
Efecto del colesterol y las estatinas en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson de inicio -Modalidad INVESTIGACIÓN-

Propuesta Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor / a: Carmen Gasca Salas Director / a: Raúl López Grueso

Primer semestre curso 2019-2020

Índice

<u>1.</u>	<u>Palabras clave y resumen</u>	<u>3</u>
<u>2.</u>	<u>Introducción</u>	<u>5</u>
<u>3.</u>	<u>Objetivos</u>	<u>6</u>
<u>4.</u>	<u>Metodología</u>	<u>7</u>
<u>5.</u>	<u>Resultados</u>	<u>10</u>
<u>6.</u>	<u>Discusión</u>	<u>14</u>
<u>7.</u>	<u>Conclusiones</u>	<u>17</u>
<u>8.</u>	<u>Bibliografía</u>	<u>17</u>

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, hipercolesterolemia, estatinas, depresión, deterioro cognitivo

Resumen

Introducción: Algunos estudios muestran una asociación entre niveles elevados de colesterol, la toma de estatinas y un menor riesgo de enfermedad de Parkinson (EP). No es conocido si los pacientes recién diagnosticados de EP no tratados el cuadro clínico es diferente si presentan hipercolesterolemia. El objetivo de este estudio fue determinar si las manifestaciones clínicas en pacientes con EP e hipercolesterolemia y/o uso de estatinas eran diferentes, y la correlación entre los niveles de colesterol y las variables clínicas.

Métodos: Se evaluaron 375 pacientes con EP recientemente diagnosticados y sin tratamiento, de ellos 97 presentaban hipercolesterolemia. Se les realizó una evaluación motora y cognitiva incluyendo la valoración de sintomatología psiquiátrica. Se determinó cuantos pacientes tomaban tratamiento con estatinas.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre los pacientes sin y con hipercolesterolemia en las variables evaluadas. La mayoría de estos últimos seguían tratamiento con estatinas, no pudiendo evaluarse su papel en la sintomatología de los pacientes. Las cifras más elevadas de colesterol total y LDL se correlacionaron con un peor rendimiento en tests de memoria así como con un mayor número de síntomas depresivos.

Conclusiones: La hipercolesterolemia no implica un cuadro clínico diferente en pacientes con EP recién diagnosticada. Sin embargo, las cifras elevadas de colesterol total y LDL se correlacionan con peor rendimiento de memoria y mayor número de síntomas depresivos, lo cual orienta hacia un papel negativo de la hipercolesterolemia en la EP. Dada la frecuencia elevada de tratamiento con estatinas no se pudo determinar el papel de las mismas.

Keywords

Parkinson´s disease, hypercholesterolemia, statins, depression, cognitive impairment

Abstract

Introduction: An association between high plasma cholesterol levels, use of statins and lower risk of Parkinson´s disease (PD) has been showed. However, it is unknown if the clinical picture differs among *de novo* drug naïve PD patients with and without hypercholesterolemia. The aim of this study was to evaluate clinical differences among PD patients with and without hypercholesterolemia, the effect of statins treatment and the correlation between clinical variables and cholesterol plasma levels.

Methods: Three hundred and seventy five patients were evaluated of whom 97 had hypercholesterolemia. They underwent a motor and neuropsychological evaluation including a psychiatric exam. The frequency of statins intake was calculated.

Results: There were no significant differences between both groups of patients in any of the studied variables. Most patients with hypercholesterolemia were taking statins, therefore its role in the clinical picture could not be assessed. Higher levels of total and LDL cholesterol correlated with lower scores in memory tests and a higher number of depressive symptoms.

Conclusions: Hypercholesterolemia does not entail a different clinical picture in *the novo* PD patients. However, higher plasma total and LDL levels correlate with worse memory performance and a higher number of depressive symptoms, supporting a negative role of hypercholesterolemia in PD. Given the high frequency of statins intake its role in PD symptoms could not be assessed.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común por detrás de la enfermedad de Alzheimer, afectando a siete millones de la población mundial y se estima que afectará a 12 millones en el año 2040 (1). Ésta se caracteriza por la pérdida selectiva y progresiva de neuronas dopaminérgicas en la *sustancia nigra pars compacta* (2). Las manifestaciones cardinales de la enfermedad son la rigidez, la bradicinesia y el temblor, característicamente de reposo. Además, son comunes las manifestaciones no motoras como la depresión, el trastorno de conducta de sueño REM, el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia. La EP conlleva a la reducción en la calidad de vida del paciente y su pérdida de autonomía (3). La mayoría de los estudios se han centrado en estudiar pacientes con enfermedad de Parkinson que la padecen desde hace varios años. Sin embargo, estudios más recientes demuestran la importancia de estudiar poblaciones más precoces ya que tanto la duración de la enfermedad como la toma medicación para ella pueden jugar un papel importante en las variables a estudio (4)

Aunque la etiología es desconocida, hay varios factores que parecen contribuir a la fisiopatología como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación (5). Los niveles elevados de colesterol, en concreto de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol-LDL*) son un factor de riesgo de enfermedad coronaria e ictus (6). Sin embargo, estudios previos han mostrado una asociación entre niveles altos de colesterol y un menor riesgo de EP (7–9).

Las estatinas son inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metil glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa que ayudan a reducir los niveles de colesterol en sangre. Estudios retrospectivos muestran una menor incidencia de EP en sujetos que toman este fármaco (7), probablemente por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador (10). Además, el uso de estatinas en población sin EP se ha asociado a deterioro cognitivo reversible, si bien de forma paradójica, algunos estudios muestran un menor riesgo de demencia (11). En el caso de la EP, un estudio reciente muestra como a diferencia de los pacientes que no toman estatinas, los que sí lo hacen muestran mejor

rendimiento en tests de cognición global, fluencia fonética y semántica y la parte B del test de los trazos (función ejecutiva). Además en el estudio longitudinal al menos a 5 años, la progresión del deterioro cognitivo era menor en el grupo que tomaba dicha medicación (12).

A pesar de la reducción potencial del riesgo de EP en pacientes con hipercolesterolemia y/o uso de estatinas, es común la presencia de ambas patologías (EP e hipercolesterolemia). No es conocido si el cuadro clínico (motor y no motor) es diferente en pacientes con hipercolesterolemia recién diagnosticados de EP (y que todavía no hayan sido tratados para la EP). Tampoco se ha evaluado el papel de las estatinas en el estado cognitivo de estos pacientes. Evaluar este tipo de pacientes precoces reduce los factores de confusión como la duración de la enfermedad y la toma de medicaciones sintomáticas que actúan sobre las manifestaciones propias de la EP.

2. Objetivos

- Determinar si las manifestaciones clínicas en la EP difieren en pacientes con hipercolesterolemia y/o uso de estatinas.
- Determinar si el rendimiento cognitivo en la EP difiere en pacientes con antecedente de hipercolesterolemia y/o uso de estatinas.
- Valorar como se correlacionan las variables clínicas y demográficas con los niveles de colesterol HDL, LDL y colesterol total.

2.1 Preguntas investigables

- ¿Existen diferencias en el fenotipo motor entre los pacientes con y sin hipercolesterolemia diagnosticados de EP de *novo*?
- ¿Existen diferencias en el estado cognitivo entre los pacientes con y sin hipercolesterolemia diagnosticados de EP de *novo*?
- En los pacientes con EP de *novo*, ¿hay una correlación entre las cifras de colesterol y los datos clínicos o neuropsicológicos?

3. Metodología

3.1 Población y muestra

Los datos de los pacientes se obtuvieron de la base de datos denominada *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI, <http://www.ppmi-info.org/data>). El PPMI es un estudio multicéntrico (incluyendo centros de Europa y Estados Unidos) diseñado con el objetivo de identificar biomarcadores de la progresión de la EP. Esta base de datos fue iniciada en el año 2010, momento en el que se comenzó a reclutar. Esta base consta de 420 pacientes y todos ellos están siendo seguidos de forma longitudinal. Todos los pacientes eran de inicio reciente (*de novo*), nunca tratados para la EP, diagnosticados hace menos de dos años y con déficit del transportador de dopamina (medido con SPECT DaTSCAN).

Cada centro participante del reclutamiento de pacientes obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes y recibió la aprobación de un comité de ética sobre experimentación humana de su centro.

3.2 Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal.

3.3 Variables de estudio

Las variables demográficas obtenidas fueron edad, sexo, duración de la enfermedad y nivel educativo. Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista motor con la escala MDS-UPDRS-III (*Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III*) y se determinó también cual era el hemicuerpo predominantemente afectado. Se obtuvieron datos sobre síntomas depresivos mediante la escala de depresión geriátrica (GDS, que indica un mayor número de síntomas depresivos cuanto mayor es la puntuación obtenida) y la gravedad del trastorno de conducta de sueño REM mediante el test de screening mediante el *REM sleep behavior disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ). La valoración neuropsicológica incluyó los siguientes tests: *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) para valorar la cognición global, secuencia de letras y números (LNS) para evaluar

la atención, test de aprendizaje verbal, recuerdo diferido y reconocimiento de Hopkins (HVLT) para evaluar la memoria, fluencia fonética (número de palabra que comienzan por la letra “F” en un minuto) para evaluar la función ejecutiva, fluencia semántica (número de animales en un minuto) para evaluar lenguaje, y las líneas de Benton (JLO) para evaluar la función visuoespacial. Además, los pacientes fueron clasificados cognitivamente en EP-cognitivamente normales (EP-CN) o EP con DCL según los criterios de la MDS (13). Se considera que un paciente con EP presenta DCL cuando existe un empeoramiento cognitivo descrito por el paciente, el informante o el médico, sin existir repercusión funcional en la vida diaria (y por lo tanto sin cumplir criterios de demencia), y la puntuación en al menos dos tests evaluados está por debajo de 1.5 desviaciones estándar de puntuaciones normativas.

3.4 Clasificación de pacientes

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al antecedente de hipercolesterolemia o no al menos un año antes del diagnóstico de EP. Las cifras de colesterol consideradas para el diagnóstico de hipercolesterolemia fueron: Colesterol total mayor de 240 mg/dl y/o colesterol-LDL mayor de 160. Debido a que casi todos los pacientes con hipercolesterolemia seguían tratamiento con estatinas, no se pudo diferenciar dicho grupo según la toma o no de este grupo de fármacos.

3.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con EP diagnosticados de hipercolesterolemia menos de un año después de que el paciente refiriera el inicio de los síntomas motores. Se decidió tener en cuenta al menos un año antes del diagnóstico porque con menos tiempo no es posible determinar con exactitud si la enfermedad había empezado realmente antes del aumento de las cifras de colesterol.
- Toma de estatinas por otros motivos, sin haber especificado si presentaba cifras elevadas de colesterol en sangre.
- Diagnóstico de hiperlipidemia sin definir si es hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

-Ausencia de datos demográficos o clínicos suficientes como por ejemplo edad o MDS-UPDRS III.

3.6 Muestra analizada

De la muestra inicial, cuarenta y cinco pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: toma de estatinas por antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o síndrome coronario agudo, pero sin conocerse los niveles de colesterol plasmático en el momento de padecer dicho cuadro (10 pacientes), diagnóstico de hipercolesterolemia menos de un año antes del inicio de los síntomas parkinsonianos (19 pacientes), diagnóstico de “dislipemia” sin clarificar si presentaban hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (14 pacientes) o ausencia de suficientes datos clínicos (2 pacientes). De este modo 375 fueron evaluados de los cuales 97 pacientes con EP presentaban hipercolesterolemia y 278 no.

3.7. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó el test de *Kolmogorov-Smirnov* con el objetivo de conocer la si las variables seguían o no una distribución normal.

Posteriormente se compararon las variables demográficas, clínicas y neuropsicológicas entre los dos grupos de pacientes. En el análisis de las variables cuantitativas se aplicó el test de la *t de Student* en el caso de las variables con distribución normal, mientras que en aquellas que no seguían una distribución normal, se aplicó el test no paramétrico de *Mann-Whitney*. Para el análisis de las variables cualitativas se aplicó el test Chi cuadrado.

Con el objetivo de conocer si las cifras de colesterol se correlacionaban con las diferentes características clínicas y neuropsicológicas en la EP, se realizó una correlación de Pearson entre las cifras de colesterol HDL, LDL y total con las diferentes variables clínicas y neuropsicológicas. Para controlar por factores de confusión como género y edad (variables diferentes entre ambos grupos) se realizó una correlación parcial. Para ello se calculó el coeficiente de correlación parcial de Pearson (r).

Se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 20. La significación estadística se determinó en $p < 0.05$.

4. Resultados

4.1 Variables demográficas y clínicas

La edad media de la población estudiada fue de 64,44 años con una desviación estándar (DE) de 9,83. La mayoría de ellos eran hombres (64,27%). La duración media de la enfermedad era de 2 años (DE=1,84) con una puntuación media de la MDS-UPDRS III de 20,57 (DE=8,83), (Tabla 1).

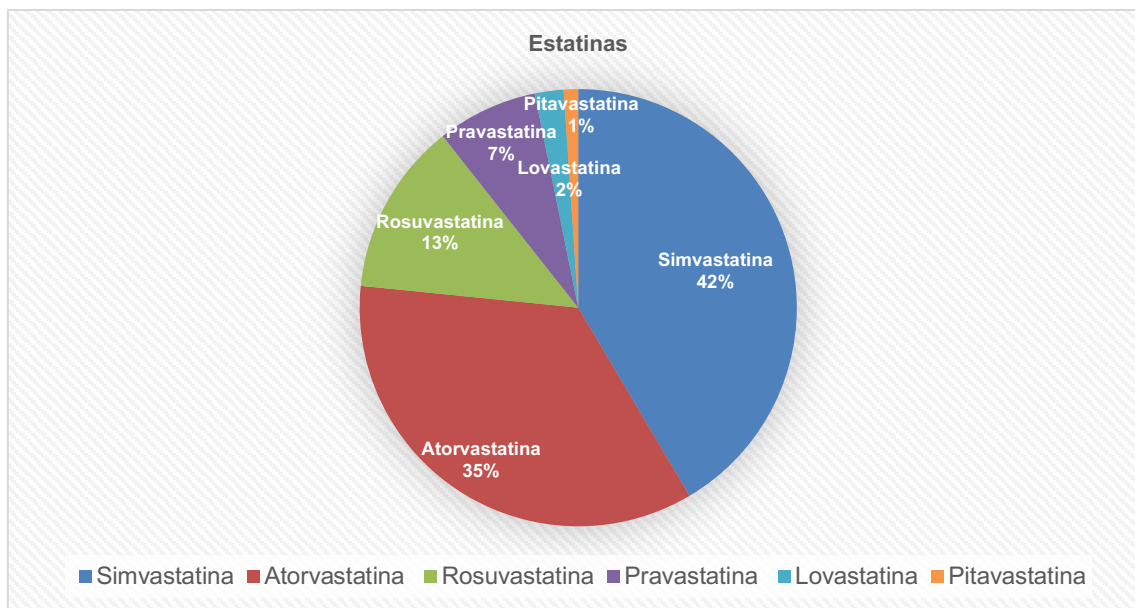
Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de la muestra total.

Pacientes con EP (n=375)	
Edad (años)	64.44 (9.83)
Género (Mujer/Hombre)	134 (35,73%) /231 (64,27%)
Duración enfermedad (años)	1,95 (1,84)
MDS-UPDRS III	20,57 (8,83)
Hemicuerpo más afectado	Derecho: 153 (40,8%) Izquierdo: 214 (57,07%) Bilateral: 8 (2,13%)
GDS	5,22 (1,48)
RBDSQ	4,16 (2,7)
Estudios (años)	15,48 (2,93)
Cifras de colesterol	
HDL (mg/dl)	57,45 (19,15)
LDL (mg/dl)	108,84 (36,39)
Colesterol total (mg/dl)	189,93 (43,63)

Los datos son expuestos como media (desviación estándar), salvo género y hemicuerpo más afectado que se expone como número de sujetos (% de sujetos). EP: enfermedad de Parkinson, GDS: escala de depresión geriátrica, HDL: *high density lipoprotein cholesterol* LDL: *low density lipoprotein cholesterol*, MDS-UPDRS-III: *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III*, RBDSQ: *REM sleep behavior disorder Screening Questionnaire*.

La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia (97%) seguía tratamiento con estatinas, siendo la simvastatina la más frecuente usada (42%), Figura 1. Por este motivo, no se obtuvo suficiente muestra de los pacientes sin estatinas para poder hacer las comparaciones pertinentes.

Figura 1. Estatinas utilizadas en los pacientes con EP e hipercolesterolemia expresadas en frecuencia.



Los pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia eran mayores que los que no la presentaban, ($p < 0,0001$) y las mujeres la presentaban con menos frecuencia (17,1% de mujeres vs 30,7% de hombres, $p = 0,004$). No hubo diferencias demográficas ni clínicas en el resto de variables en la comparación entre ambos grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Datos demográficos y clínicos de los dos grupos de pacientes.

	EP sin hipercolesterolemia (n= 278)	EP con hipercolesterolemia (n=97)	valor p
Edad (años)	63,2 (9,94)	68 (8,6)	<0,001
Género femenino (n/%), género masculino (n/%)	111 (82,84%), 167 (69,29%)	23(17,16%), 74 (30,71%)	0,004
Duración enfermedad (años)	1,59 (1,04)	2,07 (2,03)	ns
MDS-UPDRS III	21,05 (8,35)	20,4 (8,99)	ns
Hemicuerpo más afectado	Derecho: 119 (42,81%) Izquierdo: 155 (55,76%) Bilateral: 4 (1,61%)	Derecho: 34 (35,41%) Izquierdo: 58 (60,42%) Bilateral: 4 (4,17%)	ns
GDS	5,3 (1,49)	4,99 (1,42)	ns
RBDSQ	4,18 (2,74)	4,11(2,62)	ns
Estudios (años)	15,44 (2,96)	15,61 (2,85)	ns

Los datos son expuestos como media (desviación estándar) salvo género y hemicuerpo más afectado que se expone como número (n) de sujetos (% de sujetos). EP: enfermedad de Parkinson, GDS: escala de depression geriátrica, MDS-UPDRS-III: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III, ns: no significativo, RBDSQ: REM sleep behavior disorder Screening Questionnaire.

4.2 Variables neuropsicológicas

Las comparaciones de las variables neuropsicológicas fueron ajustadas por edad y sexo que eran diferentes entre ambos grupos y que además conllevan a variaciones en el rendimiento neuropsicológico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en las puntuaciones de los tests neuropsicológicos (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de variables neuropsicológicas.

	EP sin hipercolesterolemia (n=278)	EP con hipercolesterolemia (n=97)	Valor p
MoCA	27.32 (2.2)	27.05 (2.3)	ns
LNS	10.8 (2.65)	10.4 (2.5)	ns
Fluencia verbal fonética	12.85 (4.51)	13.53 (5.01)	ns
Fluencia verbal semántica	21.49 (5.47)	20.42 (4.83)	ns
HVLT ensayo 3	9.62 (1.73)	9.56 (1.86)	ns
HVLT recuerdo diferido	8.61 (2.49)	8.27 (2.24)	ns
HVLT reconocimiento	11.32 (0.97)	11(1.59)	ns
JLO	12.82 (2.12)	12.94(2.08)	ns
Frecuencia de DCL	21 (7.55%)	12 (12.27%)	ns

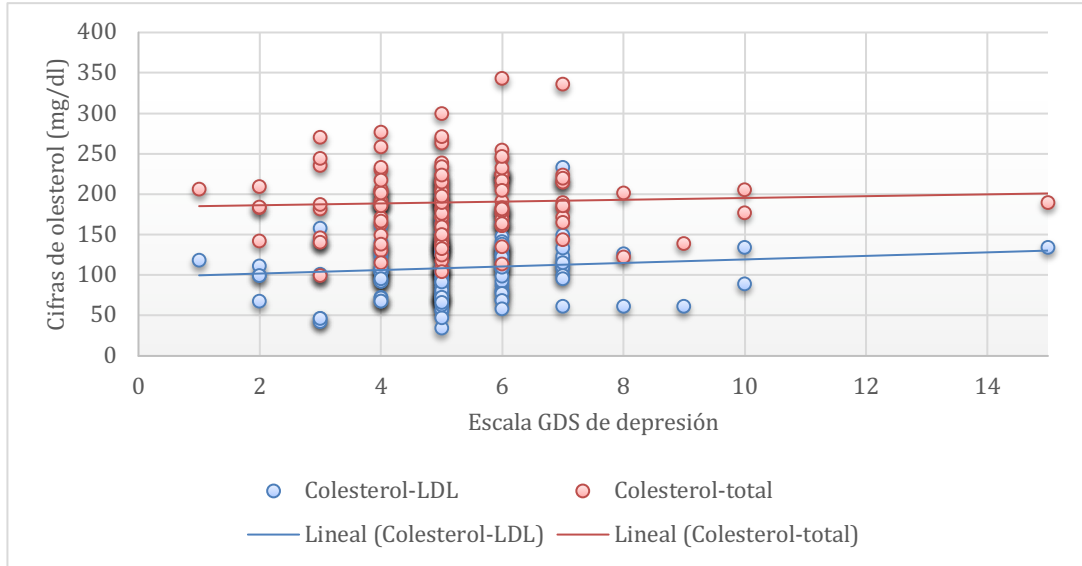
Los datos son expuestos como media (desviación estándar) salvo frecuencia de DCL que se expone como número de sujetos (% de sujetos). DCL: deterioro cognitivo leve; EP: enfermedad de Parkinson, HVLT: test de aprendizaje verbal, recuerdo diferido y reconocimiento de Hopkins, LNS: secuencia de letras y números, JLO: líneas de Benton, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, ns: no significativo.

4.3 Correlación entre valores de cifras de colesterol y variables clínicas y neuropsicológicas

En 135 sujetos de la muestra total se especificaron los valores de HDL, LDL y colesterol total. El análisis de correlación mostró una correlación positiva débil entre una mayor puntuación en la escala de depresión y valores más altos de LDL ($r = 0.186$, $p = 0.032$) y de colesterol total ($r = 0.2$, $p = 0.0021$), (Figura 2). Además, hubo correlación negativa débil entre puntuaciones más bajas en las variables del test de memoria HVLT (indicando un peor rendimiento) de recuerdo inmediato (HVLT ensayo 3) con el colesterol LDL ($r = -0.19$, $p = 0.0026$) y el colesterol total ($r = -0.176$, $p = 0.0043$), (Figura 3) y puntuaciones más bajas

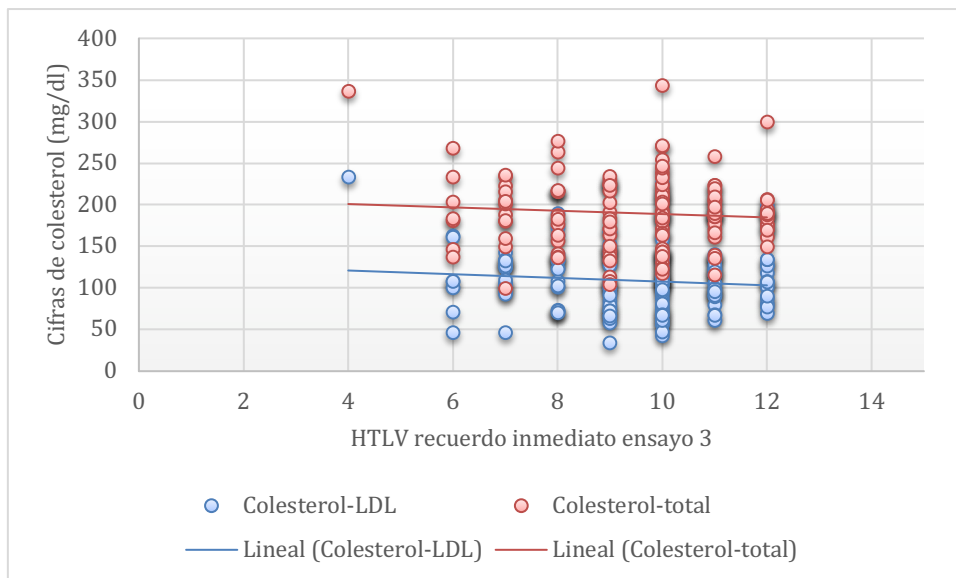
en el recuerdo diferido con las cifras de colesterol LDL ($r = -0.225$, $p = 0.01$) y de colesterol total ($r = -0.23$, $p = 0.008$), (Figura 4).

Figura 2. Diagrama de dispersión mostrando la correlación positiva entre un mayor número de síntomas depresivos y cifras de colesterol LDL y colesterol total.



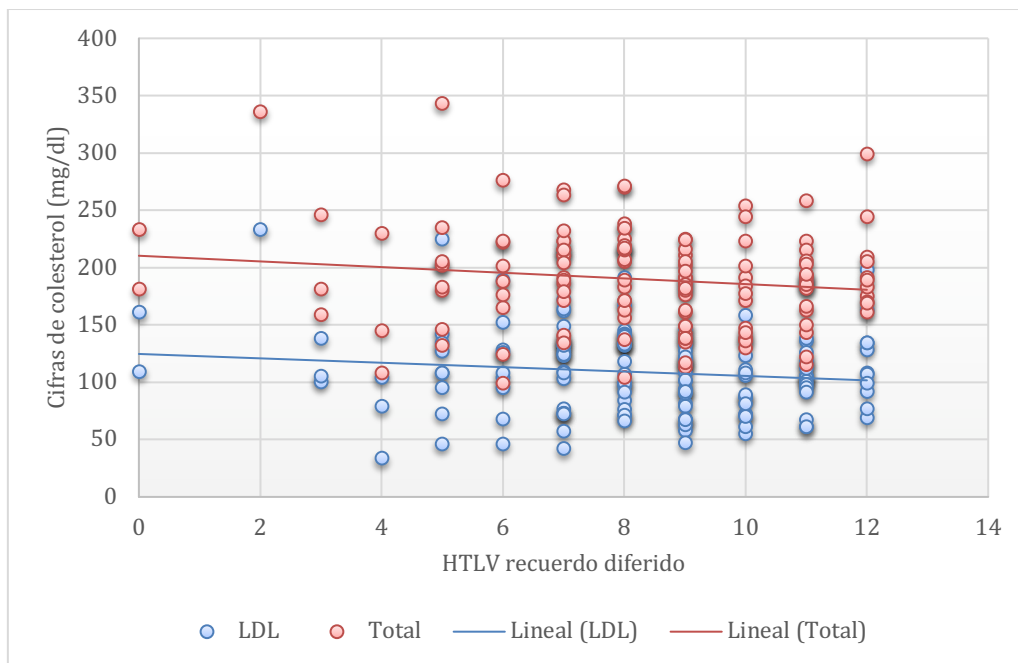
GDS: escala de depresion geriátrica, LDL-colesterol: low density lipoprotein cholesterol.

Figura 3. Diagrama de dispersión mostrando la correlación negativa entre la puntuación de memoria inmediata y cifras de colesterol LDL y colesterol total.



HVLT: test de aprendizaje verbal, recuerdo diferido y reconocimiento de Hopkins, LDL-colesterol: low density lipoprotein cholesterol.

Figura 4. Diagrama de dispersión mostrando la correlación negativa entre la puntuación de recuerdo diferido de memoria y cifras de colesterol LDL y colesterol total.



HVLT: test de aprendizaje verbal, recuerdo diferido y reconocimiento de Hopkins, LDL-colesterol: low density lipoprotein cholesterol.

5. Discusión

Con el presente estudio se pretende valorar si el hecho de padecer hipercolesterolemia al inicio de la EP modifica el fenotipo clínico y cognitivo. Estudios previos mostraron como padecer hipercolesterolemia podría prevenir el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (7-9).

Sin embargo, sufrir cifras altas de colesterol es común en la población general afectando a la mitad de la población adulta y una quinta parte de la población infantil (14). La EP es una enfermedad que afecta a una extensa parte de la población adulta y por dicho motivo, la hipercolesterolemia puede coexistir (1-2) y así se objetiva en la práctica clínica diaria. Por estos motivos, resulta interesante conocer si la hipercolesterolemia podría implicar un fenotipo más benigno de la EP. No encontramos diferencias al respecto por lo que no podemos asegurar que el cuadro clínico y motor sea diferente en estos pacientes. El hecho de que casi todos los pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia tomaban estatinas no permitió separar el efecto de padecer hipercolesterolemia del de tomar estatinas. Sin embargo, cabe destacar que

existía una correlación entre unas cifras más altas de colesterol LDL y total y un peor rendimiento en tests de memoria así como con un mayor número de síntomas depresivos. La ausencia de diferencias de características motoras y cognitivas entre ambos grupos de pacientes por una parte y la correlación entre las datos neuropsicológicos con las cifras de colesterol por otra, puede explicarse porque los pacientes con hipercolesterolemia ya tratados pueden tener cifras normales de colesterol en el momento de la valoración. Por lo tanto el efecto negativo no se debe al hecho de ser diagnosticado de hipercolesterolemia si no a las cifras de colesterol cuando se realiza la evaluación clínica. Tal y como persigue el objetivo del tratamiento con estatinas, es posible que algunos pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia acaben teniendo cifras normales de colesterol una vez sean tratados. Esta correlación entre el colesterol total y LDL con un peor rendimiento en pruebas de memoria y un mayor número de síntomas depresivos, apoya la importancia de controlar este factor de riesgo vascular (FRV). Los FRV juegan un papel claro en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (15), sin embargo, su papel en el desarrollo del deterioro cognitivo en la EP es más controvertido, salvo por la DM (16). La memoria es el principal dominio cognitivo relacionado con la patología tipo Alzheimer. Tanto los déficits de memoria (17,18) como la co-patología de Alzheimer (19) son comunes en los pacientes con EP y deterioro cognitivo asociado. Podemos sugerir que la patología tipo Alzheimer favorecida por factores de riesgo vascular como la hipercolesterolemia o la diabetes mellitus en la demencia tipo Alzheimer también podría favorecer los depósitos patológicos de dicha enfermedad en la enfermedad de Parkinson. Por otra parte, la relación entre depresión e hipercolesterolemia es controvertida (20,21) probablemente debido a las diferentes poblaciones estudiadas. Estudios experimentales muestran que el comportamiento de tipo depresivo en ratones con hipercolesterolemia se acompaña de un alteraciones monoaminérgicas por un exceso de la monoamina oxidasa (22). En la EP existe también esta disfunción de la monoamina oxidasa (23), que podría potenciarse aquellos que además padecen hipercolesterolemia.

Por estos motivos, los datos mostrados apoyan que la hipercolesterolemia no implica un fenotipo motor más benigno de EP al inicio de la enfermedad pero sí podría implicar un peor rendimiento en tests de memoria y mayor tendencia a la depresión. La memoria es un dominio comúnmente afectado en el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson y su alteración aumenta el riesgo de demencia (24) Así, mantener una dieta sana y equilibrada evitando grasas saturadas y colesterol, pero también otros FRV como la DM con la ingestión de abundantes azúcares de liberación inmediata podría determinar un menor riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes con EP. En el caso de la hipercolesterolemia familiar esto no es prevenible, por lo que requiere un seguimiento estrecho y tratamiento de las cifras colesterol. Por supuesto, el ejercicio físico (en combinación con la dieta) ayuda a controlar los factores de riesgo vascular y contribuye a la prevención y tratamiento de la EP (25).

Las fortalezas de este estudio son la amplia muestra y la selección de pacientes con EP recientemente diagnosticada que además no han tomado medicación para ello. Esta muestra resulta de máximo interés porque ni la medicación ni la duración de la enfermedad son factores de confusión en los hallazgos obtenidos.

5.1 Limitaciones

A pesar de las fortalezas descritas, este estudio no está exento de limitaciones. La primera es la imposibilidad de tener una suficiente muestra de pacientes con EP e hipercolesterolemia sin tomar estatinas para comparar así con la muestra de aquellos que sí las toman y poder valorar el efecto de esta medicación sobre la EP. La ausencia de cifras en sangre de colesterol (LDL, HDL y total) en el momento de la valoración en algunos pacientes es otra limitación.

Son necesarios estudios longitudinales que evalúen si los pacientes con EP y antecedente de hipercolesterolemia y con cifras más elevadas de colesterol total y LDL se deterioran más desde el punto de vista motor y cognitivo.

6. Conclusiones

Los pacientes con EP recién diagnosticada con antecedente de hipercolesterolemia no tienen un patrón clínico y cognitivo diferente a los que no lo tienen. Existe una correlación entre cifras elevadas de colesterol total y LDL con peor rendimiento en tests de memoria y mayor número de síntomas depresivos. No es posible separar el efecto de la hipercolesterolemia y las estatinas porque casi todos los pacientes con hipercolesterolemia tomaban dicho tratamiento en el momento de la valoración.

7. Bibliografía

1. GBD 2016, Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;4422(18):1-15.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;6736 (14):1-17.
3. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev Med Clin Condes.* 2016;27(3):363-79.
4. Goldman JG, Postuma R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27(4):434-41.
5. Zeng X, Geng W, Jia J, Chen L, Zhang P. Cellular and Molecular Basis of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(109):1–16.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10): e146-e603.
7. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM. Statins, Plasma Cholesterol, and Risk of Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Mov Disord.* 2015;30(4), 552-9.
8. Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard JL, Chen PC, et al. Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Are Associated With Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2007;22(3):377-81.
9. Rozani V, Gurevich T, Giladi N, Baruch E, Judith T, Hemo B, et al. Higher Serum Cholesterol and Decreased Parkinson's Disease Risk A Statin-Free Cohort Study. *Mov Disord.* 2018;33(8):1298–1305.

10. Wang Q, Yan J, Chen X, Li J, Yang Y, Weng J, et al. Statins: Multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol*. 2011;230(1):27-34.
11. Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018;7(5):1-11.
12. Deck BL, Rick J, Xie SX, Chen-plotkin A, Duda JE, Morley JF, et al. Statins and Cognition in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7 (4):661–7.
13. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012; 27(3):349-56.
14. Méndez Rodríguez E, Peleteiro Cobo B, San Miguel R, Capón Álvarez J, V. Lumbreras González V, Martínez de Mandojana Hernández J, et al. Prevalencia de la hipercolesterolemia en España. 2016; *Semergen*. 2016;42 (Espec Congr 15):1
15. Barnes DE, Yaffe K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (9): 819–28.
16. Bohnen NI, Kotagal V, Müller ML, et al. Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(12):1394–1398.
17. Gasca-Salas C, Estanga A, Clavero P, et al. Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(4):677–686.
18. Cholerton BA, Zabetian CP, Wan JY, et al. Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(6):756–764.
19. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(4):615–650.
20. Persons JE, Fiedorowicz JG. Depression and serum low-density lipoprotein: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:55–67.
21. Segoviano-Mendoza M, Cárdenas-de la Cruz M, Salas-Pacheco J, et al. Hypocholesterolemia is an independent risk factor for depression disorder and suicide attempt in Northern Mexican population. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):7.
22. Engel DF, de Oliveira J, Lopes JB, et al. Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr(-/-) mouse experimental model. *Behav Brain Res*. 2016;311:31–38.

23. Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S287–S296.
24. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30(10):1048–1055.
25. Pałasz E, Bąk A, Gašiorowska A, Niewiadomska G. The role of trophic factors and inflammatory processes in physical activity-induced neuroprotection in Parkinson's disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017;71(1):713–726.