

**EL AZÚCAR QUE HIZO TEMBLAR A LOS
GUARDIANES DE LA CASA. UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**



Titulació: Grado en Medicina. Facultat de Ciències de la Salut.

Curso académico 2021-2022.

Autor: Iván Álvarez Bardón.

Tutor: Francisco Ros Bernal.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: EL AZÚCAR QUE HIZO TEMBLAR A LOS GUARDIANES DE LA CASA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

ALUMNO/A: Iván Álvarez Bardón.

DNI: 44438142A.

PROFESOR/A TUTOR/A: Francisco Ros Bernal.

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

Glosario de abreviaturas	1
Resumen, abstract y extended summary	3
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. La unidad neurovascular	7
1.2. Neurodegeneración y patología cardiovascular	12
1.3. Estado actual del conocimiento y direcciones futuras	16
1.4. Objetivos	16
2. Métodos	17
2.1. Criterios de inclusión y exclusión	17
2.2. Búsqueda	20
2.3. Extracción de datos	23
2.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	23
2.5. Riesgo de sesgos	25
3. RESULTADOS	25
3.1. Selección de artículos	25
3.2. Tablas de extracción de datos	26
3.3. Valoración de sesgos y calidad de la evidencia	26
3.4. Características principales de los estudios incluidos	27
4. DISCUSIÓN	41
4.1. Limitaciones de la revisión	50
5. CONCLUSIONES	51
6. BIBLIOGRAFÍA	53
7. ANEXOS	69

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

20-HETE: Ácido 20-hidroxieicosatetraenoico.

ADA: Asociación Americana de la Diabetes.

APOE4: Apolipoproteína E 4.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosín trifosfato.

A β : Proteína beta-amiloide.

BHE: Barrera hematoencefálica.

CMLV: Células musculares lisas vasculares/del tejido vascular.

DM: Diabetes mellitus.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EH: Enfermedad de Huntington.

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica.

ELAM: E-selectina 1.

EP: Enfermedad de Parkinson.

FAS-L: Ligando de FAS.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.*

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada.

HTA: Hipertensión.

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1.

JNC 7: Séptimo informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LRP1: Lipoproteína de baja densidad de receptor-1 (*Low density lipoprotein receptor-related protein 1*).

MDS-PD: *Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*.

NIA-AA: *National Institute on Aging y Alzheimer's Association*.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Newcastle-Ottawa Scale.

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (de la sociedad española de Medicina de Familia y Comunitaria).

PDGFB: Subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PGE2: Prostaglandina E2.

PPA: Proteína precursora amiloidea.

RAGE: Receptor para productos finales de glicación avanzada.

RoB 2 tool: Herramienta *Risk of Bias 2* (de la *Cochrane Collaboration*).

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

SNC: Sistema nervioso central.

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TA: Tensión arterial.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

UNV: Unidad neurovascular.

VCAM-1: Molécula de adhesión de célula vascular 1.

VIM: Variabilidad independiente de la media.

RESUMEN:

Introducción: Las descripciones de cambios vasculares a nivel cerebral en las enfermedades neurodegenerativas han dado pie a la hipótesis neurovascular, que teoriza una posible influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la etiopatogenia de estas enfermedades.

Objetivos: Determinar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, así como dilucidar si el tratamiento de dichos factores de riesgo consigue ralentizar su avance.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Scopus y PubMed que posteriormente fue cribada de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión previamente especificados. Para evaluar la calidad de la evidencia se emplearon los niveles de evidencia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, y para valorar los sesgos la Newcastle-Ottawa Scale y la RoB 2 tool.

Resultados: Se incluyeron 24 estudios (20 de cohortes, 3 de casos y controles y un ensayo clínico) con un tamaño muestral variable entre 83 y 2,6 millones de participantes. Tres reportaron asociaciones inversas del Parkinson con la actividad física, tres con el consumo de café y cuatro con el tabaco. Cuatro encontraron relaciones positivas entre IMC y Alzheimer, y tres efectos beneficiosos de fármacos en la reducción del riesgo de estas enfermedades.

Conclusiones: La obesidad y la salud metabólica asocian menor riesgo de Alzheimer, y el tabaco, el ejercicio físico y el consumo de té y café protegen contra el Parkinson. Los ARA-II (y su combinación con ciertas estatinas), la metformina y los iDPP-4 reducen el riesgo de Alzheimer.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipertensión, obesidad, actividad física, tabaquismo.

ABSTRACT:

Introduction: The description of cerebral vascular changes in neurodegenerative diseases has generated the neurovascular hypothesis, that suggests that cardiovascular risk factors may take part in neurovascular diseases' aetiology.

Objectives: To assess the influence that cardiovascular risk factors have in the onset and progression of Alzheimer's disease and Parkinson's disease and to determine if the treatment of those risk factors slows down their progression.

Methods: A bibliographic search was performed on Scopus and PubMed. Afterwards, the results of that process were revised and the articles that did not fit the pre-specified inclusion/exclusion criteria were discarded. The evidence levels of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network were used in order to assess the quality of the evidence, and the Newcastle-Ottawa Scale and the RoB 2 tool in order to assess the risk of bias.

Results: 24 publications were included in this systematic review (20 cohort studies, 3 case-control studies and one controlled clinical trial) with a number of participants ranging between 83 and 2,6 million people. Three publications showed reverse associations between Parkinson's disease and physical activity, another three with coffee consumption and four more with smoking. Four publications showed positive associations between BMI and Alzheimer's disease, and another three beneficial effects of medication on the reduction of these diseases' risk.

Conclusions: Obesity and metabolic health are associated with less Alzheimer's disease risk, and smoking, physical activity and tea and coffee consumption are protective against Parkinson's disease. ARBs (and their combination with certain statins), metformin and DPP-4 inhibitors reduce the risk of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, hypertension, obesity, physical activity, smoking.

EXTENDED SUMMARY:

Introduction: Recent investigations at microvascular level have shown changes in the blood brain barrier, cerebral blood flow and in a variety of components of the neurovascular unit in neurodegenerative diseases. These findings gave birth to the so-called neurovascular hypothesis, a theory that suggests that cardiovascular risk factors may take part in neurodegenerative diseases' aetiology. Despite attracting the interest of the scientific community, studies aimed to investigate this theory have come up with contradictory results. Given the fact that neurodegenerative diseases are a world-wide major cause of impairment and suffering among patients and their families, and that there is no effective treatment or preventive intervention for them, it seems obvious that we need to keep investigating.

Objectives: We conducted this systematic review in order to assess the influence that cardiovascular risk factors have in the onset and progression of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. As a secondary objective, we also wanted to check whether the treatment of those cardiovascular risk factors slows down the progression of these diseases or not.

Methods: A bibliographic search was performed on Scopus and PubMed using two blocks of terms: the first one (cardiovascular risk factors) included hypertension, prehypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, glucose intolerance, sedentary behaviour, smoking, alcohol drinking, obesity, overweight and heart disease risk factors; and the second one (neurodegenerative diseases) included Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The results of that search were imported to Mendeley, a reference manager, in order to check for duplicates and revise the publications manually. Those that did not fit the following pre-specified inclusion criteria were discarded: studies carried out in human adults, written in Spanish or English, observational studies with a follow-up period (also clinical trials for the secondary objective), studies that do not include patients with previous strokes or that make a good differentiation between them and the other patients, and studies published in 2018 or after that year. Once the final selection of publications was ready, the quality of evidence was assessed according to the evidence levels and grades of recommendation of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The risk of bias was assessed with the Newcastle-Ottawa Scale (for cohort and case-

control studies) and the RoB 2 tool of the Cochrane Collaboration (for controlled clinical trials).

Results: The final search before the applying any inclusion criteria obtained 5.262 results. After the whole process of revision, 24 articles were included in this systematic review. 20 of them were cohort studies, 3 were case-control studies and one was a controlled clinical trial. The studies took place in a variety of places, including North America, United Kingdom, China, South Korea, Taiwan, Sweden, Italy and other locations along Europe; and were heterogeneous regarding to the quantity of people enrolled in them, ranging between 83 and 2,6 million people. Eight publications studied the implications of blood pressure on the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease, five studied the effects of obesity, three assessed the implications of diabetes mellitus, two investigated the effects of physical activity and one evaluated tobacco smoking relationships, while five publications studied too many factors to include them in any of those groups. Three studies showed a reverse relationship between Parkinson's disease and physical activity, another three with coffee and tea consumption, and four more with smoking. Four publications showed positive associations between BMI and Alzheimer's disease, and another three beneficial effects of medication on the risk of developing these diseases. Specifically, antihypertensive medications with effects on the modulation of the renin-angiotensin system (specially ARBs) and their combination with certain statins (rosuvastatin and pravastatin), as well as treatment with metformin and DPP-4 inhibitors reached statistically significant relationships with a reduction on the risk of Alzheimer's disease.

Conclusions: Obesity and metabolic health are associated with a reduction on the risk of developing Alzheimer's disease, and also with a slower cognitive decline during the disease, while important weight losses were associated with a higher risk. Smoking and physical activity are protective factors against Parkinson's disease, and high coffee and tea consumption reduce the mortality and the risk of cognitive decline in these patients. Participating in competitive sports was associated with a reduction in all-cause mortality and less risk of cognitive decline in patients diagnosed with the disease. ARBs (and ACEIs, to a lesser extent) and their combination with rosuvastatin and pravastatin lowered the risk of developing Alzheimer's disease. Metformin seems to protect against Alzheimer's disease onset in cognitively normal individuals, while DPP-4 inhibitors slow down cognitive impairment in patients already diagnosed with Alzheimer's disease.

1. INTRODUCCIÓN

A medida que la medicina y la tecnología avanzan, la esperanza de vida también se incrementa y las poblaciones envejecen. A principios del siglo XX, la esperanza de vida al nacimiento en la mayoría de los que hoy denominamos países desarrollados oscilaba entre los 45 y 50 años (1). Hoy en día, esa cifra prácticamente se ha duplicado (2), y se estima que el 96% de los nacidos en estos países vivirá hasta los 50 años o más (1,3). Como consecuencia de estos cambios, las enfermedades neurodegenerativas han ido progresivamente cobrando importancia hasta convertirse en la primera causa de discapacidad a nivel mundial (4) (generando dependencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, disminución de la autonomía y, en definitiva, pérdida de calidad de vida (5)) y una de las causas de mortalidad más notables (4,6). Asimismo, tienen importantes repercusiones socioeconómicas al producir incapacidad laboral y grandes gastos destinados a la atención sociosanitaria de los afectados (5).

El concepto de enfermedades neurodegenerativas abarca un amplio abanico de patologías, cifrado por algunas fuentes en más de 600 (5,7), cuyo punto en común es la disfunción progresiva del sistema nervioso central (SNC). A pesar de la investigación exhaustiva realizada sobre el tema en las últimas décadas, los mecanismos biológico-ambientales que contribuyen a la aparición de estas enfermedades siguen siendo, en su mayoría, desconocidos (2). Como consecuencia, la búsqueda de una terapia que consiga evitar o detener la neurodegeneración y los cambios neuropatológicos que acompañan a estas entidades ha sido hasta la fecha infructuosa, considerándose la mayoría de estas patologías incurables y existiendo únicamente tratamientos con finalidad paliativa o sintomática (2,4,5,8).

1.1. LA UNIDAD NEUROVASCULAR

El conjunto de células que participa de forma coordinada en los mecanismos homeostáticos que permiten mantener el microambiente cerebral recibe el nombre de unidad neurovascular (UNV). Células endoteliales (que constituyen la barrera hematoencefálica), células murales de los vasos sanguíneos (pericitos y células musculares lisas vasculares (CMLV)), células gliales (principalmente astrocitos) y neuronas forman un intrincado sistema que relaciona el parénquima cerebral con la vasculatura que lo irriga (4,9) (Figura 1).

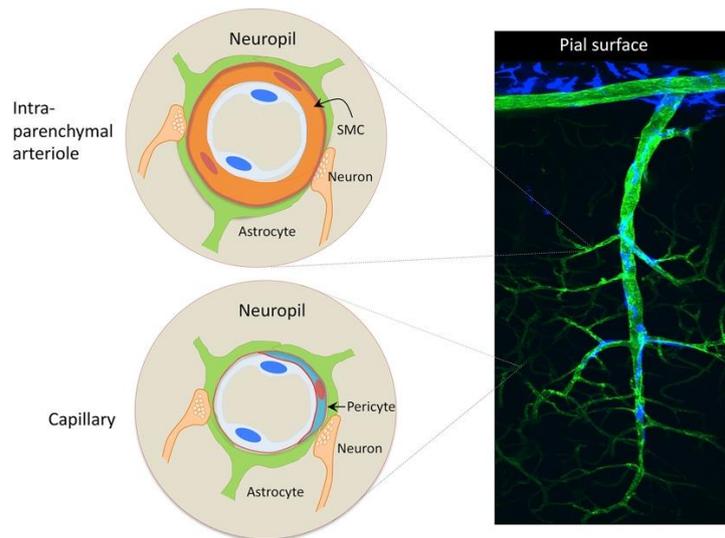


Figura 1. Asociaciones neurovasculares a través del árbol cerebrovascular. Se muestran la relación entre las unidades vasculares y nerviosas. Extraído de Iadecola et al. (10)

1.1.1. Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BHE), compuesta por una monocapa de células endoteliales unidas entre sí a través de comunicaciones de tipo “*tight junction*” y “*adherens junction*” (4,8,9,11), se encuentra presente en todos los niveles del árbol vascular cerebral (9), separando la sangre del parénquima cerebral y los fluidos extracelulares del cerebro. Esta estructura permite, por un lado, la entrada de nutrientes esenciales procedentes de la circulación, y por otro, impide el paso de sustancias tóxicas y patógenos al SNC (4,8,9). Para llevar a cabo esta función, la BHE cuenta con un amplio abanico de transportadores de superficie altamente especializados (8,11). Entre ellos, son de especial interés para el tema que nos ocupa el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE, *receptor for advanced glycation endproducts*), la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 (LRP1, *low density lipoprotein receptor-related protein 1*) y la glicoproteína P. El primero de ellos transporta amiloide β ($A\beta$) circulante hacia el SNC (12), mientras que los dos últimos se encargan de evacuar el $A\beta$ intracerebral (habitualmente producido por la actividad sináptica (13)) en dirección al torrente sanguíneo (14). Las células que rodean al endotelio también ejercen un papel relevante en la función de la BHE, actuando como reguladores de la misma y contribuyendo a mantener su integridad. Entre ellas pueden destacarse los astrocitos, que cubren casi al

completo la vasculatura con sus prolongaciones; y sobre todo los pericitos, cuya densidad aumenta a nivel cerebral hasta el punto de contactar prácticamente con cada célula endotelial (4,8).

1.1.2. Flujo sanguíneo cerebral

La UNV se ocupa también de regular el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en respuesta a la estimulación neuronal, dando lugar a un fenómeno denominado acoplamiento neurovascular o hiperemia funcional, cuyo objetivo parece ser tanto proporcionar sustrato energético al parénquima como retirar los metabolitos derivados de la actividad cerebral (8,9,15). Esta función depende de las acciones de neuronas, astrocitos, pericitos, CMLV y células endoteliales, y está mediada por diversas sustancias que inducen vasoconstricción (ATP, 20-HETE...), reduciendo el FSC; y vasodilatación (adenosina, ácido araquidónico, PGE2, NO...), aumentándolo; así como por otros estímulos de naturaleza mecánica y celular (4,14) (Figura 2). De esta manera, la UNV es capaz de mantener un FSC estable a pesar de los cambios de presión arterial asociados a las actividades de la vida diaria, permitiendo un aporte suficiente para garantizar el buen funcionamiento del SNC y protegiéndolo de fluctuaciones potencialmente dañinas (4,16).

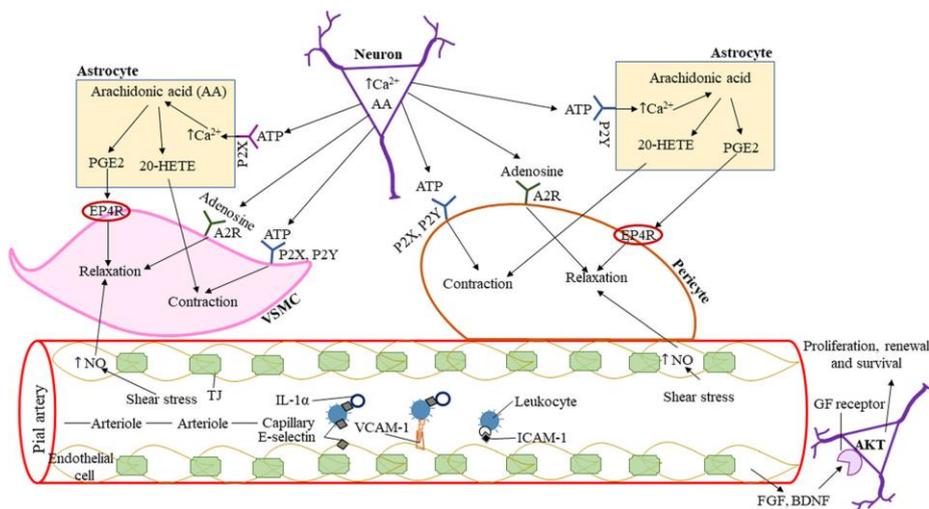


Figura 2. Mecanismos celulares responsables de la regulación del FSC. Se muestran las células y mediadores químicos implicados. Extraído de Ahmad et al. (4)

1.1.3. Inmunidad y hemostasia

También es competencia de la UNV la regulación del paso de células inmunes sistémicas al SNC a través de la BHE. Las células endoteliales, a través de moléculas de adhesión presentes en su superficie (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), son capaces de reconocer ciertas moléculas en las células inmunes circulantes, facilitando la adhesión de las mismas y su paso por vía paracelular hacia el interior del SNC (4,17), proceso en el que también intervienen quimiocinas y citocinas secretadas al espacio perivascular por células gliales (astrocitos y microglía), células endoteliales, macrófagos perivasculares y pericitos (4,18). Por otro lado, los astrocitos perivasculares expresan FAS-L, que protege al tejido del daño inmunomediado e induce la apoptosis de linfocitos T activados que tratan de penetrar en el SNC (4).

La UNV también desempeña un papel en el mantenimiento del equilibrio hemostático. Por un lado, el colágeno y el factor tisular de la pared vascular ejercen efectos protrombóticos, evitando posibles hemorragias; y por otro, los factores antitrombóticos producidos por el endotelio (tales como activadores del plasminógeno, CD39, NO, prostaciclina...) impiden que la luz vascular se obstruya (19). Además, se piensa que el endotelio podría estar implicado en la eliminación de coágulos intravasculares a nivel microvascular (20).

1.1.4. El sistema glinfático

Una de las líneas de investigación que más interés está despertando en los últimos tiempos con relación a la UNV es el sistema glinfático (4). Hasta la reciente descripción de este sistema se consideraba que el SNC era la única estructura del organismo que no contaba con sistema linfático, y que los detritos de su espacio intersticial se eliminaban por difusión pasiva al líquido cefalorraquídeo (LCR). En 2012, Maiken Nedergaard y su equipo demostraron que una proporción importante del LCR se introduce y circula a través de los llamados espacios paravasculares de las arterias perforantes (continuándose a nivel de arteriolas y capilares), localizados entre la pared arterial (y por tanto la BHE) y el espacio intersticial (cuya pared la conforman los pies de los astrocitos) (Figura 3). También comprobaron que las moléculas de pequeño tamaño pasaban con rapidez del espacio paravascular arterial al espacio intersticial, y que un tiempo después volvían al LCR a través de los espacios paravasculares perivenosos (21). En cambio, el movimiento

de moléculas de mayor peso (como A β (22,23)) dependía de un transporte activo astrocitario mediado por los canales de acuaporina-4 (CA4) presentes en los pies de estas células (4,21). La actividad evacuadora de detritos del sistema glinfático depende de diversos factores, viéndose potenciada durante el sueño (24) (sobre todo de ondas lentas (25)) y en posición de decúbito lateral. Por su parte, tanto el decúbito supino (21), como la vigilia (26), las temperaturas elevadas y el sedentarismo disminuyen dicha actividad. En este sentido, la edad avanzada y el insomnio son los factores que mayor pérdida de actividad del sistema glinfático provocan (27).

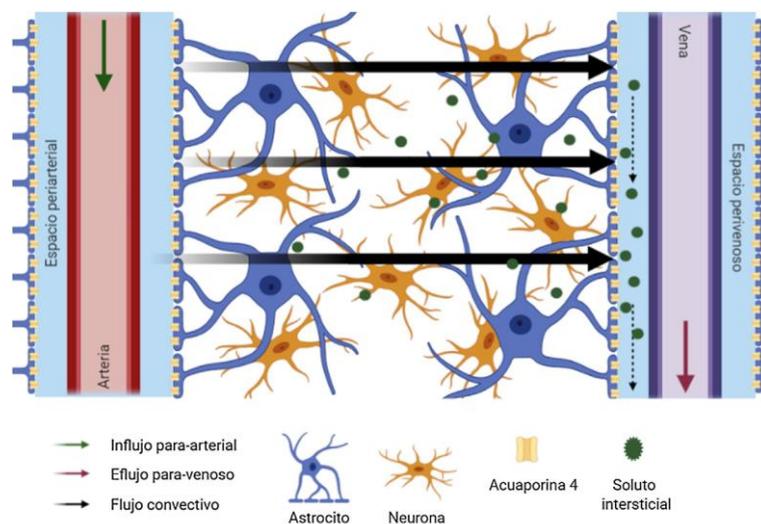


Figura 3. Funcionamiento del sistema glinfático. El LCR que fluye por el espacio periarterial entra al parénquima y se mezcla con el líquido del espacio intersticial, del que evacúa los productos de deshecho hacia el espacio perivenoso. Extraído de Toriello et al., 2021 (20).

1.1.5. Funciones celulares específicas

Los pericitos constituyen un tipo celular de especial relevancia en la UNV. Entre sus funciones están la regulación del FSC, del paso de células inmunes hacia dentro y fuera del SNC y del transporte de fluidos a través del endotelio de la BHE. Así, los pericitos son necesarios en la formación y correcto funcionamiento de la BHE, pues mantienen su integridad y controlan su permeabilidad (4,8). Parecen constituir un componente ubicuo y necesario en la pared de la microvasculatura (8). También se encuentran implicados en procesos de angiogénesis y exhiben algunas propiedades similares a las de las células madre (28). Asimismo, algunos estudios sugieren que juegan un papel relevante en el desarrollo del sistema glinfático a través de rutas de señalización que implican a la subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB) (29) (expresado

por estas células (30)). A su vez, los astrocitos participan en la regulación del CSF a través de la liberación de sustancias vasoactivas (4), así como en el control de la permeabilidad cerebral al agua, ya que los ya mencionados CA4 se encuentran en sus pies (31).

La interrelación entre el sistema vascular y el SNC es tal que el desarrollo y supervivencia de las células que componen ambos dependen de interacciones tróficas recíprocas entre ellos (14). Mientras que las células endoteliales llevan a cabo procesos esenciales para el bienestar del tejido cerebral (32), las células gliales y las neuronas secretan factores de crecimiento necesarios para las células vasculares. Así pues, para que exista un correcto funcionamiento de la UNV es necesario que todos sus componentes celulares se encuentren sanos (14).

1.2. NEURODEGENERACIÓN Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Tradicionalmente se consideraba que la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular constituían entidades con mecanismos patogénicos diferentes y separados. Hoy en día sabemos que una gran proporción de pacientes diagnosticados de demencia sufren en realidad una enfermedad mixta, ocasionada tanto por patología vascular como por EA (14) (en más del 40% de sujetos de edad avanzada diagnosticados de demencia se aprecian placas de sustancia amiloide y ovillos neurofibrilares junto con patología vascular (33)). Además, la expresión exacerbada de la demencia en los casos en los que ambas patologías están presentes sugiere la existencia de interacciones recíprocas entre isquemia y neurodegeneración (14). Esas sospechas se ven respaldadas por otros estudios que han concluido que ambas patologías comparten los mismos factores de riesgo (34).

1.2.1. La hipótesis neurovascular

Los efectos del A β y de los factores de riesgo cerebrovascular sobre la UNV dejan entrever un posible vínculo patogénico entre isquemia y neurodegeneración (35). La isquemia podría aumentar el depósito de A β al reducir su aclaramiento vascular, además de promover su síntesis a partir de proteína precursora amiloidea (PPA) (estimulando la expresión y actividad de la β -secretasa). En consecuencia, podría facilitar la aparición de placas de amiloide y angiopatía amiloide (AA) (14). De hecho, en los pacientes con

deterioro cognitivo de origen vascular se observan niveles cerebrales de A β elevados y placas de amiloide (36).

Por otro lado, asociados tanto con la EA como con la AA, se generaría la aparición de eventos cerebrovasculares, pues el depósito de A β que se produce en las arteriolas corticales debilita su pared, aumentando la probabilidad de que aparezcan hemorragias lobares (37). Además, el A β actúa como un potente vasoconstrictor (38) y altera los mecanismos reguladores de la circulación cerebral. De hecho, se ha descrito la existencia de CMLV con fenotipo hipercontráctil en el cerebro de los pacientes diagnosticados de EA (39), lo que contribuye a disminuir el FSC basal y la reactividad vascular (31) (hallazgos en consonancia con los resultados reportados por otros estudios, en los que se evidencia una reducción del FSC y una atenuación del fenómeno de hiperemia funcional en estos pacientes (14)).

Por tanto, cada vez es más aceptado el hecho de que las enfermedades neurodegenerativas cursan con disfunción vascular, pues la evidencia que respalda dicha afirmación no hace sino aumentar (4).

1.2.1.1. Enfermedad de Alzheimer

En relación a la EA, se ha sugerido que los cambios vasculares son un evento que acontece de forma precoz en la enfermedad, contribuyendo a la aparición del deterioro cognitivo (40). Además, los pericitos se encuentran desordenados y presentan disfunción mitocondrial, vesículas pinocíticas y acumulación de material osmófilo, lo que podría alterar la función de la BHE (4). De hecho, algunos estudios preclínicos han relacionado el déficit de pericitos con la pérdida temprana de neuronas y la aparición de taupatías, así como con el acúmulo de A β (41). Otros estudios, realizados en ratones con sobreexpresión de PPA, muestran defectos en la respuesta vasodilatadora a nivel cerebral (42). También se ha descrito una sobreexpresión de RAGE en las neuronas y células endoteliales de modelos murinos de EA, lo que provoca toxicidad por A β y colabora en las rutas patogénicas mediadas por A β ; así como una afinidad disminuida por LRP1 (que se traduce en una menor eliminación de A β del cerebro y LCR), que además es inhibida por la célebre APOE4 (4). LRP1 también tiene una forma soluble (encargada de evacuar A β del plasma), que en la EA se encuentra alterada debido a cambios oxidativos que impiden su unión con el A β (por lo que las concentraciones de la misma en el suero

ascienden, pudiendo reingresar al SNC) (43). Asimismo, se han observado alteraciones de la polaridad de los CA4 en los pies astrocitarios de los pacientes con EA (4) (lo cual implica un malfuncionamiento del sistema glinfático), al igual que una menor evacuación de A β del parénquima cerebral en modelos murinos defectivos en CA4 en comparación con los controles (22). Los niveles séricos reducidos de ciertos factores de crecimiento (VEGF y TGF- β) también parecen estar implicados en la aparición de deterioro cognitivo en la enfermedad (44). Otras alteraciones vasculares encontradas en la EA incluyen una cantidad deficitaria de GLUT1 en la microvasculatura y alteraciones de la BHE (lo que induce condiciones de hipoxia en el parénquima) (4). El exceso de A β ocasiona un depósito a nivel de los vasos (causando malfuncionamiento de la UNV y vasoconstricción), además de interactuar con CD36 para producir estrés oxidativo y disfunción neurovascular (28) (Figura 4).

Por tanto, la disfunción vascular parece desempeñar un papel fundamental en la EA. De hecho, estudios de imagen cerebral en humanos y modelos animales sugieren que la disfunción cerebrovascular puede preceder al deterioro cognitivo y a la aparición de cambios neurodegenerativos.

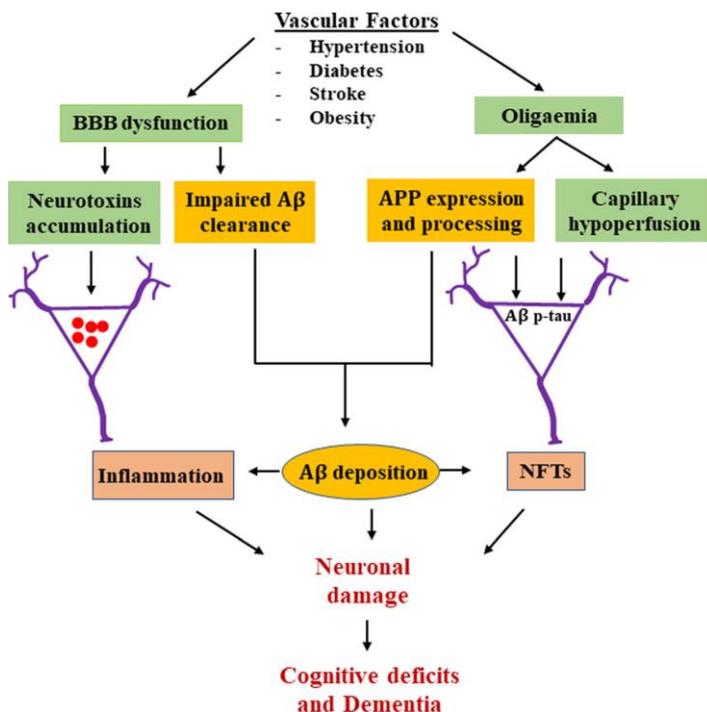


Figura 4. Hipótesis neurovascular.

En la imagen se ilustra, de manera esquemática, cómo los factores de riesgo vascular podrían causar las alteraciones observadas en la EA a través de vías independientes (verde) y dependientes (amarillo) de A β . Ambas conducirían a la aparición de inflamación, ovillos neurofibrilares, daño neuronal y deterioro cognitivo y demencia. BBB: barrera hematoencefálica, APP: Proteína precursora amiloide, NFTs: ovillos neurofibrilares. Extraído de la referencia Ahmad et al., 2020 (4).

1.2.1.2. *Otras enfermedades neurodegenerativas*

A pesar de que la EA, por su prevalencia y repercusión, se trate de la enfermedad neurodegenerativa más estudiada, también existen indicios que apoyan la hipótesis neurovascular en otras patologías, como la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la enfermedad de Huntington (EH).

Se ha descrito la existencia de alteraciones vasculares y disfunción de la BHE en la EP, con la consiguiente extravasación de hematíes, acúmulo de proteínas derivadas de la sangre en el cuerpo estriado (45), adelgazamiento de la capa de células endoteliales de los capilares sanguíneos y extravasación de IgG a nivel de los núcleos subtalámicos (46). También se ha evidenciado una disrupción de la BHE en modelos murinos de EP, la cual podría contribuir a la pérdida de neuronas dopaminérgicas observada en la enfermedad (47). De hecho, la disfunción de la BHE inactiva el transporte facilitado de dopamina hacia el interior del cerebro (con la consiguiente pérdida de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia nigra y el cuerpo estriado (48)), y altera la capacidad de la glicoproteína P de las células endoteliales de evacuar toxinas del SNC (hallazgo respaldado por otros estudios llevados a cabo en pacientes con EP (49)). Otros hallazgos sugestivos de la contribución vascular a la etiopatogenia de la EP incluyen la disminución del FSC, aumento del tiempo de tránsito arterial y alteraciones de la perfusión (4), así como la disminución del número de vasos presentes en la *pars compacta* de la sustancia nigra y el engrosamiento de su lecho vascular (50). Los pericitos y los CA4 han sido, asimismo, implicados en la etiopatogenia de la EP (51,52).

En cuanto a la ELA, se han descrito alteraciones de la barrera hematoencefálica que conducen a la extravasación de proteínas plasmáticas, reducción de las *tight junctions* (53) y lesión de los pericitos (54) y de las células endoteliales (4). Curiosamente, el daño endotelial y la deficiencia de *tight junctions* se evidenciaron de forma previa a la degeneración de neuronas motoras, pudiendo constituir un posible mecanismo etiopatogénico de la enfermedad (4).

En la EH también se ha descrito disfunción de la BHE y malfuncionamiento de la UNV, así como alteraciones del FSC (4). Se ha observado además la existencia de vasos de fenotipo alterado (menor diámetro y mayor densidad) en modelos murinos de la enfermedad (55). Los hallazgos de otros estudios incluyen el depósito de proteína huntingtina en componentes de la UNV y la expresión reducida de proteínas *tight junction*

(56), anomalías funcionales y anatómicas de los vasos cerebrales de pequeño calibre (57) y niveles alterados de ciertos factores tróficos (4).

1.3. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y DIRECCIONES FUTURAS

Parece seguro afirmar que existe una relación recíproca entre la enfermedad vascular y las patologías neurodegenerativas (8,9,14,58,59). Si existe causalidad o no es un tema más controvertido, aunque los hallazgos recientes parecen indicar que las alteraciones vasculares contribuyen a la fisiopatología de estas enfermedades (4,9). Los estudios que tratan de evaluar la relación entre factores de riesgo cardiovascular clásicos y enfermedades neurodegenerativas reportan resultados dispares y en algunos casos contradictorios, y la conclusión general es que se necesita una mayor evidencia científica. Mientras algunos concluyen que los factores de riesgo cardiovascular por separado (aunque sí de forma combinada) no parecen estar asociados a un mayor riesgo de enfermedad (60), otros sí encuentran relaciones estadísticamente significativas, algunas de ellas realmente sorprendentes (61–65), aunque dependientes en algunos casos de otras variables como la edad (encontrando incluso relaciones inversas para otros grupos etarios) (63–65).

Dada la disparidad de resultados, la presencia de sesgos en muchos de los estudios, la heterogeneidad en la definición de los factores de riesgo vascular, el incesante avance de la ciencia y el conocimiento y, sobre todo, la envergadura del problema y la potencial repercusión en términos de calidad de vida de una solución al mismo, se hace patente la necesidad de seguir investigando.

1.4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es determinar la implicación de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y prehipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y prediabetes, sedentarismo, tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, obesidad y sobrepeso) en la aparición y progresión de la EA y la EP en individuos mayores de 18 años.

El objetivo secundario (en caso de que la relación estudiada se demuestre) es determinar si el tratamiento de dichos factores de riesgo cardiovascular en individuos adultos puede ralentizar el avance de EA y EP.

2. MÉTODOS

Las preguntas de investigación se elaboraron siguiendo el método PICO, recomendado en guías de referencia en la elaboración de revisiones sistemáticas tales como la declaración PRISMA 2020 (66).

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Se tendrán en cuenta solamente estudios llevados a cabo en población adulta (edad ≥ 18 años), ya que los criterios definitorios para algunos factores de riesgo cardiovascular por debajo de esa edad son inválidos o diferentes (por ejemplo, en el caso de la hipertensión (67)). Esto excluye también los estudios realizados en animales.
- Se incluirán estudios disponibles en español y en inglés.
- Se incluirán solamente estudios observacionales (y ensayos clínicos en el caso del segundo objetivo) en los que se lleve a cabo un seguimiento, puesto que el objetivo del trabajo es estudiar una posible relación de causalidad entre los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades neurodegenerativas y/o su evolución, para lo cual es imprescindible la existencia de una secuencia temporal.
- Se incluirán estudios que recojan datos acerca de factores de riesgo cardiovascular de evidencia probada (68) definidos según los criterios empleados por la OMS y por asociaciones de cardiología de importancia nacional e internacional (Asociación Española de Cardiología, *American Heart Association...*):
 - Hipertensión (HTA): aunque definida clásicamente como unas cifras tensionales superiores a 140/90 mmHg (objetivadas en dos determinaciones diferentes en días diferentes) (69), el informe JNC 7 elaboró una nueva clasificación de HTA en 2003, acuñando el término de “prehipertensión” para los valores comprendidos entre 120/80 y 139/89 mmHg, que, como se había comprobado, también aumentaban el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (67). En el presente estudio se tendrá en cuenta esa actualización.
 - Hipercolesterolemia: en la actualización de 2020 del PAPPs se define como un nivel de colesterol total superior a 200 mg/dL (70), aunque la guía de la ESC/EAS considera ideal un nivel de colesterol total inferior a 155 mg/dL

(71). En esta revisión se considerarán ambos criterios. Los niveles de LDL objetivo dependen del riesgo cardiovascular global (medido con las tablas SCORE), siendo < 70 mg/dL en el riesgo alto, < 100 mg/dL en el medio y < 116 en el bajo (71). En cuanto al HDL, no se han establecido objetivos específicos, aunque los niveles bajos sí que parecen asociarse a riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis (72).

- Tabaquismo: el riesgo cardiovascular derivado del tabaco disminuye sustancialmente en los exfumadores (72), por lo que se diferenciará entre estos y los fumadores activos.
- Sedentarismo: en adultos se recomienda la realización de, al menos, 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o 75 minutos de elevada intensidad (o una combinación de ambos equivalente) a la semana. La adición de ejercicios de resistencia reduce más el riesgo cardiovascular (72). Se considerará sedentarismo la realización de actividad física por debajo de los umbrales recomendados.
- Dieta y consumo de alcohol: aunque cualquier cantidad de alcohol supone un aumento del riesgo cardiovascular, se establece un “límite superior seguro” de 100 g de alcohol puro a la semana (72).
- Sobrepeso y obesidad: definidas como un valor de IMC superior a 25 kg/m^2 y 30 kg/m^2 , respectivamente (69).
- Diabetes Mellitus (y prediabetes (68)): diagnosticadas según los criterios de la ADA (73,74):
 - Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia.
 - Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (en dos determinaciones separadas, a menos que existan síntomas de hiperglucemia). Entre 100 y 125 mg/dL se considera prediabetes.
 - HbA1c $\geq 6,5$ % (en dos determinaciones separadas, a menos que existan síntomas de hiperglucemia). Entre 5,7% y 6,4% se considera prediabetes.
 - Glucemia a las 2 horas en un test de tolerancia oral a la glucosa (75 g) ≥ 200 mg/dL (en dos determinaciones separadas, a menos que existan

síntomas de hiperglucemia). Entre 140 y 199 mg/dL se considera prediabetes.

- Se incluirán estudios que recojan información acerca del diagnóstico de las siguientes enfermedades neurodegenerativas:
 - EA: diagnosticada conforme a criterios de validez probada (como los del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) o los del *International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD* (IWG-II) (75)) o a la existencia de un diagnóstico hospitalario registrado fiable.
 - EP: diagnosticada conforme a criterios de validez probada (como los de la *Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease* (MDS-PD) o los *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* (UK-PDSB) (76)) o a la existencia de un diagnóstico hospitalario registrado fiable.
- Se excluirán aquellos estudios que incluyan pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares (ACV) previos y que no los distinguan de los demás pacientes de forma correcta, pues estos podrían provocar demencias vasculares, cuya clínica se asemeja a la de las demencias de naturaleza neurodegenerativa, pudiendo enmascarar su aparición u ocasionar diagnósticos erróneos.
- Con objeto de llevar a cabo una revisión actualizada y en línea con los conocimientos actuales sobre el tema, dado que la última actualización de los criterios diagnósticos NIA-AA data de 2018 (77,78), se tuvieron en cuenta para la realización de la presente revisión únicamente artículos publicados de ese año en adelante. Esta actualización supone una novedad significativa en el campo del diagnóstico de la EA, al incluir por primera vez una definición de la enfermedad basada en biomarcadores y distintas posibilidades diagnósticas en función del perfil de estos presente en el paciente (79). El hecho de centrar la revisión en la evidencia más actualizada sobre el tema permite, además, obtener beneficio de los avances técnicos y mejoras en la precisión diagnóstica (tanto de las enfermedades neurodegenerativas como de la patología cardiovascular) inherentes al proceso de investigación continua y a los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de las enfermedades adquiridos como consecuencia de ella.

2.2. BÚSQUEDA

Para determinar los términos a emplear en la búsqueda en PubMed se utilizó la base de datos de términos MeSH del propio PubMed y la página web HONselect. Los términos fueron introducidos como términos MeSH y como “Title/Abstract” (unidos mediante el operador booleano OR) para abarcar un número mayor de resultados potencialmente útiles.

Para elaborar la búsqueda con la sintaxis propia de PubMed se crearon dos bloques de términos (uno de factores de riesgo cardiovascular y otro de enfermedades neurodegenerativas). Dada la amplitud del tema y que se pretendía cubrir los dos objetivos del trabajo con una única búsqueda, en un principio se elaboraron los bloques utilizando una terminología amplia para no pasar por alto ningún artículo. Sin embargo, los resultados de la búsqueda eran demasiado numerosos, muy heterogéneos y poco centrados en los objetivos de la revisión, lo que llevó a acotarla mejor. Mientras que los términos englobados en el bloque de factores de riesgo cardiovascular se mantuvieron relativamente constantes (“*hypertension*”, “*prehypertension*”, “*hypercholesterolemia*”, “*diabetes mellitus*”, “*glucose intolerance*”, “*sedentary behavior*”, “*smoking*”, “*alcohol drinking*”, “*obesity*” y “*overweight*”, añadiendo de forma posterior “*heart disease risk factors*” para incluir otros posibles artículos no recogidos por los anteriores términos), el bloque de enfermedades neurodegenerativas sufrió muchos cambios. En el momento inicial se barajaron diferentes opciones: utilizar únicamente el término “*neurodegenerative diseases*”, añadir a este “*multiple sclerosis*” (enfermedad no incluida dentro del término MeSH anterior y que constituye una excepción notable), o utilizar los términos concretos de las enfermedades sobre las que se había sugerido una posible etiología relacionada con la hipótesis vascular en la bibliografía. Dada la gran cantidad y la disparidad entre los artículos encontrados, se decidió optar por la opción de utilizar términos independientes y centrar la búsqueda en un número más reducido de patologías, quedando finalmente “*Alzheimer Disease*” y “*Parkinson Disease*” como únicos términos del bloque por ser las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, sobre las que más indicios se habían reportado acerca de una posible implicación neurovascular y sobre las que más evidencia existe actualmente. Para acotar más la búsqueda, se añadieron *subheadings* a los términos MeSH: “*complications, adverse effects, drug therapy, drug effects, diet therapy, therapy, toxicity y prevention and control*” para los factores de riesgo cardiovascular; y “*etiology, physiology, physiopathology y prevention and*

control” para las enfermedades neurodegenerativas. Las tablas que ilustran el proceso de elaboración de los bloques de términos no se muestran en el presente artículo por su excesiva longitud.

Los términos de cada bloque se unieron entre sí empleando el operador booleano OR, y finalmente ambos bloques se juntaron utilizando el operador AND. Una vez construida la búsqueda básica se aplicaron filtros para cribar los resultados y ceñirlos a los criterios de inclusión de la revisión: estudios realizados en humanos, idioma español o inglés, estudios realizados en adultos, tipo de estudio (para eliminar metaanálisis, revisiones sistemáticas, editoriales...), estudios publicados desde el 2018 y texto completo disponible.

Para la realización de la búsqueda en la base de datos Scopus se siguió una estrategia paralela a la explicada en los párrafos anteriores. En este caso, dado que Scopus no admite términos MeSH, los términos se introdujeron en forma “TITLE-ABS-KEY”. Se elaboraron dos bloques (factores de riesgo cardiovascular y enfermedades neurodegenerativas) con los mismos términos empleados en el caso de la búsqueda en PubMed unidos entre sí utilizando el operador booleano OR. Como Scopus tampoco contempla la posibilidad de utilizar *subheadings*, para acotar más la búsqueda se crearon otros dos bloques utilizando los términos que PubMed emplea como *subheadings* en forma “TITLE-ABS-KEY” (unidos entre sí a través del booleano OR). Posteriormente, cada bloque de *subheadings* se unió con su bloque de términos correspondiente mediante el booleano AND, pasando de existir cuatro bloques a dos: uno de factores de riesgo cardiovascular con sus *subheadings* y otro de enfermedades neurodegenerativas con los suyos. Finalmente, estos dos bloques se ligaron utilizando el operador AND.

A la búsqueda básica de Scopus también se le aplicaron filtros: tipo de artículo, estudios realizados en humanos, artículos disponibles en español o en inglés, estudios del campo de la medicina, artículos publicados desde el 2018 y texto completo disponible.

Las tablas que ilustran todo el proceso de elaboración de la búsqueda y los resultados de cada una de ellas no se incluyen en el presente artículo por razones de espacio y claridad (dada su excesiva longitud).

Los resultados de ambas búsquedas se importaron al gestor de referencias Mendeley, donde se eliminaron los duplicados y se inició el cribado manual de los artículos. La búsqueda definitiva se llevó a cabo con fecha de 29 de marzo de 2022.

Tabla 1. Búsquedas definitivas en PubMed y Scopus.

	Búsqueda	Resultados
<i>PubMed</i>	<p>((((((((((((((("Hypertension/adverse effects"[Mesh] OR "Hypertension/complications"[Mesh] OR "Hypertension/diet therapy"[Mesh] OR "Hypertension/drug effects"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Hypertension/prevention and control"[Mesh] OR "Hypertension/therapy"[Mesh])) OR ("Prehypertension/complications"[Mesh] OR "Prehypertension/diet therapy"[Mesh] OR "Prehypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Prehypertension/prevention and control"[Mesh] OR "Prehypertension/therapy"[Mesh])) OR ("Hypercholesterolemia/complications"[Mesh] OR "Hypercholesterolemia/diet therapy"[Mesh] OR "Hypercholesterolemia/drug therapy"[Mesh] OR "Hypercholesterolemia/prevention and control"[Mesh] OR "Hypercholesterolemia/therapy"[Mesh])) OR ("Diabetes Mellitus/complications"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/diet therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/prevention and control"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/therapy"[Mesh])) OR ("Glucose Intolerance/complications"[Mesh] OR "Glucose Intolerance/diet therapy"[Mesh] OR "Glucose Intolerance/drug therapy"[Mesh] OR "Glucose Intolerance/prevention and control"[Mesh] OR "Glucose Intolerance/therapy"[Mesh])) OR "Sedentary Behavior"[Mesh])) OR ("Smoking/adverse effects"[Mesh] OR "Smoking/complications"[Mesh] OR "Smoking/drug effects"[Mesh] OR "Smoking/drug therapy"[Mesh] OR "Smoking/prevention and control"[Mesh] OR "Smoking/therapy"[Mesh] OR "Smoking/toxicity"[Mesh])) OR ("Alcohol Drinking/adverse effects"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/complications"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/diet therapy"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/drug effects"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/drug therapy"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/prevention and control"[Mesh] OR "Alcohol Drinking/therapy"[Mesh])) OR ("Obesity/complications"[Mesh] OR "Obesity/diet therapy"[Mesh] OR "Obesity/drug therapy"[Mesh] OR "Obesity/prevention and control"[Mesh] OR "Obesity/therapy"[Mesh])) OR ("Overweight/complications"[Mesh] OR "Overweight/diet therapy"[Mesh] OR "Overweight/drug effects"[Mesh] OR "Overweight/drug therapy"[Mesh] OR "Overweight/prevention and control"[Mesh] OR "Overweight/therapy"[Mesh])) OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh])) OR (((((((((((hypertension[Title/Abstract]) OR (prehypertension[Title/Abstract])) OR (hypercholesterolemia[Title/Abstract])) OR (diabetes mellitus[Title/Abstract])) OR (glucose intolerance[Title/Abstract])) OR (sedentary behavior[Title/Abstract])) OR (smoking[Title/Abstract])) OR (alcohol drinking[Title/Abstract])) OR (obesity[Title/Abstract])) OR (overweight[Title/Abstract])) OR (heart disease risk factors[Title/Abstract])))))) AND (((("Alzheimer Disease/etiology"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/physiology"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/prevention and control"[Mesh])) OR ("Parkinson Disease/etiology"[Mesh] OR "Parkinson Disease/physiology"[Mesh] OR "Parkinson Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Parkinson Disease/prevention and control"[Mesh])) OR (Alzheimer Disease[Title/Abstract])) OR (Parkinson Disease[Title/Abstract]))</p>	4.027
<i>Scopus</i>	<p>(TITLE-ABS-KEY (hypertension) OR TITLE-ABS-KEY (prehypertension) OR TITLE-ABS-KEY (hypercholesterolemia) OR TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus") OR TITLE-ABS-KEY ("Glucose intolerance") OR TITLE-ABS-KEY ("Sedentary behavior") OR TITLE-ABS-KEY (smoking) OR TITLE-ABS-KEY ("Alcohol drinking") OR TITLE-ABS-KEY (obesity) OR TITLE-ABS-KEY (overweight) OR TITLE-ABS-KEY ("Heart disease risk factors") OR TITLE-ABS-KEY ("Cardiovascular risk factors")) AND (TITLE-ABS-KEY ("adverse effects") OR TITLE-ABS-KEY (complications) OR TITLE-ABS-KEY ("diet therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("drug effects") OR TITLE-ABS-KEY ("drug therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("prevention and control") OR TITLE-ABS-KEY (therapy) OR TITLE-ABS-KEY (toxicity)) AND (TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer Disease") OR TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer's Disease") OR TITLE-ABS-KEY ("Parkinson Disease") OR TITLE-ABS-KEY ("Parkinson's Disease")) AND (TITLE-ABS-KEY (etiology) OR TITLE-ABS-KEY (physiology) OR TITLE-ABS-KEY (physiopathology) OR TITLE-ABS-KEY ("prevention and control")))</p>	1.235

2.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de datos de los artículos seleccionados al final del proceso de cribado se empleó una tabla diseñada para recabar información referente a los aspectos más relevantes de los mismos:

- Autores del artículo y fecha de publicación.
- País donde se lleva a cabo el estudio.
- Tipo de estudio.
- Población estudiada: tamaño muestral, procedencia de los participantes, edad media, distribución por sexos y tiempo de seguimiento medio.
- Exposición o intervención: método empleado para su medición, unidad de medición y categorías en las que se divide (si procede).
- Resultados principales del estudio.
- Variables de ajuste tenidas en cuenta en los análisis estadísticos.
- Calidad de la evidencia medida a través de las tablas del sistema SIGN.
- Riesgo de sesgos.

2.4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

El grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) define la calidad de la evidencia como el “grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación” (80). Existen diferentes herramientas diseñadas para evaluar la calidad de la evidencia científica, entre las que se encuentran el sistema GRADE y el sistema SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Debido al carácter subjetivo del sistema GRADE (81) y a su mayor complejidad, a pesar de constituir la herramienta más ampliamente utilizada para la valoración de la calidad de la evidencia (81), en esta revisión se prefirió emplear el modelo propuestos por el SIGN. Los niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN (82) pueden consultarse en las tablas 2 y 3 de la siguiente página.

Tabla 2. Niveles de evidencia del SIGN.

1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3. Grados de recomendación del SIGN.

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

2.5. RIESGO DE SESGOS

La colaboración Cochrane y la guía PRISMA definen el riesgo de sesgos como la “probabilidad de que los hallazgos del estudio se desvíen sistemáticamente de la realidad debido a problemas metodológicos en el diseño, la realización o el análisis” (66,83). La utilización de una u otra herramienta para la evaluación de este punto depende básicamente del tipo de estudios incluidos en la revisión. En este caso, dado que la mayor parte de artículos seleccionados sigue un diseño de cohortes o de casos y controles, la herramienta específica empleada en la mayoría de los casos fue la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (84). Para los ensayos clínicos incluidos en la revisión se empleó la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB 2 (*revised tool for Risk of Bias in randomized trials*) (85).

La NOS incluye dos versiones para evaluar específicamente los sesgos en función de si el artículo en cuestión es un estudio de cohortes o de casos y controles. Cada versión consiste en una plantilla de preguntas y respuestas de una página que evalúa los dominios de selección de participantes (hasta 4 puntos), comparabilidad (hasta 2 puntos) y exposición/outcome (hasta 3 puntos) a partir de la cual se obtiene una puntuación. Aunque no se ha asociado de forma oficial ningún valor concreto como punto de corte para hablar de calidad metodológica alta o baja (86), algunos estudios estratifican el puntaje en tres categorías (87): bajo riesgo de sesgos (entre 7 y 9 puntos), alto riesgo de sesgos (entre 4 y 6. Se utilizó el término “moderado riesgo de sesgos” en esta revisión) y muy alto riesgo de sesgos (entre 0 y 3). Dado que dicha interpretación permite traducir los valores obtenidos con la escala NOS a un lenguaje más comprensible y visual, se consideró adecuada y se incorporó en la presente revisión. Las dos versiones de la escala NOS y la herramienta RoB 2 adaptada pueden consultarse en el Anexo B de este artículo.

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

La búsqueda básica final en Pubmed devolvió 4.027 artículos. La realizada en Scopus, por su parte, aportó otros 1.235. A esas búsquedas se fueron aplicando de forma secuencial los filtros detallados en el apartado 3 de materiales y métodos, quedando (de los 5.262 iniciales) 4.670 al aplicar el filtro de humanos, 4.424 al añadir el del idioma, 2.522 al incluir de del tipo de artículo, 680 al sumar el filtro temporal, 370 al restringir la

búsqueda a artículos con acceso al texto completo, 251 al aplicar el filtro de adultos (disponible únicamente en PubMed) y 220 al aplicar el filtro de artículos relacionados con el campo de la medicina (disponible únicamente en Scopus).

Una vez hecho esto, la búsqueda se volcó en el gestor de referencias Mendeley y se eliminaron los duplicados, lo que redujo el número de artículos a 208. A partir de entonces se llevó a cabo un cribado manual, el cual descartó 180 artículos por no ceñirse a los objetivos del estudio y 4 por incluir pacientes con accidentes cerebrovasculares previos y no distinguir de manera adecuada entre ellos y los demás a la hora de realizar los análisis estadísticos. El número final de artículos obtenido tras todo el proceso fue de 24. El diagrama de flujo con toda la información puede consultarse unas páginas más adelante (figura 5).

3.2. TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Las tablas de extracción de datos pueden consultarse en el Anexo A.

3.3. VALORACIÓN DE SESGOS Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA

De los 24 artículos incluidos finalmente en la revisión, 20 fueron estudios de cohortes y 3 de casos y controles. Para ellos se empleó, por tanto, la escala NOS como herramienta de evaluación de sesgos. La mayoría mostraron un riesgo bajo de sesgos, con una puntuación que oscilaba entre 7 y 9. Solo 6 estudios mostraron un riesgo de sesgos moderado (todos de 5 o 6 puntos). Ninguno se encuadró en la categoría de riesgo elevado.

El estudio restante fue un ensayo clínico aleatorizado, por lo que para su evaluación se empleó la herramienta RoB 2 de la Colaboración Cochrane. El riesgo de sesgos resultó bajo en todas las categorías analizadas, así como en la valoración global.

En cuanto a la calidad de la evidencia, la mayor parte de estudios se catalogaron como 2+, habiendo 6 cuya calidad resultó menor (2-). Un único estudio (el ensayo clínico) pudo catalogarse como 1+.

Teniendo en cuenta lo expuesto, y de acuerdo a los grados de recomendación del SIGN, las recomendaciones de esta revisión podrían catalogarse como un grado C.

Las tablas de valoración de sesgos y de la calidad de la evidencia pueden consultarse en el Anexo B.

3.4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

El número final de artículos incluidos fue de 24, incluyendo 20 estudios de cohortes (5 prospectivos y 15 retrospectivos), 3 estudios de casos y controles, y un ensayo clínico aleatorizado. La localización de los estudios resultó bastante heterogénea, incluyéndose 8 realizados en América del Norte (2 por toda Norteamérica (88,89), 5 concretamente en EEUU (90–94) y uno en California (95)), 4 en el Reino Unido (96–99), 3 por varios países de Europa (100–102), 2 en Suecia (103,104), 2 en Italia (105) (uno en Roma (106), concretamente), uno en Taiwán (107), 3 en Corea del Sur (108–110) y uno en China (111). Algo similar ocurre con los tamaños muestrales de los mismos, habiendo un amplio abanico que engloba desde los 83 participantes enrolados en el estudio de W. Wharton et al. (91) hasta los cerca de 2,6 millones del de J. Gregson et al. (99), pasando por todo tipo de muestras. Sin embargo, la mayor parte de los estudios utilizaron tamaños muestrales grandes, quedando solo 7 con un número de participantes por debajo de los 1.000 sujetos. El 50% de los artículos referían un número de participantes por encima de las 10.000 personas, 8 de ellos superaban las 100.000 y 2 de ellos el millón y medio.

Para una mayor organización, este apartado será dividido en bloques según los factores de riesgo cardiovascular estudiados. De los 24 estudios, 8 se centraron en la tensión arterial como factor de riesgo, 5 en la obesidad, 3 en la diabetes, 2 en la actividad física y uno en el tabaquismo (si bien algunos de ellos podrían ubicarse en dos de estos grupos por no estudiar puramente un único factor de riesgo). Los 5 estudios restantes valoran una cantidad mayor de factores de riesgo, por lo que sería imposible ubicarlos en uno de estos grupos de forma no arbitraria. Así pues, se englobarán en un último apartado denominado “otros”. Al final de cada bloque, una tabla recogerá de forma esquemática los resultados de los diferentes estudios.

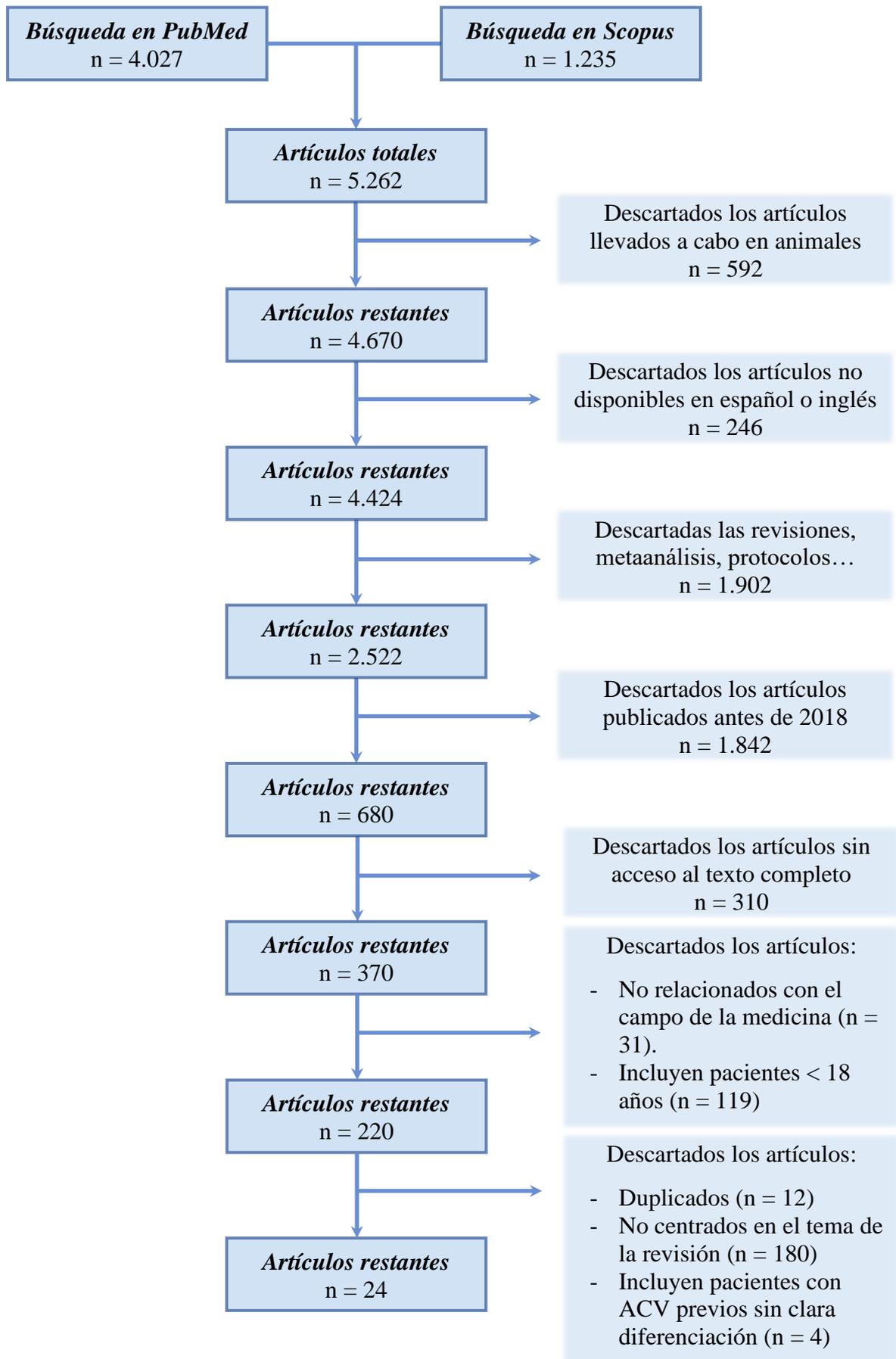


Figura 5. Diagrama de flujo.

3.4.1. Tensión arterial

Los resultados se detallan a continuación y se resumen en la tabla 4.

J. Gregson et al. (99) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en una cohorte de casi 2,6 millones de personas (aproximadamente 1,4 millones de mujeres y 1,2 millones de hombres) con el objetivo de determinar si existía relación entre la presión sanguínea y el riesgo de demencia (y sus dos subtipos principales), así como de estudiar cómo ese riesgo varía con la edad. La muestra estudiada tenía una edad media de 54 años y se la siguió durante un tiempo medio de 8,2 años. Las tensiones fueron recabadas en visitas de la práctica clínica habitual desde el momento inicial del estudio y en las visitas subsiguientes. Se observó una incidencia menor de demencia en sujetos con mayor tensión arterial (TA) sistólica (TAS), aunque la relación entre ambos factores se mostró variable según el tiempo de seguimiento: en los 10 primeros años de seguimiento se encontró una relación inversa entre TAS e incidencia de demencia (sobre todo con EA); y a partir de entonces la relación se mostró dependiente de la edad en el momento de la primera medición de tensión del estudio (relación positiva en < 70 años, no significativa en 70-84 y negativa en ≥ 85). La relación de la tensión arterial diastólica (TAD) con la demencia siguió una tendencia similar.

R. de Heus et al. (101) llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en una muestra de 460 sujetos (287 mujeres y 173 hombres) diagnosticados de EA leve-moderada para determinar si existía una relación entre la variabilidad de la presión sanguínea visita a visita y el deterioro cognitivo y funcional. La edad media de los pacientes era de 72,1 años y se les siguió durante 1,5 años. Se midió la TA en consulta en 8 ocasiones y se calculó la desviación típica de cada sujeto, el coeficiente de variabilidad y la variabilidad independiente de la media (VIM). Además, un subgrupo realizó mediciones domiciliarias diarias de la TA, calculando los mismos parámetros. Se observó que la VIM diastólica suponía un predictor importante de deterioro cognitivo, de manera que, a mayor variabilidad, mayor deterioro. Tanto la VIM sistólica como la VIM diastólica se asociaron a cambios en el ADAS-Cog tras un año de seguimiento, mostrando los pacientes en el cuartil más alto de VIM mayor progresión en el ADAS-Cog que el resto.

A. Yeung et al. (90) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en una muestra de 4.505 sujetos (2.872 mujeres y 1.633 hombres) hipertensos con cognición normal para

determinar si un control intensivo de la TAS (por debajo de 120 mmHg) se asociaba a una disminución del riesgo de EA. También se preguntaron si había una reducción del riesgo en el caso de pacientes hipertensos con depresión comórbida. La edad media de la población estudiada fue de 73,69 años y se les siguió durante un tiempo medio de 4,2 años. Se midió la TA de los participantes de forma anual, y en base a ella se les dividió en 3 grupos: TAS \leq 120 mmHg, TAS 120-139 mmHg y TAS \geq 140 mmHg. Aunque se hallaron asociaciones con EA de diferentes variables (protectores: mayor puntuación MMSE basal, mayor IMC; de riesgo: edad, portador APOE4, depresión, más síntomas depresivos, uso de antidepresivos y antecedentes de ictus/AIT), no se demostraron diferencias entre los grupos descritos en base a los valores de TAS. En el grupo de pacientes con depresión comórbida sí que se observó que los niveles objetivo de TAS \leq 120 mmHg se asociaban a un riesgo incrementado de EA.

W. Wharton et al. (91) llevaron a cabo un estudio de cohortes históricas en 83 sujetos (26 hombres, 57 mujeres) con deterioro cognitivo y en tratamiento con antihipertensivos para evaluar si el uso de antihipertensivos con actuación sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se relacionaba con una progresión más lenta desde deterioro cognitivo leve hasta EA que el de otros antihipertensivos, así como para evaluar los posibles mecanismos neuropatológicos subyacentes. La edad media de los sujetos estudiados fue de 83,2 años y se los siguió durante un periodo medio de 4,3 años. Para la realización del estudio se registró la toma de antihipertensivos de los pacientes dividiéndolos en 2 bloques y en 5 grupos: i) medicación con actuación sobre el SRAA (IECAs, ARA-II) y ii) otros antihipertensivos (β -bloqueantes, calcio antagonistas y diuréticos). El grupo tratado con antihipertensivos con actuación sobre el SRAA mostró una tasa de conversión a EA significativamente menor. También en este grupo se observó una menor cantidad de ovillos neurofibrilares en las regiones de interés en la EA y de forma generalizada en el cerebro, así como un menor número de placas difusas.

El estudio de **C. Liu et al.** (107), de cohortes retrospectivo, analizó 11.400 pacientes (5.800 hombres y 5.600 mujeres) para comparar los efectos a largo plazo del telmisartán sobre la cognición y los eventos vasculares en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II con los de otros ARA-II. La edad media de la muestra fue de 62,38 años, y se les siguió durante un tiempo medio de 4,83 años. Los pacientes se dividieron en dos grupos: usuarios de telmisartán y usuarios de otros ARA-II. La información acerca del tratamiento se obtuvo a través de visitas a los pacientes y de los registros farmacéuticos de los

primeros 6 meses tras el comienzo del estudio. Se concluyó que el grupo tratado con telmisartán había experimentado una menor incidencia de demencia, pero no de EA.

V. Walker et al. (96), emplearon un diseño de cohortes prospectivo, en el que 849.378 sujetos (414.397 mujeres y 434.981 hombres) con una primera prescripción de antihipertensivo eran estudiados para comparar la utilización de diferentes tipos de medicación antihipertensiva y el riesgo de demencia. La edad media de la población de la muestra al inicio del seguimiento era de 61 años. Se registró la toma de 7 clases de antihipertensivos (α -bloqueantes, IECAs, ARA-II, β -bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos y vasodilatadores) y, a modo de ensayo clínico, se realizó un análisis “por intención de tratar”. Se concluyó que los β -bloqueantes y los vasodilatadores (aunque los pacientes tratados con este último grupo representaban solo una parte pequeña de la muestra) guardaban una relación negativa con el riesgo de demencia, mientras que los diuréticos se asociaban positivamente con él.

El estudio de **D. Barthold et al.** (92) consistió en un cohortes retrospectivo en el que se buscaba comprobar la hipótesis de que algunas combinaciones de estatina y antihipertensivo protegían más contra la aparición de EA y demencias relacionadas que otras, además de analizar las variaciones por sexo y raza de estas asociaciones. La muestra del estudio se componía de 694.672 sujetos tratados con medicación antihipertensiva y una estatina. Se utilizaron los registros del programa Medicare para obtener información acerca de la prescripción de fármacos antihipertensivos (IECAs, ARA-II, β -bloqueantes calcio-antagonistas, diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos) y de estatinas (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). Se observó que la incidencia de EA y demencias relacionadas parecía menor en pacientes tratados con un antihipertensivo con acción sobre el SRAA (efecto más acusado en el caso de los ARA-II que en el de los IECA). En concreto, las combinaciones de pravastatina o rosuvastatina con un IECA o ARA-II se asociaron a un menor riesgo, al igual que la combinación de atorvastatina o simvastatina con un ARA-II. Asimismo, se observaron diferencias en las combinaciones más beneficiosas en función del sexo y la raza del paciente en cuestión.

A diferencia de los anteriores, el estudio de **B. Lawlor et al.** (102) es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. El objetivo del mismo fue determinar si el tratamiento diario con 8 mg de nilvadipino de liberación sostenida era seguro y conseguía ralentizar el deterioro cognitivo en pacientes con EA leve-moderado. 511 pacientes (317 mujeres y 194 hombres) que cumplían criterios de EA y con una

puntuación MMSE ≥ 12 y < 27 fueron incluidos como población de estudio. La edad media del grupo era de 73 años, y se les siguió durante 18 meses. 258 de ellos fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo y 253 al de tratamiento. Todos ellos debían tomar una cápsula al día durante las 78 semanas del seguimiento. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias en el cambio de puntaje del ADAS-Cog 12 con respecto al basal entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Tampoco se apreciaron diferencias en el caso del CDR-sb ni en el del DAD.

Tabla 4. Resumen de los resultados obtenidos en tensión arterial.

Estudio (autores)	Tamaño muestral	Edad media	Resultados
J. Gregson et al.	2.593.629	54 años	Relación inversa entre TA y EA tiempo-dependiente
R. de Heus et al.	460	72,1 años	Asociación positiva entre VIM y deterioro cognitivo
A. Yeung et al.	4.505	73,69 años	No relación entre TAS e incidencia de EA
W. Wharton et al.	83	83,2 años	Fármacos SRAA: menor tasa de conversión a EA
C. Liu et al.	11.400	62,38 años	Telmisartán: menor riesgo de demencia (pero no de EA)
V. Walker et al.	849.378	61 años	Menos demencia con β -bloqueantes y vasodilatadores
D. Barthold et al.	694.672	77,41 años	Prava/rosu + IECA/ARA-II y atorva/simva + ARA-II: < riesgo
B. Lawlor et al.	511	73 años	No relación entre nilvadipino y un deterioro cognitivo más lento

3.4.2. *Sobrepeso y obesidad*

Los resultados se detallan a continuación y se resumen en la tabla 5.

L. Riso et al. (100) idearon un estudio de cohortes prospectivo con el objetivo de evaluar la relación entre los índices antropométricos de adiposidad y el riesgo de EP. En él, 220.347 sujetos (137.107 mujeres, 83.240 hombres) de 53,03 años de media fueron seguidos durante un tiempo medio de 12 años. Mediante cuestionarios autoadministrados y entrevistas se recogieron datos acerca del estilo de vida y la dieta de los participantes, incluyendo información sobre el hábito tabáquico, peso, altura (e IMC calculado) y circunferencia de cadera y cintura. Se observó una mayor incidencia de EP entre los hombres y, en el grupo de fumadores actuales, una relación inversa entre el IMC y la incidencia de EP en el caso de los hombres y directa en el caso de las mujeres. En estas últimas, la circunferencia de la cadera también mostró una relación en el mismo sentido con el riesgo de EP. También se evidenció un menor riesgo en los hombres fumadores con $IMC \geq 26 \text{ kg/m}^2$ y en las mujeres fumadoras con $IMC \leq 26 \text{ kg/m}^2$.

Z. Sun et al. (89) llevaron a cabo un estudio de cohortes históricas en 1.223 individuos (683 mujeres y 540 hombres) para dilucidar si existía una asociación entre el IMC en edades avanzadas y los biomarcadores de EA en LCR, marcadores de imagen y el desempeño cognitivo. La edad media de los sujetos sometidos a estudio fue de 75,21 años y se les siguió durante un periodo medio de 10 años. En los análisis longitudinales no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre el IMC y los biomarcadores, el PET o la RM, pero sí que se objetivó un deterioro cognitivo más lento en los IMC más elevados en todos los test.

El estudio de **G. Nam et al.** (109), de cohortes retrospectivo de 167.876 individuos (108.025 hombres y 59.851 mujeres), estudió la relación del IMC basal (al inicio del estudio) y el cambio de peso con el riesgo de demencia incidente en pacientes recién diagnosticados de diabetes mellitus tipo II (DM2). La edad media de los individuos de la muestra fue de 57,18 años, y se les siguió durante un tiempo promedio de 3,5 años. Se midió la altura, el peso y el perímetro de cintura de los participantes, y se calculó su IMC, en base al cual se estratificó la muestra en 5 grupos: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, $18,5\text{-}22,9 \text{ kg/m}^2$, $23\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Además, se estudió el cambio de peso desde el momento del diagnóstico de DM2 hasta 2 años después, medición que también se empleó para estratificar a la población estudiada en: pérdida $\geq 10\%$, pérdida 5-10%, ganancia 5-10% y ganancia $\geq 10\%$ (los cambios $\leq 5\%$ se consideraron “peso estable”). Se observó que los pacientes pertenecientes a los grupos de IMC entre $23\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ tenían un menor riesgo de desarrollar EA, y los de $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, mayor.

Asimismo, se detectó un incremento del riesgo en aquellos sujetos que experimentaron un cambio de peso $\geq 10\%$ en comparación con los que mantuvieron un peso estable.

E. Roos et al. (104) se propusieron estudiar la influencia del IMC y el tiempo de sedestación en el desarrollo de EP, para lo cual diseñaron un estudio de cohortes históricas con una muestra de 41.638 sujetos (14.906 hombres, 26.732 mujeres). La edad media de los mismos fue de 51,6 años y se les siguió durante 159 meses. Se recabó información acerca de hábitos de vida, tabaquismo, consumo de alcohol, altura y peso, nivel educativo, actividad física y sedentarismo a través de cuestionarios, y se estratificó la muestra en función del tiempo de sedestación (mayor o menor de 6 horas diarias) y del IMC ($<25 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ o $>30 \text{ kg/m}^2$). Tras la realización de todos los análisis estadísticos, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la EP y el IMC ni el tiempo de sedestación.

Y. Cho et al. (110) también realizaron un estudio de cohortes retrospectivo. En este caso se buscaba clarificar las implicaciones de la obesidad y la salud metabólica en el riesgo de EA, para lo cual se estudió a 136.847 sujetos (67.424 hombres y 69.423 mujeres), con una edad media de 67,45 años. Los datos empleados en el estudio fueron obtenidos de visitas médicas generales bianuales. Principalmente se indagó acerca del estatus de obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y la salud metabólica de los participantes, siendo definida esta última como la presencia de ≤ 1 criterio del *Adult Treatment Panel III*: 1) presión sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 o toma de antihipertensivos, 2) triglicéridos ≥ 150 o toma de hipolipemiantes, 3) glicemia en ayunas ≥ 100 o toma de antidiabéticos, y 4) colesterol HDL < 40 en hombres o < 50 en mujeres. En base a los datos recabados, los pacientes fueron etiquetados como O (obesos) o NO (no obesos) y MH (metabólicamente sanos) o MU (metabólicamente insanos), etiquetas que se combinaron para formar 4 grupos de pacientes: MHNO, MHO, MUNO y MUO. Teniendo en cuenta el grupo basal, los individuos MHO mostraron un riesgo de EA menor que el grupo control (MHNO), y los MUNO uno mayor. En cuanto a los cambios de grupo durante el seguimiento, los pacientes que se mantuvieron estables dentro del grupo MHO mostraron menor riesgo de EA, mientras que el de los que cambiaron de grupo no mostró diferencias con el grupo de referencia. El cambio de MUO a MHO redujo el riesgo, y la conversión a MUNO lo aumentó, al igual que el paso de MHNO a MUNO y el hecho de mantenerse en el grupo MUNO.

Tabla 5. Resumen de los resultados obtenidos en sobrepeso y obesidad.

Estudio (autores)	Tamaño muestral	Edad media	Resultados
L. Riso et al.	220.347	53,03 años	Fumadores ♂: relación inversa IMC-EP; en ♀, relación directa
Z. Sun et al.	1.223	75,21 años	No relación IMC-biomarcadores o imagen, sí con menor deterioro
G. Nam et al.	167.876	57,18 años	Relación inversa IMC-riesgo de EA. Cambios de peso: > riesgo
E. Roos et al.	41.638	51,6 años	No relación entre EP e IMC ni tiempo de sedestación
Y. Cho et al.	136.847	67,45 años	Salud metabólica y obesidad reducen el riesgo de EA

3.4.3. Diabetes mellitus

Los resultados se detallan a continuación y se resumen en la tabla 6.

R. Ou et al. (111) llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo en el que 379 pacientes (214 hombres y 165 mujeres) diagnosticados de EP fueron seguidos durante 4 años para determinar la influencia de la HbA1c en el deterioro motor y cognitivo y en la supervivencia de los pacientes con EP. La edad media de la muestra estudiada fue de 62,08 años. Al inicio del estudio se registró la información referente al metabolismo hidrocarbonado de los participantes, clasificándolos como grupo DM (si su HbA1c era $\geq 6,5\%$) o grupo no DM; y, dentro del primero, en mal ($\geq 7\%$) o buen ($< 7\%$) control metabólico. Los síntomas motores se evaluaron con las escalas UPDRS III y Hoehn & Yahr, los no motores con la versión china de la escala NMSS, los cognitivos con la MoCA y la FAB, y los depresivos y ansiosos con la HDRS y la HARS, respectivamente. Se objetivó que el grupo DM tenía una supervivencia más corta y alcanzaba más rápido el estadio ≥ 3 en la escala Hoehn & Yahr. También se evidenció un riesgo relativo para alcanzar ≥ 14 puntos en la escala UPDRS de 2,06 en el grupo DM de mal control con respecto al no DM, y de 2,079 para alcanzar el estadio ≥ 3 de la escala Hoehn & Yahr.

El estudio de **E. McIntosh et al.** (88) consistió en un cohortes retrospectivo que buscaba indagar acerca de si el status de tratamiento modificaba la relación entre la DM2 y la

fisiopatología y demencia de la EA. Para ello, se tomó una cohorte de 1.289 sujetos (719 hombres, 570 mujeres) sin demencia con una edad media de 73,54 años, a la que se siguió durante 120 meses. Al comienzo del estudio, los sujetos fueron divididos según sus capacidades cognitivas (en cognición normal y deterioro cognitivo leve) y estratificados según su glucemia en ayunas y la toma de medicación para la DM: pacientes euglicémicos (EU), prediabéticos (PD), diabéticos no tratados (NT) y diabéticos en tratamiento (DT). Se objetivó un mayor deterioro cognitivo en el grupo DT con respecto al PD, y en el NT con respecto al EU. También se evidenció una mayor velocidad de progresión a demencia en los pacientes NT con respecto a los EU, así como una mayor cantidad de tau fosforilada (p-tau), tau total y cociente p-tau/A β 1-42 que en el resto de grupos, y más individuos p-tau+ y p-tau+/A β 1-42+.

C. Wu et al. (93) analizaron las asociaciones entre la utilización de diferentes clases de antidiabéticos orales y los cambios en la memoria y la cognición en sujetos cognitivamente normales y en individuos con EA. Para ello, llevaron a cabo un estudio de cohortes históricas en el que siguieron durante una media de 2,47 años a 2.670 sujetos (1.394 mujeres y 1.276 hombres) con una edad media de 73,95 años. Se registró información referente a las prescripciones farmacológicas de los sujetos a estudio a través de un formulario de medicaciones cumplimentado por profesionales médicos en las visitas sucesivas a las que acudían los participantes. Se recababa información de aquellos fármacos de interés consumidos en el momento de la visita y en las dos semanas anteriores a la misma: metformina, silfonilureas, tiazolidinedionas, iDPP-4 y otras. En el grupo de sujetos cognitivamente normal se observó un mejor desempeño tanto en memoria inmediata como evocada (tras 20 minutos) en los pacientes tratados con metformina con respecto a los que no. En el grupo EA, por otro lado, se evidenció un deterioro en la memoria evocada más lento con los iDPP-4 y más rápido con las tiazolidinedionas. Las relaciones entre metformina/iDPP-4 y el deterioro de la memoria se vieron modificadas por el estado portador APOE4.

Tabla 6. Resumen de los resultados obtenidos en diabetes mellitus.

Estudio (autores)	Tamaño muestral	Edad media	Resultados
R. Ou et al.	379	62,08 años	DM acelera el deterioro motor (más si mal control) en la EP

E. McIntosh et al.	1.289	73,54 años	La DM no tratada asocia mayor deterioro y más marcadores EA
C. Wu et al.	2.670	73,95 años	Mejor memoria con metformina (en cognición ok) e iDPP-4 (EA)

3.4.4. Actividad física

Los resultados se detallan a continuación y se resumen en la tabla 7.

K. Paul et al. (95) estudiaron si la actividad física, el consumo de café o alcohol y el tabaquismo previos a la instauración de la EP guardaban relación con la progresión motora, el deterioro cognitivo y la supervivencia en la enfermedad. El estudio siguió un diseño de cohortes retrospectivo con 360 pacientes recientemente diagnosticados de EP y 341 controles sanos, a los cuales se siguió durante un tiempo medio de 5,3 años. La edad media de los casos al diagnóstico fue de 66,9 años. Para recabar la información acerca de la exposición se llevaron a cabo entrevistas telefónicas sobre del hábito tabáquico, el consumo de café, té y alcohol en 4 etapas de la vida, el nivel de actividad física en 4 etapas de la vida y si habían participado o no en deportes competitivos. Se observó que el consumo de té y café se relacionaban con un riesgo disminuido de mortalidad por todas las causas (en los pacientes EP), así como el consumo moderado (menor a la media) de alcohol en comparación con los pacientes nunca bebedores (específicamente de cerveza y licor en los casos y de licor y vino en los controles) y el hecho de haber participado en deportes competitivos. El tabaquismo, por su parte, aumentó la mortalidad tanto en casos como en controles. En cuanto a la progresión clínica, el hecho de haber consumido café resultó protector contra el deterioro cognitivo y el paso a un estadio ≥ 3 de Hoehn & Yahr (HaY3); los nunca bebedores (así como los bebedores importantes) mostraron un riesgo aumentado de pérdida de 4 puntos (definido como límite mínimo de variación significativa para esta escala en el estudio) en el MMSE y de progresión a HaY3; el tabaquismo al inicio del estudio multiplicó por 3 el riesgo de caída significativa en el MMSE, y la participación en deportes competitivos se mostró como un factor protector frente a la caída en el MMSE y la progresión a HaY3.

El estudio de **J. Najar et al.** (103) empleó un diseño de cohortes prospectivo, siguiendo a una muestra de 800 mujeres (media de edad: 47,2 años) durante 44 años para investigar las implicaciones de la actividad física y cognitiva en edades medias de la vida en el

riesgo de padecer demencia en edades avanzadas. Para ello, se registró la actividad cognitiva y física de las participantes. Tras la realización de los análisis pertinentes, se observó que la realización de actividad física se asociaba a una reducción del riesgo de demencia mixta y demencia con enfermedad cerebrovascular, pero no de EA.

3.4.5. *Tabaquismo*

El único estudio incluido en la revisión centrado puramente en el consumo de tabaco es el de **B. Mappin-Kasirer et al.** (98), cuyo objetivo era conocer el riesgo de EP asociado al hábito tabáquico, la cantidad fumada y el cambio en esas relaciones en los exfumadores. En este estudio de cohortes prospectivo, 29.737 médicos hombres con una edad media al comienzo de 41,9 años fueron seguidos durante un tiempo medio de 35 años (el seguimiento completo del estudio era de 65 años). Se observó una relación inversa entre el estado de fumador activo y el desarrollo de EP, al igual que en el caso de la cantidad diaria fumada. Los exfumadores también mostraron una reducción del riesgo con respecto a los nunca fumadores, la cual era más acusada cuanto menos tiempo llevasen sin fumar (Tabla 7).

Tabla 7. Resumen de los resultados obtenidos en actividad física y tabaquismo

Estudio (autores)	Tamaño muestral	Edad media	Resultados
K. Paul et al.	701	66,9 años*	Café, alcohol (moderado), deporte competitivo protectores
J. Najar et al.	800	47,2 años	Actividad física asocia menor demencia vascular, pero no EA
B. Mappin-Kasirer et al.	29.737	41,9 años	Menor riesgo EP en tabaquismo activo y también exfumadores

*Se muestra el valor correspondiente a la edad media de los casos (N=360) en el momento del diagnóstico, por ser el único valor de edad disponible en el texto del artículo.

3.4.6. *Otros*

Los resultados obtenidos que no se han clasificado en ninguna de las categorías anteriores se detallan a continuación y se resumen en la tabla 8.

I. Kim et al. (94) llevaron a cabo un estudio de cohortes históricas en el cual indagaban acerca del efecto de las interacciones entre factores de riesgo relacionados con el estilo de vida sobre la incidencia de EP a largo plazo. En él, la información nutricional de 69.968 mujeres (edad media: 53,1 años) y 45.830 hombres (edad media: 54,56 años) fue recabada a través de cuestionarios de frecuencia de alimentación validados administrados cada 4 años. También se registraron cada 2 años otros datos referentes a los estilos de vida de los participantes: consumo de cafeína, de tabaco, actividad física, antecedentes familiares, índice de urato dietético y consumo de flavonoides. Se observó una reducción del riesgo de EP en fumadores y exfumadores con alto consumo de cafeína, también en pacientes con ausencia de historia familiar de EP y alto consumo de cafeína y también en pacientes con elevado consumo de cafeína y realización de ejercicio físico (esta última combinación solamente en mujeres). Los participantes ubicados en la categoría más alta del score global de riesgo elaborado en este estudio, comparados con aquellos situados en la más baja, mostraban una reducción del riesgo del 82% en el grupo de hombres y del 67% en el de mujeres.

M. Torti et al. (106) realizaron un estudio de tipo casos y controles en el cual se investigó la implicación de una amplia batería de factores de riesgo ocupacionales, ambientales y relacionados con el estilo de vida en la aparición de EP. Para ello, se incluyeron 634 pacientes diagnosticados de EP y 532 controles (626 hombres y 540 mujeres). Se evidenció una mayor incidencia de EP en hombres, categorías de edad más altas, pacientes nunca fumadores y con algún familiar afecto de la enfermedad. Entre los casos se documentó un menor consumo de vegetales y una mayor ingesta de carne, fiambre y bebidas carbonatadas. Los fumadores importantes vieron su riesgo disminuido en un 52%, y se encontró una relación inversa con la intensidad y duración del hábito tabáquico.

D. Belvisi et al. (105) también recurrieron a un diseño de casos y controles para evaluar la relación entre la EP y diversos factores de riesgo ambientales y relacionados con el estilo de vida, condiciones comórbidas y fármacos. Se estudió a 694 casos (407 hombres y 287 mujeres, edad media de 67,9 años) y a 640 controles sanos (351 hombres y 289 mujeres, edad media de 64,7 años) a través de un cuestionario semiestructurado. De los análisis estadísticos realizados se concluyó que la historia familiar de enfermedad, los traumatismos craneales, la dispepsia y la exposición a pesticidas, aceites, disolventes, pinturas, metales, quimioterapia y anestesia se asociaban a un mayor riesgo; mientras que el consumo de café, el tabaquismo y la actividad física resultaron factores protectores.

B. Jacobs et al. (97), en otro estudio de casos y controles (anidado en una cohorte, en este caso), analizaron a 502.533 sujetos (273.395 mujeres y 229.129 hombres) para evaluar la asociación entre varios factores ambientales y el riesgo de EP. Se relacionó la historia familiar de EP, el estatus no fumador, el bajo consumo de alcohol, la depresión, la excesiva somnolencia diurna, la historia familiar de demencia, la epilepsia y la menarquia a edades más precoces con una mayor incidencia de EP. Una relación más débil fue observada en el caso de la historia de úlcera péptica y diabetes.

J. Yu et al. (108) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que siguieron a 1.917.702 sujetos (1.110.337 hombres, 807.365 mujeres) diabéticos durante una media de 5,1 años. El objetivo fue el de estudiar la influencia de la diabetes en el desarrollo de demencia en general, y específicamente de EA y demencia vascular; así como evaluar los posibles factores de riesgo de demencia en individuos diabéticos. La edad, el sexo femenino, los ingresos bajos, la mayor duración de la DM, el IMC < 18,5 kg/m², la existencia de retinopatía diabética, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, depresión y el tratamiento con insulina resultaron factores de riesgo para la EA, mientras que el consumo moderado de alcohol, la glucemia basal ≥ 126 mg/dL, el IMC ≥ 23 kg/m² y la realización de ejercicio físico fueron protectores.

Tabla 8. Resumen de otros resultados obtenidos.

Estudio (autores)	Tamaño muestral	Edad media	Resultados
I. Kim et al.	115.798	♂: 54,56 ♀: 53,1	Menor riesgo de EP: fumadores con \uparrow consumo de café, \uparrow consumo de café y ejercicio (♀)
M. Torti et al.	1.166	-*	Riesgo inverso a tabaquismo (intensidad y duración), asociación EP con dieta
D. Belvisi et al.	1.289	Casos: 67,9 Sanos: 64,7	Café, tabaco y actividad física: protectores contra EP
B. Jacobs et al.	502.533	56,53 años	No fumar, \downarrow consumo de alcohol: mayor riesgo de EP. También DM (pero más débil)

J. Yu et al.	1.917.702	59,73 años	Tabaco, IMC<18,5, insulina, complicaciones DM: ↑ riesgo. Ejercicio físico, IMC≥23...: ↓
--------------	-----------	------------	---

*Dato no facilitado en el estudio.

4. DISCUSIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas continúan constituyendo, a día de hoy, un problema de primer orden a nivel mundial. Sus consecuencias, entre las que se cuentan la discapacidad, el padecimiento físico y psíquico, las repercusiones socioeconómicas y los efectos sobre amigos, familia y cuidadores de los enfermos, junto con la falta de tratamiento etiológico que las caracteriza (112), hacen de ellas una de las grandes preocupaciones de la medicina en nuestros tiempos. Esta revisión pretende tomar el testigo de estudios previos que apuntaban hacia un posible mecanismo etiopatogénico relacionado con los factores de riesgo cardiovascular, y contribuir así a llenar el vacío de conocimiento relacionado con la naturaleza de estas enfermedades, con el objetivo de desarrollar algún día estrategias de prevención y tratamiento efectivas para las mismas. Y es que la prevención de patologías como la EA parece ser posible, y así lo muestran estudios recientes en los que se describe una incidencia decreciente de demencia tanto en Europa como en EEUU (113).

La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más estudiados en relación a la EA y el más representado entre los artículos seleccionados en la presente revisión (90–92,96,99,101,102,107). Sin embargo, a pesar del énfasis que se ha depositado sobre este factor de riesgo, J. Gregson et al. (99) concluyen que la presión arterial medida en edades medias de la vida guarda, en el mejor de los casos, una relación inversa débil con el riesgo de EA (hallazgo que contrasta con las conclusiones de algunos estudios previos (114) y coincide con otros (115)). Aunque este estudio reporta la existencia de una relación inversa más intensa entre la TA y el riesgo de EA en los primeros años del seguimiento, dichos hallazgos son achacables al efecto de caída de tensión en los años previos al diagnóstico de demencia ya descrito en otras ocasiones (116) (causalidad inversa). J. Yu et al. (108), contrariamente, describen una relación de riesgo débil entre la TA y el riesgo de EA (sensiblemente menor a la observada en el caso de la demencia vascular). R. de Heus et al. (101), por su parte, observaron una relación directa entre la

mayor variabilidad de la TA visita a visita y un aumento del deterioro cognitivo en la EA. Adicionalmente, en el subgrupo que realizó mediciones diarias de TA, tanto la variabilidad sistólica como diastólica se relacionaron con el deterioro funcional. Estudios previos de características similares habían reportado resultados dispares, describiendo en algunos casos relaciones más intensas (117) y en otros confusas (118), diferencias posiblemente debidas a los diferentes métodos empleados para la valoración de la variabilidad de la TA en cada uno de ellos. Los distintos objetivos de TAS tampoco mostraron relaciones significativas con el riesgo de EA en el estudio de A. Yeung et al. (90) salvo en el subgrupo de depresión comórbida, donde el control intensivo ($TAS \leq 120$ mmHg) de la tensión se asoció a un riesgo significativamente mayor de EA. No obstante, es un hecho conocido que los pacientes con depresión de aparición tardía tienen una carga de enfermedad cerebrovascular mayor y sufren, de por sí, un riesgo incrementado de demencia (119). Es más, en el propio estudio se evidenció que esta población sufría un mayor número de comorbilidades médicas (ictus, AIT, tabaquismo, abuso de alcohol). La menor reserva funcional de estos pacientes podría condicionar una menor tolerancia al control intensivo de la TA y facilitar la aparición de EA. Existen antecedentes de estudios que describen una relación entre hipotensión arterial (120,121) e hipotensión ortostática (122,123) (cuya incidencia es mayor entre los individuos con depresión (124,125)) en edades avanzadas y la demencia y la EA. En el caso de la EP, D. Belvisi et al. (105) no lograron encontrar relaciones significativas con la presión arterial elevada.

En cuanto al segundo objetivo de la revisión en relación con el control de la TA y sus implicaciones en la aparición y el desarrollo de EA, parece ser que ciertos antihipertensivos, sobre todo los ARA-II (por su efecto sobre la tensión o a través de otros mecanismos), sí que presentan ventajas en cuanto a la cognición a largo plazo. En este sentido, W. Wharton et al. (91) observaron una menor conversión de deterioro cognitivo leve a EA en los pacientes tratados con antihipertensivos con efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), así como menor cantidad de ovillos neurofibrilares. Estos resultados están en consonancia con los de otros estudios anteriores, que sugerían que los antihipertensivos de este tipo con capacidad de cruzar la BHE tenían potencial para reducir el riesgo de EA (126–128). Siguiendo esta misma hipótesis, C. Liu et al. (107) concluyeron en su estudio que el telmisartán concretamente parecía ser el fármaco con mayor beneficio sobre la prevención de demencia dentro del grupo de ARA-II. Cabe destacar que la edad media de los participantes en este estudio es inferior a la de

estudios previos realizados sobre el tema (129), lo que podría indicar que los efectos beneficiosos del control tensional sobre la cognición son especialmente importantes en edades medias de la vida. Esto contrasta con los resultados de J. Gregson et al. (99), que solo encontraban una relación modesta en este sentido (que podría ser incluso un artefacto producto de sesgos del estudio) y que “sugieren que las afirmaciones de que el manejo de la presión arterial puede reducir el riesgo de EA podrían ser inapropiadas” (99). Además del efecto de disminución global de la tensión para el que suele prescribirse, estudios anteriores han reportado la capacidad del telmisartán para reducir la variabilidad de la tensión arterial (130–132), lo que, según los resultados de R. de Heus et al. (101) efectivamente podría contribuir a una reducción del deterioro cognitivo. Sin embargo, los efectos positivos del telmisartán reportados por C. Liu et al. (107) solo alcanzan significación estadística al contemplar la demencia como fenómeno global, apareciendo relaciones no significativas al centrarse en la EA.

Las combinaciones de antihipertensivos con fármacos destinados a tratar otros factores de riesgo cardiovascular y su efecto sobre la cognición y el desarrollo de EA también han atraído la atención de algunos investigadores. Así, D. Barthold et al. (92) encontraron variaciones importantes en el riesgo de padecer demencia relacionada con la EA entre las distintas combinaciones de “antihipertensivo + estatina” y entre las diferentes poblaciones estudiadas. La reducción del riesgo más importante se objetivó en aquellos pacientes en tratamiento conjunto con un ARA-II y rosuvastatina o pravastatina, que mostró un efecto de magnitud importante. Además, esta relación se mantuvo al estratificar el análisis en subpoblaciones (hombres, mujeres, raza blanca y raza negra). Es de especial relevancia el hecho de que se haya encontrado una relación significativa en el caso de la población negra masculina, ya que previamente no se había reportado beneficio alguno en este subgrupo con el tratamiento con ARA-II ni con estatinas por separado (133,134). En el caso de los IECA, solo se evidenció una reducción del riesgo en combinación con la rosuvastatina.

Los antihipertensivos con efecto sobre el SRAA no son los únicos con implicaciones sobre la cognición y la EA. V. Walker et al. (96) describieron una menor incidencia de demencia en los pacientes tratados con vasodilatadores y β -bloqueantes y un mayor riesgo en aquellos tratados con diuréticos. En cuanto a la EA en particular, los análisis reportaron también un efecto protector de los β -bloqueantes para la categoría de “probable EA”, así como de los vasodilatadores para la de “posible EA”. Los diuréticos también mostraron

un riesgo aumentado en la categoría de “probable EA” y en la de “posible EA” (menor). Además, un modesto efecto protector se apreció en el caso de los IECA en la categoría de “posible EA”. Sin embargo, los propios autores refieren que el análisis realizado por subtipos de demencia es susceptible de estar afectado por sesgos, dado que “la distinción entre subtipos de demencia es difícil, por lo que hay riesgo de errores en la clasificación del outcome” (96). Este hecho, unido al elevado riesgo de sesgos (en relación al resto de estudios incluidos) detectado en este estudio al evaluarlo con la escala NOS (es uno de los 6 artículos catalogado como de riesgo moderado de sesgos y tiene el puntaje más bajo en esta escala, junto con M. Torti et al. (106) y I. Kim et al. (94), de todos los estudios incluidos en la revisión), hace que los resultados referentes a la EA deban ser interpretados con precaución y tomando en consideración su nivel de fiabilidad.

El estudio de B. Lawlor et al. (102), que se distingue de los demás artículos incluidos en esta revisión por su diseño de intervención y su mayor nivel de evidencia (1+ en la escala SIGN), no halló beneficio derivado del tratamiento con nilvadipino en una muestra de pacientes diagnosticados de EA moderada-grave. La hipótesis acerca de los efectos del nilvadipino sobre la cognición fundamenta su base en estudios animales que concluían que el nilvadipino previene la alteración de la memoria espacial y la apoptosis neuronal inducida por isquemia cerebral y depósito de A β (135), no en su efecto hipotensor, que en el estudio llevado a cabo por B. Lawlor et al. fue, a lo sumo, discreto (102).

La obesidad también fue uno de los factores de riesgo más estudiados en los artículos incluidos en la revisión. Varios estudios coinciden al reportar una disminución del riesgo de aparición de EA y un menor deterioro cognitivo durante la enfermedad con IMC más altos en edades avanzadas de la vida (Z. Sun et al. (89), G. Nam et al. (109), Y. Cho et al. (110), J. Yu et al. (108)), mientras que los índices más bajos parecen correlacionarse con una mayor incidencia de EA y con un deterioro cognitivo más rápido. Estos resultados refuerzan la paradójica relación entre obesidad y EA reportada en otros estudios (136), que refieren una menor incidencia de EA a mayor IMC. Z. Sun et al. (89) llevaron a cabo amplios análisis transversales en su población de estudio. Sin embargo, esta revisión se centra en investigar posibles relaciones causales entre factores de riesgo cardiovascular y enfermedades neurodegenerativas (así como las implicaciones que el control de estos tiene sobre estas patologías), lo que hace imprescindible la existencia de una secuencia temporal (un seguimiento). Así pues, solo se tendrán en cuenta los resultados que respondan a análisis de tipo longitudinal, que en este caso no consiguieron demostrar

relación del IMC con biomarcadores del LCR ni con marcadores de imagen, posiblemente por el corto periodo de seguimiento durante el cual se realizaron las pruebas necesarias para la evaluación de estos outcomes (2 años). Al utilizar un modelo ajustado por numerosos factores de confusión, la relación entre IMC y EA dejó de ser significativa, lo cual podría deberse, como ya apuntan Z. Sun et al. (89), a una falta de potencia estadística del estudio (muestra demasiado pequeña). La relación con un deterioro cognitivo más lento, por otra parte, se mantuvo. G. Nam et al. (109) sí que observaron una relación significativa entre los niveles basales de IMC y una disminución del riesgo tanto de demencia en general como de EA. Cabe destacar que la cohorte estudiada en este caso no es extrapolable a la población general, pues estudia solo pacientes recién diagnosticados de DM. Y. Cho et al. (110) coincide con los artículos anteriores al hablar de la obesidad como un factor protector ante el desarrollo de EA, pero aborda el tema de una manera conjunta con el estado de salud metabólico. De los 4 grupos de pacientes en los que estratifican la muestra (en función de la presencia o no de obesidad y de si los sujetos están metabólicamente sanos o no), los sujetos MHO (sanos metabólicamente y obesos) tuvieron un riesgo significativamente menor que los demás. Estos hallazgos parecen indicar, por un lado, que la obesidad en edades avanzadas de la vida es un factor protector ante el desarrollo de EA; y por otro, que los problemas en la salud metabólica constituyen un factor de riesgo. La relación entre ambos factores es un dato a tener en cuenta, y en el propio estudio de Y. Cho et al. (110) se observa que menos de la mitad de individuos del grupo MHO mantuvieron su fenotipo durante el seguimiento, mientras que casi $\frac{3}{4}$ de los integrantes del grupo MUO seguían perteneciendo a este al final del seguimiento. B. Jacobs et al. (97) se desmarcan de los estudios anteriores al no encontrar relaciones entre el IMC y el riesgo de EP.

G. Nam et al. también dedicaron parte de su estudio a evaluar cambios de peso acontecidos durante el seguimiento, observando que las pérdidas de más de un 10% de peso corporal se relacionaron de manera significativa con la EA, en consonancia con estudios anteriores que incluso identifican la pérdida de peso como un indicador preclínico de EA (137–139).

L. Riso et al. (100) y E. Roos (104) et al. centraron sus esfuerzos en relacionar el IMC con el riesgo de desarrollar EP sin conseguir demostrar relaciones estadísticamente significativas, en línea con lo que concluyen la mayoría de estudios de cohortes acerca del tema y un reciente metaanálisis (140).

Con respecto a la DM, estudios longitudinales previos la han relacionado tanto con la EA como con la EP (con resultados dispares en este caso) (141). Los artículos seleccionados en esta revisión se centran más en las implicaciones del control de la enfermedad y en las diferencias en cuanto al pronóstico cognitivo de las diferentes modalidades de tratamiento (contribuyendo a responder al segundo objetivo de esta revisión), no tanto en demostrar la existencia de una relación *per se*. E. McIntosh et al. (88) y C. Wu et al. (93) llevaron a cabo sendos estudios para determinar cómo afectan las características del tratamiento de la DM al riesgo de aparición de EA (E. McIntosh et al.) y al desempeño en memoria y cognición de pacientes EA y sanos (C. Wu et al.). Los resultados de McIntosh et al. (88) indican que los pacientes diabéticos no tratados muestran cantidades de proteína tau fosforilada mayores que los pacientes euglucémicos, prediabéticos o en tratamiento para la DM. Además, los pacientes diabéticos no tratados de este estudio sufrieron una evolución a demencia más rápida en comparación con los pacientes con niveles normales de glucemia, no siendo así en el caso de los tratados o los prediabéticos, en los que no se encontraron diferencias con respecto al grupo control de euglucémicos. Estos hallazgos van en pro de una relación entre la DM y la aparición de EA, relación que podría ser atenuada mediante el tratamiento correcto de la enfermedad. Entre sus resultados, J. Yu et al. (108), cuyo estudio se realizó sobre una población de pacientes diabéticos, llegan a la interesante conclusión de que la glucosa basal ≥ 126 mg/dL constituía un factor protector contra la EA. Esta confusa asociación (dado que literatura apoya un aumento del riesgo de EA con los niveles elevados de insulina (141) y que otros estudios incluidos en la revisión parecen sugerir que el mal control de la DM eleva el riesgo (88)) podría deberse a una mayor prescripción de insulina y a una mayor tasa de hipoglucemias entre los diabéticos con niveles bajos de glucemia en ayunas, pero son necesarios estudios futuros con nuevos enfoques para valorar este resultado, pues J. Yu et al. no valoran ese tipo de outcomes en su diseño. C. Wu et al. (93), por su parte, abordaron el tema desde un aspecto más farmacológico, evidenciando en su muestra una reducción del riesgo de EA en los pacientes cognitivamente normales tratados con metformina. El efecto reportado fue modesto, pero comparable a la contribución de factores de riesgo bien establecidos como el alelo APOE4. Cabe destacar que, en consonancia con la literatura, este efecto no se reprodujo en pacientes con deterioro cognitivo leve ni EA, sugiriendo que en estas situaciones podría perder su efecto de neuroprotección. En el caso de pacientes ya diagnosticados de EA, el tratamiento con iDPP-4 se asoció a una ralentización del deterioro cognitivo. Las tiazolidinedionas se mostraron asociadas a un

aumento de la velocidad del deterioro cognitivo, sobre todo en individuos no portadores del alelo APOE4. Tanto los hallazgos en relación a la metformina (142) como los referentes a los iDPP-4 (143) se ven respaldados por la literatura existente. Sin embargo, los referentes a las tiazolidinedionas entran en conflicto con algunos ensayos clínicos previos (144).

La relación entre el control de la DM y la EP fue menos explorada en los estudios incluidos en esta revisión. R. Ou et al. (111) observaron que el riesgo de progresión motora de la EP se doblaba en los individuos que guardaban un mal control metabólico de su DM, mientras que no existían diferencias entre aquellos que guardaban un buen control y los individuos no diabéticos. Estos hallazgos son similares a los reportados por E. McIntosh et al. (88) en el caso de la EA, y no hacen sino resaltar la importancia de un control adecuado de la DM. En cuanto a la mortalidad, no pudieron evidenciarse asociaciones significativas, probablemente a consecuencia de un periodo de seguimiento demasiado corto. En contraposición con R. Ou et al., D. Belvisi et al. (105) no encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la DM y la EP, al igual que B. Jacobs et al. (97) (aunque estos sí que observaron una tendencia en este sentido). Sin embargo, B. Jacobs et al., al evaluar el riesgo genético como parte de su estudio, llegaron a la conclusión de que este podía actuar como un factor modificador de la asociación entre DM y EP, constituyendo un factor de riesgo de mayor peso en aquellos sujetos con un riesgo genético bajo y cuyo tratamiento y control podría tener mayor efecto protector en los sujetos con riesgo genético alto (97).

Otros estudios centraron su atención en la relación entre la realización de actividad física y sus implicaciones en EA y EP. Concretamente, J. Najjar et al. (103) observaron una reducción del riesgo de demencia mixta y demencia con enfermedad cerebrovascular con el ejercicio físico en edades medias de la vida, pero no de EA. La asociación entre el ejercicio y la EA en la literatura es inconsistente, pudiendo encontrar estudios tanto afirmando como denegando su existencia, disparidad en probable relación con distintas maneras de evaluar el outcome (145). K. Paul et al. (95) concluyeron que un mayor grado de actividad física protegía contra la progresión de la EP, manteniendo la capacidad cognitiva y física de los pacientes y prolongando su supervivencia. También se observó esta asociación protectora en el caso de D. Belvisi et al. (105). Asimismo, los análisis de I. Kim et al. (94) mostraron la actividad física (tanto total como el ejercicio extenuante) como un factor protector contra el desarrollo de EP, aunque solo en hombres. La

participación en deportes competitivos, también estudiada por K. Paul et al. (95), resultó un factor protector ante la mortalidad por todas las causas en el conjunto de pacientes afectados por la EP, además de relacionarse con una EP de progresión más lenta, especialmente en lo que al deterioro cognitivo se refiere. Las implicaciones de la actividad física también pueden estudiarse desde el punto de vista contrario, como en el caso de E. Roos et al. (104), que como parte de su estudio indagan acerca de la relación entre el tiempo de sedestación y el riesgo de EP, sin encontrar asociaciones significativas.

Con respecto al tabaco, la ya célebre relación protectora con la EP que ha sido publicada (141) en tantas ocasiones pudo observarse también en esta revisión. En el estudio de B. Mappin-Kasirer et al. (98) la asociación es clara: los fumadores mostraron un riesgo sensiblemente menor de padecer la enfermedad, riesgo que además guardaba una relación de proporcionalidad inversa con la cantidad fumada. El efecto se atenuaba en el caso de los exfumadores, siendo menos intenso cuanto más tiempo había transcurrido desde el cese del hábito. M. Torti et al. (106) también reportaron la asociación inversa entre el tabaquismo (y la duración del hábito y la cantidad consumida) y EP en su estudio, así como D. Belvisi et al. (105) y B. Jacobs et al (97). Estos resultados, en línea con la literatura sobre el tema, contrastan con los obtenidos por K. Paul et al. (95), que sugieren que el tabaquismo activo supone un riesgo aumentado de deterioro cognitivo durante la evolución de la enfermedad. El tabaco también parece actuar como un factor modificador de las relaciones entre otros factores de riesgo y la EP. L. Riso et al. (100) reportaron una asociación de riesgo entre el perímetro de la cadera y la EP dependiente del sexo y del tabaco, de manera que solo se presentaba en mujeres fumadoras. Esta relación no se ha descrito en otros estudios similares (146), si bien es cierto que en este caso los índices antropométricos eran registrados por exploradores expertos, a diferencia de la mayoría de publicaciones previas sobre el tema. L. Riso et al. (100) también observaron una reducción del riesgo de EP en relación con el tabaquismo, pero no de forma tan clara como B. Mappin-Kasirer et al. De hecho, la relación parecía presentarse, curiosamente, solo en varones fumadores con sobrepeso ($IMC > 26 \text{ kg/m}^2$) y en mujeres fumadoras con $IMC \leq 26 \text{ kg/m}^2$, lo que podría deberse a una compleja interacción de riesgos competitivos.

En relación a la EA, el tabaquismo actual se mostró como un factor de riesgo en el estudio de J. Yu et al. (108).

El papel de la dieta, y sobre todo del consumo de café y alcohol en relación al riesgo de padecer este tipo de enfermedades también ha resultado materia de estudio (141). La historia de consumo de café y té de forma previa al diagnóstico de EP resultó un factor protector contra la progresión de la enfermedad en el estudio de K. Paul et al. (95), reduciendo el riesgo de deterioro cognitivo, EA y mortalidad por todas las causas. Estos hallazgos están en consonancia con los de otros estudios publicados en la literatura (141) y en la misma línea que los resultados de D. Belvisi et al. (105) y I. Kim et al. (94), pero no que los de B. Jacobs et al. (97), quienes reportan no haber encontrado asociación alguna. I. Kim et al. (94) observaron concretamente un efecto sinérgico de aumento del riesgo de EP entre la abstinencia de cafeína y la historia familiar de EP, y un efecto sinérgico de protección entre el consumo total de cafeína y la actividad física. En los análisis de K. Paul et al. (95) el consumo moderado de alcohol resultó también un factor protector contra la progresión de la enfermedad, lo cual puede deberse al hecho de que los sujetos estudiados que no bebían tendían también a consumir menor cantidad de café, aunque es un punto que requiere de más estudios para aclararse. B. Jacobs et al. (97) también evidencian en su estudio un aumento del riesgo de EP relacionado con el consumo de alcohol inferior a una bebida por semana. M. Torti et al. (106), por su parte, no encontraron relaciones significativas en lo referente al consumo de alcohol. Como ellos mismos comentan, la heterogeneidad de métodos a la hora de estudiar el consumo de alcohol, los diferentes criterios de inclusión y la variabilidad genética de las poblaciones contribuyen a la inconsistencia de los hallazgos referentes a esta relación en la literatura (106).

Algunos de los estudios incluidos en la revisión dedicaron parte de su investigación a explorar interacciones entre los distintos factores de riesgo propuestos previamente en la literatura. I. Kim et al. (94) relacionó la combinación de abstinencia de cafeína e historia familiar de EP con un riesgo mayor al achacable a la suma de cada factor por separado, así como un efecto de protección también sinérgico entre el consumo total de cafeína y la realización de ejercicio físico. B. Jacobs et al. (97) reportaron una modificación de la relación entre DM y EP en función de si el perfil genético del sujeto era de riesgo alto o bajo. D. Belvisi et al. (105), por otro lado, concluyeron que los factores que habían demostrado una relación estadística con la EP no interaccionaban entre sí. I. Kim et al. (94) llevaron este análisis un paso más allá al elaborar un score de riesgo en base a

numerosos predictores independientes del riesgo de EP descritos en la literatura, el cual efectivamente demostró asociación con el riesgo de EP.

4.1. LIMITACIONES DE LA REVISIÓN

Las principales limitaciones del presente estudio se derivan del hecho de tratarse de un trabajo de final de grado. A consecuencia de ello, los recursos disponibles para su realización son limitados y distan mucho de los recursos de los que disponen otras revisiones sistemáticas. En primer lugar, es un estudio realizado por un único investigador, lo que implica que el proceso de selección de artículos y el análisis de sesgos no han sido repasados ni puestos en común con otros autores. Por otro lado, el tiempo máximo que es posible dedicarle a una revisión en estas circunstancias es también limitado, no excediendo los meses que dura el año académico. Otra limitación referente a los recursos disponibles es la falta de acceso a muchas revistas por el alto coste de estas, lo que puede haber dejado fuera de la revisión artículos de elevada calidad metodológica que podrían haber sido incluidos.

Una limitación adicional es que en esta revisión solo se han empleado como bases de datos Scopus y PubMed, existiendo otras muchas fuentes de las que se podrían haber extraído artículos en caso de haber dispuesto de más tiempo y de haber participado más investigadores en el proyecto.

Además, solo se han tenido en cuenta en esta revisión aquellos artículos publicados en español o inglés (o en valenciano, aunque no se encontró ninguno). Podrían existir artículos publicados en otros idiomas que, de haberse tomado en consideración, cumplieran los criterios de inclusión de este estudio.

Por último, cabe destacar que en esta revisión no se tuvieron en cuenta los estudios no publicados (literatura gris). Este estudio incurre así en un mayor riesgo de sesgo de publicación (147).

Los artículos incluidos en la revisión resultaron muy heterogéneos entre sí, lo que dificulta poner en común sus hallazgos, llegar a puntos en común y sacar conclusiones de ellos. Quizás la amplitud de las preguntas de investigación planteadas en el estudio fue demasiado elevada, y para futuras revisiones sobre el tema sería recomendable acotar más

los objetivos para centrar la atención sobre aspectos concretos de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades neurodegenerativas.

5. CONCLUSIONES

En relación al objetivo principal de la revisión sistemática, que era determinar la implicación de los factores de riesgo cardiovascular en la aparición y progresión de la EA y la EP en individuos mayores de 18 años:

1. La relación entre la TA y el riesgo de EA fue inconstante en los estudios de la revisión. Aunque poco estudiada, parece no existir una asociación entre la TA y la EP.
2. La obesidad parece asociarse a un menor riesgo de EA y las pérdidas de peso importantes parecen aumentarlo. La salud metabólica también parece constituir un factor protector. Parece no existir ninguna asociación entre el IMC y la EP.
3. Parece que no existe relación entre la realización de actividad física y el riesgo de EA. La realización de ejercicio físico sí que se mostró como un factor protector en el caso de la EP, contribuyendo a mantener las capacidades cognitivas y físicas en la enfermedad y aumentando la supervivencia.
4. Existe una clara reducción del riesgo de EP en relación con el consumo de tabaco, mayor cuanto más alta es la cantidad fumada y a mayor duración del hábito tabáquico. A pesar de ello, el tabaquismo podría aumentar el riesgo de deterioro cognitivo durante la enfermedad, cuestión que requiere más estudio para ser aclarada. Aunque escasamente estudiada, parece que no existe relación entre el tabaquismo y la EA.
5. El consumo de café y té se asoció a un menor riesgo de deterioro cognitivo, de EA y a una reducción de la mortalidad en pacientes con EP. Además, parece que el consumo de cafeína puede actuar de manera sinérgica con otros factores de riesgo de la enfermedad, modificando sus efectos sobre el riesgo.

6. La evidencia acerca de un efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre el riesgo de EP o su progresión es más inconstante. Se necesitan nuevos estudios que aborden el tema y evalúen si se trata de una asociación real o de un producto de sesgos.

En cuanto al objetivo secundario de la revisión, que era determinar si el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en individuos adultos puede ralentizar el avance de la EA y la EP:

1. Parece que la utilización de algunos hipertensivos (aquellos con acción sobre el SRAA, y sobre todo los ARA-II) se relaciona con un menor riesgo de EA. Los efectos protectores de los vasodilatadores y β -bloqueantes son más discutibles y menos fiables. Son necesarios más estudios para aclarar este punto.
2. La asociación de ciertos antihipertensivos con estatinas específicas también parece disminuir el riesgo de EA. El mayor efecto se observa al combinar un ARA-II con rosuvastatina o pravastatina, aunque también aparece en menor medida con la asociación de un IECA y rosuvastatina.
3. La DM se asocia a un riesgo mayor de EA, el cual puede ser atenuado mediante un correcto control de la enfermedad. Se ha sugerido un desconcertante efecto protector contra la progresión de la EA de los niveles de glucemia basal ≥ 126 mg/dL. La metformina parece disminuir el riesgo de EA en individuos cognitivamente normales, y los iDPP-4 ralentizar el deterioro cognitivo en los pacientes con EA. Las tiazolidinedionas podrían asociarse a un deterioro cognitivo más rápido en la EA.

La relación entre la DM de mal control y la progresión de la EP es más dudosa. Parece posible que el riesgo genético individual actúe como un factor modificador de la relación entre DM y EP, pero este hallazgo deberá ser corroborado en estudios futuros.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Olshansky SJ. From Lifespan to Healthspan. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018 Oct 2;320(13):1323–4.
2. Madrid UC De. *NEURODEGENERATIVAS EN ESPAÑA Y SU IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL* Madrid , Febrero 2016. 2016.
3. Human Mortality Database [Internet]. [cited 2022 Jan 3]. Available from: <https://www.mortality.org/>
4. Ahmad A, Patel V, Xiao J, Khan MM. The Role of Neurovascular System in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2020;57(11):4373–93.
5. Rodriguez-Escobar J;, Del-Moral-Sánchez J;, García-Ramos-García R;, Matías-Guiu-Guía J;, Gómez-Pastor I;, Martín-Acero T;, et al. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad. 2016.
6. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 1;10(4).
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cited 2022 Jan 3]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/>
8. Lendahl U, Nilsson P, Betsholtz C. Emerging links between cerebrovascular and neurodegenerative diseases—a special role for pericytes. *EMBO Rep.* 2019;20(11):1–18.
9. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic B V. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci.* 2018 Oct 1;21(10):1318–31.
10. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017 Sep 27;96(1):17–42.

11. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):13–25.
12. Deane R, Yan S Du, Submamaryan RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med.* 2003 Jul 1;9(7):907–13.
13. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron.* 2005 Dec 22;48(6):913–22.
14. Iadecola Constantino. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):287–96.
15. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Jan;30(1):2–14.
16. Van Beek AHEA, Claassen JAHR, Rikkert MGMO, Jansen RWMM. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 Jun 30;28(6):1071–85.
17. Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007 Jun;7(6):467–77.
18. Konsman JP, Drukarch B, Van Dam AM. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology. *Clin Sci (Lond).* 2007 Jan;112(1):1–25.
19. Shibata N, Okamoto K, Tatsumi N. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):211–29.
20. Lam CK, Yoo T, Hiner B, Liu Z, Grutzendler J. Embolus extravasation is an alternative mechanism for cerebral microvascular recanalization. *Nature.* 2010 May 27;465(7297):478.
21. Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. The glymphatic system and its involvement in disorders of the nervous system. *Med Clin (Barc).* 2021;156(7):339–43.

22. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147).
23. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:379–94.
24. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–7.
25. Ju YES, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017 Aug 1;140(8):2104–11.
26. Cai X, Qiao J, Kulkarni P, Harding IC, Ebong E, Ferris CF. Imaging the effect of the circadian light–dark cycle on the glymphatic system in awake rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jan 7;117(1):668–76.
27. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019 Mar 1;65(2):106–19.
28. Brown LS, Foster CG, Courtney JM, King NE, Howells DW, Sutherland BA. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. 2019 May 14;13:282.
29. Munk AS, Wang W, Bèchet NB, Eltanahy AM, Cheng AX, Sigurdsson B, et al. PDGF-B Is Required for Development of the Glymphatic System. *Cell Rep*. 2019 Mar 12;26(11):2955-2969.e3.
30. Gaceb A, Özen I, Padel T, Barbariga M, Paul G. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jan 1;38(1):45–57.
31. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347–60.
32. Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. Neurovascular signalling defects in

- neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Mar;9(3):169–81.
33. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of “vascular dementia” - a critical update. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1–2):1–12.
 34. Breteler MMB. Vascular risk factors for Alzheimer’s disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar;21(2):153–60.
 35. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007 Jan;3(1):40–53.
 36. Lewis H, Beher D, Cookson N, Oakley A, Piggott M, Morris CM, et al. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006 Apr;32(2):103–18.
 37. Weller RO, Boche D, Nicoll JAR. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer’s disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):87–102.
 38. Tesco G, Koh YH, Kang EL, Cameron AN, Das S, Sena-Esteves M, et al. Depletion of GGA3 stabilizes BACE and enhances beta-secretase activity. *Neuron*. 2007 Jun 7;54(5):721–37.
 39. Chow N, Bell RD, Deane R, Streb JW, Chen J, Brooks A, et al. Serum response factor and myocardin mediate arterial hypercontractility and cerebral blood flow dysregulation in Alzheimer’s phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 16;104(3):823–8.
 40. Kelly P, Denver P, Satchell SC, Ackermann M, Konerding MA, Mitchell CA. Microvascular ultrastructural changes precede cognitive impairment in the murine APP^{swe}/PS1^{dE9} model of Alzheimer’s disease. *Angiogenesis*. 2017 Jul 25;20(4):567–80.
 41. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, Ma Q, Winkler EA, Ramanathan A, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun*. 2013 Dec 13;4.
 42. Niwa K, Younkin L, Ebeling C, Turner SK, Westaway D, Younkin S, et al. Aβ₁₋₄₀-related reduction in functional hyperemia in mouse neocortex during

- somatosensory activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 15;97(17):9735–40.
43. Sagare AP, Deane R, Zetterberg H, Wallin A, Blennow K, Zlokovic B V. Impaired lipoprotein receptor-mediated peripheral binding of plasma amyloid- β is an early biomarker for mild cognitive impairment preceding Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(1):25–34.
 44. Govindpani K, Vinnakota C, Waldvogel H, Faull R, Kwakowsky A. Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target. *Neural Regen Res*. 2020 Jun 1;15(6):1030.
 45. Gray MT, Woulfe JM. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 May 5;35(5):747–50.
 46. Pienaar IS, Lee CH, Elson JL, McGuinness L, Gentleman SM, Kalaria RN, et al. Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015 Feb 1;74(1):392–405.
 47. Rite I, Machado A, Cano J, Venero JL. Blood-brain barrier disruption induces in vivo degeneration of nigral dopaminergic neurons. *J Neurochem*. 2007 Jun;101(6):1567–82.
 48. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegener* 2019 141. 2019 Aug 20;14(1):1–21.
 49. Erdo F, Krajcsi P. Age-Related Functional and Expressional Changes in Efflux Pathways at the Blood-Brain Barrier. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(JUL).
 50. Chao YX, He BP, Tay SSW. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates blood brain barrier damage and neuroinflammation and protects dopaminergic neurons against MPTP toxicity in the substantia nigra in a model of Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2009 Nov 30;216(1–2):39–50.
 51. Dohgu S, Takata F, Matsumoto J, Kimura I, Yamauchi A, Kataoka Y. Monomeric α -synuclein induces blood-brain barrier dysfunction through activated brain pericytes releasing inflammatory mediators in vitro. *Microvasc*

- Res. 2019 Jul 1;124:61–6.
52. Dong Y, Yuan Y, Fang Y, Zheng T, Du D, Gao D, et al. Effect of aquaporin 4 protein overexpression in nigrostriatal system on development of Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2021;131(7):666–73.
 53. Zhong Z, Deane R, Ali Z, Parisi M, Shapovalov Y, O'Banion MK, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nat Neurosci*. 2008 Apr;11(4):420–2.
 54. Winkler EA, Sengillo JD, Sullivan JS, Henkel JS, Appel SH, Zlokovic B V. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2013 Jan;125(1):111–20.
 55. Franciosi S, Ryu JK, Shim Y, Hill A, Connolly C, Hayden MR, et al. Age-dependent neurovascular abnormalities and altered microglial morphology in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):438–49.
 56. Drouin-Ouellet J, Sawiak SJ, Cisbani G, Lagacé M, Kuan WL, Saint-Pierre M, et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol*. 2015 Aug 1;78(2):160–77.
 57. Lin CY, Hsu YH, Lin MH, Yang TH, Chen HM, Chen YC, et al. Neurovascular abnormalities in humans and mice with Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2013 Dec;250:20–30.
 58. Dichgans M, Wardlaw J, Smith E, Zietemann V, Seshadri S, Sachdev P, et al. METACOHORTS for the study of vascular disease and its contribution to cognitive decline and neurodegeneration: An initiative of the Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(12):1235–49.
 59. Liu Y, Braidy N, Poljak A, Chan DKY, Sachdev P. Cerebral small vessel disease and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2018;47(June):41–8.
 60. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and

- incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Jan;23(1):1–10.
61. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, Arfaras-Melainis A, Giannakoulas G, Karamitsos TD, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer’s Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(10):3122–35.
 62. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: Meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(7):542–55.
 63. Lennon MJ, Makkar SR, Crawford JD, Sachdev PS. Midlife Hypertension and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer’s Dis*. 2019;71(1):307–16.
 64. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. Vol. 10, *PLoS ONE*. 2015.
 65. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blackera D. The association between blood pressure and incident alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):646–59.
 66. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
 67. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
 68. O’Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299–310.
 69. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/es>

70. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020. Atención Primaria. 2020 Nov 1;52:5–31.
71. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
72. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
73. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2010;
74. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Aten Primaria*. 2015 Aug 1;47(7):456–68.
75. María D, Manzano S FJ et al. Guía oficial de práctica clínica en Demencias 2018. Guías diagnósticas y Ter la Soc Española Neurol. 2018;5:308.
76. Arbelo González et Al. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. 2019. Guías diagnósticas y Ter la Soc Española Neurol. 2019;
77. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement*. 2018 Apr 1;14(4):535–62.
78. Carandini T, Arighi A, Sacchi L, Fumagalli GG, Pietroboni AM, Ghezzi L, et al. Testing the 2018 NIA-AA research framework in a retrospective large cohort of patients with cognitive impairment: From biological biomarkers to clinical syndromes. *Alzheimer’s Res Ther*. 2019 Oct 15;11(1):1–11.
79. Cummings J. NIA-AA Framework on Alzheimer’s Disease: Application to

- Clinical Trials. *Alzheimers Dement.* 2019 Jan 1;15(1):172.
80. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española.* 2014 Feb 1;92(2):82–8.
 81. What is GRADE? | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>
 82. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN - GuíaSalud [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://portal.guiasalud.es/egpc/depresion-adulto-niveles/>
 83. Boutron I, Page MJ, Higgins JPT, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A. Considering bias and conflicts of interest among the included studies. *Cochrane Handb Syst Rev Interv.* 2019 Jan 1;177–204.
 84. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 85. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366.
 86. Harrison JK, Reid J, Quinn TJ, Shenkin SD. Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: a guide for clinicians. *Age Ageing.* 2017 May 1;46(3):359.
 87. Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Apr 1;14(1):1–5.
 88. McIntosh EC, Nation DA. Importance of Treatment Status in Links Between Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):972–9.
 89. Sun Z, Wang Z-T, Sun F-R, Shen X-N, Xu W, Ma Y-H, et al. Late-life obesity is a protective factor for prodromal Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Aging (Albany NY).* 2020 Jan;12(2):2005–17.
 90. Yeung A, Kiss A, Gallagher D. Intensive control of hypertension and risk of

- Alzheimer's dementia in older adults with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Aug;35(8):888–96.
91. Wharton W, Zhao L, Steenland K, Goldstein FC, Schneider JA, Barnes LL, et al. Neurofibrillary Tangles and Conversion to Mild Cognitive Impairment with Certain Antihypertensives. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(1):153–61.
 92. Barthold D, Joyce G, Diaz Brinton R, Wharton W, Kehoe PG, Zissimopoulos J. Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229541.
 93. Wu C-Y, Ouk M, Wong YY, Anita NZ, Edwards JD, Yang P, et al. Relationships between memory decline and the use of metformin or DPP4 inhibitors in people with type 2 diabetes with normal cognition or Alzheimer's disease, and the role APOE carrier status. *Alzheimers Dement*. 2020 Dec;16(12):1663–73.
 94. Kim IY, O'Reilly EJ, Hughes KC, Gao X, Schwarzschild MA, Hannan MT, et al. Integration of risk factors for Parkinson disease in 2 large longitudinal cohorts. *Neurology*. 2018 May;90(19):e1646–53.
 95. Paul KC, Chuang Y-H, Shih I-F, Keener A, Bordelon Y, Bronstein JM, et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord*. 2019 Jan;34(1):58–66.
 96. Walker VM, Davies NM, Martin RM, Kehoe PG. Comparison of Antihypertensive Drug Classes for Dementia Prevention. *Epidemiology*. 2020 Nov;31(6):852–9.
 97. Jacobs BM, Belete D, Bestwick J, Blauwendraat C, Bandres-Ciga S, Heilbron K, et al. Parkinson's disease determinants, prediction and gene-environment interactions in the UK Biobank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Oct;91(10):1046–54.
 98. Mappin-Kasirer B, Pan H, Lewington S, Kizza J, Gray R, Clarke R, et al. Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: A 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. *Neurology*. 2020 May;94(20):e2132–8.
 99. Gregson J, Qizilbash N, Iwagami M, Douglas I, Johnson M, Pearce N, et al. Blood pressure and risk of dementia and its subtypes: a historical cohort study

- with long-term follow-up in 2.6 million people. *Eur J Neurol*. 2019 Dec;26(12):1479–86.
100. Riso L, Kaaks R, Kühn T, Sookthai D, Forsgren L, Trupp M, et al. General and abdominal adiposity and the risk of Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 May;62:98–104.
 101. de Heus RAA, Olde Rikkert MGM, Tully PJ, Lawlor BA, Claassen JAHR. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019 Nov;74(5):1172–80.
 102. Lawlor B, Segurado R, Kennelly S, Olde Rikkert MGM, Howard R, Pasquier F, et al. Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2018 Sep;15(9):e1002660.
 103. Najjar J, Östling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. *Neurology*. 2019 Mar;92(12):e1322–30.
 104. Roos E, Grotta A, Yang F, Bellocco R, Ye W, Adami H-O, et al. Body mass index, sitting time, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Apr;90(16):e1413–7.
 105. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini A, Costanzo M, Pietracupa S, De Lucia M, et al. Risk factors of Parkinson disease: Simultaneous assessment, interactions, and etiologic subtypes. *Neurology*. 2020 Nov;95(18):e2500–8.
 106. Torti M, Fossati C, Casali M, De Pandis MF, Grassini P, Radicati FG, et al. Effect of family history, occupation and diet on the risk of Parkinson disease: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243612.
 107. Liu C-H, Sung P-S, Li Y-R, Huang W-K, Lee T-W, Huang C-C, et al. Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021 Jul;18(7):e1003707.
 108. Yu JH, Han K, Park S, Cho H, Lee DY, Kim JW, et al. Incidence and Risk Factors for Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Diabetes Metab J*. 2020 Feb;44(1):113–24.

109. Nam GE, Park YG, Han K, Kim MK, Koh ES, Kim ES, et al. BMI, Weight Change, and Dementia Risk in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1217–24.
110. Cho YK, Lee J, Kim HS, Park J-Y, Lee WJ, Kim Y-J, et al. The risk of Alzheimer's disease according to dynamic changes in metabolic health and obesity: a nationwide population-based cohort study. *Aging (Albany NY)*. 2021 Jul;13(13):16974–89.
111. Ou R, Wei Q, Hou Y, Zhang L, Liu K, Lin J, et al. Effect of diabetes control status on the progression of Parkinson's disease: A prospective study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Apr;8(4):887–97.
112. Sáenz De Pipaón I, Larumbe R. Programa de enfermedades neurodegenerativas. *An Sis San Navarra*. 2001;24:3.
113. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun 1;13(6):327–39.
114. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3119–25.
115. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011 Sep;22(5):646–59.
116. Qiu C, Von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: A longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*. 2004 Aug 1;35(8):1810–5.
117. Lattanzi S, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2282–7.
118. O'Caomh R, Gao Y, Svendrovski A, Illario M, Iaccarino G, Yavuz BB, et al. Effect of Visit-to-Visit Blood Pressure Variability on Cognitive and Functional

- Decline in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(4):1499–510.
119. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):619–24.
 120. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Parker TD, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019 Oct;18(10):942–52.
 121. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 2019 Aug 13;322(6):535–45.
 122. Cremer A, Soumaré A, Berr C, Dartigues JF, Gabelle A, Gosse P, et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Incident Dementia: Results From a 12-Year Follow-Up of the Three-City Study Cohort. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2017 Jul 1;70(1):44–9.
 123. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, Hughes T, Meyer ML, Selvin E, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology.* 2018 Aug 21;91(8):e759–68.
 124. Shanbhag A, Awai H, Rej S, Thomas AJ, Puka K, Vasudev A. Orthostatic hypotension in patients with late-life depression: Prevalence and validation of a new screening tool. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Oct 1;33(10):1397–402.
 125. Briggs R, Carey D, Kennelly SP, Kenny RA. Longitudinal Association Between Orthostatic Hypotension at 30 Seconds Post-Standing and Late-Life Depression. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2018 May 1;71(5):946–54.
 126. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 13;169(13):1195–202.

127. Wharton W, Stein JH, Korcarz C, Sachs J, Olson SR, Zetterberg H, et al. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;32(1):147–56.
128. Nation DA, Ho J, Yew B. Older Adults Taking AT1-Receptor Blockers Exhibit Reduced Cerebral Amyloid Retention. *J Alzheimers Dis.* 2016 Feb 2;50(3):779–89.
129. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2020 Jan;19(1):61–70.
130. Petek B, Villa-Lopez M, Loera-Valencia R, Gerenu G, Winblad B, Kramberger MG, et al. Connecting the brain cholesterol and renin–angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia. *J Intern Med.* 2018 Dec 1;284(6):620–42.
131. Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, Toyama K, Uekawa K, Katayama T, et al. Telmisartan Exerts Sustained Blood Pressure Control and Reduces Blood Pressure Variability in Metabolic Syndrome by Inhibiting Sympathetic Activity. *Am J Hypertens.* 2014 Dec 1;27(12):1464–71.
132. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, Chen CH, Buranakitjaroen P, Chia YC, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2019 Feb 1;21(2):324–34.
133. Barthold D, Joyce G, Wharton W, Kehoe P, Zissimopoulos J. The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0206705.
134. Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):225–32.
135. Iwasaki K, Egashira N, Takagaki Y, Yoshimitsu Y, Hatip-Al-Khatib I, Mishima K, et al. Nilvadipine Prevents the Impairment of Spatial Memory Induced by Cerebral Ischemia Combined with β -Amyloid in Rats. *Biol Pharm Bull.* 2007

- Apr;30(4):698–701.
136. Cova I, Clerici F, Maggiore L, Pomati S, Cucumo V, Ghiretti R, et al. Body Mass Index Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016 May 1;41(3–4):172–80.
 137. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology*. 2007 Aug;69(8):739–46.
 138. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1312–7.
 139. Müller S, Preische O, Sohrabi HR, Gräber S, Jucker M, Dietzsch J, et al. Decreased body mass index in the preclinical stage of autosomal dominant Alzheimer’s disease. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
 140. Wang YL, Wang YT, Li JF, Zhang YZ, Yin HL, Han B. Body Mass Index and Risk of Parkinson’s Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6):e0131778.
 141. Campdelacreu J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: Factores de riesgo ambientales. *Neurologia*. 2014;29(9):541–9.
 142. Campbell JM, Stephenson MD, De Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer’s Dis*. 2018 Jan 1;65(4):1225–36.
 143. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer’s disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jan 1;123:192–8.
 144. Risner ME, Saunders AM, Altman JFB, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Pharmacogenomics J*. 2006 Jul;6(4):246–54.
 145. Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015 Apr 1;11(4):434–443.e6.

146. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel A V, Mayo T, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2253–9.
147. Matías-Guiu J, García-Ramos R. Sesgos en la edición de las publicaciones científicas. *Neurología*. 2011 Jan 1;26(1):1–5.

ANEXO A: Tabla de extracción de datos.

Autores (año)	País	Diseño del estudio	Población estudiada	Exposición/intervención	Resultados principales	Variables de ajuste	Calidad de la evidencia	Riesgo de sesgos
I. Kim et al. (2018)	EEUU	Cohortes históricas	69.968 mujeres (Nurses' Health Study (NHS) (1984–2012)) y 45.830 hombres (Health Professionals Follow-up Study (HPFS) (1986–2012)). Edad media al comienzo del estudio: - NHS: 53,1 años. - HPFS: 54,56 años.	Información nutricional estudiada cada 4 años a través de cuestionarios de frecuencia de alimentación validados. Otros factores relacionados con estilos de vida (consumo de cafeína, tabaco, actividad física, antecedentes familiares de EP, índice de urato dietético, consumo de flavonoides) cada dos años. Los valores se dividieron en quintiles y se les asoció un score entre 1 y 5. La suma de los scores de las distintas categorías constituye un score global usado para análisis comparativos.	Reducción del riesgo de EP en fumadores (o ex) con alto consumo de cafeína, alto consumo de cafeína y ausencia de historia familiar, alto consumo de cafeína y ejercicio (solo ♀). 1 punto en el score global = cambio en riesgo del 9-10%.	Consumo de ibuprofeno, consumo de lácteos, antioxidantes y traumatismo craneoencefálico.	2-	Moderado (5 en la escala NOS)
A. Yeung et al. (2020)	EEUU	Cohortes históricas	4.505 sujetos (♀: 2.872, ♂: 1.633) > 50 años con hipertensión y cognición normal del <i>Uniform Data Set</i> .	Medición de la tensión arterial anualmente por un profesional. Se dividió a los participantes en sistólica ≤ 120 mmHg, 120-139 mmHg y ≥ 140 mmHg. También se	Variables asociadas con riesgo de EA: MMSE, IMC, edad, depresión, más síntomas depresivos, uso de antidepresivos, antecedentes de AIT/ictus.	Edad, sexo, años de educación, MMSE, IMC, genotipo APOE-4, fibrilación auricular, ictus/AIT, diabetes, hipercolesterolemia, déficit de B12, años	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			Edad media: 73,69 años. Seguimiento medio: 4,2 años.	registra la toma de antihipertensivos, hipolipemiantes, antidepresivos y antipsicóticos; y si padecen depresión. Además, se realiza una exploración física.	No se encontraron diferencias entre los grupos definidos según la tensión arterial sistólica. En grupo de depresión, mayor riesgo si ≤ 120 mmHg.	como fumador, abuso de alcohol, discapacidad visual, discapacidad auditiva y medicaciones.		
V. Walker et al. (2020)	Reino Unido	Cohortes prospectivo	849.378 sujetos (♀: 414.397, ♂: 434.981) > 40 años con primera prescripción de antihipertensivo de la base de datos CPRD. Seguimiento: 5.497.266 personas-año. Edad media al inicio: 61 años.	Toma de 7 clases de antihipertensivos, con análisis "por intención de tratar" (basado en la primera prescripción): α -bloqueantes, IECA, ARA-II, β -bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos y vasodilatadores.	β -bloqueantes y vasodilatadores: relación negativa con riesgo de demencia. Diuréticos: asociación positiva.	Año de prescripción, sexo, edad al inicio del seguimiento, antecedentes de enfermedad coronaria/bypass coronario/enfermedad cerebrovascular, enfermedad crónica, posición socioeconómica, ratio de consulta, alcoholismo, tabaquismo, IMC.	2-	Moderado (5 en la escala NOS)
L. Riso et al. (2019)	Europa	Cohortes prospectivo	220.347 sujetos (♀:137.107, ♂: 83.240) del estudio NeuroEPIC4PD. Seguimiento medio: 12 años. Edad media al inicio: 53,03 años.	Estilo de vida y dieta: entrevistas o cuestionarios remitidos a los pacientes al inicio del estudio. Tabaquismo actual o pasado y número de cigarrillos/día. Peso, altura (e IMC calculado), circunferencia de cadera y cintura medido por profesionales.	Mayor incidencia de EP en hombres. Entre fumadores actuales, IMC relacionado inversamente con riesgo en ♂, directamente en ♀ (también circunferencia de cintura en ♀). Menos riesgo en ♂ fumadores actuales con $IMC \geq 26$ y en fumadoras con $IMC \leq 26$.	Edad al inicio del seguimiento, centro de reclutamiento, nivel de estudios, actividad física (<i>Cambridge Physical Activity Index</i>), consumo de café, consumo de alcohol. Adicionalmente en fumadores: edad de inicio de tabaquismo, número de cigarrillos diarios, duración del hábito tabáquico, estatus	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

						con relación al tabaco al inicio y tiempo desde fin del hábito tabáquico.		
B. Jacobs et al. (2020)	Reino Unido	Casos y controles anidado	502.533 sujetos (273.395 ♀, 229.129 ♂) del UK biobank entre 40 y 69 años. Tiempo medio de seguimiento: 12 años. Edad media: 56,53 años.	Visita inicial: edad al comienzo del seguimiento, sexo, edad de finalización de educación a tiempo completo, índice de privación de Townsend, etnicidad, país de nacimiento, estreñimiento, depresión, ansiedad, hipertensión, diabetes, úlcera gástrica, migraña, rigidez de hombro, dolor de hombro, hiposmia, disfunción eréctil, lesión craneal, antecedentes familiares, tabaquismo, consumo de café, consumo de alcohol, IMC, somnolencia diurna, lactancia materna, obesidad infantil, lateralidad, tabaquismo materno, edad de menarquia, edad de cambio de la voz, genotipo.	Relación de historia familiar de EP, no fumar, bajo consumo de alcohol, depresión, excesiva somnolencia diurna, historia familiar de demencia, epilepsia y menarquia a una edad más precoz con EP incidente. Más débil con historia de úlcera péptica y diabetes.	Edad, sexo, etnicidad, estatus de privación.	2-	Moderado (6 en la escala NOS)
J. Najar et al. (2019)	Suecia	Cohortes prospectivo	800 mujeres de 38, 46, 50 y 54 años al comienzo del seguimiento	Actividad cognitiva (5 grupos: intelectual, artística, manual, "club" y religiosa) y actividad física	La realización de actividad física se asoció a reducción del riesgo de demencia mixta y demencia con	Educación, estatus socioeconómico, hipertensión,	2+	Bajo (9 en la escala NOS)

			(edad media: 47,2), seleccionadas del registro de población sueco. Tiempo de seguimiento medio: 44 años.	(<i>Saltin-Grimby Physical Activity Level Scale</i>) en 4 grupos (inactividad, actividad ligera al menos 4 h/semana, actividad moderada al menos 2-3 h/semana y actividad moderada-intensa)	enfermedad cerebrovascular, pero no de EA.	tabaquismo, diabetes mellitus, angina de pecho, estrés psicológico, depresión mayor, IMC.		
W. Wharton et al. (2019)	EEUU	Cohortes históricas	83 sujetos (26 ♂, 57 ♀) con deterioro cognitivo leve al inicio, que tomaban antihipertensivos desde el principio y durante el seguimiento y con datos neuropatológicos postmortem disponibles. Edad media: 83,2 años. Tiempo de seguimiento medio: 4,3 años.	Se registra la toma de antihipertensivos distinguiendo 5 grupos (IECA, ARA-II, β-bloqueantes, calcio antagonistas y diuréticos), a su vez englobados en dos bloques: medicación que actúa sobre el sistema renina-angiotensina y otras.	El grupo tratado con antihipertensivos con actuación sobre el sistema renina-angiotensina mostró una tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a EA significativamente menor. En este grupo también se encontró menor cantidad de ovillos neurofibrilares en las regiones de interés y en general, mayor peso cerebral y menor número de placas difusas	Edad al comienzo del seguimiento, sexo, raza, educación, presión sanguínea sistólica, y depresión.	2+	Bajo (7 en la escala NOS)
E. McIntosh et al. (2019)	América del Norte	Cohortes históricas	1.289 sujetos (719 ♂, 570 ♀) sin demencia con datos de glucemia en ayunas o evidencia de toma	Al inicio se les clasifica en cognición normal y deterioro cognitivo leve. También se les estratifica en euglucemia (EU), prediabetes (PD), DM no tratada (NT) y DM tratada	Mayor deterioro cognitivo en DT con respecto a PD y NT con respecto a EU. En el NT mayor velocidad de progresión a demencia en comparación con EU. En NT mayor cantidad de tau	Edad, sexo, años de educación, estatus portador de APOE4, score de depresión, IMC, presión sanguínea sistólica y diastólica, uso de antihipertensivos,	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			<p>de medicación para la DM disponible. Edad media: 73,54 años. Tiempo de seguimiento: hasta 120 meses.</p>	<p>(DT) en función de glucemia en ayunas y toma de medicación para DM. También si son portadores de APOE4. Otros factores de riesgo vascular (entrevistas al inicio del estudio): presión arterial, peso, altura. También síntomas depresivos. Se calcula IMC. Se registran diagnósticos y tratamientos previos de hipertensión, dislipemia y enfermedad cardiovascular. Se estudian biomarcadores en LCR al inicio.</p>	<p>fosforilada (p-tau), tau total y p-tau/Aβ1-42 que EU, PD y DT. También mostró más individuos p-tau positivos (+) y p-tau+/Aβ1-42+.</p>	<p>dislipemia y enfermedad cardiovascular.</p>		
C. Liu et al. (2021)	Taiwán	Cohortes históricas	<p>11.400 pacientes > 50 (5.800 ♂, 5.600 ♀) años del NHI de Taiwán con DM II e hipertensión en tratamiento con ARA-II. Excluidos: historia de ictus o traumatismo craneoencefálico, demencia al inicio. Edad media: 62,38 años.</p>	<p>Se distinguieron 2 grupos: uso de telmisartán y uso de otro ARA-II. También se estudió el tipo y número de antidiabéticos orales y de antihipertensivos. La información se obtuvo a través de visitas a los pacientes y de registros farmacéuticos en los 6 primeros meses tras la fecha de comienzo del seguimiento.</p>	<p>El grupo tratado con telmisartán tuvo menor riesgo de demencia, pero no de EA.</p>	<p>Edad, sexo, comorbilidades (fibrilación auricular, EPOC, infarto de miocardio, enfermedad renal crónica, diálisis, enfermedad coronaria, dislipidemia, hipoglucemia severa, hipo/hipertiroidismo, depresión, sífilis y score en el Índice de Comorbilidad de Charlson), otros antihipertensivos,</p>	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			Tiempo de seguimiento medio: 4,83 años.			insulina, antidiabéticos orales y otras medicaciones (anticoagulantes, fibratos, clopidogrel, estatinas, aspirina, benzodiacepinas). Se utilizó apareamiento por puntaje de propensión.		
J. Yu et al. (2020)	Corea del Sur	Cohortes históricas	1.917.702 sujetos del NHI de Corea > 40 años (1.110.337 ♂, 807.365 ♀) diagnosticados de DM sin demencia al inicio del seguimiento y con disponibilidad de los datos de interés. Edad media: 59,73 años. Tiempo de seguimiento medio: 5,1 años.	Se calcula IMC y se toman muestras de sangre. A través de cuestionarios autoadministrados se estudia el estatus de fumador (no fumador, exfumador o activo), consumo de alcohol, actividad física y antecedentes médicos. También se estudia la mediación antidiabética utilizada, duración de la DM, existencia de retinopatía diabética, hipertensión, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y depresión. Se mide el filtrado glomerular.	Edad, sexo femenino, tabaquismo, ingresos bajos, mayor duración de la enfermedad, IMC < 18,5, retinopatía diabética, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, depresión, tratamiento con insulina resultaron factores de riesgo para EA. El consumo moderado de alcohol, glucemia basal \geq 126, IMC \geq 23 y realización de ejercicio físico resultaron factores protectores para EA.	Edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, ingresos, glucemia plasmática, tiempo de evolución de DM, IMC, dislipemia, hipertensión, retinopatía diabética, enfermedad renal crónica, ictus, cardiopatía isquémica, depresión, número de antidiabéticos orales, tratamiento con insulina.	2+	Bajo (8 en la escala NOS)
E. Roos et al. (2018)	Suecia	Cohortes históricas	41.638 sujetos (14.906 ♂, 26.732 ♀) de la <i>Swedish National March Cohort</i> .	Información acerca de hábitos de vida, hábito tabáquico, consumo de alcohol, altura y peso, nivel educativo, actividad	No se encontró relación entre el IMC y la EP ni entre el tiempo de sedestación y la EP.	Sexo, estatus fumador (nunca, ex, activo), consumo de alcohol, consumo de café, nivel educativo, perímetro de	2+	Bajo (8 en la escala NOS)

			Edad media: 51,6 años. Tiempo de seguimiento: 159 meses.	física y sedentarismo recabada a través de cuestionarios. Se estratifica a los participantes en función del sedentarismo (< o > de 6 h/día) y del IMC (<25, 25-30, >30).		la cintura, tiempo dedicado a actividades del hogar y a desplazamientos físicos (ej. ir andando o en bici al trabajo).		
M. Torti et al. (2020)	Roma (Italia)	Casos y controles	634 casos con EP diagnosticados en el hospital San Raffaele Pisana y en el San Raffaele Cassino, y 532 controles (pacientes de los mismos hospitales con diagnósticos no neurodegenerativos). Distribución por sexos: 626 ♂, 540 ♀. Duración media de los casos: 7,4 años.	A través de un cuestionario relleno por personal entrenado: información acerca del lugar de residencia actual y pasado (dirección, periodos de residencia y área urbana o rural), años de educación, historia laboral (se agrupa a los participantes atendiendo a la ocupación desempeñada durante más tiempo), potencial exposición a tóxicos durante el tiempo de ocio, abuso de sustancias (actual o pasado), tabaquismo (nunca/pasado/activo, nº cigarrillos, duración, años desde el cese), tabaquismo pasivo (horas al día y días a la semana), historia familiar de patología	Mayor incidencia de EP en hombres, categorías de edad más altas, nunca fumadores y con algún familiar afecto. Entre los casos, menor consumo de vegetales y mayor consumo de carne, fiambre y bebidas carbonatadas. Los fumadores importantes mostraron una reducción del riesgo del 52%. También se encontró relación inversa con la intensidad y duración del tabaquismo. Los médicos mostraron un riesgo significativamente mayor.	Conjunto de factores de confusión probados y potenciales relacionados con características individuales, estilo de vida y patrones dietéticos.	2-	Moderado (5 en la escala NOS)

				neurodegenerativa, peso, altura, uso de suplementos dietéticos, hábitos dietéticos y otros datos específicos según tipo de oficio.				
R. Ou et al. (2021)	China	Cohortes prospectivo	379 pacientes (214 ♂, 165 ♀) < 40 años diagnosticados (en el <i>Sichuan University West China Hospital</i>) de EP con estadio HaY < 3, UPDRS III sin medicación estudiado, que habían realizado una analítica para screening de DM y sin criterios de exclusión. Edad media: 62,08 años. Tiempo medio de seguimiento: 4 años.	Variable principal: DM (historia médica de DM, hemoglobina glicosilada ≥ 6,5% al inicio del seguimiento). Los pacientes se clasifican en grupo DM y grupo no DM, y dentro del primero en mal control (hemoglobina glicosilada ≥ 7,0%) y buen control (< 7,0%). En una entrevista al comienzo: sexo, edad, altura, IMC, edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, años de escolarización, calendario terapéutico, dosis diaria equivalente de levodopa. Para evaluar la severidad de los síntomas motores se usa la UPDRS III y la escala HaY. La versión china de la NMSS se usó para los no motores, la MoCA y la FAB para los cognitivos, y la HDRS y la HARS para los síntomas	El grupo de pacientes con DM mostró una supervivencia significativamente más corta y alcanzó más rápido el estadio ≥ 3 de la escala HaY. RR de UPDRS ≥ 14 puntos en el grupo DM de mal control con respecto al no DM: 2,06. Para HaY ≥ 3: 2,079.	Sexo, edad, edad de inicio de la enfermedad, IMC y score en la UPDRS III y en la MoCA al inicio del estudio.	2+	Bajo (8 en la escala NOS)

				depresivos y ansiosos, repectivamente.				
B. Mappin-Kasirer et al. (2020)	Gran Bretaña	Cohortes prospectivo	29.737 médicos (todos de sexo masculino) pertenecientes a la <i>British Medical Association</i> . Tiempo de seguimiento medio: 35 años. Edad media al inicio: 41,9 años.	Información sobre el hábito tabáquico recolectada a través de cuestionarios autoadministrados: estatus actual (nunca fumador, exfumador o fumador activo), edad de comienzo del hábito, cantidad fumada al día, tipo de tabaco consumido, tiempo desde el cese del hábito. En los cuestionarios subsiguientes al primero se preguntó si los hábitos en relación al tabaquismo habían cambiado.	El estado de fumador actual mostró una relación inversa (factor protector) con el desarrollo de EP, así como la cantidad fumada. Los exfumadores mostraron una reducción del riesgo con respecto a los nunca fumadores, más acusada cuanto menos tiempo llevasen sin fumar.	Edad actual.	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

J. Gregson et al. (2019)	Gran Bretaña	Cohortes históricas	2.593.629 pacientes > 40 años (1.403.153 ♀, 1.190.476 ♂) del CPRD sin historia de demencia y con al menos una determinación de presión arterial. Edad media al inicio: 54 años. Tiempo medio de seguimiento: 8,2 años.	La información fue recogida durante la práctica clínica habitual. La presión arterial se mide al comienzo del estudio y en visitas sucesivas durante el seguimiento.	La incidencia de demencia resultó menor en sujetos con mayor presión arterial sistólica. En los primeros 5 años se encontró una asociación inversa moderada, sobre todo con EA. En los siguientes 5 años la relación con EA sigue siendo significativa, pero de forma menos marcada. En los siguientes 5, la relación resultó dependiente de la edad en el momento de la primera medición de tensión. Los valores de tensión diastólica siguen una tendencia muy similar.	Edad, sexo, fecha de inicio del seguimiento, IMC, ictus previo, fibrilación auricular, EPOC, insuficiencia cardíaca, uso previo de antihipertensivos, o estatinas en los últimos 12 meses, historia de DM o evidencia de uso previo de antidiabéticos, estatus tabáquico y consumo de alcohol.	2+	Bajo (7 en la escala NOS)
Z. Sun et al. (2020)	América del Norte	Cohortes históricas	1.223 individuos (683 ♀, 540 ♂) de la base ADNI sin demencia ≥ 65 años. Se dividieron en grupo de cognición normal (498) y grupo con deterioro cognitivo leve (714). Edad media: 75,21 años.	Principal: IMC. Otras mediciones (más relación con outcomes): obtención de muestra de LCR para estudio de Aβ42, tau fosforilada (p-tau) y tau total (t-tau). Estudio PET con 18F florbetapir para examinar la carga cerebral de amiloide β. RM para evaluar la atrofia cerebral. Examen neuropsicológico con MMSE, ADAS-Cog y test específicos ADNI para	En los análisis longitudinales no se observaron diferencias significativas entre el IMC y los biomarcadores, el PET o la RM. Los IMC mayores se asociaron a un deterioro cognitivo más lento en todos los test durante el seguimiento.	Edad, sexo, años de educación, historia de hipertensión, dislipemia, DM2, enfermedad cardiovascular y depresión, estado portador de APOE4.	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			Tiempo medio de seguimiento: 10 años.	evaluar la función ejecutiva y la memoria.				
D. Belvisi et al. (2020)	Italia	Casos y controles	694 casos (407 ♂, 287 ♀) de EP diagnosticados en 6 departamentos de neurología y 640 controles sanos (351 ♂ y 289 ♀, familiares de otros pacientes neurológicos no EP). Edad media: 67,9 los casos, 64,7 controles.	Cuestionario semiestructurado administrado en persona por un profesional médico: factores demográficos (edad, sexo, edad al comienzo de los síntomas motores, años de educación) e historia familiar de primer grado de EP. También se indagó acerca de la ocupación laboral y sobre el estilo de vida (consumo de alcohol, tabaquismo, consumo de café, ingesta de agua embotellada y actividad física).	Historia familiar de EP, traumatismo craneal, dispepsia y exposición a pesticidas, aceites, disolventes, pinturas, metales, quimioterapia y anestesia resultaron factores de riesgo. El consumo de café, tabaquismo y actividad física resultaron factores protectores.	Historia familiar de EA, dispepsia, exposición a pesticidas, aceites y metales, consumo de café, tabaquismo y actividad física.	2-	Moderado (6 en la escala NOS)
G. Nam et al (2019)	Corea del Sur	Cohortes históricas	167.876 individuos (108.025 ♂, 59.851 ♀) con DM2 de nuevo diagnóstico entre enero de 2007 y diciembre de 2012 > 40 años sin criterios de exclusión. Tiempo medio de seguimiento: 3,5 años.	Se mide altura, peso y perímetro de cintura de los pacientes y se calcula el IMC, que se estratifica en < 18,5 kg/m ² , 18,5-22,9 kg/m ² , 23-24,9 kg/m ² , 25-29,9 kg/m ² y ≥ 30 kg/m ² . También se estudia el cambio de peso (desde el diagnóstico de DM2 hasta 2 años después): cambio ≤ 5% se denominó "peso estable", y los cambios	Los pacientes con IMC 23-24,9, 25-29,9 y ≥ 30 mostraron un riesgo menor de EA, y los pacientes con IMC < 18,5 un riesgo mayor. En cuanto al cambio de peso, el riesgo resultó mayor en aquellos que experimentaron un aumento o pérdida ≥ 10% que en los que perdieron o ganaron < 5%.	Nivel de ingresos (en cuartiles), estatus fumador, consumo de alcohol, actividad física, presión sanguínea, glucosa, colesterol, creatinina, filtrado glomerular, uso de insulina, número de antidiabéticos orales y comorbilidades (hipertensión, dislipemia, enfermedad renal	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			Edad media: 57,18 años.	mayores se estratificaron en: pérdida $\geq 10\%$, pérdida 5-10%, ganancia 5-10% y ganancia $\geq 10\%$.		crónica, cardiopatía isquémica, depresión).		
D. Barthold et al. (2020)	EEUU	Cohortes históricas	694.672 beneficiarios del sistema Medicare ≥ 67 años con datos disponibles de al menos 3 años y en tratamiento con medicación antihipertensiva y una estatina (ambas) entre 2009 y 2014. Edad media: 77,41 años.	A través de los registros de Medicare (parte D) se estudió la prescripción de antihipertensivos y estatinas. Clases de antihipertensivos: IECA, ARA-II, β -bloqueantes, calcio-antagonistas, diuréticos de asa y diuréticos tiazídicos. Estatinas: atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.	La incidencia de EA y demencias relacionadas parece menor en pacientes en tratamiento con un antihipertensivo con acción sobre el sistema renina-angiotensina (y menor en ARA-II que en IECA). Combinación de pravastatina o rosuvastatina con IECA o ARA-II se asoció a un menor riesgo (y atorvastatina y simvastatina con ARA-II). También se encontraron diferencias dependientes de sexo y raza.	Edad, edad al cuadrado, sexo, raza, medidas para estimar estatus socioeconómico (tasa de graduación del instituto e ingresos medios en el código postal del paciente en cuartiles), años desde el diagnóstico de hipertensión e hiperlipidemia, índice de comorbilidad en cuartiles, número de visitas al médico en cuartiles, diagnósticos previos de DM, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio e ictus.	2-	Moderado (6 en la escala NOS)
R. de Heus et al. (2019)	Europa	Cohortes históricas	460 sujetos (287 ♀, 173 ♂) sacados del ensayo clínico NIVALD, diagnosticados de EA leve a moderada y con al menos 3 mediciones de tensión en	Medición de la tensión en consulta por personal cualificado en 8 ocasiones: al inicio y a las 6, 13, 26, 39, 52, 65 y 78 semanas. Para evaluar la variabilidad de la presión se calculó la desviación típica de cada sujeto, el coeficiente de variabilidad	La VIM diastólica medida en consulta resultó un predictor importante de deterioro cognitivo: a mayor variabilidad mayor deterioro. Tanto la VIM sistólica como la diastólica se asociaron a cambios en el ADAS-cog tras 1 año. Los pacientes en el cuartil más	Edad, sexo, grupo de intervención (nilvadipino/placebo), presión sanguínea media (sistólica o diastólica, score ADAS-cog o DAD al inicio, uso de antihipertensivos, uso de memantina, uso de inhibidores de la	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			consulta y que hubieran completado un ADAS-cog o DAD. Edad media: 72,1 años. Tiempo medio de seguimiento: 1,5 años.	y la variabilidad independiente de la media (VIM). Un subgrupo también realizó mediciones domiciliarias diarias de la tensión (4 veces al día) durante una semana. Se calcularon los mismos parámetros que en el caso de la tensión medida en consulta.	alto de VIM mostraron mayor progresión en el ADAS-cog tras 1 y 1,5 años. En el subgrupo de medición domiciliaria, la VIM sistólica y diastólica se asoció a cambios en DAD y ADAS-cog tras 1 año.	colinesterasa, uso de hipocolesterolemiantes, historia de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) y DM.		
C. Wu et al. (2020)	EEUU	Cohortes históricas	2.670 sujetos (1.394 ♀, 1.276 ♂) de la base de datos NACC consumidores de medicación antidiabética. Se les dividió en 3 grupos: cognición normal, deterioro cognitivo leve amnésico y demencia EA. Edad media: 73,95 años. Tiempo medio de seguimiento: 2,47 años.	Formulario de medicaciones completado por profesionales médicos en cada visita. Se registran las medicaciones usadas durante las dos semanas previas a cada visita: metformina, silfonilureas, tiazolidinedionas, iDPP-4 y otras.	En el grupo cognitivamente normal, mejor desempeño en memoria inmediata y evocada a los 20 minutos en tratados con metformina con respecto a los que no. En el grupo EA, deterioro de memoria evocada más lento con iDPP-4 y más rápido con tiazolidinedionas. El estado portador APOE4 modifica relaciones entre metformina/iDPP4 y deterioro de memoria.	Edad, sexo, educación, score basal MMSE, depresión, hipercolesterolemia, hipertensión, uso concomitante de las otras clases de medicación hipoglucemiante o de medicación para la EA. También enfermedad tiroidea, tabaquismo y uso de benzodiazepinas.	2+	Bajo (8 en la escala NOS)
Y. Cho et al. (2021)	Corea del Sur	Cohortes históricas	136.847 (67.424 ♂, 69.423 ♀) sujetos del NHI de Corea ≥ 60 años con revisiones	Los datos provienen de visitas médicas generales bianuales. Se clasificó como obesos a los individuos con IMC ≥ 25	Teniendo en cuenta el estatus salud metabólica-obesidad basal, el grupo MHO mostró un riesgo de EA menor que el grupo	Edad, sexo, ingresos (ayuda médica, mitad inferior, mitad superior), tabaquismo (no, pasado o activo), consumo de	2+	Bajo (7 en la escala NOS)

			<p>médicas realizadas entre 2002 y 2003 no diagnosticados previamente de demencia ni de otras enfermedades que pudieran artefactar el estudio. Se les sigue hasta el diagnóstico de EA, la muerte o el final del estudio (31 de diciembre de 2015). Edad media: 67,45 años.</p>	<p>kg/m². La salud metabólica se define como tener 0 o 1 de los criterios del <i>Adult Treatment Panel III</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Presión sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 o toma de antihipertensivos. 2.- Triglicéridos ≥ 150 o toma de hipolipemiantes. 3.- Glicemia en ayunas ≥ 100 o toma de antidiabéticos. 4.- Colesterol HDL < 40 (σ), < 50 (ρ). <p>Se clasificó a los pacientes en MH (≤ 1 factor de riesgo metabólico), MU (≥ 2), O (obeso) y NO (no obeso), y se formaron 4 grupos: MHNO, MUNO, MHO, MUO.</p>	<p>control MHNO, y el MUNO uno mayor. Teniendo en cuenta los cambios durante el seguimiento, el grupo MHO que se mantuvo estable mostró menor riesgo de EA (el riesgo de los que cambiaron de grupo no fue distinto del control). El cambio de MUO a MHO redujo el riesgo, y a MUNO lo aumentó. El cambio de MHNO a MUNO y la persistencia en el grupo MUNO aumentó el riesgo.</p>	<p>alcohol (no o bebedor), actividad física (0, 1-4, ≥ 5 por semana).</p>		
K. Paul et al. (2019)	California (EEUU)	Cohortes históricas	<p>360 pacientes del estudio <i>Parkinson's Environment and Gene study</i> diagnosticados recientemente (≤ 3 años) de EP y 341 controles sanos. Edad media de los casos al</p>	<p>Se llevaron a cabo entrevistas telefónicas por personal entrenado acerca del tabaquismo, consumo de café, té y alcohol en 4 etapas de la vida, nivel de actividad física en 4 etapas de la vida y participación en deportes competitivos.</p>	<p>El consumo de té y café supuso riesgo disminuido de mortalidad por todas las causas, y el consumo moderado ($<$ a la media) de alcohol factor protector con respecto a los nunca bebedores. Haber participado en deportes competitivos resultó protector. El tabaquismo aumentó la mortalidad.</p>	<p>Edad al diagnóstico/ entrevista, sexo, antepasados europeos, años de escolarización, historia de tabaquismo, exposición ocupacional a pesticidas. En los estudios de mortalidad, también por indicadores de salud: antecedentes de infarto de miocardio,</p>	2+	Bajo (9 en la escala NOS)

			<p>diagnóstico: 66,9 años. Tiempo medio de seguimiento: 5,3 años.</p>		<p>Haber consumido café resultó protector contra el deterioro cognitivo y el paso a HaY3. Los nunca bebedores, mayor riesgo de pérdida en MMSE y progresión a HaY3 (también los bebedores importantes). Tabaquismo al inicio, riesgo 3 veces mayor de caída en MMSE. Los deportes competitivos, protectores frente a caída en MMSE y progresión a HaY3.</p>	<p>ictus, cáncer, EPOC/enfisema y DM2.</p>		
<p>B. Lawlor et al. (2018)</p>	<p>Europa</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego</p>	<p>511 participantes (317 ♀, 194 ♂) > 50 años, con criterios de EA y MMSE ≥ 12 y < 27 de 23 centros académicos en 9 países europeos. El ensayo tuvo una duración de 18 meses. Edad media: 73 años.</p>	<p>258 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo y 253 al de nilvadipino. Tomaron 1 cápsula al día después del desayuno durante 78 semanas. Los pacientes debían devolver las cajas de tratamiento, lo que permitía contar el número de cápsulas retornadas. Los pacientes se visitaron en las semanas 6, 13, 26, 39, 52, 65 y 78, y fueron seguidos hasta 4 semanas después de la visita final.</p>	<p>No se encontraron diferencias en el cambio del puntaje en el ADAS-Cog 12 con respecto al inicial entre el grupo tratado y el placebo. Tampoco en el CDR-sb ni en el DAD.</p>	<p>Puntuación MMSE (> 20 vs ≤ 20), sexo, y estado portador APOE4.</p>	<p>1+</p>	<p>Bajo (escala RoB 2 de Cochrane)</p>

Leyenda:

ND → No descrito.

CPRD → Clinical Practice Dementia Datalink.

NHI → National Health Insurance program.

MMSE → Mini Mental Status Examination.

IECA → inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

UPDRS → Unified PD Rating Scale.

IMC → índice de masa corporal.

ARA-II → antagonista del receptor de la angiotensina II.

AIT → accidente isquémico transitorio.

EEUU → Estados Unidos.

NMSS → Non-Motor Symptoms Scale.

MoCA → Montreal Cognitive Assesment.

FAB → Frontal Assesment Battery.

HDRS → Hamilton Depresive Rating Scale.

ADAS-Cog → Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale.

DAD → Disabilities Assesment in Dementia.

ADNI → Alzheimer's Disease Neuroimaging Database

HARS → Hamilton Anxiety Rating Scale.

HaY → Hoehn and Yahr.

NACC → National Alzheimer's Coordinating Center.

CDR-sb → Clinical Dementia Rating Scale sum of boxes.

ANEXO B: Tablas de evaluación de sesgos y calidad metodológica.

Tabla 1: Evaluación del riesgo de sesgos según la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

	<i>Selección</i>				<i>Comparabilidad</i>	<i>Outcome/ Exposición</i>			
	1	2	3	4	1	1	2	3	
I. Kim et al.		*		*	**		*		Riesgo moderado (5)
A. Yeung et al.	*	*	*	*	**	*			Riesgo bajo (7)
V. Walker et al.	*		*	*		*	*		Riesgo moderado (5)
L. Riso et al.	*	*		*	**	*	*		Riesgo bajo (7)
B. Jacobs et al.		*	*	*	*	*	*		Riesgo moderado (6)
J. Najar et al.	*	*	*	*	**	*	*	*	Riesgo bajo (9)
W. Wharton et al.	*	*	*		*	*	*	*	Riesgo bajo (7)
E. McIntosh et al.	*	*	*	*	*	*	*		Riesgo bajo (7)
C. Liu et al.	*	*	*	*	*	*		*	Riesgo bajo (7)
J. Yu et al.	*	*		*	**	*	*	*	Riesgo bajo (8)
E. Roos et al.	*	*		*	**	*	*	*	Riesgo bajo (8)
M. Torti et al.	*	*		*	*		*		Riesgo moderado (5)
R. Ou et al.	*	*	*	*	*	*	*	*	Riesgo bajo (8)
B. Mappin-Kasirer et al.		*		*	**	*	*	*	Riesgo bajo (7)

J. Gregson et al.	*	*	*	*	*	*	*		Riesgo bajo (7)
Z. Sun et al.	*	*		*	**	*	*		Riesgo bajo (7)
D. Belvisi et al.	*	*		*	**		*		Riesgo moderado (6)
G. Nam et al.	*	*	*	*	**	*			Riesgo bajo (7)
D. Barthold et al.	*	*	*	*	*	*			Riesgo moderado (6)
R. de Heus et al.	*	*	*	*	**		*		Riesgo bajo (7)
C. Wu et al.	*	*	*	*	**	*		*	Riesgo bajo (8)
Y. Cho et al.	*	*	*	*	*	*	*		Riesgo bajo (7)
K. Paul et al.	*	*	*	*	**	*	*	*	Riesgo bajo (9)

Tabla 2: Evaluación del riesgo de sesgos según la RoB 2 tool de la Cochrane Collaboration.

	Aleatorización			Intervención						Pérdida de datos del outcome	Medición del outcome			Selección del resultado		
				Asignación			Adherencia									
	1	2	3	1	2	6	1	2	5		1	1	2	3	1	2
B. Lawlor et al.	SÍ	SÍ	PN	NO	NO	SÍ (mITT)	NO	NO	PN	PS	NO	PN	NO	PS	PN	PN
	Bajo riesgo			Bajo riesgo			Bajo riesgo			Bajo riesgo	Bajo riesgo			Bajo riesgo		
	Valoración global: bajo riesgo de sesgos															

Tabla 3: Evaluación de la calidad de la evidencia de acuerdo al sistema del SIGN.

<i>Artículo</i>	<i>Calidad de la evidencia</i>
I. Kim et al.	2-
A. Yeung et al.	2+
V. Walker et al.	2-
L. Riso et al.	2+
B. Jacobs et al.	2-
J. Najjar et al.	2+
W. Wharton et al.	2+
E. McIntosh et al.	2+
C. Liu et al.	2+
J. Yu et al.	2+
E. Roos et al.	2+
M. Torti et al.	2-
R. Ou et al.	2+
B. Mappin-Kasirer et al.	2+
J. Gregson et al.	2+
Z. Sun et al.	2+
D. Belvisi et al.	2-
G. Nam et al.	2+
D. Barthold et al.	2-
R. de Heus et al.	2+
C. Wu et al.	2+
Y. Cho et al.	2+
K. Paul et al.	2+
B. Lawlor et al.	1+

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *

- b) structured interview where blind to case/control status ✱
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
- a) yes ✱
 - b) no
- 3) Non-Response rate
- a) same rate for both groups ✱
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
- a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱

c) written self report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes ✱

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱

b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment ✱

b) record linkage ✱

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for ✱

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱

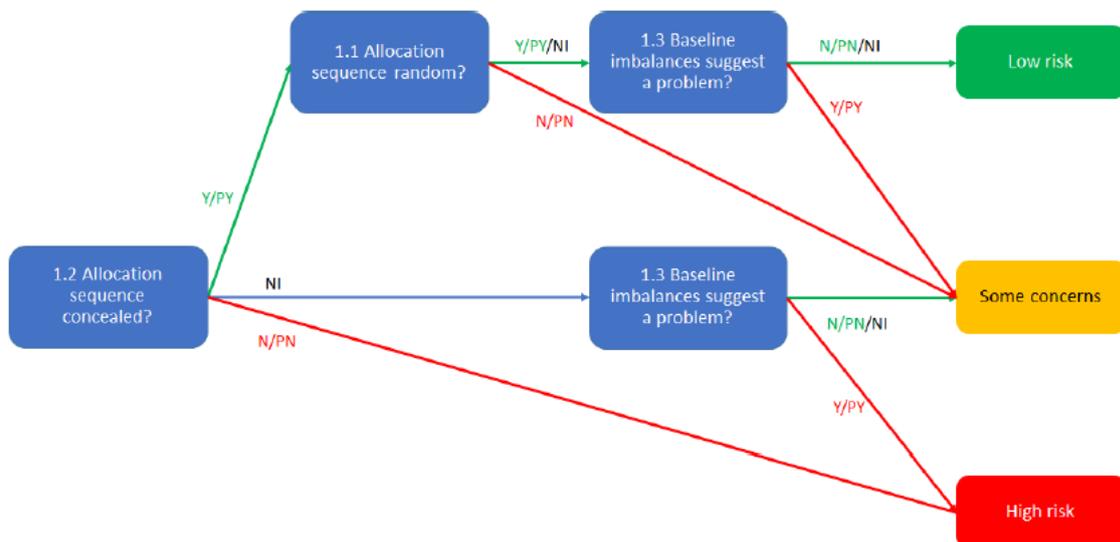
c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

RoB 2 tool (Cochrane Collaboration)

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process.

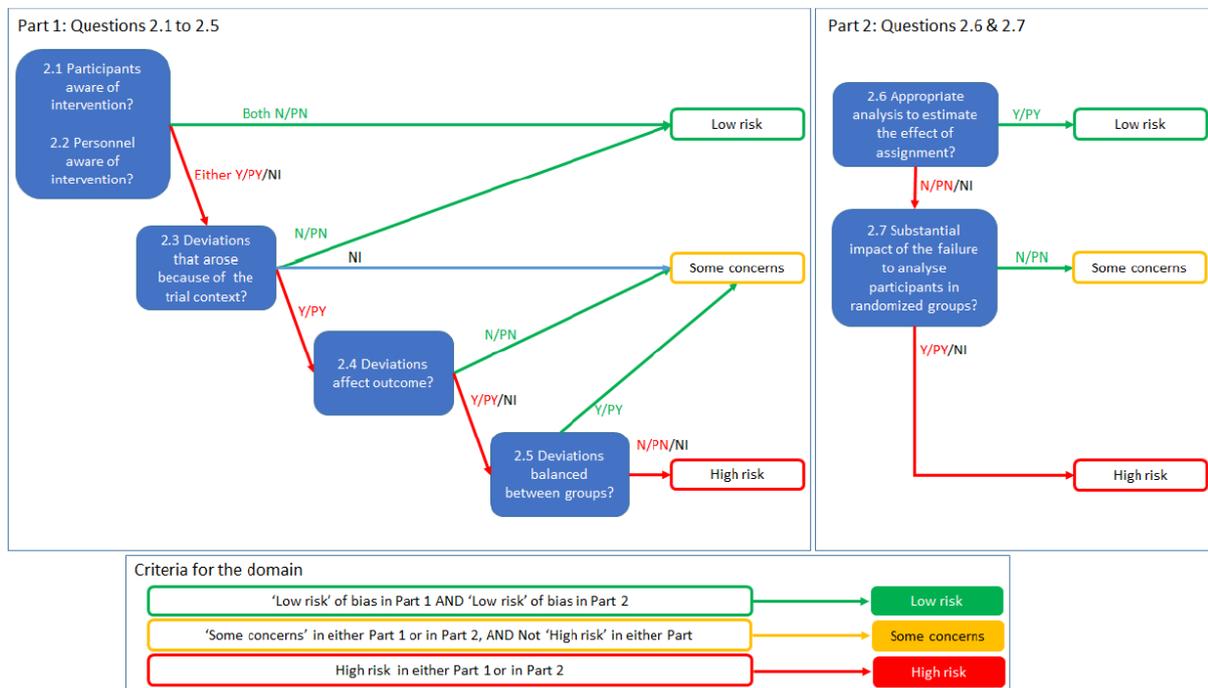
Signalling questions	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns



Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*).

Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA/Y/PY/PN/N/NI

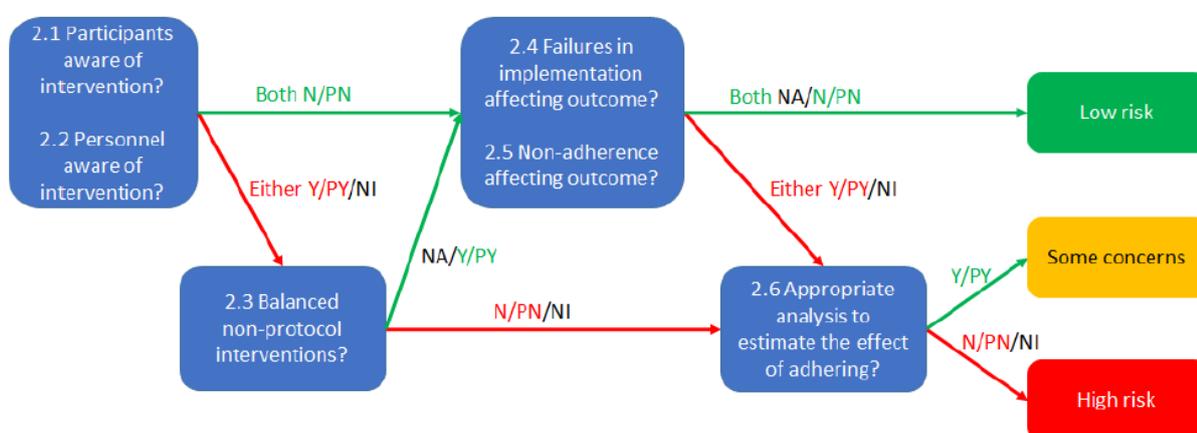
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY/PN/N/NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable



Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*).

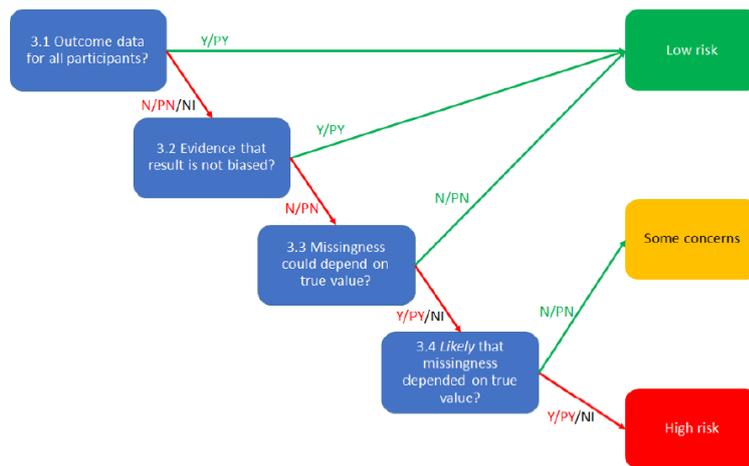
Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y/PY/PN/N/NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA/Y/PY/PN/N/NI

2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



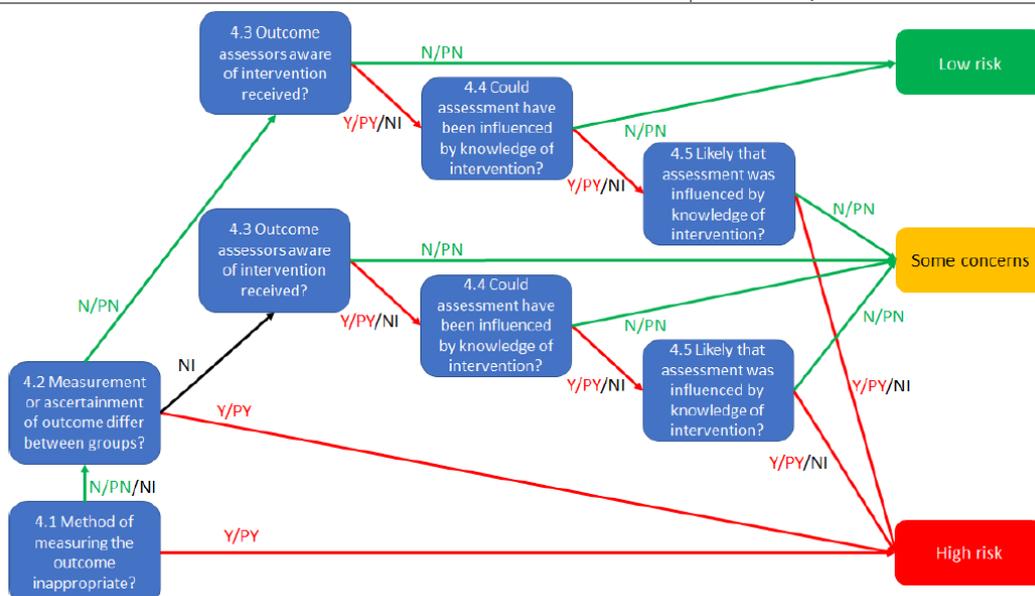
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data.

Signalling questions	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA/Y/PY/PN/N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA/Y/PY/PN/N/
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



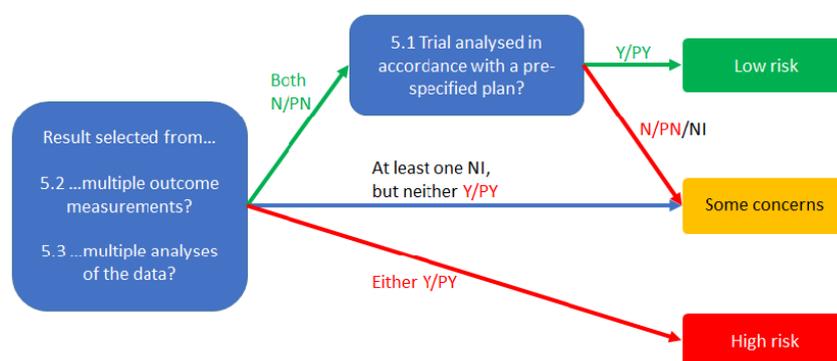
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome.

Signalling questions	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA/Y/PY/PN/N/
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result.

Signalling questions	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY/PN/N/NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y/PY/PN/N/NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y/PY/PN/N/
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Overall risk of bias:

Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.