

¿Existe relación entre el colesterol y el deterioro cognitivo?

J. Gich, M. Quintana y D. Zambón

Unidad de Lípidos. Servicio de Dietética y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. España.

La población envejece y, como consecuencia de ello, en las próximas décadas se producirá un incremento espectacular de las enfermedades que se relacionan con la edad. Los procesos neurodegenerativos y la arteriosclerosis serán los fenómenos más prevalentes en esta población. La conservación del árbol vascular y un control adecuado de los factores de riesgo preponderantes pueden disminuir la incidencia de estas enfermedades invalidantes. Diversas investigaciones poblacionales, en animales de laboratorio y en humanos, ofrecen datos esperanzadores sobre el papel que desempeña el colesterol plasmático en el deterioro cognitivo. Los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden convertirse, en un futuro no muy lejano, en el tratamiento de elección en pacientes con factores de riesgo vasculares.

Palabras clave:
Colesterol. Estatinas. Alzheimer. Envejecimiento. Deterioro cognitivo.

Populations age and, as a consequence, in the next few decades there will be a spectacular increase in age-related diseases. Neurodegenerative processes and atherosclerosis will be the most prevalent phenomena in this population. Conservation of the vascular tree and adequate

control of the main risk factors could reduce the incidence of these incapacitating diseases. Several population-based studies in laboratory animals and humans provide hopeful data on the role played by plasma cholesterol in cognitive deterioration. In the not too distant future, HMG-CoA reductase inhibitors could become the treatment of choice in patients with vascular risk factors.

Key words:
Colesterol. Statins. Alzheimer. Aging. Cognitive deterioration.

Introducción

En la última mitad de siglo xx la estructura piramidal de la población mundial ha sufrido importantes cambios, especialmente en los países desarrollados. Los avances de las ciencias médicas junto con las políticas de prevención y control de los factores de riesgo vascular han hecho posible un aumento creciente de la esperanza de vida y, en consecuencia, gran parte de la población llega a la vejez. Sin embargo, proporcionalmente con este incremento de la esperanza de vida, han aumentado de forma paralela las enfermedades dependientes de la edad, sobre todo las que afectan a las capacidades cognitivas y mentales. En España, en la población de más de 60 años el número de personas que padecían demencia se dobló con respecto a la población de 1980, y se cree que se duplicará para el año 2025¹.

En los humanos, el envejecimiento comporta una serie de cambios en la estructura cerebral que se caracterizan por una disminución del peso del cerebro, presencia de atrofia cerebral, aumento de tamaño de los surcos cerebrales y dilatación de los ventrículos. No obstante, estos cambios degenerativos no se producen de forma uniforme en todo el cerebro, sino que se observan diferentes patrones

Correspondencia: Dr. Daniel Zambón.
Unidad de Lípidos. Servicio de Dietética y Nutrición. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: dzambón@clinic.ub.es

Recibido el 15 de diciembre de 2003 y aceptado el 15 de diciembre de 2003.

de afectación y se suceden en distintos momentos temporales. De esta manera, el hipocampo empieza a degenerarse a partir de los 45 años y puede perder hasta un 25% de su volumen, en el córtex orbitofrontal empiezan a apreciarse cambios a partir de los 65 años y en el córtex visual, el córtex parietal inferior y la amígdala no se han observado cambios estructurales con el envejecimiento.

A medida que la estructura cerebral se modifica, también se observan cambios en la función cognitiva. Así, las personas ancianas suelen presentar un declive natural de funciones cognitivas que se caracteriza por dificultad para recordar nombres, olvidar dónde se han guardado los objetos, incapacidad para recordar números de teléfono, etc. También presentan dificultad en las funciones visuoespaciales y un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo, no todas las funciones cognitivas se alteran con el envejecimiento. Hay ciertas funciones lingüísticas, como la capacidad retórica, que pueden preservarse e incluso mejorar en algunas personas².

A diferencia de lo que ocurre en el proceso de envejecimiento fisiológico, en las personas mayores también puede observarse deterioro cognitivo leve, que se caracteriza por ser una entidad intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. El cuadro clínico característico es una alteración de una o más funciones (normalmente la memoria) que se traduce en un deterioro cognitivo que es mayor del que se esperaría en función de la edad y la escolaridad del paciente, pero que es insuficiente para repercutir en las actividades de la vida diaria. Un año después del diagnóstico de deterioro cognitivo leve, la tasa de conversión a demencia es de un 10-15%, frente a un 1-2% en el envejecimiento normal³. A partir de la caracterización de este proceso, han aumentado mucho las líneas de investigación que se centran en el efecto terapéutico en esta fase, con la finalidad de evitar la conversión a demencia. De esta manera se han desallorado investigaciones con inhibidores de la acetilcolinesterasa, con antioxidantes, antiinflamatorios, moduladores del receptor del glutamato y nootrópicos, y recientemente se han iniciado estudios con inmunomodulares y con inhibidores de la secretasa⁴.

La demencia es un síndrome adquirido producido por una causa orgánica capaz de provocar un deterioro persistente de las funciones superiores que conduce a una incapacidad funcional, tanto en el ámbito social como laboral, en personas que no padecen alteraciones de conciencia¹. En líneas generales, todos los estudios coinciden en que la enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más

prevalente (50%), seguida a mucha distancia por la demencia vascular (25%), demencias frontotemporales (10%) y demencias por cuerpos de Lewy (5%). El 10% restante es una miscelánea de enfermedades neurodegenerativas (metabólicas, entre otras). Cinco de cada 100 personas mayores de 65 años sufren algún tipo de demencia⁵. Este porcentaje aumenta progresivamente con la edad, y supera el 20% en los individuos mayores de 80 años⁶.

La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva que se caracteriza por ser un proceso patológico neurodegenerativo que representa la forma de deterioro cognitivo más frecuente en personas de edad avanzada, y es la cuarta causa de muerte en los países desarrollados. Se trata de una enfermedad de evolución lenta con un período de supervivencia de alrededor de 10 años a partir del primer diagnóstico y afecta a cerca de un 5% de la población mayor de 65 años. Este hecho la convierte en una de las enfermedades neurodegenerativas de mayor importancia desde el punto de vista socioeconómico, no sólo por su efecto devastador sobre la salud de los individuos afectados, sino por su influencia en la familia y en el entorno inmediato del enfermo⁷.

En los últimos años se ha descrito que la hipercolesterolemia podría ser un posible factor de riesgo para padecer una demencia^{8,7}. Este hallazgo ha sido fruto del creciente interés que ha suscitado en los últimos años el estudio de los lípidos en el sistema nervioso central⁸. El cerebro es el órgano que más contenido lipídico tiene, estando sus principales funciones basadas en las membranas. Una de las razones por las que se ha iniciado el campo de estudio en relación con los lípidos y el sistema nervioso radica en la conexión entre la isoforma ε4 de la apolipoproteína (Apo) E y la enfermedad de Alzheimer⁹. La hipercolesterolemia se ha asociado con el diagnóstico de la demencia en varios trabajos¹⁰, incluso se ha descrito como un factor de riesgo hasta cierto punto predictor de la enfermedad^{11,12}. Partiendo del hecho de que la hipercolesterolemia puede en cierto modo controlarse (con tratamiento farmacológico, control de la dieta, cambio en los hábitos de vida), podríamos estar frente a una posibilidad de prevención del deterioro cognitivo y de los procesos neurodegenerativos asociados a la edad.

Las estatinas —inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa—, utilizadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia¹³, podrían perfilarse como tratamiento preventivo de la demencia que nos ocupa. Recientemente 2 estudios poblacionales muestran a esta

familia de fármacos como protectores contra la enfermedad de Alzheimer^{14,15}. En el estudio realizado por Wolozin et al¹⁴, con una muestra de 57.104 pacientes de más de 60 años de edad que habían sido tratados con lovastatina o pravastatina, se observó una disminución de la incidencia de demencia del 60-73%. En el segundo estudio, realizado por Jick et al¹⁵, también se observó una disminución significativa de la incidencia de desarrollar demencia, con independencia de la presencia o no de hiperlipemia, lo que induce a pensar que las estatinas podrían proteger frente al deterioro cognitivo a través de un mecanismo neuroprotector actualmente desconocido, el cual podría ser independiente del colesterol¹⁵.

Por todas estas razones se impone la necesidad de estudiar qué ocurre con el metabolismo lipídico y lipoproteico en el sistema nervioso central. La posibilidad de encontrar y conseguir un tratamiento temprano del deterioro cognitivo es un desafío que requiere urgentes respuestas.

Colesterol y demencia

Se calcula que un 20% del colesterol corporal total se encuentra en el cerebro, concretamente en las membranas de los neurogliocitos, los cuales proporcionan soporte estructural y metabólico a las neuronas. Cada vez existen más estudios que señalan que el colesterol, componente lipídico mayoritario en las lipoproteínas plasmáticas y en las membranas celulares, está involucrado en la fisiopatología de la demencia, por lo que se ha convertido en un nuevo factor a tener en cuenta^{6,7}. En este sentido se observa que pacientes con concentraciones elevadas de colesterol tienen incrementada la susceptibilidad de desarrollar demencia tipo Alzheimer¹⁶⁻¹⁸ y que la incidencia de ésta es más alta en los países con dietas de tipo occidental, con un alto contenido en ácidos grasos y colesterol¹⁹.

Recientemente se ha publicado un trabajo en humanos en el que se han analizado por anatomía patológica los cerebros de pacientes de un banco de tejidos neurológicos. Se disponía de las historias clínicas de dichos pacientes, así como de los resultados de laboratorio. La conclusión más sólida del estudio es que se observó una estrecha relación entre la concentración plasmática de colesterol total y la presencia de depósitos de amiloide²⁰.

Otros autores también han observado que en pacientes con enfermedad de Alzheimer y una concentración elevada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), comparados con controles del mismo sexo y edad, la hipercolesterolemia se

correlaciona positivamente con mayor depósito del péptido betaamiloide en las placas seniles²¹. Estudios in vitro corroboran la relación entre el colesterol y la amiloidogenia al evidenciar que las concentraciones de colesterol modulan el proceso enzimático de la proteína precursora del péptido betaamiloide y la producción misma del este péptido^{22,23}. En animales transgénicos modelos de la enfermedad de Alzheimer también se ha relacionado la hipercolesterolemia, provocada por la ingesta de una dieta rica en colesterol, con el incremento de deposición cerebral del péptido betaamiloide. Los autores de dicho estudio también concluyen que la concentración de colesterol podría regular el proceso de formación de la proteína precursora de amiloide así como del péptido betaamiloide²⁴. En los mismos animales transgénicos se provocó hipコレsterolemia a través de un tratamiento farmacológico experimental (BM.15766) y se observó una reducción de la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer²⁵.

Otro hallazgo significativo es el aumento en plasma del 24-hidroxcolesterol en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fases leves-moderadas²⁶⁻²⁸. Se trata de un oxisterol soluble procedente de la acción de la enzima CYP46 sobre el colesterol. La mayor parte del 24-hidroxcolesterol en circulación procede del cerebro y constituye la principal vía de eliminación del colesterol cerebral, ya que cruza la barrera hematoencefálica y se elimina por medio de la acción de los ácidos biliares. Debido a que el 24-hidroxcolesterol es neurotóxico, puede contribuir directamente a la neurodegeneración.

Por lo tanto, existen numerosos trabajos científicos en diversos ámbitos de investigación (básica, clínica y epidemiológica) que relacionan el colesterol con el deterioro cognitivo y los procesos neurodegenerativos.

Las estatinas no sólo reducen las concentraciones de colesterol y las del 24-hidroxisterol en plasma, sino que también pueden ser eficaces protectores del riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, se desconoce si este potencial beneficio se debe a un efecto pleiotrópico de las estatinas, a una reducción del colesterol plasmático o cerebral, o a una combinación de ambos efectos.

Apolipoproteínas y demencia

La Apo E es una proteína plasmática de 299 aminoácidos sintetizada principalmente en el hígado que tiene un papel esencial en el metabolismo de las lipoproteínas. El gen que la codifica es polimórfico y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2), en la proximidad de

los genes de la ApoC-I y C-II. La variación genética del *locus* de la Apo E da lugar 3 alelos, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, con la formación de 6 genotipos posibles ($\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 2\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$ y $\epsilon 4\epsilon 4$). En la población caucásica la frecuencia relativa de los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ es del 8, el 77 y el 15%, respectivamente. El alelo $\epsilon 2$ se ha asociado con la hipertrigliceridemia, y el alelo $\epsilon 4$ con la hipercolesterolemia, mayores concentraciones de cLDL (sobre todo en presencia de una dieta rica en grasas saturadas y colesterol) y mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura^{27,28}. En este sentido, el alelo $\epsilon 3$ tiene afinidad para asociarse con las partículas de lipoproteínas de alta densidad, mientras que el alelo $\epsilon 4$ tiende a asociarse con las fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad, las cuales contienen más colesterol.

La Apo E destaca especialmente por ser la lipoproteína más importante del transporte de lípidos al cerebro. Interviene en el crecimiento, mantenimiento y regeneración del tejido nervioso. Estudios recientes demuestran que dicho proceso se realiza con menor eficacia cuando el alelo de la Apo E es el $\epsilon 4$. También se ha observado que los individuos con 2 copias del alelo $\epsilon 4$ no sólo tienen concentraciones elevadas de colesterol en sangre, sino además un riesgo incrementado de padecer la enfermedad de Alzheimer y enfermedades cardiovasculares²⁹. Por lo tanto, aunque el alelo $\epsilon 4$ no es necesario ni suficiente para padecer la enfermedad de Alzheimer, se considera un factor que incrementa el riesgo de presentarla y podría explicar entre un 40 y un 60% de la variabilidad genética para dicha enfermedad.

Factores de riesgo cardiovascular y demencia

Actualmente se sabe que las concentraciones altas de colesterol incrementan el riesgo de padecer una lesión cerebrovascular y, en consecuencia, contribuyen al desarrollo de una demencia vascular³⁰. No obstante, más recientemente algunos estudios han empezado a demostrar que pacientes con accidentes cerebrovasculares que acaban desarrollando una demencia ya presentaban síntomas de deterioro cognitivo antes de padecer el accidente³¹, lo que indicaría que los pacientes con factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica y otras enfermedades relacionadas) manifiestan alteraciones cognitivas antes de presentar el accidente cerebrovascular.

La diabetes mellitus se ha asociado con la demencia. Se ha descrito que un 27% de los enfermos de Alzheimer tienen diabetes mellitus, frente a un 10,5% en sujetos sin demencia. Se ha cuantificado

que un 8,8% de las demencias es consecuencia de la diabetes³².

La demencia vascular es un término que actualmente se utiliza para describir un grupo heterogéneo de trastornos en los que los factores vasculares parecen desempeñar un papel esencial en el desarrollo de un síndrome demencial. La aterosclerosis y la hipertensión arterial son las 2 enfermedades más importantes que subyacen en el desarrollo de una demencia vascular, y la relevancia de esta observación radica en que ambas son potencialmente tratables³³.

De lo hasta aquí expuesto se podría concluir que la demencia y la enfermedad vascular comparten los mismos factores de riesgo, lo que indicaría, como ya apuntan algunos autores, que el criterio tradicional para diferenciar estos 2 tipos de demencia actualmente no estaría tan claro³⁴.

Derivación aortocoronaria y función cognitiva

Actualmente conocemos que el deterioro cognitivo secundario a una intervención quirúrgica de derivación aortocoronaria tiene una incidencia alta, que puede variar desde el 50%³⁵ hasta el 80-90%³⁶ de los pacientes en el momento del alta. Esta cifras de incidencia se convierten en un problema sanitario de primer orden si tenemos en cuenta que cada año se realizan en todo el mundo 800.000 intervenciones de bypass. En consecuencia, algunos médicos opinan que el procedimiento quirúrgico utilizado en la actualidad debería rediseñarse³⁶.

Los principales estudios que intentan establecer los déficit neuropsicológicos utilizan pruebas de memoria de trabajo, memoria episódica (verbal y visual), funciones ejecutivas, pruebas de lenguaje, pruebas visuoconstructivas y pruebas de velocidad de procedimiento^{37,38} siguiendo las recomendaciones del consenso de valoración neuroconductual después de una intervención quirúrgica.

Durante el primer año posterior a la intervención quirúrgica se observan déficit en la memoria verbal y visual, funciones ejecutivas y velocidad psicomotriz, sin cambios en el lenguaje, en la atención ni en las funciones visuoconstructivas. Los mismos parámetros empeoran en el período de 1-5 años. Sin embargo, si se comparan los resultados preintervención con los obtenidos 5 años después de la cirugía, se observa un deterioro en funciones visuoconstructivas y en la velocidad psicomotriz, con una mejoría en las funciones ejecutivas³⁸. Las variables demográficas y las relacionadas con la operación que mejor predicen la aparición de deterioro cognitivo a largo plazo son la edad, la baja es-

colaridad y el deterioro cognitivo en el momento del alta. El sexo, la duración de la intervención y del pinzamiento de la aorta parecen ser predictores no significativos³⁷.

Ecografía arterial y disfunción endotelial

Actualmente disponemos de 2 técnicas ecográficas que permiten evaluar el grado de afectación de la pared arterial carotídea-femoral: la ultrasonografía arterial externa bidimensional (*B-mode*) y la disfunción endotelial medida en la arteria braquial^{39,40}.

Estudios prospectivos en que se ha utilizado la ecografía de alta resolución de las arterias carótidas para valorar el grosor de la íntima-media y la presencia de placas han demostrado la asociación con los factores de riesgo de arteriosclerosis y el efecto beneficioso de la utilización de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Recientemente se está valorando si el incremento del grosor de la íntima-media se asocia con un incremento de riesgo vascular cardíaco y cerebral; en este último aspecto destaca el estudio de Rotterdam, que con un seguimiento de 10-12 años demuestra claramente que la presencia de arteriosclerosis carotídea, con presencia de placa o aumento del grosor íntima-media, se relaciona con un incremento absoluto de riesgo de enfermedad cerebrovascular^{41,42}.

La evaluación de la disfunción endotelial se ha convertido en estos últimos años en el diagnóstico adecuado y temprano de la arteriosclerosis, así como en una correcta monitorización terapéutica de pacientes afectados de arteriosclerosis. La disfunción endotelial se caracteriza fundamentalmente por la reducción de las actividades vasodilatadoras y antiplaquetarias y por el aumento de células musculares. Esto está relacionado con una disminución de la síntesis o la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales y/o por un aumento de la destrucción o el antagonismo del óxido nítrico por los radicales de oxígeno libres o los factores proliferativos y vasoconstrictores.

Si bien la disfunción endotelial precede a la arteriosclerosis, su valoración y el posterior control y seguimiento del paciente permiten poseer un parámetro objetivo de fiabilidad de tratamiento. Las evidencias acumuladas hasta la actualidad acerca de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la morbilidad tanto en prevención primaria como secundaria están relacionadas con la mejoría de la función endotelial más que con la reducción de las concentraciones de colesterol y de la progresión de la arteriosclerosis³⁹. Este efecto se debería a un doble mecanismo: por una parte, el

descenso del cLDL y, por otra, la mejoría de la función endotelial. La valoración de la arteria braquial ha mostrado ser un parámetro fiable de reversibilidad del daño endotelial en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y arteriosclerosis grave⁴³.

Todo esto induce a pensar que un régimen terapéutico capaz de actuar sobre la disfunción endotelial y sobre la arteriosclerosis sería adecuado y eficaz^{41,44}.

Potencial impacto esperado

La población envejece y como consecuencia de ello en las próximas décadas se producirá un incremento espectacular de las enfermedades que se relacionan con la edad. Los estudios realizados hasta la actualidad plantean la importancia de la preservación general de la memoria, de las funciones cognitivas y, en consecuencia, de las actividades de la vida diaria. Los procesos neurodegenerativos y la arteriosclerosis serán los fenómenos más prevalentes en esta población. El deterioro cognitivo leve es un cuadro que precede a los cuadros de demencia más avanzados como son la enfermedad de Alzheimer y/o la demencia vascular, con lo cual se perfila como un potente predictor de la aparición de estas enfermedades.

La conservación del árbol vascular y un control adecuado de los factores de riesgo preponderantes pueden disminuir la incidencia de estas enfermedades invalidantes. Diversas investigaciones poblacionales, en animales de laboratorio y en humanos, ofrecen datos esperanzadores sobre el papel que desempeña el colesterol plasmático en el deterioro cognitivo. Los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden convertirse, en un futuro no muy lejano, en el tratamiento de elección en pacientes con factores de riesgo vasculares. Por estas razones pensamos que resulta necesaria la realización de ensayos de investigación en los cuales se establezcan claramente los criterios de deterioro cognitivo y de progresión a la demencia. Encontrar el mejor método para evitar esta drástica evolución constituye todo un reto.

Bibliografía

1. Alberca R, López-Pousa S. La enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 2.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2002.
2. Lezak M. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1995.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Arch Neurol. 1999;56:303-8.
4. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment Clinical trial. Nat Rev Genet. 2003;2:646-53.

5. Cruz-Sánchez FF, Castejón C. Lobar dementia. *Neurologia*. 1995; 10:162.
6. Gold G, Ginnakopoulos P, Bouras C. Re-evaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Neurol*. 1998;40:121-9.
7. Aguero-Torres H, Winblad B. Alzheimer's disease and vascular dementia. Some points of confluence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903: 547-52.
8. Beisiegel U, Arthur AS. Lipids and lipoproteins in the brain. *Curr Opin Lipidol*. 2001;1:243-4.
9. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurobiology*. 1995;45:1092-6.
10. Jarvik GP, Austin MA, Fabsitz RR, Auwerx J, Reed T, Christian JC, et al. Genetic influences on age related change in total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, triglyceride levels: longitudinal apolipoprotein E genotype effects. *Genet Epidemiol*. 1994; 11:375-84.
11. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivenen P, et al. Serum cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17:14-20.
12. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso M, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;32:1447-51.
13. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101:207-13.
14. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celestia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439-43.
15. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356:1627-31.
16. Jarvik GP, Austin MA, Fabsitz RR, Auwerx J, Reed T, Christian JC, et al. Genetic influences on age related change in total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, triglyceride levels: longitudinal apolipoprotein E genotype effects. *Genet Epidemiol*. 1994; 11:375-84.
17. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurobiology*. 1995;45:1092-6.
18. Roher AE, Kuo YM, Kokjohn KM, Emmerling MR, Gracon S. Amyloid and lipids in the pathology of Alzheimer's disease. *Amyloid*. 1999;6:139-45.
19. Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, Göritz C, Müller EC, Otto A, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science*. 2001;294:1296-7.
20. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra García M, Manjón M, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 2003;61:199-205.
21. Drumm D, Roher AE. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain beta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;252:711-5.
22. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alfa-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem*. 1996;271:4439-40.
23. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *Neuroreport*. 1999;10:1699-705.
24. Refolo LM, Pappolla MA, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*. 2000;7:321-31.
25. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, et al. A cholesterol-lowering drug reduces B-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2001;8:890-9.
26. Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:105-12.
27. Puglielli L, Rudolph E, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci*. 2003;4:345-51.
28. Raffai RL, Weisgraber KH. Cholesterol: from heart attacks to Alzheimer's disease. *J Lipid Res*. 2003;44:1423-30.
29. Sparks DL. Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 826:128-46.
30. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology*. 1997;16:107-15.
31. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Aquero-Torres H, Winblad B, Viitanen M. Association of stroke with dementia, cognitive impairment and functional disability in the very old. A population-based study. *Stroke*. 1998;29:2094-9.
32. Ott BR. Cognition and behavior in patients with Alzheimer's disease. *J Genet Specif Med*. 1999;2:63-9.
33. Hamilton RL. Las otras demencias: neuropatología de las demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2003; 37:130-9.
34. Wehr H, Parnowski T, Puzynski S, Bednarska-Makaruk M, Bisko M, Kotapka-Minc S, et al. Apolipoprotein E genotype and lipid and lipidprotein levels in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:70-3.
35. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moong KG, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2002;287:1405-12.
36. Mark DB, Newman MF. Protecting the brain in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2002;287:1448-50.
37. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Butte B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344: 395-402.
38. Selnes O, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM, Quaskey S, McFann GM. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting. Is there evidence of late decline? *Arch Neurol*. 2001;58:598-604.
39. Zambón D, Gilabert R, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Rodríguez C, et al. Aterosclerosis carotidea, evaluada mediante ultrasonografía bidimensional, en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:761-7.
40. Zambón D, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Bertomeu A, Campero I. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated fatty acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:141-8.
41. Lahera V, Navarro-Cid J, Cachofero V, García-Estan J, Ruilope LM. Nitric oxide, the kidney, and hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10:129-40.
42. Bots M, Hoes A, Hofman A, Witteman JCM, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med*. 1999;245:269-76.
43. DeJarlais MJ, Toikka JO, Vasankari T, Mikkola J, Viikari J, Hartiala J, et al. HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1999;147:237-42.
44. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation and Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.