



## REVISIÓN

# Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales<sup>☆</sup>

J. Campdelacreu

Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España

Recibido el 23 de enero de 2012; aceptado el 15 de abril de 2012

Accesible en línea el 14 junio 2012

### PALABRAS CLAVE

Factores de riesgo ambientales;  
Factores protectores;  
Tóxicos ambientales;  
Enfermedad de Parkinson;  
Enfermedad de Alzheimer;  
Interacción

### Resumen

**Introducción:** Esta revisión pretende actualizar y resumir la evidencia disponible sobre los factores de riesgo ambientales que se han asociado a riesgo de enfermedad de Parkinson (EP) o de Alzheimer (EA) y discutir sus posibles mecanismos.

**Desarrollo:** Hay evidencia consistente de mayor riesgo de EP asociado a pesticidas y de mayor riesgo de EA asociado a pesticidas, hipertensión y colesterol en edad media, hiperhomocisteinemia, tabaco, traumatismo craneoencefálico grave y depresión. Hay evidencia débil de mayor riesgo de EP asociado a consumo elevado de leche en hombres, ingesta alta de hierro, anemia crónica y traumatismo craneoencefálico grave, y de mayor riesgo de EA asociado a ingesta elevada de aluminio en agua potable, alta exposición a redes eléctricas, DM e hiperinsulinemia, obesidad en edad media, consumo excesivo de alcohol y anemia crónica. Hay evidencia consistente de menor riesgo de EP asociado a hiperuricemia, tabaco y café, y de menor riesgo de EA asociado a consumo moderado de alcohol, ejercicio físico, terapia hormonal sustitutiva perimenopáusica y buena reserva cognitiva; hay evidencia débil de menor riesgo de EP asociado a mayor consumo de vitamina E, alcohol, té y AINE y a ejercicio físico vigoroso, y de menor riesgo de EA asociado a dieta mediterránea, café y consumo crónico de AINE.

**Conclusiones:** Diversos factores ambientales contribuyen significativamente al riesgo de EP y EA. Algunos de ellos podrían actuar ya desde etapas tempranas de la vida o interactuar con otros factores genéticos. Estrategias poblacionales de modificación de estos factores podrían potencialmente evitar algunos casos de EP o de EA.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Environmental risk factors;  
Protective factors

### Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors

### Abstract

**Introduction:** The purpose of this review is to update and summarise available evidence on environmental risk factors that have been associated with risk of Parkinson disease (PD) or Alzheimer disease (AD) and discuss their potential mechanisms.

<sup>☆</sup> Este trabajo fue presentado como ponencia en la XII Reunión Anual del Grupo de Estudio de Neurología del Trabajo en la LXIII Reunión Anual de la SEN el 18 de diciembre de 2011.

Correo electrónico: 33357jcf@Comb.Cat

Environmental toxins.  
Parkinson disease;  
Alzheimer disease;  
Interaction

**Development:** Evidence consistently suggests that a higher risk of PD is associated with pesticides and that a higher risk of AD is associated with pesticides, hypertension and high cholesterol levels in middle age, hyperhomocysteinaemia, smoking, traumatic brain injury and depression. There is weak evidence suggesting that higher risk of PD is associated with high milk consumption in men, high iron intake, chronic anaemia and traumatic brain injury. Weak evidence also suggests that a higher risk of AD is associated with high aluminium intake through drinking water, excessive exposure to electromagnetic fields from electrical grids, DM and hyperinsulinaemia, obesity in middle age, excessive alcohol consumption and chronic anaemia. Evidence consistently suggests that a lower risk of PD is associated with hyperuricaemia, tobacco and coffee use, while a lower risk of AD is associated with moderate alcohol consumption, physical exercise, perimenopausal hormone replacement therapy and good cognitive reserve. Weak evidence suggests that lower risk of PD is associated with increased vitamin E intake, alcohol, tea, NSAIDs, and vigorous physical exercise, and that lower risk of AD is associated with the Mediterranean diet, coffee and habitual NSAID consumption.

**Conclusions:** Several environmental factors contribute significantly to risk of PD and AD. Some may already be active in the early stages of life, and some may interact with other genetic factors. Population-based strategies to modify such factors could potentially result in fewer cases of PD or AD.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes son la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA). Una pequeña proporción de casos son atribuibles a mutaciones genéticas conocidas, cuyo descubrimiento está contribuyendo a conocer mejor su fisiopatología. Sin embargo, la gran mayoría se consideran debidas a la acción e interacción de diversos factores genéticos y ambientales, que actúan como factores de susceptibilidad o precipitantes. Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado diversos factores ambientales con mayor o menor riesgo de padecer estas enfermedades. Estos trabajos son muy heterogéneos y han mostrado resultados más o menos consistentes en función del factor analizado y del diseño del estudio. El objetivo de este trabajo es revisar los factores de riesgo que se han asociado a EP y EA, su posible mecanismo fisiopatológico, y sintetizar la evidencia disponible obtenida de la búsqueda bibliográfica en Medline de las revisiones sistemáticas y metaanálisis y los trabajos epidemiológicos más importantes publicados en los últimos 10 años. Los principales factores de riesgo para EP y EA se resumen en la [tabla 1](#).

## Desarrollo

### Pesticidas

El interés por la relación entre pesticidas y EP deriva de la observación de parkinsonismo en usuarios de un opiáceo sintético contaminado con MPTP en los años 80. Los pesticidas inducen degeneración de las neuronas dopaminérgicas (DA) y por ello se usan en modelos animales de EP<sup>1</sup>. En los estudios de casos y controles (CC) la exposición a pesticidas en general se asocia a mayor riesgo de EP o no hay asociación, con un *odds ratio* (OR) combinado de 1,94 en un metaanálisis (MA) de 19 estudios CC, sin relación dosis-respuesta<sup>2</sup>. En 4 estudios prospectivos se halló una asociación consistente (riesgo relativo [RR] 1,7-1,9). Herbicidas e

insecticidas por separado han mostrado mayor riesgo o no asociación, y fungicidas por separado, no asociación. Trabajar en agricultura, vivir en medio rural y consumir agua de pozo se han asociado a riesgo de EP solo en algunos estudios, y además no podemos asegurar que sean factores independientes pues suelen ir asociados entre ellos y con el uso de pesticidas<sup>1</sup>. En una revisión sistemática (RS) de 21 estudios CC y 3 estudios de cohortes<sup>3</sup> también se observó una asociación consistente entre exposición a pesticidas y riesgo de EA. La evidencia de asociación entre exposición a pesticidas y mayor riesgo de EP y de EA es fuerte y no sería explicable solo por azar y por sesgos; a pesar de que muchas veces la exposición a pesticidas es baja, no se puede cuantificar bien y hay factores de confusión. Sin embargo, al tratarse de estudios observacionales, no se puede concluir que la relación sea causal. Además, el mecanismo de acción no se conoce con exactitud, y a pesar de disponer de modelos animales, las condiciones no son comparables pues las dosis y rutas de administración no son las mismas que en las personas expuestas.

### Metales

Se ha descrito parkinsonismo por alta exposición a manganeso y también por plomo. En la sustancia negra (SN) de pacientes con EP se ha encontrado mayor cantidad de hierro, cobre y zinc que en controles<sup>1</sup>, y estos metales también están presentes en los depósitos amiloides<sup>4</sup>. Los metales participan en la formación de placas seniles y ovillos, así como en los procesos de oxidación, homeostasis del calcio y muerte neuronal. El aluminio es especialmente importante porque se ha relacionado epidemiológicamente con la EA, y es una neurotoxina que inhibe más de 200 funciones biológicas, puede inducir la formación de estructuras neurofibrilares y sus niveles están elevados en cerebros con EA. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, basados principalmente en cuestionarios de exposición laboral a metales, no se ha hallado asociación entre exposición laboral a plomo, cobre, hierro, mercurio, zinc o manganeso y riesgo de EP<sup>1</sup>.

**Tabla 1** Factores de riesgo más importantes para EP y EA

	EP	EA
Aumentan riesgo, evidencia fuerte	Pesticidas	Pesticidas HTA (edad media) Colesterol (edad media) Hiperhomocisteinemia Tabaco TCE grave
Aumentan riesgo, evidencia débil	Leche (hombres) Ingesta alta de hierro Anemia crónica	Aluminio (agua potable) CEM (redes eléctricas) DM e hiperinsulinemia Obesidad (edad media) Alcohol (excesivo) Anemia crónica
Reducen riesgo, evidencia fuerte	Hiperuricemia Tabaco Café	Alcohol (moderado) Ejercicio físico THS (perimenopáusica) Reserva cognitiva
Reducen riesgo, evidencia débil	Vitamina E Alcohol Té Ejercicio físico vigoroso AINE	Dieta mediterránea Café AINE

En cuanto a la EA, estudios de baja calidad no han hallado relación con exposición a plomo ni aluminio<sup>3</sup>, pero sí con el consumo elevado de aluminio contenido en agua potable en 9 de 13 estudios, confirmada incluso en un estudio prospectivo a 15 años<sup>5</sup>. El aluminio del agua solo representa una mínima proporción del total ingerido, pero su absorción es mayor. Así, no hay evidencia convincente de que la exposición a metales cause EP o EA, y únicamente el consumo de agua con alta cantidad de aluminio se ha asociado a mayor riesgo de EA.

### Disolventes y otros tóxicos

La exposición a disolventes puede ocasionar síntomas neuropsiquiátricos, y en un estudio con resonancia magnética espectroscópica se ha encontrado daño neuronal del núcleo lenticular en sujetos con alta exposición a disolventes hidrocarbonados<sup>6</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios epidemiológicos no han mostrado asociación entre exposición laboral a disolventes y riesgo de EP o de EA<sup>1,3</sup>. Tampoco se ha hallado asociación consistente entre exposición a otros tóxicos y riesgo de EP en los escasos estudios en que se ha evaluado<sup>1</sup>.

### Campos electromagnéticos

Estudios epidemiológicos realizados en años recientes mostraron un aumento en la incidencia de leucemia en los niños más expuestos a repetidores de televisión o a líneas de alta tensión. El mecanismo biológico por el que los campos electromagnéticos (CEM) podrían ser peligrosos para la salud se desconoce y los estudios en animales han

resultado negativos<sup>7</sup>. Una RS<sup>8</sup> concluyó que no hay relación entre exposición laboral a CEM y riesgo de EP. En cambio, un MA de estudios muy heterogéneos mostró asociación con mayor riesgo de EA, tanto en 9 estudios CC (OR combinado 2,03) como en 5 prospectivos (RR combinado 1,62), especialmente en hombres expuestos a altos niveles ( $\geq 0,5 \mu\text{T}$ ) de CEM de frecuencia extremadamente baja (líneas eléctricas)<sup>9</sup>. Además, un estudio reciente en Suiza encontró una mayor mortalidad asociada a EA en residentes a menos de 50 m de líneas alta tensión, correlacionada con la distancia<sup>10</sup>.

### Profesiones

Determinadas profesiones podrían modificar el riesgo a través de exposición laboral a tóxicos, virus o la realización de mayor ejercicio físico o mental. Se ha descrito mayor o menor riesgo de EP en determinadas profesiones, pero con muchos factores de confusión y datos inconsistentes<sup>1</sup>. No hay estudios referentes a riesgo de EA.

### Hipertensión arterial

La edad y los factores de riesgo vascular actúan sinérgicamente causando degeneración vascular, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neurodegeneración<sup>11</sup>. Respecto a la posible asociación entre hipertensión arterial (HTA) y riesgo de EP, hay pocos estudios y los resultados no son consistentes. Un estudio CC<sup>12</sup> mostró menor riesgo de EP (OR 0,43) en pacientes hipertensos, y un único estudio prospectivo con seguimiento medio de 18,8 años<sup>13</sup> halló sin embargo un riesgo mayor (hazard ratio [HR] 1,62) y solo en mujeres hipertensas. En cambio, numerosos estudios muestran

de forma bastante consistente que la HTA en la edad media de la vida (40-64 años) se asocia a mayor riesgo de EA (RR 1,61), pero no en la edad avanzada, en la que la hipotensión es la que se asocia a mayor riesgo de EA<sup>14,15</sup>. Estos resultados se han confirmado en RS de estudios prospectivos. En una revisión Cochrane y MA<sup>16</sup> de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en hipertensos no se observaron diferencias en la incidencia de demencia entre tratamiento con hipotensores y placebo tras un seguimiento medio de 3 años, pero el diseño no permitió evaluar su eficacia en la prevención de demencia. Otro MA de ECA halló una incidencia de demencia algo menor (HR 0,87) en pacientes tratados. En resumen, no hay evidencia consistente de asociación entre HTA y riesgo de EP. Hay evidencia consistente de que la HTA en la edad media (no en edad avanzada) se asocia a mayor riesgo de EA, pero no se ha podido confirmar que el tratamiento de la HTA reduzca la incidencia de EA<sup>15</sup>.

### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) puede influir en el riesgo de EP o EA por varios mecanismos: enfermedad cerebrovascular isquémica en el contexto de un síndrome metabólico, efectos tóxicos de la hiperglucemia sobre las neuronas y resistencia a la insulina que se asocia a hiperinsulinemia, que tiene efecto vasoactivo y afecta al metabolismo del amiloide beta ( $A\beta$ )<sup>11</sup>. No hay evidencia clara de asociación entre DM y EP: 5 estudios CC no mostraron asociación, y de 4 estudios prospectivos, 2 mostraron mayor riesgo de EP en DM, uno no asociación y otro menor riesgo<sup>1</sup>. En cuanto a la EA, hay evidencia de mayor riesgo en pacientes con DM y en sujetos con niveles altos de insulina incluso sin DM. De 8 estudios prospectivos, en 3 se halló mayor riesgo de EA en DM y en 5 no asociación (RR combinado 1,39)<sup>17</sup>. En el *Cardiovascular Health Study* se observó un efecto sinérgico con el alelo ApoE4. Así, en pacientes con DM tipo 2 (DM2) portadores de ApoE4 el riesgo de EA fue mayor que con cada factor de riesgo por separado, y superior al riesgo aditivo: RR 1,62 en DM2, RR 2,50 en portadores de ApoE4 y RR 4,99 en DM2 + ApoE4<sup>18</sup>. En el estudio WHICAP en mujeres, niveles altos de insulina se asociaron a mayor riesgo de EA (HR 1,7 cuartil superior vs inferior)<sup>19</sup>, y niveles altos de péptido C (marcador de hiperinsulinemia) se asociaron a mayor riesgo de demencia a 10 años en no diabéticas (OR 3,2 cuartil superior vs inferior)<sup>20</sup>. Ningún ECA ha analizado el efecto del tratamiento de la DM2 sobre la incidencia de EA<sup>21</sup>.

### Colesterol y estatinas

Las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, reducen la formación de  $A\beta$  y tienen efecto protector de las neuronas DA en modelos animales. La hipercolesterolemia se asoció ligeramente a menor riesgo de EP en 3 estudios CC, mientras que en 4 estudios prospectivos solo se observó una ligera reducción del riesgo de EP en algunos subgrupos (por ejemplo, solo en mujeres o solo en hombres de 71-75 años con LDL elevado) e incluso en un estudio se observó un riesgo mayor en menores de 55 años<sup>22</sup>. Por otro lado, en estudios retrospectivos parece existir menor incidencia de EP en usuarios de estatinas. En el caso de la EA, sí que se ha observado una asociación consistente entre

colesterol elevado en la edad media de la vida y mayor riesgo de EA, pero no en edad avanzada, según una RS de 18 estudios prospectivos<sup>23</sup>. En cambio, el uso de estatinas no reduce el riesgo de EA, según un MA de estudios CC y cohortes<sup>24</sup>, y 2 ECA también han demostrado que la administración de estatinas en edad avanzada no reduce el riesgo de EA<sup>25</sup>.

### Índice de masa corporal

La obesidad es un factor de riesgo vascular y puede contribuir a los procesos neurodegenerativos. En un estudio longitudinal en mujeres, un mayor índice de masa corporal se asoció a menor volumen hipocampal<sup>26</sup>. Los escasos estudios que han analizado la posible relación entre índice de masa corporal y riesgo de EP han mostrado resultados conflictivos. En cuanto al riesgo de EA, un MA de 15 estudios prospectivos<sup>23</sup> mostró que tanto el sobrepeso (RR 1,35) y la obesidad (RR 2,04) como el infrapeso (RR 1,96) en la edad media, pero no en edad avanzada, se asocian a mayor riesgo de enfermedad, como ocurre también con la HTA y la hipercolesterolemia.

### Dieta

Ciertos alimentos se han asociado a mayor o menor riesgo de EP en estudios CC, pero no hay ninguna asociación concluyente. Curiosamente, se ha observado un mayor riesgo de EP (RR 1,8 quintil superior vs inferior) asociado al consumo de leche solo en hombres en 2 estudios prospectivos. Se desconoce el motivo y no se ha observado con otros lácteos ni con el consumo de calcio y vitamina D<sup>1</sup>. En cuanto a la EA, diversos estudios prospectivos indican que en general la dieta mediterránea se asocia a un deterioro cognitivo más lento y a menor riesgo de EA, sin evidencia suficiente para hacer recomendaciones dietéticas específicas<sup>27,28</sup>. Los ácidos grasos omega-3 han mostrado efecto neuroprotector en modelos animales de EP<sup>29</sup>. Sin embargo, en un único estudio CC<sup>12</sup> no se halló relación entre consumo de omega-3 y riesgo de EP. Dietas ricas en DHA, que tiene propiedades antioxidantes, reducen la patología amiloide y mejoran la cognición en modelos animales de EA<sup>30</sup>. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que una mayor ingesta de pescado y omega-3 reducen el riesgo de demencia, pero los resultados son inconsistentes y a corto plazo. El estudio Rotterdam no mostró diferencias en cuanto a riesgo de EA en consumidores de pescado vs no consumidores tras una media de 10 años<sup>31</sup>. Una RS Cochrane no halló ECA que permitan confirmar o refutar la utilidad de los ácidos grasos omega-3 para prevenir la EA<sup>32</sup>. No se ha encontrado asociación entre la ingesta de determinadas vitaminas y minerales y riesgo de EP o de EA, excepto indicios de riesgo de EP levemente menor con una mayor ingesta de vitamina E y de riesgo de EP levemente mayor con una mayor ingesta de hierro en algunos de los estudios<sup>1</sup>. En general, los factores dietéticos no parecen tener un papel importante.

### Ácido úrico

Es un potente antioxidante y potencialmente neuroprotector. La hiperuricemia se asoció a menor riesgo de EP (RR

0,80) en un MA de 3 estudios prospectivos, y a una progresión clínica más lenta. La historia de gota también se asoció a menor riesgo de EP en un estudio CC (OR 0,69) y en uno prospectivo (RR 0,7). Está en marcha un ECA fase 2 con inopinina, un precursor que aumenta los niveles de ácido úrico<sup>1</sup>. En cuanto a EA, estudios CC han mostrado resultados inconsistentes: los niveles de ácido úrico en suero o LCR pueden ser mayores o menores en pacientes con EA<sup>33</sup>.

## Hiperhomocisteinemia

La homocisteína se considera neurotóxica, pues causa depleción de neuronas DA *in vitro*, induce alteraciones motoras en ratas, causa hiperflujo de calcio intracelular, inhibe la neurogénesis hipocámpal en adultos, causa disfunción de la barrera hematoencefálica, genera especies reactivas de oxígeno, activa la microglía, aumenta la fosforilación de APP y tau y aumenta el A $\beta$  en plasma y cerebro. Su papel en la EP es incierto, pues la levodopa aumenta sus niveles. La hiperhomocisteinemia no se asoció a riesgo de EP en 3 estudios prospectivos<sup>34</sup> pero sí a mayor riesgo de EA en 18 de 22 estudios prospectivos y varios CC<sup>35</sup>. La normalización de los niveles de homocisteína mediante la toma de complejo B en mayores sanos con niveles altos no mostró mejoría cognitiva en un estudio<sup>36</sup>.

## Tabaco

La nicotina estimula las neuronas DA, inhibe la formación de fibrillas de alfa-sinucleína y mejora los síntomas de la EP<sup>1</sup>. También puede mejorar la función cognitiva estimulando los receptores nicotínicos. Por otro lado, el tabaco acelera la atrofia cerebral, reduce la perfusión, aumenta el estrés oxidativo y ocasiona infartos silentes e inflamación. En autopsias de fumadores se han observado menos placas seniles pero más cambios neurofibrilares<sup>37</sup>. En la EP es el factor ambiental que ha mostrado una asociación inversa más consistente en estudios CC y prospectivos<sup>1</sup>, con menor riesgo de EP sobre todo en fumadores activos (RR 0,27-0,56 respecto a no fumadores) y también en ex fumadores (RR 0,5-0,80), y hay relación con la dosis y con el tiempo de cesación. Se ha sugerido que esta asociación podría deberse en parte a sesgos de información, a que los fumadores mueren antes y estarían infrarrepresentados entre los casos de EP prevalentes o a que los sujetos con EP son menos propensos a fumar por factores genéticos comunes. Sin embargo, en estudios de gemelos los no afectados fumaban más que los afectados, y los hijos de 2 padres fumadores tienen menos riesgo de EP que los de 2 padres no fumadores (RR 0,73). Varios ECA con parches de nicotina no han mostrado mejoría sintomática en pacientes con EP. En cambio, fumar se asocia a mayor riesgo de EA, con un OR 1,59 en fumadores activos vs no fumadores en un MA de 23 estudios prospectivos, sin diferencia entre ex fumadores y no fumadores<sup>37</sup>.

## Alcohol

El alcohol puede contribuir al estrés oxidativo, y su exceso causa daño cognitivo temporal o permanente y se asocia a atrofia cerebral. Por otro lado, también ha mostrado un

efecto neuroprotector y antioxidante en modelos animales de EP y en cultivos celulares<sup>38</sup>. En cuanto a riesgo de EP, la mayoría de los estudios CC y prospectivos han mostrado tendencia no significativa a menor riesgo con OR < 1, especialmente con la cerveza<sup>1</sup>, y como ocurría con el tabaco, en un estudio de gemelos el individuo no afecto bebía más que el afecto. La asociación es más evidente en el caso de la EA. El consumo moderado de alcohol se asoció a menor riesgo de EA (RR 0,57) en un MA de 23 estudios longitudinales<sup>38</sup>, y en el *Cardiovascular Health Study* el consumo de 1-6 bebidas/semana se asoció a un menor riesgo de EA (OR 0,46 vs abstinencia), sin beneficio con un consumo mayor, y a un riesgo aumentado de EA con > 14 bebidas/semana (OR 1,22). La mayoría de los estudios muestran beneficio con el vino, y algunos también con otros tipos de bebida. Así, es posible que el consumo de alcohol se asocie levemente a un menor riesgo de EP, sin descartar un efecto de confusión residual por tabaco o café, mientras que sí hay una clara asociación entre el consumo moderado de alcohol y un menor riesgo de EA. En conjunto, los estudios observacionales apoyan el consumo moderado de alcohol ( $\leq 1$  bebida al día en mujeres y  $\leq 2$  en hombres) para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de deterioro cognitivo sin riesgo significativo de efectos adversos.

## Café y té

Los antagonistas de los receptores A2A de adenosina mejoran el parkinsonismo en modelos animales y en ECA. La cafeína es un antagonista A2A, y se considera neuroprotectora, pues puede bloquear la toxicidad por MPTP en modelos animales de EP<sup>1</sup> y reducir la producción de A $\beta$  en modelos de EA<sup>39</sup>. El té verde ha mostrado efecto antiapoptótico en modelos celulares. En la EP, casi todos los estudios han mostrado un efecto protector del café<sup>1</sup> (RR 0,69 consumo vs no consumo), según un MA de 8 estudios CC y 5 prospectivos. Este beneficio desaparece en mujeres en terapia hormonal sustitutiva (THS) por una interacción. Respecto al té hay menos estudios, que en general han mostrado menor riesgo de EP o no asociación. En un estudio en Singapur, el consumo elevado de té negro se asoció a un menor riesgo de EP que persistió tras ajustar con cafeína, por lo que se cree que el beneficio se debe a otro componente. La evidencia es más débil para la EA, y apenas hay datos sobre el té. Una RS de 2 CC y 2 cohortes mostró menor riesgo de EA con el consumo de café, con gran heterogeneidad (RR combinado 0,7)<sup>40</sup>. En el estudio CAIDE, beber 3-5 tazas al día en la edad media se asoció a reducción del 64% en el riesgo de demencia o EA en edad avanzada.

## Ejercicio físico

El ejercicio físico mejora la conducta y la pérdida neuronal DA inducida por tóxicos en modelos murinos de EP, y mejora el aprendizaje, la neurogénesis, el volumen hipocámpal y reduce la carga A $\beta$  en modelos de EA, quizá por una mayor expresión de factores neurotróficos<sup>41</sup>. Los escasos estudios CC, sujetos a factores de confusión, en general no muestran asociación entre ejercicio físico y riesgo de EP. En 3 estudios prospectivos se observó un menor riesgo de EP (RR 0,7 quintil superior vs inferior de horas MET/semana) solo en

hombres que realizaban ejercicio vigoroso. Ningún estudio ha hallado relación con ejercicio moderado o recreativo<sup>1</sup>. En cambio, la evidencia es bastante consistente para la EA. Una RS de 16 estudios prospectivos mostró menor riesgo de EA (RR 0,55) en los grupos de mayor vs menor actividad física, o bien mayor riesgo de EA (RR 1,82) en los sedentarios<sup>15</sup>. No se conoce si esta asociación se debe a que los que tienen mejor función cognitiva participan más, ni qué tipo de ejercicio es más beneficioso ni la duración e intensidad necesarios. Algunos ECA han mostrado que sujetos mayores sedentarios que empiezan a hacer ejercicio mejoran la velocidad de procesamiento mental, pero no se ha evaluado si ello reduce o retrasa la incidencia de EA.

## Infecciones

En 1963 se propuso la hipótesis infecciosa a raíz de la epidemia de encefalitis letárgica que ocasionó parkinsonismo a principios del siglo xx y que fue atribuida al mismo virus de la pandemia de gripe de 1918. Posteriormente se halló una mayor incidencia de EP entre los nacidos en los años de las pandemias de gripe entre 1890 y 1930. La exposición intrauterina a toxinas bacterianas induce pérdida de neuronas DA en ratas<sup>1</sup>, e incluso infecciones periféricas pueden acelerar la neurodegeneración activando microglía<sup>42</sup>. Estudios CC han analizado la presencia de anticuerpos contra diversos virus en suero y LCR, sin observar diferencias entre EP y controles en la mayoría de ellos<sup>1</sup>. En algunos estudios, el haber pasado el sarampión en la infancia se asoció a menor riesgo de EP, y la difteria o el crup, a mayor riesgo. En el caso de la EA, se han sugerido infecciones del sistema nervioso central o sistémicas por HSV1, *C. pneumoniae* y espiroquetas como posibles agentes etiológicos pero con evidencia muy limitada y poco consistente<sup>43</sup>. En ratones que inhalan *C. pneumoniae* se han observado depósitos de A $\beta$ ; también se acumula A $\beta$  y tau fosforilada en neuronas infectadas por HSV-1 *in vitro*, y se han hallado anticuerpos y antígenos en áreas del cerebro afectadas por la EA<sup>44</sup>. En general, los datos disponibles no permiten afirmar que haya evidencia concluyente de relación entre infecciones y EP o EA.

## Antiinflamatorios no esteroideos

En las enfermedades neurodegenerativas hay una respuesta inflamatoria, como causa o como consecuencia de la neurodegeneración. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) protegen de la pérdida neuronal por MPTP en modelos animales de EP<sup>1</sup>, y reducen el acúmulo de A $\beta$  y tau y mejoran la conducta en modelos murinos de EA<sup>45</sup>. Por otro lado, se ha hallado mayor cantidad de placas neuríticas en usuarios crónicos de AINE<sup>46</sup>. El uso prolongado de AINE se asoció a menor riesgo de EP en un MA de 3 cohortes (RR 0,74), y también en otro MA de 2 cohortes y 5 CC (OR 0,85 para AINE, OR 0,75 para ibuprofeno), sin evidencia de beneficio para el ácido acetilsalicílico<sup>1</sup>. Asimismo, el uso prolongado de AINE también se asoció a menor riesgo de EA en estudios prospectivos (RR 0,79) y no prospectivos (OR 0,51) según una RS<sup>47</sup>. Un MA mostró menor riesgo de demencia en usuarios de ibuprofeno o naproxeno, aunque no cuando el deterioro cognitivo se usaba como variable principal<sup>48</sup>. Diversos ECA con AINE o inhibidores COX-2 no han conseguido demostrar

un efecto neuroprotector en pacientes con EA establecida. Recientemente, el estudio ADAPT<sup>49</sup> ha mostrado que el uso prolongado de AINE (más de 2-3 años) reduce la incidencia de EA.

## Traumatismo craneoencefálico

El traumatismo craneoencefálico (TCE) puede desencadenar una cascada inflamatoria que interfiere en los mecanismos de reparación celular. La disrupción del transporte axonal produce acumulación de APP en animales y en seres humanos. Estudios autópsicos en sujetos con historia de TCE han hallado un aumento de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Probablemente el TCE también reduce la reserva cognitiva<sup>50</sup>. En 9 estudios CC se halló mayor riesgo de EP (OR 1,4-11,7) en sujetos con antecedente de TCE, pero no en otros 13 estudios CC ni en los escasos estudios prospectivos<sup>1</sup>. Existe un sesgo de mayor tendencia de los pacientes con enfermedades crónicas a recordar pequeños TCE. Sin embargo, en estudios de gemelos los que tenían antecedentes de TCE tenían más riesgo de EP y el inicio de la enfermedad era más precoz. También se ha observado mayor riesgo de EA (RR 2,32-4,51) en soldados con antecedente de TCE grave, pero que no se ha confirmado en otros estudios<sup>48</sup>. El TCE leve no se asocia a EA.

## Estrógenos y terapia hormonal sustitutiva

El  $\beta$ -estradiol reduce la depleción DA inducida por tóxicos *in vitro* y en modelos animales<sup>51</sup>. Esta depleción DA es menor en los animales hembra. Los estrógenos son antioxidantes, promueven el crecimiento y la supervivencia de las neuronas colinérgicas, el metabolismo no amiloidogénico de la APP y aumentan la actividad colinérgica<sup>52</sup>. La THS se ha asociado a menor riesgo de EP en algunos estudios, pero en la mayoría no<sup>51</sup>. En muchos de ellos no se ha valorado el tabaco u otros factores de confusión. Existe una interacción con la cafeína, que reduce el riesgo de EP pero en usuarias de THS lo aumenta<sup>1</sup>. Niveles elevados de estradiol se asociaron a un incremento del riesgo de demencia del 43% en mujeres en el estudio Rotterdam de seguimiento de enfermedades crónicas<sup>53</sup>. El uso de THS no ha demostrado un beneficio consistente sobre la cognición y el riesgo de demencia en mujeres mayores de 65 años<sup>54</sup>. El efecto de la THS sobre el riesgo de EA depende de si se trata de estrógenos solos o combinados con progestágenos, y de la edad en que se usen. En el estudio WHIMS, en mujeres mayores de 65 años el riesgo de EA fue mayor (HR 1,76) con THS combinada (estrógenos y progestágenos), no se modificó con estrógenos solos y fue menor si se iniciaba el tratamiento unos años antes<sup>55</sup>, por lo que se cree que existe una ventana perimenopáusica en la que los estrógenos serían protectores y a partir de los 65 años aumentarían el riesgo<sup>56</sup>. Hay ECA en curso para confirmar dicha hipótesis.

## Antagonistas de los canales de calcio

La activación mantenida de los canales de calcio en las células DA puede acelerar el envejecimiento y predisponer a la EP. En la EA, el A $\beta$  altera los niveles de calcio en las neuronas,

lo que a su vez acelera la agregación de A $\beta$ . Algunas dihidropiridinas tienen una acción más selectiva sobre los canales de calcio de tipo L (LTCC), que están muy expresados en neuronas. En modelos animales, nimodipino protege de la neurotoxicidad por MPTP e isradipino protege de la degeneración DA. Otros antagonistas de los canales de calcio (ACC) como flunarizina o cinarizina pueden causar parkinsonismo al tener además un efecto antidopaminérgico<sup>57</sup>. Isradipino redujo el daño neurotóxico por A $\beta$  en cultivos celulares y modelos animales<sup>58</sup>. Por otro lado, nimodipino, a pesar de su acción sobre los LTCC, estimula la secreción de A $\beta$  por otra vía. Un estudio CC mostró menor riesgo de EP en consumidores de ACC, pero otro estudio CC y 2 estudios prospectivos no hallaron asociación<sup>59</sup>. Se está evaluando el efecto de isradipino en pacientes con EP. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que los antagonistas de los LTCC reducen el riesgo de EA o frenan su progresión, pero grandes ECA con nimodipino no han mostrado beneficio en la EA. No hay evidencia consistente de que los ACC reduzcan el riesgo de EP o de EA.

### Anemia

En un estudio CC se observó mayor prevalencia de anemia crónica en pacientes con EP que en controles (OR 2). Una hemoglobina baja también se relacionó con mayor riesgo de demencia (HR 1,94) en 2 estudios prospectivos, y con mayor riesgo de demencia en mujeres en uno de 2 estudios CC<sup>60</sup>. Aunque se han sugerido varias hipótesis para intentar explicar la relación, existen pocos datos al respecto y no se pueden emitir conclusiones.

### Alteraciones tiroideas

El cuadro clínico del hipotiroidismo puede confundirse con un parkinsonismo. Un estudio CC no halló asociación entre hipotiroidismo y EP<sup>61</sup>. Las hormonas tiroideas participan en la regulación de A $\beta$ . La relación entre alteraciones tiroideas y riesgo de EA es compleja, y tanto el hipertiroidismo como, en menor grado, el hipotiroidismo subclínico, se han relacionado con mayor riesgo de EA<sup>62</sup>.

### Reserva cognitiva

Una buena reserva cognitiva permite funcionar a niveles normales a pesar de cambios neurodegenerativos. En una RS que incluyó 22 estudios longitudinales, el riesgo de demencia fue menor en sujetos con nivel alto de escolarización, logros ocupacionales, cociente intelectual alto y actividades de ocio mentalmente estimulantes (OR 0,54), y mayor en sujetos con reserva cognitiva baja (OR 1,85). Otra RS también halló mayor riesgo de EA en individuos con baja escolaridad en 13 estudios CC (RR 2,4) y en 6 cohortes (RR 1,59). En el proyecto Kungsholmen se conformó un índice con diferentes componentes sociales (estado marital, amistades, tener hijos, convivencia) y se observó un gradiente decreciente de riesgo de demencia a medida que el índice era mayor<sup>63</sup>. Intervenciones cognitivas en mayores sanos mejoran algunas medidas de función cognitiva a corto plazo según una RS Cochrane de 36 ECA, pero no se ha evaluado

el efecto sobre el riesgo de EA de ninguna intervención concreta<sup>15</sup>.

### Depresión y estrés

El antecedente de depresión y el número de episodios depresivos se asocian a mayor riesgo de EA en los estudios epidemiológicos, aunque no se conoce por qué mecanismo. También se ha sugerido que podría ser un pródromo de la enfermedad, pero es poco probable pues la depresión puede estar ya presente muchos años antes del inicio de la EA; además, en un estudio autopsico se observó que la presencia de depresión no modificaba el grado de patología ni la relación de la patología con la EA<sup>64</sup>. Asimismo, en otro estudio autopsico el estrés psicológico crónico se asoció a mayor probabilidad de demencia o deterioro cognitivo al final de la vida pero no a patología de tipo Alzheimer.<sup>65</sup>

Algunos polimorfismos (SNP) de genes relacionados con el metabolismo de la DA o de tóxicos externos parecen modular el efecto de algunos factores de riesgo. Sin embargo, en un estudio CC multicéntrico no se hallaron interacciones significativas entre SNP en 15 de estos genes y exposición a disolventes, pesticidas y metales<sup>66</sup>. En la EA la interacción gen-ambiente está menos estudiada<sup>4</sup>. En estudios epidemiológicos se han descrito interacciones entre el genotipo ApoE4 y colesterol, alcohol, tabaco y factores sociales.

Estudios experimentales en modelos animales de EP sugieren que algunos factores de riesgo ambientales podrían actuar ya en los primeros años de vida, o incluso en el embarazo, sobre el desarrollo de la EP<sup>67</sup>. Los tóxicos pueden causar daño estático pero también progresivo, como la exposición aguda a MPTP, que produce pérdida neuronal progresiva y una reacción inflamatoria permanente. En estudios en animales la exposición previa a un tóxico aumenta la susceptibilidad a un mayor daño, por lo que un segundo daño tóxico o el envejecimiento podrían determinar la degeneración selectiva de la SN. También se ha demostrado que infecciones intrauterinas pueden interferir en el desarrollo de las neuronas DA fetales por inflamación mediada por TNF- $\alpha$  en líquido amniótico en modelos murinos. Datos epidemiológicos sugieren que el aumento de riesgo de EP intrafamiliar puede deberse no solo a factores genéticos sino también a factores ambientales compartidos. Un estudio poblacional en familias con EP halló un RR de EP de 6,7 para hermanos, 3,2 para hijos y 2,7 para sobrinos; el riesgo de hijos y de sobrinos fue similar (y diferente al de hermanos) lo que sugiere que estas 2 cohortes distintas tienen riesgo similar por exposición ambiental similar en el mismo periodo de su vida<sup>68</sup>.

La importancia relativa de los factores ambientales se ha subrayado en un reciente estudio que estimó que la mitad de los casos de EA serían atribuibles a 7 factores de riesgo potencialmente modificables<sup>15</sup>, en el caso de que fueran independientes. Se calculó que los que más contribuyen al riesgo de EA serían, en este orden, baja reserva cognitiva, tabaco, sedentarismo, depresión, obesidad, HTA en edad media y DM, y cada factor contribuiría al riesgo de EA entre un 2 y un 20%. Existen algunos ECA en marcha para evaluar el efecto de estrategias multidimensionales de reducción

de factores de riesgo (ejercicio físico y cognitivo, nutrición) sobre la incidencia de EA. Por el momento, estrategias efectivas pueden ser campañas educativas para mejorar la reserva cognitiva de la población, campañas antitabaco y potenciar el ejercicio físico y los hábitos de vida saludables.

## Conclusiones

Diversos factores ambientales contribuyen significativamente al riesgo de EP y EA. Algunos de ellos podrían actuar ya desde etapas tempranas de la vida o interactuar con otros factores genéticos. Estrategias poblacionales de modificación de estos factores podrían potencialmente evitar algunos casos de EP o de EA.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(Suppl. 1):S1–58.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology.* 2000;21:435–40.
- Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in AD: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 2007;64:723–32.
- Chouliaras L, Sierksma AS, Kenis G, Prickaerts J, Lemmens MA, Brasnjevic I, et al. Gene-environment interaction research and transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;201:0, pii: 859101.
- Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:489–96.
- Rango M, Canesi M, Ghione I, Farabola M, Righini A, Bresolin N, et al. Parkinson's disease, chronic hydrocarbon exposure and striatal neuronal damage: a 1-H MRS study. *Neurotoxicology.* 2006;27:164–8.
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Health Effects of Exposure to EMF. 2009. [consultado 29/5/2012]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o.022.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o.022.pdf)
- Hug K, Rössli M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases—recent epidemiological studies. *Soz Präventivmed.* 2006;51:210–20.
- García AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37:329–40.
- Huss A, Spoerri A, Egger M, Rössli M, Swiss National Cohort Study. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol.* 2009;169:167–75.
- Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD Jr, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77:82–102.
- Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Case-control study of risk of PD in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010;293:82–6.
- Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension.* 2011;57:1094–100.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487–99.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819–28.
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD004034.
- Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009;4:e4144.
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for AD in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol.* 2008;65:89–93.
- Luchsinger A, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63:1187–92.
- Okereke O, Hankinson SE, Hu FB, Grodstein F. Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165:1651–6.
- Areosa SA, Grimley EV. Effect of the treatment of Type II DM on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD003804.
- Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS One.* 2011;6:e22854.
- Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16:343–54.
- Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:194–201.
- McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD007514.
- Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging.* 2010;31:1326–39.
- Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:677–708.
- Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol.* 2010;67:699–706.
- Bousquet M, Gue K, Emond V, Julien P, Kang JX, Cicchetti F, et al. Transgenic conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids in a mouse model of Parkinson's disease. *J Lipid Res.* 2011;52:263–71.
- Pasinetti GM, Wang J, Porter S, Ho L. Caloric intake, dietary lifestyles, macronutrient composition, and Alzheimer' disease dementia. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:806293.
- Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:170–6.
- Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD005379.

33. Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:1331–6.
34. Zoccollella S, dell'Aquila C, Specchio LM, Logroscino G, Lamberti P. Elevated homocysteine levels in Parkinson's disease: is there anything besides L-dopa treatment. *Curr Med Chem.* 2010;17:213–21.
35. Werder SF. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:159–95.
36. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med.* 2006;354:2764–72.
37. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:36.
38. Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:1540–57.
39. Cao C, Wang L, Lin X, Mamcarz M, Zhang C, Bai G, et al. Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. *J Alz Dis.* 2011;25:323–35.
40. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res.* 2007;29:91–5.
41. Nation DA, Hong S, Jak AJ, Delano-Wood L, Mills PJ, Bondi MW, et al. Stress, exercise, and Alzheimer's disease: a neurovascular pathway. *Med Hypotheses.* 2011;76:847–54.
42. Holmes C, Cotterell D. Role of infection in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs.* 2009;23:993–1002.
43. Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2009;5:348–60.
44. Miklosy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e30.
45. Choi JK, Jenkins BG, Carreras I, Kaymakcalan S, Cormier K, Kowall NW, et al. Anti-inflammatory treatment in AD mice protects against neuronal pathology. *Exp Neurol.* 2010;223:377–84.
46. Sonnen JA, Larson EB, Walker RL, Haneuse S, Crane PK, Gray SL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with increased neuritic plaques. *Neurology.* 2010;75:1203–10.
47. de Craen AJ, Gussekloo J, Vrijnsen B, Westendorp RG. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol.* 2005;161:114–20.
48. Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. Primary prevention of dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:348–54.
49. Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketsos CG, Ashe KH, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimers Dement.* 2011;7:402–11.
50. McAllister TW. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13:287–300.
51. Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1359–65.
52. Janicki SC, Schupf N. Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:359–66.
53. Geerlings MI, Launer LJ, de Jong FH, Ruitenberg A, Stijnen T, van Swieten JC, et al. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 2003;53:607–15.
54. Low LF, Anstey KJ. Hormone replacement therapy and cognitive performance in postmenopausal women—a review by cognitive domain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:66–84.
55. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004;291:2947–58.
56. Craig MC, Murphy DG. Estrogen therapy and Alzheimer's dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:245–53.
57. Surmeier DJ. Calcium ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007;6:933–8.
58. Copenhaver PF, Anekonda TS, Musashe D, Robinson KM, Ramaker JM, Swanson TL, et al. A translational continuum of model systems for evaluating treatment strategies in Alzheimer's disease: isradipine as a candidate drug. *Dis Model Mech.* 2011;4:634–48.
59. Simon KC, Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1818–22.
60. Savica R, Grossardt BR, Carlin JM, Icen M, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2009;73:1381–7.
61. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, et al. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:381–3.
62. Benseñor IM, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *BMC Public Health.* 2010;10:298.
63. Fratiglioni L, Winblad B, von Strauss E. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiol Behav.* 2007;92:98–104.
64. Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Depressive symptoms, clinical AD, and cortical plaques and tangles in older persons. *Neurology.* 2003;61:1102–7.
65. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Li Y, Bennett DA. Chronic distress, age-related neuropathology, and late-life dementia. *Psychosom Med.* 2007;69:47–53.
66. Dick FD, de Palma G, Ahmadi A, Osborne A, Scott NW, Prescott GJ, et al. Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* 2007;64:673–80.
67. Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1234–8.
68. De la Fuente-Fernández R, Calne DB. Familial aggregation of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1168.