

Niveau af apolipoprotein E i blodet knyttet til risiko for demens

Kasper Jørgensen

Danske forskere påviser i et stort genetisk studie en årsagssammenhæng mellem et lavt niveau af apolipoprotein E i blodet og demens. Studiet er baseret på data fra mere end 106.000 danske borgere, hvoraf 75.000 fik foretaget en genotypebestemmelse.

Apolipoprotein er proteiner, der binder fedtstoffer (lipider) og gør det muligt at transportere disse fra føden eller leveren videre ud til kroppens fedtvæv.

Apolipoprotein E spiller en central rolle i transport og omsætning af kolesterol, men lipoproteinet er også involveret i fjernelsen af proteinet beta-amyloid fra hjernen.

Beta-amyloid er grundstenen i såkaldte plaques – det vil sige skadelige proteinophobninger, der er karakteristiske for Alzheimers sygdom.

Apolipoprotein E bør ikke forveksles med APOE, som er det gen, der rummer de nødvendige informationer for at danne apolipoprotein E.

Årsag eller virkning?

Tidligere fremadrettede (prospektive) studier har vist, at et lavt niveau af apolipoprotein E i blodet er associeret med øget risiko for udvikling af demens på langt sigt. Men det er uklart, om der er tale om en egentlig årsagssammenhæng.

Med henblik på at afklare spørgsmålet om årsag og virkning anvendte forskerne et studiedesign kaldet 'mendelsk randomisering', der udnytter, at fordelingen af gener er tilfældig ved befrugtningen. Genetiske markører, som er knyttet til en given risikofaktor – i dette tilfælde niveauet af apolipoprotein E i blodet – anvendes som en slags erstatning for den livslange eksponering for risikofaktoren. Herved efterligner mendelsk randomisering et kontrolleret klinisk forsøg, hvilket mindsker risikoen for omvendt årsagssammenhæng og såkaldt *confounding*, hvor en eventuel sammenhæng skyldes 'skjulte', ikke erkendte faktorer.

Apolipoprotein E og demensrisiko

Studiet er baseret på data fra mere end 106.000 deltagere fra to danske befolkningsundersøgelser: Herlev / Østerbrounderundersøgelsen (*the Copenhagen General Population Study*) og Østerbrounderundersøgelsen (*the Copenhagen City Heart Study*).

Deltagernes niveau af apolipoprotein E i blodet blevet målt ved starten (*baseline*) af de to undersøgelser. I løbet af de op til 23 år (median 6 år), som deltagerne blev fulgt, blev 1990 blev ifølge Landspatientregisteret diagnosticeret med demens, hvoraf 955 blev diagnosticeret med Alzheimers sygdom.

Ved opdeling af deltagerne i fire grupper i henhold til apolipoprotein E-niveau sås, at den fjerdedel (kvartil) af deltagere med mindst apolipoprotein E i blodet havde cirka 86 % øget risiko for demens som den fjerdedel med mest



apolipoprotein E (Hazard ratio 1,86; 95 % konfidensinterval 1,62 til 2,12)). Tilsvarende sås, at risikoen for Alzheimers sygdom var mere end fordoblet (HR 2,33).

Genotype og demensrisiko

Ud af de 106.000 deltagere fik godt 75.000 foretaget en genetisk analyse med fokus på fem genetiske varianter (alleler), der regulerer mængden af apolipoprotein E i blodet. Det gjorde det muligt at opdele deltagerne i fem grupper i henhold til sammensætningen af alleler, der mindsker apolipoprotein E-niveauet. Jo højere vægtet allel-score, jo mindre apolipoprotein E.

Den femtedel (kvintil) af deltagere med den højeste vægtede allel-score havde mere end dobbelt så høj risiko for demens som den femtedel med den laveste allel-score (HR 2,69; 95 % konfidensinterval 2,33 til 3,10)). Tilsvarende sås, at risikoen for Alzheimers sygdom var mere end tredoblet (HR 3,75).

En yderligere analyse, hvor deltagerne blev opdelt i grupper på baggrund af en mere simpel optælling af antallet af apolipoprotein E-sænkende alleler (en uvægtet allel-score), gav omtrent tilsvarende resultater.

Klæbrigt stads på hjernen

I en pressemeddelelse fra Rigshospitalet forklarer en af forskerne bag studiet, overlæge Ruth Frikke-Schmidt, resultaterne:

-Vi viser, at personer med livslangt lavt niveau af apolipoprotein E i blodet forårsaget af genetisk variation også har øget risiko for demens. Da genetiske varianter ikke er påvirket af andre risikofaktorer eller sygdomme, er dette et rent resultat som kan hjælpe os med at bestemme årsagssammenhænge. Fundene giver biologisk mening, da apolipoprotein E er et centralt molekyle i fjernelsen af beta-amyloid – det klæbrige stof som senile plaques i demens består af. Når apolipoprotein E niveauet er lavt i hjernen, fjernes beta-amyloid mindre effektivt, hvilket er en sandsynlig forklaring på den øgede risiko for demens, forklarer Ruth Frikke-Schmidt.

Da studiet bidrager til forståelsen af de biologiske mekanismer bag Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme, håber forskerne, at det på længere sigt også kan støtte udviklingen af ny typer medicin mod demens.

Studiet er udført i et samarbejde mellem forskere ved Klinisk Biokemisk afdeling på Rigshospitalet, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet samt Herlev og Gentofte Hospital.

BAGGRUND

[Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia-A Mendelian randomization study of 106,562 individuals. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. 2017. \[Epub](#)

[Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. AnnNeurol. 2015;77\(2\):301-11.](#)

[Biomarkører i blodet viser årsagssammenhæng med demens. Pressemeddelelse, Rigshospitalet, 1. august 2017](#)

Oprettet: 10. august 2017