

مقاله مروری

نقش استاتین ها در بیماری آلزایمر

الهام هادی پور^۱، زهرا طیرانی نجاران^۲، مسعود فریدونی^{*۱}

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 ی اضمحلال عصبی می باشد که توسط چندین اختلال شناختی از جمله ناتوانی در اجرای فعالیت های روزمره ی 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 ی 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 ی کلسترول اعمال می شود. بعلاوه استاتین ها ، مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک آلفا سکریتاز را در فرایند اثر بر پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا به راه می اندازند و دایمریزه شدن بتا سکریتاز 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- ضدآلتهاپ- ضدآترواسکلروز 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 تغییر دادن 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

مقدمه

گریبان هستند [۲]. در کشورهای صنعتی، بیماری آلزایمر با یک روند هشدار دهنده در حال افزایش است [۱]. از نظر بالینی آلزایمر یک بیماری تخریب نورونی است که به صورت ازدست دادن پیش رونده ی توانایی حافظه و ادراک، 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. پروژه 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

* نویسنده مسئول مکاتبات: fereidoni@um.ac.ir

وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir

پست الکترونیکی مجله: ijpp@phypha.ir

تعدیل کنند. این فرایندها شامل اثر بر روی میزان استرس nitrosative و oxidative (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 سکرناز و اثرات غیر لیپیدی از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدان - ضدالتهاب - ضدآترواسکلروز و ضدآپوپتوزی پیشنهاد شده است [۴].

تعریفی از استاتین و انواع آن

مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase) به عنوان استاتین‌ها در نظر گرفته می‌شوند و به صورت گسترده در درمان دیس لیپیدمی (Dyslipidemia) یا چربی‌پریشی (هر 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 عصب‌شناسی مانند مالتیپل اسکلروز توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۵]. استاتین‌ها یک رده از داروها شامل Lipitor (atorvastatin), Crestor (rosuvastatin), Zocor (simvastatin), Pravachol (pravastatin), Lescol (fluvastatin), Vytorin (simvastatin, ezetimibe), mevastatin می‌باشند [۴].

تاریخچه ای از استاتین و نحوه ی عملکرد آن

استاتین اولیه compactin نامیده شد که در میکروارگانیسم‌ها 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 مرحله ی rate-limiting تولید زیستی کلسترول است. HMG-CoA ردوکتاز تبدیل HMG-CoA به L-mevalonate و کوآنزیم A را از طریق یک مرحله ی داستیله شدن کاتالیز می‌کند (شکل ۱). همه ی استاتین‌ها به صورت رقابتی به ناحیه ی کاتالیتیکی 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 آلزایمر مشکلی بزرگ در سلامت عمومی به شمار می‌رود. در حقیقت هزینه ی مراقبت از بیماران آلزایمری بالای ۱۱۰ میلیارد دلار در سال در ابتدای سال ۱۹۹۰ در ایالات متحده بوده و میانگین هزینه ی سالانه هر بیمار چیزی در حدود ۴۵۰۰۰ دلار می‌باشد [۲]. بنابراین شناخت مکانیزم‌های ویژه و بیوشیمیایی که مرتبط به دوره ی قبل از شروع علائم است، ضروری به نظر می‌رسد [۱].

شاخصه‌های اصلی این بیماری شامل موارد زیر می‌باشد: ۱) تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی متشکل از رسوب بی‌شکل پروتئین آمیلوئیدی بتا ($A\beta$) در خارج سلول که از پروتئولیز پروتئین پیش‌ساز بتا آمیلوئید Amyloid precursor protein [APP] مشتق می‌شود، ۲) رشته‌های در هم تنیده ی داخل نورونی متشکل از رشته‌های حاوی فرم فسفریله ی پروتئین میکروتوبولی تائو (Tau) [۳].

آمیلوئید بتا گونه فعال اکسیژن (ROS) reactive oxygen species و گونه‌های فعال نیتروژن (RNS) reactive nitrogen species را تولید کرده و در سمیت خارج سلولی وابسته به کلسیم، آسیب تنفس سلولی و تغییر در شکل‌گیری سیناپس مرتبط به یادگیری و حافظه نقش دارد [۱]. از آنجائیکه که کلسترول زیاد در شکل‌گیری پلاک‌های آمیلوئید در بیماری آلزایمر نقش دارد، در مطالعات زیادی نشان داده شده که کاربرد عوامل کاهنده ی کلسترول از جمله استاتین‌ها می‌تواند در مقابله با این بیماری اثر حفاظتی داشته باشد [۲].

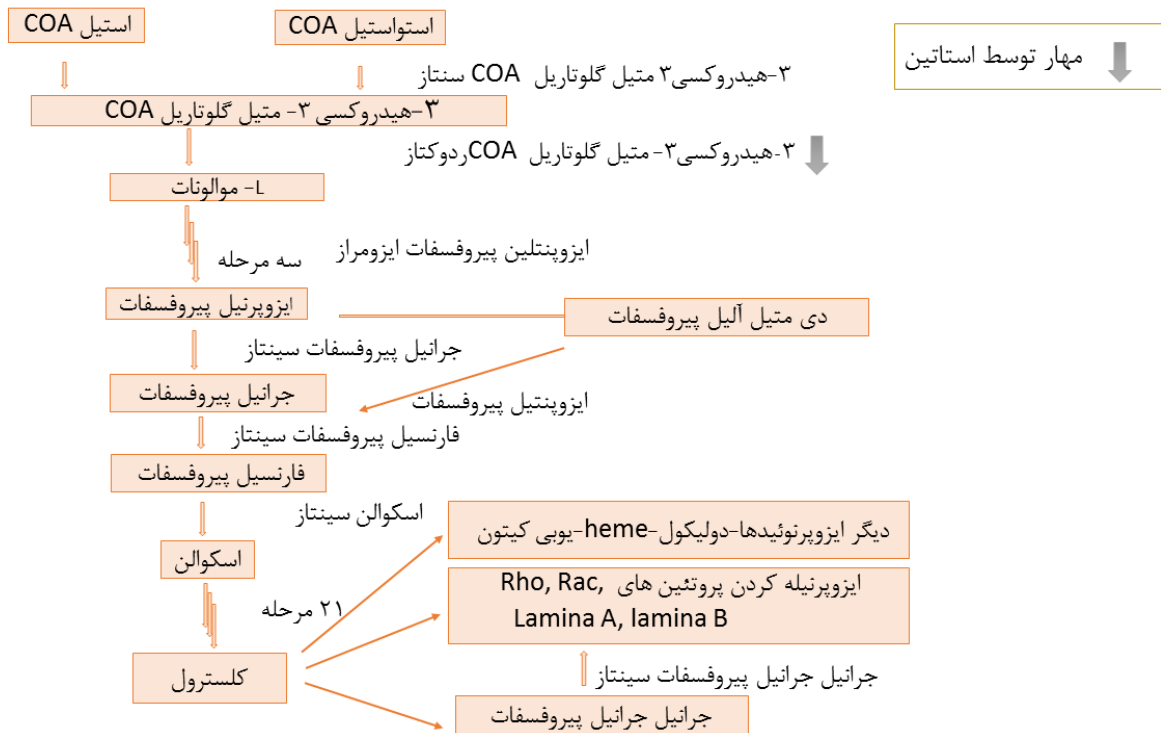
استاتین‌ها یا مهارکننده‌های کوآنزیم ۳ هیدروکسی-۳-متیل گلوٹاریل A ردوکتاز (HMG-CoA ردوکتاز) یک رده از داروهای کاهنده ی سطح کلسترول هستند. معلوم شده که افزایش میزان کلسترول با بیماری‌های زیادی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب در ارتباط است. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که استاتین‌ها آسیب شناختی را بهبود بخشیده و از تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و رشته‌های در هم تنیده ی داخل نورونی از طریق چندین سازوکار مولکولی-زیستی از جمله آنتی‌اکسیدان-ضدالتهاب-ضدآترواسکلروز و ضدآپوپتوزی جلوگیری می‌کنند. استاتین‌ها می‌توانند چندین مسیر سلولی را به صورت مستقل از توانایی شان در مهار HMG-CoA ردوکتاز

فارماکوکینتیک استاتین ها

به محض مصرف خوراکی همه ی استاتین ها از طریق روده جذب می شوند و تحت تاثیر گذر اول کبدی قرار می گیرند و زیست پذیری سیستمیک به ۵۰٪-۵٪ کاهش می یابد. بسیاری از استاتین ها به صورت بتا هیدروکسی اسید به کار برده می شوند به جز lovastatin, simvastatin که به صورت پیش دارو هستند و به متابولیسم کبدی برای تبدیل به حالت بتا هیدروکسی اسید فعالشان نیاز دارند. در گردش سیستمیک استاتین ها می توانند به آلبومین متصل شوند و همچنین به صورت قابل ملاحظه ای از نظر نیمه عمر و حجم توزیع متفاوت هستند. مسیر متابولیسم بسیاری از استاتین ها از طریق سیتوکروم P450 (CYP) می باشد. atorvastatin, lovastatin, simvastatin از طریق ایزوفریم CYP3A4 متابولیزه می شوند و fluvastatin از طریق ایزوفریم CYP2C9 متابولیزه می شود. در مقابل pravastatin به صورت وسیعی از طریق سولفات شدن متابولیزه شده و بیش از ۹۰٪ از متابولیز rosuvastatin از طریق دفع صفاوی است [۶].

جلوگیری می نمایند. بعلاوه استاتین ها از تولید کلسترول درون زاد جلوگیری می کنند [۶]. نتیجه ی این کاهش در هپاتوسیت ها، تحریک تنظیم افزایشی در بیان گیرنده LDL می باشد که سبب تقویت بازجذب LDL و پیش سازهای LDL از گردش سیستمیک می شود [۶].

پروتئین های اتصال یابنده به واحد تنظیمی استرول Sterol Regulatory Element Binding (SREBP) Protein تغییر در سطح کلسترول را حس می کنند و متعاقب آن منجر به افزایش در بیان گیرنده های LDL برای بازجذب کلسترول LDL از سرم برای جبران کاهش کلسترول سلولی می شوند. در نتیجه نسبت قابل توجهی از استاتین های کاهنده ی کلسترول، به صورت غیر مستقیم منجر به پاکسازی LDL از پلاسما می شوند. سازوکارهای ثانویه استاتین شامل، مهار ساخت آپولیپوپروتئین B100 و کاهش ساخت و ترشح لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسیرید است [۶]. علی رغم داشتن مکانیزم فعالیت مشابه و اثرات رقابتی بر روی انواع کلسترول، استاتین ها به دو گروه تقسیم می شوند: نوع یک که استاتین های مشتق از قارچ شامل lovastatin, pravastatin, simvastatin و نوع دو که استاتین های صنعتی و شامل fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, (rosuvastatin, pitavastatin) می باشند [۶].



شکل ۱- مهار سنتز کلسترول توسط استاتین ها.

فعالیت استاتین ها در سیستم اعصاب مرکزی

اثرات استاتین ها بر روی کلسترول مغز

کلسترول در بسیاری از بخش های مغز افراد بالغ از نظر متابولیسی بی اثر است. سنتز کلسترول به میزان زیاد در دوره ی فعالیت میلینه شدن در مراحل اولیه ی تکوین عصبی از طریق الیگودندروسیت های فعال روی می دهد. میزان سنتز کلسترول بعد از اتمام میلین سازی کاهش می یابد اگرچه به میزان کمی به سنتز در مغز بزرگسالان ادامه می دهد. اثرات استاتین ها بر روی میزان کلسترول مغز کمتر شناخته شده است. مغز به کلسترول گردش خون سیستمیک در دوره بزرگسالی و ظرفیت ذاتی مغز برای سنتز کلسترول تکیه ندارد. بنابراین کاهش در غلظت کلسترول پلاسما به دنبال درمان با استاتین غیر محتمل است. برخلاف کلسترول پلاسما که دارای نیمه عمری در حدود تنها چند روز است، کلسترول مغز دارای نیمه عمری در حدود شش ماه تا پنج سال است. ۲۴ (S)- هیدروکسی کلسترول در مطالعات زیادی به عنوان نشانه ی گردش کلسترول مغز استفاده شده است. به دنبال مصرف مزمن استاتین کاهش در غلظت های پلاسمایی و مایع مغزی نخاعی ۲۴ (S)- هیدروکسی کلسترول دیده شده است که موازی با کاهش زدودن کلسترول در مغز به عنوان نتیجه ی درمان طولانی مدت با استاتین می باشد و به نظر می رسد که استاتین ممکن است یک اثر homeostasis (هم ایستایی) بر کلسترول مغز داشته باشد [۶].

نحوه ی نفوذ استاتین ها به مغز

پرسش کلیدی درباره اینکه چطور ترکیبات استاتین در توانایی شان برای نفوذ به مغز به صورت متفاوتی عمل می کنند زمانی آشکار می شود که اثرات نورولوژیک استاتین ها در نظر گرفته شود. در حالیکه استاتین های چربی دوست مانند atorvastatin, lovastatin, fluvastatin, pitavastatin, (simvastatin) قادر به عبور از سدخونی مغزی به صورت غیر فعال هستند، مطالعات برون تن و درون تن پیشنهاد می دهد که استاتین های چربی دوست همچنین قادر به نفوذ به پارانشیم مغزی می باشند. استاتین های که حلالیت پایینی در چربی دارند مانند pravastatin, rosuvastatin, سوبسترای برای پلی پپتیدهای انتقال دهنده ی آنیونی هستند. همچنین انتقال دهنده های مونوکربوکسی اسید در سدخونی مغزی

ممکن است سازوکار دیگری برای نفوذ به مغز باشد. صرف نظر از انتقال دهنده های ویژه، استاتین ها در مقادیر متفاوت در مغز تجمع می یابند و غلظت آنها درون مغز براساس حلالیت های متفاوتشان در چربی است. همچنین تفاوت های ساختاری گسترده در استاتین ها 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 می رسد که استاتین ها در بهبودی شرایط اضمحلال عصبی از جمله دمانس عروقی و بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون نقش داشته باشند. چندین مطالعه گسترده یافته های متناقضی را نشان می دهند. همانطور که پیش از این اشاره شد دلیل این تناقض ناشی از تفاوت های فارماکوکینتیک بین استاتین ها در مغز است و مولکول های استاتین های به کار برده شده در تحقیقات درجات متفاوتی از اثرات شناختی را ایجاد می کنند [۶].

نقش استاتین بر روی بیماری آلزایمر

اثرات استاتین ها 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 پیشرونده ی حافظه و کاهش شناخت مشخص می شود. 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 پلاک های آمیلوئید خارج سلولی به صورت متداول در سراسر پارانشیم مغز دیده می شوند [۶]. اولین گزارش ها درباره ی توانایی درمانی استاتین ها بر روی آلزایمر توسط جیک و همکاران و ولوزین و همکاران در سال ۲۰۰۰ صورت گرفت و نشان داده شد که استفاده از استاتین با ۷۰٪ کاهش در بروز آلزایمر همراه است. اکثریت این یافته ها نشان می دهند که تیمار با استاتین در بیماران بدون آسیب شناختی و در قبل از سن پیری نقش محافظتی در برابر شروع آلزایمر دارد [۷].

آنزیم آلفا سكرتاز (α SAAP) را تولید می کند و مانع از تولید آمیلوئید بتا می شود. داده ها نشان می دهند که استاتین ها ممکن است فعالیت آلفا سكرتاز را از طریق تغییر دادن خاصیت های بیوشیمیایی غشای پلاسمایی یا تعدیل کردن عملکرد پروتئین کینازهای ناشناخته تقویت کنند [۴].

نقش استاتین ها در محدودسازی مسیر آمیلوئیدوژنیک

در چندین مطالعه نشان داده شده که استاتین ها مسیر آمیلوئیدوژنیک را از طریق مهار دایمریزه کردن آنزیم بتا سكرتاز محدود می کنند [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 سكرتاز مفید باشد. به این صورت که میزان پروتئین (BACE1) Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 و فعالیت اش کاهش می یابد و این حالت منجر به کاهش کلسترول مغز می شود [۹].

اثرات غیر لیپیدی استاتین ها بر روی آسیب ناشی از آمیلوئید بتا

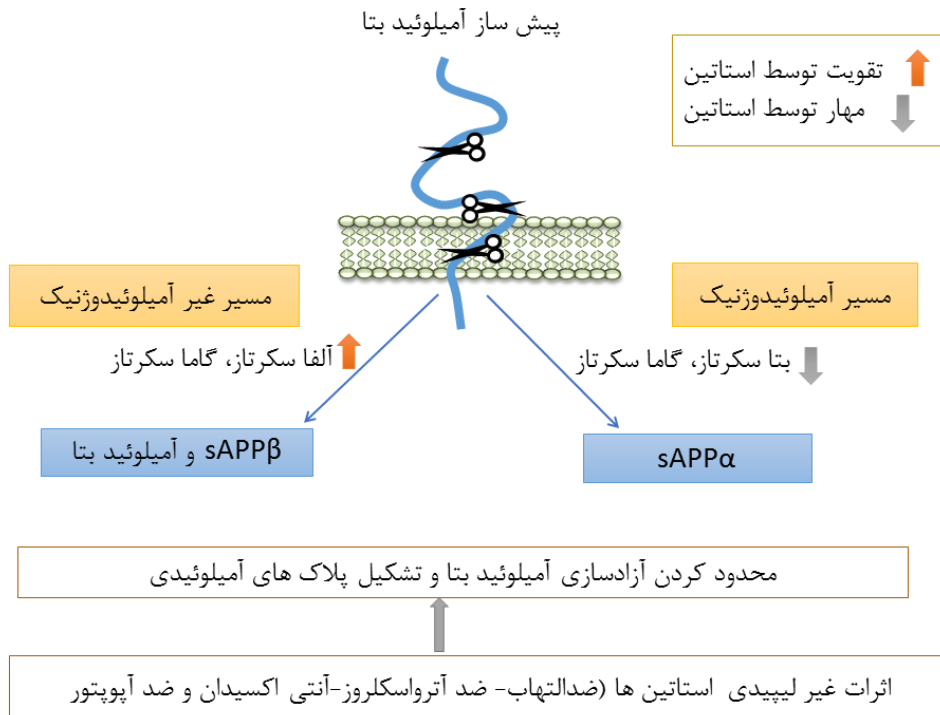
اثرات غیرلیپیدی استاتین ها بر نقش محافظت عصب دلالت دارد که استاتین ها آسیب ناشی از بیماری آلزایمر را از طریق اثرات ضدالتهاب - فعالیت های آنتی آترواسکلروز - آنتی اکسیدان و ضد آپوپتوزی آن تضعیف می کنند [۴]. استاتین به صورت ویژه بیان اینترلوکین ۱ بتا و نیتریک اکساید سینتاز القایی (iNOS) و تولید نیتریک اکساید توسط میکروگلیا و مونوسیت ها را مهار می کنند. کاربرد استاتین همچنین به صورت چشمگیری تولید سوپر اکسید و فعال شدن NADPH oxidase وابسته به Ras-related C3 botulinum toxin (substrate 1rac1) را کاهش می دهد. همچنین آپولیپوپروتئین E در آسیب ناشی از بیماری آلزایمر نقش دارد و مهار کردن ترشح آپولیپوپروتئین E توسط استاتین ها می تواند تولید آمیلوئید بتا و تشکیل پلاک های آمیلوئیدی را مهار کند [۴].

آیا استاتین ها می توانند از عوامل موثر در محدود کردن آسیب ناشی از آمیلوئید بتا در مغز باشند؟

مشخصه ی اصلی بیماری آلزایمر پلاک های آمیلوئید بتا و رشته های نوروفیبریلی درون سلولی می باشد. آسیب بیماری آلزایمر توسط تولید و تجمع آمیلوئید بتا تحریک می شود. پردازش تغییر یافته پروتئین آمیلوئید از پیش سازش APP عامل اصلی آسیب بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود [۸]. APP، یک پروتئین عبوری از غشا در نورون است که عضوی از خانواده ی پروتئین های شبه پیش ساز آمیلوئید amyloid precursor-like proteins (APLP1, APLP2) در پستانداران است. APP می تواند توسط آنزیم های α - سكرتاز، γ - سكرتاز و β - سكرتاز پروتئولیز شود که منجر به تولید پروتئین های بتا آمیلوئید غیر آمیلوئیدوژنیک و آمیلوئیدوژنیک شود [۸]. دلیل شکسته شدن متناوب APP که منجر به تولید آمیلوئید بتا در پیری می شود می تواند استیل شدن بیش از حد وابسته به سن ژن آنزیم آلفا سكرتاز باشد که پردازش غیر آمیلوئیدوژنیک APP را کاهش می دهد و در حالیکه یک افزایش در آنزیم بتا سكرتاز در بافت مغزی در شروع آلزایمر دیده می شود و منجر به افزایش پردازش مسیر آمیلوئیدوژنیک می شود [۸]. از آنجائیکه بین متابولیسم کلسترول و بیماری آلزایمر ارتباط وجود دارد و مطالعات بیشماری نقش کلسترول در فرایند تولید و رسوب آمیلوئید بتا را نشان می دهند، بنابراین استاتین ها نقش مهم از طریق کاهش کلسترول به عنوان عامل تغییر دهنده بیماری دارد. مکانیزم های اصلی شامل افزایش فعالیت آنزیم آلفا سكرتاز و کاهش فعالیت بتا و گاما سكرتاز و اثرات غیر لیپیدی از جمله اثرات ضدالتهاب - فعالیت های آنتی آترواسکلروز - آنتی اکسیدان و ضدآپوپتوزی دارد (شکل ۲) [۴].

نحوه ی راه اندازی مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک آلفا سكرتاز توسط استاتین ها

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



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

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].

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 بر روی فشارخون زیاد به صورت مستقل از میزان کلسترول روی می دهد. این موضوع مداخله ی 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].

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 چنیدین لیپید علاوه بر آپولیپوپروتئین B100 که یک بازیگر کلیدی در چاقی است، داشته باشند. تنظیم α -Peroxisome proliferator-activated receptor از طریق مسیر ایزوپرنوئید به نظر می رسد در فواید استاتین ها پراهمیت باشد [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 را در بیماران با دیابت کاهش دهد. Advanced Glycation End (AGE) Glycation End یک حد واسط پراهمیت در فرایندهای اکسیداسیون و التهاب به شمار می رود و به نظر می رسد که

درمان با استاتین برای مهار سنتز کلسترول و تجمع آن در مغز، یک درمان موثر برای توقف و کند کردن فرایند اضمحلال عصبی می باشد [۴]. آپولیپوپروتئین E (APOE) نقشی مهم در متابولیسم کلسترول دارد و یک عامل خطر ژنتیکی برای بیماری آلزایمر است. آل آپولیپوپروتئین E4 تجمع پلاک های پیری در بیماران آلزایمری را افزایش می دهد. در افراد با عملکرد شناختی طبیعی، APOE از کبد ترشح شده و متابولیسم سیستمیک کلسترول را تنظیم می کند و با دیس لیپیدمی و آترواسکروز مرتبط است. در حاملین آپولیپوپروتئین E4 میزان LDL کلسترول پلاسما در حدود ۱۰٪ بالاتر است که ناشی از تفاوت در توزیع آپولیپوپروتئین در ذرات حاوی کلسترول - لیپید و متابولیسم ذرات لیپیدی حاوی آپولیپوپروتئین E می باشد. بنابراین افزایش میزان کلسترول پلاسما در حاملین آپولیپوپروتئین E4 ممکن است یک هدف برای پیشگیری آلزایمر باشد. آپولیپوپروتئین E نقش مهمی را در عملکرد مغز از طریق انتقال لیپید به صورت ذرات شبه HDL بازی می کند. 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 سلول های درگیر در فرایند اندوسیتوز وابسته به گیرنده وجود دارد) که منجر به پاکسازی آمیلوئید بتا می شود را افزایش می دهد. به صورت جالب توجهی کاهش خطر بیماری آلزایمر توسط استاتین ها در افراد با آل آپولیپوپروتئین E4 مشاهده شده است. از طرف دیگر حاملین آپولیپوپروتئین E4 به نظر می رسد به استاتین در تنظیم لیپید ها کمتر پاسخ می دهند. بنابراین پیشنهاد شده است که نقش احتمالی استاتین ها بر روی آمیلوئید از طریق تعدیل مسیر آپولیپوپروتئین E-کلسترول می باشد [۵].

اثرات استاتین ها بر استرس اکسیداتیو- استرس التهابی

تصور می شود استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به پیشرفت آلزایمر شوند. چندین مطالعه نشان می دهد که با یک مکانیزم وابسته به ایزوپرنوئید، استاتین ها در اثرات ضدالتهاب و آنتی اکسیدان دخیل هستند. گونه های آزاد اکسیژن از طریق تنظیم NADPH توسط استاتین ها تنظیم می شوند [۱۰]. در واقع نشان داده شده است که استاتین ها مستقل از

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

مکانیزم های فعالیت استاتین ها

اثرات استاتین بر روی میزان کلسترول

ارتباط بین آلزایمر 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 آلزایمر در سنین پیری می شود حمایت می کند. داروهای کاهنده کلسترول در کنار استاتین تولید آمیلوئید بتا را کاهش می دهد در حالیکه کلسترول به تنهایی تولید آمیلوئید بتا را در محیط کشت سلولی و مدل های حیوانی افزایش می دهد [۵]. به دنبال گزارشات ناشی از سوء مصرف استاتین ها سازمان غذا و دارو درباره ی اثرات سوء مصرف استاتین ها بر روی حافظه هشدار داده است. چندین ژن در متابولیسم کلسترول یا انتقال آن به عنوان ژن های مستعد آلزایمر از جمله آپولیپوپروتئین E و (ApoJ) - ATP-binding cassette subfamily member 7 (Apolipoprotein j) گیرنده مرتبط به sortilin دخیل اند. بعلاوه پلی مورفیسم (چند شکلی) در آپولیپوپروتئین E و پروتئین های دیگری که در متابولیسم کلسترول دخیل اند عوامل خطر برای بیماری آلزایمر به شمار می روند. بنابراین

توانایی شان در پایین آوردن میزان کلسترول با تعدیل 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 ایزوپرنیله شدن p21Rac (یک GTPase سه فسفات گوانوزینی است که در سلول های نوتروفیل انسان به میزان زیادی بیان می شود) که برای تجمع NADPH اکسیداز بعد از فعال شدن پروتئین کیناز C ضروری است، (۲) افزایش فعالیت superoxide dismutase (SOD3)، (۳) افزایش بیان نیتریک اکساید سنتتاز القایی توسط مهار ایزوپرنیله شدن Rho (از خانواده ی G پروتئین های پیام رسان کوچک است)، (۴) فعال سازی نیتریک اکساید سنتتاز از طریق مکانیزم پس از ترجمه مسیر PI3K/AKT phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B (مسیری که در فرایند پیام رسانی داخل سلول مداخله می کند و در تنظیم چرخه ی سلولی دارای اهمیت می باشد). در مقابل اثرات سمیت سلولی شامل (۱) افزایش مرگ سلولی، (۲) کاهش کوآنزیم Q10، (۳) مهار فسفریله کردن (ERK1/2) extracellular signal-regulated kinases (یک مسیر پیام رسانی که در تنظیم رشد سلولی و و چرخه ی تکثیر سلولی نقش دارد) القا شده توسط RAS (از اعضای خانواده ی GTPase های کوچک است که در سلول های حیوانی و اندام های بیان می شود و در انتقال سلولی مداخله می کنند)، (۴) کاهش گسترش نوریت ها (فرایند نورونی است که به هر نوع پروجکشن از جسم سلولی یک نورون گفته می شود. این پروجکشن می تواند اکسون یا دندریت باشد، (۶) کاهش بیان پروتئین های اصلی در میلین سازی [۱۱]. استاتین ها همچنین می توانند چندین پاسخ ضدالتهابی را از طریق NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells تعدیل کنند [۵].

متابولیسم پروتئین تاو و استاتین ها

وقتی که پروتئین تاو در نورون ها هیپرفسفریله می شود، ساختار های فیلامنتی را تشکیل می دهد. دیگر هدف کلیدی در بیماری آلزایمر کاهش تشکیل رشته های نوروفیبریلی درون سلولی است، شدت نقص عصبی و زوال عقلی با تجمع رشته های نوروفیبریلی علی رغم پلاک های آمیلوئید پیری آمیلوئید بتا نیز مرتبط است [۳]. گزارش شده که استاتین ها در نمونه های طبیعی از نظر عملکردهای شناختی، باعث کاهش چشمگیری در تشکیل رشته های نوروفیبریلی درون سلولی به نسبت پلاک های آمیلوئید بتا می شوند. بنابراین پیشنهاد می شود که استاتین می تواند از تجمع پروتئین تاو بسیار بیشتر از تجمع آمیلوئید بتا جلوگیری کند. علاوه بر استرس های آکسیداتیو و التهاب به نظر می رسد متابولیسم آسیب دیده ی کلسترول در هیپرفسفریله کردن پروتئین تاو دخیل باشد. بنابراین دوز بهینه ای از استاتین از هیپرفسفریله شدن پروتئین تاو و تجمع رشته های نوروفیبریلی درون سلولی از طریق هر دو اثر وابسته به کلسترول و وابسته به ایزوپرنوئید جلوگیری می کنند [۵].

مطالعات بالینی استاتین و آلزایمر

تعدادی از مطالعات به منظور بررسی اثر درمان با استاتین بر روی کاهش عملکرد های شناختی صورت گرفته است اما در بین نتایج به دست آمده از مطالعات اختلافاتی وجود دارد و هنوز تاثیر حفاظتی استاتین ها به صورت ظن و گمان است. چندین عامل تجربی از جمله نوع استاتین انتخابی، گروه

توانایی شان در پایین آوردن میزان کلسترول با تعدیل 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 ایزوپرنیله شدن p21Rac (یک GTPase سه فسفات گوانوزینی است که در سلول های نوتروفیل انسان به میزان زیادی بیان می شود) که برای تجمع NADPH اکسیداز بعد از فعال شدن پروتئین کیناز C ضروری است، (۲) افزایش فعالیت superoxide dismutase (SOD3)، (۳) افزایش بیان نیتریک اکساید سنتتاز القایی توسط مهار ایزوپرنیله شدن Rho (از خانواده ی G پروتئین های پیام رسان کوچک است)، (۴) فعال سازی نیتریک اکساید سنتتاز از طریق مکانیزم پس از ترجمه مسیر PI3K/AKT phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B (مسیری که در فرایند پیام رسانی داخل سلول مداخله می کند و در تنظیم چرخه ی سلولی دارای اهمیت می باشد). در مقابل اثرات سمیت سلولی شامل (۱) افزایش مرگ سلولی، (۲) کاهش کوآنزیم Q10، (۳) مهار فسفریله کردن (ERK1/2) extracellular signal-regulated kinases (یک مسیر پیام رسانی که در تنظیم رشد سلولی و و چرخه ی تکثیر سلولی نقش دارد) القا شده توسط RAS (از اعضای خانواده ی GTPase های کوچک است که در سلول های حیوانی و اندام های بیان می شود و در انتقال سلولی مداخله می کنند)، (۴) کاهش گسترش نوریت ها (فرایند نورونی است که به هر نوع پروجکشن از جسم سلولی یک نورون گفته می شود. این پروجکشن می تواند اکسون یا دندریت باشد، (۶) کاهش بیان پروتئین های اصلی در میلین سازی [۱۱]. استاتین ها همچنین می توانند چندین پاسخ ضدالتهابی را از طریق NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells تعدیل کنند [۵].

متابولیسم آمیلوئید بتا و استاتین ها

مطالعات بالینی حاکی از این است که مصرف کنندگان استاتین به ویژه استفاده از استاتین های چربی دوست احتمالاً بار آمیلوئیدی کمتری در مغز دارند [۵]. مکانیزمی که استاتین ها متابولیسم آمیلوئید بتا را در مغز تنظیم می کنند تاکنون معلوم نشده است. با در نظر گرفتن پروتئین های دیگر میزان آمیلوئید بتا توسط تعادل بین تولید و پاکسازی آن تعیین می شود. رگ های خونی مغز نقش مهمی در تنظیم پاکسازی

مطالعه، مرحله ی بیماری و دوره ی درمان این ناهماهنگی در بین مطالعات مختلف را توضیح می دهد [۵]. شواهد همه گیر شناسی (epidemiological) بر روی اثر مفید استاتین ها (simvastatin, atorvastatin, cerivostatin, fluvastatin, pravastatin) در کاهش خطر پیشرفت زوال عقلی در سال ۲۰۰۰ توسط جیک و همکارانش معلوم شد [۷]. در همان سال ولوزین و همکاران نشان دادند که lovastatin و pravastatin منجر به کاهش پیشرفت آلزایمر می شوند اما simvastatin چنین اثری را ندارد [۱۴]. در مطالعه ی دیگری، راکوود و همکاران در سال ۲۰۰۲ معلوم داشتند که استفاده از استاتین در میان نمونه هایی که دارای زوال عقلی هستند و سلامت شناختی شان درگیر بیماری است، منجر به کاهش خطر آلزایمر می شود [۱۵]. در سال ۲۰۰۵، کوردل و همکاران نشان دادند که تیمار با دوز ۲۵-۱ میکرومولار simvastatin منجر به کاهش تولید اینترلوکین یک بتا در مونوسیت ها می شود و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی از لیپوپلی ساکاریدها و آمیلوئید بتا و نیتریک اکساید سنتاز القایی و گونه های آزاد اکسیژن را در سلولهای BV-2 (سلول های میکروگلیا) کاهش می دهند. همچنین آزادسازی واسطه های التهابی شامل اینترلوکین یک بتا و اینترلوکین شش و عامل نکروز توموری آلفا و گونه های اکسیژن آزاد (ROS) توسط استاتین ها در ماکروفاژ و آستروسیت های مدل التهاب القایی حاصل از آمیلوئید بتا کاهش می یابد و این اثرات از طریق مهار Rho که از خانواده ی GTPase های کوچک است در مونوسیت ها صورت می گیرد [۱۶]. در سال ۲۰۰۸، اسپارک و همکارانش با مطالعه بر روی افراد مسن که در خطر بیماری آلزایمر قرار داشتند، نشان دادند که افرادی که از استاتین استفاده می کنند در پیشرفت بیماری آلزایمر کاهش نشان می دهند [۱۷]. همه ی یافته های ذکر شده توسط نتایج مطالعه ی روتردام در سال ۲۰۰۹ تایید شد. در این مطالعه ۷۰۰۰ نمونه برای یک دوره ی ۹ ساله مورد بررسی قرار گرفتند و در مطالعه ی هاگ و همکاران نشان داده شد که استاتین ها منجر به کاهش تقریبی به میزان ۵۰٪ در خطر بروز بیماری آلزایمر دیر آغاز تک گیر (sporadic) می شود که مستقل از ژنوتیپ آپولیپروتئین E و خاصیت های چربی دوستی شان است [۱۸]. همچنین مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می دهد که استاتین ها اثرات مفیدی در بیماری آلزایمر ندارند. در سال ۲۰۰۲، رودریگز و همکاران گزارش دادند که استاتین ها به تنهایی اثرات مفیدی

بر روی افراد مسن ندارند [۱۹]. در سال ۲۰۰۵، زندگی و همکاران با مطالعه بر روی یک گروه آمریکایی دارای زوال عقلی نتیجه گرفتند که درمان با استاتین ها با کاهش خطر پیشرفت هر نوع زوال عقلی یا آلزایمر ارتباطی ندارند [۲۰]. در سال ۲۰۰۵ مطالعه ی دیگری توسط ربا و همکارانش ثابت کرد که تیمار با استاتین ها در افراد بیمار ۶۵ ساله یا مسن تر در کاهش خطر پیشرفت بیماری آلزایمر یا انواع دیگر زوال عقلی تغییری را حاصل نمی کند [۲۱]. در سال ۲۰۰۸، آروائیتاکیس و همکاران گزارش دادند که اگرچه درمان با استاتین ها احتمالاً روان پریشی در زمان مرگ را کمتر می کند و کاهش تغییرات آسیب ناشی از آمیلوئید را نشان می دهد اما استاتین با کاهش خطر بیماری آلزایمر یا توانایی شناختی ارتباطی ندارد [۵]. مطالعات صورت گرفته اشتیاق اولیه را برای اینکه استاتین به عنوان عامل جلوگیری کننده برای آلزایمر و پیشرفت زوال عقلی مطرح شود را ایجاد نمود و چندین مطالعه بالینی برای حمایت از فعالیت حفاظت کننده ی عصبی استاتین طرح ریزی شد. نتایج قابل ملاحظه ی توسط اسپارک و همکارانش در سال ۲۰۰۳ کسانیکه به مطالعه درمان با استاتین برای کم کردن کردن کلسترول در بیماری آلزایمر پرداختند، جمع آوری شد. در این مطالعه نمونه ها به مدت یک سال در حدود ۸۰ میلی گرم در روز atorvastatin و دارونما دریافت کردند، یک اثر مثبت چشمگیری بر روی عملکرد های شناختی در نمونه های دارای آلزایمر خفیف تا متوسط با کلسترول سرم زیاد و یا آل آپولیپروتئین E4 دیده شد [۲۲]. ریکسه و همکاران در سال ۲۰۰۵ نتایج مشابهی را با استفاده از ۴۰ میلی گرم در روز pravastatin و simvastatin ۸۰ میلی گرم در روز در بیماران با کلسترول زیاد بدون زوال عقلی بدست آوردند و نشان دادند که استاتین ها ممکن است یک نقش محافظتی در برابر خطر پیشرفت بیماری آلزایمر 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 آلزایمر رنج می بردند، بهبود می بخشد [۲۴]. در سال ۲۰۰۸، کورینامی و همکاران نشان دادند که پیش درمان با fluvastatin به میزان ۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز به صورت چشمگیری از آسیب القایی توسط آمیلوئید بتا در موش جلوگیری می کند اما simvastatin این کار را نمی کند. اثرات مفید fluvastatin

های اولیه کورتکس موش صحرایی درمان با pitavastatin و یا atorvastatin به میزان ۲/۵ و ۰/۲ میکرومولار کاهشی وابسته به غلظت و زمان در تولید آمیلوئید بتا ۴۰ و ۴۲ تولید می کند. مکمل های برون زاد به همراه کلسترول میزان آمیلوئید بتا را بر نمی گرداند و یک مکانیزم مستقل از کلسترول در اینجا مشاهده می شود [۲۷].

در سال ۲۰۱۵، لین و همکاران به بررسی نقش پیشگیری کننده استاتین ها در روند پیشرفت بیماری آلزایمر پرداختند. در این تحقیق برای جمع آوری داده ها از ۷۱۹ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر که برخی از این افراد در مراحل اولیه بیماری استاتین مصرف کرده و برخی استاتین مصرف نمی کردند استفاده شد. نتایج به این شکل بود که در افرادی که در مراحل اولیه بیماری از استاتین استفاده می کردند پیشرفت بیماری آلزایمر به طرز چشمگیری نسبت به آنهایی که استاتین مصرف نکرده بودند کمتر بود [۲۸].

در سال ۲۰۱۷، زیسیموپولوس و همکاران به بررسی نقش تفاوت جنسی و نژادی در رابطه بین استفاده از استاتین و بروز بیماری آلزایمر پرداختند. در این تحقیق برای جمع آوری داده ها از ۷۷۹۴ مرد سیاهپوست، ۲۴۴۸۴ زن سیاهپوست، ۱۱۲۰۰ مرد اسپانیایی، ۲۱۴۵۸ زن اسپانیایی، ۱۱۵۰۵۹ مرد سفید پوست و ۱۹۵۱۸۱ زن سفیدپوست استفاده شد. نتایج حاکی از این بود که استفاده از استاتین در کاهش خطر بیماری آلزایمر براساس جنس، نژاد و قومیت متفاوت است. درمان های بالینی در افراد با نژادها و قومیت های متفاوت تایید کننده ی این یافته ها است به دلیل اینکه برای کاهش خطر بیماری آلزایمر برای هر بیماری استاتین تجویز می شد [۲۹].

در سال ۲۰۱۷، گیفمن و همکاران اثرات احتمالی محافظتی و درمانی استاتین ها در بیماری آلزایمر را از طریق تجزیه و تحلیل داده های بدست آمده از آزمایشات بالینی و مطالعات تجربی نشان دادند و نتیجه گرفتند که ممکن است استفاده از استاتین ها در بیماران آلزایمری با ژنوتیپ ApoE4/ApoE4 اثر بخشی درمانی موثرتری داشته باشد و این افراد عملکرد شناختی بهتری را در طی دوره ی درمانی ده ساله نشان می دهند [۳۰].

طبیعت آبدوست و چربی دوست استاتین ها یک جنبه ی بسار مهم است. با این وجود از آنجایی که کلسترول و حواسط ها و مشتقات آن در مغز دارای اهمیت هستند و از آنجائیکه

ممکن است از طریق جلوگیری از تحلیل رفتن عصبی کولینرژیک بدلیل 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 استاتین بر روی متابولیسم و حذف آمیلوئید بتا بوده است [۲۵].

یک سری از مطالعات که به صورت گسترده در حال کشف علل آسیب شناختی در بیماری آلزایمر هستند، نشان داده اند که تخلیه ی ایزوپرنوئیدهای حواسط، مکانیزم احتمالی برای اثرات محافظت عصب در بیماری آلزایمر است. در سال ۲۰۰۹، اکرت و همکاران نشان دادند که فارنسیل پیروفسفات و جرانیل جرانیل پیروفسفات (-Geranyl Geranyl pyrophosphate) به صورت چشمگیری در ماده ی سفید و خاکستری مغز بیماران آلزایمر افزایش می یابد. اگرچه که میزان کلسترول تغییری را نشان نمی داد. معلوم شده که درمان موش با simvastatin به صورت چشمگیری میزان فارنسیل پیروفسفات و جرانیل جرانیل پیروفسفات مغزی را کاهش می دهد [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 تراریخته در پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا که از پنج ماهگی تا ۲۰ ماهگی درمان شده اند، نشان می دهند که حافظه رفتاری بهبود می یابد و تعداد پلاک های پیری و فسفوریله شدن پروتئین تاو در موش های ۱۵ و ۲۰ ماهه کاهش می یابد. این یافته ها بیانگر این است که درمان اولیه و با هم atorvastatin و pitavastatin از بدتر شدن عملکرد شناختی و فرایند آمیلوئیدوژنیک جلوگیری می کند که احتمالاً به دلیل اثرات pleiotropic استاتین است که سازگار با پتانسیل درمانی استاتین در مقابل آلزایمر است [۶]. در سال ۲۰۱۳ وونگ و همکاران اثرات پیشگیرانه ی و اثرات درمانی استاتین ها را بر روی آلزایمر نشان دادند. به نظر می رسد که استاتین ها اگر دهه ها قبل از شروع بیماری به کاربرده شوند بر روی آلزایمر دارای اثرات مفیدی هستند [۵].

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

به اثرات ایجاد شده توسط استاتین بر روی استرس های اکسیداتیو و نیتروساتیو این است که کلسترول خود به تنهایی می تواند توسط دو مکانیزم تحت تاثیر تغییرات اکسیداتیو قرار گیرد. یکی حمله مستقیم رادیکال های ROS یا RNS (مکانیزم غیر آنزیمی) و یا توسط فعالیت یک آنزیم ویژه (مکانیزم آنزیمی). اکسیده شدن کلسترول منجر به تشکیل oxysterol می شود [۱۱].

در میان oxysterol ها 7-ketocholesterol (7-k) و 25-hydroxycholesterol (25-OH) منجر به مرگ سلولی آپوپتوزی توسط القای ناکارآمد سازی میتوکندری، جریان کلسیم و اختلال در هم ایستایی (homeostasis) یونی درون سلول می شوند [۱۱]. در سال ۲۰۱۰ برای اولین بار نشان داده شد که atorvastatin می تواند دو اثر مستقل بر روی محصولات اکسیداسیون کلسترول و خود کلسترول داشته باشد چون کاهش در کلسترول با کاهش در 7-K و 25-OH مرتبط نبود. در حقیقت در سگ های دریافت کننده ی atorvastatin میزان هر دوی 7-K و 25-OH در مغز کاهش می یابد (در حالی که هیچ تغییری در میزان کلسترول مشاهده نشده بود). در عین حال میزان 7-K به صورت چشمگیری در سرم افزایش می یابد (جائیکه یک کاهش چشمگیر در میزان کلسترول مشاهده شده بود). این موضوع می تواند نشان دهنده ی اثرات pleiotropic در atorvastatin باشد [۱۱].

یکی دیگر از اثرات جانبی استفاده طولانی مدت استاتین ها کاهش در کوآنزیم Q10 می باشد که منجر به آسیب در متابولیسم انرژی در کبد، قلب و ماهیچه ی اسکلتی می شود. کوآنزیم Q10 یک حامل الکترون در میتوکندری برای تولید ATP است. HMG-COA ردوکتاز آنزیمی کلیدی در بیوسنتز کوآنزیم Q10 است. مهار آن توسط استاتین منجر به کم شدن میزان گردش کوآنزیم Q10 در جوندگان و سگ سانان و انسان می شود. نقص در کوآنزیم Q10 منجر به کاهش فعالیت میتوکندری و تجزیه ی میتوکندری و افزایش ROS و التهاب می شود. میزان کوآنزیم Q10 با افزایش سن کم می شود 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 کوآنزیم Q10 را در کورتکس پاریتال Aged beagle کاهش می دهد. در مقابل همانطور که انتظار می رود کوآنزیم Q10 به صورت چشمگیری در سرم

تعیین دوز مفید برای استاتین ها مشکل است، به نظر می رسد استاتین های چربی دوست برای اهداف تحقیقاتی به نسبت آبدوست ها بهتر هستند. در حقیقت بیشتر استاتین های چربی دوست زمانیکه برای درمان کلسترول بالا تجویز می شوند دارای اثرات جانبی نورولوژیک بیشتری نسبت به دیگران می باشند. به این دلیل وقتی درمان با استاتین طرح ریزی می شود، باید چندین متغیر در نظر گرفته شود. بعلاوه مدل های جوندگان محدودیتی چشمگیر دارند به این علت که درمان طولانی مدت با استاتین ها منجر به تنظیم فزایشی-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (hydroxy-3-) (HMG-COA reductase) ردوکتاز می شود و با جلوگیری از هر نوع تعادلی منجر به کاهش طولانی مدت در میزان کلسترول می شود. 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 استاتین ها باشد، استفاده می کنند. Aged beagle یک مدل پیش بالینی خوب برای مطالعه آلزایمر می باشد. آنها پیر می شوند و پروتئین آمیلوئید بتا در سگ سانان به میزان ۹۹٪ با نوع انسانی آن در توالی اسید آمینه ای 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، علی رغم کاهش چشمگیری که در مقادیر پروتئین بتا سکرزاز و فعالیت در مغز Aged beagle دارد. این احتمال وجود دارد که کاهش در فعالیت آنزیم بتا سکرزاز ممکن است منجر به کاهش خطر زوال عقلی از طریق مکانیزم های دیگر شود [۹]. آزمایشگاه باترفیلد برای اولین بار از Aged beagle برای ارزیابی میزان استرس های 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 نمی دهد، درمان طولانی مدت با ۸۰ میلی گرم در روز atorvastatin برای ۱۴/۵ ماه به صورت چشمگیری پراکسیداسیون لیپید- اکسیداسیون پروتئین را کاهش می دهد و میزان (GSH) Glutathione را در کورتکس پاریتال Aged beagle افزایش می دهد. این اثر مستقل از کلسترول و آمیلوئید بتا و ویژه برای مغز، این پیشنهاد را مطرح می کند که تاثیر atorvastatin احتمالاً براساس القای خاصیت های آنتی اکسیدان 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 آلزایمر صورت گیرد. در حال حاضر دقیقاً معلوم نیست که آیا استاتین ها برای بیماران آلزایمر سودمند هستند یا خیر.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی نویسندگان انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ه.ا: انجام مطالعه و نگارش مقاله; ز.طن: 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.

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-Iqbal 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,

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 آلزایمر باشد [23].

نتیجه گیری

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

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 β -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, Ruosseau P, Celesia 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 β -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 are duced 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, Kosciak RL, Schreiber NT, Johnson SC, Atwood CS, Puglielli 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, Igbavboa 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 β -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 Hadipour¹, Zahra Tayarani Najjaran², Masoud Fereidoni^{1*}¹Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran²Medical 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 α -secretase nonamyloidogenic pathway of APP processing and inhibit the dimerization of b-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