alzheimerin taudin riskissä. Matalan non-HDL-kolesterolin yhteys Alzheimerin tautiin saattaa selittyä jo olemassaolevan taudin ensivaiheiden patologiaan liittyvistä muutoksista, jotka mahdollisesti vaikuttavat kolesterolitasoa laskevasti (Marcum ym. 2018). Muissakin tutkimuksissa iän myötä laskeva seerumin kolesterolitaso on assosioitunut Alzheimerin taudin riskiin, mikä viittaa siihen, että korkean kolesterolin merkitys riskitekijänä on suurimmillaan jo hyvin varhaisessa vaiheessa taudin kehittymiseen johtavaa prosessia. (Qiu ym. 2009, Anstey ym. 2017.)

4.2 Patofysiologia

Eläinkoemalleissa ja patologian tutkimuksissa on havaittu, että hyperkolesterolemia assosioituu Alzheimerin taudissa esiintyviin muutoksiin kuten suurentuneeseen amyloidin ja mahdollisesti myös neurofibrillikimppujen kertymiseen sekä kognition heikentymiseen, neuroinflammaatioon, kolinergisten neuronien toimintahäiriöön ja aivojen mikroverenvuotoihin. (Borges ym. 2013, Silva ym. 2019.) Mahdollisia mekanismeja on useita. Haastavaa yhteyden selvittämisessä tekee se, että aivojen kolesteroli ja sitä kuljettavat lipoproteiinit ovat erillisiä systeemisestä kiertävästä kolesterolistä: aivojen kolesteroli syntetisoidaan astrosyyteissä ja jossain määrin neuroneissa. Ei ole juurikaan viitteitä siitä, että kiertävä kolesteroli läpäisisi veri-

aivoestettä. (Qiu ym. 2009, Dias ym. 2015.) Kuitenkin kiertävän kolesterolin metaboliiteilla (27-hydroksikolesteroli) saattaa olla permeabiliteettia veri-aivoesteen läpi ja sen myötä rajallinen rooli aivojen kolesterolin metaboliassa. In vitro - tutkimuksissa aivojen suurentunut 27-hydroksikolesterolin pitoisuus on yhdistetty runsaampaan amyloidiplakkien kertymiseen. Veri-aivoesteen vauriot voivat myös lisätä sen läpäisevyyttä kiertävälle kolesterolille. (Kandiah ja Feldman 2009.) APP-välitteinen elimistön kolesterolitason säätely saattaa myös olla amyloidiplakkien lisääntymisen taustalla hyperkolesterolemiassa (Erkinjuntti ym. 2015).

Hyperkolesterolemialla on mahdollinen Alzheimerin taudin patologiaa edistävä vaikutus arterioskleroottisten muutosten ja aivojen hypoperfuusion kautta, mutta sillä saattaa olla suurempiakin vaikutuksia Alzheimerin taudin biomarkkereiden esiintyvyyteen. Hyperkolesterolemian ajatellaan aiheuttavan patologisia muutoksia veri-aivoesteessä, mikä johtaa vähentyneeseen amyloidin poistumiseen aivoista. (Kandiah ja Feldman 2009, Silva ym. 2019.) Joidenkin tutkimusten mukaan hyperkolesterolemian vaikutus välittyy oksidatiivisesta stressistä johtuvien muutosten kautta. Vapaat radikaalit aiheuttavat LDL-kolesterolin oksidaatiota ja näiden vahingoittuneiden LDL:ien vaikutus saattaa olla erityisen haitallista veri-aivoesteelle. (Dias ym. 2015.) Yksi mahdollinen mekanismi on APP-välitteinen elimistön kolesterolimetabolian säätely. APP:n alfa-sekretaasireitti edistää kolesterolisynteesiä ja solujen lisääntymistä. Beeta-sekretaasireitti taas estää kolesterolisynteesiä. Elimistön korkea kolesterolitaso johtaisi siis beeta-sekretaasireitin aktivoitumiseen fysiologisen palautejärjestelmän kautta, mikä lisäisi beeta-amyloidin kertymistä. (Erkinjuntti ym. 2015.)

Joissakin tutkimuksissa on patologian menetelmien avulla selvitetty hyperkolesterolemian vaikutusta Alzheimerin taudin biomarkkereiden ilmenemiseen. Hisayama-tutkimuksessa (Matsuzaki ym. 2011) määritettiin aivojen patologisista näytteistä amyloidiplakkien ja neurofibrillikimppujen määrää suhteessa vähintään 10 vuotta kuolemaa edeltävästi mitattuun kolesterolitasoon. Dyslipidemia yhdistyi amyloidiplakkien esiintyvyyteen. Mitä korkeampi kolesterolitaso oli, sen runsaammin plakkeja havaittiin. Tutkimuksessa dyslipidemiällä ei sen sijaan havaittu olevan vaikutusta neurofibrillikimppuihin.

ApoE-genotyypin merkityksestä hyperkolesterolemiassa Alzheimerin taudin biomarkkereihin liittyen on joitakin todisteita ihmisillä tehdyistä tutkimuksista. Szoeki ym (2019) määrittivät naisista koostuvan aineiston lipidiprofiilin keski-ikässä ja tutkivat PET-kuvantamisella amyloidin kertymistä 20 vuotta myöhemmin. Keski-ikänsä dyslipidemia yhdistyi runsaampaan amyloidin kertymiseen naisilla, joilla oli ApoE4-alleeli.

4.3 Lääkkeelliset interventiot

Statiineja käytetään laajalti hyperkolesterolemian hoidossa. Statiinien vaikutusta Alzheimerin taudin riskiin on monissa tutkimuksissa pyritty selvittämään, mutta tulokset ovat olleet vaihtelevia. Mekanistisia selitysmalleja mahdollisille hyötyvaikutuksille on runsaasti. Statiinityypeistä lipofiiliset statiinit voivat kulkeutua veri-aivoesteen läpi aivoihin ja siten vaikuttaa suoraan aivojen kolesterolisynteesiin. Kiertävän kolesterolin väheneminen statiinien vaikutuksesta saattaa myös epäsuorasti säädellä aivojen kolesterolin metaboliaa. (Haag ym. 2009, Kandiah ja Feldman 2009.)

Kolesterolisynteesin inhibition lisäksi statiinit vaikuttavat fysiologisiin prosesseihin kuten endoteelifunktion, ateroskleroosiin ja oksidatiiviseen stressiin liittyviin reaktioihin. Monet näistä ilmiöistä on myös yhdistetty Alzheimerin tautiin. Toisaalta statiinit saattavat suuremminkin vähentää Alzheimerin taudin biomarkkereiden ilmenemistä. (Haag ym 2009, Kandiah ja Feldman 2009, Dias ym 2015.)

Haag ym. (2009) havaitsivat 9 vuoden seuranta-ajan tutkimuksessaan, että statiinit vähensivät Alzheimerin taudin insidenssiä riippumatta statiinityypistä (hydrofiiliset ja lipofiiliset). Muut kolesterolia alentavat lääkkeet kuin statiinit eivät vaikuttaneet Alzheimerin taudin riskiin. ApoE-genotyypillä ei ilmennyt vaikutusta statiinien hyödyllisyyteen. Wolozin ym. (2007) taas totesivat laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessaan vain simvastatiinin vähentävän merkittävästi Alzheimerin taudin riskiä verrattuna atorvastatiiniin ja lovastatiiniin. Kaikki kolme ovat lipofiilisiä statiineja.

Carlsson ym. (2012) tutkivat statiinien vaikutusta aivojen perfuusion oireettomilla keski-ikäisillä yksilöillä, joilla oli sukutaustan perusteella suurentunut riski sporadiseen Alzheimerin tautiin. Alzheimerin tautia sairastavilla ja niillä, joilla on sairastumiseen suurentunut riski, on havaittu tiettyjen oppimiseen ja muistitoimintoihin liittyvien

aivoalueiden hypoperfuusiota. MRI-kuvantamisella havaittiin, että atorvastatiinin käyttö 4 kk ajan lisäsi perfuusiota näillä aivoalueilla.

Statiinien merkitys on edelleen epäselvä, vaikka joissakin tutkimuksissa onkin havaittu, että statiinien käyttö vähentää Alzheimerin taudin insidenssiä myöhemmällä iällä ja suojaa kognitiota jo puhjenneessa taudissa. Kliinisissä tutkimuksissa statiinien hyödyllinen vaikutus ei ole saanut vahvistusta. RCT-tutkimusten ongelmana on kuitenkin usein suhteellisen lyhyt seuranta-aika. Lisäksi Alzheimerin tauti on näissä tutkimuksissa harvoin valittu ensisijaiseksi päätetapahtumaksi. Riittämättömän tutkimustiedon perusteella jää avoimeksi, voiko keski-iän statiinihoito suojata Alzheimerin taudin puhkeamiselta ja olisiko suuressa riskissä muun muassa sukutaustan vuoksi olevilla henkilöillä suurempi hyöty statiinihoidosta kuin muilla. (Silva ym. 2019, Williams ym. 2020.)

5 POHDINTA

Alzheimerin tauti on yleisin etenevä muistisairaus. Tauti on useimmiten sporadinen ja ilmaantuu vanhuusiässä. Harvinainen familiaalinen muoto on puhtaasti geneettinen ja ilmenee yleensä nuoremmilla kuin sporadinen tauti. Sporadisen tautimuodon taustalla olevista riskitekijöistä osa liittyy geneettiseen alttiuteen ja osa on hankinnaisia. Hankitut riskitekijät ovat merkittävä tutkimuskohde mahdollisille preventiotoimille. Tautiin ei ole löydetty parantavaa hoitoa.

Monet Alzheimerin taudin hankituista riskitekijöistä liittyvät elintapoihin tai sairauksiin, joita voidaan ehkäistä ja hoitaa elintapamuutoksilla. Keski-iän hypertensio ja hyperkolesterolemia on useissa tutkimuksissa todettu Alzheimerin taudin riskitekijöiksi. Ne ovat itsenäisiä riskitekijöitä, mutta niiden yhteisvaikutuksen on havaittu lisäävän riskiä erityisen paljon. Näihin sairauksiin on olemassa lääkityksiä, joten yksi olennainen kysymys on vaskulaaristen riskitekijöiden lääkehoidon rooli Alzheimerin taudin ehkäisemisessä. Hankaluutta tutkimustiedon tulkitsemisessa aiheuttaa se, että useimmat tutkimukset ovat epidemiologisia, jolloin erot tutkimuspopulaatioissa voivat vaikuttaa tulosten vertailtavuuteen. RCT-tutkimuksia on vähän ja ne ovat olleet

lyhytkestoisia eettisistä syistä. Alzheimerin taudin vaskulaariset riskitekijät lisäävät myös monien muiden vakavien päätetapahtumien riskiä eikä potilaita voida jättää tietoisesti hoitamatta.

Hypertension Alzheimerin taudin riskiä lisäävä merkitys näkyy selkeimmin keski-iässä. Iäkkäillä hypertensio ei näytä korreloivan tautiin. Alkavan taudin mahdolliset verenpainevaikutukset ja selviytymisvaikutus voivat vääristää tulkintaa seuranta-ajan lopussa. Patologian tutkimusten, eläinmodellien ja kuvantamismenetelmien avulla on pyritty selvittämään keski-ikäisen hypertension patofysiologisen vaikutuksen taustamekanismeja. Verenpainetauti aiheuttaa vaskulaarisia muutoksia aivoissa ja iskeemiset muutokset madaltavat muistisairauden puhkeamisen kynnyksiä. Iskemia voi myös lisätä amyloidin kertymistä aivoihin monin eri mekanismein. Amyloidangiopatia saattaa ennestään pahentaa verenpainetaudin aiheuttamia vaskulaarisia muutoksia. Lääkkeellisten interventioiden suhteen on olemassa lähinnä seuranta-tutkimuksista saatavaa informaatiota, mikä saattaa aiheuttaa vinoumia tuloksissa. Joissakin tutkimuksissa on havaittu keski-ikäisen verenpainelääkityksellä olevan edullisia vaikutuksia myöhemmän kognition ja Alzheimerin taudin riskin kannalta. Tehokas verenpaineen hoito on keskeistä monien muidenkin päätetapahtumien ehkäisyssä. Jää kuitenkin avoimeksi, onko yksilöllisistä hoitotavoitteista Alzheimerin taudin riskitekijöiden kartoituksen pohjalta hyötyä taudin ehkäisyssä.

Keski-ikäisen hyperkolesterolemia on monissa tutkimuksissa yhdistynyt suurentuneeseen Alzheimerin taudin riskiin. Kuten hypertension, myös hyperkolesterolemian merkitys vaikuttaa ikäriippuvaiselta. Iän myötä laskeva seerumin kolesterolitaso saattaa liittyä alkavan Alzheimerin taudin patogeneesiin. Eniten on tutkittu kohonneen kokonaiskolesterolin vaikutusta. Hyperkolesterolemian merkitys vaikuttaisi olevan ApoE-alleeleista riippumaton eli näiden riskitekijöiden vaikutukset näyttäisivät itsenäisiltä. Joissakin tutkimuksissa on ollut vaihtelevia tuloksia siitä, onko niiden yhteisvaikutus suurempi kuin erillinen riskin lisäys. Hyperkolesterolemian aiheuttamia patofysiologisia mekanismeja ei tarkalleen tiedetä ja niitä on luultavasti useita. Arterioskleroottiset muutokset ja aivojen hypoperfuusio sekä patologiset muutokset veri-aivoesteessä voivat edistää Alzheimer-patologiaa. APP:n mahdollinen rooli kolesterolimetabolian säätelyssä on yksi esitettyistä mekanismeista beeta-amyloidin lisääntyneelle kertymiselle hyperkolesterolemiassa. Statiinihoidon vaikutusta

Alzheimerin taudin riskiin on tutkittu, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Lisää tutkimuksia tarvittaisiin niiden roolin selvittämiseksi.

Sporadinen Alzheimerin tauti on monitekijäinen sairaus. Tautiprosessin kehittyminen ja riskitekijöiden vaikutus näyttäisi tutkimustiedon perusteella alkavan jopa vuosikymmeniä ennen oireiden ilmaantumista, joten hoidolliset interventiot olisi toteutettava ajoissa. Riskitekijöiden kehittymistä pitäisi pyrkiä ehkäisemään. Katsauksessa käsiteltyjen vaskulaaristen riskitekijöiden lääkehoitojen vaikutuksista Alzheimerin taudin preventiossa tarvitaan vielä lisätutkimuksia etenkin hyperkolesterolemian suhteen. Lisäksi taudilta suojaavia tekijöitä on tunnistettu ja myös niiden rooli ennaltaehkäisyssä on huomioitava.

LÄHTEET

Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K. ja Peters, R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 56: 215–228.

Barnes, D. E. ja Yaffe, K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10(9): 819–828.

Borges, F., Silva, T., Teixeira, J. ym. Alzheimers Disease, Cholesterol, and Statins: The Junctions of Important Metabolic Pathways. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013; 52:1110–1121.

Carlsson, C. M., Xu, G., Wen, Z. ym. Effects of Atorvastatin on Cerebral Blood Flow in Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Curr Alzheimer Res.* 2012; 9(8): 990–997.

Dias, H. K., Brown, L. R., Polidori, M. C. ym. LDL-Lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention. *Clin Sci (Lond).* 2015; 129(12): 1195–1206.

Dickstein, D. L., Walsh, J., Brautigam, H. ym. Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med.* 2010; 77(1): 82–102.

Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H (toim.). *Muistisairaudet* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2015(luettu 7.10.2020). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiortti.fi/op/msa.

Gabin, J. M., Tambs, K., Saltvedt, I. ym. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 37(9).

Gottesman, R. F., Schneider, A. L. C., Zhou, Y. ym. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA.* 2017; 317(14): 1443–1450.

Haag, M. D. M., Hofman, A., Koudstaal, P. J. ym. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:13–17.

Hoffman, L. B., Schmeidler, J., Lesser, G. T. ym. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology* 2009; 72: 1720–1726.

Hughes, T. M. ja Sink, K. M. Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *American Journal of Hypertension.* 2016; 29(2): 149–157.

Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J. ym. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016; 68(6): e67–e94.

- Iadecola, C. ja Gottesman, R. F. Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension. *Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension Epidemiology, Pathobiology, and Treatment*. *Circ Res*. 2019; 124:1025–1044.
- Kandiah, N. ja Feldman, H. H. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 283:230–234.
- Kivipelto, M., Helkala, E-L., Laakso, M. P. ym. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001; 322: 1447–1451.
- Kivipelto, M., Helkala, E-L., Laakso, M. P. ym. Apolipoprotein E 4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Ann Intern Med*. 2002; 137:149–155.
- Kumar, V., Abbas, A. K. ja Aster, J. C. *Robbins Basic Pathology*. 9th edition. Elsevier 2012: 836–838.
- Launer, L., Webster Ross, G., Petrovitch, H. ym. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging study. *Neurobiology of Aging*. 2000; 21:49–55.
- Lennon, M. J., Makkar, S. R., Crawford, J. D. ym. Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019;71(1):307–316.
- Leubouvier, T., Chen, Y., Duriez, P. ym. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2020; 20(2): 175–187.
- Marcum, Z. A., Walker, R., Bobb, J. F. ym. Serum Cholesterol and Incident Alzheimer's Disease: Findings from the Adult Changes in Thought Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(12): 2344–2352.
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Hata, J. ym. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: The Hisayama Study. *Neurology* 2011;77(11):1068–1075
- McGuinness , B., Craig, D., Bullock, R. ym. Statins for the prevention of dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD003160.
- O'Brien, J. T. ja Markus, H. S. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *BMC Medicine* 2014; 12:218.
- Peila, R., White, L. R., Masaki, K. ym. Reducing the Risk of Dementia. Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*. 2006; 37:1165–1170.
- Petrovitch, H., White, L. R., Izmirilian, G. ym. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiology of Aging*. 2000; 21:57–62.
- Qiu, C., Kivipelto, M. ja von Strauss, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11:111–128.
- Rajan, K. B., Barnes, L. L., Wilson, R. S. ym. BP and Risk of Incident AD Dementia by Antihypertensive and APOE ε4 allele. *Ann Neurol*. 2018; 83(5): 935–944.

- Rasmussen, I. J., Rasmussen, K. L., Nordestgaard, B. G. ym. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: risk charts for targeted prevention. *European Heart Journal* 2020;(00):1–12.
- Serrano-Pozo, A. ja Growdon, J. H. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(3): 795–819.
- Serrano-Pozo, A., Vega, G. L., Lütjohann, D. ym. Effects of Simvastatin on Cholesterol Metabolism and Alzheimer Disease Biomarkers. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010; 24(3): 220–226.
- Shah, N. S., Vidal, J-S., Masaki, K. ym. Midlife blood pressure, plasma β amyloid and the risk for Alzheimer's disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension.* 2012; 59(4): 780–786.
- Silva, M.V.F., de Mello Gomide Loures, C., Vieira Alves, L. C. ym. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* 2019; 33(26).
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B. ym. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28:75–80.
- Szoeke, C., Goodwill, A. M., Gorelik, A. ym. Apolipoprotein E4 Mediates the Association Between Midlife Dyslipidemia and Cerebral Amyloid in Aging Women. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(1):105–114.
- Tan, Z. S., Seshadri, S., Beiser, A. ym. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease. The Framingham study. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1053–1057.
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A. ym. Age, Vascular Health, and Alzheimer's disease Biomarkers in an Elderly Sample. *Ann Neurol.* 2017 November; 82(5): 706–718.
- Williams, D. M., Finan, C., Schmidt, A. F. ym. Lipid Lowering and Alzheimer Disease Risk: A Mendelian Randomization Study. *Ann Neurol.* 2020; 87:30–39.
- Wolozin, B., Wang, S. W., Li, N-C. ym. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Medicine* 2007; 20(5).
- Wu, C., Zhou, D., Wen, C. ym. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sciences.* 2003; 72:1125–1133.
- Xu, W., Tan, L., Wang, H-F. ym. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86:1299–1306.