

café i un 82,1% alcohol. Per altra banda, un 37,2% dels no fumadors de la mostra pren café i un 62,8% pren alcohol (vegeu la figura 23).

El càlcul del coeficient de corelació de Pearson permet observar una associació estadísticament significativa entre el fenotip i el consum d'alcohol ( $p = 0,005$ ), encara que el coeficient de corelació és bastant baix ( $r = 0,21$ ) (vegeu la taula 15 i la figura 24). A la taula 15 també es pot veure que existeix una certa associació, amb baixa corelació, entre l'edat i el consum de café i alcohol (vegeu les figures 17 i 18).

Les dades descriptives de les subpoblacions d'hidroxiladors extensos i pobres es detallen a les taules 20 i 21 i a les figures 24 a 28.

El test de normalitat de Kolmogorov-Smirnoff demostra que la distribució del  $\log D/OHD$  de la subpoblació dels hidroxiladors normals s'ajusta a la normal ( $p = 0,1$ ), cosa que no succeeix per a la variable edat ( $p < 0,001$ ). No s'ha pogut valorar si la distribució del valor  $\log D/OHD$

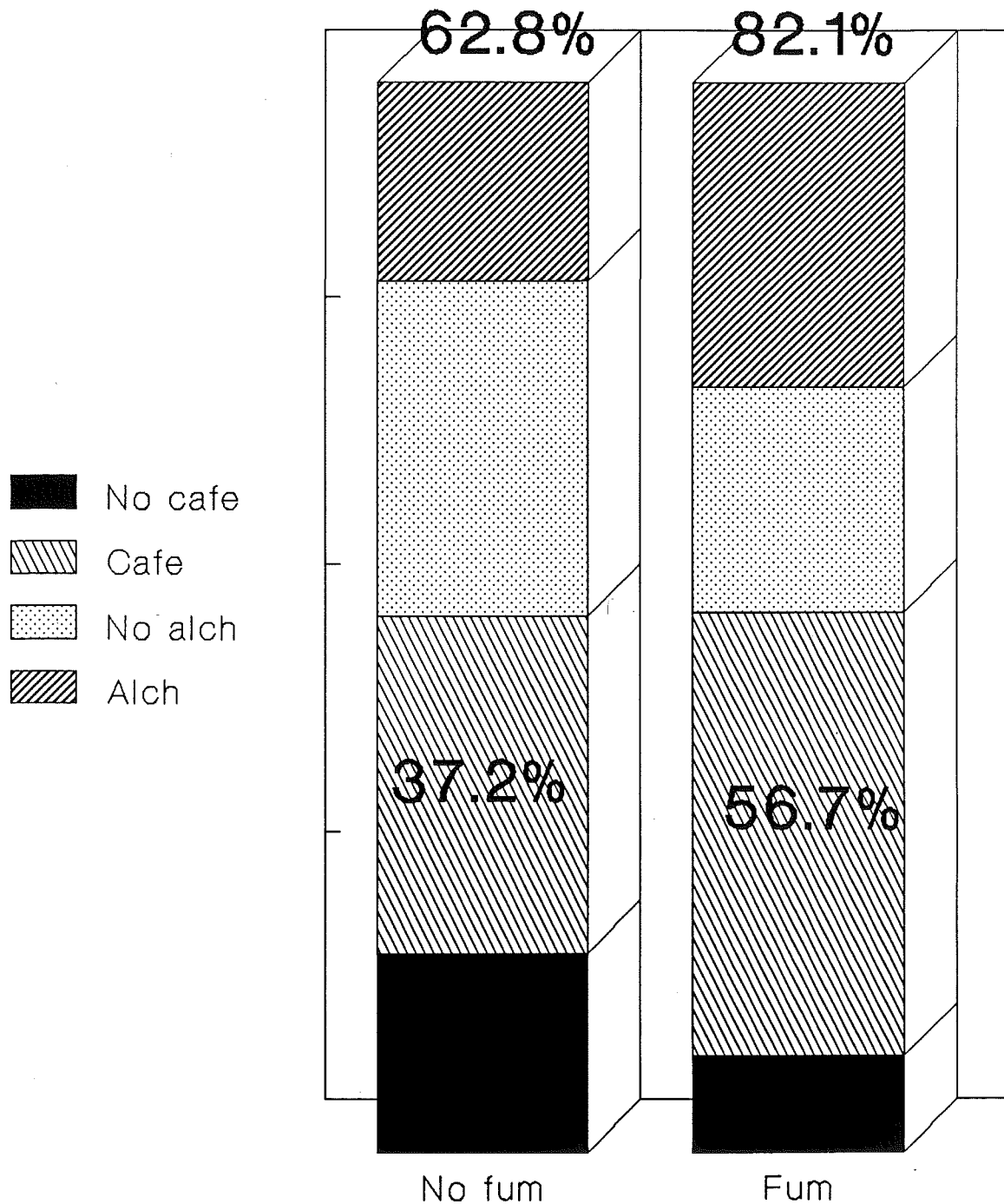


Figura 23.- Relació entre l'hàbit tabàquic i el consum d'alcohol i de cafè en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

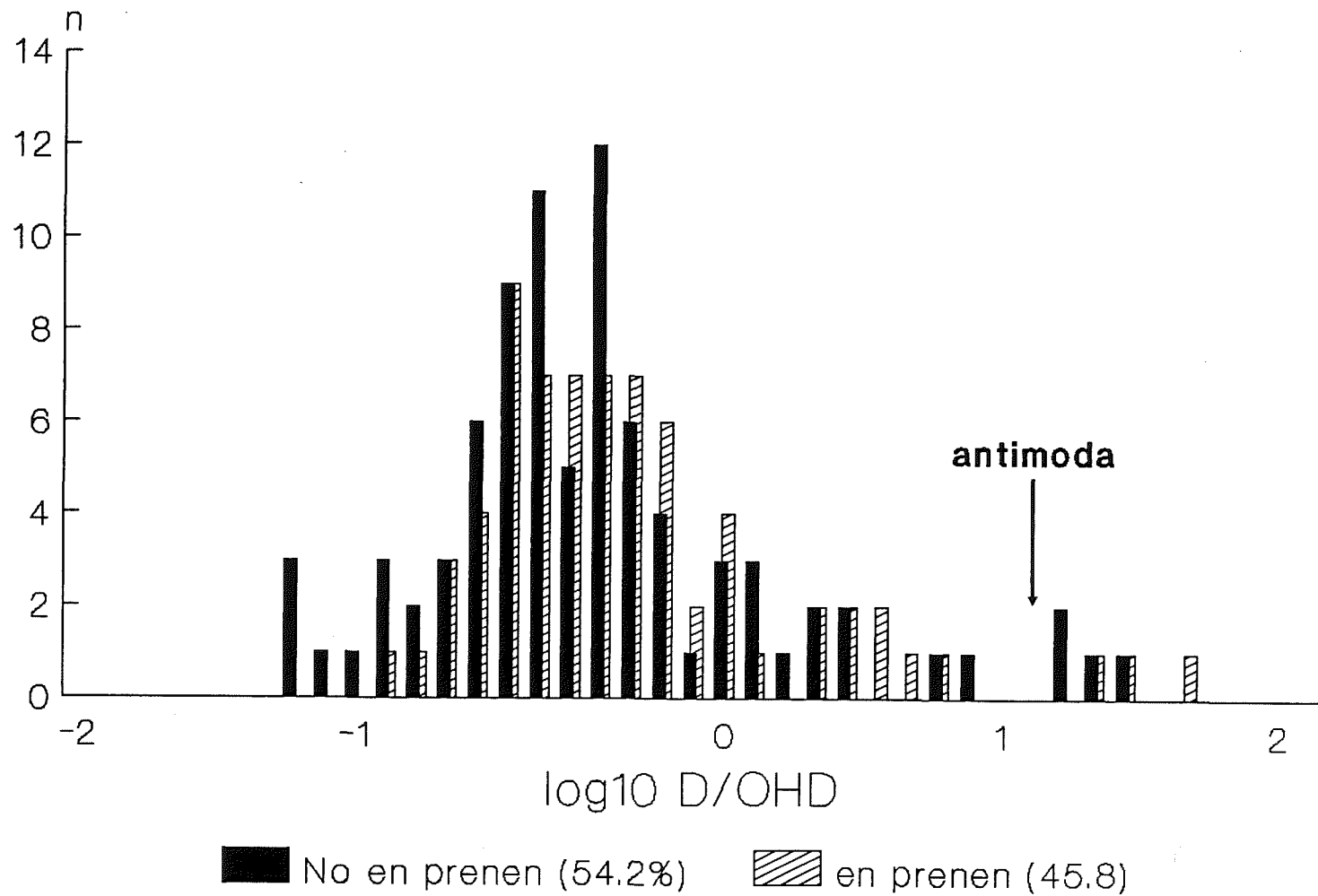


Figura 24.- Relació entre el consum d'alcohol i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

Taula 21.- Característiques demogràfiques dels hidroxiladors pobres en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

voluntari n <sup>o</sup>	edat (anys)	sexe	tabac (cig. al dia)	café (tasses al dia)	alcohol (g per setmana)	relació D/OHD
34	27	dona	15	3	210	21,73
39	24	dona	10	1	-	15,16
62	23	dona	-	-	-	15,55
71	22	home	-	-	-	23,98
75	24	home	0	2	350	34,77
102	23	home	10	3	252	15,93
159	27	home	20	1	-	15,85



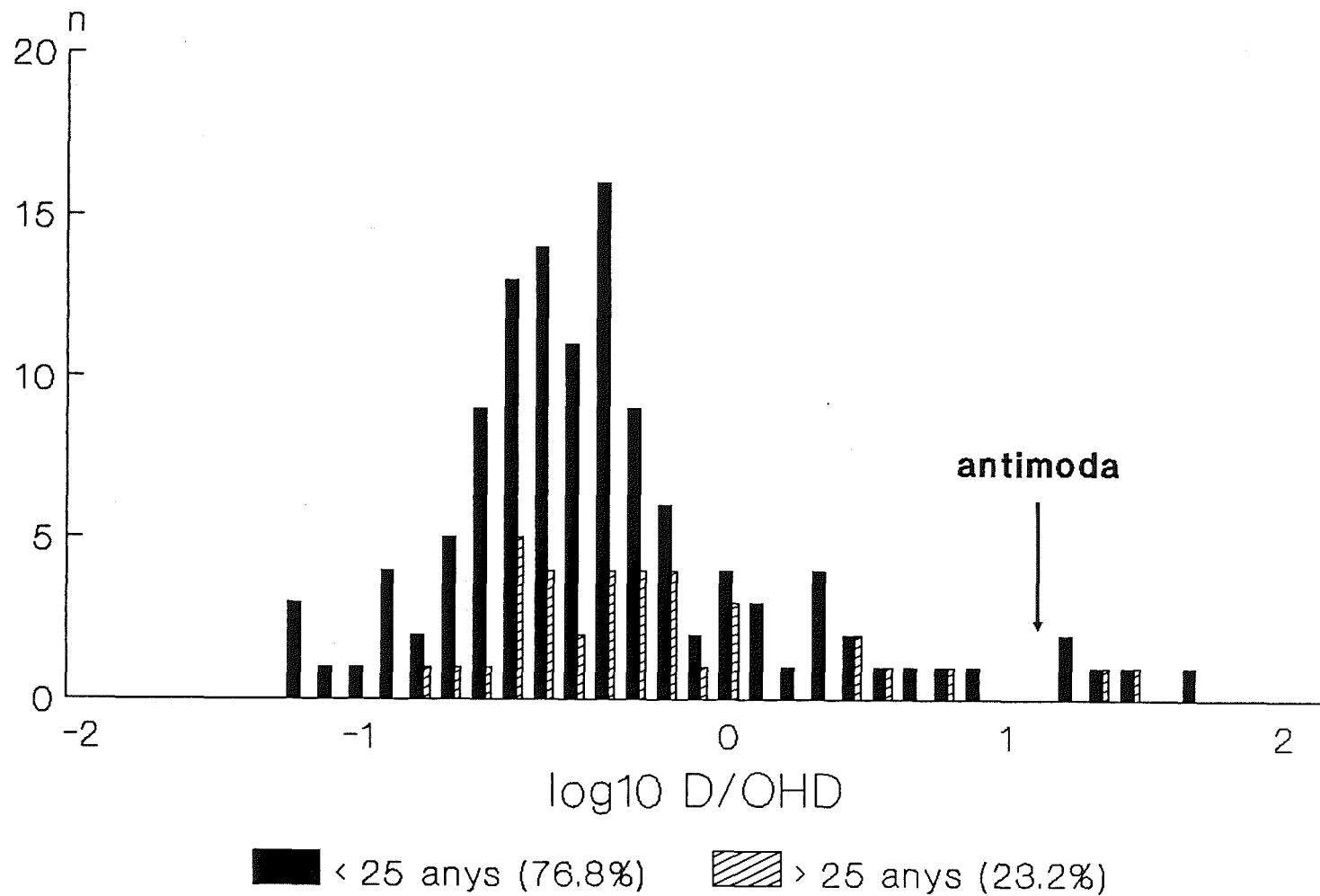


Figura 25.- Relació entre l'edat i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

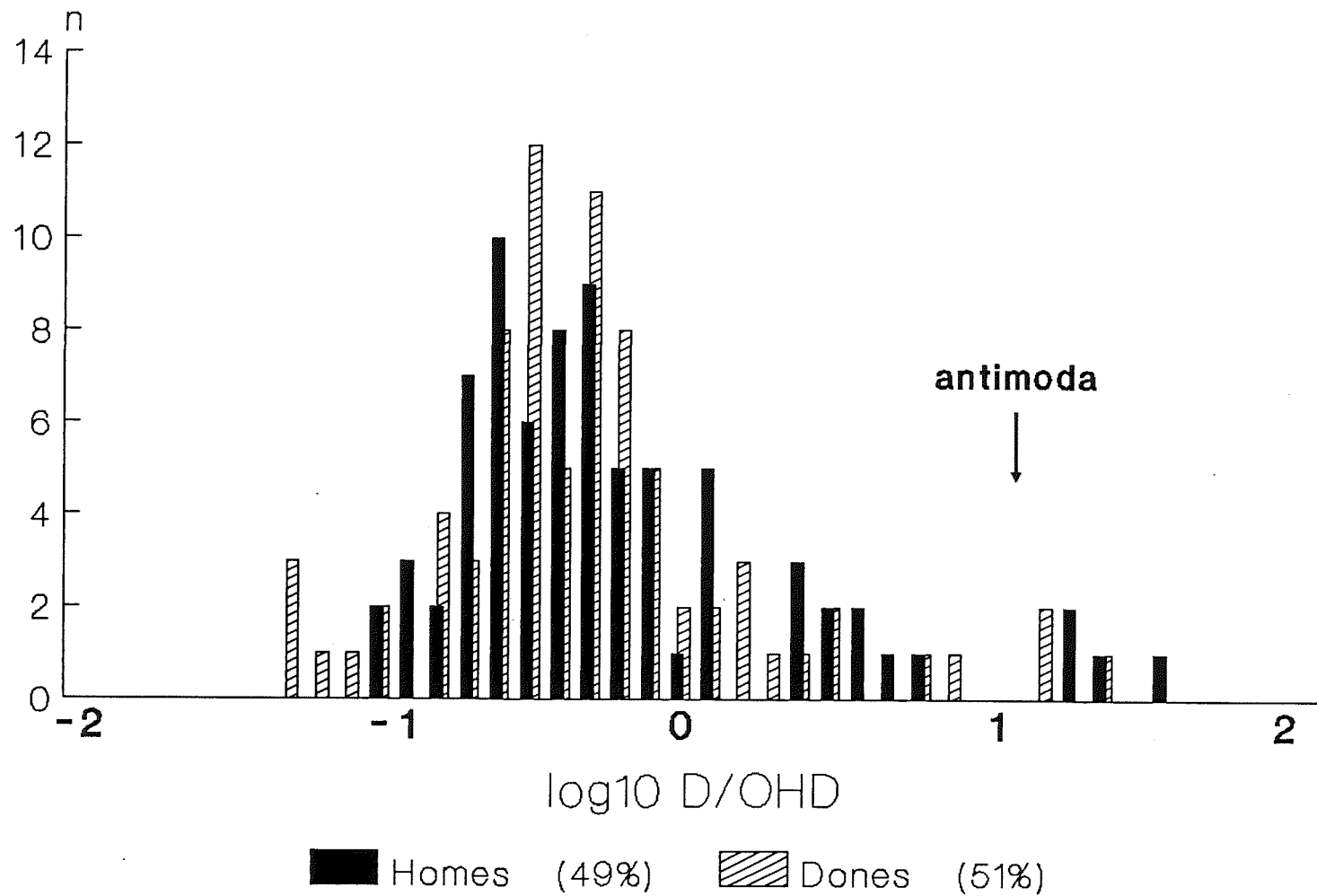


Figura 26.- Relació entre el sexe i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

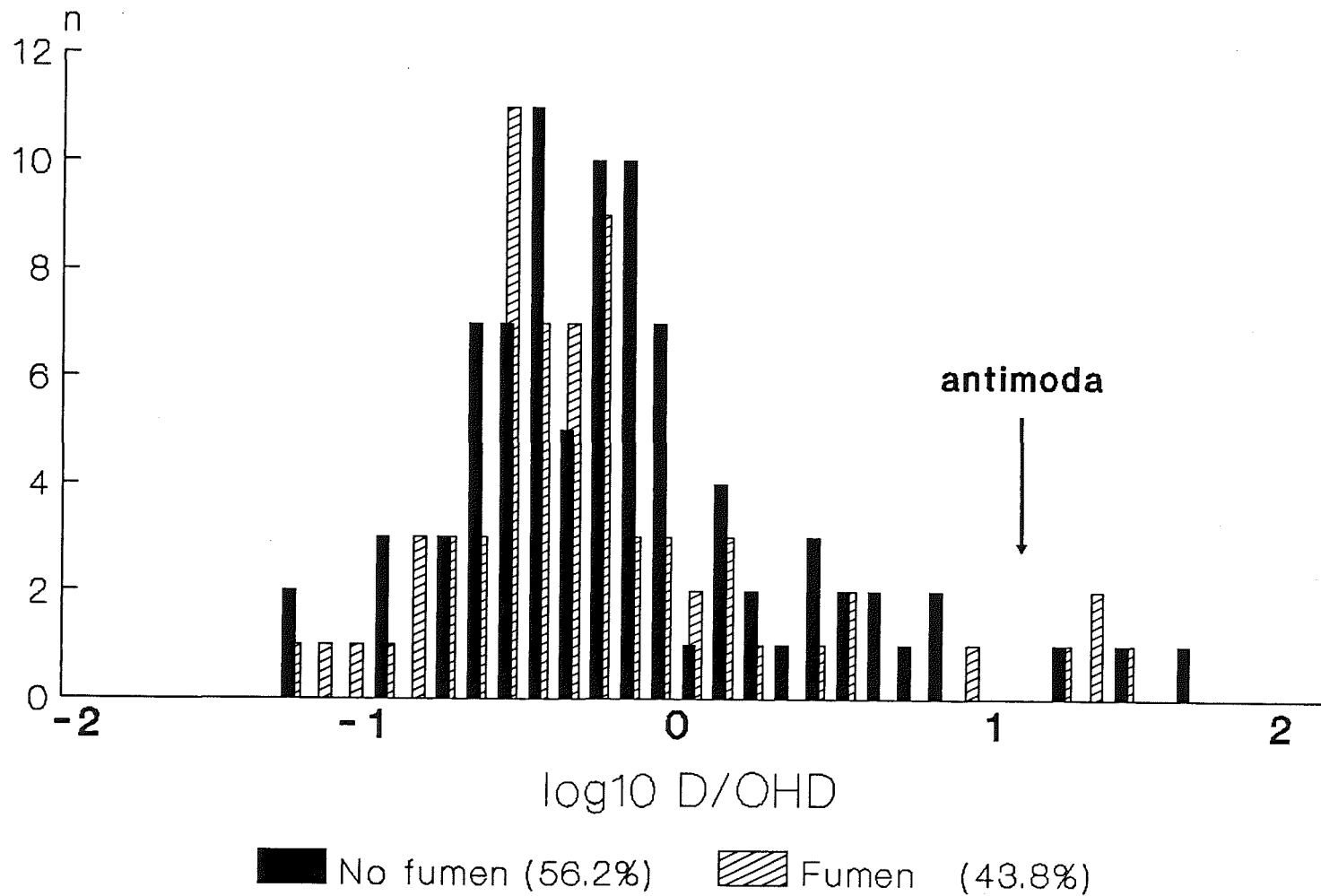


Figura 27.- Relació entre l'hàbit tabàquic i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

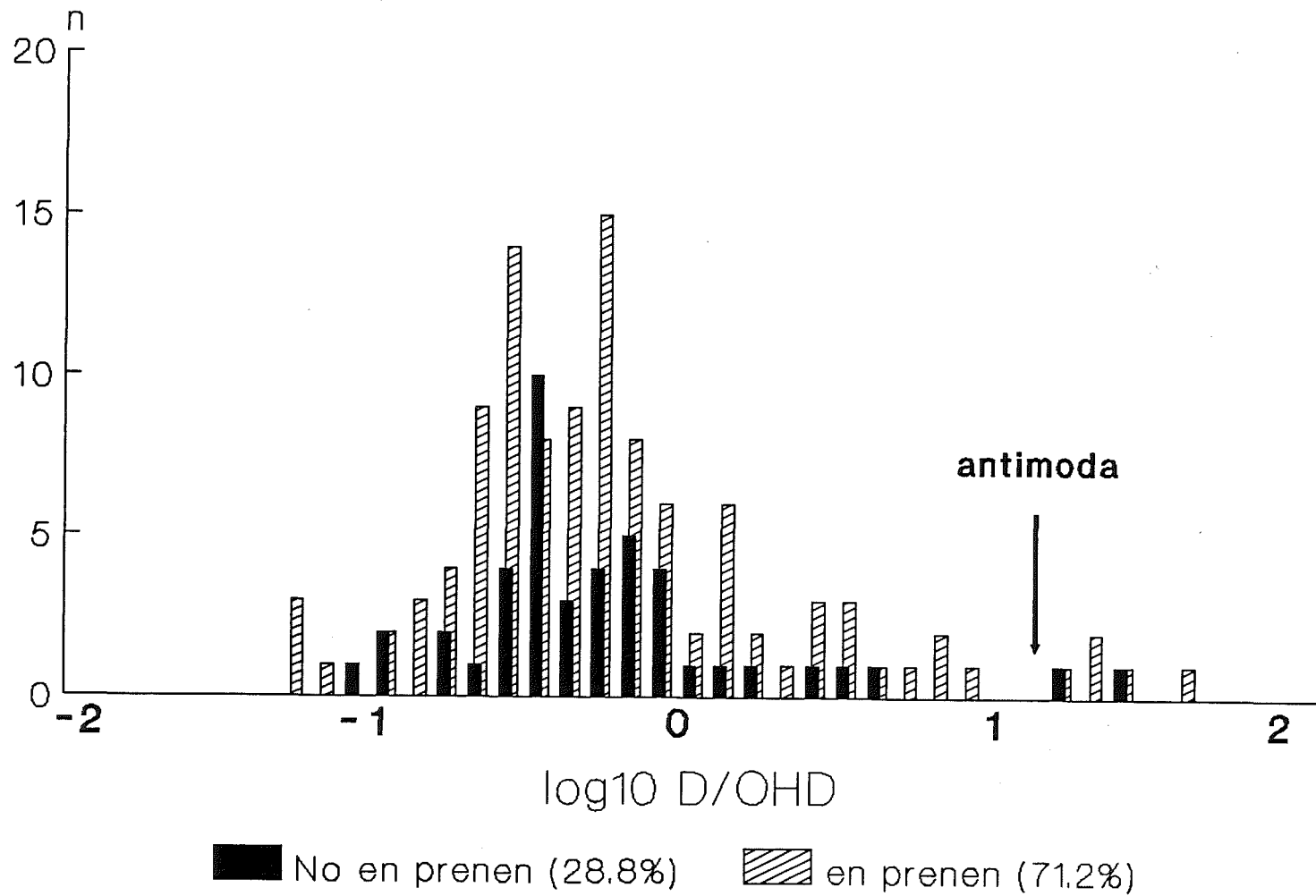


Figura 28.- Relació entre el consum de cafè i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

era normal o no entre els hidroxiladors pobres, a causa del baix nombre d'individus que pertanyen a aquesta subpoblació (n = 7). Cal tenir en compte que la freqüència esperada d'aquest fenotip era del 3 al 10%.

Quan s'han comparat totes les variables entre els dos fenotips hidroxiladors, no s'ha detectat cap diferència significativa.

#### 4.3. FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA EN MALALTS PARKINSONIANS

S'ha determinat la raó metabòlica entre debrisoquina i 4-hidroxidebrisoquina en 54 individus diagnosticats recentment de malaltia de Parkinson. Un 35,2% (19) són homes i un 64,8% dones (35) (vegeu la taula 22 i la figura 29), amb una mitjana d'edat de  $65 \pm 9,6$  (x  $\pm$  D.E.) anys, un màxim de 82 i un mínim de 43. L'edat més freqüent és 55 anys, i un 75% dels pacients té una edat igual o inferior als 72 anys.

Taula 22.- Distribució d'edats de la mostra de malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

	homes	dones	total
mitjana $\pm$ D.E.	62,2 $\pm$ 11,3	66,5 $\pm$ 8,2	65 $\pm$ 9,6
mediana	62	68	66,5
moda	55	60	55
marge	43-80	50-82	43-82
biaix	-0,16	-0,23	-0,38
< 60 anys	36,8%	22,9%	27,8%
> 60 anys	63,2%	77,1%	72,2%
quartils: 25%	55	60	57
50%	62	68	66,5
75%	75	72	72

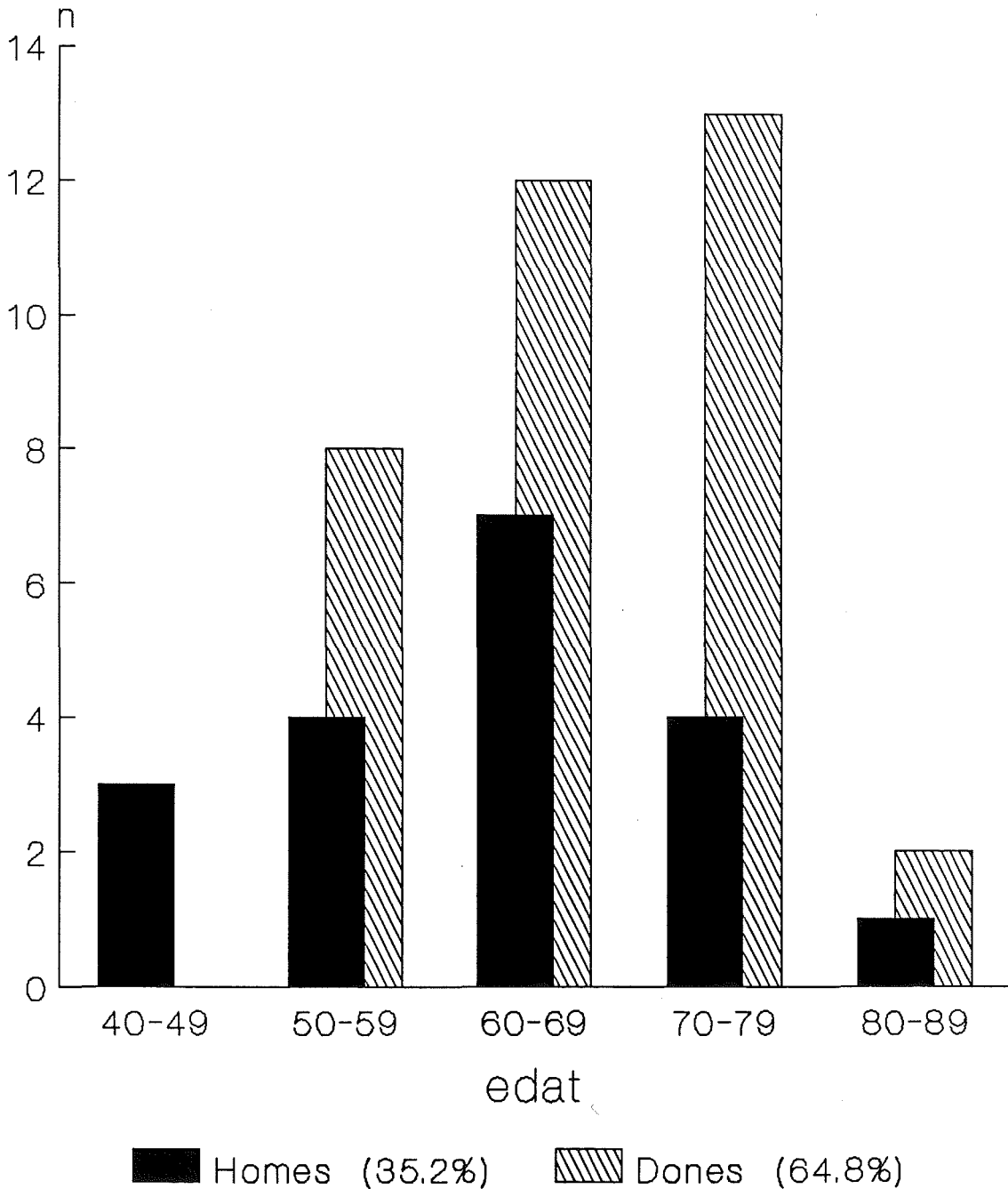
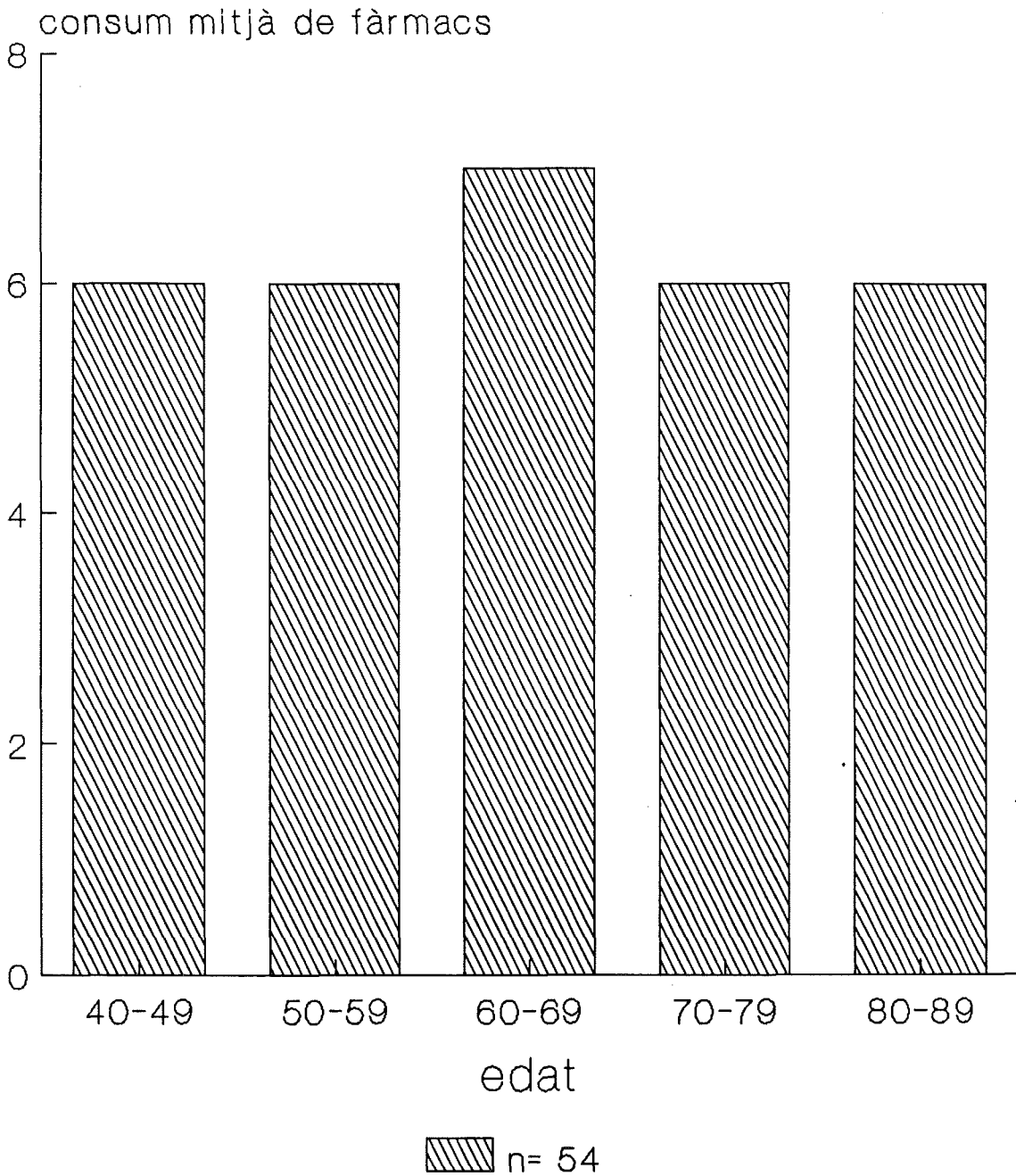


Figura 29.- Distribució per subgrups d'edat i sexe de la mostra de malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina. Les diferències de distribució d'edat entre homes i dones no són estadísticament significatives ( $p = 0,16$ ).

S'ha analitzat el nombre de fàrmacs que cada pacient recentment diagnosticat de malaltia de Parkinson estava prenent en el moment de l'entrevista. Aquest nombre no es modificava en relació amb l'edat ni en relació amb el sexe (vegeu les figures 30 i 31 i la taula 23). En els 3 mesos anteriors a l'entrevista o en el moment d'aquesta, cap dels 54 pacients estava prenent medicaments classificats com a "antihistamínics per via general", grup en el qual no s'inclouen la cinnarizina i la flunarizina, malgrat les seves propietats antihistamíniques. Aquest fet és rellevant perquè, tal com s'ha comentat en la Introducció, els antihistamínics poden inhibir el metabolisme de la debrisoquina i aquesta podria haver estat la causa per la qual Barbeau i col.ls haurien trobat una proporció de falsos hidroxiladors intermedis que en realitat eren hidroxiladors extensos.

Tampoc no s'ha detectat cap correlació significativa per aplicació del coeficient de correlació de Pearson entre el nombre de fàrmacs consumits, l'edat i el log de la raó D/OHD (vegeu la taula 24). El consum mitjà de fàrmacs d'aquesta mostra de població és de  $6,6 \pm 4,5$  amb un màxim





**Figura 30.-** Nombre mitjà de fàrmacs que s'estaven prenent en el moment de l'entrevista, per categories d'edat, en la mostra de malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

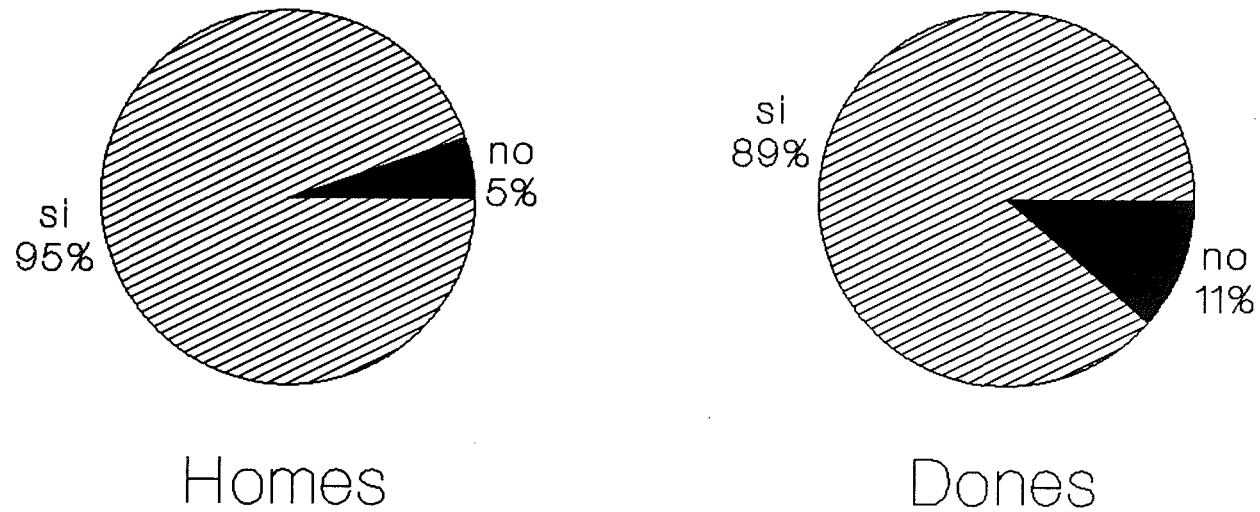


Figura 31.- Consum de fàrmacs segons el sexe en la mostra de malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenòtip hidroxilador de la debrisoquina. La diferència no és estadísticament significativa ( $p = 0,5$ ).

Taula 23.- Edat, sexe i consum de fàrmacs en relació amb el fenotip hidroxilador de la debrisoquina en la mostra de malalts parkinsonians.

	sexe	fàrmacs	fenotips
edat	0,22;ns		0,52;ns
sexe			0,41;ns
fàrmacs			0,80;ns
antidepressius			0,89;ns
antipsicòtics			0,11;ns
levodopa i carbiodopa			0,58;ns
fenotip		0,53;ns	

Taula 24.- Edat i consum de fàrmacs considerats com a variables contínues en la mostra de malalts parkinsonians (coeficient de corelació de Pearson).

variable	significació (p)	coeficient de corelació (r)
LRatio		
nº de fàrmacs	0,33	(0,0621)
nº de fàrmacs		
edat	0,20	(0,1224)

de 18 i un mínim d'1, essent 4 fàrmacs la quantitat més consumida (vegeu la taula 25).

La relació metabòlica entre la debrisoquina (D) i la 4-hidroxidebrisoquina (OHD), tal com succeeix amb la mostra de voluntaris sans descrita anteriorment, es distribueix de manera bimodal; fet que es posa més clarament de manifest si s'aplica el logaritme d'aquesta relació (vegeu la figura 32). La representació de pròbits acumulats també suggereix que la distribució de  $\log D/OHD$  és de tipus bimodal (vegeu la figura 33). El test de Kolmogorov-Smirnoff permet comprovar que aquesta distribució s'ajusta a la normal, tant pel que es refereix al  $\log D/OHD$  ( $p = 0,26$ ), com a l'edat ( $p = 0,6$ ). Novament, l'antimoda que discrimina les dues subpoblacions és el valor de la relació  $D/OHD$  de 12,6 ( $\log D/OHD = 1,1$ ). Aquesta antimoda defineix un 97,3% (52) d'hidroxiadors extensos i un 3,7% d'hidroxiadors pobres (2), amb la particularitat que aquests darrers tenen uns nivells de 4-hidroxidebrisoquina en orina pràcticament indetectables (vegeu la figura 32).

Si es consideren com a hidroxiadors intermedis els indi-

Taula 25.- Consum d'alguns fàrmac entre els pacients parkinsonians quan se'ls va determinar el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.	6,6 $\pm$ 4,5			
mediana	6			
moda	4			
mínim = 1; màxim = 18				
biaix	0,58			
	nº de fàrmacs	anti-depressius	anti- psicòtics	levodopa i carbidopa
no en prenen	9,3%	77,8%	85,2%	66,7%
en prenen	90,7%	22,2%	14,8%	33,3%
Quartils	25%	50%	75%	
	3	6	9	

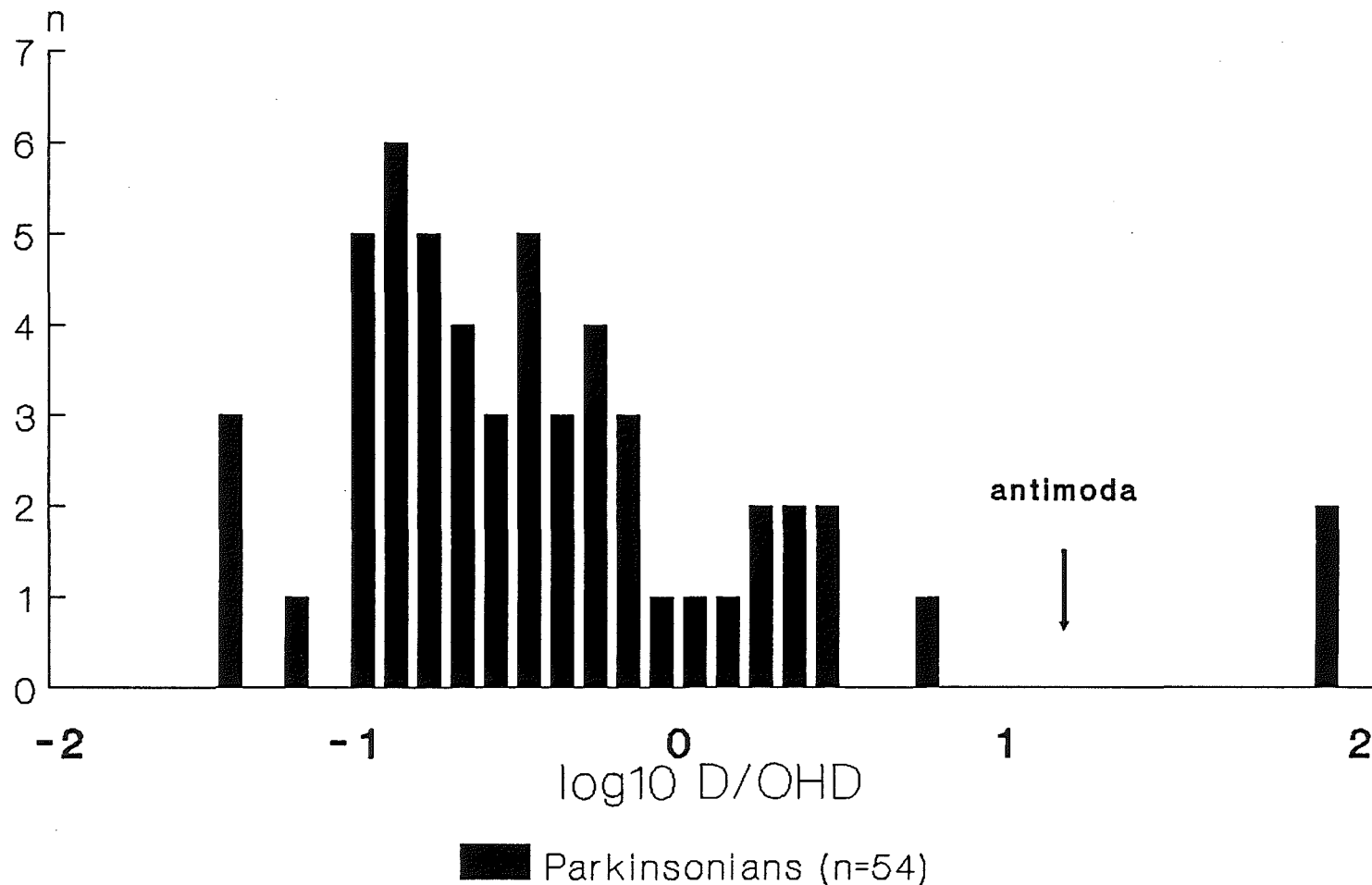
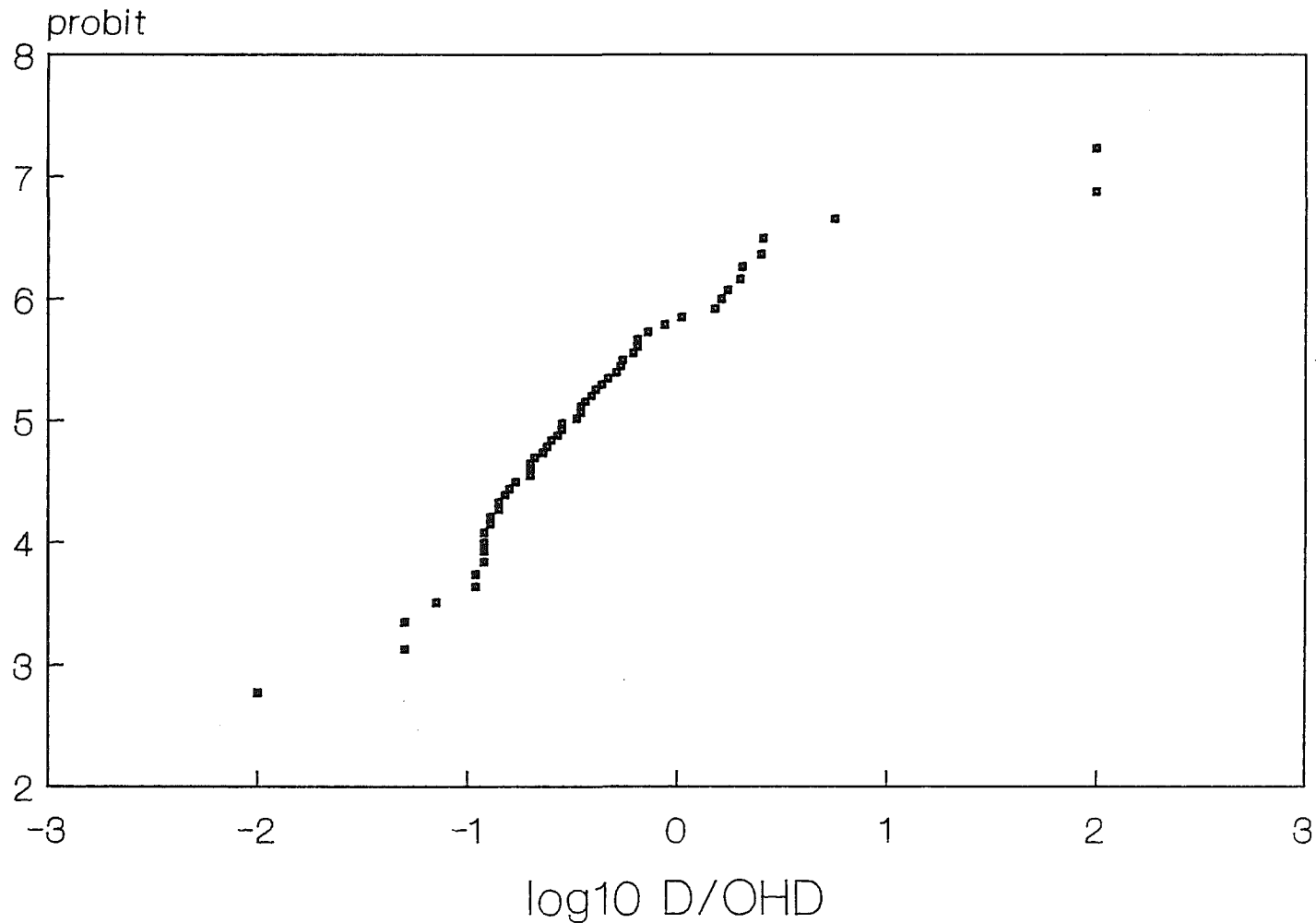


Figura 32.- Fenotip hidroxilador de la debrisoquina en la mostra de malalts parkinsonians. El l'eix d'abscisses es representen els valors del logaritme de la relació debrisoquina/4-hidroxidebrisoquina en orina; en l'eix d'ordenades es representen els nombres d'individus. La distribució és bimodal, amb una antimoda d'1,1 que correspon a una raó metabòlica de 12,6. Els dos individus amb raó metabòlica superior a 12,6 tenien nivells d'OHD indetectables, i per aquest motiu s'ha pres un valor arbitrari molt elevat de raó metabòlica (D/OHD = 99).



▪ Parkinsonians

Figura 33.- Distribució de "pròbits" del fenotip hidroxilador de la debrisoquina en malalts parkinsonians. En l'eix d'abscisses es representen els valors dels logaritmes de la raó metabòlica D/OHD i en ordenades els pròbits més 5 unitats, per tal d'evitar valors negatius. Es pot apreciar que la distribució de pròbits no s'ajusta a una recta, sinó a dues, que corresponen a les dues poblacions d'hidroxiladors extensos i pobres.



vidus que tenen una raó metabòlica d'entre 1 i 12,6, la distribució dels fenotips queda configurada per un 79,6% (43) d'hidroxiladors extensos, un 16,7% d'hidroxiladors intermedis i un 3,7% d'hidroxiladors pobres (vegeu la taula 26).

Per tal de detectar possibles associacions entre el fenotip hidroxilador, l'edat, el sexe i el consum de fàrmacs, s'ha aplicat el test exacte de Fisher i no s'ha trobat cap diferència significativa (vegeu la taula 23 i les figures 34, 35 i 36). El tractament de l'edat i el nombre de fàrmacs com a variables contínues amb el test de correlació de Pearson tampoc no ha detectat cap correlació significativa entre el valor de  $\log D/OHD$  i el nombre de fàrmacs i l'edat (vegeu la taula 24). Així mateix, s'ha analitzat el consum dels fàrmacs que se sap que poden falsejar la determinació analítica del fenotip hidroxilador (antidepressius, antipsicòtics, antihistamínics i levodopa associada a carbidopa), no s'ha trobat cap associació significativa entre el fenotip hidroxilador de la debrisoquina i el consum d'aquests fàrmacs (vegeu la taula 23).

Taula 26.- Log D/OHD de la mostra de malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.	-0,4 $\pm$ 0,69		
mediana	-0,52		
moda	-0,92		
mínim = - 2; màxim = 2			
biaix	1,44		
	extensos	pobres	
	96,3%	3,7%	
	extensos	intermedis	pobres
	79,6%	16,7%	3,7%
Quartils	25%	50%	75%
	-0,85	-0,52	-0,17

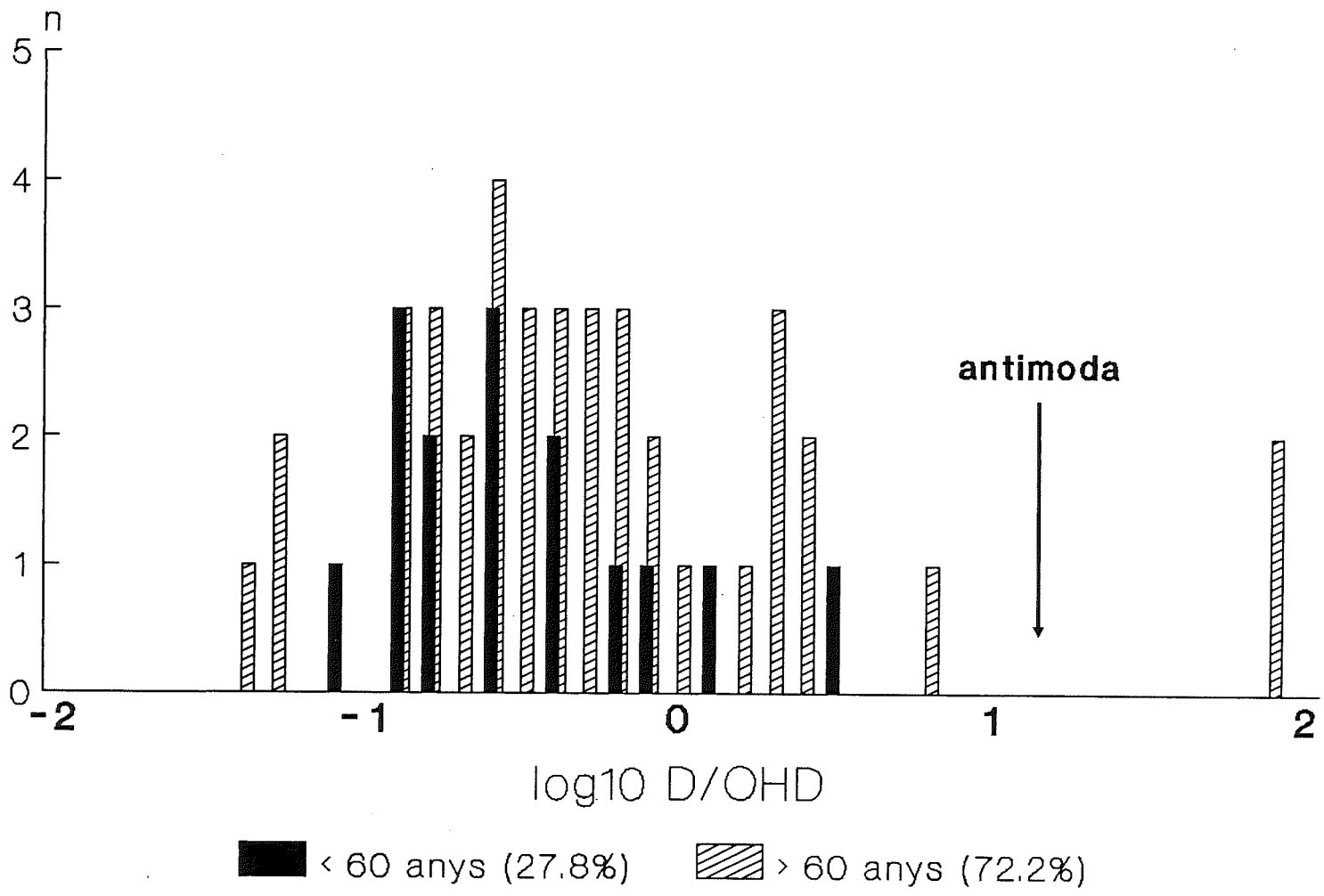


Figura 34.- Relació entre l'edat i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina en 54 malalts parkinsonians ( $p = 0,52$ ).

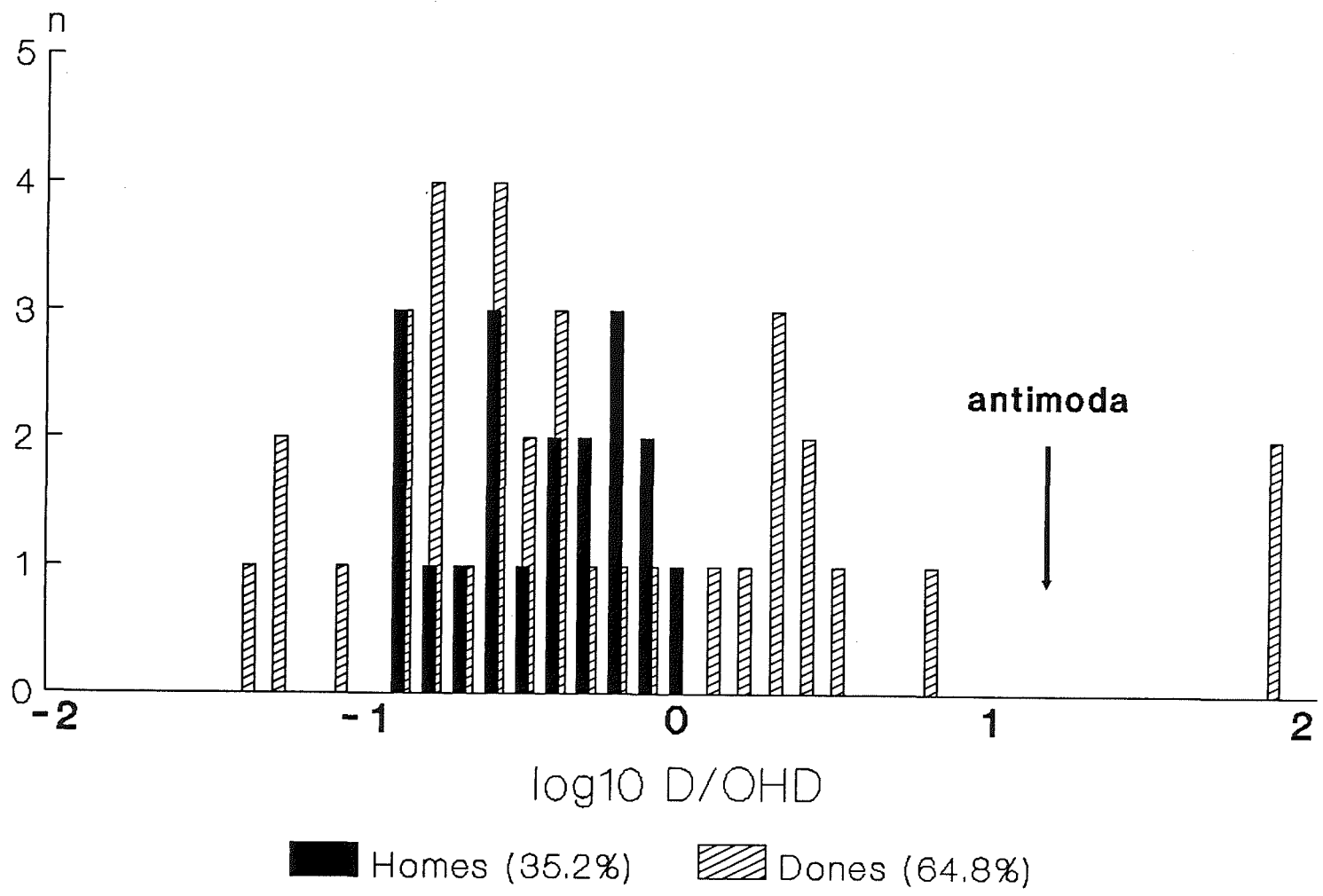


Figura 35.- Relació entre el sexe i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina en 54 malalts parkinsonians ( $p = 0,41$ ).

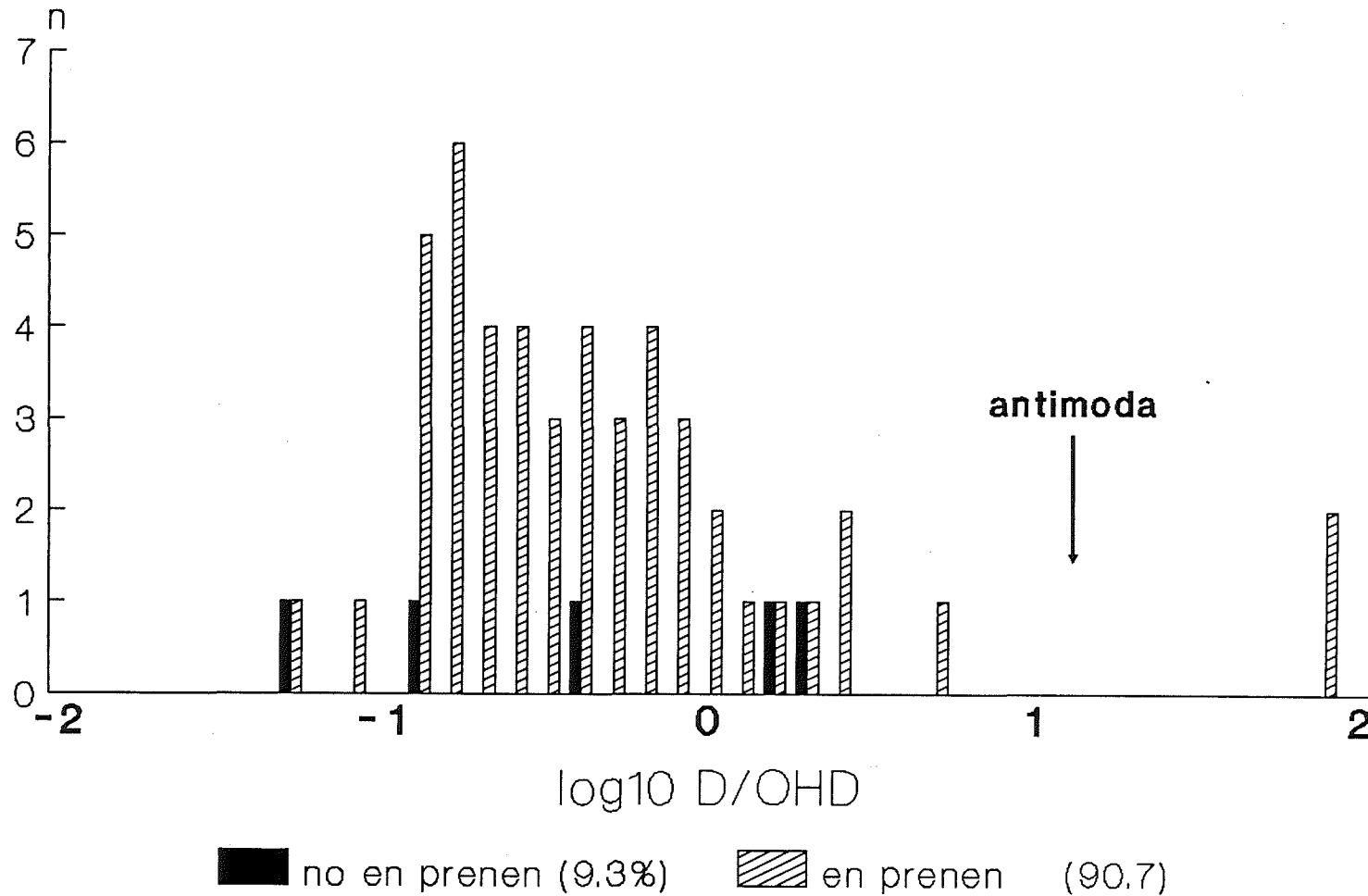


Figura 36.- Relació entre el consum de fàrmacs i el fenotip hidroxilador de la debrisoquina en 54 malalts parkinsonians ( $p = 0,8$ ).

Les dades descriptives de la subpoblació d'hidroxiladors extensos i pobres en la mostra de malalts parkinsonians es poden veure a les taules 27 i 28.

Quan s'aplica el test de normalitat de Kolmogorov-Smirnoff a la subpoblació d'hidroxiladors extensos, es demostra que aquest grup presenta una distribució normal del valor del logaritme de la raó D/4OHD ( $p = 0,64$ ).

#### 4.4. COMPARACIÓ DEL FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA EN PACIENTS PARKINSONIANS

Si es compara la distribució de  $\log D/OHD$  en la mostra de població d'individus sans amb la dels malalts parkinsonians, es pot comprovar que no hi ha diferències significatives ( $p = 0,59$ ) (vegeu les figures 37 i 38). La representació dels pròbits del logaritme de la raó metabòlica de les dues mostres de població demostra que es tracta de dos grups poblacionals totalment superposables pel que fa al fenotip hidroxilador de la debrisoquina (vegeu la

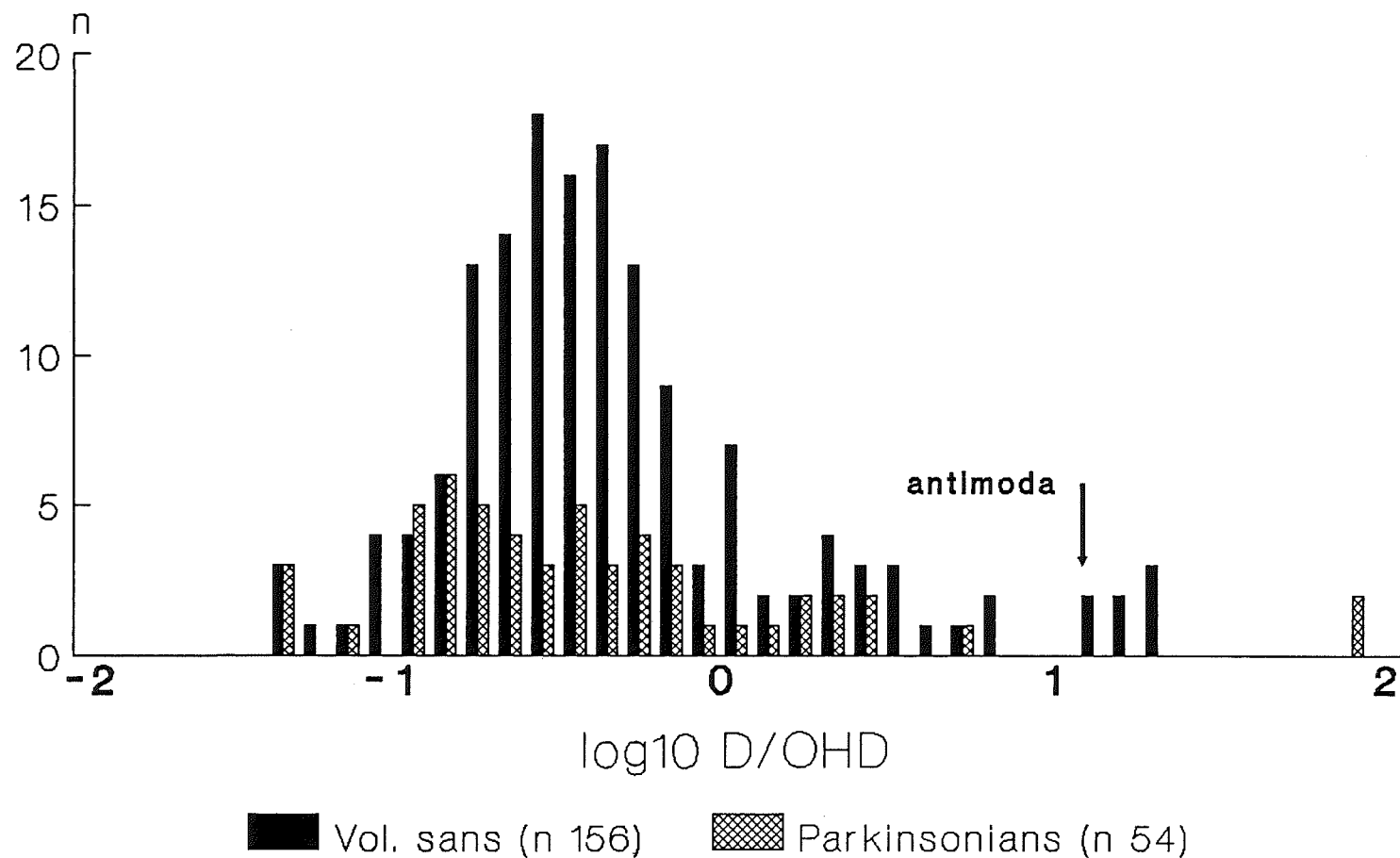
Taula 27.- Dades demogràfiques dels 52 malalts parkinsonians hidroxiladors extensos de la debrisoquina.

	edat	nº de fàrmacs	anti-depressius	anti- psicòtics	levodopa i carbidopa
mitjana					
± D.E.	64,9±9,7	6,7±4,6			
mediana	66,5	6			
moda	55	4			
marge	43-82	1-18			
biaix	-0,34	0,57			
Quartils:					
25%	57	3			
50%	66,5	6			
75%	72	9			
< 65 anys	28,8%				
> 65 anys	71,2%				
no en prenen		9,6%	78,8%	88,5%	
67,3%					
en prenen		90,6%	21,2%	11,5%	
32,7%					

Taula 28.- Dades demogràfiques i de consum de fàrmacs en els 2 malalts parkinsonians hidroxiladors lents de la debrisoquina.

	voluntari número	
	19	54
edat	73	65
sexe	dona	dona
nombre de fàrmacs consumits	8	2
consum d'antidepressius	sí	no
consum d'antipsicòtics	sí	sí
consum de levodopa/carbidopa	sí	no
relació D/OHD	indetectable	indetectable





**Figura 37.-** Fenotip hidroxilador de la debrisoquina en la mostra de 156 voluntaris sans i en 54 malalts parkinsonians. En l'eix d'abscisses es representa el logaritme de la raó metabòlica entre la debrisoquina i la 4-hidroxidebrisoquina. La distribució de les dues mostres és bimodal, amb una mateixa antimoda d'1,1 que correspon a una raó metabòlica de 12,6.

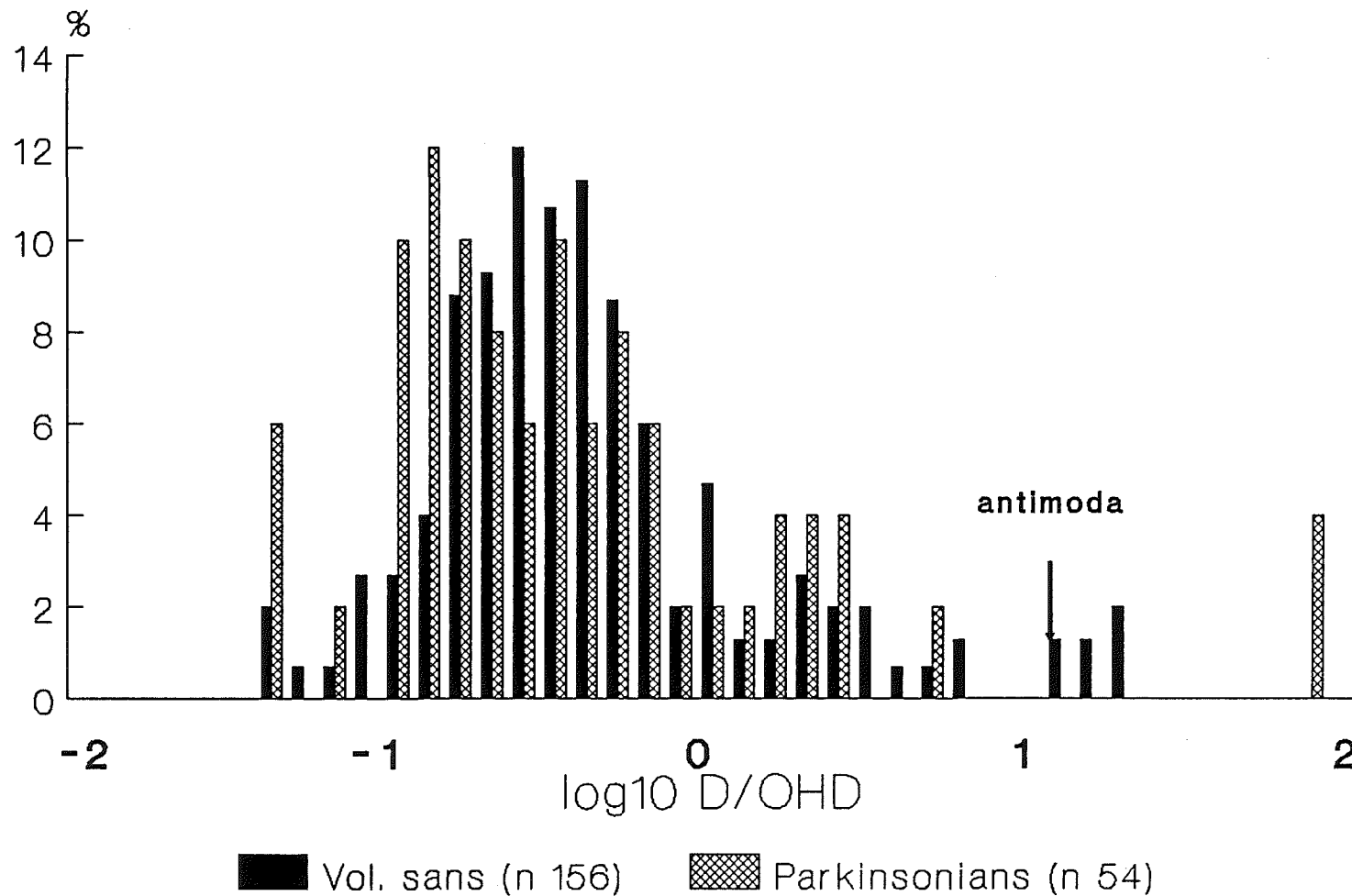


Figura 38.- Distribució bimodal del valor log D/4OHD, indicador del fenotip hidroxilador de la debrisoquina. En comparació amb la figura 37, aquí en l'eix d'abscisses no es representa el nombre d'individus, sinó el tant per cent de la mostra, per tal d'equilibrar la representació gràfica d'una mostra de 54 pacients parkinsonians comparats amb 156 voluntaris sans. Observeu que no hi ha diferències entre ambdues poblacions (prova de Mann-Whitney,  $p = 0,15$ ).

figura 39). Si s'aplica la prova de Mann-Whitney per tal de comparar les mitjanes del log D/OHD entre els voluntaris sans i els malalts parkinsonians, aquesta no demostra diferències estadísticament significatives ( $p = 0,15$ ) (vegeu la taula 29). Tampoc no hi ha diferències en la distribució de sexes de les dues poblacions ( $p = 0,15$ ), encara que la distribució de les edats presenta lògicament diferències significatives ( $p < 0,00001$ ) (vegeu la taula 30 i la figura 40).

Algunes dades publicades donen suport a la hipòtesi segons la qual en la població de malalts parkinsonians la distribució del fenotip hidroxilador de la debrisoquina és diferent de la de la població d'individus sans, sobretot a expenses d'un augment dels hidroxiladors intermedis (57,7%) (vegeu la taula 31 i la figura 41). La distribució de pròbits dels valors de raó metabòlica (D/OH) trobats en el treball de Barbeau demostren una clara diferència entre els malalts parkinsonians ( $n = 40$ ) i els voluntaris sans ( $n = 40$ ) inclosos en el seu estudi (vegeu la figura 42). Si es confronten aquestes dades prèvies amb las descrites per nosaltres, es pot veure que la nostra mostra de

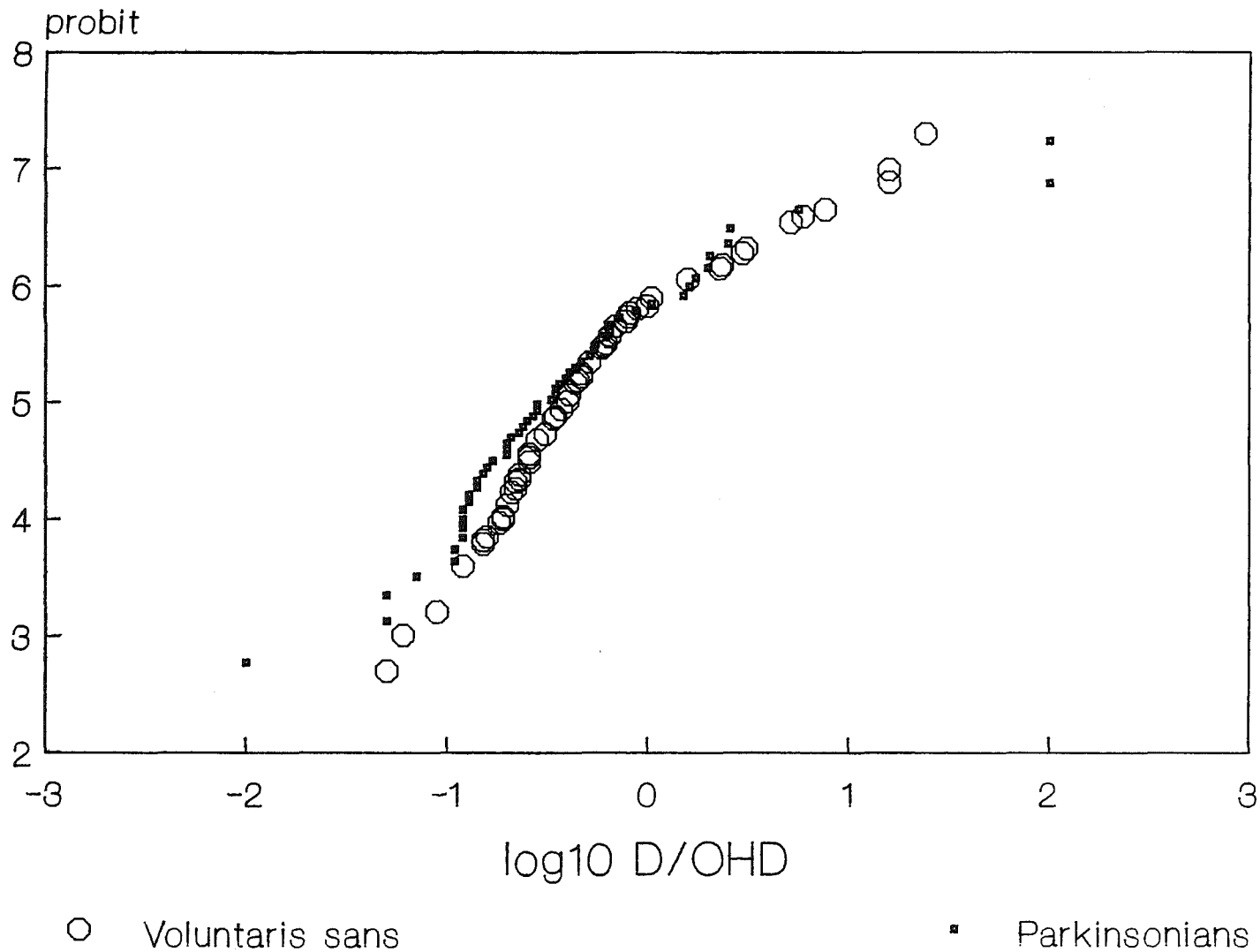


Figura 39.- Distribució de "pròbits" del fenotip hidroxilador de la debrisoquina en la mostra de voluntaris sans i parkinsonians. En l'eix d'abscisses es representen els valors dels logaritmes de la raó metabòlica D/OHD i en ordenades els pròbits més 5 unitats, per tal d'evitar valors negatius. Es pot apreciar com les dues poblacions són pràcticament superposables, i que tenen tendència bimodal.

Taula 29.- Comparació de les distribucions del log D/OHD en les mostres de voluntaris sans i malalts parkinsonians en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina. Es presenta la significació de la comparació de mitjanes de Mann-Whitney.

	parkinsonians	voluntaris sans
mitjana D.E.	-0,40 (0,09)	-0,31 (0,04)
mediana	-0,72	-0,40
variança	0,475	0,295
biaix D.E.	1,45 (0,33)	1,23 (0,19)
kurtosi	4,21 (0,64)	1,85 (0,39)
prova U:	Z = 1,46; p = 0,15	

Taula 30.- Anàlisi de les diferències de sexe, edat i log del valor de la relació D/OHD en la mostra de 54 pacients parkinsonians comparada amb la mostra de 156 voluntaris sans.

---

edat	$p < 0,00001$
sexe	$p = 0,05; ns$
fenotip	$p = 0,59; ns$

---

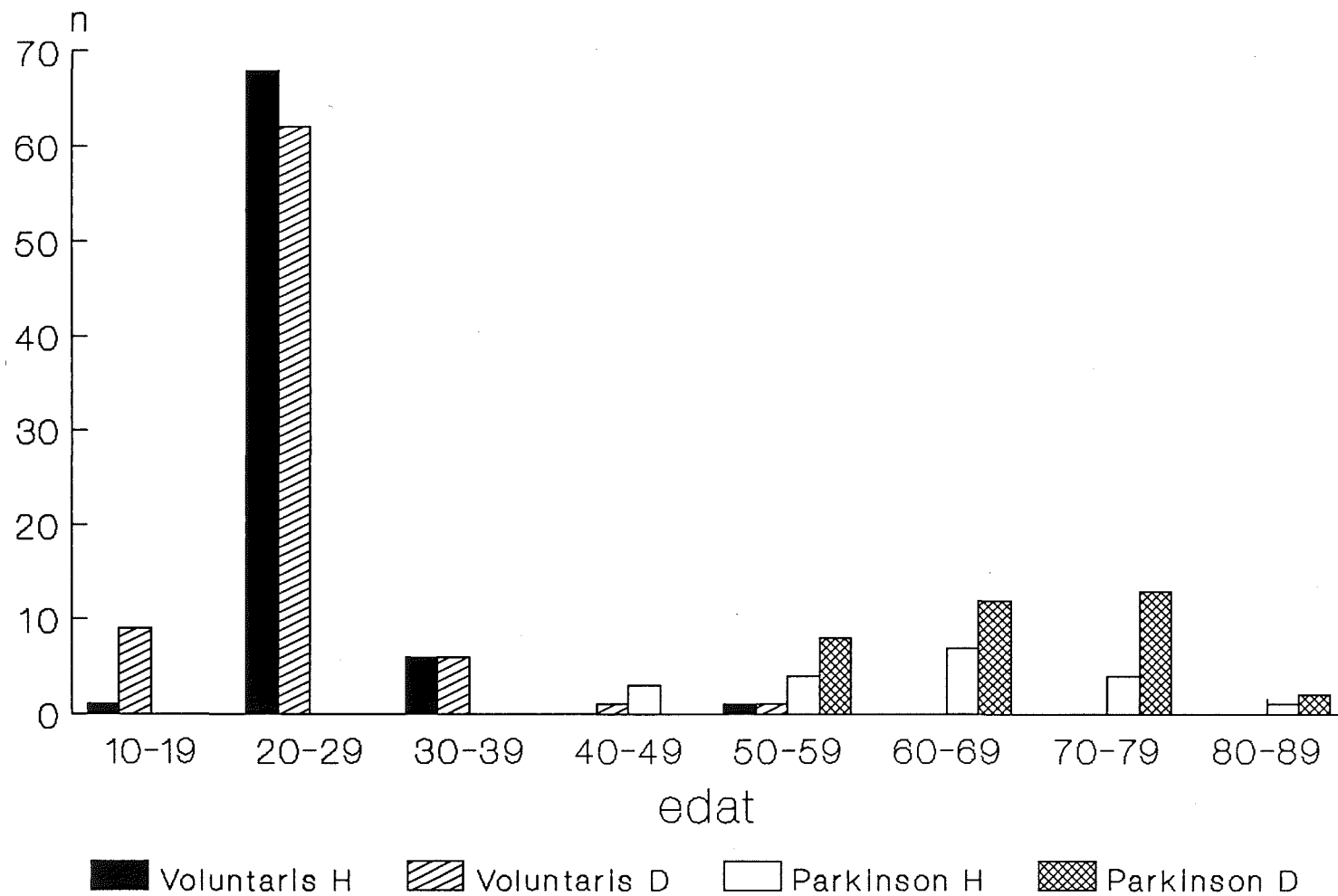


Figura 40.- Distribució per categories d'edat i sexe de la mostra de 156 voluntaris i de 54 malalts parkinsonians.