



## مقاله مروری

## نقش استاتین‌ها در بیماری آلزایمر

الهام هادی پور<sup>۱</sup>، زهرا طیرانی نجاران<sup>۲</sup>، مسعود فریدونی<sup>\*</sup>

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد
۲. مرکز تحقیقات سم شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

پذیرش: ۲۳ اسفند ۹۶

دریافت: ۱۰ دی ۹۶

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری آلزایمر یک اختلال پیشرونده ای اضمحلال عصبی می باشد که توسط چندین اختلال شناختی از جمله ناتوانی در اجرای فعالیت های روزمره ای زندگی و تغییرات خلق و خو مشخص می شود. مطالعات گسترده نشان می دهد که کلسترول زیاد یک عامل خطرناک در آسیب ناشی از بیماری آلزایمر می باشد. مطالعات تحقیقاتی بالینی و مولکولی زیستی بیانگر این است که استاتین ها به عنوان داروهای کاهنده ای کلسترول می توانند سبب کاهش علائم بیماری آلزایمر شوند. نقش کلسترول در فرایند تولید و رسوب آمیلوئید بتا براساس نتایج مطالعات علمی در طی دو دهه گذشته قابل ملاحظه می باشد. واضح است که نقش محافظتی استاتین ها در محدود کردن آسیب ناشی از آمیلوئید بتا از طریق درمان های کاهنده ای کلسترول اعمال می شود. بعلاوه استاتین ها، مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک آلفا سکرتاز را در فرایند اثر بر پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا به راه می اندازند و دامبریزه شدن بتا سکرتاز را نیز مهار می کنند و به این ترتیب آسیب ناشی از بتا آمیلوئید را کاهش می دهند. استاتین ها، آسیب های ناشی از تجمع آمیلوئید بتا بر سلول های عصبی را از طریق اثرات آنتی اکسیدان- ضدآرتواسکلروز و ضد آپوپتوزی کاهش می دهند. همچنین یافته ها نشان می دهند که کاربرد استاتین ها در میانسالی ممکن است در سال های بعد با تغییردادن عوامل خطرناک ژنتیکی و غیر ژنتیکی آلزایمر از بروز آن جلوگیری کند. یافته ها و نتیجه گیری: با توجه به شواهد کنونی استاتین ها در کند کردن روند بیماری آلزایمر نقش مهمی داشته و انجام مطالعات بالینی تکمیلی در این مورد ضروری است.

واژه‌های کلیدی: استاتین، بیماری آلزایمر، پروتئین بتا آمیلوئید

## گربیان هستند [۲]. در کشورهای صنعتی، بیماری آلزایمر با یک

## مقدمه

رونده شدار دهنده در حال افزایش است [۱]. از نظر بالینی آلزایمر یک بیماری تخریب نورونی است که به صورت ازدست دادن پیش رونده ای توانایی حافظه و ادرارک، کاهش در مهارت های زبانی، تغییرات رفتاری، اختلال در عملکرد شناختی و فراموشی تشخیص داده می شود و این زوال حافظه در عملکرد روزانه و زندگی فرد تاثیر گذار می باشد [۱، ۲]. انتظار می رود که شیوع این بیماری در قرن حاضر به صورت قابل ملاحظه ای افزایش یابد. پژوهه های آماری نشان می دهد که احتمالاً تعداد افراد مبتلا به این بیماری تا سال

بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین بیماری های تحلیل برنده اعصاب در دوران پیری بوده [۱] و یکی از دلایل مرگ در آمریکا بعد از انواع سرطان ها و بیماریهای قلبی عروقی است. امروزه در حدود پنج میلیون نفر در ایالات متحده و بیش از سی میلیون نفر در سراسر جهان با این بیماری دست به

fereidoni@um.ac.ir

<http://ijpp.phypa.ir>

ijpp@phypa.ir

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی مجله:

تعديل کنند. این فرایندها شامل اثر بر روی میزان استرس oxidative و nitrosative (گونه‌های اکسیژن و نیتروژن آزاد) که با همکاری یکدیگر منجر به آسیب سلولی می‌شوند) می‌باشد [۴].

در این مقاله نقش استاتین‌ها بر روی آسیب ناشی از تجمع آمیلوئید بتا مرور می‌شود. سازوکارهای محافظت عصبی استاتین‌ها بر روی آسیب ناشی از آمیلوئید بتا اساساً از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های بتا و گاما سکرتاز و اثرات غیر لپیدی از جمله فعالیت‌های آنتی اکسیدان- ضدالتهاب- ضدآترواسکلروز و ضدآپوپتوزی پیشنهاد شده است [۴].

### تعريفی از استاتین و انواع آن

مهارکننده‌های HMG-COA ردوکتاز-3 (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase) استاتین‌ها در نظر گرفته می‌شوند و به صورت گستردۀ در درمان دیس‌لیپیدمی (Dyslipidemia) یا چربی‌پریشی (HDL گونه اختلال در سطح سرمی چربی‌ها شامل افزایش یا کاهش غیرطبیعی) بکار می‌روند. در سال‌های اخیر اثرات استاتین‌ها در مغز بر روی اختلالات شناختی و عصب شناسی مانند مالتیپل اسکلروز توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۵]. استاتین‌ها یک ردۀ از داروهای شامل Lipitor (atorvastatin), Crestor (rosuvastatin), Zocor (simvastatin), Pravachol (pravastatin), Lescol (fluvastatin), Vytorin (simvastatin, ezetimibe), mevastatin می‌باشند [۴].

### تاریخچه‌ای از استاتین و نحوه‌ی عملکرد آن

استاتین اولیه compactin نامیده شد که در میکرووارگانیسم‌ها توسط تیم تحقیقاتی دکتر Akira Endo در سال ۱۹۷۲ کشف و جداسازی شد [۵]. عملکرد اصلی استاتین‌ها کاهش کلسترول توسط مهار رقابتی و برگشت پذیر آنزیم HMG-COA ردوکتاز در مرحله‌ی HMG-COA rate-limiting تولید زیستی کلسترول است. HMG-COA ردوکتاز تبدیل HMG-COA به L-mevalonate و کوانزیم A را از طریق یک مرحله‌ی داستیله شدن کاتالیز می‌کند (شکل ۱). همه‌ی استاتین‌ها به صورت رقابتی به ناحیه‌ی کاتالیتیک HMG-COA ردوکتاز متصل شده و با ایجاد یک مانع استری از دسترسی HMG-COA به مکان فعال

۲۰۵۰ سه برابر شود. از نظر اقتصادی، بیماری آرایمیر مشکلی بزرگ در سلامت عمومی به شمار می‌رود. در حقیقت هزینه‌ی مراقبت از بیماران آرایمیر بالای ۱۱۰ میلیارد دلار در سال در ابتدای سال ۱۹۹۰ در ایالات متحده بوده و میانگین هزینه‌ی سالانه هر بیمار چیزی در حدود ۴۵۰۰۰ دلار می‌باشد [۲]. بنابراین شناخت مکانیزم‌های ویژه و بیوشیمیابی که مرتبط به دوره‌ی قبل از شروع علائم است، ضروری به نظر می‌رسد [۱].

شاخصه‌های اصلی این بیماری شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱) تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی مشکل از رسوب بی‌شکل پروتئین آمیلوئیدی بتا (A $\beta$ ) در خارج سلول که از پروتئولیز پروتئین پیش‌ساز بتا آمیلوئید
- ۲) رشته‌های در هم تنیده‌ی داخل نورونی مشکل از رشته‌های حاوی فرم فسفویله‌ی پروتئین میکروتوبولی تائو (Tau)

[۳].

آمیلوئید بتا گونه فعال اکسیژن (ROS) و گونه‌های فعال نیتروژن (RNS) reactive oxygen species و reactive nitrogen species سلولی وابسته به کلسیم، آسیب تنفس سلولی و تغییر در شکل گیری سیناپس مرتبط به یادگیری و حافظه نقش دارد [۱]. از آنجاییکه که کلسترول زیاد در شکل گیری پلاک‌های آمیلوئید در بیماری آرایمیر نقش دارد، در مطالعات زیادی نشان داده شده که کاربرد عوامل کاهنده‌ی کلسترول از جمله استاتین‌ها می‌تواند در مقابله با این بیماری اثر حفاظتی داشته باشد [۲].

استاتین‌ها یا مهارکننده‌های کوانزیم ۳ هیدروکسی-۳-متیل گلوتاریل ردوکتاز (HMG-COA ردوکتاز) یک ردۀ از داروهای کاهنده‌ی سطح کلسترول هستند. معلوم شده که افزایش میزان کلسترول با بیماری‌های زیادی از جمله بیماریهای قلبی عروقی و بیماریهای تحلیل برندۀ اعصاب در ارتباط است. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که استاتین‌ها آسیب شناختی را بهبود بخشیده و از تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و رشته‌های در هم تنیده‌ی داخل نورونی از طریق چندین سازوکار مولکولی-زیستی از جمله آنتی اکسیدان- ضدالتهاب- ضدآترواسکلروز و ضدآپوپتوزی جلوگیری می‌کنند. استاتین‌ها می‌توانند چندین مسیر سلولی را به صورت مستقل از توانایی شان در مهار HMG-COA ردوکتاز

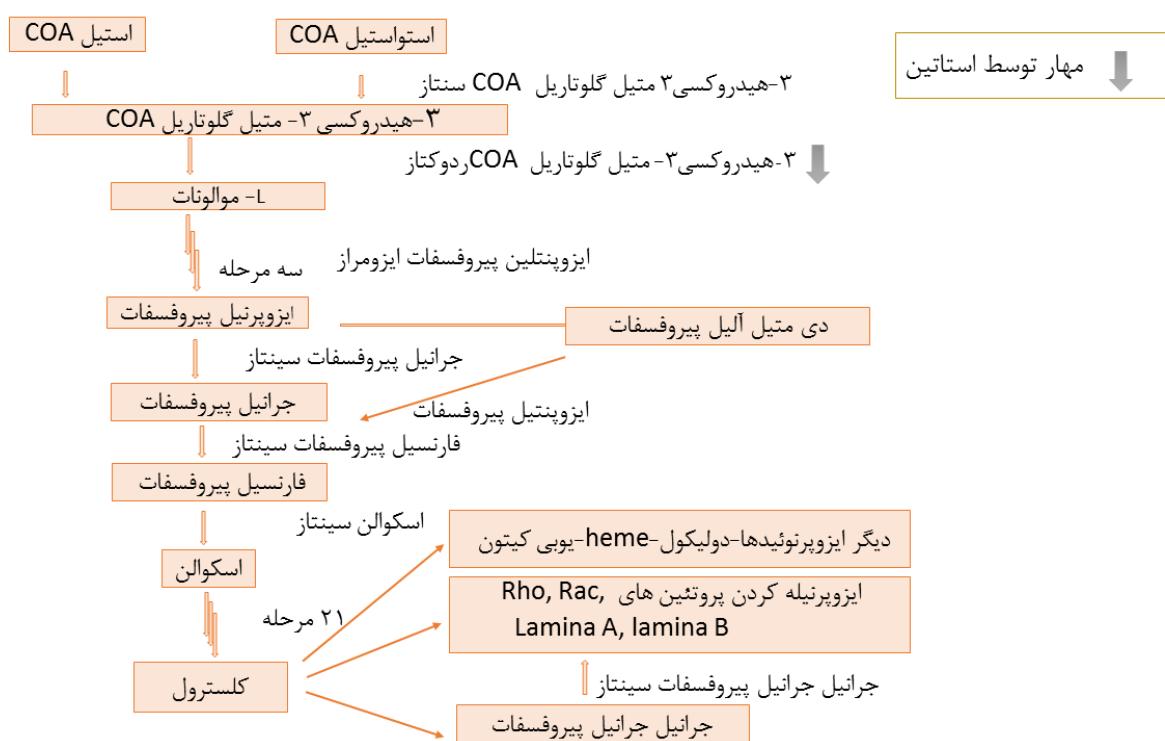
### فارماکوکیнетیک استاتین‌ها

به محض مصرف خوراکی همه‌ی استاتین‌ها از طریق روده جذب می‌شوند و تحت تاثیر گذر اول کبدی قرار می‌گیرند و زیست‌پذیری سیستمیک به  $\%50 - \%55$  کاهش می‌یابد. بسیاری از استاتین‌ها به صورت بتا هیدروکسی اسید به کاربرده می‌شوند به جز lovastatin, simvastatin که به صورت پیش دارو هستند و به متاپولیسم کبدی برای تبدیل به حالت بتا هیدروکسی اسید فالاشان نیاز دارند. در گردش سیستمیک استاتین‌ها می‌توانند به آلبومین متصل شوند و همچنین به صورت قابل ملاحظه‌ای از نظر نیمه عمر و حجم توزیع متفاوت هستند. مسیر متاپولسیم بسیاری از استاتین‌ها از طریق سیتوکروم (CYP) P450 می‌باشد.

استاتین‌ها از طریق atorvastatin, lovastatin, simvastatin ایزوفرم CYP3A4 متاپولیزه می‌شوند و fluvastatin از طریق ایزوفرم CYP2C9 متاپولیزه می‌شود. در مقابل pravastatin متاپولیزه شده و بیش از  $\%90$  از متاپولیز rosuvastatin از طریق دفع صفرایی است [۶].

جلوگیری می‌نمایند. بعلاوه استاتین‌ها از تولید کلسترول درون زاد جلوگیری می‌کنند [۶]. نتیجه‌ی این کاهش در هپاتوسیت‌ها، تحریک تنظیم افزایشی در بیان گیرنده LDL می‌باشد که سبب تقویت بازجذب LDL و پیش سازهای LDL از گردش سیستمیک می‌شود [۶].

پروتئین‌های اتصال یابنده به واحد تنظیمی استروول Sterol Regulatory Element Binding (SREBP) Protein تغییر در سطح کلسترول را حس می‌کنند و متعاقب آن منجر به افزایش در بیان گیرنده‌های LDL برای بازجذب کلسترول LDL از سرم برای جبران کاهش کلسترول سلولی می‌شوند. در نتیجه نسبت قابل توجهی از استاتین‌ها کاهنده کلسترول، به صورت غیر مستقیم منجر به پاکسازی از پلاسما می‌شوند. سازوکارهای ثانویه استاتین‌شامل، مهار ساخت آپولیپوپروتئین B100 و کاهش ساخت و ترشح لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید است [۶]. علی‌رغم داشتن مکانیزم فعالیت مشابه و اثرات رقابتی بر رهوی انواع کلسترول، استاتین‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: نوع یک که استاتین‌های مشتق از قارچ شامل lovastatin, pravastatin, simvastatin و نوع دو که استاتین‌های صنعتی و شامل fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, (rosuvastatin, pitavastatin می‌باشند [۶].



شکل ۱- مهار سنتز کلسترول توسط استاتین‌ها.

ممکن است سازوکار دیگری برای نفوذ به مغز باشد. صرف نظر از انتقال دهنده‌های ویژه، استاتین‌ها در مقادیر متفاوت در مغز تجمع می‌یابند و غلظت آنها درون مغز براساس حالات‌های متفاوت‌شان در چربی است. همچنین تفاوت‌های ساختاری گسترده در استاتین‌ها منجر به تفاوت در تمایل طبیعی شان برای بازجذب توسط حامل به درون مغز شده است [۶].

### نقش استاتین بر روی قوای شناختی

با افزایش شواهد مطالعات همه گیر شناسی به نظر می‌رسد که استاتین‌ها در بهبودی شرایط اضمحلال عصبی از جمله دمانس عروقی و بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون نقش داشته باشند. چندین مطالعه گسترده یافته‌های متناقضی را نشان می‌دهند. همانطور که پیش از این اشاره شد دلیل این تناقض ناشی از تفاوت‌های فارماکوکنیتیک بین استاتین‌ها در مغز است و مولکول‌های استاتین‌ها به کار برده شده در تحقیقات درجات متفاوتی از اثرات شناختی را ایجاد می‌کنند [۶].

### نقش استاتین بر روی بیماری آلزایمر

اثرات استاتین‌ها هم در جلوگیری و هم در درمان بیماری‌های اضمحلال عصبی از جمله آلزایمر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. آلزایمر شکل مزمن و غیر قابل برگشت زوال عقلی است که به صورت از دست دادن پیشرونده‌ی حافظه و کاهش شناخت مشخص می‌شود. آسیب شناسی بافتی بیماری آلزایمر توسط تحلیل بافت، از دست دادن سیناپس به طور قابل ملاحظه در قشرهای های فرونتال و تمپورال مغز معلوم شده است. علاوه بر این خصوصیات ساختاری، رشته های نوروفیبریلی درون سلولی و پلاک‌های آمیلوبید خارج سلولی به صورت متداول در سراسر پارانشیم مغز دیده می‌شوند [۶]. اولین گزارش‌ها درباره‌ی توانایی درمانی استاتین‌ها بر روی آلزایمر توسط جیک و همکاران و ولوزین و همکاران در سال ۲۰۰۰ صورت گرفت و نشان داده شد که استفاده از استاتین‌با ۷۰٪ کاهش در بروز آلزایمر همراه است. اکثريت اين یافته‌ها نشان می‌دهند که تیمار با استاتین‌در بیماران بدون آسیب شناختی و در قبل از سن پیری نقش محافظتی در برابر شروع آلزایمر دارد [۷].

### فعالیت استاتین‌ها در سیستم اعصاب مرکزی اثرات استاتین‌ها بر روی کلسترون مغز

کلسترون در بسیاری از بخش‌های مغز افراد بالغ از نظر متابولیکی بی اثر است. سنتز کلسترون به میزان زیاد در دوره‌ی فعالیت میلینه شدن در مراحل اولیه‌ی تکوین عصبی از طریق الیگومندروسیت‌های فعال روحی می‌دهد. میزان سنتز کلسترون بعد از اتمام میلین سازی کاهش می‌یابد اگرچه به میزان کمی به سنتز در مغز بزرگسالان ادامه می‌دهد. اثرات استاتین‌ها بر روی میزان کلسترون مغز کمتر شناخته شده است. مغز به کلسترون گردش خون سیستمیک در دوره بزرگسالی و ظرفیت ذاتی مغز برای سنتز کلسترون تکیه ندارد. بنابراین کاهش در غلظت کلسترون پلاسمایی به دنبال درمان با استاتین‌غیر محتمل است. برخلاف کلسترون پلاسمایی که دارای نیمه عمری در حدود تنها چند روز است، کلسترون مغز دارای نیمه عمری در حدود شش ماه تا پنج سال است. (S)-۲۴ هیدروکسی کلسترون در مطالعات زیادی به عنوان نشانه‌ی گردش کلسترون مغز استفاده شده است. به دنبال مصرف مزمن (S)-هیدروکسی کلسترون دیده شده است که موازی با کاهش زدون کلسترون در مغز به عنوان نتیجه‌ی درمان طولانی مدت با استاتین‌می باشد و به نظر می‌رسد که استاتین ممکن است یک اثر homeostasis (هم ایستایی) بر کلسترون مغز داشته باشد [۶].

### نحوه‌ی نفوذ استاتین‌ها به مغز

پرسش کلیدی درباره اینکه چطور ترکیبات استاتین در توانایی شان برای نفوذ به مغز به صورت متفاوتی عمل می‌کنند زمانی آشکار می‌شود که اثرات نوروکلوزیک استاتین‌ها در نظر گرفته شود. در حالیکه استاتین‌های چربی دوست مانند atorvastatin, lovastatin, fluvastatin, pitavastatin، (simvastatin) قادر به عبور از سدخونی مغزی به صورت غیر فعال هستند، مطالعات بروند تن و درون تن پیشنهاد می‌دهد که استاتین‌های چربی دوست همچنین قادر به نفوذ به پارانشیم مغزی می‌باشند. استاتین‌های که حلالیت پایینی در چربی دارند مانند pravastatin، rosuvastatin، سوبستراتی ای برای پلی پپتیدهای انتقال دهنده‌ی آنیونی هستند. همچنین انتقال دهنده‌های مونوکربوکسی اسید در سدخونی مغزی

آنزیم آلفا سکرتاز ( $\alpha$ -AAP) را تولید می‌کند و مانع از تولید آمیلوئید بتا می‌شود. داده‌ها نشان می‌دهند که استاتین‌ها ممکن است فعالیت آلفا سکرتاز را از طریق تغییر دادن خاصیت‌های بیوشیمیایی غشای پلاسمایی یا تعديل کردن عملکرد پروتئین کینازهای ناشناخته تقویت کنند [۴].

## نقش استاتین‌ها در محدودسازی مسیر آمیلوئیدوژنیک

در چندین مطالعه نشان داده شده که استاتین‌ها مسیر آمیلوئیدوژنیک را از طریق مهار دایمیریزه کردن آنزیم بتا سکرتاز محدود می‌کنند [۴]. در تحقیقی در سال ۲۰۱۰ توسط مورفی و همکاران دیده شده که کاربرد Atrovastatin ممکن است برای مغز در حال پیری از طریق کاهش دادن پروتئین بتا سکرتاز مفید باشد. به این صورت که میزان پروتئین (BACE1) Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 و فعالیت اش کاهش می‌باید و این حالت منجر به کاهش کلسترول مغز می‌شود [۶].

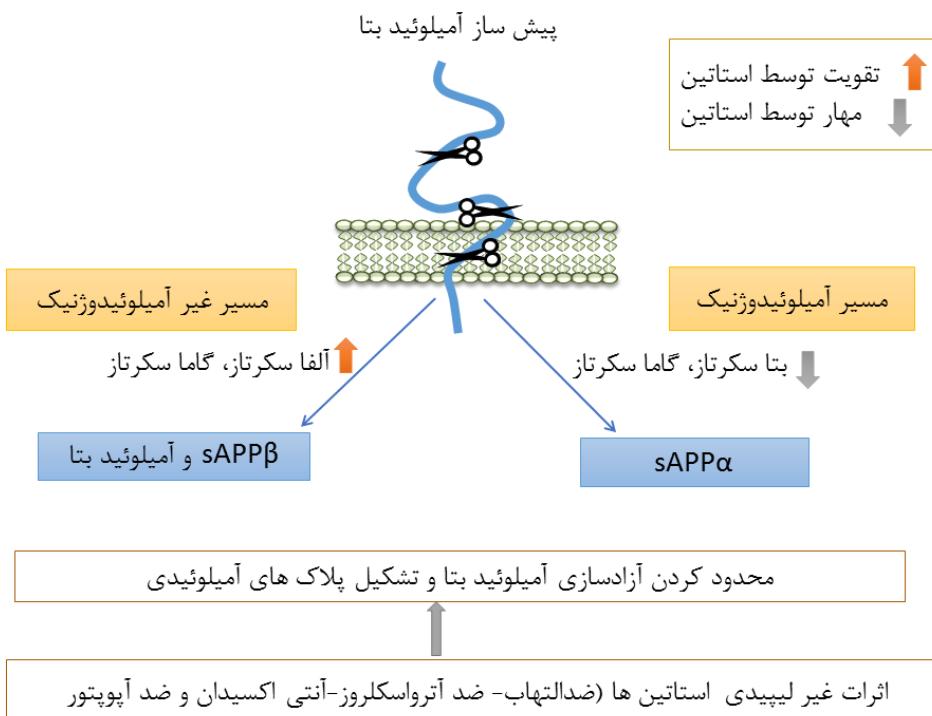
## اثرات غیر لبییدی استاتین‌ها بر روی آسیب ناشی از آمیلوئید بتا

اثرات غیرلبییدی استاتین‌ها بر نقش محافظت عصب دلالت دارد که استاتین‌ها آسیب ناشی از بیماری آلزایمر را از طریق اثرات ضدالتهاب - فعالیت‌های آنتی آترواسکلروز - آنتی اکسیدان و ضد آپوپتوزی آن تضعیف می‌کنند [۴]. استاتین‌به صورت ویژه بیان ایترلوکین ۱ بتا و نیتریک اکساید سینتاز القایی (iNOS) و تولید نیتریک اکساید توسط میکروگلیا و مونوسیت‌ها را مهار می‌کنند. کاربرد استاتین‌همچنین به صورت چشمگیری تولید سوپر اکساید و فعال شدن NADPH oxidase Ras-related C3 botulinum toxin 1rac1 وابسته به آپولیپوپروتئین E در آسیب ناشی از بیماری آلزایمر نقش دارد و مهار کردن ترشح آپولیپوپروتئین E توسط استاتین‌ها می‌تواند تولید آمیلوئید بتا و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی را مهار کند [۴].

**آیا استاتین‌ها می‌توانند از عوامل موثر در محدود کردن آسیب ناشی از آمیلوئید بتا در مغز باشند؟**  
مشخصه‌ی اصلی بیماری آلزایمر پلاک‌های آمیلوئید بتا و رشته‌های نوروفیبریلی درون سلولی می‌باشد. آسیب بیماری آلزایمر توسط تولید و تجمع آمیلوئید بتا تحریک می‌شود. پردازش تغییر یافته پروتئین آمیلوئید از پیش سازش APP عامل اصلی آسیب بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود [۸]. یک پروتئین عبوری از غشا در نورون است که عضوی از خانواده‌ی پروتئین amyloid precursor-like proteins (APLP1, APLP2) در پستانداران است. APP می‌تواند توسط آنزیم‌های  $\alpha$ -سکرتاز،  $\beta$ -سکرتاز پروتولیز شود که منجر به تولید پروتئین‌های بتا آمیلوئید غیر آمیلوئیدوژنیک و آمیلوئیدوژنیک شود [۸]. دلیل شکسته شدن متناسب APP که منجر به تولید آمیلوئید بتا در پیری می‌شود می‌تواند استیله شدن بیش از حد وابسته به سن زن آنزیم آلفا سکرتاز باشد که پردازش غیر آمیلوئیدوژنیک APP را کاهش می‌دهد و در حالیکه یک افزایش در آنزیم بتا سکرتاز در بافت مغزی در شروع آلزایمر دیده می‌شود و منجر به افزایش پردازش مسیر آمیلوئیدوژنیک می‌شود [۸]. از آنجاییکه بین متابولیسم کلسترول و بیماری آلزایمر ارتباط وجود دارد و مطالعات بیشماری نقش کلسترول در فرایند تولید و رسوب آمیلوئید بتا را نشان می‌دهند، بنابراین استاتین‌ها نقش مهم از طریق کاهش کلسترول به عنوان عامل تغییر دهنده بیماری دارد. مکانیزم‌های اصلی شامل افزایش فعالیت آنزیم آلفا سکرتاز و کاهش فعالیت بتا و گاما سکرتاز و اثرات غیر لبییدی از جمله اثرات ضدالتهاب - فعالیت‌های آنتی آترواسکلروز - آنتی اکسیدان و ضد آپوپتوزی دارد (شکل ۲) [۴].

## نحوه‌ی راه اندازی مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک آلفا سکرتاز توسط استاتین‌ها

نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهد که تیمار با استاتین مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک را برای پردازش پروتئین آمیلوئید بتا به پیش می‌برد. در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک



شکل ۲- مهار آسیب ناشی از آمیلوئید بتا توسط استاتین ها.

### فشارخون زیاد، آلزایمر و استاتین ها

فشارخون زیاد در میانسالی عاملی خطرناک برای آلزایمر است. توسط مطالعات بالینی نشان داده شده که درمان برای کاهش فشارخون می تواند خطر آلزایمر یا زوال عقلی را کم نماید. اثرات استاتین ها بر روی فشارخون زیاد به صورت مستقل از میزان کلسترول روی می دهد. این موضوع مداخله ای اثرات pleiotropic (استاتین ها به صورت همزمان دارای بیش از یک فایده هستند) در مقابله با التهاب سیستمیک القایی از افزایش فشارخون و هجوم اکسیداتیو از طریق تنظیم مسیر ایزوپرنوئید را پیشنهاد می کند [۵].

### دیابت، آلزایمر و استاتین ها

دیابت خطر بیماری آلزایمر را افزایش می دهد. به نظر می رسد به صورت جالب توجهی دیابت در میانسالی پیری مغز از جمله تحلیل هیپوکمپ و کاهش شناخت را افزایش می دهد و درمان با استاتین می تواند خطر ابتلا به بیماری سرخرگ کرونر (AGE) Advanced Glycation End Glycation ایک حد واسطه پراهمیت در فرایندهای اکسیداسیون و التهاب به شمار می رود و به نظر می رسد که

### عوامل غیر ژنتیکی آلزایمر و استاتین ها

عوامل خطرناک غیر ژنتیکی برای آلزایمر شامل سن، جنس، فعالیت فیزیکی، چاقی، افزایش فشار خون میانسالی و دیابت نوع یک است. نشان داده شده که میزان شیوع آلزایمر در زنان نسبت به مردان ۱/۵۶ می باشد. در مقایسه با مردان، زنان با دریافت استاتین کمتر در معرض مرگ و میر و حمله ناگهانی هستند. این مطالعات بالینی نشان می دهند که استاتین ها ممکن به صورت وابسته به جنس بر روی آلزایمر اثر بگذارند [۵].

### چاقی، آلزایمر و استاتین ها

چاقی خطر آلزایمر را افزایش می دهد. همچنین مشاهده شده که چاقی در میانسالی با افزایش برخی از نقص های شناختی مرتبط است. استاتین ها ممکن است فوایدی بر روی چاقی از طریق افزایش تجزیه چندین لیپید علاوه بر آپولیپوپروتئین B100 که یک بازیگر کلیدی در چاقی است، داشته باشند. تنظیم  $\alpha$ -Peroxisome proliferator-activated receptor رسد در فواید استاتین ها پراهمیت باشد [۵].

درمان با استاتین‌برای مهار سنتز کلسترول و تجمع آن در مغز، یک درمان موثر برای توقف و کند کردن فرایند اضطرابی عصبی می‌باشد [۴]. آپولیپوپروتئین E (APOE) نقشی مهم در متابولیسم کلسترول دارد و یک عامل خطر ژنتیکی برای بیماری آزمایم است. آلل آپولیپوپروتئین 4 (E4) تجمع پلاک‌های پیری در بیماران آزمایم را افزایش می‌دهد. در افراد با عملکرد شناختی طبیعی، APOE از کبد ترشح شده و متابولیسم سیستمیک کلسترول را تنظیم می‌کند و با دیس‌لیپیدمی و آترواسکروز مرتبط است. در حاملین آپولیپوپروتئین 4 (E4) میزان LDL کلسترول پلاسما در حدود ۱۰٪ بالاتر است که ناشی از تفاوت در توزیع آپولیپوپروتئین در ذرات حاوی کلسترول-لیپید و متابولیسم میزان کلسترول پلاسما در حاملین E می‌باشد. بنابراین افزایش میزان کلسترول پلاسما در حاملین آپولیپوپروتئین 4 (E4) ممکن است یک هدف برای پیشگیری آزمایم باشد. آپولیپوپروتئین E نقش مهمی را در عملکرد مغز از طریق انتقال لیپید به صورت ذرات شبه HDL بازی می‌کند. نشان داده شده که درمان با استاتین پروتئین ۱ (low density lipoprotein receptor-related protein 1) یک گیرنده آپولیپوپروتئین E است که در غشای پلاسمایی سلول‌های در گیر در فرایند اندوسيتوز وابسته به گیرنده وجود دارد) که منجر به پاکسازی آمیلوئید بتا می‌شود را افزایش می‌دهد. به صورت جالب توجهی کاهش خطر بیماری آزمایم توسط استاتین‌ها در افراد با آلل آپولیپوپروتئین 4 (E4) مشاهده شده است. از طرف دیگر حاملین آپولیپوپروتئین 4 (E4) به نظر می‌رسد به استاتین‌در تنظیم لیپید‌ها کمتر پاسخ می‌دهند. بنابراین پیشنهاد شده است که نقش احتمالی استاتین‌ها بر روی آمیلوئید از طریق تعديل مسیر آپولیپوپروتئین E-کلسترول می‌باشد [۵].

### اثرات استاتین‌ها بر استرس اکسیداتیو-استرس التهابی

تصور می‌شود استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به پیشرفت آزمایم شوند. چندین مطالعه نشان می‌دهد که با یک مکانیزم وابسته به ایزوپرینوئید، استاتین‌ها در اثرات ضدالتهاب و آنتی اکسیدان دخیل هستند. گونه‌های آزاد اکسیژن از طریق تنظیم NADPH توسع استاتین‌ها تنظیم می‌شوند [۱۰]. در واقع نشان داده شده است که استاتین‌ها مستقل از

احتمالاً استاتین‌ها در فعالیت تنظیم گیرنده برای محصولات پایانی گلیکولیزه در گیر باشد [۵]. گیرنده advanced glycation end products (AGE) receptor for نقش بسیار مهمی در پیشرفت بیماری‌های آترواسکلروز و عوارض ناشی از دیابت و بیماری آزمایم دارد. پیتید‌های آمیلوئید بتا لیگاند‌هایی برای گیرنده RAGE هستند. در مقابل فرم‌های محلول RAGE به عنوان لیگاند هایی برای گیرنده RAGE از اختلالات ناشی از این گیرنده جلوگیری می‌کنند. استاتین‌ها به عنوان عوامل پایین آورنده کلسترول میزان فرم‌های محلول RAGE را افزایش می‌دهند. گزارش شده که درمان با استاتین مسیر AGE/RAGE طریق کاهش مقدار سرمی AGE و پایین آوردن بیان مهار می‌کند. از آنجایی که ارتباطی بین دیابت ملیتوس نوع دو و بیماری آزمایم وجود دارد نشان داده شده که استاتین‌ها با القای فعال سازی ADAM10 (که با بریدن APP از تشکیل آمیلوئید بتا جلوگیری می‌کند) با کاهش میزان آمیلوئید بتا و تضعیف انتقال آن به درون مغز در درمان بیماری آزمایم موثر است [۵].

### مکانیزم‌های فعالیت استاتین‌ها اثرات استاتین‌بر روی میزان کلسترول

ارتباط بین آزمایم و سطح کلسترول در طی چند دهه اخیر رشد یافته است و مطالعات جمعیتی از این دیدگاه که افزایش کلسترول در میان سالی منجر به افزایش خطر بیماری آزمایم در سنین پیری می‌شود حمایت می‌کند. داروهای کاهنده کلسترول در کنار استاتین تولید آمیلوئید بتا را کاهش می‌دهد در حالیکه کلسترول به تنهایی تولید آمیلوئید بتا را در محیط کشت سلولی و مدل‌های حیوانی افزایش می‌دهد [۵]. به دنبال گزارشات ناشی از سوء مصرف استاتین‌ها سازمان غذا و دارو درباره ای اثرات سوء مصرف استاتین‌ها بر روی حافظه هشدار داده است. چندین ژن در متابولیسم کلسترول یا انتقال آن به عنوان ژن‌های مستعد آزمایم از جمله آپولیپوپروتئین E (Apolipoprotein -ApoJ) و ATP-binding cassette subfamily member 7 (sortilin) گیرنده مرتبط به sortilin اند. بعلاوه پلی مورفیسم (چند شکلی) در آپولیپوپروتئین E و پروتئین‌های دیگری که در متابولیسم کلسترول دخیل اند عوامل خطر برای بیماری آزمایم به شمار می‌روند. بنابراین

آمیلوئید بتا بازی می‌کنند. به ویژه LRP1 در پاکسازی آمیلوئید بتا توسط رگ‌های خونی مغز مداخله دارند [۱۲]. نشان داده شده که استاتین‌ها پاکسازی آمیلوئید بتا را از طریق تنظیم افزایشی در آنزیم تجزیه کننده‌ی انسولین که یک آنزیم تجزیه کننده‌ی آمیلوئید بتا در محیط برون تن است، افزایش می‌دهند [۱۳]. همچنین استاتین‌می تواند تولید آمیلوئید بتا را تنظیم کند. مکانیزم‌های احتمالی شامل تنظیم آنزیم‌های آلفا-بتا-گاما سکرتاز، APP-Trafficking APP-CTFs (بخش انتهایی کربنی پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا) است که یک مکانیزم وابسته به ایزوپرتوئید یا وابسته به کلستروول می‌باشد [۵].

### متابولیسم پروتئین تاو و استاتین‌ها

وقتی که پروتئین تاو در نورون‌ها هیپرفسفیریله می‌شود، ساختار‌های فیلامنتی را تشکیل می‌دهد. دیگر هدف کلیدی در بیماری آلزایمر کاهش تشکیل رشته‌های نورووفیریلی درون سلولی است، شدت نقص عصبی و زوال عقلی با تجمع رشته‌های نورووفیریلی علی رغم پلاک‌های آمیلوئید پیری آمیلوئید بتا نیز مرتبط است [۳]. گزارش شده که استاتین‌ها در نمونه‌های طبیعی از نظر عملکردهای شناختی، باعث کاهش چشمگیری در تشکیل رشته‌های نورووفیریلی درون سلولی به نسبت پلاک‌های آمیلوئید بتا می‌شوند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که استاتین‌می تواند از تجمع پروتئین تاو بسیار بیشتر از تجمع آمیلوئید بتا جلوگیری کند. علاوه بر استرس‌های آکسیداتیو و التهاب به نظر می‌رسد. متابولیسم آسیب دیده‌ی کلستروول در هیپرفسفیریله کردن پروتئین تاو دخیل باشد. بنابراین دوز بهینه‌ای از استاتین‌از هیپرفسفیریله شدن پروتئین تاو و تجمع رشته‌های نورووفیریلی درون سلولی از طریق هر دو اثر وابسته به کلستروول و وابسته به ایزوپرتوئید جلوگیری می‌کنند [۵].

### مطالعات بالینی استاتین و آلزایمر

تعدادی از مطالعات به منظور بررسی اثر درمان با استاتین‌بر روی کاهش عملکرد‌های شناختی صورت گرفته است اما در بین نتایج به دست آمده از مطالعات اختلافاتی وجود دارد و هنوز تأثیر حفاظتی استاتین‌ها به صورت ظن و گمان است. چندین عامل تجربی از جمله نوع استاتین‌انتخابی، گروه

توانایی شان در پایین آوردن میزان کلستروول با تعديل کردن چندین مسیر سلولی دارای اثرات محافظت اعصاب و در مقابل سمیت عصبی هستند. اثرات محافظت اعصاب شامل (۱) مهار تشکیل  $O_2^-$  توسط جلوگیری از ایزوپرتوئیله شدن p21Rac (یک GTPase سه فسفاته گوانوزینی است که در سلول‌های نوتروفیل انسان به میزان زیادی بیان می‌شود) که برای تجمع NADPH اکسیداز بعد از فعال شدن پروتئین کیناز C ضروری است، (۲) افزایش فعالیت (SOD3) superoxide dismutase، (۳) افزایش بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی توسط مهار ایزوپرتوئیله شدن Rho (از خانواده‌ی G پروتئین‌های پیام‌رسان کوچک است)، (۴) فعال سازی نیتریک اکساید سنتاز از طریق (PI3K/AKT) مکانیزم پس از ترجمه مسیر phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B (مسیری که در فرایند پیام‌رسانی داخل سلول مداخله می‌کند و در تنظیم چرخه‌ی سلولی دارای اهمیت می‌باشد). در مقابل اثرات سمیت سلولی شامل (۱) افزایش مرگ سلولی، (۲) کاهش کوآنزیم Q10، (۳) مهار فسفیریله کردن (ERK1/2) (یک مسیر extracellular signal-regulated kinases پیام‌رسانی که در تنظیم رشد سلولی و چرخه‌ی تکثیر سلولی نقش دارد) القا شده توسط RAS (از اعضای خانواده‌ی GTPase های کوچک است که در سلول‌های حیوانی و اندام‌های بیان می‌شود و در انتقال سلولی مداخله می‌کنند)، (۴) کاهش گسترش نوریت‌ها (فرایند نورونی است که به هر نوع پروجکشن از جسم سلولی یک نورون گفته می‌شود. این پروجکشن می‌تواند اکسون یا دندانه باشد)، (۵) کاهش بیان پروتئین‌های اصلی در میلین سازی [۱۱]. استاتین‌ها همچنین می‌توانند چندین پاسخ ضدالتهابی را از طریق NF- $\kappa$ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells تعديل کنند [۵].

### متابولیسم آمیلوئید بتا و استاتین‌ها

مطالعات بالینی حاکی از این است که مصرف کنندگان استاتین‌به ویژه استفاده از استاتین‌های چربی دوست احتمالاً بار آمیلوئیدی کمتری در مغز دارند [۵]. مکانیزمی که استاتین‌ها متابولیسم آمیلوئید بتا را در مغز تنظیم می‌کنند تاکنون معلوم نشده است. با در نظر گرفتن پروتئین‌های دیگر میزان آمیلوئید بتا تعادل بین تولید و پاکسازی آن تعیین می‌شود. رگ‌های خونی مغز نقش مهمی در تنظیم پاکسازی

بر روی افراد مسن ندارند [۱۹]. در سال ۲۰۰۵، زندی و همکاران با مطالعه بر روی یک گروه آمریکایی دارای زوال عقلی نتیجه گرفتند که درمان با استاتین‌ها با کاهش خطر پیشرفت هر نوع زوال عقلی یا آزمایم ارتباطی ندارند [۲۰]. در سال ۲۰۰۵ مطالعه‌ی دیگری توسط ریا و همکارانش ثابت کرد که تیمار با استاتین‌ها در افراد بیمار ۶۵ ساله یا مسن‌تر در کاهش خطر پیشرفت بیماری آزمایم یا انواع دیگر زوال عقلی تغییری را حاصل نمی‌کند [۲۱]. در سال ۲۰۰۸ آروانتاکیس و همکاران گزارش دادند که اگرچه درمان با استاتین‌ها احتمالاً روان پریشی در زمان مرگ را کمتر می‌کند و کاهش تغییرات آسیب ناشی از آمیلوئید را نشان می‌دهد اما استاتین‌با کاهش خطر بیماری آزمایم یا توانایی شناختی ارتباطی ندارد [۵]. مطالعات صورت گرفته اشتیاق اولیه را برای اینکه استاتین‌به عنوان عامل جلوگیری کننده برای آزمایم و پیشرفت زوال عقلی مطرح شود را ایجاد نمود و چندین مطالعه بالیستی برای حمایت از فعالیت حفاظت کننده‌ی عصبی استاتین‌طرح ریزی شد. نتایج قابل ملاحظه‌ی توسط اسپارک و همکارانش در سال ۲۰۰۳ کسانیکه به مطالعه درمان با استاتین برای کم کردن کردن کلسترول در بیماری آزمایم پرداختند، جمع آوری شد. در این مطالعه نمونه‌ها به مدت یک سال در حدود ۸۰ میلی گرم در روز atorvastatin و دارونما دریافت کردند، یک اثر مثبت چشمگیری بر روی عملکرد‌های شناختی در نمونه‌های دارای آزمایم خفیف تا متوسط با کلسترول سرم زیاد و یا آلل آپولیپوپوتئین E4 دیده شد [۲۲]. ریکسه و همکاران در سال ۲۰۰۵ نتایج مشابهی را با استفاده از ۴۰ میلی گرم در روز simvastatin و ۸۰ میلی گرم در روز pravastatin بیماران با کلسترول زیاد بدون زوال عقلی بدست آورند و نشان دادند که استاتین‌ها ممکن است یک نقش محافظتی در برابر خطر پیشرفت بیماری آزمایم نیز بازی کنند [۲۳]. این فرضیه بعداً توسط کارلسون و همکاران حمایت شد که گزارش دادند که simvastatin به میزان ۴۰ میلی گرم در روز عملکرد شناختی را در افراد بالغ میانسال که والدینشان از بیماری آزمایم رنج می‌برند، بهبود می‌بخشد [۲۴]. در سال ۲۰۰۸، کورینامی و همکاران نشان دادند که پیش درمان با fluvastatin به میزان ۵ میلی گرم در کیلو گرم در روز به صورت چشمگیری از آسیب القایی توسط آمیلوئید بتا در موش جلوگیری می‌کند اما simvastatin این کار را نمی‌کند. اثرات مفید fluvastatin

مطالعه، مرحله‌ی بیماری و دوره‌ی درمان این ناهماهنگی در بین مطالعات مختلف را توضیح می‌دهد [۵]. شواهد همه‌گیر شناسی (epidemiological) بر روی اثر مفید استاتین‌ها (simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pravastatin, ۲۰۰۰ توسط جیک و همکارانش معلوم شد [۷]. در همان سال لوزین و همکاران نشان دادند که lovastatin و pravastatin منجر به کاهش پیشرفت آزمایم می‌شوند اما simvastatin چنین اثری را ندارد [۱۴]. در مطالعه‌ی دیگری، راکوود و همکاران در سال ۲۰۰۲ معلوم داشتند که استفاده از استاتین در میان نمونه‌هایی که دارای زوال عقلی هستند و سلامت شناختی شان درگیر بیماری است، منجر به کاهش خطر آزمایم می‌شود [۱۵]. در سال ۲۰۰۵، کوردل و همکاران simvastatin نشان دادند که تیمار با دوز ۱-۲۵ میکرومولار منجر به کاهش تولید ایترولوکین یک بتا در مونوکیت‌ها می‌شود و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی از لیپوپلی ساکاریدها و آمیلوئید بتا و نیتریک اکساید سینتاز القایی و گونه‌های آزاد اکسیژن را در سلولهای BV-2 (سلول‌های میکروگلیا) کاهش می‌دهند. همچنین آزادسازی واسطه‌های التهابی شامل ایترولوکین یک بتا و ایترولوکین شش و عامل نکروز توموری آلفا و گونه‌های اکسیژن آزاد (ROS) توسط استاتین‌ها در ماکروفاژ و آستروسویت‌های مدل التهاب القایی حاصل از آمیلوئید بتا کاهش می‌یابد و این اثرات از طریق مهار Rho که از خانواده‌ی GTPase‌های کوچک است در مونوکیت‌ها صورت می‌گیرد [۱۶]. در سال ۲۰۰۸، اسپارک و همکارانش با مطالعه بر روی افراد مسن که در خطر بیماری آزمایم قرار داشتند، نشان دادند که افرادی که از استاتین استفاده می‌کنند در پیشرفت بیماری آزمایم کاهش نشان می‌دهند [۱۷]. همه‌ی یافته‌های ذکر شده توسط نتایج مطالعه‌ی روتردام در سال ۲۰۰۹ تایید شد. در این مطالعه ۷۰۰۰ نمونه برای یک دوره‌ی ۹ ساله مورد بررسی قرار گرفتند و در مطالعه‌ی هاگ و همکاران نشان داده شد که استاتین‌ها منجر به کاهش تقریبی به میزان ۵٪ در خطر بروز بیماری آزمایم دیر آغاز تک گیر(sporadic) می‌شود که مستقل از ژنوتیپ آپولیپوپوتئین E و خاصیت‌های چربی دوستی شان است [۱۸]. همچنین مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد که استاتین‌ها اثرات مفیدی در بیماری آزمایم ندارند. در سال ۲۰۰۲، رودریگز و همکاران گزارش دادند که استاتین‌ها به تنها ی اثرات مفیدی

های اولیه کورتکس موش صحرابی درمان با pitavastatin یا atorvastatin به میزان ۲/۵۰ میکرومولار کاهشی وابسته به غلظت و زمان در تولید آمیلوئید بتا ۴۰ و ۴۲ تولید می‌کند. مکمل‌های برون زاد به همراه کلسترول میزان آمیلوئید بتا را بر نمی‌گرداند و یک مکانیزم مستقل از کلسترول در اینجا مشاهده می‌شود [۲۷].

در سال ۲۰۱۵، لین و همکاران به بررسی نقش پیشگیری کننده استاتین‌ها در روند پیشرفت بیماری آرایمیر پرداختند. در این تحقیق برای جمع آوری داده‌ها از ۷۱۹ فرد مبتلا به بیماری آرایمیر که برخی از این افراد در مراحل اولیه بیماری استاتین‌صرف کرده و برخی استاتین‌صرف نمی‌کردند استفاده شد. نتایج به این شکل بود که در افرادی که در مراحل اولیه بیماری از استاتین استفاده می‌کردند پیشرفت بیماری آرایمیر به طرز چشمگیری نسبت به آنها بیکار استاتین‌صرف نکرده بودند کمتر بود [۲۸].

در سال ۲۰۱۷، زیسیموبولوس و همکاران به بررسی نقش تفاوت جنسی و نژادی در رابطه بین استفاده از استاتین و بروز بیماری آرایمیر پرداختند. در این تحقیق برای جمع آوری داده‌ها از ۷۷۹۴ مرد سیاهپوست، ۳۴۸۴ زن سیاهپوست، ۱۱۲۰۰ مرد اسپانیایی، ۲۱۴۵۸ زن اسپانیایی، ۱۱۵۰۹۱ زن سفیدپوست استفاده شد. نتایج حاکی از این بود که استفاده از استاتین در کاهش خطر بیماری آرایمیر براساس جنس، نژاد و قومیت متفاوت است. درمان‌های بالینی در افراد با نژادها و قومیت‌های متفاوت تایید کننده‌ی این یافته‌ها است به دلیل اینکه برای کاهش خطر بیماری آرایمیر برای هر بیماری استاتین تجویز می‌شد [۲۹].

در سال ۲۰۱۷، گیفمن و همکاران اثرات احتمالی محافظتی و درمانی استاتین‌ها در بیماری آرایمیر را از طریق تجزیه و تحلیل داده‌های بدست آمده از آزمایشات بالینی و مطالعات تجربی نشان دادند و نتیجه گرفتند که ممکن است استفاده از استاتین‌ها در بیماران آرایمیری با ژنوتیپ ApoE4/ApoE4 اثر بخشی درمانی موثرتری داشته باشد و این افراد عملکرد شناختی بهتری را در طی دوره‌ی درمانی ده ساله نشان می‌دهند [۳۰].

طبیعت آبدوست و چربی دوست استاتین‌ها یک جنبه‌ی بسیار مهم است. با این وجود از آنجایی که کلسترول و حدواسط‌ها و مشتقان آن در مغز دارای اهمیت هستند و از آنجاییکه

ممکن است از طریق جلوگیری از تحلیل رفتان عصبی کولینرژیک بدليل کاهش چشمگیر در تجمع آمیلوئید بتا و استرس اکسیداتیو باشد. هر چند در این مطالعه آمیلوئید بتا به صورت برون زاد تزریق شده بود و بنابراین کاهش در تجمع آمیلوئید بتا توسط fluvastatin از طریق مهار مستقیم تولید آمیلوئید بتا و یا ترشح آن نبوده است، احتمالاً از طریق فعالیت جدید استاتین‌بر روی متابولیسم و حذف آمیلوئید بتا بوده است [۲۵].

یک سری از مطالعات که به صورت گستردۀ در حال کشف علل آسیب شناختی در بیماری آرایمیر هستند، نشان داده اند که تخلیه‌ی ایزوپرونوئیدهای حدواسط، مکانیزم احتمالی برای اثرات محافظت عصب در بیماری آرایمیر است. در سال ۲۰۰۹، اکرت و همکاران نشان دادند که فارنسیل پیروفسفات و جرانیل Geranyl Geranyl pyrophosphate (-farnesyl pyrophosphate) به صورت چشمگیری در ماده‌ی سفید و خاکستری مغز بیماران آرایمیر افزایش می‌یابد. اگرچه که میزان کلسترول تغییری را نشان نمی‌داد. معلوم شده که درمان موش با simvastatin به صورت چشمگیری میزان فارنسیل پیروفسفات و جرانیل جرانیل پیروفسفات مغزی را کاهش می‌دهد [۲۶].

در سال ۲۰۱۱، کوراتا و همکاران اثرات مفید atorvastatin با دوز ۳۰ میلی گرم در کیلوگرم در روز و pitavastatin با دوز ۳ میلی گرم در کیلوگرم در روز را در موش ترازیخته در پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا که از پنج ماهگی تا ۲۰ ماهگی درمان شده اند، نشان می‌دهند که حافظه رفتاری بهبود می‌یابد و تعداد پلاک‌های پیری و فسفوریله شدن پروتئین تاو در موش‌های ۱۵ و ۲۰ ماهه کاهش می‌یابد. این یافته‌ها بیانگر این است که درمان اولیه و با هم atorvastatin و pitavastatin از بدترشدن عملکرد شناختی و فرایند آمیلوئیدوژنیک جلوگیری می‌کند که احتمالاً به دلیل اثرات pleiotropic استاتین است که سازگار با پتانسیل درمانی استاتین در مقابل آرایمیر است [۶]. در سال ۲۰۱۳ وونگ و همکاران اثرات پیشگیرانه‌ی و اثرات درمانی استاتین‌ها را بر روی آرایمیر نشان دادند. به نظر می‌رسد که استاتین‌ها اگر دهه‌ها قبل از شروع بیماری به کاربرده شوند برروی آرایمیر دارای اثرات مفیدی هستند [۵].

در سال ۲۰۱۳، هوسکا و همکاران نشان دادند که در نورون

به اثرات ایجاد شده توسط استاتین‌ها بر روی استرس‌های اکسیداتیو و نیتروساتیو این است که کلسترون خود به تنهایی می‌تواند توسط دو مکانیزم تحت تاثیر تغییرات اکسیداتیو قرار گیرد. یکی حمله مستقیم رادیکال‌های ROS یا RNS (مکانیزم غیر آنژیمی) و یا توسط فعالیت یک آنزیم ویژه (مکانیزم آنژیمی). اکسیده شدن کلسترون منجر به تشکیل oxysterol می‌شود [۱۱].

در میان oxysterol‌ها (7-k) 7-ketocholesterol و 25-hydroxycholesterol (25-OH) آپوپتوزی توسط القای ناکارآمد سازی میتوکندری، جریان کلسلیم و اختلال در هم ایستایی (homeostasis) یونی درون سلول می‌شوند [۱۱]. در سال ۲۰۱۰ برای اولین بار نشان داده شد که atorvastatin می‌تواند دو اثر مستقل بر روی محصولات اکسیداسیون کلسترون و خود کلسترون داشته باشد چون کاهش در کلسترون با کاهش در K-7 و 25-OH مرتبط atorvastatin نبود. در حقیقت در سگ‌های دریافت کننده‌ی میزان هر دوی K-7 و 25-OH در مغز کاهش می‌یابد (در حالیکه هیچ تغییری در میزان کلسترون مشاهده نشده بود). در عین حال میزان K-7 به صورت چشمگیری در سرم افزایش می‌یابد (جاییکه یک کاهش چشمگیر در میزان کلسترون مشاهده شده بود). این موضوع می‌تواند نشان دهنده‌ی اثرات pleiotropic در atorvastatin باشد [۱۱].

یکی دیگر از اثرات جانبی استفاده طولانی مدت استاتین‌ها کاهش در کوآنژیم Q10 می‌باشد که منجر به آسیب در متابولیسم انرژی در کبد، قلب و ماهیچه‌ی اسکلتی می‌شود. کوآنژیم Q10 یک حامل الکترون در میتوکندری برای تولید ATP است. HMG-COA ردوکتاز آنژیمی کلیدی در بیوستتر کوآنژیم Q10 است. مهار آن توسط استاتین‌منجر به کم شدن میزان گردش کوآنژیم Q10 در جوندگان و سگ سانان و انسان می‌شود. نقص در کوآنژیم Q10 منجر به کاهش فعالیت میتوکندری و تجزیه‌ی میتوکندری و افزایش ROS و التهاب می‌شود. میزان کوآنژیم Q10 با افزایش سن کم می‌شود و نقش مهمی در بد عمل کردن میتوکندری مرتبط به بیماری آلزایمر و التهاب دارد. ثابت شده که درمان با atorvastatin با دوز ۸۰ میلی گرم در روز میزان کوآنژیم Q10 را در کورتکس پاریتال Aged beagle کاهش می‌دهد. در مقابل همانطور که انتظار می‌رود کوآنژیم Q10 به صورت چشمگیری در سرم

تعیین دوز مفید برای استاتین‌ها مشکل است، به نظر می‌رسد استاتین‌های چربی دوست برای اهداف تحقیقاتی به نسبت آبدوست‌ها بهتر هستند. در حقیقت بیشتر استاتین‌های چربی دوست زمانیکه برای درمان کلسترون بالا تجویز می‌شوند دارای اثرات جانبی نورولوژیک بیشتری نسبت به دیگران می‌باشند. به این دلیل وقتی درمان با استاتین طرح ریزی می‌شود، باید چندین متغیر در نظر گرفته شود. علاوه مدل‌های جوندگان محدودیتی چشمگیر دارند به این علت که درمان طولانی مدت با استاتین‌ها منجر به تنظیم فرایشی-3-hydroxy-3-(methyl-glutaryl-coenzyme A) HMG-COA reductase از هر نوع تعادلی منجر به کاهش طولانی مدت در میزان کلسترون می‌شود. بنابراین به دلیل وجود این محدودیت، از مدل حیوانی دیگری که بهتر بتواند پیشرفت بیماری آلزایمر را تقلید کند و یک مدل خوب برای ارزیابی اثرات طولانی مدت استاتین‌ها باشد، استفاده می‌کنند. Aged beagle یک مدل پیش‌بالینی خوب برای مطالعه آلزایمر می‌باشد. آنها پیر می‌شوند و پروتئین آمیلوئید بتا در سگ سانان به میزان ۹۹٪ با نوع انسانی آن در توالی اسید آمینه‌ای هومولوژی دارد [۱۱].

مورفی و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که به کاربردن طولانی مدت atorvastatin به میزان ۸۰ میلی گرم در روز به مدت ۱۴/۵ ماه هیچ اثری بر روی میزان آمیلوئید بتا ندارد، علی‌رغم کاهش چشمگیری که در مقادیر پروتئین بتا سکرتاز و فعالیت در مغز Aged beagle دارد. این احتمال وجود دارد که کاهش در فعالیت آنژیم بتا سکرتاز ممکن است منجر به کاهش خطر زوال عقلی از طریق مکانیزم‌های دیگر شود [۹]. آزمایشگاه باترفیلد برای اولین بار از Aged beagle برای ارزیابی میزان استرس‌های اکسیداتیو و نیتروساتیو در مغز به دنبال درمان طولانی مدت با یک استاتین استفاده کرد. در سال ۲۰۱۰ بارون و همکاران نشان دادند که اگرچه هیچ تغییری در میزان آمیلوئید بتا رخ نمی‌دهد، درمان طولانی مدت با ۸۰ میلی گرم در روز atorvastatin برای ۱۴/۵ ماه به صورت چشمگیری پراکسیداسیون لیپید-اکسیداسیون پروتئین را کاهش می‌دهد و میزان (GSH) Glutathione را در کورتکس پاریتال Aged beagle افزایش می‌دهد. این اثر مستقل از کلسترون و آمیلوئید بتا و ویژه برای مغز، این پیشنهاد را مطرح می‌کند که تاثیر atorvastatin احتمالاً براساس القای خاصیت‌های آنتی‌اکسیدان آن است. موضوع دیگر راجع

چندین گزارش وجود داشت که نشان می داد استاتین ها گسترش آسیب ناشی از آمیلوئید بتا را علی رغم محدود کردن آسیب ناشی از آمیلوئید بتا افزایش می دهند. بنابراین این سوال کماکان مطرح است که آیا درمان با استاتین در آسیب ناشی از آمیلوئید بتا سودمند است یا مضر؟ به نظر می رسد بررسی های فراوانی باید برای کشف نقش متغیر درمان با استاتین در تحقیقات بالینی در بیماری آزمایم صورت گیرد. در حال حاضر دقیقاً معلوم نیست که آیا استاتین ها برای بیماران آزمایم سودمند هستند یا خیر.

## ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی نویسندها انجام شده است.

## تعارض در منافع

نویسندها این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## سهم نویسندها

ا.م.: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ز.ط.ن: انجام مطالعه و نگارش مقاله، ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.ف: انجام مطالعه و نگارش مقاله، نظارت بر حسن اجرای مطالعه، نویسنده مسئول.

سگ های درمان شده با استاتین در مقایسه با کنترل ها کاهش یافته بود. این نتایج پیشنهاد می دهد که استاتین ها می توانند اثرات آنتی اکسیدان بسته به مکان فعالیت و مکانیزم های تعدیلی داشته باشند. رژیم غذایی حاوی مکمل های کوآنزیم Q10 می توانند بسیاری از تغییراتی که در نتیجه کاربرد استاتین ها ایجاد می شود را برگردانند. بنابراین به نظر می رسد مکمل های حاوی کوآنزیم Q10 می توانند یک استراتژی درمانی قوی برای بهبود رویکردهای درمانی استاتین در بیماری آزمایم باشد [۲۳].

## نتیجه گیری

در مقاله‌ی حاضر فعالیت های پیشگیرانه‌ی احتمالی استاتین ها بر روی آزمایم مرور شده و مورد بحث قرار گرفت. اثرات استاتین ها در صورتی می تواند مفید واقع شود که استاتین ها قبل از شروع آزمایم یا از میان سالی به کاربرده شوند. اثرات جلوگیری کننده‌ی استاتین ها بر روی آزمایم شامل تنظیم متابولیسم آمیلوئید بتا، متابولیسم پروتئین تاوا، متابولیسم کلسترول، استرس اکسیداتیو و التهاب می باشد که همه به صورت مستقل یا به صورت واپسیه در آسیب ناشی از بیماری آزمایم نقش دارند. حداقل برخی از این اثرات می تواند توسط مسیر ایزوپروپنولید صورت گیرد. در اینجا پیشنهاد این می تواند باشد که کاربرد استاتین ها در میان سالی می تواند از پیشرفت آزمایم از طریق کاهش اثر عوامل خطرناک ژنتیکی و غیر ژنتیکی در بیماری آزمایم، جلوگیری کند. علاوه بر این

## فهرست منابع

- [1] Querfurth HW, La Ferla FM, Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362 (2010) 329-344.
- [2] Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D, Antioxidant treatment in Alzheimer's disease. *Mol Neurosci* 21(2003) 1-11.
- [3] Grundke-Iqbali I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI, Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 13 (1986) 4913-4917.
- [4] Yan N, Yong Y, Cai Z, Yan N, Yan Y, Cai Z, Statins are protective against Beta-amyloid pathology in Alzheimer's disease? *Aging Neurodegener* (2013) 20-24.
- [5] Shinohara M, Sato N, Shimamura M, Kurinami H, Hamasaki T, Chatterjee A, Rakugi H, Morishita R, Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Aging Neurosci* 6 (2014) 1-12.
- [6] McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, Perkins AV, Davey AK, Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 15 (2014) 20607-20637.
- [7] Jick HZ, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA, Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 (2000) 1627-1631.
- [8] O'Brien RJ, Wong PC, Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* 34 (2011) 185-204.
- [9] Murphy MP, Morales J, Beckett TL, Astarita G, Piomelli D, Weidner A, Studzinski CM, Dowling AL, Wang X, Levine H 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, Barrett E, Head E, Changes in cognition and amyloid-β processing with long term cholesterol reduction using atorvastatin in aged dogs. *J Alzheimers Dis* 22 (2010)

- 135–150.
- [10] Nakagam H, Jensen KS, Liao JK, A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms. *Ann Med* 35 (2003) 398–403.
- [11] Barone E, Di Domenico F, Butterfield DA, Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: their pleiotropic functions as potential therapeutic targets. *Biochem Pharmacol* 88 (2014) 605–616.
- [12] Bell RD, Zlokovic BV, Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 118 (2009) 103–113.
- [13] Tamboli I, Barth E, Christian L, Siepmann M, Kumar S, Singh S, Statins promote the degradation of extracellular amyloid  $\beta$ -peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion. *J Biol Chem* 285 (2010) 37405–37414.
- [14] Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Cellesia GG, Siegel G, Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57 (2000) 1439–1443.
- [15] Rockwood K, Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 114 (2006) 71–77.
- [16] Cordle A, Landreth G, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors attenuate  $\beta$ -amyloid-induced microglial inflammatory responses. *J Neurosci* 25(2005) 299–307.
- [17] Sparks DL, Kryscio RJ, Connor DJ, Sabbagh MN, Sparks LM, Lin Y, Liebsack C, Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment: results in a clinical trial cohort. *Neurodegener Dis* 7 (2010) 183–186.
- [18] Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM, Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (2008) 13–17.
- [19] Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M, Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 50 (2002) 1852–1856.
- [20] Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Cache County Study investigators, Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 62 (2005) 217–224.
- [21] Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, Hazzard WR, Zandi PP, Burke GL, Lyketsos CG, Bernick C, Kuller LH, Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 62 (2005) 1047–1051.
- [22] Sparks DL, Lopez J, Connor D, Sabbagh M, Seward J, Browne P, Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment Team, A position paper: based on observational data indicating an increased rate of altered blood chemistry requiring withdrawal from the Alzheimer's disease Cholesterol-Lowering Treatment Trial (ADCLT). *J Mol Neurosci* 20 (2003) 407–410.
- [23] Riekse RG, Li G, Petrie EC, Leverenz JB, Vavrek D, Vuletic S, Albers JJ, Montine TJ, Lee VM, Lee M, Seubert P, Galasko D, Schellenberg GD, Hazzard WR, Peskind ER, Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis* 10 (2006) 399–406.
- [24] Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosik RL, Schreiber NT, Johnson SC, Atwood CS, Pugliali L, Hermann BP, McBride PE, Stein JH, Sager MA, Asthana S, Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 13 (2008) 187–197.
- [25] Kurinami H, Sato N, Shinohara M, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, Ogihara T, Morishita R, Prevention of amyloid beta-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid beta accumulation and oxidative stress in amyloid beta injection mouse model. *Int J Mol Med* 21 (2008) 531–537.
- [26] Eckert GP, Hooff GP, Strandjord DM, Igbaivoa U, Volmer DA, Muller WE, Wood WG, Regulation of the brain isoprenoids farnesyl- and geranylgeranylpyrophosphate is altered in male Alzheimer patients. *Neurobiol Dis* 35 (2009) 251–257.
- [27] Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Statins reduce amyloid  $\beta$ -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. *Neurochem Res* 38 (2013) 589–600.
- [28] Lin FC, Chuang YS, Hsieh HM, Lee TC, Chiu KF, Liu CK, Wu MT, Early statin use and the progression of Alzheimer disease: a total population-based case-control study. *Medicine* 94 (2015) e2143.
- [29] Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G, Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 74 (2017) 225–232.
- [30] Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ, Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 9 (2017) 10.

**Review paper****The role of statins in Alzheimer's disease**Elham Hadipour<sup>1</sup>, Zahra Tayarani Najjaran<sup>2</sup>, Masoud Fereidoni<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran<sup>2</sup>Medical Toxicology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 14 March 2018

Accepted: 31 December 2017

**Abstract**

**Background and aim:** Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by severe cognitive impairment, inability to perform activities of daily living and mood changes. An increasing number of studies have supported that high cholesterol is a risk factor for the pathogenesis of AD, including beta-amyloid peptides ( $A\beta$ ) pathology. Clinical and biomolecular studies have shown that statins, cholesterol-lowering drugs, could stave off the symptoms of AD. The role of cholesterol in the process of  $A\beta$  production and deposition has been fully considered on the basis of scientific results during the last 2 decades. It is clear that statins play a neuroprotective role to limit beta-amyloid pathology *via* cholesterol-lowering therapies. In addition, statins may favor the  $\alpha$ -secretase nonamyloidogenic pathway of APP processing and inhibit the dimerization of  $\beta$ -secretase. Statins retard  $A\beta$  pathology via the anti-inflammation, anti-atherosclerotic actions, anti-oxidant and anti-apoptotic effects. There are a number of individual clinical cases where cognition is clearly adversely affected by statins. Also these findings suggest that administration of statins in midlife might prevent AD in late life by modifying genetic and non-genetic risk factors for AD.

**Results and Conclusion:** It appears that there is still a lot of work to implement statin medications in clinical and preclinical studies of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Beta-amyloid peptides, Statin

**Please cite this article as follows:**Hadipour E, Tayarani Najjaran Z, Fereidoni M, The role of statins in Alzheimer's disease. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 280-293.

\*Corresponding author e-mail: fereidoni@um.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

Journal E-mail: ijpp@phypha.ir