

Factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson idiopática.

Estudio de casos y controles en un área urbana de Ciudad Habana, Cuba

José Luis Giroud Benítez¹, Fernando Collado-Mesa², Adrián Orta¹, Paz L¹.

RESUMEN

Objetivo: Identificar factores de riesgo para padecer la enfermedad de Parkinson idiopática en población residente en un área urbana de Cuba. **Fundamento:** La enfermedad de Parkinson idiopática es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes del anciano. Se han identificado múltiples factores que incrementan el riesgo a padecerla, entre ellos la edad, el sexo masculino, la raza blanca, la historia familiar, y la exposición a diversas sustancias. Hasta el presente no existen datos al respecto en la población cubana. **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio de casos y controles no pareados, en personas mayores de 50 años de edad residentes en un área urbana de la Ciudad de La Habana. Para calcular el tamaño de muestra a estudiar, se prefijó una relación casos/controles de 1/4. El tamaño de muestra estudiado fue de 68 casos y 272 controles. Se realizó un análisis univariado para probar la presencia de asociación entre las variables consideradas como posibles factores de riesgo y la enfermedad de Parkinson idiopática. Se empleó la Prueba de Chi cuadrada como prueba de asociación con un valor de $p < 0.05$. Para calcular la fuerza de dicha asociación se calculó Razón de productos cruzados (RPC) e Índice de confiabilidad (IC) del 95%. Se empleó el programa Epi Info versión 6.03. **Resultados:** Se observó asociación estadísticamente significativa entre enfermedad de Parkinson idiopática y color de la piel blanco (RPC= 2.27, IC 1.05-5.48), historia familiar de la enfermedad (RPC= 7.22, IC 3.02-17.53), y la ausencia de hábito de fumar (RPC=2.23, IC1.19-4.333). No se encontró asociación entre los distintos grupos de edades, el sexo masculino o el femenino y la enfermedad. Para el resto de las variables no se pudo calcular la RPC debido a la baja frecuencia de presentación. **Conclusiones:** El color de piel blanca y la historia familiar de la enfermedad, incrementan el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson idiopática en la población. El hábito de fumar muestra un efecto protector contra la enfermedad. Se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor para identificar otros posibles factores de riesgo que aparecen con una relativa baja frecuencia en la población estudiada.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson idiopática, estudio caso-control, factores de riesgo.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(5): 293-297

ABSTRACT

Objective: To identify risk factors for idiopathic Parkinson's disease in population the an urban area of Cuba. **Background:** Idiopathic Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative illnesses of old people. Multiple factors have been identified that increase the risk to suffer it: age, male sex, white race, family history, exposition to diverse substances. No data exist in this respect in the Cuban population. **Patient and Method:** It was carried out on unmatched case-control study, in 50 year-old grown-ups in an urban area of the City of Havana. To calculate the sample size a relationship cases/controls of 1/4 was present. The studied sample size was of 68 cases and 272 controls. It was carried out an univariate analysis to associate the variables considered as possible risk factors and the idiopathic Parkinson's disease. Used chi squared, odd ratio and confidence interval, under the program Epi info version 6.03 for statistical analysis. **Results:** It was observed an statistically significant relation between idiopathic Parkinson's disease and color of the skin (RPC = 2.27, IC 1.05-5.48), family history of the illness (RPC = 7.22, IC 3.02-17.53), and the absence of smoking habit (RPC=2.23, IC1.19-4.333). It was not association among the different groups of ages, gender and the illness. **Conclusions:** White race and family history of the illness, increase the risk of idiopathic Parkinson's disease in the population. Smoking habit seems to have a protective effect against the illness. Further studies are required to identify other possible risk factors that appear with a relative low frequency in the studied population.

Words key: idiopathic Parkinson's disease, study, case-control study, risk factors.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(5): 293-297

¹Hospital Universitario Carlos J. Finlay. 114 y 35 Marianao Ciudad Habana 10400, Cuba

² Instituto Nacional de Endocrinología Zapata y D, Vedado Ciudad Habana 10400, Cuba

Dirección para correspondencia: Dr. Adrian Orta Hospital Universitario Carlos J. Finlay 114 y 35 Marianao Ciudad Habana 10400, Cuba Correo electrónico: amendoza@infomed.sld.cu/Introducción

Tabla 1 Correlación de los grupos de edades

| Grupos de edades | Casos n (%) | Controles n (%) | RPC(IC 95%) | ² | p |
|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|--------------|-------|
| IV – I | 12(17.6%) - 20(29.4%) | 40(14.7%) – 81(29.7%) | 1.22 (0.50-2.93) | 0.22 | 0.638 |
| IV – II | 12(17.6%) -19(27.9%) | 40(14.7%) – 77(28.3%) | 1.22 (0.50-2.96) | 0.22 | 0.640 |
| IV – III | 12(17.6%) - 17(25%) | 40(14.7%) – 76(27.9%) | 1.16 (0.46-2.90) | 0.13 | 0.721 |
| III – I | 17(25%) - 20(29.4%) | 76(27.9%) - 81(29.7%) | 1.04 (0.48-2.28) | 0.01 | 0.909 |
| III – II | 17(25%) - 19(27.9%) | 76(27.9%) – 77(28.3%) | 1.04 (0.47-2.31) | 0.01 | 0.908 |
| II – I | 19(27.9%) - 20(29.4%) | 77(28.3%)– 81(29.7%) | 1.00 (0.47-2.13) | 0.00 | 0.998 |

RPC= Razón de Productos Cruzados. IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%. Grupo I- 50-59 años
Grupo II- 60-69 años Grupo III- 70-79 años Grupo IV- 80 y más años

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es la neurodegeneración más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Se observa en el 1% de los sujetos mayores de 60 años de edad y en el 2.5% de los individuos que tienen 80 o más años de edad¹⁻⁶. Su etiología es desconocida, pero se han identificado una serie de factores genéticos y medioambientales que intervienen en la degeneración de las células de la sustancia nigra en su parte compacta.

Hasta este momento se han descubierto seis mutaciones alélicas en locus asociados a patrones de herencia autosómicos, los cuales se han nombrado PARK, y se han aislado en ellos tres genes. El PARK I, locus 4q 21-23 que sintetizan la alfa sinucleína⁷, componente fundamental de los cuerpos de Lewy. El PARK II, locus 6q 25-27, gen Parkin⁸. El PARK III, en el locus 2p139⁹. El PARK IV, en el 4p, 4p15 El PARK V¹⁰, en el locus 4q 14-16.3, que sintetiza la enzima hidrolasa carboxiterminal de ubiquitina L1¹¹, y por último el PARK VI, del locus 1p35-36¹², no asociado al gen Parkin. Los locus descritos en el PARK II, y en el PARK VI, tienen patrones autosómico recesivo, el resto son dominantes. En estudios casos controles la historia familiar de EPI es uno de los factores que modifican el riesgo a padecerla, pues se ha detectado un aumento significativo de la Razón de productos cruzados (RPC), tanto en familias de primero como de segundo grado.

Existen múltiples estudios que evidencian la presencia de otros factores que aumentan el riesgo a padecer de EPI^{16,24-27}, entre los que se encuentran la edad, el sexo masculino, la raza blanca, el estrés, la ingesta de aguas blandas, la procedencia rural, y la exposición a diversos tóxicos. Se reportan además factores con efecto protector, entre ellos el hábito de fumar, la ingesta de bebidas alcohólicas, y la vitamina E. El presente estudio tiene como objetivo identificar, mediante un estudio de casos y controles, algunos factores de riesgo de padecer de EPI en una población urbana de la Ciudad de La Habana, Cuba.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles no pareados, en sujetos residentes en zonas urbanas durante 15 años o más, de ciudad La Habana, Cuba. Todos los sujetos incluidos en la investigación tenían 50 o más años de edad, además vivían en el área de salud que cubre los servicios del Hospital Universitario Carlos J. Finlay al momento del estudio.

Para calcular el tamaño de muestra se predefinió una potencia del 80%, un nivel de confianza del 95%, y una relación caso:control de 1:4. Bajo estos supuestos, la muestra estudiada fue de 68 casos y 272 controles. Los casos fueron seleccionados de manera aleatoria simple con posterioridad a un estudio de prevalencia de EPI llevado a cabo en el área de estudio y en el que se realizó el diagnóstico definitivo por parte de neurólogos con entrenamiento en el diagnóstico de trastornos del movimiento. Dicho diagnóstico se basó en los siguientes criterios²⁰:

- 1- Presentar bradicinesia y al menos una de las manifestaciones cardinales siguientes: Temblor de reposo, y rigidez. Las alteraciones posturales y de la marcha son muy inespecíficas y forman parte del inicio de otros tipos de parkinsonismo.
- 2- Alteraciones de comienzo asimétrico e insidioso.
- 3- Haber tenido una respuesta inequívoca a la Levodopa medida por la mejoría al menos del 30% en el UPDRS motor, después de recibir Levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (Benserazida o Carbidopa) en una dosis inferior o igual a 1 gramo durante al menos un mes²¹.

Todos los controles fueron examinados por los expertos y declarados libres de trastornos del movimiento. Todos los sujetos fueron encuestados por los médicos a cargo de la investigación. Se obtuvo información referente a las siguientes variables: edad, sexo, color de la piel, historia familiar de EPI, hábito de fumar, y la historia de exposición a las siguientes sustancias: pulpa de madera, aleaciones de acero, aluminio, herbicidas y plaguicidas.

La edad se agrupó por décadas a partir de los 50

años, hasta llegar al grupo de 80 y más años. El sexo masculino o femenino; el color de la piel fue clasificado como blanco y no blanco, a criterio del observador. Se consideró historia familiar de EP positiva al referir al menos un familiar de primer grado (hermano, o padre) con EPI. En cuanto al hábito de fumar, los sujetos fueron clasificados de acuerdo a sus respuestas al cuestionario de Friedman²², que contiene las siguientes categorías:

- No fumadores: Los que nunca han fumado más de 100 cigarrillos en su vida.
- Exfumadores: Fumaron más de 100 cigarros en sus vidas pero no han vuelto a fumar por más de un año.
- Fumadores: Nunca han abandonado el hábito de fumar por más de un año. Estos se subdividieron en los que fuman menos de veinte cigarros, los que fuman entre veinte y treinta; entre treinta y cuarenta, y los que fuman más de cuarenta.

Se exploró además la historia de exposición a las siguientes sustancias: pulpa de madera, aleaciones de acero, aluminio, herbicidas y plaguicidas.

Para evaluar la presencia de la asociación entre las variables consideradas como posibles factores de riesgo y la EPI se empleó la Prueba de Chi cuadrado de Mantel-Haenszel con un valor de $p < 0.05$. Para calcular la fuerza de la asociación se empleó

el RPC con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se empleó el programa Epi Info versión 6.03.

RESULTADOS

En las Tablas 1 y 2 se presentan los resultados del análisis univariado. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad, y sexo y la presencia de EPI. El color de la piel blanco mostró asociación estadísticamente significativa con la EPI ($p = 0.029$). Estas personas presentaron una probabilidad dos veces superior de padecer dicha enfermedad comparadas con las de color de piel no blanco. La historia familiar positiva de EPI mostró una asociación altamente significativa para padecer la enfermedad ($p = 0.0000001$) e incrementó hasta en siete veces la probabilidad de padecerla. El hábito de fumar cigarrillos (fumador y exfumador), estuvo significativamente asociado con la EPI ($p = 0.007$). Por lo tanto, esta variable mostró una relación inversa sobre la enfermedad de Parkinson.

DISCUSIÓN

Una gran variedad de factores de riesgo han sido asociados con el hecho de presentar EPI. Entre ellos el envejecimiento constituye un elemento de indudable importancia. La EPI es una enfermedad relacionada con la edad en todas las series^{1-3,14-17}. El ha-

Tabla 2
Correlación de sexo, color de piel y sus valores de RPC y Chi y P

| Variables | Casos n (%) | Controles n (%) | RPC | IC 95% | Chi2 | p |
|------------------|----------------|--------------------|------|-----------|------|------|
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 32 (47.0) | 115 (42.3) | 1.21 | 0.69-2.14 | 0.50 | 0.47 |
| Femenino | 36 (52.9) | 157 (57.7) | | | | |
| Color de la piel | | | | | | |
| Blanco | 59 (86.8) | 202 (74.3) | 2.27 | 1.05-5.48 | 4.75 | 0.02 |
| No Blanco | 9 (13.2) | 70 (25.7) | | | | |

Tabla 3
Correlación entre las variables, historia familiar, y hábito de fumar, y sus valores de RPC Chi y p.

| Historia familiar de EP | Casos n % | Controles n % | RCP | IC 95% | Chi2 | p |
|-------------------------|--------------|------------------|------|------------|-------|-------|
| Si | 17 (25.0) | 12 (4.4) | 7.22 | 3.02-17.53 | 29.47 | 0.00 |
| No | 51 (75.0) | 260 (95.6) | | | | |
| Hábito de Fumar | | | | | | |
| No | 51 (75.0) | 156 (47.4) | 2.23 | 1.19-4.33 | 7.09 | 0.007 |
| Si 1 | 7 (25.0) | 116 (42.6) | | | | |

RPC= Razón de Productos Cruzados. IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%.

ber limitado la muestra de estudio a personas mayores de 50 años impidió explorar a totalidad dicho factor. No obstante se analizó la RPC de los cuatro grupos de edades establecidos. Se estableció como punto de referencia el grupo de 80 y más años, (grupo IV), debido a la mayor frecuencia observada en los diversos estudios de estos grupos de edades. La RPC obtenida aunque no fue estadísticamente significativa, predominó en el grupo IV. Múltiples estudios evidencian que hay un aumento de las tasas con la edad. En el EUROPARKINSON, el grupo de edad de 50 a 55 años, presentó la enfermedad en un 0,9 %, y el de 80 y más años 2.5%; aunque hay otros que opinan lo contrario, el consenso general es a favor de que la edad influye como factor de riesgo.

El sexo es un factor controvertido en el riesgo para padecer EPI. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, evidencian que si bien hay más mujeres afectas que los hombres, 36 y 32, el predominio femenino en nuestra población inclina la RPC a favor de los hombres 1.21 (IC=0.69-2.14), aunque sin significación estadística. Muchos estudios demuestran una mayor prevalencia de EPI en varones respecto a mujeres. En particular, Li y colaboradores²³ la reportan casi tres veces superior a la de las mujeres. Sin embargo, los resultados del estudio EUROPARKINSON¹⁵, llevado a cabo en varios países de Europa, coinciden con los nuestros en no haber encontrado diferencias según sexo. Estos resultados contradictorios entre los diferentes estudios pudieran deberse a posibles disparidades en la supervivencia, a distinto nivel de accesibilidad al sistema de salud o a diferencias en la composición por sexo de las poblaciones estudiadas.

El papel del color de la piel como factor de riesgo para padecer EPI es controvertido también²⁴. A favor de ello está el hecho, ya señalado, de que la prevalencia de la enfermedad es mucho mayor en Europa y Norteamérica, que en Asia y África^{3-5,16,17}. Sin embargo, igual que sucede con las diferencias entre sexos, todo ello pudiera estar mediado por factores ambientales y socioeconómicos. Estudios muy importantes realizados en comunidades birraciales²⁴, evidencian que no hay diferencias significativas entre ambos razas, aunque otros apoyan el hecho del predominio de la raza blanca.

Los casos y controles seleccionados para este estudio corresponden a una población urbana, con una composición de 70 % blancos y el resto no blancos, la OR de los blancos fue de 2.27 (IC=1.05-5.48), con significación, el valor de Chi fue de 4.75, y de p de 0.029. Sólo 9 casos fueron considerados como no blancos. Debemos señalar que de los casos no blancos sólo una persona es de piel negra mientras que el resto son mestizos de diversos grados.

Varios estudios epidemiológicos sugieren la aso-

ciación entre el riesgo de presentar EPI y la residencia en medio rural, lo cual probablemente esté relacionado con exposición a algún tóxico ambiental^{1-3,14-17}. El limitar el presente estudio a personas que residen por 15 años o más en un área urbana impidió explorar dicho factor.

La exposición a diversas sustancias como pulpa de madera, aleaciones de acero, y aluminio, no fue detectada en ninguno de los casos y controles entrevistados, sólo un control tenía antecedentes del uso de herbicidas y plaguicidas, pero al ser 0 los casos expuestos no hubo significación, por lo tanto ninguno de ellos se comentó en las tablas.

La historia familiar fue la variable con mayor significación estadística la cual reportó una RPC de 7.22 (IC 3.02-17.53), que coincide con múltiples autores, que señalan en muchos casos, como el factor que más modifica el riesgo a padecer de EPI²⁴⁻²⁸. En un estudio europeo caso control, se reportó que el 10.3% de los pacientes con EPI tenían un familiar de primer grado afectado, con una RPC de 3.2 (IC 1.6 - 6.6)²⁹. Werneck en 1999, detectó una RPC para esta variable de 14.5 (IC 2.98-91.38), lo que demuestra un gran peso de la genética en la aparición de la EPI³⁰. Rybicki,³¹ en un estudio similar de 144 casos y 464 controles, observó la historia familiar de primer grado en el 16.0% y de segundo grado en 4.3%, con una RPC de 4.2 IC= 2.3-7.6. La historia familiar de EPI fue el factor de más alta RPC, sobre todo cuando los pacientes tienen menos de 70 años en los cuales se detecta un RPC = 8.8 (CI = 3.4-22.8), comparado con los que tienen más de 70 años, RPC = 2.8; (CI = 1.3-6).

En concordancia con lo reportado en varios estudios epidemiológicos sobre EPI se observó que existe una menor frecuencia de fumadores entre los sujetos afectados con EPI. Entre las posibles explicaciones que se le han dado a este hecho está una mayor mortalidad en los pacientes con EP que fuman o la presencia de un efecto protector para padecer EP en algunos de los ingredientes del tabaco.

En nuestro trabajo detectamos una relación inversa entre el hábito de fumar cigarrillos, y la aparición de la EPI; para los no fumadores la RPC fue de 2.23, IC 1.19-4.33, al igual que lo observado por diversos autores^{4,5,14,18}. Son múltiples las razones por las cuales el tabaco protege en las edades tempranas de la vida³²; la 1,2,3,4-Tetrahidro-beta-carbolina (TH beta C) es un factor neurotóxico relacionado con el desarrollo de la EPI, que se inhibe por el hábito de fumar³³; la nicotina, componente fundamental del humo del tabaco, interfiere en la formación de la 6 hidroxidopamina, neurotoxina que se forma por la adición de la levodopa a la reacción de Fenton³⁴, por lo tanto es lógica la asociación inversa entre el tabaquismo y la presencia de EPI.

Se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor para identificar otros posibles factores de riesgo que aparecen con una relativa baja frecuencia en la población estudiada.

REFERENCIAS

- Rajput, AH., Frequency and cause of Parkinson disease. *Can Journal des Sciences Neurologiques* 1992; 19 (1) Supplement: 103-107.
- Breteler M, Alperovich A, Amaducci L, Dartigues JF, de Rijk MC, Lopez P S. et al. prevalence and incidence of PD in Europe. *Mov Disord* 1996 11(S1):28.
- Ben-Shlomo Y. Epidemiology of Parkinson's disease. *Baillieres-Clin Neurol.* 1997 Apr, 6(1): 55-68.
- Marden K. S., Logrocin G., Alfaro B., Mejia H., Cote L., Mayeux R.; Environmental risk factors in a multi-ethnic urban community. *Am Acad Neurol* 1997; 48 (3) A 334.
- Koller W, Vetere-overfield B, Gray C, et al. Environmental risk factors in Parkinson Disease. *Neurology* 1990; 40: 1218-1221.
- Stern MB, Koller WC. Parkinsonian syndromes. New York. Marcel-Dekker Inc; 1993: 81-93.
- Zarepari S, Kay J, Camicioli R, Kramer P, Nutt J, Bird T, Litt M, Payami H. Analisis of the alfa synuclein G209 A mutation in familial Parkinson's disease (letter). *Lancet.* 1997 Jan 3, 351(9095): 37-8.
- Jones AC, Yamamura Y, Almsy L, Bohlega S, Elibol B, Hubble J, et al Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2-q27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region. *Am J Hum Genet* 1998 Jul;63(1):80-7.
- Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13; *Nat Genet* 1998 Mar;18(3):262-5.
- Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muenter M et al. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 81-85.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451-452.
- Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Lalongo T, Frontal M, Albanese A, Wood N. Localization of a Novel Locus for Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism, PARK6, on Human Chromosome 1p35-p36. *Am. J. Hum. Genet.* 68:895-900, 2001.
- Rosati G, Granieri, Pinna L, et al. The risk of Parkinson Disease in the Mediterrean people. *Neurology* 1980; 30: 250-255.
- Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigations in Parkinson Disease with and without Dementia: Relationships to age and gender. *Arch Neuro* 1992; 42: 492-497.
- Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. *Neurology* 1997 Nov, 49(5): 1267-72.
- Semchuk KM, Love RG, Parkinson Disease: A test a multi-racial ethiologic hypothesis. *Neurol* 1993; 43: 1173-1180.
- Torun S, Uysal M, Gucuyener D, Ozdemir G. External and internal environmental risk factors for PD. *Mov Disord* 1996; 11(S1): 24.
- Tanner CM, Langton JW. Do Environmental toxins cause Parkinson Disease?. A critical review. *Neurology* 1990; 40 (supl.3): 17-30.
- De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G. Environmental and Genetic Risk Factors in PD: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996; 11(S1):17-23.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-44.
- Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 1): 6-16.
- Friedman GD, Sidney S, Polen MR. Smoking habits among multiphasic examinees: 1979 to 1984. *West J. Med.* 1986; 22: 63-68.
- Li SC, Shoenberg BS, Wang CC, et al. A prevalence survey of Parkinson's Disease and other movement disorder in People'China. *Arch Neurol* 1985; 42: 655-657.
- Shoenberg, B. S; et al, Comparison of Parkinson Disease of de black populations in the rural USA and Nigeria *Neurology*, 1988 April; 38:645-646.
- Granieri E, Carreras M, Casetta I, et al. Parkinson Disease in Ferrara, Italy, 1967 through 1987. *Arch Neurol* 1991; 48: 854-8857.
- Benito L J, Bermejo F, Molina J A. Diagnostic criteria of parkinson's disease their influence on the prevalence of this disease in the population studies. *Neurologia* 1998 Jan, 13(1): 33-9.
- Tanner CM, Aston DA Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes *Curr Opin Neurol* 2000 Aug;13(4):427-30
- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne Environmental risk factors in Parkinson's disease. *UK Mov Disord* 1999 Nov;14(6):928-39
- Elbaz-A; Grigoletto-F; Baldereschi-M; Breteler-MM; Manubens-Bertran-JM; Lopez-Pousa-S; Dartigues-JF; Alperovitch-A; Tzourio-C; Rocca-WA. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. *EUROPARKINSON Study Group. Neurology* 1999. Jun 10; 52(9): 1876-82.
- Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case control study, *Arq Neuropsiquiatr* 1999 Jun; 57(2B):347-55.
- Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999;18(5):270-8
- Soto-Otero-R; Mendez-Alvarez-E; Riguera-Vega-R; Quinoa-Cabana-E; Sanchez-Sellero-I; Lopez-Rivadulla-Lamas-M Studies on the interaction between 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline and cigarette smoke: a potential mechanism of neuroprotection for Parkinson's disease *Brain-Res.* 1998 Aug 17; 802(1-2): 155-62.
- Linert W, Bridge M, Huber M, Bjugstad KB, Grossman S, Arendash GW. In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: relevance to Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Biochim-Biophys-Acta.* 1999 Jul 7; 1454(2): 143-52.
- Franklin G. M., Chekaway H., CostaMallen P., Swanson P., Smithwe-ller T., Levy D., et al. The "protective" effects of smoking in PD is modified by MAO-b Polimorphismo. *Neurology* 1997; 48 (3): A 334- 5.

