



Czy statyny znajdują zastosowanie w chorobie Alzheimera?

Will statins be helpful in Alzheimer's disease?

TOMASZ PAWEŁCZYK, IWONA KŁOSZEWSKA

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Autorzy, na podstawie aktualnego piśmiennictwa, omawiają związki pomiędzy metabolizmem cholesterolu a występowaniem otępień oraz dane wskazujące na potencjalne zastosowanie statyn w zapobieganiu chorobie Alzheimera.

Przeгляд. Starzenie się społeczeństw sprawia, iż w najbliższych dziesięcioleciach problemy zdrowotne występujące w podeszłym wieku staną się bardziej powszechne. Otępienia już dziś powodują istotne następstwa zdrowotne, społeczne i ekonomiczne. Szacuje się, że do roku 2047 liczba przypadków choroby Alzheimera na świecie wzrośnie czterokrotnie. Jeśli udałoby się opóźnić występowanie objawów choroby o pięć lat, to wspomniany wzrost chorobowości byłby dwukrotnie niższy. Leki zarejestrowane obecnie w leczeniu choroby Alzheimera działają głównie na objawy choroby i powodują zmniejszenie ich nasilenia.

Wnioski. Wysiłki badaczy koncentrują się aktualnie na poszukiwaniu metod leczniczych zapobiegających rozwojowi lub opóźniających pojawienie się objawów choroby. Kilka grup związków, mogących spełniać powyższe oczekiwania, jest w ostatnich latach intensywnie badanych. Należą do nich: niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny, witamina E, leki obniżające stężenia lipidów.

SUMMARY

Objective. Drawing upon the most recent literature the authors discuss the relations between cholesterol metabolism and dementia and the data suggesting the potential usefulness of statins in the prevention of Alzheimer's disease.

Review. The ageing of contemporary societies means that the health problems of old age will be more and more prevalent in the next few decades. It has been estimated that the number of cases of Alzheimer's disease world-wide will increase fourfold by 2047. If the emergence of symptoms could be delayed by five years, the increase in morbidity rate would be reduced by one half. Drugs currently registered as treatments for Alzheimer's mainly ensure symptomatic relief and symptom reduction.

Conclusions. Research efforts are currently focused on the search for treatments which will prevent or delay symptom development. Several groups of compounds which may satisfy these expectations have been intensely studied in recent years. These include: non-steroid anti-inflammatory drugs, oestrogens, Vitamin E and lipid concentration reducers.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera / statyny / metabolizm cholesterolu / ApoE / lipoproteiny HDL

Key words: Alzheimer's disease / statins / cholesterol metabolism / ApoE / HDL lipoproteins

Osoby powyżej 65 roku życia stanowią zdecydowaną większość korzystających z usług instytucji opieki zdrowotnej. Wśród chorób przewlekłych występujących w wieku podeszłym znaczny jest udział zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania, które – z uwagi na charakterystyczną dla wieku podeszłego polipatologię – są prawdziwym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Choroby neurodegeneracyjne stanowią częste podłoże psychopatologii obserwowanej w tym wieku. Wiele danych wskazuje na istnienie licznych związków pomiędzy metabolizmem cholesterolu z rozwojem choroby Alzheimera (AD) oraz możliwość potencjalnego zastosowania statyn w profilaktyce i leczeniu tej choroby. Statyny mogą wpływać na ryzyko rozwoju lub modyfikować przebieg AD zarówno w mechanizmie lipidowym, jak i pozalipidowym.

MECHANIZM DZIAŁANIA STATYN

Statyny działają poprzez kompetycyjne hamowanie reduktazy 3-hydroxy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – enzymu regulującego produkcję cholesterolu w komórce. W wyniku ich działania zostaje zablokowana przemiana HMG-CoA w kwas mewalonowy, co prowadzi do obniżenia syntezy i wewnątrzkomórkowej zawartości cholesterolu, pobudzenia syntezy receptora dla lipoprotein o małej gęstości (LDL) i zwiększenia usuwania z krwi cząsteczek LDL transportujących cholesterol. Statyny obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL o 30–50%, stężenie trójglicerydów o 10–15% i podwyższają stężenie cholesterolu we frakcji HDL o 5–8%.

Statyny nie są jednorodną grupą leków. Istotną cechą różnicującą poszczególne preparaty statyn jest ich

względna lipo- i hydrofilność, które warunkują wybiórczość, powinowactwo i penetrację tkankową tych leków. Prawastatyna i fluwastatyna odznaczają się szczególną hydrofilnością, podczas gdy lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna odznaczają się względną lipofilnością [1]. Związki lipofilne lepiej przenikają przez błony półprzepuszczalne neuronów. Statyny różnią się również właściwościami farmakokinetycznymi. Prawastatyna jest wydalana drogą nerkową w postaci sulfonowanej. Inne statyny są metabolizowane przez system enzymatyczny cytochromu P-450 (CYP). Fluwastatyna jest metabolizowana głównie przez izoenzym CYP2C9, zaś atorwastatyna, lowastatyna i simwastatyna – izoenzym CYP3A4.

Z praktycznego punktu widzenia warto wspomnieć, że inhibitory reduktazy HMG-CoA wchodzą w istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne z sokiem grejfrutowym, co prowadzi do istotnego zwiększenia biodostępności statyn i związanych z ich użyciem działań niepożądanych [2].

EFEKTY POZALIPIDOWE STATYN (PLEJOTROPOWE)

Działanie leku inne niż pierwotnie zaprojektowane nazywane jest przez niektórych badaczy efektem plejotropowym. Statyny, poza wpływem na obniżanie stężenia lipidów, poprawiają funkcję śródbłonna naczyniowego, rozszerzają naczynia krwionośne, wykazują działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym, hamują procesy zapalne, stabilizują blaszki miażdżycowe, działają przeciwzakrzepowo, antyagregacyjnie, immunomodulacyjnie, kościotwórczo, pobudzają angiogenezę, apoptozę, neuronogenezę i synaptogenezę. Część badaczy uważa, że plejotropizm działania statyn wynika z hamowania prenylacji białek wiążących nukleotyd guanylowy (GTP). Zablockowanie reduktazy HMG-CoA hamuje powstawanie mewanolianu i izoprenoidów (pirofosforanu farnezyli i pirofosforanu geranylogeranyli) niezbędnych do prenylacji białek, czyli procesu aktywizacji białek. Statyny uniemożliwiają w powyższym mechanizmie uaktywnienie białek Rho, Rap 1 A, Rac i Cdc42 i połączenie ich z błoną komórkową, co z kolei modyfikuje procesy przekazywania sygnałów regulujących proliferację i różnicowanie komórek, organizację cytoszkieletu, transport wewnątrzneuronalny i odpowiedź obronną [3, 4, 5].

NEUROBIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA

Zmiany neuropatologiczne występujące w przebiegu AD obejmują:

- zmniejszenie liczby neuronów;
- obecność nadmiernej liczby zlokalizowanych zewnątrzkomórkowo płytek starczych (PS);
- obecność wewnątrz neuronów tzw. kłębków neurofibrilarnych (NFT) złożonych z nieprawidłowo ufosforylowanej formy białka tau;

– odkładanie się beta amyloidu w ścianach drobnych naczyń (angiopatia amyloidowa).

Obecnie najwięcej danych wskazuje, że odkładanie się β amyloidu ($A\beta$) – nierozpuszczalnego peptydu o strukturze β kartki złożonego z 40–42 aminokwasów – jest odpowiedzialne za rozwój procesów neurodegeneracji w przebiegu AD. Najczęściej występująca forma $A\beta$ składa się z 40 aminokwasów ($A\beta_{40}$), jednak rzadziej spotykana odmiana złożona z 42 aminokwasów ($A\beta_{42}$) jest znacznie bardziej hydrofobowa i skłonna do tworzenia neurotoksycznych, nitkowatych struktur, zwanych neurofibrilami.

$A\beta$ powstaje w następstwie obróbki enzymatycznej białka prekursorowego amyloidu (β APP), którego część centralna jest zakotwiczona w błonie komórkowej lub retikularnej. Cięcie β APP odbywa się przy udziale białek transmembranowych o właściwościach β -sekreazy (BACE) oraz zespołu aktywności enzymatycznych α -sekreazy i γ -sekreazy. W wyniku działania α -sekreazy, enzymu atakującego β APP od końca aminowego, powstaje sAPP α – długi peptyd, który charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością i brakiem zdolności do tworzenia złogów. Po ataku α -sekreazy pozostaje zakotwiczony w błonie komórkowej fragment złożony z 83 aminokwasów (C83), który może podlegać dalszej obróbce enzymatycznej.

W mózgu i niektórych innych komórkach APP może także podlegać działaniu β -sekreazy. Tnie ona APP od strony zewnętrznej domeny, jednak czyni to nieco dalej niż α -sekreaza. Uwalniany jest krótszy, ale również rozpuszczalny peptyd, zwany sAPP β . Po ataku β -sekreazy pozostaje dłuższy, bo 99-aminokwasowy peptyd (C99).

Zarówno C83, jak również C99 mogą być następnie procesowane z udziałem γ -sekreazy, która tnie w obrębie błony komórkowej. Chociaż następstwem cięcia C83 przez γ -sekreazę jest uwalnianie na zewnątrz nieszkodliwego peptydu, to jednak obróbka C99 kończy się uwolnieniem do parenchymy $A\beta$.

Kolejną zmianą stale obserwowaną w mózgu osób dotkniętych AD jest występowanie zwyrodnienia neurofibrilarnego Alzheimerera (*neurofibrillary tangles*, NFT) składającego się z nieprawidłowo ufosforylowanych, włóknikowatych form białka MAP-tau (*microtubule associated protein* τ). Jest ono związane z neurotubulami występującymi głównie w neuronach. MAP- τ , poprzez ułatwianie polimeryzacji tubuliny, pełni istotną rolę w łączeniu monomerów tubuliny w mikrotubule, które są zaangażowane w utrzymanie kształtu komórki i służą jako drogi transportowe w ciele neuronu.

METABOLIZM CHOLESTEROLU A WYSTĘPOWANIE PATOLOGII ALZHEIMEROWSKIEJ

Badania dotyczące związków pomiędzy metabolizmem cholesterolu a występowaniem zmian patologicznych typowych dla AD podsumowali ostatnio Wojtera i Sobów [6]. Część opublikowanych badań wskazuje,

że hiperlipidemia oraz inne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy zwiększają także ryzyko AD [7, 8, 9]. Istnieją też prace, których wyniki wskazują na brak powyższej zależności [10, 11]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, iż zwiększenie zawartości cholesterolu prowadzi do zwiększonej produkcji A β , a obniżenie wewnątrzkomórkowej zawartości cholesterolu owocuje zmniejszeniem produkcji A β i/lub zwiększoną produkcją nieamyloidogennego sAPP α [12, 13].

Dokładny mechanizm wyjaśniający wpływ cholesterolu na procesowanie APP nie jest znany. Jednakże znajduwane są dowody, iż zmiana proporcji zawartości cholesterolu w plazmolemie do zawartości estrów cholesterolu w cytosolu skutkuje zmianą wewnątrzkomórkowej dystrybucji enzymów o aktywności sekretaz – co z kolei może wpływać na produkcję A β [14, 15, 16, 17]. Duża zawartość cholesterolu w błonie komórkowej może utrudniać dostęp sekretaz β i γ do miejsc cięcia β APP, które leżą w pobliżu zewnętrznej blaszki plazmolemy.

W badaniach z wykorzystaniem modeli zwierzęcych pokazano związki pomiędzy metabolizmem cholesterolu a odkładaniem i agregacją A β . Obserwowano, iż dieta wysoko cholesterolowa wiązała się z wzmożonym odkładaniem i agregacją A β , a zjawisku temu można było zapobiec poprzez wywołane farmakologicznie obniżenie stężenia cholesterolu [12, 18, 19].

Część badań wskazuje, że zaburzenia metabolizmu cholesterolu mogą wiązać się ze zwiększoną fosforylacją białka tau i wytwarzaniem kłębków neurofibrilarnych (NFT) [20]. W genetycznie uwarunkowanej chorobie Niemann-Picka C (NPC), w której dochodzi do gromadzenia w neuronach znacznych ilości cholesterolu i niedoboru estrów cholesterolu w otoczkach mielino-wych aksonów, już we wczesnych stadiach rozwojowych obserwuje się występowanie NFT złożonych z hiperfosforylowanych form τ . Zmianom tym towarzyszy utrata neuronów, a choroba manifestuje się klinicznie m.in. otępieniem. W modelu zwierzęcym NPC zaobserwowano, iż zwiększone stężenie cholesterolu wewnątrz neuronu wiązało się z większym nasileniem zmian o typie NFT, a blokada reduktazy HMG-CoA za pomocą lowastatyny prowadziła do zmniejszenia fosforylacji MAP- τ [21]. Jednakże w innych pracach eksperymentalnych badacze donoszą, iż zahamowanie reduktazy HMG-CoA i izoprenylacji białka Rho może prowadzić do zwiększenia fosforylacji MAP- τ i do indukcji apoptozy neuronów [22]. Fan i wsp. [20] zaobserwowali, iż niedobór cholesterolu wywołany dodaniem lowastatyny do hodowli komórkowej, oprócz hiperfosforylacji MAP- τ , prowadził do zwyrodnienia aksonów oraz depolimeryzacji mikrotubul.

ApoE i HDL – OGNIWA ŁĄCZĄCE METABOLIZM CHOLESTEROLU Z PRODUKCJĄ A β

Apolipoproteina E jest głównym nośnikiem cholesterolu w o.u.n. Jest ona także zaangażowana w procesy rozwoju i naprawy mózgu po urazie. ApoE wraz z re-

ceptorami lipoprotein o małej gęstości (LDL) bierze udział w wymianie cholesterolu między komórkami mózgu. Gen ApoE u człowieka występuje w trzech odmianach allelicznych ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), których transkrypcja i translacja prowadzi do powstania trzech izoform białka (ApoE2, ApoE3, ApoE4). Ekspresja co najmniej jednego allelu ApoE $\epsilon 4$ jest czynnikiem ryzyka występowania sporadycznej postaci AD [23]. Zaobserwowano także, że obecność ApoE $\epsilon 4$ nasila przemianę białka prekursorowego amyloidu (APP) do włóknkowej, wysoce nierozpuszczalnej formy A β [24], co w konsekwencji nasila powstawanie płytek starczych i prowadzi do wcześniejszego o 16 lat występowania AD u nosicieli allelu $\epsilon 4$ ApoE [23]. Argumentem wspierającym rolę ApoE w odkładaniu A β jest obserwacja, że u myszy transgenicznych ze szwedzką mutacją APP (APP^{sw}), które pozbawiono zdolności do produkcji ApoE nie dochodzi do odkładania fibrylarnych form A β i degeneracji neurotycznej związanej z A β [25].

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, iż cholesterol jest regulatorem metabolizmu ApoE. U szczurów hipercholesterolemia wywołana dietą korelowała ze zwiększeniem stężenia ApoE w surowicy i wątrobie oraz zwiększeniem zawartości ApoE mRNA w wątrobie [26]. W innych badaniach obserwowano, iż stosowanie diety bogatej w tłuszcze u królików i myszy prowadziło do zwiększenia poziomu ApoE w mózgu tych zwierząt [27, 28]. Opisana powyżej zależność wydaje się po części wyjaśniać związek metabolizmu cholesterolu z występowaniem patologii alzheimerowskiej.

Wielu badaczy starało się ocenić istnienie zależności między częstością allelu $\epsilon 4$ ApoE a występowaniem AD z uwzględnieniem tzw. naczyniowych czynników ryzyka. Z części badań wynika, iż fenotyp ApoE4 występuje istotnie częściej zarówno u pacjentów z AD, jak również z otępieniem naczyniowym (VD) w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą AD i VD [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Jednakże w innych badaniach potwierdzono, że ApoE4 jest czynnikiem ryzyka AD; nie obserwowano jednak takiej zależności dla VD [35, 36, 37, 38].

W kolejnym badaniu oceniano występowanie i nasilenie cech miażdżycy u pacjentów z rozpoznaniem otępieniem [7]. Dokonywano pomiaru grubości ściany tętnic szyjnych, obecności w nich blaszek miażdżycowych oraz wyliczano stosunek wartości ciśnienia tętniczego mierzonego powyżej kostki i na nadgarstku. Oznaczano także genotyp ApoE. Wykazano w tym badaniu, że pomiędzy występowaniem i zaawansowaniem miażdżycy a obecnością otępienia istnieje istotna zależność. Była ona znacznie bardziej nasiloną wśród nosicieli allelu ApoE $\epsilon 4$. Kivipelto i wsp. [39] oprócz powyższych zależności wykazali także, iż przebyte zawału mięśnia sercowego było niezależnym od genotypu ApoE czynnikiem ryzyka rozwoju AD.

Wśród lipoprotein transportujących cholesterol lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) są dominującą formą w obrębie o.u.n. HDL są uznawane za tzw. negatywny czynnik ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Wykazano

że hiperlipidemia oraz inne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy zwiększają także ryzyko AD [7, 8, 9]. Istnieją też prace, których wyniki wskazują na brak powyższej zależności [10, 11]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, iż zwiększenie zawartości cholesterolu prowadzi do zwiększonej produkcji A β , a obniżenie wewnątrzkomórkowej zawartości cholesterolu owocuje zmniejszeniem produkcji A β i/lub zwiększoną produkcją nieamyloidogennego sAPP α [12, 13].

Dokładny mechanizm wyjaśniający wpływ cholesterolu na procesowanie APP nie jest znany. Jednakże znajduwane są dowody, iż zmiana proporcji zawartości cholesterolu w plazmolemie do zawartości estrów cholesterolu w cytosolu skutkuje zmianą wewnątrzkomórkowej dystrybucji enzymów o aktywności sekretaz – co z kolei może wpływać na produkcję A β [14, 15, 16, 17]. Duża zawartość cholesterolu w błonie komórkowej może utrudniać dostęp sekretaz β i γ do miejsc cięcia β APP, które leżą w pobliżu zewnętrznej blaszki plazmolemy.

W badaniach z wykorzystaniem modeli zwierzęcych pokazano związki pomiędzy metabolizmem cholesterolu a odkładaniem i agregacją A β . Obserwowano, iż dieta wysoko cholesterolowa wiązała się z wzmożonym odkładaniem i agregacją A β , a zjawisku temu można było zapobiec poprzez wywołane farmakologicznie obniżenie stężenia cholesterolu [12, 18, 19].

Część badań wskazuje, że zaburzenia metabolizmu cholesterolu mogą wiązać się ze zwiększoną fosforylacją białka tau i wytwarzaniem kłębków neurofibrilarnych (NFT) [20]. W genetycznie uwarunkowanej chorobie Niemann-Picka C (NPC), w której dochodzi do gromadzenia w neuronach znacznych ilości cholesterolu i niedoboru estrów cholesterolu w otoczkach mielino-wych aksonów, już we wczesnych stadiach rozwojowych obserwuje się występowanie NFT złożonych z hiperfosforylowanych form τ . Zmianom tym towarzyszy utrata neuronów, a choroba manifestuje się klinicznie m.in. otępieniem. W modelu zwierzęcym NPC zaobserwowano, iż zwiększone stężenie cholesterolu wewnątrz neuronu wiązało się z większym nasileniem zmian o typie NFT, a blokada reduktazy HMG-CoA za pomocą lowastatyny prowadziła do zmniejszenia fosforylacji MAP- τ [21]. Jednakże w innych pracach eksperymentalnych badacze donoszą, iż zahamowanie reduktazy HMG-CoA i izoprenylacji białka Rho może prowadzić do zwiększenia fosforylacji MAP- τ i do indukcji apoptozy neuronów [22]. Fan i wsp. [20] zaobserwowali, iż niedobór cholesterolu wywołany dodaniem lowastatyny do hodowli komórkowej, oprócz hiperfosforylacji MAP- τ , prowadził do zwyrodnienia aksonów oraz depolimeryzacji mikrotubul.

ApoE i HDL – OGNIWA ŁĄCZĄCE METABOLIZM CHOLESTEROLU Z PRODUKCJĄ A β

Apolipoproteina E jest głównym nośnikiem cholesterolu w o.u.n. Jest ona także zaangażowana w procesy rozwoju i naprawy mózgu po urazie. ApoE wraz z re-

ceptorami lipoprotein o małej gęstości (LDL) bierze udział w wymianie cholesterolu między komórkami mózgu. Gen ApoE u człowieka występuje w trzech odmianach allelicznych ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), których transkrypcja i translacja prowadzi do powstania trzech izoform białka (ApoE2, ApoE3, ApoE4). Ekspresja co najmniej jednego allelu ApoE $\epsilon 4$ jest czynnikiem ryzyka występowania sporadycznej postaci AD [23]. Zaobserwowano także, że obecność ApoE $\epsilon 4$ nasila przemianę białka prekursorowego amyloidu (APP) do włóknkowej, wysoce nierozpuszczalnej formy A β [24], co w konsekwencji nasila powstawanie płytek starczych i prowadzi do wcześniejszego o 16 lat występowania AD u nosicieli allelu $\epsilon 4$ ApoE [23]. Argumentem wspierającym rolę ApoE w odkładaniu A β jest obserwacja, że u myszy transgenicznych ze szwedzką mutacją APP (APP^{sw}), które pozbawiono zdolności do produkcji ApoE nie dochodzi do odkładania fibrylarnych form A β i degeneracji neuralitycznej związanej z A β [25].

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, iż cholesterol jest regulatorem metabolizmu ApoE. U szczurów hipercholesterolemia wywołana dietą korelowała ze zwiększeniem stężenia ApoE w surowicy i wątrobie oraz zwiększeniem zawartości ApoE mRNA w wątrobie [26]. W innych badaniach obserwowano, iż stosowanie diety bogatej w tłuszcze u królików i myszy prowadziło do zwiększenia poziomu ApoE w mózgu tych zwierząt [27, 28]. Opisana powyżej zależność wydaje się po części wyjaśniać związek metabolizmu cholesterolu z występowaniem patologii alzheimerowskiej.

Wielu badaczy starało się ocenić istnienie zależności między częstością allelu $\epsilon 4$ ApoE a występowaniem AD z uwzględnieniem tzw. naczyniowych czynników ryzyka. Z części badań wynika, iż fenotyp ApoE4 występuje istotnie częściej zarówno u pacjentów z AD, jak również z otępieniem naczyniowym (VD) w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą AD i VD [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Jednakże w innych badaniach potwierdzono, że ApoE4 jest czynnikiem ryzyka AD; nie obserwowano jednak takiej zależności dla VD [35, 36, 37, 38].

W kolejnym badaniu oceniano występowanie i nasilenie cech miażdżycy u pacjentów z rozpoznaniem otępieniem [7]. Dokonywano pomiaru grubości ściany tętnic szyjnych, obecności w nich blaszek miażdżycowych oraz wyliczano stosunek wartości ciśnienia tętniczego mierzonego powyżej kostki i na nadgarstku. Oznaczano także genotyp ApoE. Wykazano w tym badaniu, że pomiędzy występowaniem i zaawansowaniem miażdżycy a obecnością otępienia istnieje istotna zależność. Była ona znacznie bardziej nasiloną wśród nosicieli allelu ApoE $\epsilon 4$. Kivipelto i wsp. [39] oprócz powyższych zależności wykazali także, iż przebycie zawału mięśnia sercowego było niezależnym od genotypu ApoE czynnikiem ryzyka rozwoju AD.

Wśród lipoprotein transportujących cholesterol lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) są dominującą formą w obrębie o.u.n. HDL są uznawane za tzw. negatywny czynnik ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Wykazano

także, iż HDL mogą hamować agregację i polimeryzację oraz neurotoksyczność A β [40, 41], mają także działanie przeciwzapalne [42]. Istnieje także zależność pomiędzy obniżeniem wartości HDL a niskimi wynikami uzyskiwanymi przez pacjentów w wieku 80 lat i starszych w teście oceniającym nasilenie zaburzeń poznawczych *Mini Mental State Examination* (MMSE) [29, 31]. Biorąc pod uwagę fakt, iż A β jest jednym z głównych elementów patologii alzheimerowskiej oraz obserwację, że na obrzeżach płytki neurotycznej toczą się procesy zapalne, zwiększenie stężenia HDL powodowane przez statyny może zapobiegać rozwojowi lub postępowi AD.

STATYNY A CHOROBA ALZHEIMERA – WYNIKI BADAŃ EKSPERYMENTALNYCH

Z badań eksperymentalnych wynika, że statyny mogą wpływać na metabolizm A β . Frears i wsp. [43] badali wpływ lowastatyny na produkcję A β w liniach komórkowych HEK człowieka transfekowanych genem β APP. Obserwowali oni, że dodanie lowastatyny do hodowli komórkowej istotnie zmniejszało procesowanie β APP w kierunku A β , natomiast zwiększenie zawartości wewnątrzkomórkowego cholesterolu wiązało się ze wzrostem zawartości A β 40 i A β 42. Wyniki innych badań wskazują, iż dodanie statyny do hodowli neuronów promuje procesowanie β APP w kierunku powstawania sAPP α i zmniejsza produkcję A β [18, 44]. Kojro i wsp. zaobserwowali, że hamowanie produkcji cholesterolu prowadzi do zwiększenia aktywności α -sekreazy promując w ten sposób procesowanie β APP drogą nieamyloidogenną [15]. W modelu zwierzęcym przewlekłe podawanie simwastatyny świnkom morskim przez 3 miesiące powodowało istotne zmniejszenie stężenia A β w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i zawartości A β w mózgach tych zwierząt [18]. Friedhoff i wsp. [45], a później Buxbaum i wsp. [44], w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby (RCT) wykazali, że podawanie lowastatyny (40–60 mg/d) przez 3 miesiące pacjentom z podwyższonymi stężeniami cholesterolu powoduje zależne od dawki obniżenie stężenia A β w surowicy. Simons i wsp. [46] w trwającym 26 tygodni badaniu RCT oceniali wpływ wysokich dawek (do 80 mg/d) simwastatyny na zawartość A β w PMR u 44 pacjentów z AD. Wynik tego badania jest negatywny: simwastatyna nie powodowała obniżenia zawartości A β 40 i A β 42 w PMR u wszystkich chorych, jednakże w analizach post hoc w grupie pacjentów z łagodną AD leczonych simwastatyną obserwowano istotne obniżenie zawartości A β 40 w PMR. Pacjenci leczeni simwastatyną wykazywali wolniejszy postęp pogorszenia funkcji poznawczych w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo [46]. Są także inne doniesienia wskazujące na brak wpływu podawania simwastatyny, atorwastatyny lub prawastatyny na zawartość A β w PMR [47, 48].

STATYNY A CHOROBA ALZHEIMERA – DANE Z BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH

Także w badaniach epidemiologicznych obserwowano ochronne działanie statyn w stosunku do częstości występowania i progresji AD. Wolozin i wsp. [49] oceniali trzy grupy pacjentów pochodzące z baz danych trzech szpitali. Obserwowali oni zmniejszenie częstości występowania AD o 60–73% u pacjentów, którzy przyjmowali statyny w porównaniu z pacjentami niegugającymi stosowanie statyn obecnie lub w przeszłości. Badanie to miało jednak szereg wad metodologicznych: nie przeprowadzono analiz wykluczających wpływ na wynik innych czynników zakłócających, jak np. poziom wykształcenia, współistnienie wielu innych chorób.

Jick i wsp. [50] w badaniu obserwacyjnym oceniali wpływ stosowania leków obniżających poziom lipidów (LLA) na częstość występowania otępienia. Zaobserwowali oni, że pacjenci, którym w przeszłości przepisywano statyny, mieli o 70% niższe ryzyko wystąpienia otępienia (głównie AD), niezależnie od tego, czy mieli podwyższone stężenia lipidów, czy też nie. Powyższego, korzystnego efektu nie obserwowano w przypadku stosowania innych LLA niż statyny. W badaniu powyższym kontrolowano następujące potencjalne czynniki zakłócające: stosowanie estrogenów, obecność choroby wieńcowej, cukrzyca, przejściowych epizodów niedokrwienych, nadciśnienia, przebyte pomostowania aortalno-wieńcowego.

Rockwood i wsp. [51] oceniali zależność pomiędzy występowaniem otępienia a stosowaniem LLA, przy czym starali się wyeliminować wpływ płci, poziomu wykształcenia, subiektywnej oceny stanu zdrowia. Wykazali, że w grupie pacjentów młodszych (65–79 lat), którzy stosowali LLA, ryzyko zachorowania na AD było istotnie niższe niż w grupie porównawczej.

Hijjar i wsp. [52] badali grupę 665 pacjentów ambulatoryjnych poradni lekarzy ogólnych, u których występowały hipercholesterolemia lub demencja. Kontrolując w badaniu czynniki zakłócające, jak: wiek, płeć, rasa, poziom wykształcenia, ciśnienie krwi, występowanie otępienia w rodzinie, poziomy lipidów, przebyte udaru mózgu, epizodów depresji, rozpoznania nadciśnienia, występowanie nałogów oraz rodzaje stosowanych leków, wykazali, iż obecne stosowanie statyn było związane z mniejszym ryzykiem otępienia. Ponadto po 10 miesiącach dalszej obserwacji pacjentów okazało się, że stosowanie statyn było związane z istotną poprawą wyników testu oceniającego nasilenie zaburzeń poznawczych (MMSE), podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano pogorszenie. W kolejnym badaniu wykazano, iż pacjenci z demencją istotnie rzadziej stosowali leki obniżające poziom lipidów w porównaniu z pacjentami niewykazującymi istotnych zaburzeń poznawczych. Zależność powyższa utrzymywała się po eliminacji potencjalnych klinicznych i środowiskowych czynników zakłócających [53].

W jednym z ostatnio opublikowanych badań epidemiologicznych Zamrini i wsp. [54] wykazali, iż stosowanie statyn w ciągu ostatnich 12 miesięcy było związane z istotnie niższym ryzykiem AD, przy czym efekt ten był niezależny od występowania cukrzycy, zaburzeń metabolizmu lipidów, nadciśnienia, choroby wieńcowej, mózgowych incydentów niedokrwienych oraz miażdżycy tętnic obwodowych.

WPLYW STATYN NA FUNKCJE POZNAWCZE – DANE Z RCT

Doniesienia pochodzące z dużych wieloośrodkowych RCT są negatywne [55, 56]. Nie potwierdziły one korzystnego wpływu statyn na funkcje poznawcze. Należy jednak pamiętać, że w powyższych badaniach (PROSPER, HPS) jako pierwotny punkt końcowy traktowano wpływ statyn na występowanie epizodów sercowo-naczyniowych, a stosowane dawki statyn i poziomy lipidów były zdecydowanie niższe niż w cytowanych wcześniej badaniach epidemiologicznych i eksperymentalnych, terapię stosowano przez relatywnie krótki czas dla obserwacji efektu prewencyjnego (odpowiednio: 3,2 oraz 5 lat), a populacja w badaniu PROSPER była w podeszłym wieku (70–82 lata). Także kilka innych, mniej licznych RCT nie wykazało korzystnego wpływu statyn na funkcje poznawcze [57, 58, 59], a w jednym z nich stosowanie placebo było związane z istotnie wyższymi wynikami w testach oceniających funkcje poznawcze [60]. Podobny wynik zaobserwowano w grupie 155 zdrowych dorosłych, którym obniżano poziom lipidów za pomocą diety niskocholesterolowej i ubogo tłuszczowej. Pod koniec trwającego 12 tygodni badania grupa otrzymująca dietę niskotłuszczową wypadła istotnie gorzej w jednym z testów psychologicznych oceniającym funkcje poznawcze w stosunku do grupy kontrolnej [61]. W piśmiennictwie istnieją doniesienia, pod postacią serii przypadków klinicznych, wskazujące na możliwość wywoływania przez statyny zaburzeń pamięci [62]. Ostrzeżenie o możliwości utraty pamięci znajduje się także w ulotkach informacyjnych preparatów statyn i jest uznane za tzw. efekt grupy farmaceutycznej. Ponieważ cholesterol jest niezbędnym elementem budowy błon komórkowych, a jego wewnątrz-mózgowe zasoby są w głównej mierze następstwem lokalnej produkcji, dlatego zaproponowano, aby preferować statyny hydrofilne, o mniejszej zdolności przenikania przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, które posiadają jednak silnie wyrażone działanie pozalipidowe, tzw. plejotropowe (fluwastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna) [63].

Zaprezentowane przez Johna Breitnera w lipcu 2004 r. na konferencji w Filadelfii wstępne dane pochodzące z trzech prospektywnych obserwacyjnych badań klinicznych (*ACT Study*, *Cardiovascular Health Study*, *Cache County Study*) nie wykazały ochronnego wpływu statyn na rozwój AD. Biorąc pod uwagę dysonans pomiędzy

wynikami badań epidemiologicznych i prospektywnych zasugerowano, iż badania epidemiologiczne mogły zostać zafałszowane poprzez pewien rodzaj nihilizmu terapeutycznego, tj. tendencję lekarzy do odstępowania od leczenia innych schorzeń (np. hipercholesterolemii) u pacjentów z rozpoznaną AD lub innymi zaburzeniami funkcji poznawczych [64]. Z drugiej strony horyzont czasowy badań RCT mógł okazać się niedostateczny dla wykazania działania profilaktycznego statyn w AD. Odmienne wyniki zaprezentowano na sympozjum w Montrealu w kwietniu 2004 r. Aktualnie w recenzji znajduje się praca przygotowana przez zespół L. Sparksa, w której badacze donoszą o ochronnym wpływie 12-miesięcznego podawania atorwastatyny na rozwój AD.

PODSUMOWANIE

1. Wiele danych pochodzących z badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, a także z niektórych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych wskazuje na potencjalną możliwość zastosowania statyn w profilaktyce choroby Alzheimera.
2. Aktualnie uważa się, że statyny mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia AD w jednym z następujących mechanizmów: (a) obniżanie stężenia cholesterolu, którego podwyższenie jest związane z ryzykiem AD; (b) prewencja pierwotna i wtórna choroby wieńcowej, uznanej także za czynnik ryzyka AD; (c) wpływ na produkcję A β ; (d) rozszerzanie naczyń krwionośnych poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu (wpływ na syntazę tlenu azotu iNOS) i hamowanie wytwarzania prokonstrykcyjnej endoteliny-1 [65]; (e) hamowanie powstawania procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego [66].

Jednak, by odpowiedzieć na pytanie o potencjalne działanie ochronne statyn wobec choroby Alzheimera trzeba będzie poczekać na wyniki dobrze zaplanowanych badań prospektywnych. Obecnie w toku jest kilka takich prób klinicznych, które zaplanowano celem oceny działania statyn na postęp AD. Jednym z nich oznaczonym akronimem CLASP (*Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease Study*), wykorzystana została simwastatyna w dawce 40 mg/d. Zakończenie badania planuje się na grudzień 2005 r.

PIŚMIENNICTWO

1. Pedersen T, Gaw A. Statins-similarities and differences. *Am J Manag Care* 2001; 7 (5 supl): S132–7.
2. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability-mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (1): 1–9.
3. Hillyard DZ, Cameron AJ, McIntyre AH, Hadden MH, Marshall HE, Johnston N, Jardine AG. Inhibition of proliferation and signalling mechanisms in human lymphocytes by fluvastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29 (8): 673–8.

4. Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, Ye SQ, Grigoryev DN, Girgis RE, Garcia JG. Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30 (5): 662–70.
5. Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002; 91 (2): 143–50.
6. Wojtera M, Sobow T. Cholesterol, metabolizm beta-amyloidu i choroba Alzheimera: od neurobiologii do potencjalnej terapii. *Psychogeriatr Pol* 2004; 1: 59–66.
7. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349 (9046): 151–4.
8. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322 (7300): 1447–51.
9. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17 (1): 14–20.
10. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59 (12): 1915–21.
11. Prince M, Lovestone S, Cervilla J, Joels S, Powell J, Russ C, Mann A. The association between ApoE and dementia does not seem to be mediated by vascular factors. *Neurology* 2000; 54 (2): 397–402.
12. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, Sambamurti K, Duff K, Pappolla MA. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; 7 (4): 321–31.
13. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (11): 6460–4.
14. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1996; 271 (8): 4436–40.
15. Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marz W, Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (10): 5815–20.
16. Puglielli L, Konopka G, Pack-Chung E, Ingano LA, Berzovska O, Hyman BT, Chang TY, Tanzi RE, Kovacs DM. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol* 2001; 3 (10): 905–12.
17. Riddell DR, Christie G, Hussain I, Dingwall C. Compartmentalization of beta-secretase (Asp2) into low-buoyant density, noncaveolar lipid rafts. *Curr Biol* 2001; 11 (16): 1288–93.
18. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (10): 5856–61.
19. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, Tint GS, Wang R, Mercken M, Petanceska SS, Duff KE. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8 (5): 890–9.
20. Fan QW, Yu W, Senda T, Yanagisawa K, Michikawa M. Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 2001; 76 (2): 391–400.
21. Ohm TG, Treiber-Held S, Distl R, Glockner F, Schonheit B, Tamanai M, Meske V. Cholesterol and tau protein-findings in Alzheimer's and Niemann Pick C's disease. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (supl 2): S120–6.
22. Meske V, Albert F, Richter D, Schwarze J, Ohm TG. Blockade of HMG-CoA reductase activity causes changes in microtubule-stabilizing protein tau via suppression of geranylgeranylpyrophosphate formation: implications for Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2003; 17 (1): 93–102.
23. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericakance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261 (5123): 921–3.
24. Castano EM, Prelli F, Wisniewski T, Golabek A, Kumar RA, Soto C, Frangione B. Fibrillogenesis in Alzheimer's disease of amyloid beta peptides and apolipoprotein E. *Biochem J* 1995; 306 (2): 599–604.
25. Holtzman DM, Fagan AM, Mackey B, Tenkova T, Sartorius L, Paul SM, Bales K, Ashe KH, Irizarry MC, Hyman BT. Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 739–47.
26. Santillo M, Migliaro A, Mondola P, Laezza C, Damiano S, Stingo S, Fiorentino L, Andreozzi A, Vitale M, Bifulco M. Dietary and hypothyroid hypercholesterolemia induces hepatic apolipoprotein E expression in the rat: direct role of cholesterol. *FEBS Lett* 1999; 463 (1–2): 83–6.
27. Lenich CM, Chobanian AV, Brecher P, Zannis VI. Effect of dietary cholesterol and alloxan-diabetes on tissue cholesterol and apolipoprotein E mRNA levels in the rabbit. *J Lipid Res* 1991; 32 (3): 431–8.
28. Sparks DL, Liu H, Gross DR, Scheff SW. Increased density of cortical apolipoprotein E immunoreactive neurons in rabbit brain after dietary administration of cholesterol. *Neurosci Lett* 1995; 187 (2): 142–4.
29. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57 (11): M712–M715.
30. Katzman R, Zhang MY, Chen PJ, Gu N, Jiang S, Saitoh T, Chen X, Klauber M, Thomas RG, Liu WT, Yu ES. Effects of apolipoprotein E on dementia and aging in the Shanghai Survey of Dementia. *Neurology* 1997; 49 (3): 779–85.
31. van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, Blauw GJ, Westendorp RG. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002; 51 (6): 716–21.
32. Wehr H, Parnowski T, Puzyński S, Bednarska-Makaruk M, Bisko M, Kotapka-Minc S, Rodo M, Wolkowska M. Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (2): 70–3.
33. Wieringa GE, Burlinson S, Rafferty JA, Gowland E, Burns A. Apolipoprotein E genotypes and serum lipid levels in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12 (3): 359–62.

34. Yang J, Feng G, Zhang J, Hui Z, Breen G, St Clair D, He L. Is ApoE gene a risk factor for vascular dementia in Han Chinese? *Int J Mol Med* 2001; 7 (2): 217–9.
35. Huang HM, Kuo YM, Ou HC, Lin CC, Chuo LJ. Apolipoprotein E polymorphism in various dementias in Taiwan Chinese population. *J Neural Transm* 2002; 109 (11): 1415–21.
36. Molero AE, Pino-Ramirez G, Maestre GE. Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study. *Neurosci Lett* 2001; 307 (1): 5–8.
37. Nakayama S, Kuzuhara S. Apolipoprotein E phenotypes in healthy normal controls and demented subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia in Mie Prefecture of Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (6): 643–8.
38. Prince M, Lovestone S, Cervilla J, Joels S, Powell J, Russ C, Mann A. The association between ApoE and dementia does not seem to be mediated by vascular factors. *Neurology* 2000; 54 (2): 397–402.
39. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 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 (3): 149–55.
40. Farhangrazi ZS, Ying H, Bu G, Dugan LL, Fagan AM, Choi DW, Holtzman DM. High density lipoprotein decreases beta-amyloid toxicity in cortical cell culture. *Neuroreport* 1997; 8 (5): 1127–30.
41. Olesen OF, Dago L. High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid beta-peptides into fibrils. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270 (1): 62–6.
42. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, Haskard DO. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001; 103 (1): 108–12.
43. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *Neuroreport* 1999; 10 (8): 1699–705.
44. Buxbaum JD, Cullen EI, Friedhoff LT. Pharmacological concentrations of the HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin decrease the formation of the Alzheimer beta-amyloid peptide in vitro and in patients. *Front Biosci* 2002; 7: 50–9.
45. Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NS, Buxbaum JD. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid (A beta) peptide. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4 (2): 127–30.
46. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, Wormstall H, Hartmann T, Schulz JB. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52 (3): 346–50.
47. Høglund K, Wiklund O, Vanderstichele H, Eikenberg O, Vanmechelen E, Blennow K. Plasma levels of beta-amyloid (1–40), beta-amyloid(1–42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Arch Neurol* 2004; 61 (3): 333–7.
48. Ishii K, Tokuda T, Matsushima T, Miya F, Shoji S, Ikeda S, Tamaoka A. Pravastatin at 10 mg/day does not decrease plasma levels of either amyloid-beta (A beta) 40 or A beta 42 in humans. *Neurosci Lett* 2003; 350 (3): 161–4.
49. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57 (10): 1439–43.
50. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356 (9242): 1627–31.
51. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, Wolfson C, McDowell I. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59 (2): 223–7.
52. Hajjar J, Schumpert J, Hirth V, Wieland D, Eleazer GP. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57 (7): M414–8.
53. 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* 2002; 50 (11): 1852–6.
54. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004; 23 (1–2): 94–8.
55. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
56. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9346): 1623–30.
57. Cutler N, Sramek J, Veroff A, Block G, Stauffer L, Lines C. Effects of treatment with simvastatin and pravastatin on cognitive function in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39 (3): 333–6.
58. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (3): 231–6.
59. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, Wormstall H, Hartmann T, Schulz JB. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52 (3): 346–50.
60. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, Flory JD, Lehoczyk JP, Matthews KA, Manuck SB. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000; 108 (7): 538–46.
61. Wardle J, Rogers P, Judd P, Taylor MA, Rapoport L, Green M, Nicholson PK. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* 2000; 108 (7): 547–53.
62. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (7): 871–80.
63. Sparks DL, Connor DJ, Browne PJ, Lopez JE, Sabbagh MN. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the treatment of Alzheimer's disease and why it would be ill-advise to use one that crosses the blood-brain barrier. *J Nutr Health Aging* 2002; 6 (5): 324–31.

64. Breitner JC, Zandi P, Rea TD, Pasty BM. Can statins prevent AD, or are they just prescribed less often to those with cognitive disorders? *Neurobiol Aging* 2004; 25 (S2): 5.
65. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101 (12): 2711–9.
66. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100 (3): 230–5.

*Adres: Dr Tomasz Pawelczyk, Prof. Iwona Kłoszewska, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego,
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. (42) 6757372, fax: (42) 6757729, e-mail: iklosz@csk.am.lodz.pl*