



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: «Συσχέτιση του μαιευτικού ιστορικού με τον μετέπειτα κίνδυνο
εμφάνισης άνοιας.»

Σαμαρά Α. Αθηνά

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Δαρδιώτης Ευθύμιος, Επιβλέπων, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ
- Ζιντζαράς Ηλίας, Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας Π.Θ
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Π.Θ

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδικεύσης στη Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική Και Κλινική Βιοπληροφορική

Λάρισα, Φεβρουάριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



MASTER PROGRAM IN

**“RESEARCH METHODOLOGY IN BIOMEDICINE, BIOSTATISTICS AND
CLINICAL BIOINFORMATICS”**

MASTER THESIS

**TITLE “Association of pregnancy and childbirth characteristics with the
risk of late-onset of dementia.”**

By

Athina A. Samara

Examination Committee:

- Dardiotis Efthymios, Supervisor, As. Professor of Neurology, University of Thessaly
- Zintzaras Elias, Professor of Biomathematics-Biometry, University of Thessaly
- Stefanidis Ioannis, Professor of Nephrology, University of Thessaly

Master Thesis submitted to the Faculty of Medicine of the University of Thessaly in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Research Methodology In Biomedicine, Biostatistics And Clinical Bioinformatics

Larissa, February 2022

1.1: Περιεχόμενα

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
2. ABSTRACT.....	6
3. 2.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
4. 2.1 Περιγραφή του προτεινόμενου έργου	9
5. 3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
6. 3.1 Εισαγωγή.....	10
7. 3.2 Υλικά και Μέθοδοι.....	11
8. 3.3 Αποτελέσματα.....	14
9. 3.4 Συζήτηση.....	19
10. 3.5 Συμπεράσματα.....	21
11. 4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	22
12. 5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	36

Ευχαριστίες:

*Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της διπλωματικής μου εργασίας κ. **Ευθύμιο Δαρδιώτη, Ηλία Ζιντζαρά και Ιωάννη Στεφανίδη**, για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση κατά την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.*

Θα ήταν παράληψη να μην αναφερθώ στην διαρκή υποστήριξη των γονιών μου καθ' όλη την πορεία μου στην γνώση.

Περίληψη:

Εισαγωγή: Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανή σύνδεση της προεκλαμψίας με την εμφάνιση νευρολογικών ελλειμάτων στη μετέπειτα ζωή

Στόχος: Η διερεύνηση της συσχέτισης της προεκλαμψίας με τον κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης άνοιας, βασιζόμενοι στο σύνολο των έως τώρα δημοσιευμένων δεδομένων.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετά- ανάλυση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) και του Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Αποτελέσματα: Συνολικά τρεις μελέτες και 2.309.946 γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μετα-μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προεκλαμψίας ή της υπερτασικής νόσου της κύησης και της άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας ($p=0.14$ και $p=0.29$ αντίστοιχα). Αντίθετα, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προεκλαμψίας και της μετέπειτα εμφάνισης άνοιας αγγειακής αιτιολογίας τους (HR: 2.60; 95%CI: 2.03-3.33; $p < 0.001$).

Συμπεράσματα: Το ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακής άνοιας. Οι ασθενείς αυτές αναμένεται να ωφεληθούν από τον προσυμπτωματικό έλεγχο για πρώιμα συμπτώματα άνοιας, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Ωστόσο, εξαιτίας αρκετών περιορισμών της μελέτης, είναι αναγκαία η δημοσίευση περισσότερων δεδομένων αντίστοιχες προοπτικές μελέτες σειράς.

Λέξεις- κλειδιά: Προεκλαμψία, υπερτασική νόσος κύησης, άνοια, γνωστικά ελλείματα

Abstract:

Background: Novel data support a possible correlation between preeclampsia and congenital dysfunction.

Aim: To investigate the association between preeclampsia and late onset of dementia, based on current literature.

Methods: A systematic review of the literature and a meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Results: Overall, three studies and 2.309.946 women were included in the present meta-analysis. There was no statistically significant difference between history of preeclampsia or pregnancy hypertension disease and any type of dementia ($p=0.14$ and $p=0.29$ respectively). On the other hand, there was a statistically significant difference between history of preeclampsia and vascular dementia (HR: 2.60; 95%CI: 2.03-3.33; $p < 0.001$).

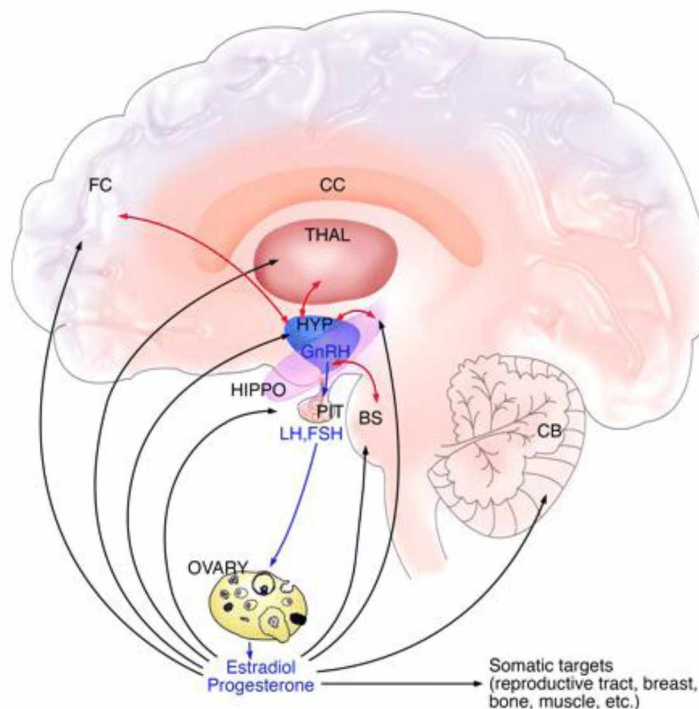
Conclusions: History of preeclampsia increases the risk of vascular dementia. These patients are expected to benefit from screening for early symptoms of dementia allowing early diagnosis and treatment. Due to several limitations, though, further large cohorts are required, in order to elucidate the association between preeclampsia and dementia.

Keywords: Preeclampsia, pregnancy hypertension disease, dementia, congenital impairment

1. Γενικό μέρος:

Η διατήρηση της νοητικής υγείας των ατόμων αποτελεί μείζονα στόχο των συστημάτων της Δημόσιας Υγείας, ειδικότερα για τον Δυτικό κόσμο, όπου το ποσοστό των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών συνεχώς αυξάνει. Η ανάδειξη παραγόντων που επηρεάζουν τη μετέπειτα νοητική υγεία των ατόμων και η αποφυγή τους αποτελεί ένα βασικό βήμα στην πρόληψη νευρολογικών καταστάσεων όπως η άνοια.

Ενώ το μαιευτικό ιστορικό (αριθμός τοκετών, επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας κτλ.) έχει σαφώς συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων, η συσχέτιση του με τη νοητική υγεία παραμένει ακόμη ασαφής [1]. Τα οιστρογόνα διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη βιοχημεία του νευρικού συστήματος και τη λειτουργία του εγκεφάλου [2-4]. Στο γεγονός αυτό βασίστηκε η κεντρική ιδέα συσχέτισης του αναπαραγωγικού ιστορικού στη μέσο και μακροπρόθεσμη νοητική υγεία των γυναικών.



Εικόνα 1: Αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφάλου και αναπαραγωγικού ενδοκρινικού συστήματος (προσαρμοσμένο από: Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci.* 2006 Oct 11;26(41):10332-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3369-06.2006.)

Η δια βίου αθροιστική έκθεση στα οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων όπως η διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (από την εμμηναρχή έως την εμμηνόπαυση), ο αριθμός των κύσεων, η ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη και η διάρκεια του θηλασμού, έχουν αξιολογηθεί σε σχέση με την μετέπειτα νοητική λειτουργία των γυναικών [5-7]. Επιπλέον, οι Karim et al. [8] αναφέρουν ότι μία τελευταία εγκυμοσύνη μετά την ηλικία των 35 ετών συσχετίζεται θετικά με τη λεκτική μνήμη και με τη νοητική υγεία. Οι λειτουργικές αλλαγές του εγκεφάλου που προκαλούνται κατά την διάρκεια της έκθεσης του οργανισμού στα οιστρογόνα κατά την αναπαραγωγική περίοδο της γυναίκας και τις κύσεις έχουν αναφερθεί ότι επιφέρουν δια βίου αποτελέσματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μνήμη και της μάθηση [9].

Βραχυπρόθεσμα, η εγκυμοσύνη επηρεάζει τη μνήμη, μειώνοντας τη λεκτική μνήμη ανάκλησης [10]. Η νόσος του Αλτσχάιμερ έχει συσχετισθεί με την πολυτοκία και οι γυναίκες αυτές εμφάνισαν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία έναρξης [11-12]. Γενικότερα υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς άλλη μελέτη συσχέτισε τον αθροιστικό αριθμό μηνών της κυοφορίας με προστατευτική δράση έναντι του Αλτσχάιμερ [13]. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων επεκτείνεται και στις μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ του αριθμού των τοκετών και της μετέπειτα νοητικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, μία κινέζικη μελέτη σειράς [7] ανέδειξε ότι ο μικρότερος αριθμός τοκετών έχει συσχετισθεί με καλύτερη νοητική λειτουργία, ενώ αντίθετα μια канаδική αντίστοιχη μελέτη [5] δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση. Επιπλέον, η ατοκία έχει συσχετισθεί με μικρότερη μείωση της νοητικής λειτουργικότητας [14-15], ενώ αντίθετα πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση μεταξύ ιστορικού ενός τουλάχιστον τοκετού και καλύτερων επιδόσεων όσο αφορά τη μνήμη και τη μάθηση [16].

Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης όπως η υπερτασική νόσος της κύησης και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, αν και έχουν μελετηθεί ευρέως ως προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακής και μεταβολικής νόσου στη μετέπειτα ζωή, μόνο η εκλαμψία και η προεκλαμψία έχουν μελετηθεί σε σχέση με τη νοητική λειτουργία [15]. Η υπερτασική νόσος της κύησης έχει συσχετισθεί με την πιθανότητα θνητότητας σχετιζόμενη με Αλτσχάιμερ [17], δεδομένα που δεν επιβεβαιώθηκαν από αντίστοιχη ολλανδική μελέτη [18]. Επιπρόσθετα, το ιστορικό υπέρτασης κύησης έχει συσχετισθεί με εμφάνιση μετέπειτα ήπιας μείωσης των νοητικών λειτουργιών και άνοια [19].

Αντίστοιχα, απεικονιστικές αλλοιώσεις, κυρίως στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, έχουν παρατηρηθεί στις γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας και εκλαμψίας [20-21]. Τέλος, άλλες συνήθειες επιπλοκές της κύησης, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς ακόμη, αν και κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει τον τελευταίο με μειωμένη νοητική λειτουργία [22-23].

2.2: Περιγραφή του προτεινόμενου έργου:

Στόχοι της παρούσας εργασίας αποτελούν:

1. Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη σχέση του μαιευτικού ιστορικού με τον μετέπειτα κίνδυνο εμφάνισης μετέπειτα μειωμένης νοητικής λειτουργίας.
2. Η μετα-ανάλυση των δεδομένων που συσχετίζουν το ιστορικό προεκλαμψίας και υπερτασικής νόσου της κύησης με τον μετέπειτα κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.

3. Ειδικό μέρος:

Συσχέτιση της προεκλαμψίας με τη μετέπειτα εμφάνιση άνοιας: Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση.

3.1: Εισαγωγή

Η προεκλαμψία αποτελεί μία πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική εμφάνιση υπέρτασης συνοδευόμενης με πρωτεϊνουρία ή/και οιδήματα κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της κύησης ή κατά τη λοχεία [24]. Η ενδοθηλιακή και αγγειακή δυσλειτουργία διαδραματίζουν έναν ρόλο κλειδί στην παθοφυσιολογία της νόσου [25-26]. Επιπλέον, η αγγειακή δυσλειτουργία που συνδέεται με τη νόσο, δεν περιορίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας αλλά δεδομένα μελετών καταδεικνύουν ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης υπέρτασης, διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων [27-28].

Λαμβάνοντας υπόψη την αγγειακή φύση της προεκλαμψίας, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανή σύνδεση της τελευταίας με την εμφάνιση νευρολογικών ελλειμμάτων στη μετέπειτα ζωή. Πιο συγκεκριμένα, η προεκλαμψία έχει συσχετισθεί με αυτοαναφερόμενη μείωση της νοητικής λειτουργικότητας, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από μελέτες που συσχετίζουν την προεκλαμψία με βλάβες στη λευκή εγκεφαλική ουσία που απεικονίζονται στη μαγνητική τομογραφία και σχετίζονται με εγκεφαλική ατροφία ακόμη και δεκαετίες μετά την εμφάνιση της προεκλαμψίας [29-30]. Επιπλέον, το γονίδιο STOX1 που έχει συσχετισθεί με επιρρέπεια στη προεκλαμψία, υπερεκφράζεται στην όψιμη νόσο Αλτσχάιμερ [31].

Η υπερτασική νόσος της κύησης αφορά περίπου 1 στις 10 εγκύους και έχει επίσης συσχετισθεί με τη μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς να είναι ακόμη σαφής η σύνδεσή της με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας [17,32]. Δύο μεγάλες μελέτες σειράς (κοορτή) ανέδειξαν περιορισμένη σχέση μεταξύ τους [33-34] και μία μελέτη πασχόντων-μαρτύρων κατέληξε ότι η πρώτη ίσως σχετίζεται με την πρόιμη άλλα όχι όψιμη νόσο Αλτσχάιμερ [35].

Βασιζόμενοι στα ανωτέρω, πραγματοποιήθηκε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση, με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης της προεκλαμψίας με τον κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης άνοιας, βασιζόμενοι στο σύνολο των έως τώρα δημοσιευμένων δεδομένων.

3.2: Υλικά και μέθοδοι

Πρωτόκολλο της μελέτης

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) και του Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [36-37] .

Καταληκτικά σημεία

Ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης μετέπειτα άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας. Για την εκτίμηση του μετέπειτα κινδύνου εμφάνισης άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Hazzard Ratio (HR).

Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης μετέπειτα άνοιας αγγειακής αιτιολογίας σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας και ο κίνδυνος εμφάνισης μετέπειτα άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας σε γυναίκες με ιστορικό υπερτασικής νόσου της εγκυμοσύνης. Για την εκτίμηση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων επίσης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Hazzard Ratio (HR).

Κριτήρια επιλογής μελετών




Ως κατάλληλες για να συμπεριληφθούν στην παρούσα μετα-ανάλυση θεωρήθηκαν όλες οι συγκριτικές προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες που ανέφεραν προσβάσιμα και σχετικά δεδομένα με την εμφάνιση μετέπειτα άνοιας σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας. Στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν περιορισμοί στην γλώσσα της μελέτης και μόνο μελέτες με γλώσσα συγγραφής τα αγγλικά συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.

Ως κριτήρια αποκλεισμού χρησιμοποιήθηκαν:

- i. Μελέτες που δεν αφορούν ανθρώπινα υποκείμενα
- ii. Μη προσβάσιμα δεδομένα
- iii. Μελέτες με πληθυσμό <100 άτομα
- iv. Μελέτες που βασίζονται στην αυθεντία, επιστολές προς τον εκδότη, περιλήψεις συνεδρίων και επιστολές.

Βιβλιογραφική αναζήτηση

Η συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες ακαδημαϊκές βάσεις δεδομένων:

-  Medline (PubMed),
-  Web of Science
-  Scopus

Ως τελευταία ημερομηνία αναζήτησης ορίστηκε η 1^η Ιανουαρίου του 2022. Όλες οι μελέτες που είχαν δημοσιευθεί έως την ανωτέρω καταληκτική ημερομηνία συμπεριλήφθηκαν στον έλεγχο καταλληλότητας των δεδομένων.

Ο ακόλουθος αλγόριθμος του Boolean χρησιμοποιήθηκε:

- [preeclampsia] AND [dementia] *

*μετάφραση: [προεκλαμψία] ΚΑΙ [άνοια]

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητος έλεγχος της λίστας των αναφορών και των σχετικών μελετών.

Επιλογή των μελετών και συλλογή των δεδομένων

Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων μελετών, αξιολογήθηκαν τόσο οι τίτλοι όσο και οι περιλήψεις των εργασιών. Κατά το επόμενο στάδιο, οι εναπομένουσες μελέτες υπεβλήθησαν σε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου. Η αξιολόγηση της βιβλιογραφίας, η ανάκτηση των δεδομένων και η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανομένων μελετών πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο διαφορετικούς ερευνητές. Σε περιπτώσεις διαφωνίας μεταξύ των ερευνητών, αναζητούνταν η γνώμη ενός πιο έμπειρου ερευνητή.

Ο έλεγχος της ποιότητας και της μεθοδολογίας των συμπεριλαμβανομένων μελετών που περιέχουν ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε με βάση την κλίμακα Newcastle– Ottawa Scale (NOS) [38].

Στατιστική ανάλυση

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του IBM SPSS (23^η έκδοση) και του Cochrane Collaboration RevMan (έκδοση 5.4). Για τα συνεχή δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (τυπική απόκλιση) και για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτοι αριθμοί N.

Η ανάλυση των καταληκτικών αποτελεσμάτων βασίστηκε στην ανάλυση των συνολικών (pooled) Hazzard Ratio (HR). Όλα τα ανωτέρω υπολογίστηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά Cochrane [37]. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υπολογίστηκαν με τη βοήθεια των αντιστοίχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (95%CI).

Υπολογίστηκαν τα μοντέλα Random (RE) and Fixed Effect (FE). Το μοντέλο που εντέλει παρουσιάστηκε βασίστηκε στα αποτελέσματα του Cochran Q ελέγχου ($p < 0.1$). Η ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση του I². Ως όρια στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0.05$.

Κίνδυνος συστηματικών λαθών των συμπεριλαμβανομένων μελετών

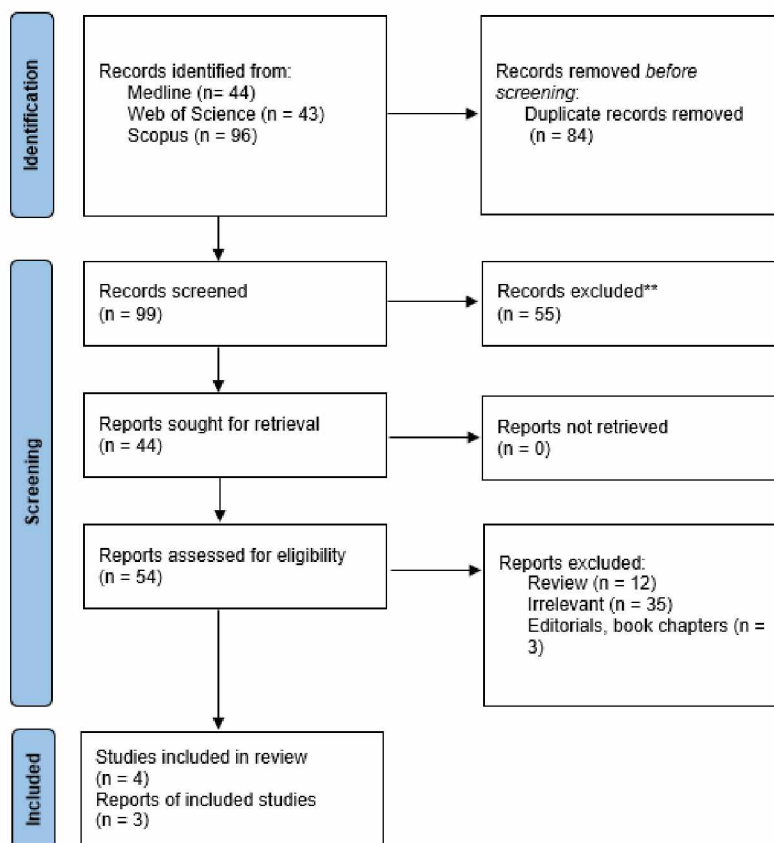
Η παρουσία συστηματικών λαθών στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες υπολογίστηκε με την οπτική επιθεώρηση του αντίστοιχου funnel plot (Παράρτημα- Σχήμα 1).

3.3: Αποτελέσματα

Από τη συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας αναγνωρίστηκαν 183 καταγραφές (Σχήμα 1). Ακολούθως της αφαίρεσης των 84 διπλότυπων καταχωρήσεων, αξιολογήθηκαν οι περιλήψεις των εναπομεινάντων καταχωρήσεων. Μετέπειτα 54 μελέτες αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση (12 ανασκοπήσεις, 3 κεφάλαια βιβλίου και κείμενα του εκδότη και 35 μη- σχετικά άρθρα). Συνεπώς, τέσσερις (4) μελέτες συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση [33-34, 39-40]. Εξαιτίας της κοινής προέλευσης των δύο μελετών και του σχετικά αυξημένου κινδύνου αλληλοεπικάλυψης των δεδομένων, μόνο τρεις (3) μελέτες συμπεριελήφθησαν στη μετα- ανάλυση [33, 39-40].

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής PRISMA.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Τα χαρακτηριστικά των συμπεριληφθέντων μελετών απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των επιμέρους μελετών.

Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Κέντρο συλλογής των δεδομένων	Τύπος μελέτης	Χρονική περίοδος	Ασθενείς μιστορικό προεκλαμψίας/ συνολικό δείγμα μελέτης	Βάση δεδομένων
Andolf et al. [34]	2017	Σουηδία	Εθνική πολυκεντρική	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά καταγεγραμμένης βάσης δεδομένων	2 έτη (1973-1975)	550/283.902	Total Population Registry and National Patient Registry
Basit et al. [39]	2018	Δανία	Εθνική πολυκεντρική	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά καταγεγραμμένης βάσης δεδομένων	37 έτη (1978-2015)	50.068 /1.178.005	Civil Registration System/ National Patient Register
Nelander et al. [33]	2015	Σουηδία	Εθνική πολυκεντρική	Αναδρομική	1998-2002	269/3232	Nationwide Swedish Twin Register
Andolf et al. [40]	2020	Σουηδία	Εθνική πολυκεντρική	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά καταγεγραμμένης βάσης δεδομένων	20 έτη (1973-1993)	52.971 /1.128.709	Total Population Registry and National Patient Registry

Τρεις (3) από τις μελέτες [34, 39-40] αξιολογήθηκαν με επτά (7) αστέρια, ενώ μία μελέτη [33] με πέντε (6) αστέρια με βάση την κλίμακα Newcastle– Ottawa Scale (NOS) [38].
(Παράρτημα Πίνακας 1).

Το σύνολο των ατόμων που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση περιελάμβανε 2.309.946 γυναίκες και 103.308 γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε τουλάχιστον μία κύηση. Τα δεδομένα και των τεσσάρων μελετών προέρχονται από εθνικές πολυκεντρικές βάσεις δεδομένων και ειδικότερα στις δύο από αυτές [39-40] και η διάγνωση της άνοιας

(έκβαση) προέρχεται από τα αντίστοιχα εθνικά συστήματα καταγραφής ασθενειών, ενώ στην τρίτη μελέτη [33], πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική συνέντευξη των ατόμων που περιλαμβάνονταν στο εθνικό σύστημα καταγραφής των διδύμων σχετικά με το ιστορικό προεκλαμψίας και η διάγνωση της άνοιας τέθηκε από το εθνικό σύστημα καταγραφής.

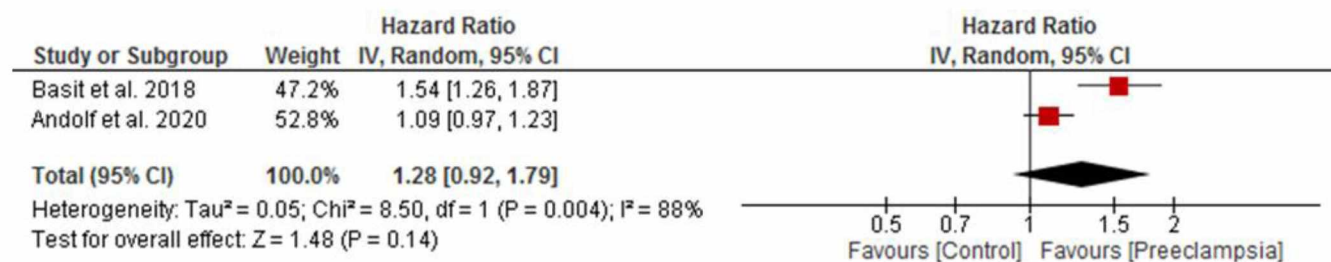
Ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ την έκθεση (προεκλαμψία) και την έκβαση (άνοια), καθώς και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών (follow-up) μεταξύ των μελετών διέφερε. Τα επιμέρους αποτελέσματα των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση παρατίθενται στον **Πίνακα 2**.

Συγγραφείς	Χρόνος παρακολούθησης	Hazard Ratio προεκλαμψία-άνοια κάθε αιτιολογίας	Hazard Ratio προεκλαμψία-άνοια αγγειακής αιτιολογίας	Hazard Ratio Υπερτασική νόσος κύησης-άνοια κάθε αιτιολογίας	Συμπεράσματα
Basit et al. [39]	Διάμεσος 21.1 έτη (11.3-23.4)	1.53, (95% CI 1.26-1.85)	3.46 (95% CI 1.97-6.10)	-	Η προεκλαμψία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, ιδιαίτερα αγγειακής αιτιολογίας.
Nelander et al. [33]	8-14 έτη	n/a	n/a	1.15, (95% CI 0.76 -1.66)	Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άνοιας σχετιζόμενης με την αυτό-αναφερόμενης υπερτασική νόσο της κύησης .

Andolf et al. [40]	20-40 έτη	1.09, (95% CI 0.97– 1.22)	2.43, (95% CI 1.84– 3.21)	1.07, (95% CI 1.26 –1.48)	Οι γυναίκες με ιστορικό πλακουντιακής νόσου αναμένεται να ωφεληθούν από αυξημένο προσυμπτωματικό έλεγχο για αγγειακής και πιθανώς και άλλου τύπου άνοια.
---------------------------	-----------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	--

Συνοτομογραφίες: n/a: Μη διαθέσιμη πληροφορία

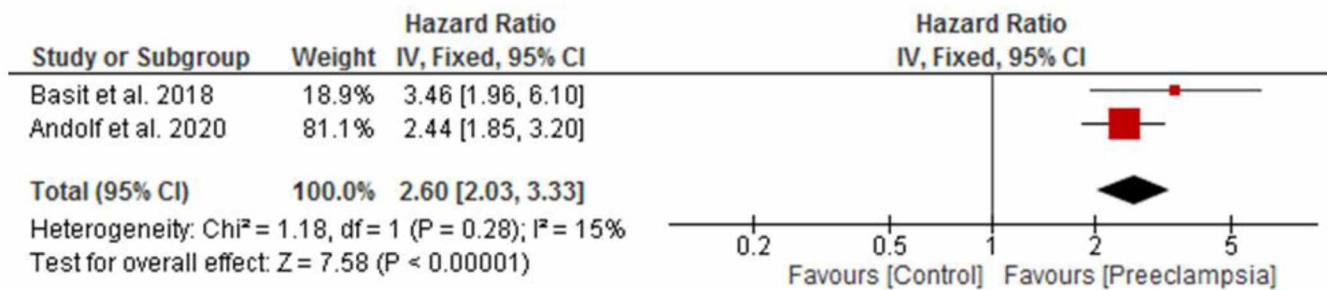
Όσο αφορά το πρωταρχικό αποτέλεσμα, στη συνδυασμένη ανάλυση της σχέσης της προεκλαμψίας με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση τους (Random Effects pooled-HR: 1.28; 95%CI: 0.92-1.79; $p = 0.14$) (Σχήμα 2). Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας είχαν 28% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς αντίστοιχο ιστορικό, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



Σχήμα 2: Συνδυασμένη ανάλυση της σχέσης της προεκλαμψίας με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ προεκλαμψίας και μετέπειτα εμφάνισης άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας (Random Effects pooled-HR: 1.28; 95%CI: 0.92-1.79; $p = 0.14$).

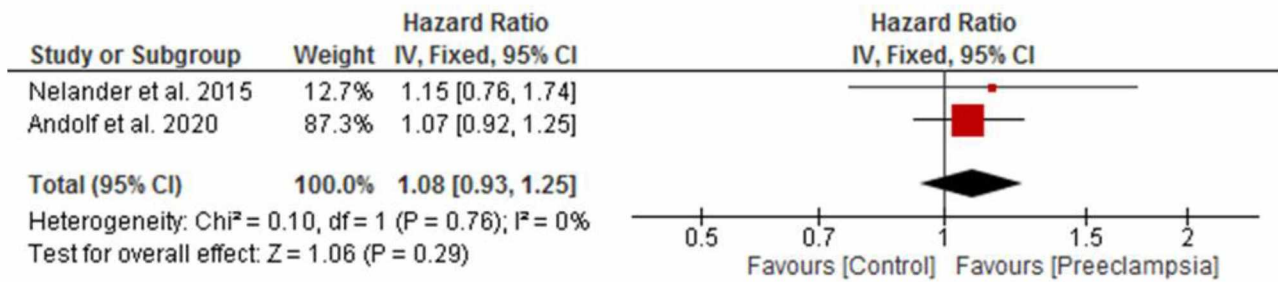
Όσο αφορά τη σχέση της προεκλαμψίας με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας αγγειακής αιτιολογίας κατά τη συνδυασμένη ανάλυση τους παρατηρείται στατιστικά σημαντική

συσχέτιση μεταξύ τους (Fixed Effects pooled-HR: 2.60; 95%CI: 2.03-3.33; $p < 0.001$). (Σχήμα 3). Το παραπάνω αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας έχουν 2,6 φορές περισσότερο κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης άνοιας αγγειακής αιτιολογίας συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς αντίστοιχο ιστορικό.



Σχήμα 3: Συνδυασμένη ανάλυση της σχέσης της προεκλαμψίας με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας αγγειακής αιτιολογίας. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ προεκλαμψίας και μετέπειτα εμφάνισης άνοιας αγγειακής αιτιολογίας (Fixed Effects pooled-HR: 2.60; 95%CI: 2.03-3.33; $p < 0.001$).

Επιπρόσθετα, στη συνδυασμένη ανάλυση της σχέσης μεταξύ της υπερτασικής νόσου της κύησης με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση τους (Fixed Effects pooled-HR: 1.08; 95%CI: 0.93-1.25; $p = 0.29$) (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Συνδυασμένη ανάλυση της σχέσης της υπέρτασικής νόσου της κύησης με την μετέπειτα εμφάνιση άνοιας οποιαδήποτε αιτιολογίας. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους (Fixed Effects pooled-HR: 1.08; 95%CI: 0.93-1.25; $p = 0.29$).

Κατά την οπτική επιθεώρηση του funnel plot του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (Παράρτημα- Σχήμα 1), παρατηρείται συμμετρική κατανομή των συμπεριληφθέντων μελετών ως προς αυτό.

Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ότι η προεκλαμψία συσχετίζεται με τον κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης αγγειακής άνοιας. Πιο αναλυτικά, το ιστορικό προεκλαμψίας έχει συσχετισθεί με 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακής άνοιας συγκριτικά με άτομα χωρίς αντίστοιχο ιστορικό. Ωστόσο, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στη συσχέτιση της προεκλαμψίας με την εμφάνιση άνοιας κάθε αιτιολογίας. Επιπλέον, συγκρίνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας κάθε αιτιολογίας σε γυναίκες με και χωρίς ιστορικό υπέρτασικής νόσου της κύησης (χωρίς πρωτεϊνουρία), το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Η εγκυμοσύνη συχνά χαρακτηρίζεται ως μία στρεσογόνο δοκιμασία αντιπροσωπευτική του μετέπειτα κίνδυνου μιας γυναίκας για την εμφάνιση καρδιαγγειακής

και μικροαγγειακής νόσου [39]. Η προεκλαμψία ως επιπλοκή της κύησης έχει συσχετισθεί με την μετέπειτα εμφάνιση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα, θέτοντας την υπόνοια πιθανής συσχέτισης με την εμφάνιση άνοιας αντιστοίχως [26-27]. Η αγγειακή (ενδοθηλιακή) δυσλειτουργία και η αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, πιστεύεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο και στην παθοφυσιολογία της άνοιας, ιδιαίτερα αυτής αγγειακής αιτιολογίας [41-42]. Στην ανωτέρω διαδικασία εμπλέκονται η αθηροσκλήρυνση μεγάλων και μικρών αγγείων και αγγειοπάθεια που τελικά οδηγεί σε ισχαιμικές βλάβες, αγγειακά εγκεφαλικά εμφράγματα και εν τέλει μείωση της γνωστικής λειτουργίας. Επιπλέον, μελέτες αναφέρουν ότι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας εμφανίζουν σε αυξημένο βαθμό αλλοιώσεις που αφορούν τη λευκή ουσία του εγκεφάλου συγκριτικά με γυναίκες χωρίς αντίστοιχο ιστορικό σε απεικονιστικές και παθολογοανατομικές εξετάσεις [43-44]. Οι βλάβες στη λευκή εγκεφαλική ουσία έχουν συσχετισθεί με μείωση των νοητικών λειτουργιών και άνοια [44].

Η νόσος Αλτσχάιμερ αποτελεί τη πιο κοινή μορφή άνοιας, αντιπροσωπεύοντας το 60-70% όλων των περιπτώσεων άνοιας, ενώ η αγγειακή άνοια ευθύνεται περίπου για το 15% [45]. Πέραν της σύνδεσης της προεκλαμψίας και της άνοιας μέσω αγγειακών μηχανισμών, πρόσφατα η πρώτη έχει συσχετισθεί με την πτώση της νοητικής λειτουργίας μέσω γονιδίων. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο STOX1 που έχει συσχετισθεί με την προεκλαμψία, εκφράζεται τόσο στον πλακούντα όσο και στον εγκέφαλο και πιθανώς διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Αλτσχάιμερ. Μία ισομορφή του γονιδίου που εμπλέκεται στο μεταβολισμό μίας πρόδρομης μορφής της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς-β, βρέθηκε να υπερεκφράζεται στην όψιμη εμφάνιση της νόσου Αλτσχάιμερ [46].

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση που παρέχει δεδομένα μέσω της συγκεντρωτικής ανάλυσης (pooled evidence) των δεδομένων που αφορούν τη σχέση μεταξύ της προεκλαμψίας και τον κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης άνοιας. Ωστόσο, κατά τη θεώρηση την παραπάνω αποτελεσμάτων θα πρέπει να αναλογιστούμε ορισμένους περιορισμούς. Λόγω της φύσης της μελέτης, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της βασίζεται στην ποιότητα των συμπεριλαμβανομένων μελετών. Η αναδρομική φύση των συμπεριλαμβανομένων μελετών μειώνει την ισχύ της ανάλυσης. Ωστόσο, ο εθνικός πολυκεντρικός χαρακτήρας των μελετών σειράς που αναλύθηκαν μειώνουν σημαντικά τη πιθανότητα συστηματικών λαθών επιλογής ασθενών (selection bias). Ο μικρός αριθμός των συμπεριλαμβανομένων μελετών και η ποικιλομορφία τους πηγή συστηματικών λαθών. Τέλος, η ετερογένεια στο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών από την έκθεση ως την έκβαση πιθανώς να επηρέαζε τα αποτελέσματα.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αναδεικνύουν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και μετέπειτα εμφάνισης αγγειακής άνοιας. Ένα αναλυτικό ατομικό και μαιευτικό ιστορικό που περιλαμβάνει την προεκλαμψία μπορεί να βοηθήσει τους γιατρούς στην αναγνώριση των γυναικών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακής άνοιας, οι οποίες μπορεί να ωφεληθούν από τον προσυμπτωματικό έλεγχο για πρώιμα συμπτώματα της νόσου, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Ωστόσο, εξαιτίας των αρκετών περιορισμών, αναγκαία κρίνεται η περαιτέρω επιβεβαίωση των ανωτέρω αποτελεσμάτων από μεγάλες μελέτες σειράς με μακρότερο χρόνο παρακολούθησης.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Harville EW, Guralnik J, Romero M, Bazzano LA. Reproductive History and Cognitive Aging: The Bogalusa Heart Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):217-225. doi: 10.1016/j.jagp.2019.07.002. Epub 2019 Jul 5.
2. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*. 2007; 72:381–405.
3. Brinton RD. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30:212–22.
4. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006 Oct 11;26(41):10332-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3369-06.2006.
5. Tierney MC, Ryan J, Ancelin ML, et al. Lifelong estrogen exposure and memory in older postmenopausal women. *J Alzheimers Dis*. 2013; 34:601–8.
6. Ryan J, Carriere I, Scali J, Ritchie K, Ancelin ML. Life-time estrogen exposure and cognitive functioning in later life. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34:287–98.
7. Heys M, Jiang C, Cheng KK, et al. Life long endogenous estrogen exposure and later adulthood cognitive function in a population of naturally postmenopausal women from Southern China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36:864–73.
8. Karim R, Dang H, Henderson VW, Hodis HN, St John J, Brinton RD, Mack WJ. Effect of Reproductive History and Exogenous Hormone Use on Cognitive Function in Mid- and Late Life. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Dec;64(12):2448-2456. doi: 10.1111/jgs.14658. Epub 2016 Nov 7.
9. Kinsley CH, Bardi M, Karelina K, et al. Motherhood induces and maintains behavioral and neural plasticity across the lifespan in the rat. *Arch Sex Behav*. 2008; 37:43–56.
10. Glynn LM: Giving birth to a new brain: hormone exposures of pregnancy influence human memory. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35:1148–1155
11. Colucci M, Cammarata S, Assini A, et al.: The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol* 2006; 13:1374–1377
12. Sobow T, Kloszewska I: Parity, number of pregnancies, and the age of onset of Alzheimer’s disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16:120–12
13. Fox M, Berzuini C, Knapp LA: Cumulative estrogen exposure, number of menstrual cycles, and Alzheimer’s risk in a cohort of British women. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38:2973–2982
14. McLay RN, Maki PM, Lyketsos CG: Nulliparity and late menopause are associated with decreased cognitive decline. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:161–167
15. Harville EW, Guralnik J, Romero M, Bazzano LA. Reproductive History and Cognitive Aging: The Bogalusa Heart Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):217-225. doi: 10.1016/j.jagp.2019.07.002. Epub 2019 Jul 5.
16. Li R, Cui J, Jothishankar B, et al.: Early reproductive experiences in females make differences in cognitive function later in life. *J Alzheimers Dis* 2013; 34:589–594

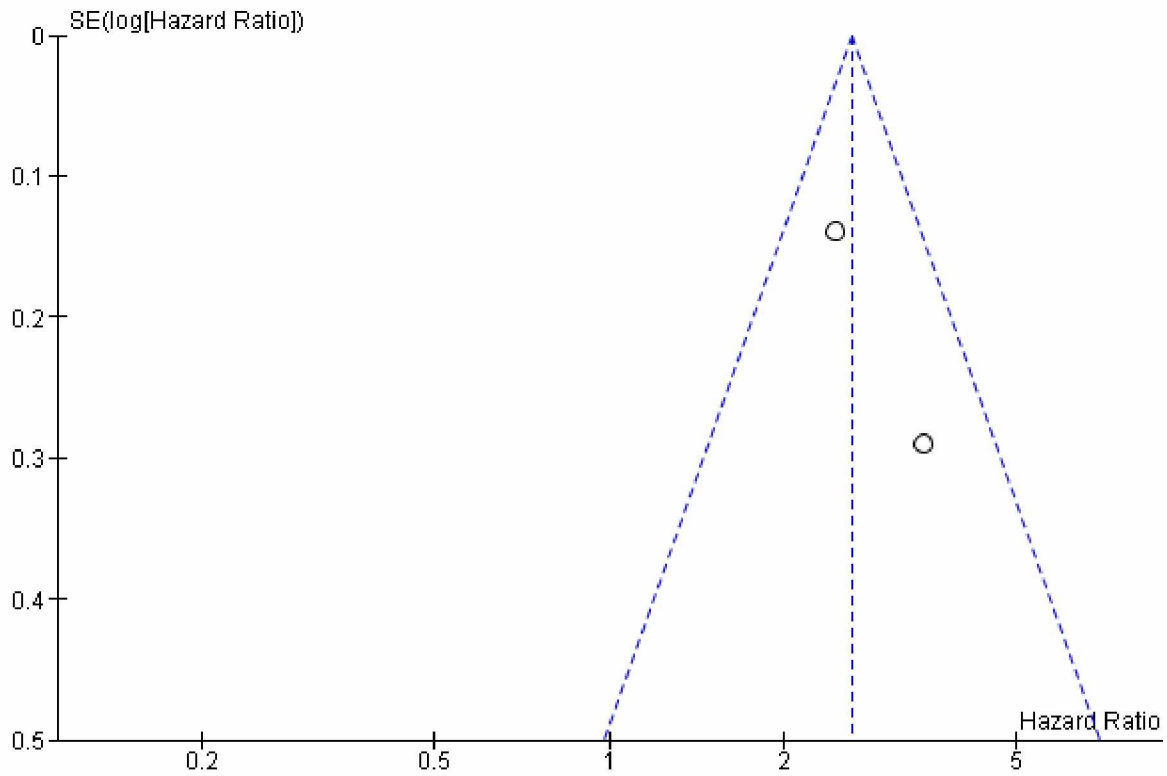
17. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al.: All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128:238–244
18. Abheiden CN, van Doornik R, Aukes AM, et al.: Hypertensive Disorders of Pregnancy Appear Not to Be Associated with Alzheimer’s Disease Later in Life. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5:375–385
19. Fields JA, Garovic VD, Mielke MM, et al.: Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:74e71–74.e11
20. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, et al.: Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology* 2017; 88:1256–1264
21. Aukes AM, De Groot JC, Wiegman MJ, et al.: Long-term cerebral imaging after preeclampsia. *BJOG* 2012; 119:1117–1122
22. Keskin FE, Ozyazar M, Pala AS, et al.: Evaluation of cognitive functions in gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123:246–251
23. Sana S, Deng X, Guo L, Wang X, Li E. Cognitive Dysfunction of Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus in Perinatal Period. *J Healthc Eng.* 2021 Aug 6;2021:2302379. doi: 10.1155/2021/2302379.
24. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy.* 2012;2012:586578. doi: 10.1155/2012/586578. Epub 2012 Jul 11.
25. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2856-69.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
26. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation* 2014;21:4-14. doi:10.1111/micc.12079
27. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497
28. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016;59:2518-26. doi:10.1007/s00125-016-4098-x
29. Postma IR, Bouma A, Ankersmit IF, Zeeman GG. Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: a longterm follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:37.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2014.01.042
30. Wiegman MJ, Zeeman GG, Aukes AM, et al. Regional distribution of cerebral white matter lesions years after preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2014;123:790-5. doi:10.1097/OG.000000000000162
31. van Dijk M, van Bezu J, Poutsma A, et al. The pre-eclampsia gene STOX1 controls a conserved pathway in placenta and brain upregulated in late-onset Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:673-9. doi:10.3233/JAD-2010-1265

32. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013;28:1–19
33. Nelander M, Cnattingius S, Åkerud H, Wikström J, Pedersen NL, Wikström AK. Pregnancy hypertensive disease and risk of dementia and cardiovascular disease in women aged 65 years or older: a cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e009880. doi:10.1136/bmjopen-2015-009880.
34. Andolf EG, Sydsjö GCM, Bladh MK, Berg G, Sharma S. Hypertensive disorders in pregnancy and later dementia: a Swedish National Register Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:464-71. doi:10.1111/aogs.13096
35. Abheiden CNH, van Doornik R, Aukes AM, van der Flier WM, Scheltens P, de Groot CJ. Hypertensive disorders of pregnancy appear not to be associated with Alzheimer’s disease later in life. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;5:375-85. doi:10.1159/000439043
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group(2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
37. Higgins JPT, Cochrane Collaboration (2019) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2nd edn. Wiley-Blackwell Publishing Ltd, Hoboken
38. Wells GA, Shea B, O’connell D et al. (2011) The Newcastle–Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada. Univ Ottawa, Canada. Available www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 15th of Jan 2022
39. Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018 Oct 17;363:k4109. doi: 10.1136/bmj.k4109.
40. Andolf E, Bladh M, Möller L, Sydsjö G. Prior placental bed disorders and later dementia: a retrospective Swedish register-based cohort study. *BJOG*. 2020 Aug;127(9):1090-1099. doi: 10.1111/1471-0528.16201. Epub 2020 Mar 31.
41. Amaral LM, Cunningham MW Jr, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:403-15.
42. O’Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386:1698-706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
43. Mielke MM, Milic NM, Weissgerber TL, et al. Impaired cognition and brain atrophy decades after hypertensive pregnancy disorders. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(Suppl 1):S70-6. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002461
44. Dettle S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. doi:10.1136/bmj.c3666
45. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(Suppl 5):S4–9.

46. van Dijk M, van Bezu J, Poutsma A, et al. The pre-eclampsia gene STOX1 controls a conserved pathway in placenta and brain upregulated in late-onset Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:673-9. doi:10.3233/JAD-2010-1265

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:

Σχήμα 1: Funnel plot



Πίνακας 1: Newcastle - Ottawa quality assessment scale for cohort studies.

Author	NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
Andolf et al. (2017)	7*
Basit et al. (2018)	7*
Nelander et al. (2015)	5*
Andolf et al. (2020)	7*



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	10
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	5-6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	10
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	11
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	11-12
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	12
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	12
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	12
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	12
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	11
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	n/a
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	13
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	11
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	11-12
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	n/a
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	13
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	13

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	13
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	n/a
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	n/a
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	13
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	14
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	14
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	14-15
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	14
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	16-19
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	16-19
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	16-19
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	16-19
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	n/a
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	n/a
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	16-19
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	19
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	21
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	21
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	21
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	n/a
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	n/a
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	n/a
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of	n/a

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	n/a
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	