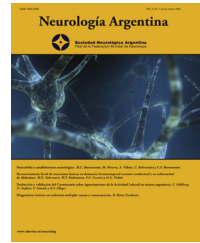




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Enfermedad de Parkinson y tabaquismo: una revisión sistemática

Ledmar Jovanny Vargas Rodriguez^a, Jamir Muñoz-Torres^{b,*}, Duvier Fabián Meza^b,
José Mario Vásquez^b y Oriana Saavedra Salinas^b

^a MD. Especialización en Epidemiología. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

^b MD. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de octubre de 2022

Aceptado el 3 de mayo de 2024

On-line el 3 de julio de 2024

Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson

Tabaquismo

Fumador

Tabaco

Adulto

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo de aparición en la edad adulta. Se caracteriza por signos como bradicinesia, temblor en estado de reposo, rigidez, aumento de la tensión muscular, resistencia al movimiento e inestabilidad de la postura con pérdida del equilibrio. Existen múltiples factores que pueden estar asociados, dentro de los que destacan la edad, el sexo, los heredofamiliares y la exposición a algunas toxinas.

Objetivo: Establecer la asociación entre el tabaquismo y la aparición de la enfermedad de Parkinson en personas.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de documentos producidos entre los años 2015 y 2020 en bases de datos. Se incluyeron estudios observacionales analíticos que evaluaban el consumo de tabaco (tabaquismo) y el consecuente desarrollo de la enfermedad de Parkinson. La extracción de los datos estuvo a cargo de 3 investigadores pertenecientes al proyecto. La calidad y el riesgo de sesgo de los estudios fueron evaluados mediante la escala de Newcastle-Ottawa.

Resultados: En total se incluyeron 9 estudios de cohorte que cumplían con los criterios de inclusión, englobando un total de 12.533.445 personas. Los artículos en su mayoría reportaban que el consumo de tabaco en las personas se comportaba como un factor protector, tanto en exfumadores como en fumadores actuales.

Conclusiones: A pesar de que el tabaquismo es una toxina que se ha visto involucrada con la aparición de muchas patologías, se ha encontrado que se comporta como un factor protector para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jamir17mt@gmail.com (J. Muñoz-Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.05.001>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

Parkinson's disease and smoking: a systematic review

A B S T R A C T

Keywords:
Parkinson's Disease
Smoking
Smoker
Tobacco
Adult

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative process of onset in adulthood, characterized by signs such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, increased muscle tension, resistance to movement and postural instability with loss of balance. There are multiple factors that can be associated, among which age, sex, family inherited and exposure to some toxins stand out.

Objective: To establish the association between smoking and the appearance of Parkinson's disease in people.

Materials and methods: A systematic review of documents produced between 2015 and 2020 in databases was carried out. Analytical observational studies that evaluated tobacco consumption (smoking) and the consequent development of Parkinson's disease were included. Data extraction was carried out by three researchers belonging to the project. The quality and risk of bias of the studies were assessed using the Newcastle-Ottawa scale.

Results: In total, 9 cohort studies that met the inclusion criteria were included, including a total of 12,533,445 people. The articles reported that tobacco consumption in people behaved as a protective factor, both in ex-smokers and in current smokers.

Conclusions: Despite the fact that smoking is a toxin that has been involved in the appearance of many pathologies, it has been found to behave as a protective factor for the development of Parkinson's disease.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo, el cual clínicamente presenta un desarrollo lento con aparición a los 60 años de edad y los signos cardinales son bradicinesia, temblor en reposo y rigidez (triada clínica), acompañado de resistencia al movimiento, aumento de la tensión muscular e inestabilidad de la postura con pérdida del equilibrio¹. La prevalencia de esta enfermedad se estima en el 0,3% de la población general, y alcanza el 1% en mayores de 60 años, presentando una incidencia estimada de 8 a 18 por cada 100.000 habitantes al año. Esta entidad patológica es de 1,5 a 2,0 veces más frecuente en hombres que en mujeres, lo cual sugiere un posible efecto protector de los estrógenos².

Existen múltiples factores que pueden estar asociados a la aparición de enfermedad de Parkinson, dentro de los que destacan la edad, el sexo, los heredofamiliares, la exposición a algunas toxinas, estilos y hábitos de vida³⁻⁸. Existe un efecto favorable entre el consumo de tabaco y la disminución del riesgo para padecer enfermedad de Parkinson, donde los exfumadores tuvieron una reducción del 20% del riesgo y los fumadores actuales un riesgo reducido a la mitad de desarrollar enfermedad de Parkinson en comparación con los que nunca fumaron, concluyendo de esta manera que estos resultados son muy sugestivos de una verdadera relación causal entre el tabaquismo y la enfermedad de Parkinson, aunque no está claro cuál es el compuesto químico del tabaquismo responsable del efecto biológico⁹. El objetivo del estudio fue establecer la asociación entre el consumo de tabaco (tabaquismo) y la aparición de enfermedad de Parkinson.

Metodología

Tipo de estudio: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, la cual fue reportada de acuerdo con los lineamientos descritos en la declaración PRISMA 2.0 y en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones versión 5.1.022¹⁰⁻¹².

Estrategia de búsqueda: Las búsquedas fueron realizadas por 3 investigadores entre el 21 de agosto y el 21 de septiembre de 2020, usando las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Scopus, Scielo y Directory of Open Access Journals (DOAJ).

La estrategia de búsqueda utilizada fue: ((Parkinson disease OR Parkinson's disease ((AND) (Adult OR Aged) (AND) (Tobacco OR Cigarettes smoking OR Smoking))).

Restricciones en la búsqueda: Se limitó la búsqueda a la literatura relacionada con humanos y que su fecha de publicación no fuese mayor de 5 años; además, se redujo a textos publicados en español e inglés. No se hicieron restricciones de sexo, raza o país.

Criterios de selección: Se incluyeron estudios observacionales analíticos (cohortes y casos/controles) que evaluaron la asociación entre el tabaquismo y el consecuente desarrollo de enfermedad de Parkinson. Se excluyeron otros tipos de estudios (cartas al editor, estudios transversales, casos clínicos, cartas científicas), aquellos artículos que no dieran respuesta a la pregunta planteada o no evaluaran la asociación en men- ción.

Extracción de datos: Estuvo a cargo de 3 investigadores pertenecientes al proyecto. Una vez se seleccionaron los artículos según el título, se evaluaron los resúmenes de las

Tabla 1 – Resumen resultados escala NOS (Newcastle-Ottawa)

Autor y año	Tipo de estudio	Selección				Comparabilidad		Desenlace			Puntaje total (máximo 9)
		1	2	3	4	5a	5b	6	7	8	
Liu et al. ¹⁶	Cohorte	*	*	*		*		*		*	6
Gallo et al. ¹⁵	Cohorte	*	*	*		*		*	*	*	7
Paul et al. ¹⁷	Cohorte	*	*	*		*		*	*	*	7
Kim et al. ¹⁸	Cohorte	*	*	*	*	*				*	6
Kummer et al. ¹⁹	Cohorte	*	*	*		*		*	*	*	7
Kizza et al. ²⁰	Cohorte	*	*	*	*	*		*	*	*	8
Yang et al. ²¹	Cohorte		*	*	*	*				*	5
Mappin et al. ²²	Cohorte	*	*	*		*		*	*	*	7
Kim et al. ²³	Cohorte	*	*	*	*	*		*	*		7

1. ¿Es adecuada la definición de caso? 2. Representatividad de los casos. 3. Selección de controles. 4. Definición de controles. 5a. Controles del estudio para el resultado principal. 5b. Controles del estudio para resultados adicionales. 6. Determinación de la exposición. 7. Mismo método de determinación para casos y controles. 8. Tasa de no respuesta.

investigaciones seleccionadas y, finalmente, se revisaron los artículos completos para ser elegidos e incluidos en el estudio. Las discrepancias que nacieron en el proceso se resolvieron por consenso y con la participación de todos los autores. Una vez elegidos los estudios aquí tratados, se extrajeron las características específicas de cada uno.

Evaluación de la calidad metodológica: Una vez identificado el tipo de manuscrito mediante la lista STROBE, se procedió a realizar la respectiva evaluación de cada uno¹³. Para la evaluación de la calidad y sesgo de los artículos preseleccionados se utilizó la escala de Newcastle y Ottawa (NOS)¹⁴, obteniendo un resultado de cada manuscrito que evalúa el porcentaje de cumplimiento de cada ítem, esto con el objetivo de cumplir los estándares conceptuales y metodológicos para la adecuada presentación de la revisión sistemática.

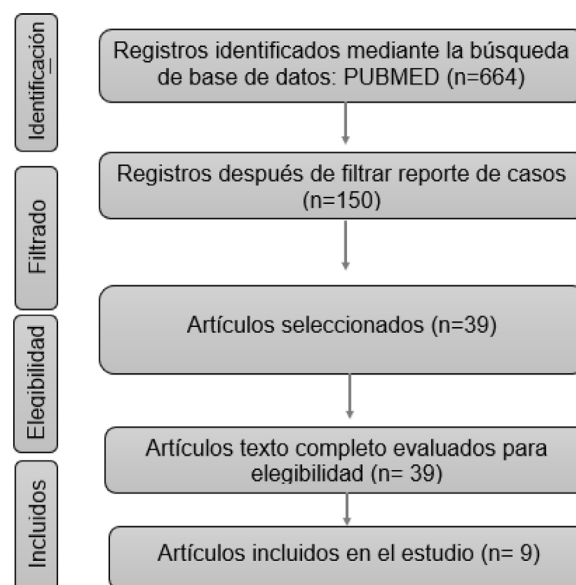
Resultados

Selección de los estudios

Se identificaron 664 artículos. Se excluyeron 514 investigaciones tras la aplicación de los límites, dejando un total de 150 artículos. Posteriormente, se eliminaron 111 artículos puesto que se consideraron no pertinentes para la resolución de la pregunta de investigación. Finalmente, se revisaron los artículos completos de los cuales se retiraron 30 debido a que estaban repetidos o se trataban de estudios en los cuales no se evidenciaba un adecuado análisis estadístico. De esta manera, se consideraron solamente 9 estudios como pertinentes. El proceso de selección de dichos estudios se muestra a través del flujograma PRISMA (fig. 1).

Características de los estudios y riesgo de sesgo

En total se incluyeron 9 estudios de cohorte que cumplían con los criterios de inclusión¹⁵⁻²³. Todos los estudios incluidos fueron evaluados por la escala de Newcastle-Ottawa, donde aquellos estudios que tuvieron un puntaje de 7 a 9 se determinaron de alta calidad, los que presentaron puntaje entre 4 y 6 se consideraron en alto riesgo de sesgo, y los manuscritos

**Figura 1 – Flujograma PRISMA para la selección de estudios.**

con puntajes menores de 3 fueron considerados de riesgo muy alto de sesgo (tabla 1).

Características de la población y exposición

En total se incluyeron 12.533.445 personas en el estudio (tabla 2).

La investigación realizada por Liu et al.¹⁶ demostró que la persona que consume actualmente tabaco tiene un factor protector para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, a diferencia del exfumador que en su índice de confiabilidad es dudoso.

Discusión

En la actualidad la identificación de los factores de riesgo que son modificables para la aparición de enfermedad de Parkinson cumple un papel relevante, puesto que una vez se

Tabla 2 – Características de los estudios, población e intervenciones

Autor y año	Población		Intervención	N.º de participantes	Medidas estadísticas				N.º de casos de EP		
					RR	IC 95%		p	Total	%	
Liu et al. ¹⁶	20.175	Tabaquismo	Nunca fumador diario	3.968	1	Referente		-	89	2,2%	
			Siempre fumador diario:				-				
			Exfumador	1.763	0,70	0,47	1,04	37	2,1%		
Gallo et al. ¹⁵	214.533	Tabaquismo	Actual fumador	4.225	0,62	0,44	0,90		49	1,1%	
			Exposición pasiva al tabaquismo en el hogar o en el trabajo	27.941	0,70	0,49	0,99	-	86	0,3%	
			< 20 años de tabaquismo	36.243	0,84	0,67	1,07	-	32	0,2%	
			20-29 años de tabaquismo	32.245	0,73	0,56	0,96	-	69	0,2%	
			> 30 años de tabaquismo	38.601	0,54	0,43	0,36	-	123	0,3%	
Paul et al. ¹⁷	360	Estilos de vida	Tabaquismo	360	1,04	0,89	1,22	-	10	2,7%	
Kim et al. ¹⁸	6.975.816	Tabaquismo	Nunca fumó								
				Hombre	1.089.727	1	1		<0,0001	6.460	0,5%
				Mujer	3.263.928	1	1		<0,0001	14.447	0,4%
			Exfumador								
				Hombre	998.325	0,83	0,80	0,86	<0,0001	4.055	0,4%
				Mujer	37.536	0,85	0,71	1,02	<0,0001	114	0,3%
			Actual fumador								
	Hombre	1.312.486	0,50	0,48	0,52	<0,0001	2.708	0,2%			
	Mujer	93.814	0,77	0,68	0,87	<0,0001	257	0,2%			
Kummer et al. ¹⁹	1.035.536	Factores de riesgo cerebrovasculares	Tabaquismo	15.531	1,20	1,12	1,28	-	232	1,5	
Kizza et al. ²⁰		Factores de riesgo cardiovascular	Historial de tabaquismo								
			Nunca	27.857	1	0,76	1,32	0,003	54	0,2%	
			Ocasional	22.240	1,16	0,82	1,62	0,003	32	0,1%	
			Abandono por enfermedad	6.313	1,82	1,25	2,66	0,003	28	0,4	
			Exfumador	8.138	0,98	0,61	1,56	0,003	18	0,2%	
			Actual	130.896	0,76	0,62	0,93	0,003	115	0,08%	
			Cigarrillos por día								
			0	27.857	1	0,75	1,33	0,17	54	0,2%	
			1-19	54.405	0,80	0,65	1,05	0,17	53	0,09%	
20+	66.934	0,75	0,56	1,00	0,17	50	0,07%				

Tabla 2 – (continuación)

Autor y año	Población	Intervención	N.º de participantes	Medidas estadísticas			N.º de casos de EP			
				RR	IC 95%	p	Total	%		
Yang et al. ²¹	348.601	Tabaquismo	Nunca Snus y nunca ha fumado	348.601	1	Referente		-	531	0,2%
			Nunca Snus y exfumadores	348.601	0,70	0,60	0,81	-	272	0,1%
			Nunca Snus y fumador actual	348.601	0,46	0,37	0,56	-	137	0,03%
			Ex-Snus y nunca ha fumado	348.601	0,69	0,36	1,30	-	10	0,002%
			Ex-Snus y exfumador	348.601	0,85	0,62	1,18	-	59	0,01%
			Ex-Snus y actual fumador	348.601	0,82	0,06	10,4	-	5	0,001%
			Snus actual y nunca ha fumado	348.601	0,39	0,24	0,64	-	17	0,004%
			Snus actual y exfumador	348.601	0,47	0,35	0,63	-	50	0,01
			Snus actual y tabaquismo actual	348.601	0,51	0,35	0,75	-	29	0,008%
Mappin et al. ²²	29.737	Estado de tabaquismo	Fumar	5.319	1	0,80	1,26	0,006	74	1,3%
			Nunca ha fumado	4.446	1,11	0,87	1,47	0,006	65	1,4%
			Exfumador	19.972	0,71	0,60	0,84	0,006	144	0,72%
Kim et al. ²³	3.908.687	Tabaquismo	Nunca fumadores	1.504.789	1	1		-	4.587	0,30%
			Fumadores actuales	2.059.725	0,61	0,57	0,64	< 0,0001	1.877	0,09%
Snus: Bolsa o chicle que contiene nicotina para poner entre la encía y la mejilla.										

Snus: Bolsa o chicle que contiene nicotina para poner entre la encía y la mejilla.

caracterizan se pueden generar estrategias para cambiarlos o evitarlos, disminuyendo el riesgo de padecerla²⁴⁻²⁸. Similar a lo encontrado en la presente investigación, se ha reportado que el consumo de tabaco es un factor que disminuye el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson^{29,30}. El estudio realizado por Allam et al.³¹ encontró que hubo un efecto protector en las personas con tabaquismo actual (riesgo relativo, 0,35; IC del 95%, 0,26-0,47), mientras que los exfumadores tenían un riesgo menor en comparación con los que nunca fumaron (riesgo relativo, 0,66; IC del 95%, 0,49-0,88).

Según los hallazgos mencionados previamente, se podría decir que el tabaco tiene componentes neuroprotectores, que no han sido identificados. Se ha propuesto distintos efectos, entre los que se incluyen mecanismos enzimáticos, de neurotransmisores y en relación con factores inmunológicos. Por un lado, se han encontrado vías de neuroprotección que son mediadas por receptores nicotínicos como el Alfa 4 Beta 2 (A4B2 nAChRs), lo cual previene el daño de sustancia nigra pars con lo que se mantiene una adecuada liberación de dopamina constante sobre el estriado, por la vía nigroestriatal generando una neuromodulación, control del estrés oxidativo y evitando la disfunción mitocondrial. Cuando existe un desequilibrio favorece el aumento de la actividad de la vía indirecta, aumentando de manera excesiva la actividad inhibitoria sobre el tálamo, favoreciendo la aparición de síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson. Esto puede explicar que al consumir tabaco pueda revertir la pérdida que se genera en esta enfermedad neurodegenerativa, ya que este actúa de manera excitatoria y produciendo dopamina. Se cree que no solo la nicotina puede estar mediando efectos de neuroprotección, sino también el control de síntomas por presencia de sus receptores en botones sinápticos terminales de neuronas de la vía nigroestriatal³².

Los cerebros de las personas que fuman muestran una reducción del 40% en la forma B de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que es una enzima selectiva para la degradación metabólica de la dopamina, de modo que su inhibición se asocia con una mayor actividad de este neurotransmisor, así como con una menor producción de peróxido de hidrógeno, una fuente de especies reactivas de oxígeno. Esto indica que las diferencias en los niveles de MAO B entre fumadores y no fumadores se deben a factores farmacológicos y no a factores genéticos³³⁻³⁶.

Algunos estudios han mostrado una asociación inversa entre el gen HLA-DRB1, situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), y el consumo de tabaco. Esto se puede explicar puesto que las modificaciones postraduccionales inducidas por el tabaquismo de los péptidos derivados de la α -sinucleína generan una menor afinidad de unión para los péptidos derivados de dicha proteína, lo cual se asocia con una respuesta inmune más débil que puede explicar la disminución del riesgo de enfermedad de Parkinson³⁷⁻⁴¹.

De Palma et al.⁴² explicaron en un estudio que el efecto protector del tabaquismo se puede basar en la interacción con las glutatión S-transferasas clase Mu (GSTM1), ya que esta asociación se perdió entre los pacientes sin GSTM1. Adicionalmente, se informó que la delección homocigótica del locus GSTM1 afecta aproximadamente al 50% de las personas de raza blanca, lo cual podría explicar la asociación heterogénea

entre el tabaquismo y la enfermedad de Parkinson en diferentes poblaciones⁴³.

Se debe tener presente que la expectativa de vida es más corta en los fumadores que en los no fumadores y, por lo tanto, se esperaría que hubiera menos casos de enfermedad de Parkinson en los fumadores, esto con relación a que la incidencia y prevalencia de la enfermedad aumentan dramáticamente con la edad, especialmente a partir de los 65 años; sin embargo, la estratificación del riesgo agrupado por edad muestra que existe asociación⁴⁴.

Conclusiones

A pesar de que el tabaquismo es una toxina que se ha visto involucrada con la aparición de muchas patologías, se ha encontrado que se comporta como un factor protector para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, es necesario realizar más investigaciones a futuro, las cuales permitan evaluar el mecanismo de acción del tabaco a nivel del sistema nervioso central para abordar más específicamente la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de enfermedad de Parkinson.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurtado F, Cardenas MAN, Cardenas F, León LA. La enfermedad de Parkinson: Etiología, tratamientos y factores preventivos. *Univ Psychol*. 2016;15.
- Vallderiola Serra F, Gaig Ventura C. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Neurol Supl*. 2006;2:10-8.
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15:1257-72, [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30230-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30230-7).
- Dong J, Beard JD, Umbach DM, Park Y, Huang X, Blair A, et al. Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:1623-30.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896-912.
- Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, Lyytinen J, Jääskeläinen T, Kanerva N, et al. Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:285-92.
- Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:613-9.
- Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A, et al., Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95 Suppl:S238-44.
- Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease:

- false association or etiologic clue? *Neurology*. 1995;45:1041-51.
10. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.
 11. Ferreira-González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: Scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:688-96.
 12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2021;74:790-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>.
 13. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Med [Internet]*. 2007;4:e297, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>.
 14. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in metaanalyses. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 15. Gallo V, Vineis P, Cancellieri M, Chiodini P, Barker RA, Brayne C, et al. Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 2019;48:912-25.
 16. Liu Z, Roosaar A, Axéll T, Ye W. Tobacco Use, Oral Health, and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol*. 2017;185:538-45.
 17. 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;34:58-66.
 18. Kim R, Yoo D, Jung YJ, Han K, Lee J-Y. Sex differences in smoking, alcohol consumption, and risk of Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;71:60-5.
 19. Kummer BR, Diaz I, Wu X, Aaroe AE, Chen ML, Iadecola C, et al. Associations between cerebrovascular risk factors and parkinson disease. *Ann Neurol*. 2019;86:572-81.
 20. Kizza J, Lewington S, Mappin-Kasirer B, Turnbull I, Guo Y, Bian Z, et al. Cardiovascular risk factors and Parkinson's disease in 500,000 Chinese adults. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6:624-32.
 21. Yang F, Pedersen NL, Ye W, Liu Z, Norberg M, Forsgren L, et al. Moist smokeless tobacco (Snus) use and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 2017;46:872-80.
 22. 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;94:e2132-8.
 23. Kim R, Yoo D, Jung YJ, Han K, Lee JY. Smoking Cessation, Weight Change, and Risk of Parkinson's Disease: Analysis of National Cohort Data. *J Clin Neurol*. 2020;16:455-60.
 24. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Mov Disord [Internet]*. 2019;34:801-11, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27720>.
 25. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med [Internet]*. 2017;46:175-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>.
 26. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80:2035-41.
 27. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:638-49.
 28. Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Mol Cell Neurosci [Internet]*. 2015;66:37-42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.013>.
 29. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res*. 2000;113:117-20.
 30. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Meta-analysis for Epidemiologic Studies on the Relationship between Smoking and Parkinson's Disease. *J Epidemiol*. 2001;11:87-94.
 31. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: Systematic review of prospective studies. *Mov Disord [Internet]*. 2004;19:614-21, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20029>.
 32. Restrepo JFA, Becerra L. Papel del receptor nicotínico Alfa4Beta2 en neuroprotección para la enfermedad de Parkinson, una revisión de literatura. *Salut Sci Spiritus [Internet]*. 2019;5:57-60. Disponible en: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/2220/2854>.
 33. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1996;379:733-6.
 34. Sved AF, Weeks JJ, Grace AA, Smith TT, Donny EC. Monoamine oxidase inhibition in cigarette smokers: From preclinical studies to tobacco product regulation. *Front Neurosci [Internet]*. 2022;16:886496, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2022.886496>.
 35. Taylor MR, Carrasco K, Carrasco A, Basu A. Tobacco and ADHD: A role of MAO-inhibition in nicotine dependence and alleviation of ADHD symptoms. *Front Neurosci [Internet]*. 2022;16:845646, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2022.845646>.
 36. Hong SW, Teesdale-Spittle P, Page R, Truman P. A review of monoamine oxidase (MAO) inhibitors in tobacco or tobacco smoke. *Neurotoxicology [Internet]*. 2022;93:163-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2022.09.008>.
 37. Domenighetti C, Douillard V, Sugier P-E, Sreelatha AAK, Schulte C, Grover S, et al. The interaction between HLA-DRB1 and smoking in Parkinson's disease revisited. *Mov Disord [Internet]*. 2022;37:1929-37, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29133>.
 38. Domenighetti C, Sugier P-E, Sreelatha AAK, Schulte C, Grover S, Mohamed O, et al. Mendelian randomisation study of smoking, alcohol, and coffee drinking in relation to Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis [Internet]*. 2022;12:267-82, <http://dx.doi.org/10.3233/jpd-212851>.
 39. Chuang YH, Lee PC, Vlaar T, Mulot C, Lorient MA, Hansen J, et al. Pooled analysis of the HLA-DRB1 by smoking interaction in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2017;82:655-64.
 40. Heilbron K, Jensen MP, Bandres-Ciga S, Fontanillas P, Blauwendraat C, Nalls MA, et al. Unhealthy behaviours and risk of Parkinson's disease: a Mendelian randomisation study. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:1981-93.
 41. Grover S, Lill CM, Kasten M, Klein C, Greco F, König IR. Risky behaviors and Parkinson disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2019;93:e1412-24.
 42. De Palma G, Mozzoni P, Mutti A, Calzetti S, Negrotti A. Casecontrol study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Lancet*. 1998;352:1986-7.
 43. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Woods HF, Tucker GT. Metaanalysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 1998;8:227-38.
 44. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1129-38.