

Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego

Environmental factors in epidemiology of multiple sclerosis

KATARZYNA ROSIAK, PAWEŁ ZAGOŹDŻON

Zakład Higieny i Epidemiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex – SM) jest przewlekłą chorobą układu nerwowego, która zaczyna się najczęściej u młodych dorosłych i przeważa u kobiet. O SM wiadomo coraz więcej, jednak ciągle nie znana jest odpowiedź na pytanie dotyczące patogenezy choroby. Znane są jednak czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem mają wpływ na przestrzenne zróżnicowanie SM na kuli ziemskiej oraz stanowią czynnik prowokujący rozwój tej choroby. Liczne dowody wskazują, że duży wpływ na występowanie SM ma szerokość geograficzna, ekspozycja na światło i witamina D, miejsce urodzenia oraz migracje. Sugeruje się także wpływ budowy geologicznej, zanieczyszczenia środowiska, diety, hormonów, palenia papierosów – ale na ten temat dowody nie zawsze bywają przekonujące.

Słowa kluczowe: epidemiologia, stwardnienie rozsiane, czynniki środowiskowe

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the nervous system that most often begins in young adults, mainly women. Although the knowledge about MS has been increasing, the pathogenesis of this disease is still unknown. There are some factors that are likely to affect the global diversity of MS and provoke the disease development. Much evidence indicates that the latitude, exposure to light, vitamin D, place of birth and migration have a large effect on the MS occurrence. The environmental geological structure, pollution, diet, hormones, cigarette smoking are also suggested to matter but the evidence is not always convincing.

Key words: epidemiology, multiple sclerosis, environmental factors

© Probl Hig Epidemiol 2012, 93(4): 627-631

www.phie.pl

Nadesłano: 17.10.2012

Zakwalifikowano do druku: 01.11.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr inż. Katarzyna Rosiak

Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Higieny i Epidemiologii

ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia

tel. 58 349 18 20

e-mail: k.rosiak@gumed.edu.pl, epidemiologia@gumed.edu.pl

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą chorobą, która zaczyna się najczęściej u młodych ludzi dorosłych i dotyka częściej kobiet niż mężczyzn. W wyniku badań epidemiologicznych szacuje się, że w latach 1955-2000 średnia zachorowalność kobiet do mężczyzn wzrosła z 1,4 do 2,3 [1]. Późniejszy przegląd systematyczny oraz metaanaliza wskazały, że wskaźnik zachorowalności u kobiet na SM wzrósł. Przyczyna tego nie jest znana. Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone na Krecie wskazuje, że wzrost występowania SM u kobiet od 1980 roku związany był z przemieszczeniem się ludności ze wsi do miasta. W związku z tym spekuluje się, że czynniki środowiskowe towarzyszące urbanizacji spowodowały rozwój SM [2].

Mediana oraz średni wiek zachorowania na SM wynosi odpowiednio 23,5 oraz 30 lat. U kobiet ten wiek jest o 5 lat wcześniejszy niż u mężczyzn. Postać SM nawracająco-ustępująca ma tendencję do ujawnia-

nia się wcześniej, średnio pomiędzy 25 a 29 rokiem życia. Postać ta może przekształcić się we wtórnie postępującą średnio w wieku 40-44 lat. Postać pierwotnie postępująca średnio ma swój początek w wieku 35-39 lat. Początek SM rzadko może wystąpić po 70 roku życia [3].

Przyczyna stwardnienia rozsianego nie jest znana. SM jest chorobą o wieloczynnikowej patogenezie, w której w sposób złożony spletają się czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe. Istotny element rozważań nad jej podłożem stanowią badania nad uwarunkowaniami genetycznymi choroby. Ciągłe także trwają prace nad potencjalnym istnieniem czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju choroby.

Przypuszcza się, że osoby z innymi autoimmunologicznymi chorobami są bardziej narażone na SM. Przykładem tego jest duże duńskie badanie, które wykazało, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 występuje większe ryzyko zachorowania na SM [4]. Kolejne

badanie kohortowe wykazało, że pacjenci z chorobą zapalną jelit są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby demielinizacyjne, w tym SM [5]. Kolejne badanie na dużej populacji sygnalizuje, że wpływ na rozwój SM może mieć miesiąc urodzenia. Osoby urodzone w maju znacznie częściej w późniejszym życiu zapadały na SM od osób urodzonych w listopadzie [6].

Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii oraz badanie przekrojowe przeprowadzone w Norwegii wykazały, że palenie może być bardzo istotnym czynnikiem, który zwiększa ryzyko zachorowania na SM [7].

Czynniki wpływające na występowanie SM na świecie

Porównywanie częstości występowania SM na świecie może być trudne ze względu na takie czynniki, jak: dobór kryteriów diagnostycznych, metody badań, czas, w którym te badania zostały przeprowadzone, różne obszary geograficzne, zmienność wielkości populacji, struktury wieku, pochodzenie etniczne, skład grup badanych. Istotnymi czynnikami mającymi wpływ na rzetelność badań są także: dostęp do opieki

medycznej, lokalna wiedza medyczna, liczba neurologów, dostępność nowych metod diagnostycznych, stopień świadomości społecznej na temat SM, zapal badaczy. Jednak, biorąc pod uwagę większość badań nad występowaniem SM, można wyciągnąć wnioski, które opisano poniżej.

Szerokość geograficzna

SM jest chorobą występującą nieregularnie na kuli ziemskiej. Faktem jest, że częstość występowania wzrasta wraz ze zwiększeniem się szerokości geograficznej, a obniża się przy zbliżaniu do równika. Liczba przypadków zachorowań na SM w głównych krajach regionu śródziemnomorskiego (Francja, Hiszpania, Włochy) wynosi ok. 60 chorych na 100 000 mieszkańców. W krajach północnoeuropejskich liczba zachorowań jest wyższa, tak np. w Wielkiej Brytanii sięga 100-112 na 100 000 mieszkańców, aż do 144 w Aberdeen w Szkocji, w Polsce – okolice Poznania – 50 na 100 000 mieszkańców. Jednocześnie założenia te nie spotykają potwierdzenia w Japonii, gdzie zapadalność na chorobę jest niska – 1,4/100 000 – a warunki geograficzne podobne do miejsc o dużym ryzyku [8].



Zróźnicowanie chorobowości z powodu SM na świecie

Źródło: Atlas Multiple Sclerosis Resources In The World, 2008.

Miejsce urodzenia, migracje

Ważną obserwacją w badaniach epidemiologicznych SM jest stwierdzenie istotnej roli miejsca urodzenia i czasu migracji. Co ciekawe, zależność występowania SM w poszczególnych szerokościach geograficznych istnieje tylko w okresie pierwszych 15 lat życia. Późniejsza zmiana strefy klimatycznej nie ma wpływu na ryzyko rozwoju SM [9]. Badania nad emigrantami, które zostały przeprowadzone w Izraelu i Afryce Południowej wykazały, że osoby emigrujące w wieku dojrzałym ze stref „wysokiego ryzyka” do stref „małego ryzyka” zachowują swoje zwiększone ryzyko zachorowania. Te osoby, które zmieniają miejsce zamieszkania przed tym wiekiem, podlegają ryzyku kraju, do którego się udali. Przeciwnie, osoby pochodzące z krajów „małego ryzyka” zachowują je udając się do krajów „wysokiego ryzyka”, a ich dzieci przyjmują ryzyko kraju, w którym się znalazły. Badania te oparte są na teorii, według której czynniki genetyczne mają zasadnicze znaczenie dla nabycia choroby, jednak jej wystąpienie wymaga jeszcze wystąpienia czynnika lub czynników towarzyszących przed wiekiem dojrzewania. W latach 80. XX wieku wprowadzono dokładniejsze kryteria i nowe techniki badań, które pozwoliły na bardziej precyzyjne porównania. Zdano sobie wtedy sprawę, że istnieje duża różnorodność w występowaniu SM w krajach leżących na tej samej szerokości geograficznej oraz na terenach poszczególnych regionów. Przeanalizujemy 44 stopień szerokości geograficznej północnej, gdzie we Francji (Akés) występuje 9 zachorowań na 100 000 mieszkańców, na Sardynii (Copparo) 31 przypadków i 122 przypadki w USA (Minnesota). Różnice te można wytłumaczyć pochodzeniem etnicznym badanej ludności, a nie czynnikami zewnętrznymi, np. w USA 25,7% chorych na SM jest pochodzenia skandynawskiego. W niektórych grupach etnicznych (Indianie w USA, Aborygeni w Australii, Maorysi z wysp Pacyfiku) nie zaobserwowano żadnego przypadku zachorowania na SM.

Ekspozycja na światło słoneczne, witamina D

Częstsze występowanie SM u osób żyjących poza strefą równikową zwraca uwagę na możliwość niedoboru witaminy D w zespole czynników wywołujących tę chorobę. Zwłaszcza, że witamina D jest ważnym związkiem chemicznym regulującym pracę odpowiedzi immunologicznej i budowę układu nerwowego. Zapotrzebowanie na nią wynosi około 5 µg dziennie; w diecie powinna znaleźć się 1/5 tej dawki, reszta natomiast jest syntetyzowana w organizmie pod wpływem promieni słonecznych. Wyjątek stanowią tereny Alaski oraz Grenlandii, czyli obszary o małym nasłonecznieniu, gdzie liczba zachorowań

jest niska. Jedną z hipotez tłumaczącą to zjawisko jest modyfikacja zachorowań związana ze stosowaną dietą zawierającą zwiększone spożycie ryb. Korelację między niedoborem witaminy D₃ a SM wykazały między innymi badania Nievesa prowadzone w 1994 r. Mierząc poziom 1,25(OH)2D₃ w surowicy krwi stwierdził u 23% kobiet brak witaminy D₃, a u 46% niedobór [10].

Populacje żyjące na północ lub południe od 40. równoleżnika, odpowiednio na półkuli północnej i południowej, są narażone na niedobór witaminy D i stanowią 15% ludności świata – i właśnie tam jest największe rozpowszechnienie SM. Na półkuli północnej, powyżej 40 równoleżnika leży w zasadzie cała Europa, Kanada, północna połowa USA, Rosja. Na półkuli południowej poniżej 40 równoleżnika leży Patagonia, gdzie jest najwyższy odsetek SM w populacji, Nowa Zelandia, Tasmania. Aż 85% ludności świata żyje bliżej równika, pomiędzy dwoma 40. równoleżnikami, gdzie jest zapewniona właściwa ilość światła słonecznego. Tam też stwierdza się niższą zachorowalność na SM.

Badania przeprowadzone w Kanadzie, które objęły grupę dzieci z pierwszym zespołem objawów SM (*clinical isolated syndrome* – CIS), stwierdziły u 100% obniżony poziom 25(OH)2D₃ w surowicy krwi. Przez minimum rok obserwacji podawano dzieciom witaminę D₃. U 16% doszło do rozwoju SM. Poziom tej witaminy w surowicy był niższy niż u dzieci, u których doszło do rozwoju pełnego obrazu choroby [6].

Choć światło słoneczne jest dla większości ludzi głównym źródłem witaminy D, to pochodzenie tej witaminy z diety lub suplementów może być znaczące – szczególnie w zimie i na dużych szerokościach geograficznych. W Norwegii przeprowadzono badanie ekologiczne, w którym zaobserwowano powiązanie witaminy D z ryzykiem zachorowania na SM. Stwierdzono, że w nadbrzeżnych wioskach znacznie rzadziej występowało SM. Związane to było ze spożywaną dużą ilością ryb, bogatym źródłem witaminy D, które są rekompensatą za niski poziom światła słonecznego podczas długo trwających zim [11].

Warunki geologiczne

Ważnymi czynnikami środowiskowym podejrzanymi o wzrost występowania SM są uwarunkowania geologiczne. Zawartość w glebie oraz w wodzie pitnej pierwiastków takich, jak: kobalt, molibden, bar, tlenek miedzi, chrom – może mieć wpływa na rozwój SM [12, 13]. Zanotowano większą liczbę zachorowań wśród osób mieszkających na terenach gliniastych w porównaniu z osobami zamieszkującymi tereny piaszczyste (Niemcy, Finlandia, Dania). Zanotowano również, że na terenach, gdzie występuje torf, ryzyko zachorowania na SM jest trzykrotnie większe (Irlandia).

dia, Szkocja, Polska – dorzecze Odry) [14, 15, 16]. Takiej zależności nie potwierdziły obserwacje przeprowadzone w Dani i Holandii [16]. Przypuszcza się, że związki metali ciężkich lub mieszaniny związków aromatycznych w torfie mogą z białkami organizmu tworzyć hapteny, które wywołują reakcje autoimmunologiczne. Podobnie mogą działać substancje aromatyczne, nitrofenole zawarte w wędzonym mięsie oraz w żywicach lasów iglastych [15]. Zwiększenie zachorowalności zaobserwowano na obszarach leśnych z przewagą drzew iglastych w Rosji, Finlandii, Norwegii, Niemczech i Polsce.

Zanieczyszczenie środowiska

Zanieczyszczenie środowiska naturalnego jest kolejnym czynnikiem, który może mieć wpływ na występowanie SM. W północnych Czechach wzrost współczynnika chorobowości wiązano z możliwym wpływem tworzącego się w czasie produkcji chemicznej SO_2 . Podobnie na południowo-zachodnich terenach byłego województwa szczecińskiego, gdzie o rozwój ogniska choroby podejrzewa się istniejący w Gorzowie Wielkopolskim ośrodek przemysłu chemicznego. Także w Szwajcarii, Norwegii oraz w Polsce – w Kostrzynie – wzrost ryzyka zachorowania na SM wiąże się z przemysłem papierniczym [14].

Jest jeszcze kilka innych czynników być może związanych z występowaniem SM, ale dowody, które miałyby to potwierdzić, są nieprzekonywujące. Mimo wszystko warto o nich wspomnieć.

Dieta i hormony

Wyniki badań ekologicznych oraz kliniczno-kontrolnych sugerują, że dieta zwierzęca, bogata w tłuszcze nasycone, a uboga w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, może zwiększać ryzyko zachorowania na SM. Jak wspomniano wcześniej, wyniki tych badań mogą być mylące – tak że należy podchodzić do nich z dużą ostrożnością. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia czy tłuszcze mogą wpływać na rozwój SM, czy też nie [17, 18].

Przypuszcza się, że na rozwój SM mogą mieć wpływ także hormony płciowe. Wysoki poziom estrogenu wydaje się, że zmienia odpowiedź z prozapalnego typu 1 dominującego w SM do niezapalnego typu 2. Ten efekt może wyjaśnić zmniejszenie liczby rzutów SM w czasie ciąży, gdy poziom estrogenu jest bardzo wysoki. Korzyści z wysokiego poziomu estrogenu wydają się jednak być przejściowe, ponieważ ani doustna antykoncepcja ani wiek pierwszego porodu nie są po-

wiązane z długoterminowym ryzykiem. W badaniach kohortowych ryzyko zachorowania na SM było mniejsze, jako rezultat zwiększonego poziomu estrogenu w organizmie [19-22].

Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane jest chorobą o nieznanym pochodzeniu. Częściej zapadają na nią kobiety niż mężczyźni, sporadycznie dotyka także dzieci oraz osoby po siedemdziesiątym roku życia. Liczba chorych na SM systematycznie rośnie. Okazało się, że na częstość występowania SM mają wpływ czynniki geograficzne. Rozprzestrzenienie geograficzne choroby wykazuje znaczne różnice. Częstość SM wzrasta wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, czyli wraz z oddalaniem się od równika na północ jak i na południe. W krajach leżących w okolicy równika – w Afryce, Ameryce Południowej i Azji – jest to choroba prawie nieznaną, natomiast w krajach oddalonych od równika – w Europie (w tym i w Polsce), w Ameryce Północnej – częstość tej choroby jest wielokrotnie większa.

Badania nad migrującymi społecznościami dostarczyły dowodów na wpływ czynników środowiskowych na rozwój SM. Imigrantów, którzy opuścili kraj ojczysty przed 15 rokiem życia, charakteryzuje prawie takie samo ryzyko, jak ludność miejscową. Wśród osób migrujących po 15 roku życia stwierdza się częstość występowania SM typową dla kraju ich pochodzenia.

Sugerowano także wpływ innych czynników prowokujących wystąpienie tej choroby. Za jeden z tych czynników można uznać występowanie witaminy D w organizmie. Osoby, które żyją na dużych szerokościach geograficznych i mają ograniczony dostęp do światła słonecznego, stąd też w ich organizmie nie ma wystarczającej ilości witaminy D, mają zwiększone ryzyko zachorowania na SM. W okolicach równika, gdzie jest duża ekspozycja na światło słoneczne, choroba ta prawie nie występuje.

Innymi, być może także ważnymi czynnikami prowokującymi SM, są warunki geologiczne, zanieczyszczenie środowiska, dieta, hormony, palenie papierosów. Niestety, dowody świadczące o tym fakcie nie zawsze są przekonujące. Aby ustalić jakie faktycznie są przyczyny SM, potrzebne są dalsze badania. Należy mieć nadzieję, że nowe informacje, które są dostarczane przez naukowców, udzielą nam odpowiedzi odnośnie patogenezy SM, a tym samym przyczynią się do wprowadzenia skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo / References

1. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008, 71:129.
2. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 2012, 78:1728.
3. Olek MJ. Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults. UpToDate.com Sep 2012, Topic 1689 Version 18.0.
4. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 2006, 63:1001.
5. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005, 129:819.
6. Hanwell HE, Vieth R, Bar-Or A, Sadovnick D, Arnold D, Banwell B. Serum 25-hydroxyvitamin D status as a determinant of MS outcome following an initial demyelinating event in children. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Study Group. *Multiple Sclerosis Clin Lab Res* 2008, 14(suppl 1).
7. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005, 128:1461.
8. Houzen H, Niino M, Kikuchi S, et al. The prevalence and clinical characteristic of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003, 211: 49-53.
9. Kozubski W, Liberski PP. Choroby układu nerwowego. PZWL, Warszawa 2004, 13: 380-381.
10. Nieves J, Cosman E, Herbert J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994, 44: 1687-1692.
11. Westlund K. Distribution and morality time trend of multiple sclerosis and some other disease in Norway. *Acta Neurol Scand* 1970, 46:455-483.
12. Irvine DG, Schiefer HB, Hader WJ. Geotoxicology of multiple sclerosis: The Henribourgh, Saskatchewan, eluster focus. I. The water. *Sci Tot Env* 1989, 84: 45-59.
13. Irvine DG, Schiefer HB, Hader WJ. Geotoxicology of multiple sclerosis: The Henribourgh, Saskatchewan, eluster focus. II. The soil. *Sci Tot Env* 1988, 77: 175-188.
14. Potemkowski A. Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Prz Epidemiol* 2001, 55: 331-341.
15. Ebers G. Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 2008, 7(3): 268-77.
16. Lauer K. Sociogeographic factors and multiple sclerosis. An Ecological Study in 6 European countries. *Neuroepidemiol* 1998, 7: 122-129.
17. Swank RL, Lerstad O, Strom A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway: Its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952, 246: 721-728.
18. Alter M, Yamoore M, Harshe M. Multiple sclerosis and nutrition. *Arch Neurol* 1974, 31: 267-272.
19. Whitacre CC, Reingold SC, O'Loony PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999, 283: 1277-1278.
20. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001, 2: 777-780.
21. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 1998, 339: 285-291.
22. Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, et al. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000, 55: 848-854.