

降脂药物对认知功能影响的综述与前瞻

韩立君¹, 苏畅², 高聆^{1*}

¹山东大学附属省立医院内分泌代谢病科, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院内分泌代谢病科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

本综述探讨了降脂药物(包括他汀类、PCSK9抑制剂、依折麦布和贝特类)对认知功能的潜在影响。尽管有些研究和病例报告提示这些药物可能对认知有不良影响, 大型随机对照试验通常未发现明确的关联。文章强调了在临床实践中对特定患者群体采取谨慎的治疗策略的重要性, 并建议进行更多研究来深入理解降脂药物与认知功能之间的关系。未来研究需关注长期影响和潜在机制, 以为心血管疾病患者提供全面的健康管理策略。

关键词

降脂药, 他汀, 依折麦布, PCSK9抑制剂, 认知表现

A Comprehensive Review and Prospects on the Impact of Lipid-Lowering Drugs on Cognitive Functions

Lijun Han¹, Chang Su², Ling Gao^{1*}

¹Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

This review examines the potential cognitive effects of lipid-lowering medications, including statins, PCSK9 inhibitors, ezetimibe, and fibrates. While some studies and case reports suggest ad-

*通讯作者。

verse cognitive effects associated with these drugs, large-scale randomized controlled trials generally do not establish a clear link. The article emphasizes the importance of cautious treatment strategies in clinical practice, especially for specific patient groups, and calls for further research to better understand the relationship between lipid-lowering medications and cognitive function. Future research should focus on long-term effects and underlying mechanisms to provide comprehensive health management strategies for patients with cardiovascular diseases.

Keywords

Lipid-Lowering Drugs, Statins, Ezetimibe, PCSK9 Inhibitors, Cognitive Performance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

降脂药物因其在管理和预防心血管疾病中的关键作用而被广泛使用。全球范围内，心血管疾病是导致死亡的主要原因，每年造成超过 1860 万人的死亡，并且是导致老年人认知功能障碍的重要因素[1] [2] [3]。尽管生活方式的改变可以降低心血管疾病风险，但降脂药物仍然是管理高危患者心血管健康的重要工具[4] [5]。其中，他汀类、PCSK9 抑制剂、依折麦布和贝特类等药物在临床实践中被广泛使用，为患者提供有效的治疗手段[6] [7]。研究表明，通过使用他汀类药物使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)每降低 1.0 mmol/L，可以将五年内主要血管事件的风险降低 21%，当与依折麦布联合应用时可进一步降低 2%。此外，PCSK9 抑制剂能减少 23%的心血管死亡风险，而贝特类药物也显著减少了与对照组相比的终点事件发生率[7] [8] [9] [10]。

近年来，随着降脂药物使用率的增加，其对认知功能的潜在影响引起了广泛关注。一些研究指出，虽然认知障碍在降脂药物中的发病率相对较低，但却是一个不容忽视的不良反应。有报道显示，服用他汀类药物可能与严重认知障碍有关，使用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂也被发现与神经认知不良事件的发生率增加相关[11] [12] [13]。鉴于这些发现，深入探索降脂药物对认知功能的影响显得格外重要。这不仅能帮助我们更好地理解降脂药物的全面影响，还能为未来的临床实践和研究方向提供指导。本综述旨在系统回顾现有的文献，全面梳理降脂药物与认知功能之间的关系，旨在为患者提供更为全面和细致的医疗护理指南，同时指出现有研究的不足之处，并展望未来研究的可能方向。

2. 降脂药物的类型和作用机制

降脂药物主要包括降低胆固醇的药物：他汀类、依折麦布、PCSK9 抑制剂等及降低甘油三酯的药物：贝特类。他汀类药物通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰 - 辅酶 A 还原酶(HMGCR)来降低胆固醇合成，增加肝脏 LDL-C 受体表达，将循环中的 LDL-C 降低 20%至 55%，从而有效降低心血管疾病发生的风险[14] [15] [16]。依折麦布通过抑制小肠内的 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)蛋白，降低肠道对胆固醇的吸收。这一作用机制与他汀类药物互为补充，可以进一步减少血液中的 LDL-C 水平。特别是在与他汀类药物联用时，依折麦布可以提供额外的降脂效果，对于那些需要进一步降低 LDL-C 水平的患者来说，这种组合疗法尤其有益[17] [18]。新型药物 PCSK9 抑制剂是针对 PCSK9 的单克隆抗体，可有效降低 70%的 LDL-C 水平，为高胆固醇患者提供了一种创新的治疗选择[19] [20] [21]。PCSK9 是一种调节 LDL 受体降解的酶，

抑制其活性可以增加肝细胞表面 LDL 受体的数量,从而加速 LDL-C 的清除。贝特类通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- α ,增强脂肪酸的氧化,减少 30%到 50%的血浆甘油三酯(TG)浓度,对脂质代谢产生正面影响,降低心血管事件的发生率[22] [23]。

这些药物的综合作用通过调节胆固醇和甘油三酯的代谢,降低了血浆中有害脂质的水平,从而降低了心血管疾病的风险。然而,值得注意的是,不同类别的降脂药物可能对脂质代谢的影响略有差异,因此在制定治疗方案时,应该充分考虑患者的个体差异和特定情况。深入了解这些影响有助于更好地理解降脂药物的机制,为临床实践提供更精准的治疗策略。

3. 认知功能的概述

认知功能是指大脑进行信息处理和思维活动的的能力,是一个非常广泛的术语,涉及四个领域:执行功能、记忆、语言和视觉空间能力。它涉及到个体获取、处理、存储和利用信息的过程,是人类日常生活中复杂智力活动的基础。认知功能障碍可以是这些领域中的任何一种损害,代表了一系列疾病[24]。

执行功能涉及规划、组织、工作记忆和认知灵活性,是处理高级认知任务的核心[25]。记忆包括短时和长时记忆,以及工作记忆,影响我们对信息的获取和存储。语言方面涵盖理解和表达语言的能力,包括听说和阅读写作[26]。视觉-空间能力包括空间定位、有效导航、感知判断、运动感知和目标定位[27]。这些方面相互交织,构成了我们日常生活中复杂智力活动的基础,对学习、工作和社交等方面都至关重要。认知功能的综合评估有助于全面了解个体的认知健康状况,为提供个性化的支持和干预提供指导。

认知障碍不仅限于老年人,任何年龄的人都可能受到影响。它可能导致个体在学习、工作和日常生活中遇到困难,降低生活质量,增加对家庭和社会的依赖。此外,认知障碍还可能导致情绪问题,如抑郁和焦虑,以及社交隔离,进一步影响个体的心理健康和社会功能。认知障碍可能由多种原因引起,包括但不限于神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病,脑部创伤如头部受伤、脑震荡,神经系统感染如脑膜炎、脑炎等感染性疾病等可导致认知功能受损。药物副作用如某些药物也可能影响认知功能,尤其是在长期使用的情况下。认知障碍可能对个体的生活产生深远的影响,可能会造成日常生活功能受限、社交隔离、心理健康问题等。深入了解认知功能及障碍对个体的重要性以及可能的影响,有助于提高对认知健康的关注,制定更有效的预防和干预策略。

4. 降脂药物对认知功能的影响

4.1. 他汀类

现有的研究结果对于他汀类药物对认知功能的影响提供了混合的证据,但大多数大规模随机对照试验和观察性研究都没有发现他汀类药物使用与认知功能障碍之间存在直接的关联。这些研究提供了重要的视角,表明在广泛的患者群体中,他汀类药物的使用不太可能导致显著的认知功能下降。

目前,关于他汀类药物的观察性研究认为他汀类药物与认知障碍或认知功能改善无关[28] [29] [30] [31] [32],这些研究中的许多是存在偏倚的,因为它们纳入了各种危险人群,包括老年人和既往存在认知功能障碍的。

两项小型研究报告了他汀类药物对认知的潜在不良事件。一项对 209 名患者进行的评估洛伐他汀潜在心理影响的研究表明,在 6 个月时,安慰剂组在认知测量方面比他汀组有更大的改善,但差异很小,临床相关性值得怀疑。另一项对 308 名患者的研究显示辛伐他汀对认知有潜在的有害影响,然而这项研究受到研究中使用的认知测试类型的限制[33]。另有两项病例报道报告了两名女性,她们经历了与他汀类药物治疗时间相关的显著认知障碍,另一项报告了辛伐他汀似乎与患者的认知恶化有关,该患者是一名既往存在记忆问题的老年人[11] [12]。

目前很少有研究他汀和认知的大型 RCT 可用。PROSPER 和 HPS 研究是仅有的两个使用经过充分验证的神经心理测量来前瞻性研究认知功能的大型随机对照试验,支持了他汀类药物在广泛人群中使用的安全性[34] [35]。PROSPER 研究涉及 5804 名年龄在 70~82 岁之间的有血管疾病风险的男性和女性。参与者被随机分配到普伐他汀(每天 40 毫克)或安慰剂治疗 3 年。在试验过程中,使用四种有效的神经心理表现测试对患者进行了评估,测试内容包括执行功能、注意力、处理速度以及即时和延迟记忆。这些经过充分验证的认知能力测试显示,普伐他汀在试验期间的任何时间点都没有对认知功能产生影响。在 HPS 研究中,20,536 名患者被随机分配到辛伐他汀(每天 40 毫克)或安慰剂,平均为期 5 年,使用改良的认知状况电话访问卷系统地评估了它们对记忆的影响。该项测试只在研究结束时使用了一次,结果显示,在辛伐他汀组(23.7%)和安慰剂组(24.2%)之间,被归类为认知障碍的患者的百分比没有差异。此外,对 5806 名年龄在 75~85 岁的患者进行的认知评估显示,他汀类药物组和安慰剂组之间的认知障碍没有差异。

他汀类药物引起的认知功能障碍的病理生理学机制尚不清楚。然而,在动物模型中的一些研究表明,少突胶质细胞中胆固醇合成减少到临界水平以下,导致中枢神经系统髓鞘形成抑制,引起认知缺陷。动物数据还表明,一些他汀类药物的脑水平取决于它们的亲脂性(辛伐他汀 > 洛伐他汀 > 阿托伐他汀 > 普伐他汀 > 瑞舒伐他汀)以及他汀类药物是否会迅速从大脑中消除[24]。动物研究提供了可能的生物学机制,但需要进一步的研究来探讨这些机制在人类中的适用性。

总而言之,所有证据,包括对多项随机对照试验的荟萃分析,并不表明他汀类药物的使用与认知功能障碍之间存在关联。考虑到少数病例报告中提到的与他汀类药物相关的认知障碍,对于开始使用他汀类治疗的患者,推荐进行初步的认知功能评估。这不仅有助于建立基线数据,还可以在后续治疗中监测潜在的认知变化。如果出现认知功能下降的症状,暂时停药并进行进一步评估是一个合理的步骤。

4.2. PCSK9 抑制剂

短期随机对照试验数据表明,PCSK9 抑制剂具有安全的神经认知副作用[36] [37] [38] [39] [40]。EBBINGHAUS (评估 PCSK9 结合抗体对心血管高危对象认知健康的影响)试验,评估了 FOURIER (在高危人群中使用 PCSK9 抑制进行进一步的心血管结果研究)第三阶段 evolocumab 临床试验的子集,跟踪了一大组服用 evolocumab 的患者,报告没有严重的神经认知不良后果[37] [41]。

然而,这些患者已经处于稳定的中等到高强度的他汀类药物治疗,这使解开药物对神经认知的特定影响复杂化。已知 PCSK9 影响中枢神经系统发育、神经分化和神经元凋亡。因此,抑制 PCSK9 可能会影响大脑功能[42] [43] [44]。此外,神经性 PCSK9 的表达已被证明在疾病状态下在成人脑中上调,包括 AD、酒精使用障碍、缺血性中风和神经精神障碍[44]。鉴于当前缺乏长期随机对照试验数据来评估抑制 PCSK9 对神经认知的影响,加之 PCSK9 在大脑功能中的潜在作用的临床前研究结果,以及其他 PCSK9 抑制剂的持续研发,对长期使用 PCSK9 抑制剂是否与神经认知副作用相关进行科学和细致的研究显得尤为重要。未来的研究应更深入地探讨 PCSK9 抑制剂对于特定认知领域(如记忆、注意力、执行功能)的影响,以及这种影响是否会随治疗时间的延长而变化。

4.3. 依折麦布

此前的研究表明,当依折麦布与各种他汀类药物一起使用时,它可以降低 C-反应蛋白水平,表明它具有抗炎作用[45]。此外,它已被观察到通过诱导自噬来改善脂肪性肝炎,证明了依折麦布在调节代谢和炎症过程中的潜在作用[46]。尽管这些作用对认知功能的直接影响尚未得到充分研究,但考虑到炎症和代谢异常与认知衰退之间的已知联系,探索依折麦布可能对认知健康产生的影响是一个有意义的研究方向。

目前,关于依折麦布对认知功能影响的研究非常有限,需要更多的临床和机制研究来深入理解其作

用。特别是，研究应该探讨依折麦布是否能通过其抗炎和调节代谢的机制，对认知功能产生积极的影响，或者是否存在任何潜在的不利影响。

4.4. 贝特类

贝特类药物，特别是非诺贝特，可能对神经系统具有保护作用，其潜在机制包括调节氧化应激和炎症[47]。这对于阐明贝特类药物可能对认知功能产生的影响提供了初步的理论基础。然而，目前关于贝特类药物与认知功能之间关系的证据十分有限，仅有少数研究指出其可能的神经保护作用。

未来的研究需要更加深入地探讨贝特类药物对认知功能的影响，包括其潜在的神经保护作用及其在不同类型的认知障碍中的应用潜力。此外，考虑到贝特类药物在调节血脂方面的作用，研究其是否能通过改善血脂水平来间接影响认知健康，也是未来研究的一个重要方向。

5. 临床实践中的考虑因素

在临床实践中，考虑降脂药物对认知功能的潜在影响是非常重要的。特别是对于某些患者群体，如老年人和有心血管病史的患者，他们可能更容易受到认知功能变化的影响。医生在开具降脂药物时，应该综合考虑患者的年龄、健康状况、认知功能的基线水平以及是否存在认知衰退的风险。

由于老年人更容易出现认知功能下降，因此在使用降脂药物治疗时应特别注意。医生可能需要定期评估这一群体的认知状态，特别是在开始新的药物治疗方案时。对于心血管疾病患者，虽然降脂药物是必需的，但在选择药物和剂量时，应考虑到药物对认知功能的潜在影响。总之，医生在考虑降脂药物时，应权衡药物的益处和可能的认知风险，为每位患者量身定制最合适的治疗方案。

6. 未解决的问题与未来的研究方向

当前关于降脂药物与认知功能关系的研究存在一些问题和限制。观察性研究的结果可能受到潜在偏倚的影响，如混杂因素和反向因果关系的干扰。此外，缺乏大规模、长期的随机对照试验来深入评估降脂药物对认知表现的影响。

未来的研究需要采取新的研究方法和新技术，比如孟德尔随机化，这种方法可以帮助解决传统观察性研究中的混杂偏倚问题。同时，需要更多的长期随访研究来评估降脂药物对认知功能的影响，特别是在不同的患者群体中。

7. 结论

本综述探讨了降脂药物与认知功能之间的复杂关系，揭示了目前研究中存在的不同观点和发现。虽然一些小规模研究和病例报告提示可能存在认知方面的不良影响，尤其是在特定的他汀类药物和 PCSK9 抑制剂使用中，但大型随机对照试验和系统评价通常未能证实这些初步观察结果。这种差异可能源于研究设计不同、参与者特征的多样性以及评估认知影响的方法的差异。

在临床实践中，降脂药物在预防心血管疾病方面的益处是毋庸置疑的，但医生和患者应当意识到关于其对认知功能潜在影响的讨论。特别是对于老年患者和已有认知功能下降迹象的个体，选择降脂治疗时应进行更为谨慎的考虑和评估。此外，定期监测认知状态可能有助于早期发现潜在问题，尽管目前的证据并不支持在所有患者中普遍进行这种监测。

未来的研究需要解决当前存在的问题和限制，尤其是通过设计更为精细的随机对照试验和观察性研究来提供更强证据基础。这些研究应该包括更广泛和多样化的人群，使用标准化和全面的认知功能评估方法，并考虑长期跟踪。此外，探索降脂药物对不同认知领域影响的机制，以及这些药物与其他药物和生活方式因素的相互作用，将是未来研究的重要方向。

总之, 虽然目前的证据不足以明确降脂药物对认知功能的影响, 但这一主题的研究对于确保心血管疾病患者的全面健康管理至关重要。继续探索 and 了解这些药物的潜在影响, 将有助于医生为患者提供更为个性化和综合的治疗方案, 同时最大限度地减少不良影响, 确保患者的生活质量。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [2] Abete, P., Della-Morte, D., Gargiulo, G., *et al.* (2014) Cognitive Impairment and Cardiovascular Diseases in the Elderly. A Heart-Brain Continuum Hypothesis. *Ageing Research Reviews*, **18**, 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.07.003>
- [3] Robinson, J.G. and Stone, N.J. (2015) The 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A New Paradigm Supported by More Evidence. *European Heart Journal*, **36**, 2110-2118. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv182>
- [4] Holmes, M.V., Richardson, T.G., Ference, B.A., *et al.* (2021) Integrating Genomics with Biomarkers and Therapeutic Targets to Invigorate Cardiovascular Drug Development. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 435-453. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00493-1>
- [5] Reiner, Ž. (2013) Statins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **10**, 453-464. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.80>
- [6] Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., *et al.* (2016) 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts): Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Journal of Preventive Cardiology*, **23**, Np1-Np96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [7] Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., *et al.* (2012) The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Statin Therapy in People at Low Risk of Vascular Disease: Meta-Analysis of Individual Data from 27 Randomised Trials. *The Lancet*, **380**, 581-590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
- [8] O'Donoghue, M.L., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., *et al.* (2022) Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, **146**, 1109-1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
- [9] Nissen, S.E., Lincoff, A.M., Brennan, D., *et al.* (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 1353-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- [10] Cannon, C.P., Blazing, M.A., Giugliano, R.P., *et al.* (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2387-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- [11] Padala, K.P., Padala, P.R. and Potter, J.F. (2006) Simvastatin-Induced Decline in Cognition. *Annals of Pharmacotherapy*, **40**, 1880-1883. <https://doi.org/10.1345/aph.1H014>
- [12] King, D.S., Wilburn, A.J., Wofford, M.R., *et al.* (2003) Cognitive Impairment Associated with Atorvastatin and Simvastatin. *Pharmacotherapy*, **23**, 1663-1667. <https://doi.org/10.1592/phco.23.15.1663.31953>
- [13] Khan, A.R., Bavishi, C., Riaz, H., *et al.* (2017) Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes with Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **10**, e003153. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003153>
- [14] Sirtori, C.R. (2014) The Pharmacology of Statins. *Pharmacological Research*, **88**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>
- [15] Adhyaru, B.B. and Jacobson, T.A. (2018) Safety and Efficacy of Statin Therapy. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 757-769. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0098-5>
- [16] Ward, N.C., Watts, G.F. and Eckel, R.H. (2019) Statin Toxicity. *Circulation Research*, **124**, 328-350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- [17] Ference, B.A., Majeed, F., Penumetcha, R., *et al.* (2015) Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2 × 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **65**, 1552-1561. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.020>

- [18] Garcia-Calvo, M., Lisnock, J., Bull, H.G., *et al.* (2005) The Target of Ezetimibe Is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 8132-8137. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500269102>
- [19] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1500-1509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal500858>
- [20] Stein, E.A. and Swergold, G.D. (2013) Potential of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Based Therapeutics. *Current Atherosclerosis Reports*, **15**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0310-3>
- [21] Blom, D.J., Hala, T., Bolognese, M., *et al.* (2014) A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal316222>
- [22] Barter, P.J. and Rye, K.A. (2006) Cardioprotective Properties of Fibrates: Which Fibrate, Which Patients, What Mechanism? *Circulation*, **113**, 1553-1555. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.620450>
- [23] Jacobson, T.A. (2009) Myopathy with Statin-Fibrate Combination Therapy: Clinical Considerations. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 507-518. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.151>
- [24] Rojas-Fernandez, C.H., Goldstein, L.B., Levey, A.I., *et al.* (2014) An Assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 Update. *Journal of Clinical Lipidology*, **8**, S5-S16. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.013>
- [25] Diamond, A. (2013) Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, **64**, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- [26] Hickok, G. and Poeppel, D. (2007) The Cortical Organization of Speech Processing. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 393-402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- [27] Milner, A.D. and Goodale, M.A. (2008) Two Visual Systems Re-Viewed. *Neuropsychologia*, **46**, 774-785. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005>
- [28] Ong, K.L., Morris, M.J., McClelland, R.L., *et al.* (2018) Relationship of Lipids and Lipid-Lowering Medications with Cognitive Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, **187**, 767-776. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx329>
- [29] Samaras, K., Makkak, S.R., Crawford, J.D., *et al.* (2019) Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2554-2568. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.041>
- [30] Kemp, E.C., Ebner, M.K., Ramanan, S., *et al.* (2020) Statin Use and Risk of Cognitive Decline in the ADNI Cohort. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **28**, 507-517. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.11.003>
- [31] Zeki Al Hazzouri, A., Jawadkar, N., Grasset, L., *et al.* (2022) Statins and Cognitive Decline in the Cardiovascular Health Study: A Comparison of Different Analytical Approaches. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **77**, 994-1001. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab220>
- [32] Eden Friedman, Y., Steinberg, D.M., Canetti, M., *et al.* (2021) An Impact of Lipid Profile and Lipid Lowering Drugs on ≥ 70 Year Olds of an Upper Socioeconomic Class: A Retrospective Cohort Study. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01529-2>
- [33] Ott, B.R., Daiello, L.A., Dahabreh, I.J., *et al.* (2015) Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of General Internal Medicine*, **30**, 348-358. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3115-3>
- [34] Shepherd, J., Blauw, G.J., Murphy, M.B., *et al.* (2002) Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **360**, 1623-1630. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X)
- [35] (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of Antioxidant Vitamin Supplementation in 20,536 High-Risk Individuals: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **360**, 23-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09328-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09328-5)
- [36] Harvey, P.D., Sabbagh, M.N., Harrison, J.E., *et al.* (2018) No Evidence of Neurocognitive Adverse Events Associated with Alirocumab Treatment in 3340 Patients from 14 Randomized Phase 2 and 3 Controlled Trials: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *European Heart Journal*, **39**, 374-381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx661>
- [37] Giugliano, R.P., Mach, F., Zavitz, K., *et al.* (2017) Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 633-643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal701131>
- [38] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal615664>
- [39] Schwartz, G.G., Steg, P.G., Szarek, M., *et al.* (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal801174>
- [40] Guedeney, P., Giustino, G., Sorrentino, S., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab: A Sys-

- tematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Heart Journal*, **43**, E17-E25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430>
- [41] Giugliano, R.P., Mach, F., Zavitz, K., *et al.* (2017) Design and Rationale of the EBBINGHAUS Trial: A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Disease and Receiving Statin Background Lipid-Lowering Therapy—A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial. *Clinical Cardiology*, **40**, 59-65. <https://doi.org/10.1002/clc.22678>
- [42] Mannarino, M.R., Sahebkar, A., Bianconi, V., *et al.* (2018) PCSK9 and Neurocognitive Function: Should It Be Still an Issue after FOURIER and EBBINGHAUS Results? *Journal of Clinical Lipidology*, **12**, 1123-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.012>
- [43] Lohoff, F.W. (2018) Lipid-Lowering Drug Effects beyond the Cardiovascular System: Relevance for Neuropsychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **21**, 1076-1078. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy087>
- [44] O'Connell, E.M. and Lohoff, F.W. (2020) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in the Brain and Relevance for Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article No. 609. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00609>
- [45] Ballantyne, C.M., Hourii, J., Notarbartolo, A., *et al.* (2003) Effect of Ezetimibe Coadministered with Atorvastatin in 628 Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*, **107**, 2409-2415. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8>
- [46] Kim, S.H., Kim, G., Han, D.H., *et al.* (2017) Ezetimibe Ameliorates Steatohepatitis via AMP Activated Protein Kinase-TFEB-Mediated Activation of Autophagy and NLRP3 Inflammasome Inhibition. *Autophagy*, **13**, 1767-1781. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1356977>
- [47] Bhateja, D.K., Dhull, D.K., Gill, A., *et al.* (2012) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Activation Attenuates 3-Nitropropionic Acid Induced Behavioral and Biochemical Alterations in Rats: Possible Neuroprotective Mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, **674**, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.029>