

# Manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Parkinson: revisión de la literatura

## Cardiovascular manifestations of Parkinson's disease: literature review

Natalia Henao Piedrahita (1), Sebastián Pérez Correa (2), Santiago Vásquez Builes (3), Gustavo Adolfo Díaz Silva (4)

### RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente en el mundo, y sus manifestaciones cardinales son la bradicinesia, el temblor y la rigidez. Aunque ha sido considerado un trastorno motor, actualmente se considera como un trastorno neurológico complejo que afecta diferentes sistemas, por lo que genera manifestaciones motoras y no motoras variadas, además de manifestaciones autonómicas sistémicas. Las manifestaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad de Parkinson son frecuentes y, además, provocan un gran impacto sobre la calidad de vida. A continuación, se realiza una revisión narrativa de las principales manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Parkinson, y de sus mecanismos fisiopatológicos.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Parkinson, disautonomía, hipotensión ortostática, falla cardíaca, hipertensión (DeCS).

### SUMMARY

Parkinson's disease is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world and is characterized by bradykinesia, tremor, rigidity, and postural instability. Although it has been considered as a motor system disease, it is currently considered as a complex neurological disease with different motor, non-motor, and autonomic manifestations. Cardiovascular manifestations in patients with Parkinson's disease are frequent and they have a great impact on quality of life. This article seeks to carry out a narrative review of the pathophysiological mechanisms and the main cardiovascular clinical manifestations in patients with Parkinson's disease.

**KEYWORDS:** Parkinson's disease, dysautonomia, orthostatic hypotension, heart failure, hypertension.(MeSH).

1. Médico, residente de medicina interna, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia, Colombia.
2. Médico general, universidad CES. Medellín, Antioquia, Colombia.
3. Médico, residente de Neurología, universidad CES, Instituto Neurológico De Colombia. Medellín, Antioquia, Colombia. Miembro del semillero de neurociencias CES. Medellín, Antioquia, Colombia.
4. Neurólogo clínico, universidad CES, Instituto Neurológico De Colombia. Medellín, Antioquia, Colombia. Epidemiólogo clínico, Universidad CES. Medellín, Antioquia, Colombia. Director del semillero de neurociencias CES. Medellín, Antioquia, Colombia.

*Contribución de los autores: Todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica y redacción del manuscrito inicial. Revisión y complemento del manuscrito y de la bibliografía inicial. Complementos y revisión final.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en el mundo (1). La primera descripción de este trastorno fue realizada por el médico británico James Parkinson en una monografía publicada en 1817, titulada *An Essay on the Shaking Palsy* (2). En esta descripción inicial, algunas manifestaciones no motoras, incluyendo la disautonomía, fueron reconocidas y destacadas (3); sin embargo, las manifestaciones motoras fueron las que recibieron mayor atención por la comunidad médica y, desde entonces, estas han sido consideradas centrales en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (1).

En las últimas décadas, se ha puesto mayor atención a las manifestaciones no motoras de la EP (4). Estas son numerosas y variadas, y reflejan los procesos fisiopatológicos subyacentes que no solo involucran los núcleos basales, sino también otras estructuras anatómicas o funcionalmente asociadas (4-6). En la actualidad, se considera que las manifestaciones no motoras son una importante fuente de morbimortalidad asociada a la EP, e incluso pueden preceder en años o décadas a las manifestaciones motoras (4-9). Entre estas manifestaciones, las más frecuentes se relacionan con alteraciones gastrointestinales, del sueño, olfatorias, autonómicas y neuropsiquiátricas (4-9).

Algunos estudios sobre la influencia de factores genéticos y ambientales en la aparición de la EP llevaron al reconocimiento de una posible asociación entre este trastorno y comorbilidades cardiovasculares (10,11). Además, estudios imagenológicos y funcionales han demostrado la existencia de denervación cardíaca y disfunción del sistema nervioso autónomo, incluso en fases tempranas de la enfermedad, contrario a lo descrito en otros tipos de parkinsonismo (12,13). La evidencia sobre esta potencial asociación proviene de estudios observacionales de tipo transversal y de estudios retrospectivos, por lo que no hay evidencia sólida de relación causal (10).

A continuación, se realiza una descripción de la literatura reciente sobre esta potencial asociación entre manifestaciones cardiovasculares y EP.

## FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones cardiovasculares no son solo el producto de la alteración de la función cardíaca sino también de alteraciones del sistema vascular y, en particular, de la disfunción del sistema nervioso autónomo (4,12,14). En algunos estudios histopatológicos se han observado cuerpos de Lewy e inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína (marcadores característicos de la EP) en regiones centrales y periféricas del sistema nervioso autónomo tales como el hipotálamo, las astas intermediolaterales de la médula espinal, el núcleo dorsal motor del vago, así como en los ganglios simpáticos,

el sistema nervioso entérico y los plexos periféricos (14-16). Además, en estudios imagenológicos y funcionales se ha demostrado denervación simpática y parasimpática cardíaca en pacientes con EP (12,13).

Numerosos mecanismos han sido implicados en la convergencia de comorbilidades cardiovasculares y el riesgo de desarrollo y progresión de la EP (11). Entre estos, se incluyen las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y el colesterol, y procesos inflamatorios secundarios (11). En una cohorte de pacientes con EP en etapas tempranas, se observó que la velocidad de progresión de la enfermedad fue mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, alteración en el metabolismo de la glucosa, niveles altos de ácido úrico o fenómenos inflamatorios (17). En otro estudio se encontró que los pacientes con EP tienen mayores niveles plasmáticos de lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada que los controles (18). La acumulación de esfingolípidos también puede afectar la función mitocondrial y del retículo endoplasmático (19). Mutaciones en genes como el SMPD1 y el GBA, ambos implicados en el metabolismo de esfingolípidos y ceramidas, han sido asociados con el desarrollo de la EP, según parece, por la modificación en la expresión de la  $\alpha$ -sinucleína (20-22). El cerebro humano consume alrededor del 25 % del total del oxígeno corporal, lo cual, sumado a la abundancia de mitocondrias y hierro en las neuronas dopaminérgicas, aumenta la formación de radicales libres de oxígeno y la susceptibilidad al daño por estrés oxidativo (23).

Sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado hallazgos contradictorios; por ejemplo, que los mayores niveles plasmáticos de colesterol se asocian con menor prevalencia de la EP, menor progresión de la enfermedad, mejor desempeño motor y cognitivo, y retraso en la edad de inicio de esta enfermedad (24,25). Además, el colesterol cerebral es producido principalmente dentro del sistema nervioso por los astrocitos, y el paso del colesterol a través de la barrera hematoencefálica es limitado (24,25).

Productos asociados con fenómenos inflamatorios, tales como la proteína C reactiva, están elevados en pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y EP (26). Es posible que estos fenómenos provoquen la activación del complemento, mecanismos de apoptosis, inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa, activación de células vasculares y reclutamiento de monocitos, además de la acumulación de lípidos, trombosis y formación de citoquinas proinflamatorias (26).

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Se estima que los pacientes con EP tienen dos veces más riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y mayor riesgo de morir a causa de estas en comparación

a la población general (27). Además, la disautonomía ha mostrado asociación consistente con deterioro de la calidad de vida y de la función cognitiva, así como mayor riesgo de caídas (28). Algunas manifestaciones cardiovasculares pueden aparecer en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que otras son más frecuentes en etapas tardías (29). A continuación, se hará una breve descripción de las manifestaciones más frecuentes.

**Hipotensión ortostática (HO):** es definida como la disminución de la presión arterial sistólica  $\geq 20$  milímetros de mercurio (mmHg) o de la presión arterial diastólica  $\geq 10$  mmHg, tras pasar de posición supino a bipedestación. Han sido descritas dos formas de HO; la clásica y la transitoria (30). Estas se diferencian por la velocidad de recuperación de la presión arterial. En la forma clásica, la hipotensión se sostiene durante los primeros tres minutos de bipedestación, mientras que en la forma transitoria se logra la recuperación de la presión arterial en el primer minuto (30).

En la actualidad, se considera que la HO es la manifestación cardiovascular más frecuente en la EP (31). Goldstein et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo que incluyó 35 pacientes con EP, y encontraron HO en el 60 % de estos durante el primer año de inicio de síntomas parkinsonianos. Incluso, en cuatro pacientes la HO precedió al diagnóstico de EP, y en otros cuatro esta fue una de las manifestaciones predominantes al momento del diagnóstico (32). En un estudio retrospectivo, publicado recientemente, Fanciulli et al. encontraron al menos una forma de HO en el 41% de 173 pacientes con EP; 24% tenían HO transitoria y 19% tenían la forma clásica (30). Se destaca que estos pacientes fueron seleccionados de centros de pruebas de función autonómica cardiovascular.

La base fisiopatológica de la HO en la EP parece estar relacionada con menor inervación simpática cardíaca, disminución de los niveles plasmáticos de catecolaminas en bipedestación y alteración de la respuesta barorrefleja (12,33). En pacientes con EP, los factores de riesgo para este trastorno incluyen la vejez, la disfunción cognitiva y una mayor duración de la enfermedad (34,35). La HO también puede ser causada o agravada por los medicamentos antiparkinsonianos, incluidos la levodopa, los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de monoamino oxidasa tipo B (34,35).

La HO se manifiesta con frecuencia a través de síncope recurrentes o intolerancia ortostática; sin embargo, hasta un tercio de los casos pueden no referir síntomas aun con episodios significativos de hipotensión (30,36). En el estudio de Fanciulli et al. solo el 40 % de los pacientes con EP e HO tenían historia de caídas, el 29 % de los casos debido a síncope (30); por esto, el diagnóstico de HO requiere de un bajo umbral de sospecha. El examen de elección para

realizar el diagnóstico es la prueba de la mesa basculante, no obstante, la prueba de ortostatismo en la cabecera del paciente tiene gran valor diagnóstico (37).

Asimismo, la HO parece que también tiene impacto sobre la función cognitiva. Longardner et al. encontraron en una cohorte de pacientes con EP que la HO se asoció con peor funcionamiento cognitivo y mayor deterioro que los pacientes sin HO, independiente si esta era sintomática o no (38). Resultados similares fueron encontrados por Merola et al., por lo que resulta importante evaluar la HO en pacientes con EP, aun cuando no tengan síntomas disautonómicos (28).

**Hipotensión posprandial:** ha sido definida como la disminución de la presión arterial  $\geq 20$  mmHg en las dos horas posteriores a la ingesta de alimentos, independiente de la HO (39,40). Este tipo de hipotensión habitualmente se presenta entre los 30 y 50 minutos posteriores a la ingesta de una comida principal (39,40). El aumento de los síntomas parkinsonianos luego del consumo de alimentos o manifestaciones propias de la caída de la presión arterial como síncope, mareo, astenia o incluso signos de baja perfusión tisular, deben sugerir el diagnóstico de hipotensión posprandial (41,42). Adicionalmente, se ha atribuido un efecto hipotensor a la insulina que es independiente de la caída de los niveles de glucosa en la sangre (43).

Por su parte, los adultos mayores con EP tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión posprandial, y las comidas con alto contenido de carbohidratos tienen mayor facilidad para desencadenar este fenómeno (41,42). La constipación, hipertensión preprandial en reposo e HO predicen la presentación de hipotensión posprandial en estos pacientes (42). Es importante revisar los tratamientos que está recibiendo el paciente, como por ejemplo los antihipertensivos, y tener en cuenta que la levodopa podría exacerbar tanto la HO como la hipotensión postprandial (35).

Debido a que la levodopa se puede metabolizar a dopamina en sangre periférica, y esta a su vez puede generar hipotensión arterial; siempre se administra en conjunto con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa periférica, ya sea carbidopa o benserazide, las cuales disminuyen los efectos periféricos de la dopamina. Sin embargo, el papel de la levodopa como agente hipotensor también ha sido cuestionado en otros estudios (44). Jost et al. no encontraron diferencias significativas en la caída de la presión arterial después de la bipedestación con y sin levodopa (44).

**Hipertensión con patrón no dipping:** se denomina dipping al descenso no patológico de la presión arterial nocturna, la cual usualmente disminuye de 10 % a 20 % con respecto a la presión arterial diurna (44). Este patrón de hipertensión parece ser secundario a la disfunción autonómica, en particular por hiperactividad del sistema nervioso

simpático (45). En un estudio que incluyó 40 pacientes con EP, se encontró un patrón no dipping en el 88 % de estos (45). Además, se ha demostrado que esta alteración autonómica se presenta desde etapas tempranas de la enfermedad y no solo en etapas moderadas o avanzadas, y que contribuye al mayor riesgo cardiovascular (43).

Hipertensión supina: se refiere a cifras de presión arterial mayores a 150/90 mmHg en posición supina (46); la hipertensión supina que ocurre en la noche también es llamada "hipertensión nocturna". Se estima que esta ocurre en el 34 % a 46 % de los pacientes con EP (47,48). La hipertensión supina aumenta el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio y muerte (49,50). El tratamiento de pacientes con EP, hipertensión supina e HO es complejo. Algunos autores sugieren priorizar el tratamiento de la HO y aceptar algún grado de hipertensión supina (49,50). Si la hipertensión supina es severa, es decir mayor a 160-180 mmHg, es necesario iniciar tratamiento farmacológico. Para ello, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina son los medicamentos de elección, y se prefiere la administración en dosis única a la hora de dormir (46,49).

Falla cardíaca: es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, y se estima que afecta al 8 % de la población mayor de 75 años (10). También, se ha encontrado que la falla cardíaca es al menos dos veces más frecuente en pacientes con EP, en comparación con la población general (10). Además, este factor es un predictor fuerte de mortalidad en pacientes con EP, y es la tercera causa más frecuente de muerte en este tipo de pacientes (10,13,29).

Cardiomiopatía: se han descrito varias formas asociadas, entre las cuales se incluyen: cardiomiopatía hipertrófica, dilatada, restrictiva, y otras (29). Por su parte, la hipertrofia ventricular izquierda es la forma más común de cardiomiopatía en los pacientes con EP que tienen alteraciones autonómicas (10).

La asociación entre EP y cardiomiopatía parece ser independiente de factores de riesgo cardiovascular, y guarda relación con la severidad de la EP (10). El síndrome de Takotsubo se ha descrito como una manifestación extremadamente rara de la EP la cual requiere investigación para su mejor entendimiento (51-53). Por otro lado, las causas de estos trastornos incluyen la denervación cardíaca autonómica y las alteraciones de la presión arterial causadas por el daño del sistema nervioso autónomo cardíaco (10,29,54).

Cabe mencionar que la hipertensión supina hace parte de las causas de la hipertensión con patrón no dipping, y ambas se asocian con la hipertrofia ventricular izquierda y la severidad de la disautonomía (55,56). Además, la hipertensión arterial es una de las comorbilidades más frecuentes en

los pacientes con EP, y hay menor control de la presión en estos pacientes como resultado de una mayor variabilidad de la presión arterial, la HO y la hipertensión supina (56). En consecuencia, todas las alteraciones mencionadas contribuyen al desarrollo de hipertrofia concéntrica y disfunción diastólica en los pacientes con EP (57).

ACV y enfermedad coronaria: Li et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo que mostró que los pacientes con ACV tuvieron mayor probabilidad de tener EP, lo cual coincide con lo mencionado por algunos estudios previos (57). De igual forma, también se ha encontrado mayor riesgo de ACV en pacientes con EP. La enfermedad coronaria, la enfermedad de pequeños vasos y los microsangrados cerebrales también han sido asociados con la aparición de EP (43).

El gen DJ-1 involucrado en casos familiares de EP parece también estar asociado con respuestas a cambios isquémicos cerebrales (58,59). No obstante, la asociación entre estos dos trastornos no ha sido completamente confirmada. Una de las explicaciones de la mayor prevalencia de falla cardíaca en personas con EP es la gran frecuencia de enfermedad coronaria en dicha población (27). En raras ocasiones los pacientes con EP pueden desarrollar disección de arterias coronarias (29).

Arritmias y trastornos en la conducción cardíaca: entre estos se ha reportado la prolongación del intervalo PR, atribuido a una actividad simpática alterada y la prolongación del QT, que está correlacionada con la severidad de la EP (60,61). Según estudios, la prolongación del QT fue mayor en aquellos pacientes con una variación de la presión arterial diurna reducida. Estos defectos de conducción también pueden explicarse por mutaciones genéticas, como la mutación del gen PRKAG2, y por efectos adversos relacionados con los medicamentos antiparkinsonianos, incluida la prolongación del intervalo QT y la muerte súbita (62-64).

Muerte cardíaca súbita: es la muerte inesperada que ocurre en la primera hora de síntomas debido a una arritmia en un individuo en condiciones clínicas previas estables (65). Este evento puede producirse por diversas causas como hipotonía, defectos en la conducción, arritmias ventriculares, falla cardíaca súbita o cardiomiopatía (65,66). En un estudio retrospectivo de 214.967 pacientes con EP, 2.907 tuvieron taquicardia ventricular o muerte cardíaca súbita; y los factores de riesgos asociados fueron el uso de domperidona y el antecedente de enfermedad cardiovascular (64).

Pese a lo anterior, aun no hay claridad acerca de todos los factores de riesgo y la fisiopatología subyacente (67). Esta patología ha cobrado importancia en las últimas décadas, y esto ha llevado a reconocer que la EP se asocia con una alta tasa de muerte prematura (68).

## CONCLUSIONES

Por último, a pesar de que la EP ha sido considerada una enfermedad del sistema motor, actualmente se considera que las manifestaciones no motoras y neuropsiquiátricas hacen parte importante del espectro de la enfermedad. Así mismo, las manifestaciones cardiovasculares son relevantes debido a que contribuyen en la morbimortalidad de estos pacientes. Finalmente, se requieren más estudios de investigación que confirmen la relación de las comorbi-

lidades cardiovasculares y la EP, así como sus mecanismos fisiopatológicos comunes.

## Conflictos de interés

Todos los autores declaramos ausencia de conflictos de interés.

## Fuentes de financiación

No hubo fuentes externas de financiación, fueron propias.

## REFERENCIAS

- Hayes M. Parkinson's disease and parkinsonism. *Am J Med.* 2019; 132(7):802-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- Palacios-Sánchez L, Torres M, Botero-Meneses J. James Parkinson and his essay on "shaking palsy", two hundred years later. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75(9):671-2. DOI: 10.1590/0004-282X20170108.
- Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 2014;14(5):310-22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741.
- Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Mov Disord.* 2018;33(3):391-397. doi: 10.1002/mds.27268.
- Schapira A, Chaudhuri K, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(7):435-50. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello T et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11):1641-9. DOI: 10.1002/mds.22643.
- Gulunay A, Cakmakli G, Yon M, Ulusoy E, Karakoc M. Frequency of non-motor symptoms and their impact on the quality of life in patients with Parkinson's disease: a prospective descriptive case series. *Psychogeriatrics.* 2020; 20(2):206-11. DOI: 10.1111/psyg.12489.
- Prasuhn J, Piskol L, Vollstedt E, Graf J, Schmidt A, Tadic V et al. Non-motor symptoms and quality of life in subjects with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136(5):495-500. DOI: 10.1111/ane.12760.
- Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila N, Cruz-Fino D, Cruz-Landero A, Cervantes-Arriaga A. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018; 76(8):517-21. DOI: 10.1590/0004-282X20180074.
- Piqueras-Flores J, López-García A, Moreno-Reig Á, González-Martínez A, Hernández-González A, Vaamonde-Gamo J et al. Structural and functional alterations of the heart in Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2018; 40(1):53-61. DOI: 10.1080/01616412.2017.1390933.
- Potashkin J, Huang X, Becker C, Chen H, Foltynie T, Marras C. Understanding the links between cardiovascular disease and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2020; 35(1):55-74. DOI: 10.1002/mds.27836.
- Goldstein D, Holmes C, Li S, Bruce S, Metman L, Cannon R. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133(5):338-47. DOI: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00009.
- Goldstein D, Holmes C, Lopez G, Wu T, Sharabi Y. Cardiac sympathetic denervation predicts PD in at-risk individuals. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 52:90-3. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.003.
- Coon E, Cutsforth-Gregory J, Benarroch E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018; 33(3):349-58. DOI: 10.1002/mds.27186.
- Metzger J, Emborg M. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clin Auton Res.* 2019; 29(4):397-414. DOI: 10.1007/s10286-018-00584-7.
- Mendoza-Velásquez J, Flóres-Vázquez J, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B, Siepmann T. Autonomic dysfunction in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Front Neurol.* 2019; 10:363. DOI: 10.3389/fneur.2019.00363.
- Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel Döring F, Focke N, Wicke T, Ebentheuer J et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov Disord.* 2019; 34(1):67-77. DOI: 10.1002/mds.27492.
- Andican G, Konukoglu D, Bozulolcay M, Bayülkem K, Firtina S, Burcak G. Plasma oxidative and inflammatory markers in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2012; 112(2):155-9. DOI: 10.1007/s13760-012-0015-3.
- Huebecker M, Moloney E, Van der Spoel A, Priestman D, Isacson O, Hallett P et al. Reduced sphingolipid hydrolase activities, substrate accumulation and ganglioside decline in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2019; 14(1):40. DOI: 10.1186/s13024-019-0339-z.
- Taguchi Y, Liu J, Ruan J, Pacheco J, Zhang X, Abbasi J et al. Glucosylsphingosine promotes  $\alpha$ -synuclein pathology in mutant GBA-associated Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2017; 37(40):9617-31. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1525-17.2017.
- Alcalay R, Mallett V, Vanderperre B, Tavassoly O, Dauvilliers

- Y, Wu R et al. SMPD1 mutations, activity, and  $\alpha$ -synuclein accumulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34(4):526-35. DOI: 10.1002/mds.27642.
22. Guedes L, Chan R, Gomes M, Conceição V, Machado R, Soares T et al. Serum lipid alterations in GBA-associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 44:58-65. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.026.
  23. Burbulla L, Song P, Mazzulli J, Zampese E, Wong Y, Jeon S et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science.* 2017; 357(6357):1255-61. DOI: 10.1126/science.aam9080.
  24. Rozani V, Gurevich T, Giladi N, El-Ad B, Tsamir J, Hemo B et al. Higher serum cholesterol and decreased Parkinson's disease risk: A statin-free cohort study. *Mov Disord.* 2018; 33(8):1298–305. DOI: 10.1002/mds.27413.
  25. Huang X, Sterling N, Du G, Sun D, Stetter C, Kong L et al. Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34(3):386-95. DOI: 10.1002/mds.27609.
  26. Sanjari H, Valitabar Z, Ashraf-Ganjouei A, Mojtahed M, Ghazi F, Hadi M. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in Parkinson's disease: associations with motor and non-motor symptoms. *NeuroMolecular Med.* 2018; 20(3):376-85. DOI: 10.1007/s12017-018-8499-5.
  27. Park J, Kim D, Park Y, Kwon D, Choi M, Jung J, Han K. Association of Parkinson disease with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a nationwide, population-based cohort study. *Circulation.* 2020; 141(14):1205-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044948.
  28. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33:65-71.
  29. Scorza F, Fiorini A, Scorza C, Finsterer J. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. *J Clin Neurosci.* 2018; 53:1-5. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.031.
  30. Fanciulli A, Campese N, Goebel G, Ndayisaba J, Eschlboeck S, Kaindlstorfer C et al. Association of transient orthostatic hypotension with falls and syncope in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2020; 95(21):e2854-65. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010749.
  31. Allcock L, Ulyart K, Kenny R, Burn D. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(10):1470-1. DOI: 10.1136/jnnp.2003.029413.
  32. Goldstein D. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2006; 16(1):46-54. DOI: 10.1007/s10286-006-0317-8.
  33. Goldstein D, Eldadah B, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension.* 2005; 46(6):1333–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188052.69549.e4.
  34. Hiorth Y, Pedersen K, Dalen I, Tysnes O, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: a 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 2019; 93(16):e1526-34. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008314.
  35. Li L, Guo P, Ding D, Lian T, Zuo L, Du F et al. Parkinson's disease with orthostatic hypotension: analyses of clinical characteristics and influencing factors. *Neurol Res.* 2019; 41(8):734-741. DOI: 10.1080/01616412.2019.1610224.
  36. Arbogast S, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeeley K, Chelmsky T. Hypotension unawareness in profound orthostatic hypotension. *Am J Med.* 2009; 122(6):574-80. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.10.040.
  37. Strano S, Fanciulli A, Rizzo M, Marinelli P, Palange P, Tiple D et al. Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: A multi-modality assessment. *J Neurol Sci.* 2016; 370:251-5. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.036.
  38. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic hypotension is associated with cognitive decline in Parkinson disease. *Front Neurol.* 2020;11:897. doi: 10.3389/fneur.2020.00897.
  39. Pfeiffer R. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12(6):697-706. DOI: 10.1586/ern.12.17.
  40. Rueda M, Castro F. Disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson: enfoque práctico. *Acta Neurol Colomb.* 2019; 35(S1): 69-74. DOI: 10.22379/24224022252.
  41. Suárez-Moro R, Castaño-García B. Trastornos cardiovasculares en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010; 50(S02):59. DOI: 10.33588/rn.50S02.2009741.
  42. Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Predictors of postprandial hypotension in elderly patients with de novo Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2016; 123(11):1331–9. DOI: 10.1007/s00702-016-1594-6.
  43. Kim J, Lee S, Oh Y, Park J, An J, Park S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in mild and advanced Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2016; 9(2):97–103. DOI: 10.14802/jmd.16001.
  44. Mokwatsi G, Schutte A, Mels C, Kruger R. Morning blood pressure surge relates to autonomic neural activity in young non-dipping adults: The african-PREDICT study. *Hear Lung Circ.* 2018; 28(8):1197–205. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.07.003.
  45. Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011:897586. DOI: 10.4061/2011/897586.
  46. Gibbons C, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017; 264(8):1567–82. DOI: 10.1007/s00415-016-8375-x.
  47. Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba J, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2016; 26(2):97-105. DOI: 10.1007/s10286-015-0336-4.
  48. Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease. *Clin Auton Res.* 2016;26(1):15-21. DOI: 10.1007/s10286-015-0324-8.
  49. Espay A, LeWitt P, Hauser R, Merola A, Masellis M, Lang A. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol.* 2016 ;15(9):954–66. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30079-5.
  50. Li K, Reichmann H, Ziemssen T. Recognition and treatment of autonomic disturbances in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(10):1189–203. DOI: 10.1586/14737175.2015.1095093.
  51. Baldacci F, Vergallo A, Del Dotto P, Ulivi M, Palombo C, Casolo G, et al. Occurrence of Takotsubo syndrome in a patient with Parkinson's disease after entacapone add-on. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(11):1313–4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.009.

52. Lazaros G, Dimitriadis K, Xanthopoulou M, Latsios G, Antoniou C, Lazarou E, et al. Takotsubo cardiomyopathy and Parkinson's disease: an exceptionally uncommon clinical duet. *Hellenic J Cardiol.* 2019; 60(5):334-5. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.12.002.
53. Santoro F, Carapelle E, Cieza S, Musaico F, Ferraretti A, D'Orsi G, et al. Potential links between neurological disease and Tako-Tsubo cardiomyopathy: a literature review. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2):688-91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.093.
54. De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees A, Holton J, Warner T. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2017; 74(8):970-6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1125.
55. Kim B, Lim Y, Lee H, Lee J, Kim K, Kim S, et al. Non-dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left ventricular mass in essential hypertensive patients. *Korean Circ J.* 2011; 41(4):191. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.4.191.
56. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2013; 3(6):710-4. DOI: 10.1002/brb3.179.
57. Li Q, Wang C, Tang H, Chen S, Ma J. Stroke and coronary artery disease are associated with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2018; 45(5):559-65. DOI: 10.1017/cjn.2018.56.
58. Kitamura Y, Watanabe S, Taguchi M, Takagi K, Kawata T, Takahashi-Niki K, et al. Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats. *Mol Neurodegener.* 2011; 6(1):48. DOI: 10.1186/1750-1326-6-48.
59. Dongworth R, Mukherjee U, Hall A, Astin R, Ong S-B, Yao Z, et al. DJ-1 protects against cell death following acute cardiac ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Dis.* 2014; 5(2):e1082-e1082. DOI: 10.1038/cddis.2014.41.
60. Mochizuki H, Ebihara Y, Ugawa Y, Ishii N, Taniguchi A, Nagamachi S, et al. PR prolongation and cardiac 123I-MIBG uptake reduction in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2015; 74(1-2):107-11. DOI: 10.1159/000439022.
61. Cunnington AL, Hood K, White L. Outcomes of screening Parkinson's patients for QTc prolongation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(11):1000-3. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2013.07.001.
62. Charron P, Genest M, Richard P, Komajda M, Pochmalicki G. A familial form of conduction defect related to a mutation in the PRKAG2 gene. *EP Eur.* 2007; 9(8):597-600. DOI: 10.1093/europace/eum071.
63. Bacchi S, Chim I, Kramer P, Postuma R. Domperidone for hypotension in Parkinson's disease: A systematic review. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(4):603-17. DOI: 10.3233/JPD-171209.
64. Renoux C, Dell'Aniello S, Khairy P, Marras C, Bugden S, Turin T, et al. Ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death with domperidone use in Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(2):461-72. DOI: 10.1111/bcp.12964.
65. Nishida N, Yoshida K, Hata Y. Sudden unexpected death in early Parkinson's disease: neurogenic or cardiac death? *Cardiovasc Pathol.* 2017; 30:19-22. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.06.001.
66. Scorza F, Cavalheiro E, Scorza C, Ferraz H. Sudden unexpected death in Parkinson's disease: Perspectives on what we have learned about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav.* 2016; 57:124-5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.035.
67. Scorza F, Carmo A, Fiorini A, Nejm M, Scorza C, Finsterer J, et al. Sudden unexpected death in Parkinson's disease (SUDPAR): a review of publications since the decade of the brain. *Clinics.* 2017; 72(11):649-51. DOI: 10.6061/clinics/2017(11)01.
68. Moscovich M, Boschetti G, Moro A, Teive H, Hassan A, Munhoz R. Death certificate data and causes of death in patients with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 41:99-103. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2017.05.022.