

Acute psychological stress accelerates reverse cholesterol transport via corticosterone-dependent inhibition of intestinal cholesterol absorption

Reija Silvennoinen¹, Joan Carles Escala-Gil², Josep Julve², Noemi Rotllan², Gemma Llaverias², Jari Metso³, Annabel F. Valledor⁴, Jianming He⁵, Liqing Yu⁵, Matti Jauhiainen³, Francisco Blanco-Vaca², Petri T. Kovanen¹, Miriam Lee-Rueckert¹

Circ Res, julkaistu verkossa 26.10.2012

DUODECIM-
TEEMA 2010–12

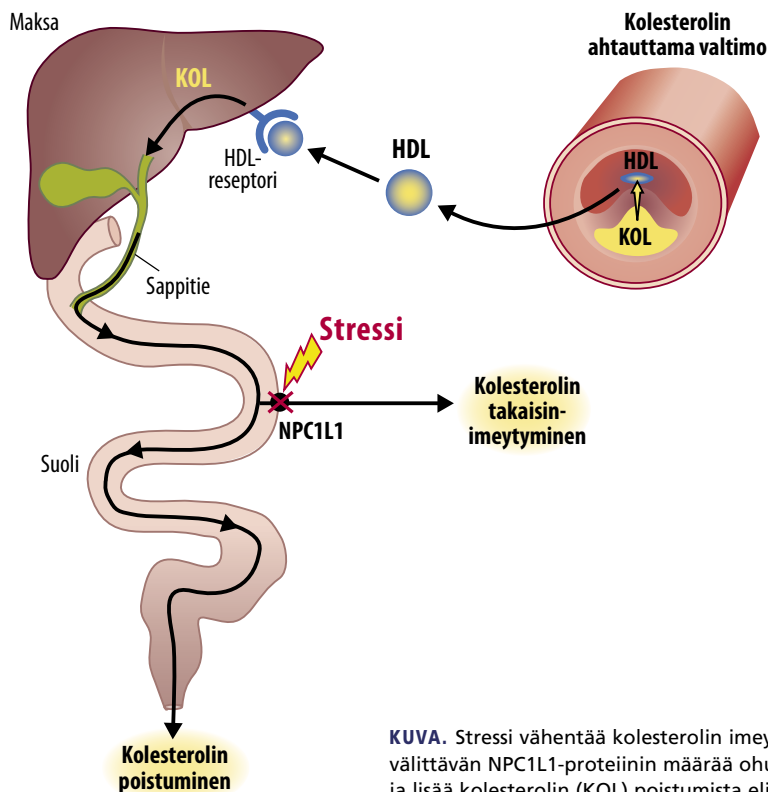


Kliininen tutkimus

Stressi voi vaikuttaa sepelvaltimotautiin suoliston kautta

Psyykkisen stressin tiedetään lisäävän sydän- ja verisuonitaudeista johtuvia kuolemia sekä laukaisevan sairaalahoitoa vaativia äkillisiä sydän-tapahtumia. Stressin osuus sepelvaltimotautia aiheuttavan ateroskleroosin synnyssä ja etenemisessä on toistaiseksi epäselvä. Uutta tietoa aiheeseen tuo pian ilmestyvä kokeellinen eläintutkimus, jossa osoitetaan stressin lisäävän ateroskleroosilta suojaavaa kolesterolin käänteistä kuljetusta.

Kolesterolin käänteinen kuljetus suuntautuu perifeerisistä kudoksista maksaan ja suolistoon. Siten se vähentää kolesterolin kertymistä valtimoiden makrofageihin. Erialaisten sisäisten ja ulkoisten tekijöiden vaikutusta tähän prosessiin voidaan tutkia hiirimallilla, jossa seurataan radioaktiivisesti merkityn kolesterolin kulkeutumista hiiren vatsaonteloon ruiskutetuista makrofageista suolistoon ja ulosteeseen.



KUVA. Stressi vähentää kolesterolin imeytymistä välittävän NPC1L1-proteiinin määrää ohutsuolessa ja lisää kolesterolin (KOL) poistumista elimistöstä.

2283

Tutkimuksessa naarashiiriä altistettiin stressille sulkemalla eläimet liikkumisen estävään kammioon vähintään kolmen tunnin ajaksi. Altistuksen päätteeksi mitattiin hiirien stressihormoniarvot. Lisäksi analysoitiin kolesterolin kulkeutuminen vereen, maksaan, suolistoon ja ulosteeseen.

Yleensä ohutsuoleen päätyessään suurin osa maksasta ja verenkierrosta peräisin olevasta kolesterolista imeytyy takaisin verenkiertoon ja vain pieni osa poistuu kokonaan elimistöstä ulosteen mukana. Tutkimuksessa lyhytkestoinen stressialtistus heikensi kolesterolin takaisinimeytymistä vähentämällä tärkeimmän kolesterolin imeytymistä säätelevän molekyylin eli NPC1L1-proteiinin (Niemann-Pick C1 Like 1) määrää hiiren ohutsuolessa (KUVA). Mekanismi välittyi stressin aiheuttaman lisääntyneen glukokortikoidierityksen kautta, mikä puolestaan lisäsi NPC1L1:tä negatiivisesti säätelevän peroksisomiproliferaattorin aktivoiman reseptori alfan (PPAR α) ilmentymistä. Kyseinen molekyyli osallistuu rasva-aineenvaihdunnan ja energiatasapainon säätelyyn, ja sen aktivoituminen stressialtistuksessa liittyy muun muassa rasvahappojen lisääntymiseen hyödyntämiseen energianlähteenä.

Stressistä aiheutuva kolesterolin takaisinimeytymisen väheneminen ja siitä seuraava kolesterolin käänteisen kuljetuksen lisääntyminen ovat ateroskleroosin kannalta myönteisiä muutoksia. Näiden muutosten tulisi olla pitkäaikaisia, sillä ateroskleroosi ja sen seurauksena kehittyvä iskeeminen sydäntauti ovat elämänmittaisia tautiprosesseja. Ihmiselimistöllä on kyky sopeutua jatkuvaan stressiin, jolloin havaittu suotuisa vaikutus saattaa vaimentua tai hävitä kokonaan. Nyt havaittu uusi yhteys stressin ja kolesteroliaineenvaihdunnan välillä kannustaa tutkimaan mahdollisuuksia hyödyntää stressihormonianalogeja kolesterolin imeytymisen estossa. ■

¹Wihurin tutkimuslaitos, Helsinki; ²Departament de Bioquímica, IIB Sant Pau-CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas-Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Helsinki; ⁴Department of Physiology and Immunology, School of Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Department of Animal and Avian Sciences, University of Maryland College, USA