

Kan inntak av vitamin C og E hemme utviklingen av Alzheimers demens?

Sammendrag

Bakgrunn. Alzheimers demens er en neurodegenerativ sykdom med tap av hukommelse og andre kognitive funksjoner. Oksidativt stress er én mulig patogenetisk årsak, og de antioksidierende vitaminene C og E kunne derfor tenkes å ha en gunstig effekt ved å redusere skaden induisert av β -amyloid.

Materiale og metode. Relevant litteratur (flere observasjonsstudier og to klinisk kontrollerte undersøkelser), som har beskrevet effekter av vitamin C og E (tokoferol) ved Alzheimers demens, er vurdert. Litteraturen er fortløpende og systematisk innsamlet.

Resultater. Flere observasjonsstudier hos hovedsakelig friske, eldre individer indikerer at vitamin C og E fra kosten samt en kombinasjon av høye doser av vitamin C og E kan ha gunstig effekt på utviklingen av Alzheimers demens. Én klinisk kontrollert undersøkelse hos pasienter med etablert Alzheimers demens hvor vitamin E 2 000 mg/dag ble gitt som eneste vitamin, har delvis kunnet bekrefte disse resultatene.

Fortolkning. Hvorvidt det foreligger en kausal sammenheng mellom vitamininntaket og Alzheimers demens, er fortsatt uavklart. Den korrekte dosen er ikke kjent, men et kosthold rikt på disse vitaminene kan kanskje redusere risikoen for demens. Ved inntak av høye vitamin E-doser må vitamin C gis i tillegg.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Alzheimers demens er en neurodegenerativ sykdom karakterisert ved tap av hukommelse og andre kognitive funksjoner. Patologisk-anatomisk finnes senile plakk i hjernen, forstyrrelse i synapsefunksjonen (1) og tap av kolinerge, noradrenerge og dopaminerger nevroner (2). Det er holdepunkter for at cerebrovaskulær sykdom ikke bare sameksisterer med demens av Alzheimers type, men også er en bidragende faktor (3). Apolipoprotein (Apo) E- ϵ 4-genotype er en risikofaktor for Alzheimers demens, og ApoE- ϵ 4-allelet er forbundet med økt amyloidavleiring i hjernen (4). Samtidig tilstedeværelse av ApoE- ϵ 4 og aterosklerose er blitt antatt å være en stor risiko for utvikling av Alzheimers demens (5).

Svikt av neurotransmitteren acetylcholin kunne være én årsak til kognitiv svikt ved Alzheimers demens (6), og kolinesterasehemmere er blitt introdusert i behandlingen av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad (7).

Økt oksidativt stress kan muligens spille en rolle i patogenesen. I hjerner fra pasienter har man funnet forhøyede verdier av endogene antioksidanter som uttrykk for økt oksidativt stress (4), og in vitro-studier har vist at eksogene antioksidanter kan redusere skaden induert av β -amyloid (4, 8–10). Det er mulig at antioksidanter fra kosten og vitamintilskudd kan redusere risikoen for utvikling og progresjon av Alzheimers demens. Noen få observasjonsstudier og én klinisk studie har antydning at de antioksidierende vitaminene C og E kan ha en gunstig effekt.

Observasjonsstudier

I en studie fra Rotterdam ble 5 395 individer over 55 år uten tegn til demens ved inklusjonen fulgt i opptil seks år (11). 146 individer (2,7%) utviklet Alzheimers demens. Et høyt inntak av enten vitamin C eller E fra kosten reduserte risikoen for demens. Relativ risiko var henholdsvis 0,82 (95% konfidensintervall 0,68–0,99) og 0,82 (0,66–1,00). Blant røykere med økt oksidativt stress (12–15) var relativ risiko henholdsvis 0,65

(0,37–1,14) og 0,58 (0,30–1,12). Effekten av de to vitaminene var klart doseavhengig idet relativ risiko ved inntak av vitamin C og E i høyeste tertil (> 133 mg/dag og > 15,5 mg/dag) i forhold til laveste tertil (< 95 mg/dag og < 10,5 mg/dag) var henholdsvis 0,66 (0,44–1,00) og 0,57 (0,35–0,91). Det var ingen interaksjon med ApoE- ϵ 4-allelet.

I en annen undersøkelse var det etter fire år en redusert prevalens for alvorlig kognitiv dysfunksjon (basert på Mini Mental Status (MMS)-test) hos eldre individer (MMS > 24) som tok tilskudd av vitamin C (gjennomsnittsdose 207 mg/dag), og oddsratio var 0,39 (95% konfidensintervall 0,18–0,84) (16). Ved å slå sammen inntaket av vitamin C fra kost og tilskudd (høyeste kvartil, 706 mg/dag), var oddsratio i forhold til laveste kvartil (< 62 mg/dag) 0,32 (0,18–0,88).

I en tverrsnittsundersøkelse var det hos eldre et inverst forhold mellom graden av dårlig hukommelse og serumnivået av vitamin E (vitamin E/kolesterol fra 4,8 til > 7,2) (17). Serumnivået av vitaminene A og C, betakaroten og selen hadde ingen betydning. I én undersøkelse hadde vitamin E, men ikke vitamin C, effekt på utvikling av Alzheimers demens (18). 815 individer over 65 år uten symptomer på Alzheimers demens ble inkludert og fulgt i gjennomsnitt 3,9 år. 131 personer (15,9%) utviklet demens. Hos personer i høyeste kvartil av vitamin E fra kosten (medianverdi 11,4 IE/dag) var i forhold til laveste kvartil (medianverdi 6,2 IE/dag) oddsratio for utvikling av Alzheimers demens 0,30 (95% KI 0,10–0,92). Den beskyttende effekten ble bare funnet hos individer som var ApoE- ϵ 4-allel-negative, og her var oddsratio 0,17 (95% KI 0,06–0,47). Inntak av vitamin E fra kost



Hovedbudskap

- Enkelte observasjonsstudier har indikert at vitamin C og E hovedsakelig fra kosten (lave doser) har gunstig effekt på utviklingen av Alzheimers demens
- To kliniske intervensjonsstudier hvor megadoser av vitamin E ble gitt, har bare delvis kunnet bekrefte disse resultatene
- Trolig er det kombinasjonen av vitamin C og E som er særlig gunstig. Dette kan være én av årsakene til diskrepansen mellom de to typer studier

Tabell 1 Sammenheng mellom vitamin-tilskudd og prevalens og insidens av Alzheimers demens

Prevalens	Justert oddsratio (95 % KI)
Vitamin C + E	0,22 (0,05–0,60)
Vitamin E	0,44 (0,19–0,86)
Insidens	Justert hasardratio (95 % KI)
Vitamin C + E	0,36 (0,09–0,99)
Vitamin E	0,53 (0,20–1,12)

pluss tilskudd (medianverdier fra 6,8 IE/dag til 363,6 IE/dag) hadde ingen effekt.

I en studie ble 2 889 eldre individer inkludert og fulgt i tre år (19). Her var det en 36 % nedgang i mental reduksjon hos individer i høyeste kvintil av vitamin E (fra kost og tilskudd) (387,4 IE/dag) i forhold til laveste kvintil (6,8 IE/dag). Vitamin C hadde ingen effekt. I en annen undersøkelse, som inkluderte 3 385 eldre, japansk-amerikanske menn, hadde tilskudd av vitamin C pluss E etter ti år ingen effekt på utviklingen av Alzheimers demens (20). Doseringen er ikke oppgitt. I en multivariat modell var imidlertid oddsratio for utvikling av blandet og vaskulær demens henholdsvis 0,31 (95 % KI 0,11–0,89) og 0,12 (95 % KI 0,02–0,88). Hver for seg hadde ingen av de vitaminene effekt.

I en prospektiv tverrsnittsstudie ble 5 092 individer over 65 år inkludert (21). Prevalensdata for Alzheimers demens ble registrert fra 1995 til 1997 og insidensdata fra 1998 til 2000. Oddsratio for prevalens og hasardratio for insidens ved kombinert inntak av vitamin C (> 500 mg/dag) og E (> 400 IE/dag) var henholdsvis 0,22 og 0,36 (tab 1). Oddsratio for prevalens og hasardratio for insidens ved inntak av vitamin E alene var henholdsvis 0,44 og 0,53 (tab 1). Vitamin C alene hadde ingen effekt. Det var ingen effekt av ApoE-ε4-genotype.

Kliniske placebokontrollerte studier

341 pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens ble fulgt i to år (22). 84 pasienter fikk placebo, 87 pasienter selegilin (en monoaminooksidasehemmer) 10 mg/dag, 85 pasienter vitamin E (α-tokoferol) 2 000 IE/dag og 85 pasienter selegilin pluss vitamin E. Primært endepunkt var blant annet definert som død, hospitalisering, manglende evne til å utføre minst to av tre daglige aktiviteter og alvorlig demens. Dette oppstod i gjennomsnitt ca. 7,3 måneder senere i vitamin E-gruppen enn i placebogruppen med kontroll for resultat på MMS-testen. Behandlingen hadde effekt på praktiske ferdigheter, mens det ikke var noen bedring i kognitive funksjoner. I en annen undersøkelse ble 769 pasienter med mild kognitiv forstyrrelse allokert til vitamin E 2 000 mg/dag, donepezil 10 mg/dag eller placebo i tre

år (23). Antall pasienter som utviklet Alzheimers demens var identisk i alle gruppene (henholdsvis 29,6 %, 24,9 % og 28,2 %). Donepezil reduserte imidlertid progresjonen de første 12 månedene.

Diskusjon

Mens enkelte observasjonsstudier har indikert at vitamin C og E samt kombinasjonen av vitamin C og E kan ha en gunstig effekt på utviklingen av Alzheimers demens, har to klinisk kontrollerte undersøkelser enten vist bare moderat eller ingen effekt av vitamin E-tilskudd. Det er derfor en usikker kausal sammenheng mellom inntak/tilskudd av vitamin C og E og utvikling av Alzheimers demens.

Årsakene til diskrepansen mellom de to typer studier kan være flere, men i observasjonsstudiene ble det i motsetning til i de klinisk kontrollerte undersøkelsene inkludert hovedsakelig presumptivt friske individer. Dette kan tyde på at vitamintilskuddet kan ha størst effekt profylaktisk, og at virkningen er mindre ved manifest sykdom. Imidlertid kan det tenkes at individer som er helsekostbevisste og har en sunnere livsstil, i utgangspunktet er mentalt friskere og mer pålitelige når det gjelder å rapportere om sitt kosthold. Andre kliniske variabler som det ikke er kontrollert for, kan også spille en viss rolle. Observasjonsstudier må vurderes kritisk. De har avdekket årsaken til en rekke sykdommer, men for effekt av behandling er de randomiserte studiene overlegne.

De vitamin E-doser som ble inntatt i observasjonsstudiene kom hovedsakelig fra kosten, og de var langt lavere enn i de to klinisk kontrollerte undersøkelsene, hvor megadoser av vitaminet ble brukt. Data indikerer at store vitamin E-doser er ugunstig. I en metaanalyse som omfattet snaut 136 000 individer, viste en dose-respons-kurve sammenheng mellom vitamin E-dosen og total dødelighet med en økt risiko ved doser høyere enn 150 IE/dag (24). Ved lavt nivå av andre antioksidanter kan vitamin E virke som en prooksidant (25, 26). Når vitamin E oksideres til skadelige α-tokoferoksyldikaler vil vitamin C regenerere disse radikalene til α-tokoferol (27, 28). Dette indikerer at kombinasjonen av vitamin C og vitamin E kan være gunstig, og at høye vitamin E-doser alene i beste fall har liten eller ingen effekt.

Type tokoferol kan ha betydning. I en in vitro-studie hadde en blanding av tokoferoler (γ-, δ- og α-tokoferol) en sterkere hemmende effekt på lipidperoksidering av humane erytrocytter enn α-tokoferol alene (29), og i dyreforsøk hadde γ-tokoferol større antiinflammatoriske og antioksidative egenskaper enn α-tokoferol (30–32). Dette støttes av data, som indikerer at et kombinert inntak av flere tokoferoler (blant annet γ-tokoferol) kan være bedre enn α-tokoferol alene for å forhindre utvikling av Alzheimers demens (33). Dette kan være én forklaring

på hvorfor det i de klinisk kontrollerte studiene bare ble funnet beskjedne/ingen effekter av vitamin E som inneholdt α-tokoferol, mens vitamin E fra kosten er en blanding av flere tokoferoler (29).

Andre mekanismer kan også tenkes å ligge bak den gunstige effekten av de to vitaminene. Flere undersøkelser har antydning likhetspunkter i symptomatologien mellom Alzheimers og vaskulær demens, og flere risikofaktorer er identiske (3). En hypotese er at Alzheimers demens delvis kan være forårsaket av cerebral hypoperfusjon (34). Hos eldre individer er det en mulig sammenheng mellom Alzheimers demens, vaskulære risikofaktorer og aterosklerose (35).

Kombinasjonen av vitamin C og E hemmer utviklingen av stenose i arteria carotis, og effekten er størst hos røykende menn med økt oksidativt stress (36). Asymptomatisk stenose av venstre a. carotis interna var en risikofaktor for kognitiv svikt hos eldre individer (37). Ca. 4 000 personer som ikke hadde hatt slag, transitorisk iskemisk anfall eller fått utført endarterektomi ble inkludert. Hos individer med stenose ≥ 75 % i venstre a. carotis interna var etter fem år oddsratio for kognitiv forstyrrelse og reduksjon henholdsvis 6,7 (95 % KI 2,4–18,1) og 2,6 (1,1–6,3). Høyest oddsratio var det hos ApoE-ε4-allel-negative individer. Slike burde derfor være mulige kandidater for vitaminbehandling.

Hvilke doser som eventuelt bør benyttes, er uavklart. Anbefalt daglig inntak av vitamin C i de nordiske land og USA er henholdsvis 75 mg og 90 mg; de tilsvarende tall for vitamin E er 10 mg og 15 mg (38). 1 mg syntetisk dl-α-tokoferol svarer til en internasjonal enhet (IE) vitamin E.

Vitamin E er fellesbetegnelsen på en gruppe fettløselige alkoholer (tokoferoler), og de finnes særlig i margarin, men også i vegetabiliske oljer, kornprodukter og nøtter. Et balansert kosthold med tilstrekkelig innhold av disse næringsstoffene samt frukt og grønnsaker kan kanskje bidra til å redusere risikoen for Alzheimers demens (39).

Manuskriptet ble godkjent 29.9. 2005.

Jeg takker Knut Engedal for gode råd.

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia og Pfizer.

Litteratur

1. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. I: Calne DB, red. Neurodegenerative diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 585–613.
2. Davies P. An update on the neurochemistry of Alzheimer disease. Adv Neurol 1983; 38: 75–86.
3. Brækhus A, Engedal K. Vaskulær demens – et dårlig definert begrep. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1097–9.
4. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. Am J Clin Nutr 2000; 71: 630S–6.

>>>

5. Hofman A, Ott A, Breteler MMB et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 241–4.
6. Bartus RT, Dean RL III, Beer B et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–17.
7. Román GC, Rogers SJ. Donepezil: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 161–80.
8. Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 301–23.
9. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 134–47.
10. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 621S-9S.
11. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223–9.
12. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346–53.
13. Miller ER III, Appel LJ, Jiang L et al. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation* 1997; 96: 1097–101.
14. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094–100.
15. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1161–7.
16. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 45–50.
17. Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM et al. Association of antioxidants with memory in a multi-ethnic elderly sample using the third health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 37–44.
18. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230–7.
19. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 1125–32.
20. Masaki KH, Izmirlian G, Ross GW et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54: 1265–72.
21. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82–8.
22. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216–22.
23. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379–88.
24. Miller ER, Pastor-Barriuso, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
25. Kontush A, Finckh B, Karten B et al. Antioxidant and prooxidant activity of α -tocopherol in human plasma and low density protein. *J Lipid Res* 1996; 37: 1436–8.
26. Neutzil J, Thomas SR, Stocker R. Requirement for, promotion, or inhibition by α -tocopherol of radical-induced initiation of plasma protein lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med* 1997; 22: 57–71.
27. Packer JE, Slater TF, Wilson RL. Direct observation of a free radical interaction between alpha-tocopherol and radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Nature* 1979; 278: 737–8.
28. Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but not probucol during oxidative modification. *J Clin Invest* 1991; 87: 597–601.
29. Liu M, Wallin R, Wallmon A et al. Mixed tocopherols have a stronger inhibitory effect on lipid peroxidation than α -tocopherol alone. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 714–21.
30. Jiang Q, Ames BN. γ -tocopherol, but not α -tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *FASEB J* 2003; 17: 816–22.
31. Williamson KS, Gabbita SP, Mou S et al. The nitration product 5-nitro- γ -tocopherol is increased in the Alzheimer brain. *Nitric Oxide* 2002; 6: 221–7.
32. Morton LW, Ward NC, Croft KD et al. Evidence for the nitration of γ -tocopherol in vivo: 5-nitro- γ -tocopherol is elevated in the plasma of subjects with coronary heart disease. *Biochem J* 2002; 364: 625–8.
33. Morris MC, Evans DA, Tangney CC et al. Relation to the tocopherol form to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 508–14.
34. de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Rev* 2000; 34: 119–36.
35. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139–46.
36. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R et al. Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effects of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248: 377–86.
37. Johnston SC, O'Meara E, Manolio TA et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 237–47.
38. Meltzer HM, Haugen M, Alexander J et al. Vitamin- og mineraltilskudd – nødvendig for god helse? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1646–9.
39. Polidori MC. Antioxidant micronutrients in the prevention of age-related diseases. *J Postgrad Med* 2003; 49: 229–35.