

Hiperkolesterolemi ve Alzheimer Hastalığı

Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease

Nurgül AYTan,^a
Dr. Nesrin KARTAL ÖZER^a

^aBiyokimya AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İSTANBUL

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nesrin KARTAL-ÖZER
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya AD, İSTANBUL
nkozer@marmara.edu.tr

*"1. AntiAging ve Estetik Tıp Kongresi "
Kongre Programı 7. Oturumdaki konu başlığı
"Yaşlanmaya Eşlik Eden Hastalıklarda
Mikrobesinlerin Etkileri" olduğu halde,
yazışma yazarının kitapçık için gönderdiği
bu metin aynen basılmıştır.*

ÖZET Alzheimer hastalığı senil plaklarda amyloid- β peptit birikimleri, nörofibriller yumaklarda aşırı fosforile tau proteininin bölgesel birikimi sonucu oluşan protein yığılmaları ve oksidatif olarak hasarlı proteinlerin yıkımından sorumlu ubiquitin-proteozom sistemin fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilmektedir. Beyinde proteinlerin oksidatif olarak değişimine ve aşırı lipit peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin artması ve Alzheimer hastalığının patolojisinde oksidatif stresin önemi ile uyumlu pek çok çalışma bulunmaktadır. Son yıllardaki deneysel çalışmalar bir oksidatif stres kaynağının örneğin yüksek kolesterol gibi, A β oluşumunu başlatabileceğini ve kolesterolün kendisinin de Alzheimer hastalığında diğer bir güçlü oksidatif stres kaynağı olduğunu ileri sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkolesterolemi, alzheimer hastalığı, oksidatif stres

ABSTRACT Alzheimer's disease is characterized by the accumulation of amyloid- β peptides in senile plaques and protein aggregates with regional accumulation of hyperphosphorylated tau in neurofibrillary tangles and a dysfunction of the ubiquitin-proteasome system which degrades oxidatively damaged proteins. There is considerable evidence consistent with the importance of oxidative stress in the pathology of Alzheimer's disease and the accumulation of free radicals, leading to excessive lipid peroxidation, oxidative modification of proteins in the brain. Current experimental evidence suggests that an initial source of oxidative stress, such as high cholesterol, may initiate amyloid- β formation; which by itself is another potent source of oxidative stress in Alzheimer's disease.

Key Words: Hypercholesterolemia, alzheimer disease, oxidative stress

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S150-S154

Alzheimer hastalığı dünyada 15 milyondan fazla bireyi etkileyen nörodejeratif demansın en yaygın türlerinden biridir. Alzheimer hastalığının temel patolojik özelliği "b-amyloid (senile) plaque" olarak adlandırılan hücre dışı protein birikimleri ve tau proteininin aşırı fosforilasyonu sonucu oluşan "neurofibrillary tangle" (NFT) olarak isimlendirilen nörofibriller yumaklardır. Potansiyel olarak toksik birikimler oluşturan yanlış katlanmış, yapısal bütünlüğü bozulmuş ve hasarlı proteinler proteozom sistemi tarafından etkili bir şekilde yıkılmaktadırlar. PHF-tau (Paired Helical Filament-tau), proteozom aktivitesinin azalmasına ve protein birikimlerinin oluşumuna katkıda bulunarak Alzheimer hastalığının patojenik sürecinde etkinlik gösteren nörotoksik bir ajan olarak kabul edilmektedir. Alzheimer hastalığı hem ailesel hem de sporadik olarak görülme şekilleri ile heterojen bir

hastalık olup beyinde spesifik yapısal değişimlerle birlikte ilerleyen hafıza kaybı, algıda azalma ve kişilik değişimleri ile karakterize edilen bir hastalıktır. Otozomal dominant olan ailesel Alzheimer hastalığı 65 yaşından önce başlamaktadır. Ailesel kaynaklı olarak ortaya çıkmasına neden olan mutasyonlar kromozom 21 üzerinde Amiloid Öncül Protein "Amyloid Precursor Protein" (APP)'i kodlayan gende veya APP'i yıkan enzimler olan presenilinlerde, kromozom 14 üzerinde presenilin 1 (PSEN1) ve kromozom 1 üzerinde presenilin 2 (PSEN2), tanımlanmıştır. Her iki mutasyonda A β metabolizması ile bağlantılıdır. Ailesel olan hastalığın tersine sporadik olarak görülen Alzheimer hastalığı çok yaygındır ve vakaların % 90-95'ini oluşturmaktadır. Ancak sporadik hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin kompleks etkileşimi ile birlikte yaşlanma süreciyle ortaya çıkabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Genel popülasyonda sporadik Alzheimer hastalığında en önemli genetik risk faktörü APOE e4 aleli olarak rapor edilmektedir. APOE e4 alelinin A β birikiminde, fibril ve plak oluşumunda katkısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır.¹ Bu değişimlerle bağlantılı olarak Ab birikimi, tau proteininin aşırı fosforilasyonu, inflamasyon süreci, oksidatif stres, hücre döngüsü ve nörovasküler bozukluklar gibi pekçok patojenik mekanizma üzerinde çalışmalar devam etmektedir.²

Alzheimer hastalığının patolojisinde tek bir etken tanımlanamamakla beraber son zamanlarda yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarla hiperkolesteroleminin Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen hayvan modelleriyle yapılan *in vitro* çalışmalarda A β 'nin patolojik birikimi tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar aterosklerozun patolojisinde tanımlanan risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemi ile geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının patolojisi arasındaki bağlantıya işaret etmektedir. Ancak kolesterol ve amiloidojenik süreç arasındaki ilişkinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Kolesterolün aterosklerozda tanımlanan mekanizmalardaki gibi serbest radikal oluşumu ile nöronlarda membran hasarına neden olduğu ileri sürülmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda β -amiloid plaklar tarafından oluşturulan serbest radikallerin lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA oksidasyonuna yol açarak Alzheimer hastalığının patolojisine katkıda bulunduğu rapor edilmektedir.

Alzheimer hastalığına sebep olan mekanizmaları açıklayan en geçerli hipotez APP'in proteolitik yıkımı sonucu oluşan amiloid-b'nin rol oynadığı "amyloid cascade" hipotezidir. Beyinde amiloid-b birikiminin nöronal fonksiyon bozukluğu, nörodejenerasyon ve demansa yol açan olaylar zincirini başlattığı ileri sürülmektedir.³ Amiloid-b peptidin öncül proteini olan APP hücre dışı büyük bir N terminal domain (ectodomain), hücre zarını geçerek sitoplazmaya uzanan transmembran domain ve kısa sitoplazmik C terminal domainden oluşan integral tip 1 membran glikoproteindir.⁴ APP'nin normal fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber APP'nin hücre bağlantılarında, nöronların canlılığının, axon ve dentritlerin uzamasının düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir. APP'nin hücre dışından sinyalleri alarak hücre içine ileten hücre yüzey reseptörü olarak fonksiyon gördüğüne dair görüşler olmakla birlikte APP'nin ligandları ve sinyal yolağındaki etkileşimleri tam olarak gösterilememiştir.

APP, "amiloidojenik" ve "amiloidojenik olmayan" olarak isimlendirilen iki alternatif yoldan biri ile sekretazlar tarafından proteolitik yıkımla metabolize edilebilmektedir. Amiloidojenik yol, APP'nin N terminal domaini üzerinde β ve γ -sekretazların ardışık olarak proteolitik yıkımı ile başlamaktadır.⁵

İlk olarak β -sekretazın proteolitik yıkımı ile APP'nin kısa çözünebilir N terminal kısmı olan APPs β hücre yüzeyinden hücrelerarası boşluğa salınır. Membrana bağlı kalan 99 amino asitlik β -C-terminal fragmenti (β -CTF) ise çoklu protein kompleksi γ -sekretazın etkisi ile yıkılarak Ab peptidini oluşturmaktadır. Amiloidojenik olmayan yolda, α -sekretaz APP'i Ab domaini içinden (Lys16 ve Lys17 arası) keserek esas olarak Ab oluşumunu engellemektedir. APP'den ayrılan büyük çözünebilir N terminal kısmı APPsa hücreler arası boşluğa salınırken membrana bağlı kalan 83 aminoasitlik a-C-terminal kısmı (a-CTF) ise γ -sekretazın etkisi ile yıkılarak P3 peptide ve "APP intracellular domaini (AICD)"i oluşturmaktadır. APPsa'nın nöronları koruyucu etkisi, hafıza ve öğrenmeyi düzenlemedeki fizyolojik rolleri ile desteklenmektedir.⁶

Son yıllarda yapılan çalışmalarda APP'nin β - ve γ -sekretazlarla gerçekleşen proteolitik yıkımı ile oluşan A β 'nin hücre membranı içerisinde bulunan ve "lipid raft" olarak isimlendirilen kolesterol ve sfingolipit içeriği zengin mikrodomanlerde gerçekleştiği ileri sürülmektedir.⁷ Rat nöroblastoma N2a hücreleri ile yapılan çalışmada BACE1'in aktivitesinin lipid raftlarının bütünlüğüne bağlı olduğu ve raftların dışında BACE1 ak-

tivitesinin bulunmadığı rapor edilmektedir.⁷ Cordy ve beraberindekiler.⁸ insan nöroblastoma hücrelerinde yaptıkları çalışmalarında BACE (β -sekretaz) kompleksinin lipit raflarda aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Diğer bir çalışmada γ -sekretaz kompleksinin lipit raflarda yerleştiği ve aktivitesinin kolesterol değişiminden etkilendiği gösterilmektedir.⁹ β - ve γ -sekretazların tersine α -sekretaz enzimlerinin plazma membranının fosfolipitçe zengin domainlerinde yerleştiği ve hücrel kolesterol içeriği düştüğünde aktivitesinin arttığı ileri sürülmektedir.¹⁰

Genetik, epidemiyolojik ve hücre biyolojisi çalışmaları APP'nin metabolizması ve kolesterol arasında önemli bir fonksiyonel ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Ancak kolesterol ve amiloidojenik süreç arasındaki ilişkinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.¹¹ Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar aterosklerozun patolojisinde tanımlanan risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemi ile geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının patolojisi arasındaki bağlantıya işaret etmektedir. Pappolla ve beraberindekiler.¹² 40 yaşın üzerindeki hastaların otopsi sonuçlarından elde ettikleri veriler ile Alzheimer amiloid patolojisinin gelişiminde serum hiperkolesteroleminin başlangıç risk faktörü olabileceğini ileri sürmektedirler. Diğer bir epidemiyolojik çalışmada da orta yaş süresince yükselen kolesterol seviyesinin ileri yaşlarda başlayan Alzheimer hastalığının gelişiminde bir risk faktörü olabileceği rapor edilmektedir.¹³ Sparks ve beraberindekiler¹⁴ çalışmalarında koroner kalp hastalığından ölen fakat demans görülmeyen hastaların beyinlerinde tespit edilen amiloid plak oluşumlarının Alzheimer tanısı konan hastalardaki plak oluşumları ile aynı yoğunlukta olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarlarıyla koroner kalp hastalığı ve beyinde amiloid plak oluşumu arasında muhtemel bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür.

Yetmiş yaşında, demans tespit edilmeyen bireylerle başlanan ve 18 yıllık takip süresi sonunda elde edilen verileri içeren çalışmada ileri yaşlardaki yüksek total kolesterol seviyesi ve Alzheimer hastalığı riskinin azalması arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir.¹⁵

Serum kolesterol ve ileri yaşlarda başlayan Alzheimer hastalığı arasında bir bağlantı olmadığını ileri süren çalışmalar da yayınlanmaktadır. Li ve beraberindekiler¹⁶ epidemiyolojik çalışmalarında demans başlangıcından önce 4-12 yıllık periyotlarda ölçtükleri total kolesterol veya yüksek yoğunluklu lipoproteinler "High Density Lipoprotein" (HDL) ile demans veya Alzheimer riski ara-

sında önemli bir bağlantı olmadığını ileri sürmektedirler. Buna karşın plazma yüksek kolesterol seviyesinin ileri yaşlardaki bireylerde Alzheimer hastalığı başlama riskini azalttığına dair epidemiyolojik çalışmalarda bulunmaktadır.

Kolesterol ve β -amyloid arasındaki bağlantı birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla da desteklenmiştir. Sparks ve beraberindekiler¹⁷ yüksek kolesterolü diyetle 4 hafta süreyle beslenen tavşanlarda oluşturulan atheroskleroz modelinde tavşanların hipokampuslarında A β üretimi ve birikimini tespit etmişlerdir. Aynı grup diğer bir çalışmalarında 8 hafta % 2 kolesterol diyetle besledikleri tavşan modelinde β -amiloidin nöronal birikimi ve 8 hafta kolesterolle beslenip daha sonra 2 hafta kontrol diyeti ile beslenen tavşanların beyinlerinde ise nöronal A β birikiminde önemli bir azalma göstermişlerdir.¹⁸ Benzer bir çalışma da diyetle hiperkolesterolemi oluşturulan APP transgenik farelerde yapılmıştır. Bu hayvanların beyinlerinde Ab seviyesinde önemli bir yükselme tespit edilmiş ve hem plazma hem de merkezi sinir sistemi total kolesterol seviyesi ile Ab seviyesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur.¹⁹ Kolesterolle beslenen tavşanların hipokampuslarında yapılan diğer bir *in vivo* çalışmada β -sekretaz (BACE) seviyesinin artışıyla Ab oluşumunda bir artış olduğu rapor edilmiştir.²⁰

Hücre kültürü çalışmalarında da kolesterol seviyesinin aktif olarak A β üretimini indüklediği gösterilmiştir. Simvastatin ve lovastatin gibi kolesterol düşürücü ilaçlar ile muamele edilen primer nöronlarda kolesterolün düşürülmesi ile A β salgılanmasının azaldığı, kolesterolün ilavesiyle ise A β salgılanmasının arttığı bildirilmiştir.^{21,22}

Kolesterol ve A β üretimi üzerine statinlerin rolünün gösterildiği bu *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla birlikte statinlerin kullanımının gelişen demans veya Alzheimer hastalığı riskini azalttığını ileri süren epidemiyolojik çalışmalar da yayınlanmıştır. Ancak son zamanlarda yayınlanan prospektif kohort çalışmalarında statin kullananlar arasında demans veya Alzheimer hastalığı riskinde herhangi bir azalma kaydedilmediği rapor edilmektedir.^{23,24}

Alzheimer hastalığının patolojisinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Serbest radikaller ya direkt olarak aminoasitlerin yan zincirlerini okside ederek, ya da lipit peroksidasyonu, glikasyon ürünleri gibi oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent olarak bağlanması ile proteinlerde hasara neden olabilmektedirler. Beyinde oksidatif stres; artan protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA ve RNA oksi-

dasyonu ile ifade edilmektedir. Oksidatif olarak değişikliğe uğrayan ve fonksiyonunu kaybetmiş çapraz bağlar oluşturan proteinler ya proteozomal yıkıma yönlendirilirler ya da nörodejeneratif hastalıklarda görülen protein birikimlerini oluşturarak hücrel hasarlara neden olurlar.²⁵ Çalışmalar β -amiloid plakların serbest radikaller aracılığı ile oksidatif stres oluşumuna ve Alzheimer hastalığının patolojisine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.^{26,27}

Alzheimer hastalığında oksidatif stresin rolü üzerinde duran en önemli cevaplanmamış konular arasında hasarın bu şeklinin amiloidogenezin sonucu veya nedeni olup olmadığıdır. Son zamanlardaki kanıtlar her iki önerisinde fonksiyonel olduğu yönünde olup, oksidatif stresin başlangıç kaynağı olarak örneğin yüksek kolesterolün amiloid oluşumunu başlatabileceğini ve kendisinde Alzheimer hastalığında diğer bir güçlü oksidatif stres kaynağı olduğunu ileri sürmektedir. Kolesterolün aterosklerozda tanımlanan mekanizmalarla paralel olarak nöronlarda serbest radikal aracılığı ile membran hasarına neden olabileceği düşünülmektedir.²⁸ Sparks ve beraberindekiler¹⁸ yüksek kolesterolle beslenen tavşanların beyinlerinde A β konsantrasyonunun arttığı ve vasküler inflamasyonun kan beyin bariyerinde hasara neden olduğuna dair verileri rapor etmişlerdir. Tavşanlarda yapılan diğer bir çalışmada yüksek kolesterol içeren diyetin lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA)'i ve lökositlerin oksijen serbest radikal üretme aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.²⁹

Hidroksil radikali (OH), alkoksil radikali (RO), peroksil radikali (ROO) gibi serbest radikaller hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri "Polyunsaturated fatty acid" (PUFA) ile etkileşerek lipit peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Sonuçta lipit peroksidasyon ürünleri olan malondialdehit (MDA), acrolein ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) gibi kimyasal olarak reaktif aldehytler oluşmaktadır. Doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonu ile oluşan bu aldehytler kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynamakta ve oksidatif stresin belirteci olarak plazmada ölçülmektedirler.

A β 'nin lipit peroksidasyonunu indüklediği ve oluşan lipit peroksidasyon ürünlerinin Alzheimer hastalığının nörodejeneratif mekanizmalarında önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur.³⁰

Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan aldehytler, indirgen şekerler veya bu şekerlerin oksidasyon ürünlerinin proteinlerdeki lizin residuelleri ile reaksiyonu (glikasyon ve glikoksidasyon reaksiyonları) sonucu oluşan reaktif karbonil türevleri (ketoaminler, ketoaldehytler, deoksiozonlar) protein yapısına karbonil gruplarının katılmasına yol açan sekonder modifikasyon reaksiyonlarıdır. Bu karbonil oluşumları polipeptit zincirlerinin konformasyonunu değiştirebilir ve böylece pek çok proteinin total veya kısmi inaktivasyonunu belirleyebilmektedir.

Karbonil gruplarının oluşumuna neden olan oksidatif modifikasyonlar, etkilenen proteinlerde genel olarak yapısal ve katalitik fonksiyonların bozulmasına ayrıca birçok mekanizma ile protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna neden olmaktadır. Yaşlanma süresince görülen oksidatif olarak modifiye proteinlerin seviyesinin ise hücre fonksiyonları üzerine ciddi hasar verici etkilere sahip olabileceği üzerinde durulmaktadır.³¹

A β birikimlerinin membranlarla interaksiyonu hücrel fonksiyonların bozulmasına, oksidatif strese ve serbest Ca iyonu konsantrasyonunun yükselmesine ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir. A β 'nin ileri glikasyon ürünlerinin reseptörü olan "receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)" nöronal reseptörlerle etkileşime girerek apoptozu indüklediği ve serbest radikal oluşumuna aracılık ettiği ortaya konulmuştur.³² Bu şekilde farklı reseptör-A β etkileşimlerinin farklı hücre ölüm sinyal yollarını aktive edebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak hiperkolesteroleminin beyinde proteinlerin oksidatif olarak değişimine ve aşırı lipit peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin artmasına neden olarak Alzheimer hastalığının patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003;6:345-51.
- 2- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
- 3- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-6.
- 4- Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease A β amyloid peptides. *Peptides* 2002;23:1285-97.
- 5- Vardy ER, Catto AJ, Hooper NM. Proteolytic mechanisms in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2005;11:464-72.
- 6- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004;430:631-9.
- 7- Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol* 2003;160:113-23.
- 8- Cordy JM, Hussain I, Dingwall C, Hooper NM, Turner AJ. Exclusively targeting beta-secretase to lipid rafts by GPI-anchor addition up-regulates beta-site processing of the amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11735-40.
- 9- Wahle S, Das P, Nyberg AC, McLendon C, Shoji M, Kawarabayashi T, et al. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis* 2002;9:11-23.
- 10- Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marz W, Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5815-20.
- 11- Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004;363:1139-46.
- 12- Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra Garcia M, Manjon M, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003;61:199-205.
- 13- Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-9.
- 14- Sparks DL, Hunsaker JC 3rd, Scheff SW, Kryscio RJ, Henson JL, Markesbery WR. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;11:601-7.
- 15- Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005;64:1689-95.
- 16- Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005;65:1045-50.
- 17- Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC 3rd, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 1994;126:88-94.
- 18- Sparks DL, Kuo YM, Roher A, Martin T, Lukas RJ. Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:335-44.
- 19- Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000;7:321-31.
- 20- Ghribi O, Larsen B, Schrag M, Herman MM. High cholesterol content in neurons increases BACE, beta-amyloid, and phosphorylated tau levels in rabbit hippocampus. *Exp Neurol* 2006;200:460-7.
- 21- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5856-61.
- 22- Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6460-4.
- 23- Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217-24.
- 24- Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62:1047-51.
- 25- Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997;23:134-47.
- 26- Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res* 2002;36:1307-13.
- 27- Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol* 2000;130:184-208.
- 28- Pappolla MA, Smith MA, Bryant-Thomas T, Bazan N, Petanceska S, Perry G, et al. Cholesterol, oxidative stress, and Alzheimer's disease: expanding the horizons of pathogenesis. *Free Radic Biol Med* 2002;33:173-81.
- 29- Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis: effect of vitamin E. *Am Heart J* 1993;125:958-73.
- 30- Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002;23:655-64.
- 31- Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
- 32- Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685-91.