

## FOCUS

# COLESTEROLO E DEMENZA: UN LEGAME COMPLESSO

## Cholesterol and dementia: a controversial link

LUCIA FAROTTI<sup>1,2</sup>, NICOLA SALVADORI<sup>1,2</sup>, PAOLO CALABRESI<sup>1</sup>,  
LUCILLA PARNETTI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

<sup>2</sup>Centro Disturbi della Memoria, Laboratorio di Neurochimica Clinica, Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia

### SUMMARY

Cognitive impairment is common among elderly adults, and dementia represents the main cause of disability in this population. Neurodegeneration due to Alzheimer disease (AD) underlies the majority of dementia, and cerebrovascular disease is the second-most common cause. Unsurprisingly, prevention of cognitive decline is a worldwide public health issue. Cognitive impairment, dementia and AD are multifactorial conditions with several potentially modifiable risk factors including vascular and lifestyle factors. Among them, hypercholesterolemia is an established risk factor. Multi-domain interventions include diet, physical activity and cognitive stimulation. With regard to pharmacological agents, statins and PCSK9 inhibitors are the most promising drugs. In this scenario, it is worth of note that potential risks of adverse neurological effects of intensive lipid-lowering treatment have been hypothesized, as cholesterol is a component of the central nervous system. Epidemiological data have supported a possible association between the use of statins and the risk of dementia, with controversial evidences. Recently, a systematic review and meta-analysis showed that use of statins is significantly associated with a reduced risk of all-caused dementia, AD and mild cognitive impairment. Similarly, the use of monoclonal antibodies inhibiting PCSK9 raised concerns about their potential neurological side effects, as PCSK9 has a role in neuron differentiation, apoptosis and migration. Results from the EBBINGHAUS trial showed no impaired cognitive functions in patients treated with evolocumab compared with controls. In conclusion, lowering cholesterol is of utmost importance in cognitive impairment prevention. The use of available drugs is recommended, even if long-term observations are needed.

**Keywords:** Cholesterol, dementia, Alzheimer's disease, statins, PCSK9 inhibitors.

### Introduzione

Il deterioramento cognitivo è una condizione comune nella popolazione anziana. La demenza, l'espressione più severa del deterioramento cognitivo che comporta anche la dipendenza dell'individuo sul

#### Indirizzo per la corrispondenza

Lucia Farotti  
Clinica Neurologica,  
Università degli Studi di Perugia  
Ospedale "Santa Maria della Misericordia"  
E-mail: lucia.farotti@gmail.com

piano funzionale, rappresenta la principale causa di disabilità nella popolazione anziana e colpisce attualmente circa 50 milioni di persone in tutto il mondo (1). Ci si aspetta che tale numero raggiunga i 130 milioni di individui nel 2050, se la prevalenza per età dovesse rimanere invariata. L'individuazione e la correzione dei fattori di rischio modificabili offre pertanto la possibilità di limitare il numero di persone affette da demenza.

Ci sono numerose cause di deterioramento cognitivo e di demenza: si parla di *demenza degenerativa primaria* quando l'eziologia è neurodegenerativa, di *demenza secondaria* quando tale condizione è conseguenza di una o più patologie pre-esistenti. La più comune forma di demenza è rappresentata dalla malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease, AD), che è anche la più frequente tra le malattie neurodegenerative. La malattia cerebrovascolare (cerebrovascular disease, CVD) rappresenta la seconda causa più comune di demenza nella popolazione adulta. Studi neuropatologici e di neuroimaging mostrano che in molti casi la demenza può presentare, più propriamente, un'eziologia a genesi mista (sia neurodegenerativa che vascolare), con una particolare prevalenza nei soggetti ultraottogenari; questo, quindi, rende la demenza mista di fatto la forma più comune nella popolazione anziana (2-4).

Ad oggi, non esistono terapie *disease-modifying* per combattere con efficacia le malattie neurodegenerative che conducono a demenza. Tuttavia, l'attendibilità della diagnosi condiziona profondamente le prospettive dello sviluppo di strategie di prevenzione secondaria e terziaria. Secondo i più recenti criteri diagnostici per l'AD, la malattia è caratterizzata da una lunga fase preclinica asintomatica, in cui i sintomi cognitivi sono assenti, seguita

da una fase di deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) che può poi evolvere a franca demenza, la fase finale e più severa (5). Analogamente, sono attualmente in via di sviluppo linee guida per la standardizzazione della classificazione diagnostica all'interno dell'ampio spettro clinico ed eziologico rappresentato dal *vascular cognitive impairment*, cioè il deterioramento cognitivo legato a CVD (6).

Complessivamente, questi nuovi criteri diagnostici hanno l'obiettivo di facilitare la diagnosi precoce negli individui a rischio di sviluppare demenza, e che potrebbero beneficiare di interventi in grado di ritardare o evitare l'insorgenza di disturbi cognitivi severi e disabilitanti.

### Fattori di rischio modificabili

La possibilità di prevenire la demenza è supportata da una grande quantità di studi osservazionali, i quali hanno dimostrato che la demenza, e più nello specifico l'AD (nella sua forma sporadica, cioè non geneticamente determinata), sono patologie multifattoriali ed eterogenee, determinate da diversi fattori di rischio sia genetici che ambientali. Molti di questi fattori sono potenzialmente modificabili e offrono quindi la possibilità di effettuare prevenzione primaria (4). Diversi studi hanno evidenziato che fattori di rischio vascolare quali ipertensione, ipercolesterolemia e obesità nell'età adulta (*midlife*), diabete mellito e malattie cardio- e cerebrovascolari (4) portano ad un aumento del rischio di sviluppare AD e demenza in generale. La crescente attenzione verso le fasi pre-sintomatiche e pauci-sintomatiche delle malattie sottostanti le diverse forme di demenza ha incoraggiato lo sviluppo di strumenti per stimare il rischio di sviluppare demenza,

sotto forma di scale per l'attribuzione di punteggi e l'ottenimento di uno *score* finale. Gli *score* che si basano sui comuni fattori di rischio dell'età adulta potrebbero individuare meglio i soggetti predisposti, che non hanno ancora sviluppato la patologia cerebrale. La maggior parte degli *score* a disposizione è in grado di predire lo sviluppo di demenza entro i successivi 5-10 anni (7). Pochi sono invece quelli disegnati per valutare il rischio di demenza entro i successivi 20 anni, e di questi l'unico utilizzato in trials sulla prevenzione è il *Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) risk score* (Tabella 1). Il rischio di progressione entro 20 anni, sulla base del *CAIDE risk score*, è riportato in Tabella 2. Fissando un cut-off  $\geq 9$ , sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente 0.77 e 0.63; il valore predittivo negativo è di 0,98 (8).

### Ruolo del colesterolo

L'ipercolesterolemia è un fattore di rischio noto per CVD. Esistono inoltre evidenze di un coinvolgimento del colesterolo nei processi neurodegenerativi che sottendono l'AD, in particolare nella formazione delle placche di  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) che caratterizzano la malattia (9). Elevati livelli di colesterolo sono stati messi in correlazione con un'aumentata produzione e deposizione di  $A\beta$  (9). In condizioni fisiologiche, la proteina precursore dell'amiloide (*Amyloid Precursor Protein, APP*) è prodotta in grande quantità dai neuroni e metabolizzata attraverso due vie distinte, una di tipo *amiloidogenico* ed una *non amiloidogenica*. L'enzima  $\beta$ -site APP-cleaving enzyme 1 (BACE 1) è coinvolto nel clivaggio extracellulare di APP e rappresenta una tappa fondamentale nella formazione di peptidi amiloidogenici (10). Studi su modelli animali hanno evidenziato che

Tabella 1 - CAIDE risk score

Fattore di rischio		Score
Età	<47 anni	0
	47-53 anni	3
	>53 anni	4
Scolarità	$\geq 10$ anni	0
	7-9 anni	2
	<7 anni	3
Sesso	F	0
	M	1
Pressione arteriosa	$\leq 140$ mmHg	0
	$> 140$ mmHg	2
BMI	$\leq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0
	$> 30$ kg/m <sup>2</sup>	2
Colesterolo totale	$\leq 6,5$ mmol/l	0
	$> 6,5$ mmol/l	2
Attività motoria	Sì	0
	No	1

Tabella 2 - Rischio di sviluppare demenza entro 20 anni secondo il CAIDE risk score.

CAIDE risk score	Rischio di demenza a 20 anni
0-5	1,0%
6-7	1,9%
8-9	4,2%
10-11	7,4%
12-15	16,4%

un elevato contenuto di colesterolo nei neuroni è associato ad aumentati livelli di BACE1 nell'ippocampo (11). Tra i fattori di rischio genetici per la forma sporadica di AD, un ruolo centrale è svolto dalla presenza dell'allele  $\epsilon 4$  dell'apolipoproteina E (APOE) (10).

In particolare, la presenza di uno o più alleli apoE  $\epsilon 4$  è associata ad ipercolesterolemia e ad un profilo lipidico pro-aterogenico (12). L'ApoE media inoltre il rilascio neuronale di colesterolo nel sistema nervoso centrale; l'allele  $\epsilon 4$  risulta meno efficiente della forma  $\epsilon 3$  nel trasportare il colesterolo cerebrale (13).

### Strategie di prevenzione non farmacologiche

Studi osservazionali hanno evidenziato che i soggetti con un'elevata aderenza ad un profilo dietetico salutare hanno un ridotto rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e AD. La dieta mediterranea è uno dei pattern dietetici più studiati. Le caratteristiche fondamentali includono l'uso di frutta e verdura, grassi insaturi, pesce e prodotti a base di cereali (14). Parallelamente alla dieta, una regolare attività fisica è stata associata ad una riduzione del rischio di declino cognitivo in numerosi studi longitudinali. Tale associazione è stata osservata per l'attività motoria nell'età adulta, ma si osserva un beneficio anche quando l'attività motoria si mantiene o addirittura l'esercizio viene incrementato nell'età avanzata (14). È stato ipotizzato anche un ruolo del training cognitivo in età avanzata quale strumento di prevenzione per lo sviluppo di demenza, ma gli attuali risultati non sono incoraggianti (14).

### Strategie di prevenzione farmacologiche

L'intervento farmacologico sui fattori di rischio modificabili e la sua efficacia nel trattamento della demenza è chiaramente un argomento molto ampio. In questa revisione, l'attenzione viene focalizzata sul rapporto tra trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia e demenza, con particolare riferimento a due classi farmacologiche: le statine e gli inibitori di PCSK9.

#### *Statine*

Le statine sono farmaci che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno inibendo la Idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi.

Nonostante gli evidenti benefici sul rischio cardio- e cerebrovascolare, negli ultimi anni sono state sollevate delle perplessità in merito ai potenziali rischi/benefici in riferimento al deterioramento cognitivo in soggetti anziani che fanno uso di statine. I dati epidemiologici hanno fornito in tal senso evidenze controverse (15), tanto che, nel 2012, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato un possibile ruolo dell'uso di statine addirittura nel favorire lo sviluppo di deterioramento cognitivo (16). Diversi possibili fattori possono aver contribuito a questi risultati eterogenei. In primo luogo, le statine potrebbero mostrare effetti neuroprotettivi limitatamente alle fasi più precoci di malattia (17, 18). In secondo luogo, la durata del trattamento e la dose somministrata potrebbero aver influenzato gli *outcome* (18, 19). Inoltre, è possibile che alcuni medici non prescrivano statine in pazienti con un pre-esistente deterioramento cognitivo per un ipotetico scarso beneficio legato ad una ridotta aspettativa di vita (20, 21). Infine, il genotipo ApoE potrebbe influenzare l'associazione tra l'uso di statine e l'incidenza di demenza: secondo un recente studio, le statine potrebbero avere particolare efficacia in pazienti con AD omozigoti per ApoE  $\epsilon$ 4 (22).

Chu e coll. hanno recentemente pubblicato una review sistematica/meta-analisi sul rapporto tra statine e rischio di demenza (23). Dall'analisi di 16 studi è risultato che i soggetti trattati con statine presentavano una minore probabilità di sviluppare demenza rispetto a coloro che non venivano trattati (rischio ridotto del 15,1%). Analogamente, i partecipanti di 6 studi sottoposti al trattamento con statine avevano una minore probabilità di sviluppare MCI rispetto ai soggetti non trattati (rischio ridotto del 26,3%). Per quanto riguarda più specificamente l'AD, nei 14 studi presi in

considerazione i partecipanti trattati con statine mostravano una minore probabilità di sviluppare la malattia rispetto ai non trattati (rischio ridotto del 28,1%). Sorprendentemente, l'analisi dell'uso di statine sull'insorgenza di demenza vascolare non ha mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo di pazienti trattati e i non, forse a causa dell'esiguo numero di studi disponibili (23).

L'esatto meccanismo con cui le statine esercitano una funzione protettiva nei soggetti adulti non è ancora stato chiarito, ma potrebbe includere diverse vie fisiopatologiche. In primo luogo, evidenze in modelli animali hanno documentato che le statine sono capaci di diminuire i livelli di colesterolo e di ridurre la formazione della  $\beta$ -amiloide (24) e dei grovigli neurofibrillari (25). Un ulteriore meccanismo da prendere in considerazione è il possibile effetto anti-infiammatorio delle statine a livello cerebrale. Le statine riducono infatti la produzione di citochine pro-infiammatorie - quali l'interleuchina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e il tumor necrosis factors-gamma (TNF-gamma) - indotta dalla  $\beta$ -amiloide nell'ipocampo (26). Le statine potrebbero infine esercitare degli effetti indipendenti dal colesterolo (effetti pleiotropici) intervenendo sulla disfunzione endoteliale, la quale gioca un ruolo centrale nell'avvio dei processi infiammatori legati all'aterosclerosi (27).

Ulteriori studi sono necessari per valutare gli effetti delle statine sulla base delle loro caratteristiche chimiche (idrofiliche e lipofiliche), del sesso, dell'etnia e del genotipo APOE dei pazienti.

#### *Inibitori del PCSK9*

La scoperta e la caratterizzazione della proproteina della convertasi subtilisina/kexin tipo 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) ha rivoluzio-

nato le conoscenze relative al metabolismo lipidico e ha permesso la più grande innovazione terapeutica nell'ambito delle dislipidemie dai tempi dell'introduzione delle statine. PCSK9 è un enzima codificato dal gene PCSK9 sul cromosoma 1, espresso principalmente nel fegato, ma anche in molte altre cellule e tessuti. Una volta secreto nel plasma, il PCSK9 lega il recettore delle lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein receptor, LDLR) sulla superficie degli epatociti, incrementando quindi la sua degradazione nel sistema endosoma/lisosoma, prevenendo il suo recupero e determinando una riduzione della clearance del colesterolo LDL (LDL-C).

Recentemente, la FDA e la European Medicines Agency hanno approvato 2 anticorpi monoclonali (*monoclonal antibodies, mAbs*) in grado di inibire il PCSK9: evolocumab e alirocumab. Tali farmaci hanno permesso di ottenere una riduzione dei livelli di LDL-C fino al 60-70% sia in monoterapia che in combinazione con altri trattamenti ipolipemizzanti, determinando un significativo beneficio dal punto di vista cardiovascolare, superiore a quello raggiunto con il solo impiego di statine ed ezetimibe (28, 29).

La possibilità di ottenere livelli molto bassi di LDL-C con gli inibitori di PCSK9 ha sollevato delle perplessità su possibili effetti avversi di tipo neurologico, analogamente a quanto descritto per le statine. Alla base di tali perplessità c'è la consapevolezza che il colesterolo è un componente fondamentale del sistema nervoso, nonché diverse considerazioni sul possibile ruolo del PCSK9 nella neurogenesi (30), nella migrazione neuronale (31) e nell'apoptosi (32). Studi su roditori hanno dimostrato un'aumentata espressione di PCSK9 in specifiche aree del sistema nervoso centrale durante lo sviluppo embrionale (30).

PCSK9 sembra inoltre modulare i livelli di LDLR nelle aree cerebrali che hanno subito un evento ischemico (33). È stato ipotizzato infine anche un ruolo di PCSK9 nella patogenesi dell'AD, dal momento che PCSK9 contribuisce all'eliminazione della forma intermedia, non-acetilata, di BACE1 (34).

Malgrado un suo presunto ruolo nella fisiologia del sistema nervoso, l'assenza del PCSK9 in topi *knockout* o in esseri umani con mutazioni *loss-of-function* del gene PCSK9 non ha evidenziato alcun legame con alterazioni neurologiche, e in particolare, con deficit cognitivi (35, 36).

L'analisi dei dati relativi alla fase 2 e 3 di trial clinici randomizzati sui mAbs ha mostrato una più elevata incidenza di eventi avversi neuro-cognitivi in soggetti trattati con inibitori del PCSK9, sebbene l'incidenza complessiva sia bassa (<1%) e non legata al grado di riduzione dei livelli di LDL-C. E' significativo tuttavia che nei primi trials tali eventi avversi erano per lo più *self-reported*, senza alcuna valutazione cognitiva oggettiva, e nella maggior parte degli studi non veniva riportata alcuna informazione sullo stato cognitivo dei pazienti alla baseline. Ne consegue che la attendibilità di questi risultati sia dubbia e motivo di dibattito (37).

Il trial EBBINGHAUS (Evaluating

PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) è stato il primo trial prospettico specificamente disegnato per rispondere alla domanda se il trattamento con inibitori di PCSK9 avesse un impatto negativo sul profilo cognitivo. Rispetto ai controlli, i pazienti trattati con evolocumab non hanno evidenziato alcuna compromissione ai test cognitivi. Particolarmente interessante è il fatto che non sia stata osservata alcuna compromissione cognitiva nei pazienti che raggiungevano livelli estremamente bassi di LDL-C (38).

## Conclusioni

Il controllo dei fattori di rischio modificabili è di estrema importanza nella prevenzione del deterioramento cognitivo e della demenza. In questo scenario, un ruolo centrale è svolto dal controllo dell'ipercolesterolemia. L'uso di statine non ha evidenziato effetti avversi sulla sfera cognitiva, rivelandosi un efficace strumento di prevenzione. Analogamente, gli attuali dati sull'inibizione del PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali non evidenziano rischi di sviluppare deficit cognitivi. Ulteriori studi sugli effetti a lungo termine contribuiranno ad ampliare le nostre conoscenze in merito.

### RIASSUNTO

Il deterioramento cognitivo è comune tra la popolazione anziana e la demenza rappresenta la principale causa di disabilità. La più comune forma di demenza degenerativa è rappresentata dalla malattia di Alzheimer (AD), mentre la malattia cerebrovascolare è seconda per frequenza. Non è pertanto sorprendente che la prevenzione del deterioramento cognitivo sia considerata una questione di salute pubblica di interesse mondiale. Il deterioramento cognitivo, la demenza e l'AD sono condizioni multifattoriali a cui contribuiscono numerosi fattori di rischio modificabili, inclusi i fattori vascolari e lo stile di vita. Di questi, l'ipercolesterolemia è un fattore ormai noto. Interventi multi-dominio includono la dieta, l'attività fisica e la stimolazione cognitiva. Relativamente ai trattamenti farmacologici, le statine e gli inibitori di PCSK9 sono quelli più promettenti. In questo contesto, sono stati ipotizzati dei possibili effetti avversi di tipo neurologico derivanti dalla riduzione dei livelli di colesterolo, dal momento che esso è un componente fondamentale del sistema nervoso.



Dati epidemiologici hanno supportato una possibile associazione tra l'uso di statine e il rischio di sviluppare demenza, con evidenze controverse. Recentemente, una review sistematica/meta-analisi ha evidenziato che l'uso di statine è associato ad una riduzione significativa del rischio di sviluppare demenza, AD e deterioramento cognitivo lieve. Analogamente, l'uso di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 ha sollevato delle domande in merito a possibili effetti collaterali di tipo neurologico, dal momento che PCSK9 sembra avere un ruolo nella differenziazione, l'apoptosi e la migrazione neuronale. I risultati dal trial EBBINGHAUS hanno escluso la presenza di deterioramento cognitivo nei pazienti trattati con evolocumab rispetto ai controlli. In conclusione, ridurre il colesterolo è di fondamentale importanza nella prevenzione del deterioramento cognitivo. In merito ai trattamenti farmacologici, ulteriori dati sugli effetti a lungo termine sono necessari per ampliare il panorama delle nostre conoscenze.

**Parole chiave:** Colesterolo, demenza, malattia di Alzheimer, statine, inibitori di PCSK9.

## Bibliografia

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact Of Dementia. ADI. 2015.
2. Jellinger, K. A. & Attems, J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 421-33.
3. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2004; 62: 1148-55.
4. Solomon A. et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J. Intern. Med.* 2014; 275: 229-50.
5. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 535-62.
6. Skrobot O. A. et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 280-92.
7. Solomon A, Soininen H. Dementia: risk prediction models in dementia prevention. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 375-7.
8. Kivipelto M, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 735-41.
9. Burns M, Duff K. Cholesterol in Alzheimer's disease and taupathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 977: 367-75.
10. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006; 29: 387-403.
11. Ghribi O, Larsen B, Schrag M, Herman MM. High cholesterol content in neurons increases BACE, b-amyloid, and phosphorylated tau levels in rabbit hippocampus. *Exp Neurol.* 2006; 200: 460-7.
12. de Chaves EP, Narayanaswami V. Apolipoprotein E and cholesterol in aging and disease in the brain. *Future Lipidol.* 2008; 3: 505-30.
13. Rapp A, Gmeiner B, Hüttlinger M. Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. *Biochimie.* 2006; 88: 473-83.
14. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14: 653-66.
15. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly the cardiovascular health study. *Neurology.* 2005; 65: 1388-94.
16. Available at: FDA. 2012. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
17. Li G, et al. Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1311-7.
18. Rockwood K, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002; 59: 223-7.
19. Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 1852-6.
20. Brauner DJ, Muir JC, Sachs G. A. Treating non dementia illnesses in patients with dementia. *JAMA.* 2000; 283: 3230-5.
21. Glynn RJ, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R Avorn, J. Selective prescribing led to overestimation of the benefits of lipid lowering drugs. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59: 819-28.
22. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9: 10.
23. Chu CS, et al. Use of statins and the risk of de-

- mentia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 11; 8: 5804.
24. Refolo LM, et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001; 8: 890-9.
  25. Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2009; 283: 230-4.
  26. Zhang YY, Fan YC, Wang M, Wang D, Li X. H. Atorvastatin attenuates the production of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in the hippocampus of an amyloid beta 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 103-10.
  27. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017; 120: 229-43.
  28. Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 inhibition: discovery, current evidence, and potential effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015; 29: 295-308.
  29. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the national lipid association. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 880-90.
  30. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 928-33.
  31. Sharaf A, Bock HH, Spittau B, Bouche E, Kriegstein K. ApoER2 and VLDLr are required for mediating reelin signalling pathway for normal migration and positioning of mesencephalic dopaminergic neurons. *PLoS One.* 2013; 8: e71091.
  32. Bingham B, Shen R, Kotnis S, et al. Proapoptotic effects of NARC 1 (5 PCSK9), the gene encoding a novel serine proteinase. *Cytometry A.* 2006; 69: 1123-31.
  33. Rousselet E, Marcinkiewicz J, Kriz J, et al. PCSK9 reduces the protein levels of the LDL receptor in mouse brain during development and after ischemic stroke. *J Lipid Res.* 2011; 52: 1383-91.
  34. Jonas MC, Costantini C, Puglielli L. PCSK9 is required for the disposal of non-acetylated intermediates of the nascent membrane protein BACE1. *EMBO Rep.* 2008; 9: 916-22.
  35. Postmus I, Trompet S, de Craen AJM, et al. PCSK9 SNP rs11591147 is associated with low cholesterol levels but not with cognitive performance or non cardiovascular clinical events in an elderly population. *J Lipid Res.* 2013; 54: 561-6.
  36. Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 variants, LDL cholesterol, and neurocognitive impairment: the REasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Circulation.* 2018; 137: 1260-9.
  37. Mannarino MR, et al. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1123-32.
  38. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al, EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017; 377: 633-43.