

Importancia del colesterol y del tratamiento con estatinas en las demencias

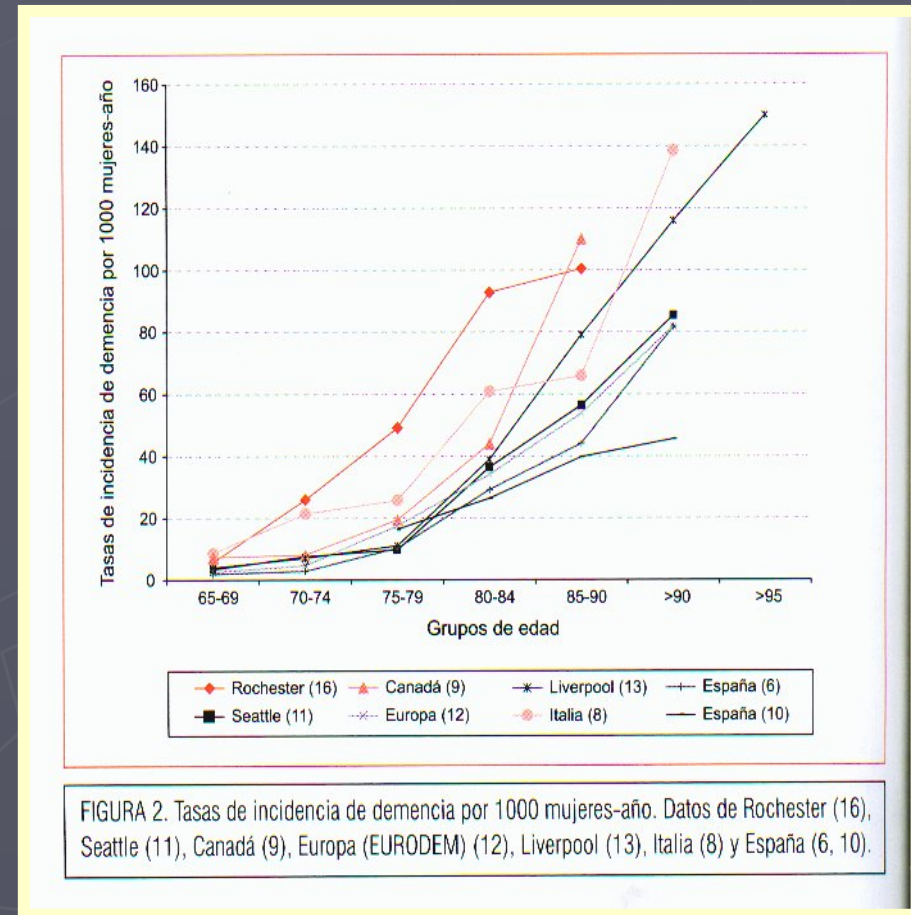


 **Bellvitge**
Hospital

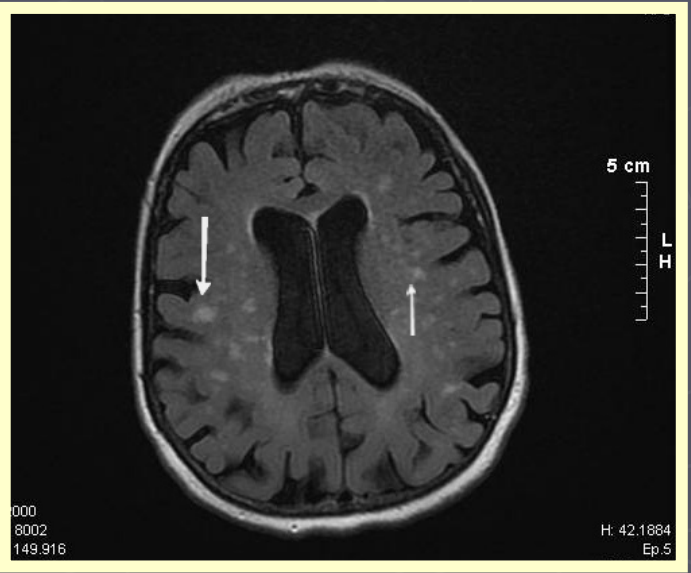
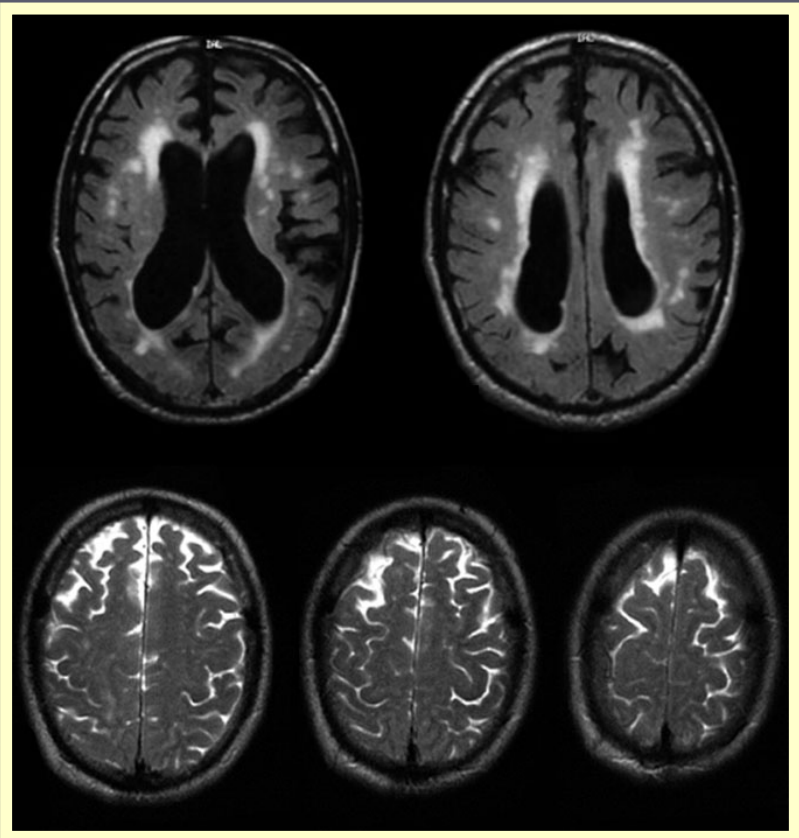
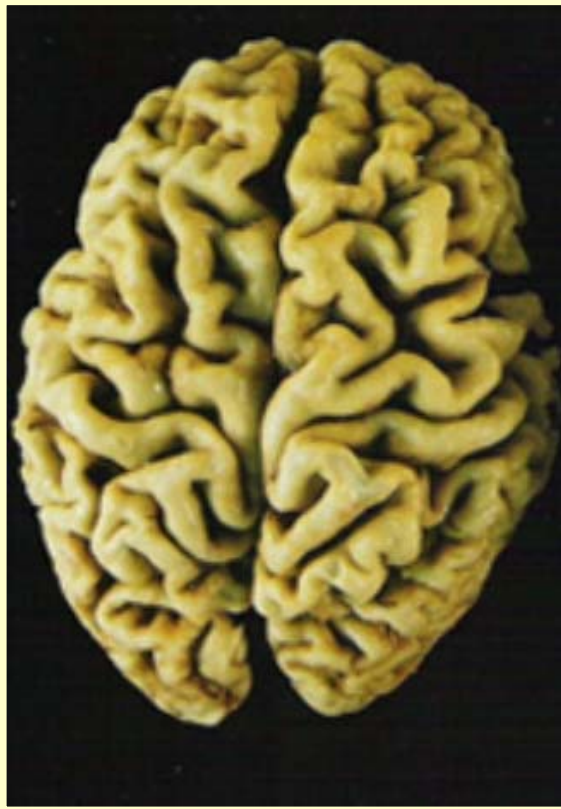
David Chivite Guillén
UFISS de Geriatria – Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge
V Reunión Paciente Pluripatológico y Edad
Avanzada SEMI
Tarragona, 16-10-2009

Introducción: la magnitud del problema

- ▶ Demencia: la *n*-epidemia geriátrica del siglo XXI
 - 4 millones de casos **prevalentes** en EEUU; 5 – 15% ancianos > 65 años en España. Se duplica con la edad a partir de los 60 años.
 - **Incidencia** anual entre 9 y 38 casos/1000 habitantes. Exponencial a partir de los 45 años, tasas menores en muy ancianos
 - 5% de los mayores de 65 años y 30% de los mayores de 85 años desarrollan algún tipo de demencia
- ▶ **Primera causa: Enfermedad de Alzheimer** (50 - 70%), segunda causa posiblemente demencia mixta (20 - 40%) o vascular (15 – 27%)



Enfermedad de Alzheimer



Demencia Vascolar

- **Isquémicas** → multiinfarto/lacunar/microangiopatía HTA
- **Isquémico – hipóxica** → encefalopatía anóxicoisquémica
- **Hemorrágica**

Arsenal terapéutico

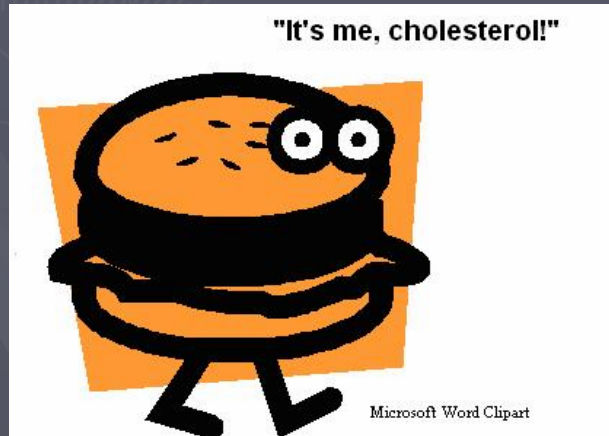


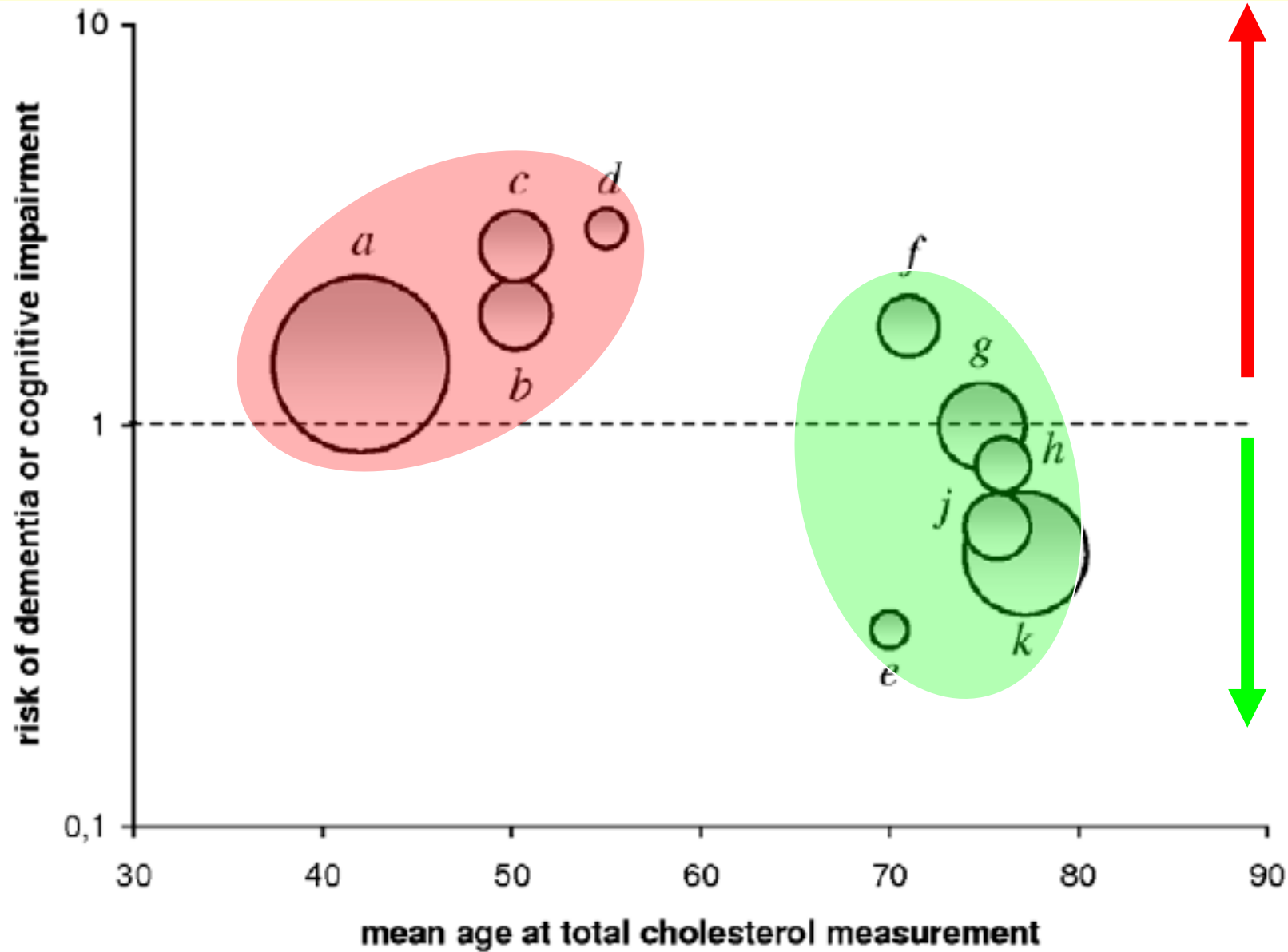
- ▶ Fármacos actuales: modulación de la neurotransmisión (EA)
 - IACHe
 - Memantina
- ▶ Fármacos en investigación
 - Modificación de la síntesis y depósito de amiloide con fármacos y vacunas (EA)
 - Prevención primaria - actuación sobre el mecanismo inicial
 - ▶ Antioxidantes
 - ▶ Estrógenos
 - ▶ AINE
 - ▶ Folato
 - ▶ Ácidos grasos omega-3
 - ▶ **Estatinas**

¿Porqué las estatinas?



- ▶ Primeras observaciones a inicios de los 90
 - Lesiones características de EA en SNC de pacientes con cardiopatía isquémica
- ▶ Primeros datos epidemiológicos
 - Niveles elevados de colesterol en **adultos jóvenes** asociados a mayor prevalencia de EA en edad anciana (*Seven Countries Study, CAIDE*) aunque no en todos (Honolulu-Asia, Framingham)
 - Efecto protector de la dieta mediterránea (epidemiología y modelos animales)





Los últimos estudios descriptivos

Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later

Alina Solomon^{a,b} Miia Kivipelto^{a,b} Benjamin Wolozin^c Jufen Zhou^d
 Rachel A. Whitmer^d *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:75–80

Table 3. Cox proportional hazards models of ATP III cholesterol categories for AD and VaD

	HR and 95% CI	
	AD	VaD
<i>Model 1</i>		
Desirable (<200 mg/dl)	reference	reference
Borderline (200–239 mg/dl)	1.25 (0.99–1.58)	1.52 (1.02–2.25)*
High (≥240 mg/dl)	1.66 (1.31–2.09)*	1.34 (0.87–2.07)
<i>Model 2</i>		
Desirable (<200 mg/dl)	reference	reference
Borderline (200–239 mg/dl)	1.23 (0.97–1.55)	1.50 (1.01–2.23)*
High (≥240 mg/dl)	1.57 (1.23–2.01)*	1.26 (0.82–1.96)

Model 1 is unadjusted. Model 2 is adjusted for age (as time scale), sex, education, race/ethnic group, midlife BMI, diabetes and hypertension; for AD, the model is additionally adjusted for late-life stroke. * $p \leq 0.05$.

- ▶ Casi 10000 pacientes
- ▶ Colesterol + fracciones a los 43 años
- ▶ Incidencia de EA y DV a los 69 años
- ▶ Riesgo significativamente elevado tanto para EA como DV
 - Incluso controlando por riesgo vascular
 - ¿Colesterol alto EA, borderline DV?
 - Múltiples limitaciones

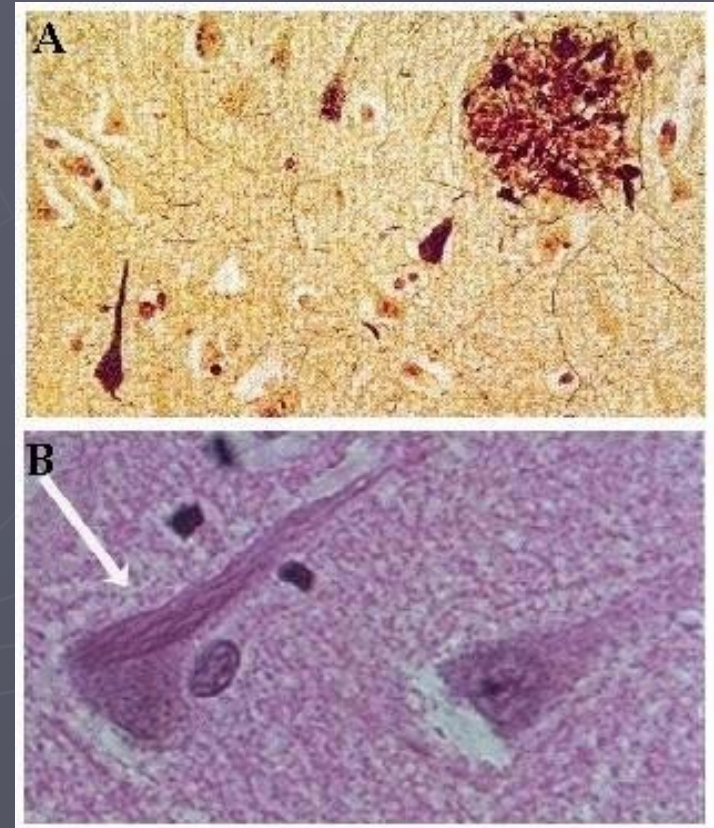
¿Cuál es el papel del colesterol en la EA?



- ▶ El colesterol del SNC supone el 80% del total de colesterol del organismo
- ▶ Síntesis neuronal y glial (predomina la última en edad avanzada)
- ▶ Almacenamiento en forma de ésteres
- ▶ Transporte mediante APO-E
- ▶ Escaso intercambio entre SNC i plasma (BHE)
 - Sólo las formas hidroxiladas atraviesan la BHE (24-OH de SNC a plasma, 27-OH de plasma a SNC)

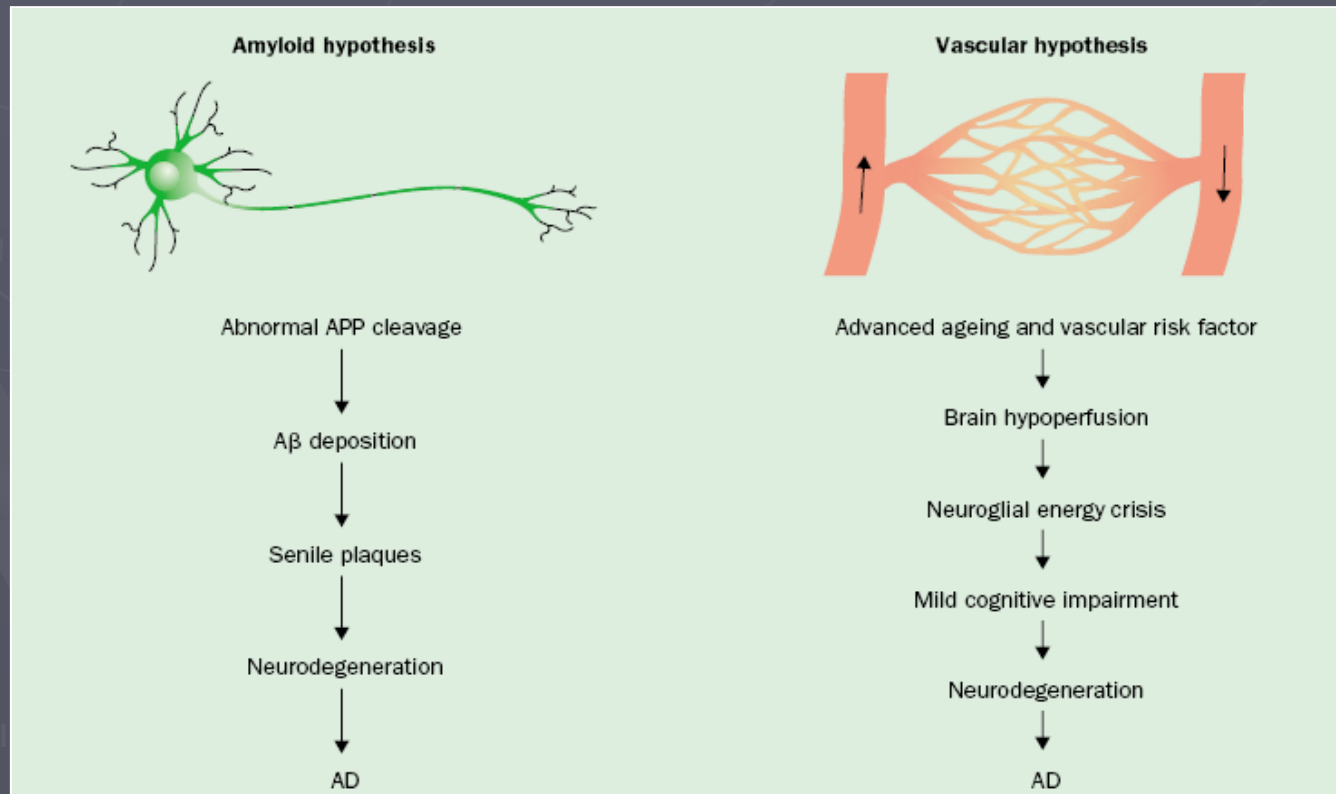
Efectos directos

- ▶ Desequilibrio de la concentración de colesterol en diferentes puntos de la membrana (facilitada por APO-E y envejecimiento)
- ▶ **Activación de β - y γ -secretasas** y inhibición de las α -secretasas facilitada por acúmulos de colesterol en zonas clave de la membrana ("*lipid rafts*")
- ▶ **Reducción de la producción de sAPP** i incremento de la producción de $A\beta$ (componente principal de las placas seniles)
- ▶ Papel menos claro en la génesis de los ovillos neurofibrilares



Efectos indirectos

- ▶ Colesterol como factor de riesgo cardiovascular
- ▶ Evidencia creciente de un **substrato vascular predisponente**, facilitador o incluso causal de la EA (frontera difusa EA/vascular)



De la Torre JC

Lancet Neurol 2004;3:184-90

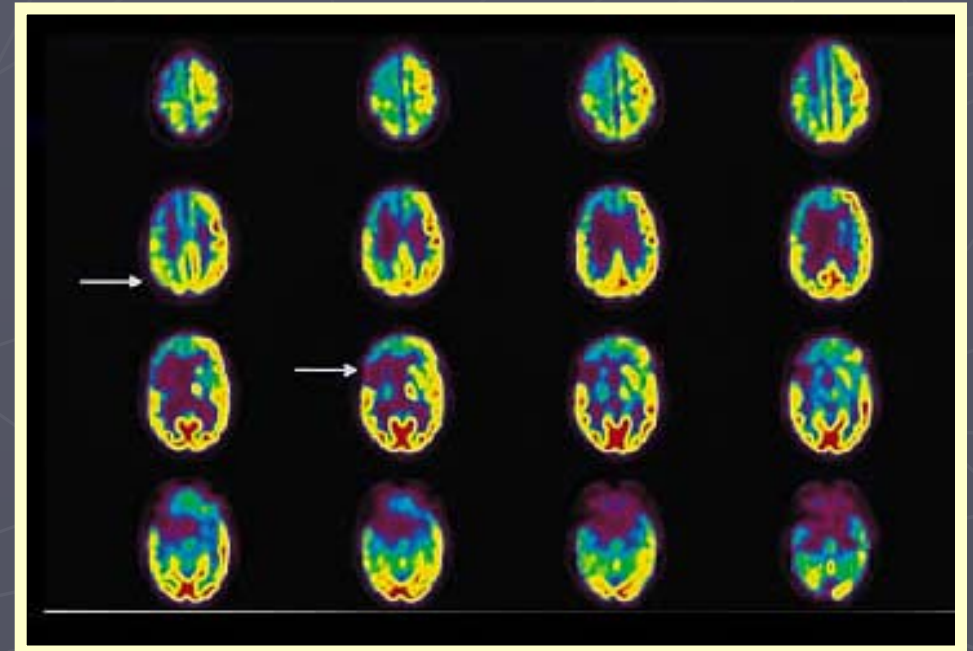
¿EA como enfermedad vascular?

▶ Estudios epidemiológicos

- Asociada tanto a **FRCV** como a **patología CV**
 - ▶ Patología: IC, cardiopatía isquémica, FA, HTA, trombosis, infartos silentes, AIT, ictus establecidos, migraña, TCE
 - ▶ FRCV: APOE, tabaco, alcohol, dieta rica en grasas saturadas, colesterol, diabetes

▶ Estudios de neuroimagen

- SPECT i DCL → hipoperfusión temporoparietal asociada al desarrollo **posterior** de EA



De la Torre JC

Lancet Neurol 2004;3:184-90

Henry-Feugeas MC

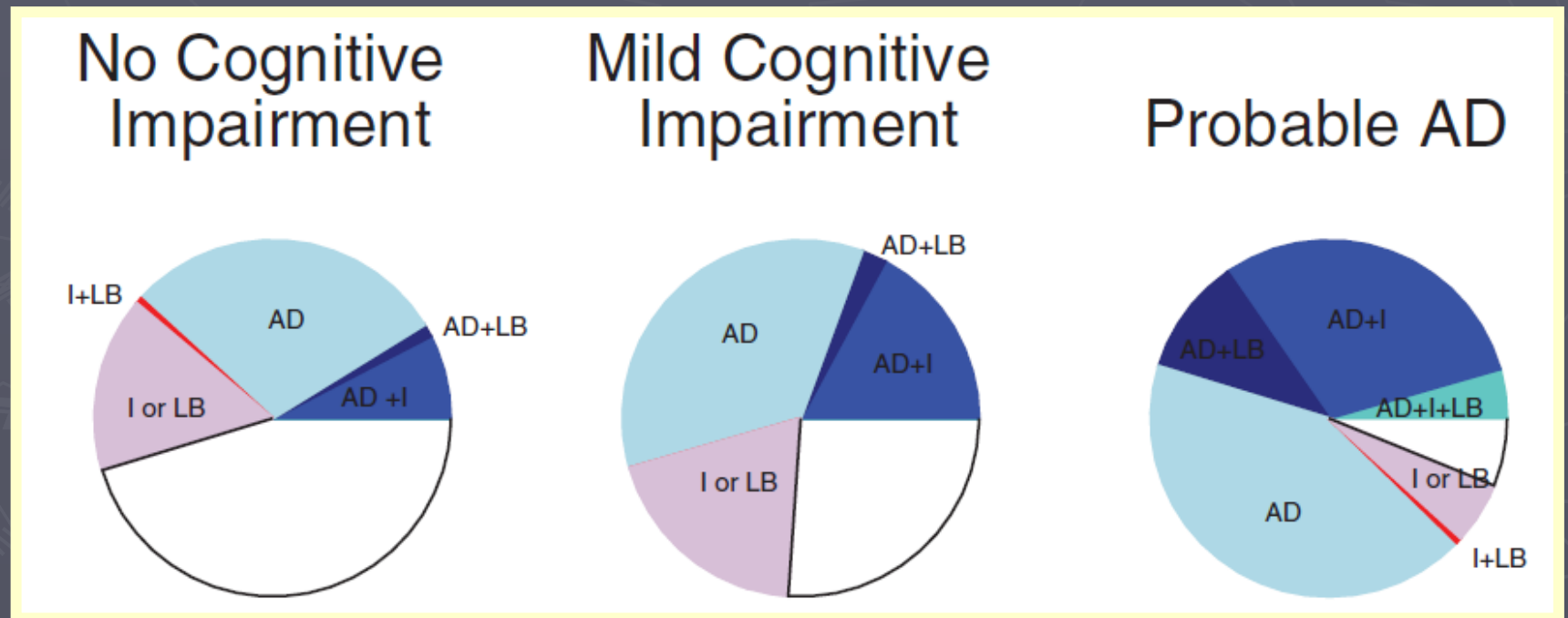
Med Hypoth 2008;70:866-75

The Neuropathology of Probable Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment

Julie A. Schneider, MD,^{1,2,3} Zoe Arvanitakis, MD,^{1,2} Sue E. Leurgans, PhD,^{1,2} and David A. Bennett, MD^{1,2}

Ann Neurol 2009;66:200–208

- **Heterogeneidad** de lesiones patológicas para diferentes Dx clínicos



¿Cuál podría ser el nexos?

- ▶ La **permeabilidad de la BHE** se altera en fases iniciales de muchas enfermedades neurodegenerativas
- ▶ Esta alteración se relaciona a menudo con **lesiones microvasculares**
- ▶ EL compromiso de la BHE **precede** al depósito de A β en ratones transgénicos
- ▶ Efecto colateral: incremento de las concentraciones en plasma de 24-OH colesterol detectables en fases muy precoces de la EA

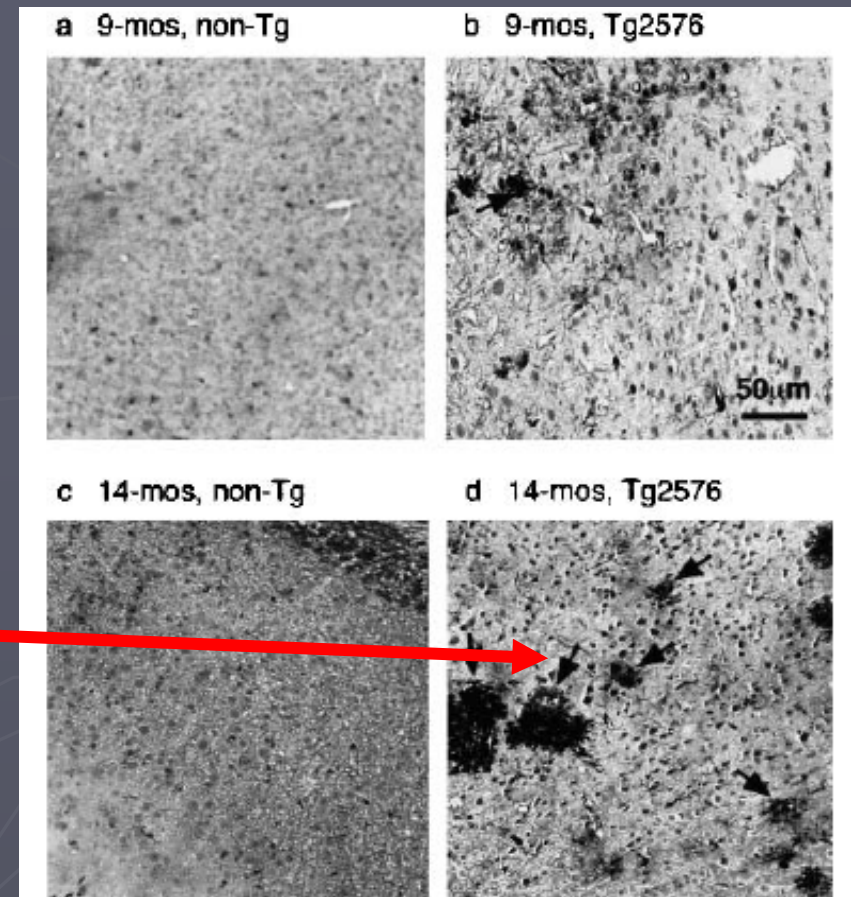
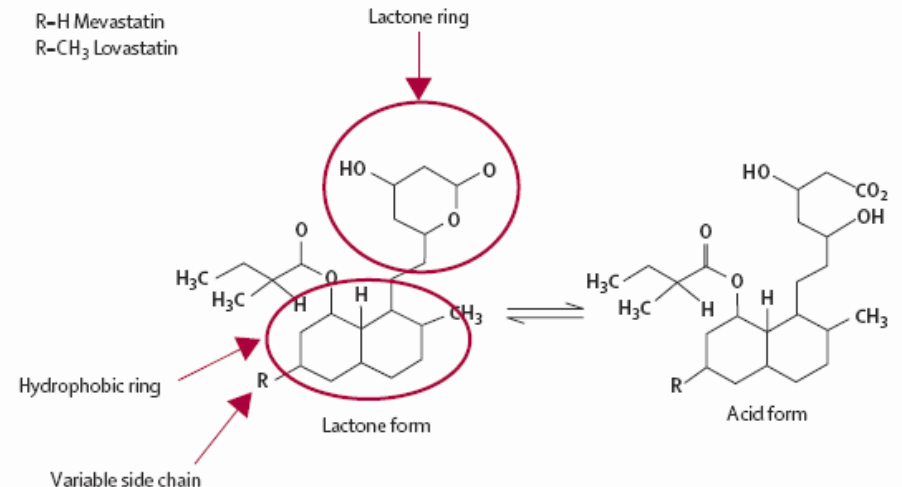
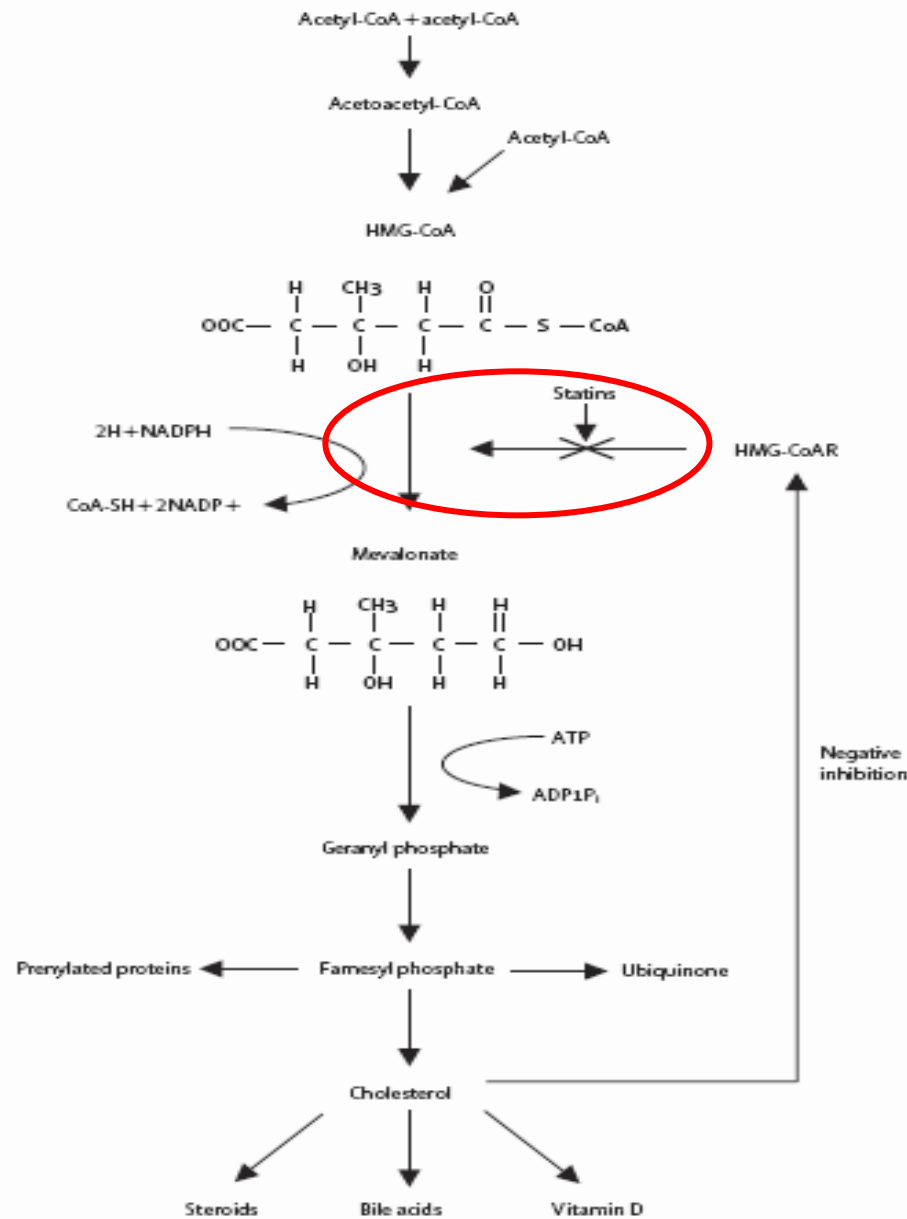


Figure 3. Age-dependent accumulation of senile plaques in Tg2576 cerebral cortex. Senile plaques (arrows) stained with Congo red begin to be seen in the 9-month-old Tg2576 cerebral cortex (b). The plaques (arrows) are more abundant in the 14-month-old Tg2576 cerebral cortex (d). Nontransgenic mice do not exhibit plaques in the brain regardless of age (a and c).

Las estatinas

- ▶ Inhibición del paso enzimático limitante en la síntesis del colesterol (HMGCoA → mevalonato)
- ▶ Las **lipofílicas** (lovastatina, simvastatina) pueden **atravesar la BHE**



Associations between statins and COPD: a systematic review

Claudia C Dobler*^{1,2}, Keith K Wong¹ and Guy B Marks^{1,2,3} *BMC Pulmonary Medicine* 2009, **9**:32

Statins for the Prevention and Treatment of Infections

Arch Intern Med. 2009;169(18):1658-1667

A Systematic Review and Meta-analysis

Imad M. Tleyjeh, MD, MSc; Tarek Kashour, MD; Fayaz A. Hakim, MD; Valerie A. Zimmerman, PhD; Patricia J. Erwin, MLS; Alex J. Sutton, PhD; Talal Ibrahim, MBBS(Hons), MD, FRCS(Tr&Orth)

Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence

Vascular Health and Risk Management 2009;5 533–551

Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication

Kosmas I. Paraskevas

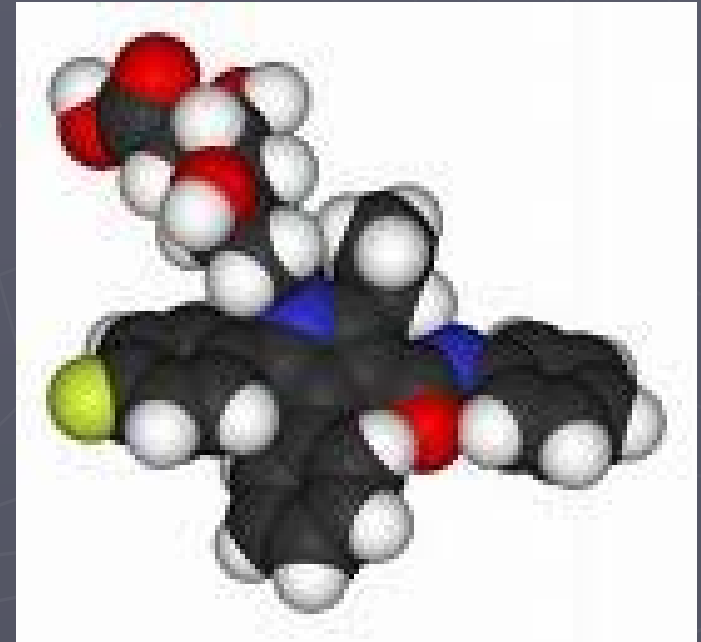
Clin Rheumatol (2008) 27:281–287

Efectos sobre el colesterol

- ▶ Reducción del peso del colesterol como FRCV
 - Disminución de LDL i VLDL
 - Incremento de HDL
- ▶ Reducción del riesgo de ictus
- ▶ Reducción de depósitos de ateroma en el endotelio carotídeo.

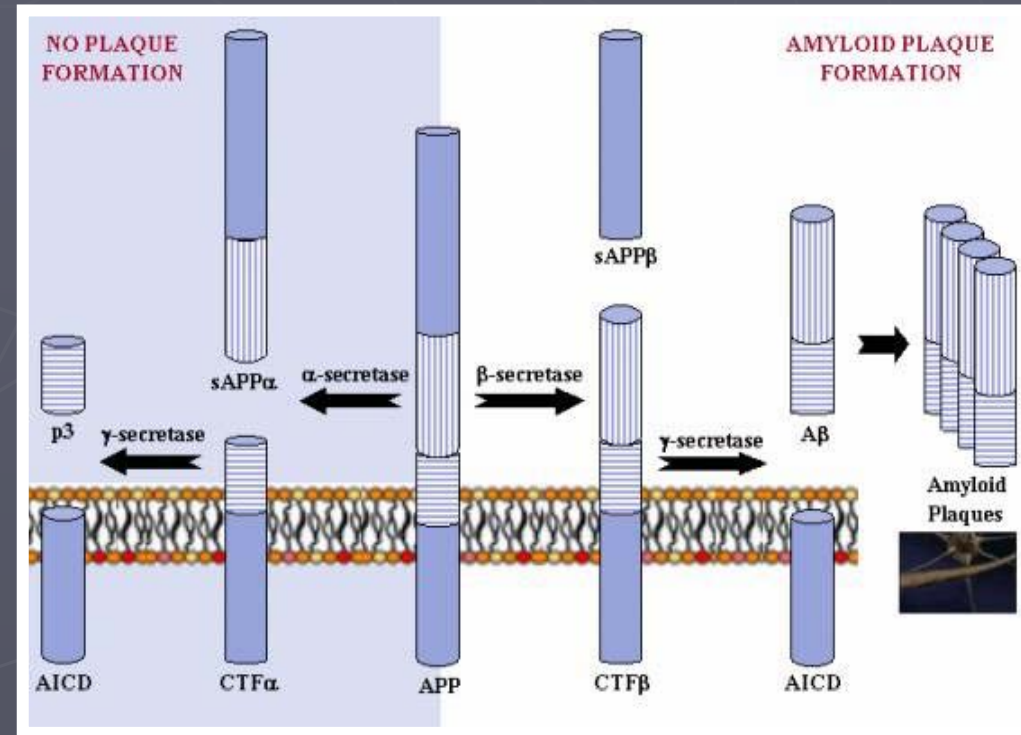
Efectos pleyotrópicos

- ▶ Inhibición de la síntesis de isoprenoides (FPP, GGPP) → reducción de la actividad de proteínas G
- ▶ Incremento de la concentración de NO
- ▶ Reducción de la síntesis de moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios
- ▶ Disminución de la activación de los macrófagos
- ▶ Inhibición de la activación plaquetaria
- ▶ Inhibición de la trombogénesis y la interacción trombosis - activación plaquetar



Efectos sobre el metabolismo de la A β

- ▶ **Reducción de la síntesis de A β** mediada por β - y γ -secretasas \rightarrow modifica la distribución del colesterol en los *lipid raft*
- ▶ Incremento de la actividad α -secretasa (producción de sAPP)
- ▶ Modulación del tráfico intracelular de la APP (receptores que también lo son para LDL)
- ▶ Efectos inhibidores sobre la microglía



Los primeros estudios descriptivos

Statins and the risk of dementia

H Jick, G L Zornberg, S S Jick, S Seshadri, D A Drachman

THE LANCET • Vol 356 • November 11, 2000

Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-OH-HMGCoA reductase inhibitors

Wolozin et al

Arch Neurol 2000;57:1439-43

- ▶ Revisión de bases de datos administrativas – estudios caso/control
- ▶ **Prevalencia mucho menor** (OR 0.13 – 0.67, RR del 37 – 70% en el 1r estudio) de EA en los pacientes que **recibían tratamiento con estatinas**
- ▶ Intensidad del efecto protector difiere según el tipo de estatina en el segundo estudio (pravastatina y lovastatina >> simvastatina)
- ▶ Problemas metodológicos
 - No ajustado por otras variables asociadas a EA (p.ej. APOE)
 - No se informa de la duración del tratamiento
 - Sesgo de selección/indicación

Estatinas y prevención: estudios prospectivos

Do Statins Reduce Risk of Incident Dementia and Alzheimer Disease?

The Cache County Study

Peter P. Zandi, PhD; D. Larry Sparks, PhD; Ara S. Khachaturian, PhD; JoAnn Tschanz, PhD; Maria Norton, PhD; Martin Steinberg, MD; Kathleen A. Welsh-Bohmer, PhD; John C. S. Breitner, MD; for the Cache County Study Investigators

Arch Gen Psychiatry. 2005;62:217-224

- ▶ Estudio observacional + prospectivo de incidencia (a 3 años) de demencia en ancianos (> 65 años)
- ▶ La **prevalencia** en la evaluación inicial era **menor** en los pacientes que usaban estatinas (= estudios anteriores)
- ▶ La **incidencia** de demencia/EA en el estudio longitudinal, sin embargo, **no se correlaciona** con el tratamiento con estatinas u otros hipolipemiantes

Estatinas y prevención: estudios prospectivos (II)

Statin Use and the Risk of Incident Dementia

The Cardiovascular Health Study

Thomas D. Rea, MD, MPH; John C. Breitner, MD; Bruce M. Psaty, MD, PhD; Annette L. Fitzpatrick, PhD; Oscar L. Lopez, MD; Anne B. Newman, MD, MPH; William R. Hazzard, MD; Peter P. Zandi, PhD, MPH; Gregory L. Burke, MD, MS; Constantine G. Lyketsos, MD, MHS; Charles Bernick, MD; Lewis H. Kuller, MD, DrPH

Arch Neurol. 2005;62:1047-1051

- ▶ Estudio prospectivo de incidencia (a 5 años) de demencia en ancianos (> 65 anys) que usan estatinas
 - Diseño no aleatorizado
- ▶ Controlando el **tiempo de exposición** (duración/intensidad) **no se observa** una menor incidencia de demencia (global/EA/vascular/mixta)
- ▶ La evaluación "cruda" (no ajustada al tiempo de exposición) SI detecta un efecto protector (HR 0.69 demencia global - 0.56 EA)

Estatinas y prevención: estudios prospectivos (III)

Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study

Neurology 71 July 29, 2008

C. Cramer, PhD
M.N. Haan, DrPH
S. Galea, MD, DrPH
K.M. Langa, MD, PhD
J.D. Kalbfleisch, PhD

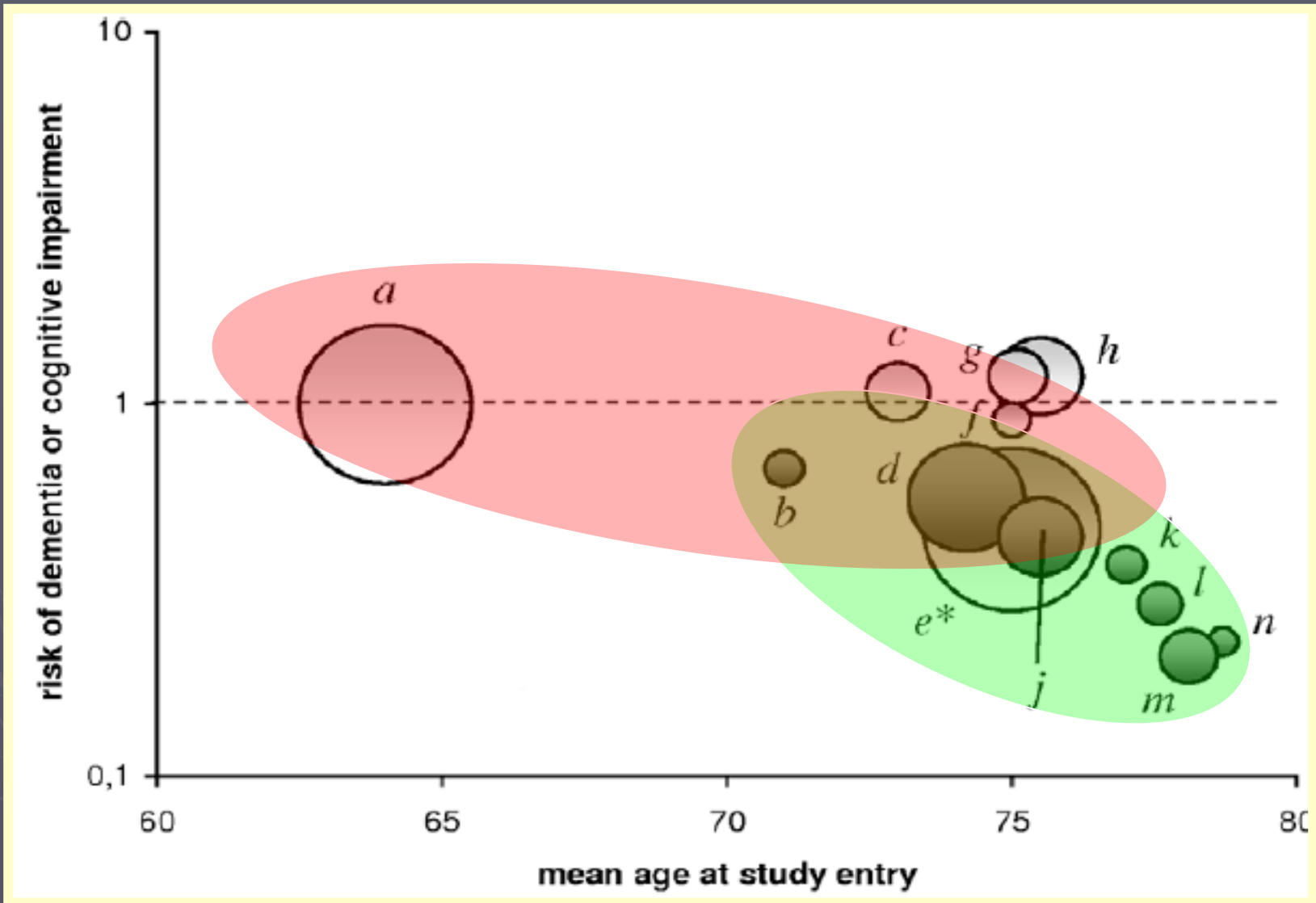
- ▶ 1674 "*mexican americans*" de 70 años
- ▶ Seguimiento 5 años
- ▶ Desarrollo de demencia/DCL en 27%
- ▶ Uso en algún momento de estatinas antes del Dx → **HR 0.52**
(0.34 – 0.80)!
 - Uso mucho más frecuente (periodo 2000 – 2006)
 - Mortalidad similar en ambos grupos

Estatinas y prevención: estudios prospectivos (IV)

Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study

M D M Haag,¹ A Hofman,¹ P J Koudstaal,² B H C Stricker,^{1,3,4} M M B Breteler¹
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;**80**:13–17.

- ▶ Probablemente el estudio mejor diseñado y con mayor control de *confounders*
- ▶ 7000 personas > 55 años seguidas durante 15 años
- ▶ Menor riesgo de EA (**HR 0.57**) si uso previo de estatinas
- ▶ Sin relación con la dosis o la duración del tratamiento
- ▶ Independiente de la capacidad para atravesar BHE
- ▶ No observado con otros hipolipemiantes



Verde: estudios retrospectivos

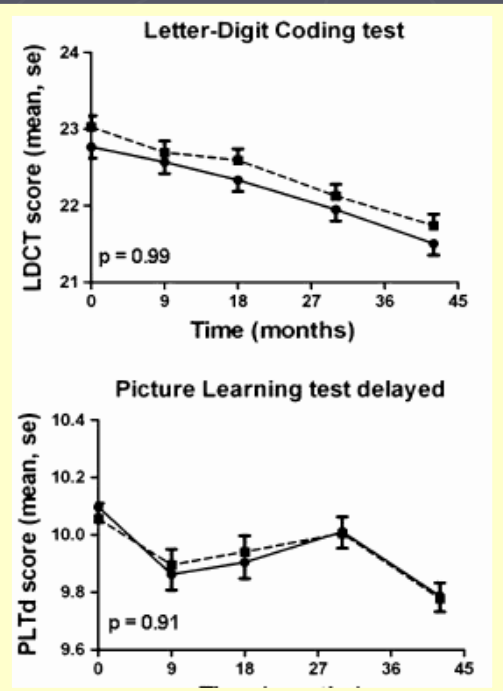
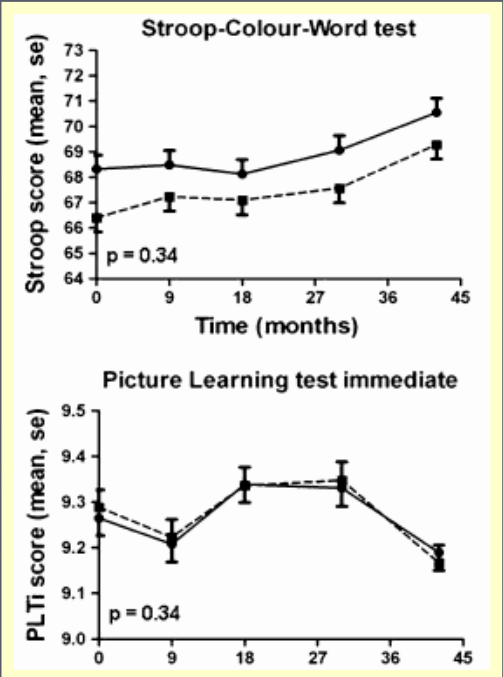
Rojo: estudios de cohortes

vanVliet et al

Exper Gerontol 200;44:112-22

Estatinas y prevención: estudios aleatorizados

- ▶ Solo se dispone de resultados de evaluación secundaria en **grandes estudios de prevención primaria** de enfermedad CV (HPS y PROSPER) → sin efecto
- ▶ Limitaciones para estudio aleatorizado de prevención primaria
 - Tiempo de seguimiento muy largo (mínimo 7 - 10 años)
 - n elevada (>3000) por incidencia relativamente baja
 - Seguimiento exhaustivo, individualizado y caro (baterías de tests, neuroimagen...)
- ▶ **ESPRIT**: simvastatina vs placebo en sujetos asintomáticos con familiares afectados de EA



Yaffe et al - Arch Neurol 2002;59:378-84

HPS Collaborative Group - Lancet 2002;360:7-22

Trompet et al - J Neurol (en prensa)

Kandian et al. - J Neurol Sci 2009;283:230-4

Estudios de tratamiento: datos preliminares

Atorvastatin for the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease

Preliminary Results

D. Larry Sparks, PhD; Marwan N. Sabbagh, MD; Donald J. Connor, PhD, PhD; Jean Lopez, MSN, CNRN; Lenore J. Launer, PhD; Patrick Browne, MD; Dawn Wasser, BS; Sherry Johnson-Traver; Jeff Lochhead, BS; Chuck Ziolkowski, MS

Arch Neurol. 2005;62:753-757

- ▶ Atorvastatina 80 mg/día vs placebo en
 - 63 pacientes > 50 a.; MA leve – moderada (MMSE 12 – 28), casi todos con IChE
 - Hachinsky < 5, GDS < 20
 - Niveles de colesterol basales (excepto total < 90 mg/dL) no limitantes
- ▶ Resultados
 - Reducción colesterol total, LDL, VLDL
 - Mejora ADAS-COG i GDS a los 6 meses
 - Mejora ADAS-COG, CGIC, NPI a los 12 meses

Estatinas y tratamiento: estudios pendientes

- ▶ Estudios aleatorizados: tratamiento de la EA en fase leve - moderada
 - **CLASP**: simvastatina vs placebo; MMSE 12-26; pacientes sin indicación "convencional" de tratamiento hipolipemiante
 - **LEADE**: atorvastatina vs placebo; MMSE 12 - 28; tratamiento con donepezilo
 - **PIT-ROAD**: pitavastatina vs otros hipolipemiantes; MMSE 15 - 23; tratamiento con donepezilo



¡Precauciones!

- ▶ Toxicidad no despreciable
 - Elevación de enzimas hepáticas y CK; riesgo de rabdomiolisis grave
- ▶ Sospecha de carcinogénesis (no confirmada)
- ▶ Riesgo de sangrado si ictus previo (RR 1.73)
- ▶ Posible efecto negativo sobre la función cognitiva
 - Inicio demasiado precoz → freno a los mecanismos de síntesis SNC necesarios para estabilizar la microglia

Sturgeon et al

Stroke 2007;38:2718-25

Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature

Leslie R. Wagstaff, Pharm.D., Melinda W. Mitton, Pharm.D., Beth McLendon Arvik, Pharm.D. Et al

Pharmacotherapy 23(7):871-880, 2003. © 2003 Pharmacotherapy Publications

¿Qué dicen los “expertos”?

Statins for the prevention of dementia (Review)

McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Ineficaces en edad avanzada

Statins for the treatment of Alzheimer's disease and dementia (Protocol)

McGuinness B, Bullock R, Craig D, Kerr E, Passmore P



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

En fase de elaboración

¿Qué hacer?

- ▶ En espera de nuevos datos: adherencia a las recomendaciones genéricas de tratamiento de la dislipemia

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy**
<i>High risk:</i> CHD* or CHD risk equivalent [†] (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (optional goal: <70 mg/dL)	≥100 mg/dL [#]	≥100 mg/dL ^{††} (<100 mg/dL: consider drug options) ^{**}
<i>Moderately high risk:</i> 2+ risk factors [‡] (10-year risk 10% to 20%) ^{§§}	<130 mg/dL [¶]	≥130 mg/dL [#]	≥130 mg/dL (100–129 mg/dL; consider drug options) ^{‡‡}
<i>Moderate risk:</i> 2+ risk factors [‡] (10-year risk <10%) ^{§§}	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
<i>Lower risk:</i> 0–1 risk factor [§]	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160–189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

NCEP III revisado (2004)

- ▶ No sería la primera vez que la **validez de hipótesis** terapéuticas apoyadas por plausibilidad biológica + estudios observacionales no se confirma en **ensayos clínicos** (p.ej: inotropos orales o anti-TNF en IC)



Mmm...

Cholesterol!

www.gobaeng.de

© 1999 Randy Glasbergen. www.glasbergen.com



“Eat less, exercise more, and alter your genetic code with the DNA of thin parents.”

Conclusiones

- ▶ Existe evidencia epidemiológica de **asociación significativa** entre niveles altos de colesterol en **edades medias** de la vida y el desarrollo posterior de demencia
- ▶ El mecanismo fisiopatológico puede relacionarse con efectos directos sobre los lípidos de membrana, la vasculatura del SNC o ambos
- ▶ El uso de estatinas en **edades medias** parece **reducir el riesgo** de desarrollo de demencia (estudios retrospectivos y de cohortes)
- ▶ **No disponemos de datos** con un nivel de “evidencia” suficiente para **recomendar la administración de estatinas** con el único objetivo de prevenir el desarrollo de deterioro cognitivo o tratarlo





GRACIAS
POR
VUESTRA
ATENCIÓN

