

Kaynak SELEKLER



DERLEME

**ALZHEIMER HASTALIĞI'NDA KORUYUCU
FAKTÖRLER VAR MI?
BÖLÜM: I. ANTIOKSIDANLAR, NON-STERÖİD
ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR, ÖSTROJEN VE STATİN**

Öz

Yaşlı nüfusun artması ile birlikte Alzheimer hastalığı büyük bir halk sağlığı problemi olmuştur. Hastalığın başlangıcını, orta derecede bile olsa, geciktirebilen girişimler halk sağlığında major rol oynayacaktır. Klinik Alzheimer hastalığının başlangıcının beş yıl geciktirilmesi, hastalık prevalansını %50 azaltacaktır. Bu nedenle Alzheimer hastalığını önleyen stratejiler önemlidir. Alzheimer hastalığını yavaşlatan veya geciktiren ilaçlar hastalıktan korunmada da kullanışlı olabilir. Bunlar arasında antioksidanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, östrojen ve statinler vardır. Bu gözden geçirme yazısının ilk bölümünde Alzheimer hastalığı'nda koruyucu faktörler olarak ileri sürülen antioksidanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, östrojen ve statinler son literatür bilgileri ışığında tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Demans, Alzheimer hastalığı, Antioksidan, Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, Östrojen, Statin.



REVIEW ARTICLE

**ARE THERE PREVENTIVE FACTORS IN
ALZHEIMER'S DISEASE?
PART: I. ANTIOXIDANTS, NON-STERÖİD
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, ESTROGEN AND STATINS**

ABSTRACT

As the proportion of elderly people in the population increases, Alzheimer's disease will become an enormous public health problem. Interventions that could delay the onset of the disease, even modestly, would therefore have a major impact on public health. Interventions that would postpone the onset of clinical Alzheimer's disease by 5 years would decrease the prevalence of the disease by 50%. Consequently, strategies for the prevention of Alzheimer's disease are important. Medications to slow or delay progression of Alzheimer's disease, which may also be useful in prevention, include antioxidants, antiinflammatory drugs, estrogen and statins. In the first part of this review, the preventive effects of antioxidants, non-steroid anti-inflammatory drugs, estrogen and statins will be discussed under the light of the recent literature.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, Antioxidants, Non-steroid antiinflammatory drugs, Estrogen, Statins.

İletişim (Correspondance)

Kaynak SELEKLER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı ANKARA
Tlf: 0312 305 18 09 Fax: 0312 309 3451
e-mail: kselekler@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 31/05/2007
(Received)

Kabul Tarihi: 06/06/2007
(Accepted)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA



GİRİŞ

Çok yakın zamanda sonucu açıklanan ve “Delphi konsensus” yöntemi kullanılarak dünya çapında demans prevalansını değerlendiren çok geniş bir çalışmada, kabaca 24.3 milyon demans hastası olduğu ve her yıl 4.6 milyon yeni olgu eklendiği hesaplanmıştır. Bu rakamlar her 7 saniyede bir yeni vaka eklendiği anlamına gelmektedir. Her 20 yılda ikiye katlanan demans hastası sayısının herhangi bir önleyici veya iyileştirici tedavi yöntemi geliştirilmediği takdirde, 2040 itibarıyla 81.1 milyon olması beklenmektedir. (1). Bu nedenle Alzheimer Hastalığı (AH) artan ciddilikte bir halk sağlık problemi haline gelmektedir. Hastalığın başlangıcını geciktiren müdahalelerin halk sağlığında önemli rolü olacaktır. Diğer yandan hastalığın başlangıcının 5 yıl ertelenmesi hastalık prevalansını %50 oranında azaltacaktır (2).

Bir zamanlar demans, yaşlanmanın kaçınılmaz sonucu olarak kabul ediliyordu. Şimdi ise bir dizi altta yatan patolojik sürecin sonucu olarak ortaya çıktığı ve bunlardan bazılarının önlenilebilir veya değiştirilebilir olduğu bilinmektedir (3). Bugün AH tedavisinde elde edilen başarı sınırlıdır. Bu nedenle hastalığı önleyen veya gelişmesini değiştiren yöntemlere gereksinim vardır (4).

Son yıllarda AH risk faktörleri ve koruyucu etkenlerle ilgili çalışmalar-yayınlar artmış ve bir bilgi birikimi oluşmuştur. Diğer hastalıklarda da olduğu gibi AH'nda da hastalıktan korunma tedaviden daha ucuzdur ve tercih nedenidir. AH risk faktörleri (Tablo 1) daha önce, ayrı bir yazıda ayrıntılı tartışılmıştır (5). Koruyucu faktörlerle ilgili bu ilk bölümde, son literatür bilgileri ışığı altında Alzheimer hastalığı'nda etkili olabilecek koruyucu faktörler (Tablo 2)'den ilk dördü gözden geçirilecektir.

ANTIÖKSİDANLAR

Antioksidanlar hücrel membranları, organelleri ve makromolekülleri tahrip eden serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini temizler. Reaktif oksijen türlerinin birikimi, hücrelerde antioksidanların koruyucu etkisini azaltabilir (oksidatif stres). Özellikle serbest radikallerin ortaya çıkardığı zedelemeye hassas nöronlarda, bu proses beyin yaşlanmasında ve AH'nın patogeneğinde önemli olabilir. Bu nedenle, diyet veya vitamin preparatlarında antioksidan almak nöroprotektif olabilir. İki eski gözlemsel çalışmadan “The East Boston Study” de (1998) E ve C vitamini içtiklerini belirten katılımcılardan hiç birinde 4 yıl süresince AH gelişmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte risk azalması düzenlendiğinde, istatistiksel anlamlılık sadece C vitamini alanlarda bulunmuştur. “Honolulu-Asia Aging Study” de (2000) ise E ve C vitamini kombinasyonu için 3385 erkekte vasküler demans (VaD) ve mikst de-

Tablo 1— Demans risk faktörleri

Vasküler Risk Faktörleri	Diğer Risk Faktörleri
Ateroskleroz	Yaşlanma
İnme	Cinsiyet
ApoE ε4	Depresyon
Diabetes mellitus	Kafa travması/bilinç kaybı
Hipertansiyon	Düşük eğitim düzeyi
Kolesterol yüksekliği	Kronik alkolizm
Diyette yağ alımı	
Serum homosistein yüksekliği	
Sigara	

mans prevalansında azalma saptanmış, AH ile ilişki gözlenmemiştir (6).

“Chicago Health Aging Project” (CHAP) (2002) prospektif çalışmasında diyet vitamin E alımı ile AH riskinin azalması arasında ilişki bulunmuş, vitamin C ile bulunmamıştır. Bu çalışmada ilaçlarla (supplement) alınan E vitamini AH riski üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca CHAP çalışmasında E vitamini ile zıt ilişki, APOE ε4 aleli olmayanlarda bulunmuştur. “Rotterdam çalışması”nda (2002) diyet E vitamini alımı ile ve daha az miktarda da C vitamini alımıyla AH riski arasında ters bağıntı bulunmuştur. CHAP'e benzer şekilde bu çalışmada da E ve C vitamini arasında interaksiyon bulunmamıştır. Rotterdam çalışmasında en fazla AH risk azalması yüksek doz E ve C vitamini alanlarda gözlenmiştir. “Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project” (2003) çalışmasında, başlangıçta demansı olmayan 980 kişi 4 yıl boyunca izlenmiş ve 242 AH olgusu saptanmıştır. Karoten, C vitamini veya E vitamini diyet veya ilaçla alımı ile AH riskinin azalması arasında bir ilişki bulunmamıştır (4).

“Cache Country Study”nin (2004) prevalans ve insidens incelemeleri, E vitamini alımının AH görülme sıklığını azalttığını göstermiştir. E vitamini ile bulunan bu ilişki, hemen bütü-

Tablo 2— Alzheimer Hastalığı'nda koruyucu faktörler

Antioksidanlar
Non-Steroid Anti-Inflamatuvar İlaçlar (NSAİ)
Östrojen
Statinler
Eğitim
Mental aktiviteler
Fiziksel aktiviteler
Sosyal ilişkiler
Hafif veya orta miktarda alkol
Diğerleri



nüyle E ve C vitamininin birlikte alındığı (tek tek veya multivitamin preparatları ile) durumlarda görülmüştür. Vitamin E ve C'nin ayrı ayrı alındığı durumlarda AH riskinde belirli bir azalma yoktur. Ayrıca B-kompleks vitaminleri ile de AH arasında ilişki bulunmamıştır (6).

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına (2004) katılanlar içinde günlük antioksidan (C vitamini 500 mg, E vitamini 400 IU, beta karoten 15 mg), çinko (80 mg) ve bakır (bakır oksit 2 mg); antioksidanlara ek çinko ve bakır veya plasebo alanlar tesadüfi olarak düzenlenmiş ve 2166 kişiye ortalama 6.9 sene sonra kognitif testler uygulanmıştır. Sonuçta, yaşlılarda antioksidanların veya çinko ve bakırın kognitif işlevlere faydalı veya zararlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (7).

"The Honolulu-Asia Aging Study" nin bulgularının değerlendirildiği çalışmada (2004), 1965-1968 yıllarında 45-68 yaşında olan Japon-Amerikalı 2459 erkek hasta izlenmiş ve 235 demans olgusu (102 AH, 38 mikst demans, 44 VaD) saptanmış, sosyo-demografik ve yaşam tarzı faktörleri, serebrovasküler risk faktörleri, diğer diyet içerikleri ve APOE ε4 düzenlemelerinden sonra, beta-karoten, flavonoidler ve E ve C vitamini ile demans ve alt tiplerinin riski arasında ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar orta yaşta alınan antioksidanların ileri yaşlarda demans ve çok bilinen alt tiplerinin riskini değiştirmediğini belirtmişlerdir (8).

"Kame Project in Seattle" çalışmasında (2005), başlangıçta demansı olmayan ve dokuz yıl izlenen 1800 Japon-Amerikalı yaşlıdan, haftada üç kez meyve veya sebze suyu içenlerde haftada daha az içenlere göre, AH riskinin %75 daha az olduğunu bulmuşlardır. Buna karşı diyetle veya ilaçla E, C vitamini veya beta-karoten alanlarda demans ile ilgili yarar görmediklerini ilave etmiş; meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan potent bir antioksidan olan "polyphenol" lerin beyinde koruyucu rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. (Borenstein A. Alzheimer's Association's First International Conference on Prevention of Demantia.)

"Duke Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly" (2005) çalışmasında, aynı eyalette yaşayan 65-105 yaşındaki kişiler 1986-1987 den 2000 yılına kadar izlenmişlerdir. Başlangıçta demansı olmayan 616 kişi (ortalama yaş:73; %62 si kadın, %62 si Afrikalı-Amerikan)'den, 93 tanesi AH olmak üzere, 14'inde demans gelişmiştir. Çalışmada C vitamini ve /veya E vitamininin yüksek dozlarda bile demans veya AH başlangıç zamanını kısaltmadığını ve insidansını geciktirmediğini bulmuşlardır (9).

Birincil sonlanma noktası mümkün veya muhtemel Alzheimer hastalığına dönüşme olan ve amnestik Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)'lu hastalarda 3 yıl süreyle 2000 IU E vitamini ve donepezil'in etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma-

da E vitamininin HKB'lu hastalarda hiç bir faydası olmadığı bulunmuştur (10).

Yukardaki bilgiler değerlendirildiğinde, antioksidan alımı ve AH riski arasındaki ilişkiyle ilgili kesitsel çalışmalardan elde edilen bulgular tartışmalıdır Uzunlamasına çalışmalardan elde edilen bulgular da aynı yöndedir.

Alzheimer hastalığı'nın etyolojisinde oksidatif stresin rol oynayabileceğine dair bilgiler artmaktadır. Oksijen serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin lipid membranları ve DNA'da yaptığı tahribat, normal hücre fonksiyonunu bozarak nöron ölümüne neden olur. E vitamini, C vitamini ve karoten gibi antioksidanlar oksidatif strese karşı vücudun doğal mekanizmaları arasındadır. Hayvan ve laboratuvar çalışmalarında antioksidanların beyin dokusunda lipoid peroksidasyonu ve proteinlerin oksidasyonunu azalttığı, reaktif oksijen türlerini inhibe ettiği, mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve DNA parçalanmasını önlediği, nörootoksite, apoptoz ve nöron ölümünü azalttığı gösterilmiştir (11).

Oksidatif stres ayrıca amiloidojenik yolu çoğaltarak amiloid beta proteinin hücre içi birikimini artırır. Böylece besinlerle veya ilaçlarla alınan antioksidanlar, amiloid beta proteinin birikimini ve toksik etkilerini -potansiyel olarak- değiştirebilir. E vitamini, C vitamini ve karotenler gibi antioksidanların AH'nda potansiyel olarak etkileri olacaktır. E vitamini lipid peroksidasyona karşı korur, C vitamini nitritleri azaltarak nitrosamin'lerin yapımını önler ve karotenler lipid peroksidasyona müdahale eder (4).

C vitamini (ascorbic acid), kollajen sentezinde gerekli hidroksilasyon reaksiyonlarında kofaktör olarak görev yapan, suda eriyen bir vitamindir. Ayrıca kuvvetli antioksidandır. Günlük önerilen C vitamini dozu 60 mg'dır. Besinlerdeki kaynakları turunçgiller, çilek, kavun, domates, brokoli ve biberlerdir. C vitamini hormon sentezini, yara iyileşmesini ve demir absorpsiyonunu çoğaltır. Günlük 2000 mg'a kadar yüksek dozları genelde iyi tolere edilir, fakat daha üstü bulantı ve diyareye neden olabilir (12).

E vitamini "tocopherol" ve "tocotrienol"den kompozite yağda eriyen bir vitamindir. E vitamininin major kimyasal formları alfa, beta, delta ve gama "tocopherol" dir, alfa "tocopherol" gıdalarda en çok bulunan şeklidir ve genellikle ilaçlarda bu formu kullanılır

Diğer antioksidanlar gibi E vitamini serbest radikalleri temizler ve sonuçta lipid membranlar ve düşük densiteli lipoprotein (LDL)'e olan oksidatif hasarı önleyebilir. E vitamini ayrıca, immun fonksiyonlar için gereklidir ve ilave alımı yaşlı hastalarda hücrel immunitiyi artırır. Önerilen günlük dozu 20 mg (30IU) dir. Gıdalardan salata yağları, margarin, baklagiller ve cevizdir. Yetişkinde günlük 200/800 mg. gastrointestinal bozukluk dışında yan etki olmadan tolere edilebilir.



1200 mg/gün dozundan fazlası başağrısı, yorgunluk, kusma, diyare, kramp, kuvvetsizlik, görme bulanıklığı ve gonodal fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (12).

Mevcut bulguların kısaca gözden geçirilmesinde, E vitamini ile AH riski arasında vitamin kullanımının birkaç çalışma gösterildiği gibi, faydalı etkileri olabilir. Bazı çalışmalar negatif sonuç verdiği için E vitamininin AH önlenmesindeki etkisi belirsiz kalmaktadır (13).

Diğer yandan son yıllarda yapılan ve uzun süreli E vitamini içeren kanserden ölüm ve major kardiyovasküler olaylara etkisini araştıran, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü "Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE]" ve "HOPE-The Ongoing Outcomes [HOPE-TOO]" çalışmalarında (2005), E vitamininin kanser veya major kardiyovasküler olayları önlemediği gibi, kalp yetmezliği riskini artırabileceği kaydedilmiş (14), "The Women's Health Study" de (2005) genel olarak sağlıklı yaşlı kadınlarda uzun süreli E vitamini kullanımının kognitif yönden bir yarar sağlamadığı (15) ve diğer bir çalışmada da (2006) iddia edilen aksine E vitamininin total mortaliteyi artırmadığı belirtilmiştir (16).

2005 te yayınlanan bir meta-analizde, antioksidanlar, C vitamini, E vitamini AH ve demans anahtar kelimeleri kullanılarak MEDLINE (1966-Mart 2005), International Pharmaceutical Abstracts (1970-Mart 2005), Current Contents (1996-Mart 2005), Cochrane Database of Systematic Reviews (1994-Mart 2005), and Ebsco's Academic Search Elite (1975-Mart 2005) veri tabanları gözden geçirilmiştir. Araştırmacılar sonuç olarak şu yorumu yapmışlardır: Prospektif, randomize ve kontrollü olmayan klinik çalışmalarda faydaları belirlenmesine karşın, son zamanlarda saptanan morbidite ve mortalite riskleri göz önüne alındığında E vitamini, AH'nın primer ve sekonder korunmasında önerilmemektedir. Her ne kadar yüksek doz C vitamininin riski E vitamininden daha az olsa da, AH'nın korunması ve tedavisinde etkisi olmadığı için, C vitamininin rutin kullanılması önerilmez (17).

NON-STERÖİD ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Anti-inflamatuvor ilaçların AH riskini azaltabileceğine dair ilk görüşler, romatoid artritli kişilerde demans riskinin umulandan daha az olması gözleminde doğmuştur. Bu gözlem halen kesinleşmemiştir. Şimdi bilgi birikimi artmış olmasına karşın konu tam sonuçlanmamıştır (18).

1984-2001 yılları arasında en az 24 epidemiyolojik çalışmada non-steroid anti-inflamatuvor ilaç (NSAİİ) ile AH hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. İlk 16 çalışmanın sistematik değerlendirmesinde anti-inflamatuvor ilaçların, özellikle NSAİİ kullanımının AH riskini azaltabileceği hipotezini göstermiştir.

Bununla beraber, son çalışmalar karışık sonuç vermiştir. Nispeten kısa süreli 2 kohort çalışma ile iki vaka kontrollü çalışma'da NSAİİ kullanımının faydası hakkında az destek elde edilmiştir. Aksine iki popülasyon bazlı kesitsel çalışmada ve iki uzun süreli prospektif çalışmada 'da NSAİİ kullanımının AH riskini azalttığı bulunmuştur. Bu prospektif çalışmalar süre ve büyüklükleri yönünden söz edilmeye değer. Birinde 1686 yaşlı 15 yılın üzerinde, diğerinde ilaç kayıtlarıyla 7046 kişi 7 yılın üzerinde izlenmiştir. İki çalışmada da, kullanım süresi uzun olduğunda ve en önemlisi ilaca başlama ile AH başlangıcı arasındaki izlenme süresi 2 yıl olduğunda, NSAİİ kullanımının AH riskini azalttığı bulunmuştur (19).

Sıra dışı sosyokültürel özellikleri olan (Cache County de oturanların %90'ı aynı Hristiyan tarıkata bağlı olup sigara ve alkol içmezler, oldukça yüksek eğitilmiş ve sağlıklarına iyi bakan kimselerdir, daha az kronik hastalığa tutulma ihtimalleri ve daha uzun yaşama şansları vardır) homojen bir popülasyonda, daha önce yapılan Cache County prospektif çalışmasının tekrar ve uzatılmış bulgularının analizinde (2002), aspirin olmayan uzun süreli NSAİİ kullananlarda AH riskinin kuvvetli bir şekilde azaldığı, fakat ilk görüşmeden 2 yıl önce ilaç başlanmamışsa riskin azalmadığı saptanmıştır (19).

Araştırmacılar bulgularının "Baltimore Longitudinal Study of Aging" ve "Rotterdam Study" çalışmaları ile uyumlu olduğunu ve bu 2 çalışmadaki uzun süreli takip önerisini desteklediğini belirterek, bu üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde, beyin bütünlüğünde semptom doğuracak derecede bozuluktan önce, hastalığın latent dönemdeki kritik pencere açıklığında NSAİİ alındığında AH'nı önleyebildiğini veya geciktirebildiğini ve bu kritik pencerenin demansın başlangıcından senelerce önce kapanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmada ayrıca 2 yıl devamlı aspirin kullanımının da benzer şekilde AH riskini azalttığı kaydedilmiştir (19).

"Nurses' Health Study" (2003)'de 18 yıla kadar aspirin ve NSAİİ kullanımı için bilgi veren 70-81 yaşlarındaki 16 128 kadının bulgularını analiz edilmiş ve 1995 ile 2001 yılları arasında altı kognitif bateri kullanılarak yıkım bulguları katılanların %80'inde elde edilmiştir. Aynı yerde ikamet eden hemşirelerde yapılan bu büyük çalışmada, NSAİİ'lerin kognitif fonksiyonları ve yıkımını esaslı bir şekilde etkilemediği, fakat özellikle uzun süreli non-aspirin NSAİİ kullananlarda, kullanmayanlara göre, hafif derecede daha iyi bir total skor ve daha az bir yıkım gözlemlendiği kaydedilmiştir. Katılanların çoğu ibuprofen kullandıklarını söylemişlerdir (20). "East Boston Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly" (EPESE) çalışmasında, toplumda (2023 kişi) aspirin'in (diğer NSAİİ'leri değil) kognitif yıkım ile ilişkisi araştırılmıştır. Aspirin kullananlarda "Kısa Portabl Mental Durum Sorgulanması"



(SPMSQ) skoruna göre, aspirinin koruyucu etkisi olmadığı bulunmuş, uzun süreli etkisi araştırılmamıştır. (Diğer yandan NSAİİ uzun süre kullananların test skorlarında daha az düşme gözlenmiştir (20) (Not: Son zamanlarda yayınlanan ve günâşını 100 mg aspirin içen 65 yaş üstündeki 6377 kadının 9.6 yıl izlendiği çalışmada aspirinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Kang et al. BMJ, 27 April 2007).

Martyn'e göre gözlemsel çalışmalarda yapılan yorumlar ile randomize kontrollü çalışmalardaki sonuçlar arasındaki uyumsuzluk araştırmacıların yanlış anti-inflamatuvar ilaç seçimine bağlı olabilir. Diğer bir yorum, bu ilaçlar yerleşmiş hastalıkta etkili olmayıp hastalığın presemptomatik döneminde etkili olmasıdır. Bir başka olasılık ta gözlemsel çalışmalarda elde edilen koruyucu etkinin ölçülemeyen bazı değişkenlerle bozulmasıdır (18).

Ancak, kuvvetli bir anti-inflamatuvar ajan olan prednison'un AH'nda kullanışlı olmadığı bulunmuştur. COX-1/COX-2 inhibitörü ve PGE2 analogu (diclofenac/misoprostol) ile birlikte yapılan tedavi kognitif fonksiyonlar üzerine herhangi bir etki göstermemiştir. Spesifik bir COX-2 inhibitörü (Celecoxib) kognitif fonksiyonlar üzerine iyileştirme yapmamıştır (21).

NSAİİ grubu salisilat, propionik asit, asetik asit, fenamat, oksikam ve COX- 2 inhibitörlerini içeren bir ilaç ailesidir. Analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar özellikleri olup, arasidonik asidin "thromboxane", "leukotriene" ve "prostoglandin" gibi bazı "eicosanoid"lere dönüşümünü başlangıç basamağında katalize eden siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe fonksiyonuna sahiptir. COX enzimi, COX-1 ve COX-2, iki izoenzime sahiptir ve ikisi de beyinde - fonksiyonları bilinmemekle birlikte- bulunur. COX-2 inhibitörleri dışında NSAİİ'ların hepsi hem COX-1'i hem de COX-2 enzimini inhibe ederler. COX-2 inhibitörleri, isminde de anlaşılacağı üzere, seçici olarak COX-2' yi inhibe eder (22).

Post-mortem çalışmalar AH beyin dokusunda görülen inflamasyonu NSAİİ'ların azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bir post-mortem çalışmada, kronik NSAİİ kullanan normal kişilerin beyin dokusu, NSAİİ kullandıran kontrol grubu ile karşılaştırılmış, her ikisinde de senil plak ve nörofibriler yumak sayısı arasında fark yokken, kontrol grubunda dört misli aktive mikroglia saptanmıştır. Bu da NSAİİ kullanımının mikroglia regülasyonundaki rolünü göstermiştir. NSAİİ muhtemelen beyinde COX-2 yi bloke ederek etkili olmaktadır. COX-2 immunoreaktivitesinin başlıca serebral kortekste ve hipokampusta piramidal nöronlarda olduğu kaydedilmiş olup, bu da AH'da COX-2 nin etkilenmesini gösterir. (20).

Kognitif yıkımın önlenmesinde NSAİİ kullanımının etki mekanizmaları için birkaç hipotez vardır. Bu ilaçlar siklooksijenazları ve diğer faktörleri beyinde inhibe ederek nörotoksik inflamatuvar yanıtları blok edebilir. NSAİİ ayrıca eksitotoksiklerin aşırı stimülasyonuna karşı seluler cevabı azaltarak NMDA-tipi glutamat reseptorlu nöronları koruyabilir. Ayrıca, spesifik NSAİİ (ibuprofen, indomethacin ve sulindac) beyinde amilodojenetik A-42 peptidi ve erken kognitif yıkımı azalttıkları bulunmuştur. NSAİİ "stroke" ve TIA riskini azaltarak ve serebral kan akımı sağlayarak kognitif fonksiyonları koruyor olabilir (20).

NSAİİ kullanımının A, yapımını çeşitli mekanizmalarla direkt olarak etkilediği gösterilmiştir. Ibuprofen, indomethacin, and sulindac sulphide'in (fakat naproxen, celecoxib, veya aspirin değil) hücre kültüründe A₄₂ peptidi %80 azalttığı gösterilmiştir. Bütün NSAİİ'lar bu etkiyi göstermediğine göre, bu etki muhtemelen anti-inflamatuvar COX aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Başka çalışmalar da NSAİİ'ların direkt olarak A-sekretaz aktivitesini modüle ederek A₄₂ yapımını azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte AH'nda NSAİİ klinik çalışmaları çok olumlu sonuç vermemiş ve özellikle COX-2 inhibitörleri ile hayal kırıcı sonuçlar alınmıştır. Son yıllarda, COX-2 inhibitörü rofecoxib ve COX-1 ve COX-2 inhibitörü naproxenle yapılan, plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada, ilaçların hafif ve orta AH'nda kognitif yıkımı yavaşlatmadığı bulunmuştur. Yazarlar bu durumu, hastalık başladıktan ve nöropatolojik değişiklikler ilerledikten sonra NSAİİ'ların etkili olmadığına bağlamışlardır (22).

"The National Institutes of Health" (NIH) 20 Aralık 2004 te, NIH'in bir kolu olan National Institute on Aging (NIA) tarafından 2001 yılında başlatılan ve naproxen (220 mg, 2X1) ile celecoxib (200 mg, 2X1) ile yapılan büyük, 3 kollu, ulusal "Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial" (ADAPT) çalışmasını ertelemiştir. ADAPT 70 yaş ve daha üzeri, aile hikayesi nedeniyle risk altında olan fakat hastalığın semptomları bulunmayan kişilerde AH riskinin azaltılması amacıyla NSAİİ'lar, naproxen ve COX-2 inhibitörü celecoxib'in uzun süreli kullanımının potansiyel etkisini araştırmak için düzenlenmiştir. Ortalama 2400 gönüllü 3 yıllık bir süre ile randomize olarak naproxen, celecoxib ve plasebo almak üzere çalışmaya katılmıştır. Her ne kadar çalışmada celecoxib'e ait önemli bir risk artışı yoksa da, kolon kanserinin önlenmesinde celecoxib'in etkisinin araştırıldığı çalışmada, "National Cancer Institute" (NCI) tarafından yapılan açıklamadaki bulgular nedeniyle ADAPT ertelenmiştir. Ayrıca ADAP çalışmasında naproxen alanlarda plasebo alanlara göre kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda belirgin bir artış gözlenmiştir (23). ADAPT çalışmasının sonuçları yakın bir zamanda açıklanmıştır (2007): Tedavi başladıktan sonraki bir yıl içinde, ce-



lecoxib ve naproxen'in AH'nı önlediği hipotezini destekleyen sonuçlar elde edilmemiştir (24).

NSAİİ kullanımının güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmada (2005), rofecoxib, diclofenac ve ibuprofen içenlerde miyokard infarktüsü (MI) riskinin arttığını göstermiştir. Naproxen kullanımı ile MI riskinin azaldığını gösteren bulgu yoktur. "Vioxx gastrointestinal outcomes research (VIGOR)" çalışmasında rofecoxib alanların naproxen alanlara göre MI riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada naproxen kullanımı ile MI riskinin azaldığını gösteren bulgu saptanmamıştır. Potansiyel karıştırıcılar bertaraf edildikten sonra bu ilaçları kullananlarda MI riskinin %24-55 daha fazla olduğunu saptanmış ve bu çalışmadan sonra firma rofecoxib'i dünyada satıştan çekmiştir (25).

NSAİİ kullanımının AH gelişmesinde risk azaltıcı olarak yaygın kullanılmasını engelliyen faktörlerden biri toksik etkidir. NSAİİ'lerin çok iyi bilinen gastrointestinal, renal, hematolojik ve kardiyovasküler yan etkileri vardır ki, yaşlılarda faydası yanında toksik yan etkilerini de göz önüne almak gerekir. En sık yan etkisi gastrointestinal sisteme ait olup ilacı kullananların yıllık %2-4'ünde üst gastrointestinal kanama, semptomatik ulserasyon ve intestinal proliferasyon görülür. COX-2 inhibitörleri gastrik mukozada görülmedikleri için tipik NSAİİ'lara göre daha az mukozal hasara neden olur (24).

Sistemik olarak Medline (1966'dan Ekim2002'ye kadar)'ı, Embase (1974'den Ekim 2002'ye kadar)'ı, "International Pharmaceutical Abstracts" (1975'e kadar uzanan ve özellikle ilaç tedavisine odaklanmış 750 dergi içeren database)'ı ve "Cochrane Library" (2. sayı, 2002)'yi ve ilgili İngilizce makalelerin araştırıldığı bir meta analizde (2003) üç ayrı analiz yapılarak NSAİİ kullananlarda AH riskini araştıran çalışmalar gözden geçirilmiş, özellikle aspirin içenlerde AH riski, NSAİİ kullanım süresinin AH riski üzerine etkisi araştırılmıştır. Çok sayıda hastanın analizine dayanan sonuçlar, NSAİİ kullanımının AH riskini azalttığını göstermiştir. Bu faydanın büyüklüğü uzun süreli takibin yapıldığı son zamanlarda yapılan bir çalışma ile uygunluk göstermiştir. Sonuçlar ayrıca, uzun süreli kullanımın daha büyük fayda sağladığını göstermiştir. Araştırmacılar bu araştırmaya alınan iki çalışmada sonuçların negatif çıkmasını, katılanların kısa süreli izlenip NSAİİ kullanımının koruyucu etkisinin ortaya çıkması için gerekli zamanda takip edilmemesine bağlanabileceğini, Breitner ve Zandi'ye göre NSAİİ kullanımının AH'nda koruyucu etkisinin ortaya çıkması için en az 2 yıl kullanılması gerektiğini ileri sürdüklerini kaydetmişlerdir. Meta-analiz ayrıca aspirinin koruyucu etkisi olduğunu, fakat bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, bu durumun muhtemelen aspirin ile çok az sayıda çalışma yapılmasına bağlı olabileceğini belirtilmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca 55 yaşından büyüklerde NSAİİ kullanımı AH gelişme riski-

ni azaltıyor görüldüğünü, faydanın uzun süreli kullananlarda daha çok olduğunu. aspirinin potansiyel koruyucu etkisi hakkındaki bulguların güçlü olmadığını, uygun doz, süre ve risk oranının halen belli olmadığını belirtmişlerdir (26).

Ocak 2007'de yayınlanan çalışmada, celecoxib'in plasebo ve non-selektif NSAİİ'lere göre kardiyovasküler risk oranını azaltmadığı bildirilmiştir (27).

ÖSTROJEN

Bir çok temel nöronal mekanizma östrojenin, AH'nın beyinde lokalize olduğu alanlarda faydalı olabileceğini telkin etmiştir. Östrojen nöron korunmasını artırır, apoptozu inhibe eder, sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi yalnız başına ve "sinir (nerve) büyüme faktörü" ile birlikte sinerjistik olarak çoğaltır. Bazal ön beyin ve hipokampusta asetilkolinin çoğaltması, beta-amiloid ve glutamat'ın toksik etkilerine karşı nöronları korur ve APOE-bağımlı mekanizmalarla nöronal hasarı tamir eder ve serebral kan akımını artırır (28).

Menopozdan sonra kadınlardaki östrojen seviyesi düşer. Östrojen reseptörleri bütün beyinde lokalize olmakla birlikte hipokampusta daha çoktur. Östrojenin hayvan hipokampusunda yararlı etkilerinin gösterilmesi AH'ndaki hipokampal atrofiyi de azaltabileceği düşüncesini doğurmuştur (29).

Dikkate alınabilir ölçüdeki epidemiyolojik ve preklinik çalışmalar ağızdan alınan östrojenlerin kognitif fonksiyonlar ve AH'nda yararlı etkileri olabileceğini göstermiştir. Bu bulgu östrojenler tarafından kolinasetiltransferaz aktivitesinin düzenlenmesine, kolinerjik nöronlarda östrojen ve "sinir büyüme faktörü" reseptörlerinin ko-lolokalizasyonuna ve postmenopozal dönemde östrojen alan kadınlarda nöropsikolojik fonksiyonların düzelmesi gözlemine dayandırılmıştır (30).

1990'ların ikinci yarısında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, postmenopozal hormon replasman tedavisinin (HRT) AH'nın başlangıcını geciktirdiği ve hastalıktan koruduğu şeklinde kognitif yararlar sağladığı ileri sürülmüştür. Sağlıklı yaşlı kadınlardan oluşan heterojen popülasyondan elde edilen bulgularda, HRT kullananlarda bazal kognitif fonksiyonların, verbal hafızanın, ve global kognitif işlevlerin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada da HRT'nin faydasının APOE4 aleli olmayanlara spesifik olduğu kaydedilmiştir. Diğer bazı kohort ve vaka kontrollü çalışmalarda sağlıklı kadınlarda HRT'nin hafıza ve diğer kognitif işlevlere yararı saptanmamıştır (31).

AH'li kadınlarda yapılan erken klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla yerleşmiş hastalığı bulunan kadınlarda da, yararın olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin östrojen alan AH'li kadınların ADAS-Cog (Alzheimer's disease assessment scale) skorları ilacı kullanmayan kadınlara göre daha iyi bulunmuştur. Bununla beraber 2000 yılında yayınlanan 3 büyük hacimli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada HRT'nin



kognisyon, davranış ve fonksiyonlara faydalı etkisi bulunmadığı bildirilmiştir. Asthana ve ark. tarafından yapılan küçük bir çalışmada (2001), östradiol "yama (patche)" ile dört haftalık tedavi süresinde anlamlı fayda bildirmişse de, etki geçici olup, tedavinin kesilmesinden sonra kaybolmuştur. Özetle bir yıllık HRT hastalık progresyonunu yavaşlatmamış ve kognitif fonksiyonları iyileştirmemiştir (32).

Hormon plazma düzeyindeki artma ile kognitif fonksiyonların ilişkisini araştıran büyük çaplı, çok merkezli, randomize, kontrollü klinik bir çalışmada (2003) histerektomi yapılmış ve bir yıldır Premarin tedavisi gören AH 120 postmenopozal kadın çalışılmış, bir yıllık tedavi süresinde plazma estradiol ve estron düzeyleri 6 kez ölçülmüş, hormon düzeyindeki değişikliklerle kognitif işlevlerdeki değişiklikler arasındaki ilişki 7 nöropsikolojik test ile değerlendirilmiştir. 0.625mg/g Premarin tedavisi sırasında estradiol seviyesi 4 kat, 1.25mg/g Premarin tedavisi sırasında 8 kat artmış, aynı patern estrone tedavisi sırasında da gözlenmiştir. Sonuçlara göre, 2 veya 12 ay sonra, estradiol ve estron düzeylerinde artma olmasına karşın, plazma düzeyi ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki bulunamamıştır (30).

%90'ı aynı Hristiyan tarikatına bağlı, alkol ve sigara kullanmayan, oldukça uzun yaşayan ve kronik hastalık sıklığı düşük olan kişilerin bulunduğu, coğrafik olarak izole bir bölge olan Cache County, UTAH, ABD'de yapılan çalışmada (2001), yaşları 65 üzerinde 2073 demansı olmayan kadına Modifiye Mini Mental Test (MMMT) uygulanmış, halen ve eski HRT ve diğer tıbbi tedavilerin bilgisi alınarak, 3 yıl sonra değerlendirilme tekrarı yapılmıştır. Sonuçlara göre, yaş, düşük eğitim, depresyon ve APOE4 alel varlığının, düşük bazal MMT skorları ile ilişkili olduğu, yaşam boyu HRT kullanımının global kognitif işlevlerde düzelleme ve yıkımda azalma ile ilişkili bulunduğu, iyiliğin ileri yaşlardaki (85 üstü) kadınlarda en kuvvetli olduğu saptanmıştır (31).

Ocak 1950'den önce doğmuş 112 481 östrojen alan kadın ile 108 925 östrojen kullanmayan kadın arasından yeni tanısı konmuş 59 AH hastası, 221 kontrollerle karşılaştırıldığı ve AH'lilerde tanı konmadan önceki takip süresinin ortalama 5.34 yıl (2.04-7.9yıl) olan bir çalışmada (2001), en az 1 yıl süreyle östrojen kullanan kadınlarla kullanmayanlar arasındaki AH gelişme riskinin eşit olduğu, (kullananlarda %25.4, kullanmayanlarda %24) benzer şekilde yeni başlayan AH riski yönünden, östrojen+progesterin kombinasyonunun kullananlarla kullanmayanlar arasında fark olmadığını saptanmış ve araştırmacılar, bu kohort-temelli çalışmada ortalama 5 yıldan fazla takipte menopozdan sonra östrojen kullanan kadınlarda AH gelişme riskinin azalmadığını bildirmişlerdir (28).

1976 yılında başlanan prospektif "The Nurses' Health Study" çalışması 121.700 hemşire içerir. 1995-2003 yılları

arasında kognitif değerlendirilmesi yapılan 70-81 yaşlarında, hemşireler dahil, 13.807 kişinin katıldığı çalışmada (2004) genel kognisyon, verbal hafıza ve kategori akıcılık ve dikkat testleri yapılmıştır. Çalışmanın bütününde hormon kullananlarla kullanmayanlar arasında küçük bir fark bulunmuştur. Araştırmacılar, menopoz sonrası hormon tedavisi, 65 yaşın üstündeki kadınlarda kognitif fonksiyonlara fayda sağlamamaktadır yorumu yapmışlardır (33).

"The Women's Health Initiative Memory Study" (WHIMS) çalışması (2002), östrojenin tek başına kullanıldığı kolunda, ilacın mental fonksiyonlara etkisi değerlendirmek için düzenlenmiştir. Ana çalışma Women's Health Initiative (WHI) plasebo kontrollü çalışmada, uteruslu kadınlarda günlük 0.625 mg konjuge "equine" östrojen (KEÖ) ile günlük 2.5 mg "medroxyprogesterone acetate" (MPA) veya histerektomili kadınlarda KEÖ'nin etkisini araştırmak için düzenlenmiştir. WHI çalışması başlangıçta 50-79 yaşlarında 27 347 kadının 9 yıllık izlemi için düzenlenmişse de KEÖ+MPA kolu, ortalama 5 yıl sonra koroner kalp hastalığı, "stroke", venöz tromboembolizm ve meme kanseri riskinin arttığı gözlenmesi üzerine durdurulmuştur. Mamafih kalça kırığı ve kolon kanseri riskinde azalma saptanmıştır. Bu sonuçları takiben WHIMS çalışmasının KEÖ+MPA kolunda plaseboya karşı demans riskinde artma olduğu ve HKB'ta veya global olarak kognitif işlevlerde faydanın bulunmadığı bildirilmiştir (34).

Şubat 2004'te tek başına KEÖ grubu, yaklaşık 7 yıllık takip sonrasında "stroke" riskinin artması, primer kardiyovasküler hastalık ve kanser üzerine her hengibir faydanın gözlenmemesi üzerine -kalça kırığında azalma gözlenmesine rağmen- durdurulmuştur. Çalışmanın bu kolu, WHIMS sonuçlarını içermediği için, östrojenin kadınlarda demanstaki veya HKB'tan koruyup korumadığının sorusuna yanıt verilmemiştir. Plaseboya karşı tek başına KEÖ veya MPA ile birlikte kombine tedavinin kullanıldığı WHIMS çalışmasının bütününde 65-79 yaşlarında demansı olmayan kadınlar kaydolmuştur. 7479 kadın 4 ile 6 yıllık (9 yıl yerine) takipte yıllık kontrolleri kabul etmiş ve 3MSE testi ve laboratuvar testleri demans tanısı konmuştur. WHIMS çalışması sürürken randomize KEÖ çalışmasında, hafif ve orta şiddette AH'lilerde 4 ay ile bir yıllık sürede kognitif ve klinik olarak anlamlı bir iyilik gözlenmemiş, aksine kognitif fonksiyonlarda bazı kötüleştirici etki saptanmıştır. Günlük 0.625 mg veya üstü dozun etkisiz olduğu, muhtemelen zararlı olduğu ve kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (34).

WHIMS çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tek başına KEÖ demansa karşı korumuyordu. KEÖ grubunda 28, plasebo grubunda 19 muhtemel demans tanısı konmuştur (HR 1.49; %95 CI, 0.83-2.66). Tek başına östrojen tedavisi, orijinal WHIMS protokolunda olduğu gibi, progesteron ile



kombine edildiğinde muhtemel demans için HR 1.76 [(95%CI), 1.19-2.60; p =.005] saptanmış ve uzun süreli takipte demans insidensinin artmaya meyilli olduğu bildirilmiştir. HKB sonuçları, zarar veya fayda yönünden açık bulgu getirmemiştir. Tek başına KEÖ çalışmasında HKB, KEÖ grubunda 76 katılında, plasebo grubunda 58 kişide teşhis edilmiştir (HR, 1.34; 95%CI, 0.95-1.89), ve östrojen progesteron ile kombine edildiğinde HR 1.25 saptanmıştır (95%CI, 0.97-1.60) (34).

WHI çalışması, 65 yaşından büyük kadınlara demansı önlemek veya başlangıcını geciktirmek amacıyla östrojen verilmemelidir veya kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir düzelme beklenmemelidir mesajını vermiş ve östrojenin trombin, fibrinolitik, trigliserid ve C-reaktif protein artışı gibi vasküler etkilerinin, demans seyrini artırmış veya vasküler veya mikst demansı çoğaltmış olabilir yorumu yapılmıştır (34).

Schneider'e göre östrojen tedavisinde bazı soruların yanıtları verilmemiştir. En önemli soru, erken post-menopozal dönemde birkaç yıl zarfında kısa sürelerle östrojen verilmesinin 20-30 yıl sonra demans azaltılmasında etkili olup olmayacağıdır. Eski gözlemsel bulgular kritik dönemde östrojen tedavisinin koruyucu olduğunu ileri sürerken, yeni çalışmalar koruyucu olmadığını bildirmiştir. Hormon tedavisi alan kadınların üçte birinin östrojenden yararlanmaması erken tedavinin etkisiz olduğunu göstermesine karşın, konu tartışmaya açıktır. İkinci önemli konu, demans saptanan kişilerde erken nöropatolojik değişiklikler yeterli olarak değerlendirilmeden hormon tedavisi hakkında karar verilmemesi gerektiğidir. Tedavi sırasında gözlenen global kognitif yıkım, çalışmanın sürdüğü sırada, daha önceden mevcut olan nöropatolojik değişikliklerin devam etmesine bağlı olabilir (34).

Demansı olmayan yaşlı kadın ve erkeklerde yüksek endojen östrojen seviyesinin büyük hipokampal hacim ve daha iyi hafıza performansı ile ilişkili olduğu hipotezinin araştırıldığı çalışmada (2003), beklenilen aksine yüksek endojen östrojen düzeyinin, kadınlarda hipokampal hacim üzerine ve hem kadında hem erkekte hafıza performansı üzerine az miktarda negatif etkisi olduğunu saptanmıştır (29).

Bath ve Gray tarafından yapılan meta-analizde, HRT'nin postmenopozal dönemdeki kadınlarda "stroke" a karşı hiç bir koruyucu etkisi olmadığı, aksine "stroke" riskini çoğalttığı kaydedilmiştir. HRT menopoza bağlı bazı sıkıntılı semptomları azaltabilirken fiziksel ve mental fonksiyonları ve yaşam kalitesini yeterli bir şekilde düzeltmez. Fakat HRT'nin kadınların kendilerini genç, alımlı hissetmeleri ve cildin kalitesi gibi etkileri, henüz yeterli bir şekilde araştırılmamıştır. HRT için başvuran her kadın iskemik "stroke", koroner arter hastalığı, venöz tromboz ve muhtemelen meme kanseri riskinin artacağına bilmelidir (35).

STATİN

Biyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kolesterol düzeyinin AH'na yol açan patolojik değişiklikleri artırdığını göstermiştir. Deneysel hayvan deneylerinde kolesterol seviyesinin azaltılmasının AH patolojisini yavaşlattığı bulunmuştur. Bu bulgular insanlarda kolesterol düşürücü tedavinin AH gelişme riskini azaltabileceği düşüncesini doğurmuştur. Statin ailesinden ilaçların (lovastatin, atorvastatin, pravastatin, simvastatin ve diğerleri) vasküler hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir.

Pozitif klinik çalışmalar: Değişik toplumlarda ve farklı çalışma düzenekleriyle yapılan epidemiyolojik çalışmalar statin kullanımının AH riskinde %40-70 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (36-38). Wozolin ve Jick, yaptıkları iki ayrı epidemiyolojik çalışmada, statin tedavisi alan kişilerde AH ve demans insidansında azalma rapor etmişlerdir. 60 yaş üzeri toplumu yansıtan bir grupta düzenlenen ve 3 farklı lipid düşürücü ilacı karşılaştıran, çok merkezli, kesitsel bir çalışma lovastatin ve pravastatin tedavisini (simvastatin değil) %70 daha düşük AH prevalansı ile ilişkili bulmuştur (36-37).

"Canadian Study of Health and Aging" adlı toplum tabanlı bağı, 65 yaş üstü bireyleri içeren bir çalışmada 2305 birey ve 823 kişilik kontrol grubu lipid düşürücü ilaç kullanımı ve demans gelişimi analiz edilmiş ve 80 yaş altı bireylerde bu ilaçların kullanımı düşük demans riski ile ilişkili bulunmuştur (38).

Locatelli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (2002), oral simvastatin tedavisinin sağlıklı kişilerde plazma serbest kolesterol (24S-hidroksikolesterol) düzeyini düşürdüğü, normokolesterolemik Alzheimer hastalarında simvastatin tedavisinin yakın izlem altında tutulduğunda güvenilir gözüktüğü ve AH'nı erken dönemde durdurmak veya yavaşlatmak açısından yeni bir tedavi umidi olabileceği ileri sürülmüştür (39).

"Estrogen/Progestin Replacement Study" de hiperkolesterolemi ve kalp hastalığı olan, demans tanısı almamış, 1037 postmenopozal yaşlı kadında (ortalama yaşları 71) Alzheimer tipi mental yıkım sıklığının arttığı ve statin kullanımıyla (atorvastatin, simvastatin, lovastatin) bu riskin azaldığı saptanmıştır. Dört yıllık süreçte, statin kullanımı veya diğer yöntemlerle total- ve LDL-kolesterol düzeyleri düşüş gösterenler, artış gösteren gruba göre %50 daha az riske sahip bulunmuştur (40).

Birmingham'da 50 yaş üzerinde olan bireyler arasında yapılan çalışmada, yeni tanı alan 309 Alzheimer hastası ile aynı merkeze başvuran 3088 demansı olmayan birey içeren kontrol grubunda, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebro-vasküler hastalığı olanlarda 12 ay süreyle statin kullanımının AH riskini %39 azalttığı saptanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan bireylerde statin kullanımı ile AH riski arasında ilişki bulunmamıştır (41).



“1932 Scottish Mental Health Survey” (2004) çalışması-na katılan kişiler arasından halen hayatta kalan ve kognitif olarak sağlıklı 80 yaşındaki 478 birey, retrospektif bir kohort çalışma düzeniyle incelenmiştir Cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra nöroaktif ilaçların ve çoklu ilaç kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etki, statinlerin ise olumlu etki yaptığı saptanmıştır (42).

Üç şehir çalışması (Three-City Study) Fransa'da 9294 bireyin katılımıyla gerçekleşen toplum tabanlı kohort bir çalışmadır. Bazal değerlendirilmede demans prevalansı %2 olarak bildirilmiştir. Hiperlipidemi sıklığı bireylerde %32.4 olup, %15.6'sı statin, %13.7'si fibrat tedavisi almaktadır. Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra APOE genotipinden bağımsız olarak antihiperlipidemik ajan kullananlarda demans için “odds ratio” daha düşük bulunmuştur (OR = 0.61, 95%CI = 0.41 to 0.91); ancak statin ve fibrat kullananlar arasında fark gözlenmemiştir (43).

Hafif ve orta evre AH olan (MMSE skoru 12-28) 63 bireyin alındığı çift kör, plasebo kontrollü, 1:1 randomize çalışmada, atorvastatin kalsiyum (günde iki kez 40 mg) kullanımının kognitif ve/veya davranışsal yıkım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) ve CGIC (Clinical Global Impression of Change Scale) skorlarında değişim birincil hedef noktalar iken MMSE, GDS (Geriatric Depression Scale), NPI (Neuropsychiatric Inventory Scale) ve ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory) skorları ikincil hedef noktalar olarak belirlenmiştir. Total kolesterol, LDL ve VLDL düzeyleri ise diğer hedef noktalar olarak alınmıştır. Altı aylık tedavide GDS ve ADAS-cog'da istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuç elde edilirken, 12. ayda ADAS-cog, CGIC ve NPI'de eğilim olarak anlamlılık izlenmiştir. Yazarlar, daha geniş ve çok merkezli bir çalışma ile bu bulgular desteklenirse atorvastatin tedavisinin AH'nda klinik etkilerinden söz edilebileceğini belirtmişlerdir (44).

Etki Mekanizması: Statin grubu ilaçlar 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) enzimini kompetitif olarak inhibe etmektedirler. Erişkin insan beyininde HMG-CoA redüktaz enzimini içeren bir reaksiyonla küçük miktarlarda kolesterol sentezlenmektedir. Statin tedavisi hepatik kolesterol sentezini azaltarak hepatik LDL reseptör ekspresyonunun artmasına ve LDL lipoprotein atılımının hızlanmasına neden olmaktadır. Diğer lipoproteinler üzerinde de HDL artışı, trigliseridlerin azalması ve plazma apolipoprotein düzeylerinin düzenlenmesi gibi önemli etkileri bilinmektedir (45). Statinlerin hiperkolesterolemi tedavisinde kullanımı ile, rastlantısal bir gözlem olarak, statin kullanan bireyler arasında Alzheimer hastalığı insidansının daha düşük olduğu farke-

dilmiştir. İzleyen yıllarda yapılan yukarıda kaydedilen bazı çalışmalarda, uzun dönem statin kullanımının özellikle hafif-orta evre AH tedavisinde yararlı olduğu ve AH riskini azaltabildiğine dair bazı veriler elde edilmiştir (36-37,45-47)

Statinlerin, hangi mekanizma ile AH riskini azalttıkları halen tartışma konusu olup net olarak bilinmemektedir. Ancak, plazma lipid düzeylerini düşürmelerinin yanısıra demans riskini azaltıcı yönde farklı etki mekanizmaları olduğu ileri sürülmektedir. A, üretimine etki; pleiotrofik etki; aterosklerotik damarlarda endotelin-1, anjiotensin-II tip-1 reseptörlerini azaltarak ve nitrik oksiti artırarak endotelial fonksiyonun düzeltilmesi; nitrik oksitin artırılmasıyla platelet agregasyonu ve endotele lökosit adhezyonunun azaltılması, vazodilatasyon; plazmin aktivatör düzeylerinin düşürülmesi ile antitrombotik etki; adhezyon moleküllerinin azaltılması ile antiinflamatuvar etki; küçük G-proteinleri (Ras p21.38) farnesilasyonunun engellenmesi ile apoptoz ve hücre ölümünün azaltılması gibi. Statinlerin ayrıca plak stabilizasyonu, antioksidan etki, CRP ve anjiogenez modifiye edici lipid-dışı etkileri de bilinmektedir (37,48-51).

Bazı yazarlar tarafından kolesterol düzeyleri üzerindeki etkilerinden tamamen bağımsız mekanizmalar sorumlu tutulmakta (52-53) ve bilhassa anti-inflamatuvar özellikleri vurgulanmaktadır (45,54).

Negatif klinik çalışmalar: Vasküler demans riski ile LDL, HDL ve non-HDL kolesterol düzeyleri arasında zayıf bir ilişki olduğunu, lipid düzeylerinin ve lipid düşürücü ilaç kullanımının AH riski ile ilişkisi bulunmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (55).

İngiltere'de yapılan iki çalışmada statin tedavisiyle AH sıklığında %70'e varan azalma rapor edilmesi nedeniyle sunulan 2001 tarihli Cochrane veritabanı sistemi raporu ve onun güncellenmesi sırasında tüm veritabanları “statins, lovastatin, pravastatin, simvastatin, alzheimer, dement, cogn” anahtar kelimeleri ile taranmış, ancak randomize bir çalışma bulunamamış ve henüz AH'nda statin tedavisinin önerilmesi için geçerli bir sebep bulunmadığı bildirilmiştir (56). Bu konuda randomize, prospektif, geniş tabanlı ve toplum bazlı çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

36 hafta süreli prospektif, randomize, hiperkolesterolemi olan 39 bireyde Simvastatin veya atorvastatin tedavisinin plazma, -amyloid düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmada (2004), etkin plazma kolesterol düzeyi düşüşüne rağmen (%56) bazalde ve 6-12-36. haftalarda ölçülen plazma A₍₁₋₄₀₎ ve A₍₁₋₄₂₎ düzeylerinin değişmediği saptanmıştır. Bu çalışma statinlerin APP'in yıkım sürecindeki etkisi hakkında şüphe uyandırmıştır (57).

Scacchi ise yüksek kolesterol düzeylerini düşük AH riski ile ilişkilendirmiştir (58). Bazı çalışmalarda, statin kullanımı



düşük AH ve VaD riskiyle ilişkili bulunmasına rağmen statin tedavisinin (lovastatin) dikkat ve psikomotor hız testlerinde performans azalmasına neden olabileceği bildirilmiştir (46,59).

Pasebo kontrollü, randomize iki çalışmada statin tedavisinin yaşla ilişkili kognitif yıkımda etkisiz olduğunu bildirmiştir. Ancak 3.2 yıl ve 5 yıl gibi kısa izlem sürelerinin bu sonuçtan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

246 kognitif olarak sağlıklı bireyin kesitsel incelemesinde lipid düşürücü ajan kullanımı sorgulanmış, kognitif fonksiyonlar ve kranial MRG'lerde beyaz cevher lezyonlarının varlığı ve hipokampal hacim ölçümü analiz edilmiştir. 2-4 yıllık izlemde lipid düşürücü ajanların kognisyon, beyaz cevher lezyonları veya hipokampal hacim değişimi üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (60).

Kesitsel prevelans ve insidans çalışmaları ve prospektif demans insidansı incelemesi yürütülen "Cache County" çalışmasında 65 yaş üzerinde 4895 birey ele alınmıştır. Demans prevelansı 355 (200 AH) ve 3 yıllık izlemde insidans 185 (104 AH) olarak saptanmıştır. Demans hastalarında statin kullanımını normal popülasyona göre daha az olmakla birlikte demans veya AH gelişimiyle herhangi bir ilişki bulunamamıştır (61). Yine 2356 kognitif olarak sağlıklı 65 yaş üstü bireyin katıldığı popülasyon bazlı, prospektif kohort çalışmada yeni demans tanısı alan 312 birey (168 AH) saptanmış ve sonuçların analizinde statinlerin koruyucu bir etkisine rastlanmamıştır (62). Ancak aynı sonuçlar uygunsuz bir yöntem olan vaka-kontrollü çalışma olarak analiz edildiğinde AH için OR = 0.55 olarak bulunabilmektedir. Dolayısıyla bu tür çalışmaların planlanmasında ve verilerin analizindeki uygunsuz seçimlerin bazen yanlış pozitif sonuçlar doğurabileceği öne sürülmüştür (62).

65 yaş ve üzeri, demansı olmayan, 2798 normal bireyin katıldığı bir kohort çalışma olan kardiyovasküler sağlık çalışmasında (Cardiovascular Health Study) herhangi bir dönemde statin kullanımı tüm demans tipleri, saf AH, miks AH-VaD veya saf VaD gelişim sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır (63). Daha önce yapılan vaka kontrollü çalışmalardan farklı sonuç alınmasına neden olarak metodolojik farklılıklar gösterilmiş ve statin tedavisinin demans riskinin azaltılmasındaki etkisinin veya hangi gruplarda etkili olduğunun ortaya konulması için ileri araştırmalar önerilmiştir (63).

King ve arkadaşları atorvastatin ve simvastatin kullanımını sonrasında kognitif yıkım gelişen iki kadın hasta rapor etmişlerdir (64). Benzer vakalar nedeniyle FDA veri tabanında yapılan incelemede 1997-2002 yılları arasında 60 vaka bildirmiş (36 simvastatin, 23 atorvastatin, 1 pravastatin) saptanmıştır. Kognitif yan etkiler tedavinin ilk 2 ayında izlenmiştir. İlaç

kesilen 25 vakanın 14'ünde (%56) düzelme, tekrar ilaç başlanan 4 vakada da ikinci kötüleşme bildirilmiştir. Ancak vakaların hiçbirinde kognitif testler rapor edilmemiştir. Statinler 2 adet plasebo-kontrollü çalışmada kognisyon veya dizabilite üzerinde, 1 randomize kontrollü çalışmada da BOS amiloid düzeyleri üzerinde etkisiz bulunurken, 1 randomize küçük çalışmada plaseboya göre kognitif fonksiyonlarda kötüleşme eğilimi görülmüştür. Gözlemsel 5 çalışmada ise statin kullanımlarında demans riskinde azalma izlenmiştir. Sonuçta literatürdeki deneysel çalışmalar destekleyici, gözlemsel çalışmalar olumlu iken prospektif çalışmalarda etki görülmemesi kognitif bozulma bildirilen vaka raporlarıyla birlikte değerlendirildiğinde statinlerin etkisinin şüphe uyandırdığı belirtilmiştir (65).

Sonuç olarak; "Statinlerle demansın önleyici tedavisi" konulu, büyük bütçeli çalışmalar düzenlenmeden önce daha çok araştırma yapılması gerekli görünmektedir. Günümüzde statin tedavisi ümit verici olmakla birlikte, statinlerin Aβ üretimini önleyici ajanlar olmaktan çok nöroprotektif etkili olduğu düşünülmektedir. 1966-2003 yılları arası literatür bilgilerinin taranması sonucunda statinlerin AH gelişiminde koruyucu bir etkileri olabileceği düşünülmüştür. Ancak henüz demansı ve hiperlipidemisi olmayan bireylerde statin kullanımı önerilmemektedir. Plasebo kontrollü klinik çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi verecektir.

KAYNAKLAR

1. Karakoç E, Selekler K. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Temel Geriatri içinde. Kutsal YG, Aslan D (ed). Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2007, pp 1055-1103.
2. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E (epsilon) 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Int Med* 2002; 137:149-155.
3. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu. Rev Public Health* 2004. 25:1-24.
4. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:203-208.
5. Selekler K. Alzheimer tip demans önenebilir mi? Bölüm:1. Vasküler risk faktörleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005;11:333-350.
6. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. The Cache county study. *Arch Neurol* 2004;61: 82-88.
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;63: 1705-1707.



8. Laurin D, Masaki KM, Foley DJ, et al. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:959-967.
9. Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN. Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *The Annals of Pharmacotherapy* 39:2009-2014.
10. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *NEJM* 2005;352:2379-2388.
11. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287:3230-3237.
12. Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: Scientific review. *JAMA* 2002;287:3116-3126.
13. Kontush A, Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2004;1031:249-262.
14. The HOPE and HOPE-TOO Trial investigators: Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;293:1338-1347.
15. Lee I-M, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. The women's health study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
16. Kang JH, Cook N, Manson JA, et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Int Med* 2006; 166:2462-2468.
17. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 2005;39 (12):2073-80.
18. Martyn C. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *BMJ* 2003;327:353-354.
19. Zandi PP, Anthony JC, M Hayden KM, et al.: Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists. The Cache County Study *Neurology* 2002;59:880-886.
20. Kang JH, Grodstein F. Regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function in aging women. *Neurology* 2003;60:1591-1597.
21. Prasad KN, Cole WC, K. Che Prasad KC. Risk factors for Alzheimer's disease: role of multiple antioxidants, non-steroidal anti-inflammatory and cholinergic agents -alone or in combination in prevention and treatment *Journal of the American College of Nutrition* 2002;21:506-522.
22. Tuppo EE, Arias HR. *The international journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37:289-305.
23. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *BMJ* 2005; 330 (7504):1342-1343.
24. ADAPT Research Group. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:1790-1799.
25. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330:1366-1372.
26. Etminan M, Gill S, Sami A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128-132.
27. William B. White WB, Christine R. West CR, Jeffrey S. Borer JS, et al. Risk of Cardiovascular events in patients receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of randomized clinical trials. *The American Journal of Cardiology* 2007;99:91-98.
28. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 435-440.
29. den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A, et al. Higher estrogen level are not associated with larger hippocampi and better memory performance. *Arch Neurol* 2003; 60:213-220.
30. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, et al. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003; 60:209-212.
31. Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women. The Cache County Study. *Neurology* 2001;57:2210-2216.
32. Cutter WJ, Norbury R, Murphy DGM. Oestrogen, brain function, and neuropsychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:837-840.
33. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004;63:101-107
34. Schneider LS. Estrogen and Dementia. Insights From the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:3005-3007.
35. Crawford F, Langhorne P. Time to review all the evidence for hormone replacement therapy. *BMJ* 2005;330:345.
36. Wolozin B, Kellman W, Rusesseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443.
37. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-1631.
38. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223-227.
39. Locatelli, S, Lutjohann D, Schmidt, HH. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol* 2002 59:213-216.



40. Yaffe K, Barret-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002;59:378-384.
41. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
42. Starr JM, McGurn B, Whiteman M, et al. Life long changes in cognitive ability are associated with prescribed medications in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:327-332.
43. Dufoil C, Richard R, Fievet N, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment and dementia: Three-City Study. *Neurology* 2005;64:1531-1538.
44. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin therapy lowers circulating cholesterol but not free radicals activity in advance og identifiable clinical benefit in the treatment of mild-to- moderate AD. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2:343-353.
45. Hill J, Steiner I, Matthews K, et al. Statins lower the risk of developing Alzheimer's disease by limiting lipid raft endocytosis and decreasing the neuronal spread of herpes simplex virus type 1. *Med Hypotheses* 2005;64:53-58.
46. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, et al. The impact of the use of statins on the prevalence of demnetia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M414-M418.
47. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM et al. Reduction in Levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:510-514.
48. Naidu A, Xu Q, Catalano R, et al. Secretion of apolipoprotein E by brain glia requires protein prenylation and is suppressed by statins. *Brain Res* 2002;958:100-111.
49. Lahiri DK, Farlow MR, Sambamurti K, et al. A critical analysis of new molecular targets and strategies for drug developments in Alzheimer's Disease. *Current Drug Targets* 2003;4:97-112.
50. Miida T, Hirayama S, Nakamura Y. Cholesterol-independent effects of statins and new therapeutic targets: ischemic stroke and dementia. *J Atheroscler Thromb* 2004;11 (5):253-264.
51. Paragh G, Toroscik D, Seres J, et al. Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hiperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1321-1327.
52. Austen BM, Frears ER, Davies H. Cholesterol upregulates production of Abeta 1-40 and 1-42 in transfected cells. *Neurobiol Aging* 2000;21 (1S):S254.
53. Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, et al.: Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol- lowering effect in APOE*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003 108:1368-1374.
54. Stuve O, Youssef S, Steinman L, ewt al. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol* 2003;16:393-401.
55. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61:705-714.
56. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD003160, 23 July 2001.
57. Höglund K, Wiklund O, Vanderstichele H, et al. 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;61:333-337.
58. Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, et al. DNA polymorphisms of apolipoprotein B and angiotensin I-converting enzyme genes and relationships with lipid level in Italian patients with vascular dementia or Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:186-190.
59. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychosogical well-being. *Am J Med* 2000;108:538-546.
60. Doraiswamy PM, Steffens DC, McQuoid DR. Statin use and hippocampal volumes in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease: a pilot observational study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2004 ;19:275-278.
61. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217-224.
62. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly. *Neurology* 2004;63:1624-1628.
63. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005 ;62:1047-1051.
64. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003 23:1663-1667.
65. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. Satain-associated memory loss: analysis of 60 cases reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003 ;23:871-880.