

Wojciech Cendrowski

Received: 03.12.2013

Accepted: 10.12.2013

Published: 31.12.2013

Wzrastające występowanie stwardnienia rozsianego u kobiet ma związek z paleniem papierosów

Increasing occurrence of multiple sclerosis in women is linked with cigarette smoking

Samodzielna Lecznica Centrum w Warszawie

Adres do korespondencji: Doc. dr n. med. Wojciech Cendrowski, ul. Balladyny 1 D/6, 02-553 Warszawa, tel.: 22 845 28 61,

e-mail: piotr_cendrowski@netia.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wprowadzenie: Przyczyny wzrastającego występowania stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex*, SM) u kobiet nie są jasne, aczkolwiek brano pod uwagę zakażenie wirusem Epsteina-Barr i palenie papierosów. Przedstawione badanie dotyczy relacji między paleniem papierosów i rosnącą częstością SM u kobiet. **Metoda:** Wskaźnik K:M (WKM) wśród palaczy w ogólnej populacji skorelowano z WKM 10 272 (M – 4367, K – 5905) chorych z SM w Polsce zmarłych w latach 1982–2008. Badano również korelację między wskaźnikiem płci wśród palaczy w ogólnej populacji i wśród oczekiwanych chorych z SM, którzy palili papierosy i zmarli w ciągu 27 lat. Dane dotyczące zbiorowości z SM otrzymano z Głównego Urzędu Statystycznego, a informację o rozpowszechnieniu palenia papierosów w ogólnej populacji – z Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie. W badaniu zastosowano test Pearsona i test liniowej regresji. **Wyniki:** Roczny WKM 10 272 chorych zmarłych z SM w Polsce wzrósł z 1,12 do 1,37 (1982–2008); współczynnik korelacji z rokiem kalendarzowym był istotny: $r = 0,548, p < 0,01$. Stwierdzono znamienne korelację pomiędzy swoistym dla płci WKM wśród palących w ogólnej populacji i wskaźnikiem K:M w zbiorowości z SM w ciągu 27 lat: $r = 0,595, p = 0,003$. Silną korelację znaleziono między wskaźnikami K:M palaczy papierosów w ogólnej populacji i oczekiwanych chorych na SM, którzy palili papierosy: $r = 0,882, p = 0,01^{-7}$. Ustalono ścisłą zależność między wskaźnikami K:M w zbiorowości SM i w kohorcie oczekiwanych chorych z SM, którzy palili papierosy: $r = 0,809, p = 0,01^{-5}$. Obliczono korelację między wskaźnikiem K:M w kohorcie oczekiwanych chorych palących papierosy, którzy zmarli z SM, i kalendarzowym rokiem (1982–2008): $r = 0,794, p < 0,001$. Wyniki wskazują, że im większa była proporcja K do M palących papierosy w ogólnej populacji, tym liczniejszy był wskaźnik K do M w zbiorowości chorych zmarłych z SM. **Wnioski:** Wskaźnik K:M w SM obliczony według roku zgonu istotnie wzrósł w Polsce w ciągu trzech dekad. Rosnące występowanie SM u kobiet wykazało asocjację z proporcją K:M palących papierosy w ogólnej populacji. Wzrastające występowanie SM u kobiet przynajmniej w części wiązało się z paleniem papierosów.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, wskaźnik płci, palenie papierosów, zapobieganie

Summary

Introduction: Reasons of increasing multiple sclerosis (MS) occurrence in women are unclear, although infection with Epstein-Barr virus and smoking were taken into consideration. The current study investigates relation between smoking and increasing occurrence of MS in women. **Method:** The female to male ratio (FMR) in smokers of the general population was correlated to FMR in 10 272 (M – 4367, F – 5905) MS patients, who died in the years 1982–2008 in Poland. The ratio of F:M in expected MS patients, who smoked cigarettes and died over 27 years, was also correlated to FMR in smoking general population. Data concerning deceased MS assemblage was received from the Central Statistical Office and information on prevalence of smoking was obtained from the Centre of Oncology in Warsaw. Correlation test by Pearson and linear regression test were used in the study. **Results:** Annual FMR in 10 272 MS patients was growing in Poland from 1.12 to 1.37 over the years 1982–2008; correlation coefficient r with calendar year was 0.548, $p < 0.01$. Significant correlation was found between the gender-specific smoking ratio in the general population and the sex-specific ratio in MS assemblage during 27 years: $r = 0.595$, $p = 0.003$. Strong correlation was ascertained between the F:M ratio in smoking general population and expected smokers with MS, who died over 3 decades; $r = 0.882$, $p = 0.01$ ⁷. The result corresponded to close link between the F:M ratio in MS assemblage and in expected cohort of smokers with MS: $r = 0.809$, $p = 0.01$ ⁵. Noteworthy was significant correlation of FMR in expected MS smokers with calendar year (1982–2008): $r = 0.794$, $p < 0.001$. Results indicate that the higher was the F:M ratio in cigarette smoking general population, the more increased was the F:M ratio in MS assemblage. **Conclusions:** The F:M ratio in MS calculated according to year of death increased significantly over 3 decades in Poland. The increasing occurrence of MS in women showed association with F:M smoking proportion in the general population. Growing occurrence of MS in women was at least in part linked with cigarette smoking.

Key words: multiple sclerosis, gender ratio, smoking, prevention

WPROWADZENIE

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą o nieustalonej etiologii^(1,2). Przyjmuje się, że podstawowe znaczenie mają czynniki środowiskowe, nieprawidłowa immunoregulacja i genetycznie uwarunkowana predyspozycja^(3–7). Ryzyko choroby wiąże się z płcią, wiekiem, miejscem i miesiącem urodzenia, pochodzeniem etnicznym i migracją^(8–10). Zagrożenie chorobą jest większe u kobiet i rośnie w okresie pokwitania⁽⁸⁾. Ryzyko choroby jest wyższe po przebytej w późnym dzieciństwie zakaźnej mononukleozie (ZM) oraz u migrantek przenoszących się przed 21. rokiem życia z południowej Europy do Kanady^(9,11). Wyższe ryzyko zachorowania na SM miały również palące tytoń kobiety^(12,13). Wskaźnik kobiet do mężczyzn z SM (WKM) wyraźnie wzrastał z upływem czasu^(14–17). Sto lat temu choroba była częstsza wśród mężczyzn w USA, a od 1950 do 2007 roku WKM stale, chociaż nieregularnie, rósł do 3,2:1,0 w Europie, USA, Kanadzie i Australii^(14,16,18–20). W Polsce w latach 1969–2007 WKM w SM zwiększył się z 1,15 do 1,55⁽²¹⁾. Przyczyny długookresowego i postępującego wzrostu zachorowań kobiet na SM nie są w pełni jasne. Sformułowano ogólną hipotezę, według której wyższa higiena, zmiana stylu życia oraz poprawa stanu społeczno-ekonomicznego kobiet wpłynęły na większą zachorowalność^(5,22–24). Wyjaśnienie charakteru czynników zwiększających WKM w SM jest ważne z dwu powodów. Może ono otworzyć drogę do poszerzenia wiedzy w zakresie etiologii SM i do podjęcia próby zapobiegania chorobie.

Celem przeprowadzonego ekologicznego badania jest stwierdzenie, czy wieloletni wskaźnik K:M w SM korelował z genderowym wskaźnikiem regularnie palących papierosy w ogólnej populacji. Badanie dotyczy także relacji wskaźnika płci w kohorcie oczekiwanych palaczy papierosów zmarłych z SM do wskaźnika palących tytoń w ogólnej populacji.

MATERIAŁ I METODA

Badania nad wieloletnim wskaźnikiem liczby kobiet do mężczyzn z SM przeprowadzono w zbiorowości 10 272 zmarłych chorych (M – 4367, K – 5905). Wszyscy chorzy zmarli w latach 1982–2008 w Polsce. Do badań włączono osoby z rozpoznaniem SM według ICD obejmującym kody 345, G35. Dane o liczbie chorych, płci, rozpoznaniu choroby i roku zgonu otrzymano z Głównego Urzędu Statystycznego. Z ogólnej zbiorowości wyłączono z powodu niepełnych danych kohortę, która zmarła w latach 1983–1984, 1989, 2005–2006. Na podstawie danych demograficznych zbadano zależność pomiędzy wskaźnikami płci w ogólnej populacji palących tytoń i w zbiorowości SM w Polsce. Analogiczne badanie korelacji przeprowadzono pomiędzy genderowymi wskaźnikami płci palaczy w ogólnej populacji i w kohorcie oczekiwanych chorych na SM, którzy palili papierosy i zmarli w latach 1982–2008. Oczekiwaną liczbę palących papierosy kobiet i mężczyzn z SM obliczono, posługując się iloczynem rocznej liczby zmarłych chorych z SM danej płci i rocznym dostosowanym do płci współczynnikiem rozpowszechnienia palenia tytoniu w ogólnej populacji.

WKM wśród palaczy w ogólnej populacji ustalono na podstawie rocznych współczynników rozpowszechnienia nałogu palenia u obu płci. Włączono do pracy wyniki badań rozpowszechnienia palenia w próbach populacji Polski w wieku 15 lat i więcej. Wskaźnik płci w ogólnej zbiorowości SM ustalono na podstawie rocznych statystyk zgonów. Informację o współczynnikach rozpowszechnienia regularnego palenia papierosów w ogólnej populacji w wieku 15 lat i więcej w latach 1982–2004 otrzymano z Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii, a w latach 2007–2008 z Centrum Badania Opinii Społecznej w Warszawie. Długookresową zmianę WKM w SM zbadało testem regresji liniowej, w której zmienną zależną był wskaźnik płci, a zmienną niezależną kalendarzowy rok. Korelacje pomiędzy wskaźnikami płci wykonano testem Pearsona.

WYNIKI

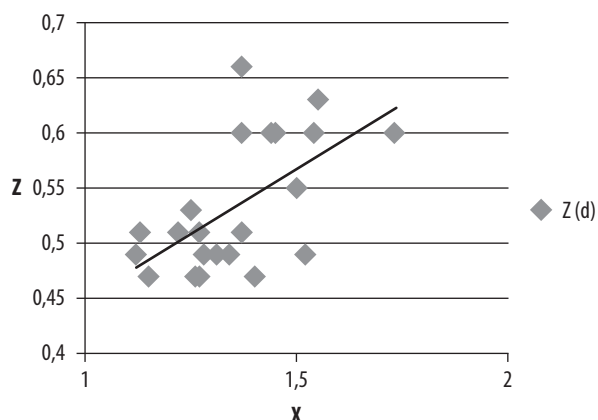
Ogólna zbiorowość chorych na SM zmarłych w latach 1982–2008 liczyła 10 272 osoby (M – 4367, K – 5905). Liczba kobiet była istotnie większa niż liczba mężczyzn; test *U* Manna-Whitneya: $p < 0,05$. Ogólny przeciętny wskaźnik kobiet do mężczyzn (WKM) obliczony wg roku

zgonu wyniósł 1,35 ($SD = 0,15$). Wskaźnik płci zmienił się w ciągu 27 lat. Tabela 1 przedstawia WKM w SM, który nieregularnie wzrastał od 1,12 w 1982 roku do 1,37 w 2008 roku. Tabela 1 zawiera także dane o wskaźniku genderowym w kohorcie oczekiwanych palących papierosy chorych zmarłych z SM i o wskaźniku płci palaczy w ogólnej populacji.

Długookresowy wskaźnik płci chorych na SM powiększył się o 22,3% w ciągu blisko trzech dekad. Analiza metodą regresji liniowej wykazała istotny wzrost występowania SM wśród kobiet. Stwierdzono korelację między rocznym wskaźnikiem K:M a rokiem kalendarzowym (1982–2008); współczynnik korelacji r wynosił 0,548, $p < 0,01$. Wyższą proporcję kobiet do mężczyzn z SM zanotowano zwłaszcza w latach 1993–1994 i 2000–2007. Wśród urodzonych przeważnie wcześniej i zmarłych w latach 1989–1992 WKM równał się 1,26, natomiast wśród urodzonych przeważnie później i zmarłych w latach 2000–2008 wskaźnik wynosił 1,51. Można przypuszczać, że działanie czynników środowiskowych zwiększających występowanie SM u kobiet wzmogło się po 1960 roku. Warto dodać, że w grupie 436 chorych, którzy zmarli w 2007 roku, proporcja kobiet do mężczyzn urodzonych wiosną w Polsce (87:47) była znacznie wyższa aniżeli

Rok	Roczna liczba chorych zmarłych z SM		Roczny wskaźnik kobiet do mężczyzn z SM	Roczny wskaźnik K:M wśród oczekiwanych chorych na SM palących papierosy	Roczny współczynnik rozpowszechnienia palenia papierosów na 100 mieszkańców w wieku 15 lat i więcej		Roczny wskaźnik K:M wśród palących papierosy w ogólnej populacji w wieku 15 lat i więcej
	Mężczyźni	Kobiety			Mężczyźni	Kobiety	
1982	243	273	1,12	0,55	65	32	0,49
1985	251	291	1,15	0,54	55	26	0,47
1986	238	304	1,27	0,60	55	26	0,47
1987	201	283	1,40	0,66	55	26	0,47
1988	232	293	1,26	0,59	55	26	0,47
1990	235	302	1,28	0,62	51	25	0,49
1991	235	309	1,31	0,64	51	25	0,49
1992	206	277	1,34	0,57	51	25	0,49
1993	190	289	1,52	0,74	51	25	0,49
1994	194	291	1,50	0,83	45	25	0,55
1995	200	275	1,37	0,70	45	23	0,51
1996	223	273	1,22	0,62	45	23	0,51
1997	168	190	1,13	0,57	45	23	0,51
1998	144	184	1,27	0,65	45	23	0,51
1999	204	256	1,25	0,67	43	23	0,53
2000	171	264	1,54	0,93	43	26	0,60
2001	186	271	1,45	0,88	43	26	0,60
2002	183	264	1,44	0,87	43	26	0,60
2003	156	270	1,73	0,87	43	26	0,60
2004	158	218	1,37	0,92	38	26	0,60
2007	171	265	1,55	0,93	40	24	0,63
2008	174	239	1,37	0,82	40	24	0,63
Średnia			1,35	0,71			0,53
Odchylenie standardowe (SD)			0,15	0,13			0,05

Tabela 1. Roczny wskaźnik K:M wśród chorych zmarłych ze stwardnieniem rozsianym oraz wśród palących papierosy w ogólnej populacji Polski w latach 1982–2008



Rys. 1. Wykres współzależności pomiędzy wskaźnikiem K:M wśród palących papierosy w ogólnej populacji Polski – zmienna Z (d) – i wskaźnikiem K:M w zbiorowości chorych zmarłych z SM – zmienna X. Analiza metodą liniowej regresji wykazała istotną asocjację; współczynnik korelacji $r(Z, X) = 0,595, p = 0,003$

proporcje urodzonych w innych porach roku (178:124); porównanie wskaźnika płci w dwóch sezonowych kohortach wykazało istotną różnicę: 1,85 vs 1,24 (dane publikowane gdzie indziej).

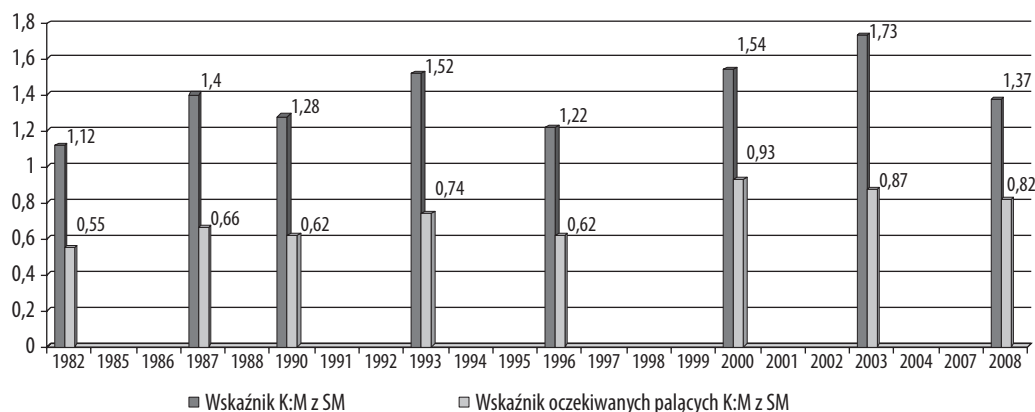
Głównym przedmiotem badania była hipotetyczna zależność między wieloletnim wskaźnikiem płci wśród regularnie palących papierosy w ogólnej populacji i długookresowym wskaźnikiem genderowym w zbiorowości 10 272 chorych zmarłych z SM w latach 1982–2008. WKM wśród palących papierosy w ogólnej populacji obliczony na podstawie dostosowanych do płci współczynników rozpowszechnienia palenia wyniósł średnio 0,53 ($SD = 0,03$), zakres 0,47–0,66. Średni WKM w badanej zbiorowości SM równał się 1,35 ($SD = 0,13$), zakres 1,12–1,73 (tabela 1). Korelacja między tymi wskaźnikami płci była statystycznie istotna; współczynnik korelacji wyniósł $r = 0,595, p = 0,003$. Zależność wskaźnika K:M wśród palących papierosy

w ogólnej populacji (zmienna Z) z WKM w zbiorowości SM (zmienna X) przedstawiono na rys. 1.

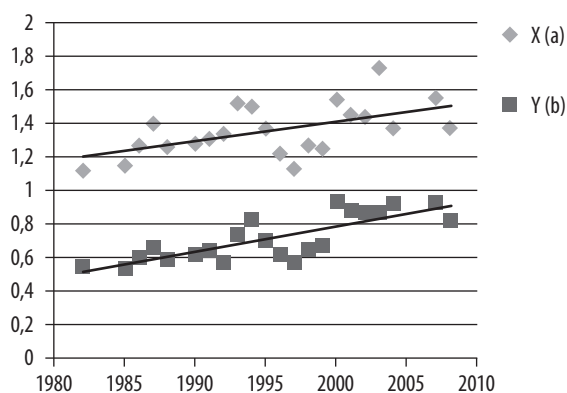
Wynik tego badania potwierdza hipotezę, że im wyższy był wskaźnik K:M wśród regularnie palących w ogólnej populacji w wieku 15 lat i więcej, tym większy był wskaźnik K:M w badanej zbiorowości chorych zmarłych z SM. Zbadano również zależność między WKM ogółu palaczy papierosów w kraju i analogicznym wskaźnikiem w kohorcie oczekiwanych chorych na SM, którzy palili papierosy i zmarli w latach 1982–2008 (tabela 1). Ustalono, że średni wskaźnik K:M w grupie oczekiwanych chorych na SM, która paliła papierosy, równał się 0,71 ($SD = 0,13$); zakres 0,54–0,93. Korelacja między tymi zmiennymi była wysoce statystycznie istotna; współczynnik korelacji osiągnął 0,882, $p = 0,01^7$. Przemawia to za tym, że wzrost liczby oczekiwanych kobiet z SM wiązał się z paleniem papierosów. Wzrost zachorowań kobiet na SM musi ponadto zależeć także od innych czynników. Z tym wynikiem korespondowała relacja między wskaźnikiem K:M w zbiorowości zarejestrowanych chorych zmarłych z SM i WKM w kohorcie oczekiwanych chorych na SM, którzy palili papierosy. Zwiększająca się proporcja K:M z SM bardzo silnie korelowała z rosnącą proporcją oczekiwanych kobiet do mężczyzn z SM palących papierosy. Stwierdzono, że zależność między tymi zmiennymi była wysoce istotna, ponieważ r równał się 0,809, $p = 0,01^5$ (rys. 2).

Dodatkowym argumentem przemawiającym za istnieniem związku palenia papierosów z częstszym występowaniem SM u kobiet jest wynik badania zależności tych długookresowych zmiennych z rokiem kalendarzowym (1982–2008). Stwierdzono, że zarówno wzrastający wskaźnik K:M w zbiorowości chorych zmarłych z SM, jak i rosnący wskaźnik K:M w kohorcie oczekiwanych chorych z SM palących papierosy wykazały istotną zależność z rokiem kalendarzowym (rys. 3).

Relacja obu rosnących wskaźników płci do roku kalendarzowego miała statystyczną znamienność: $r = 0,548, p < 0,01$ oraz $r = 0,794, p = 0,001$. Wzmacnia to



Rys. 2. Relacja wskaźnika K:M w zarejestrowanej kohorcie z SM do wskaźnika oczekiwanych K:M z SM, którzy palili papierosy. Zależność między tymi zmiennymi była istotna: $r = 0,809, p = 0,01^5$



Rys. 3. Graficzne przedstawienie relacji między rosnącym wskaźnikiem K:M w całej zbiorowości chorych zmarłych z SM – zmienna X (a) – lub w kohorcie oczekiwanych palaczy z SM – zmienna Y (b) – i kalendarzowym rokiem (1982–2008). Badanie metodą liniowej regresji wykazało w obu przypadkach istotną asocjację $r(\text{rok}, X) = 0,548$, $p < 0,01$ oraz $r(\text{rok}, Y) = 0,794$, $p < 0,001$

hipotezę, że jednym z czynników zwiększających występowanie SM u kobiet jest długotrwałe i regularne palenie papierosów.

OMÓWIENIE

Badanie rozszerzonej zbiorowości 18 703 chorych zmarłych z SM (M – 8454, K – 10 249) w Polsce w latach 1969–2007 wykazało istotny wzrost wskaźnika K:M z 1,10 do 1,47; $p < 0,0001$ ⁽²¹⁾. Podobny trend WKM stwierdzono w populacjach chorych na SM urodzonych w wyższej szerokości geograficznej, białej rasy, pochodzących z młodszej generacji i wykazujących remitujący przebieg choroby^(15,16,19,20,25). Wzrost wskaźnika K:M w Polsce wystąpił zwłaszcza wśród urodzonych po 1960 roku⁽¹⁶⁾. Nie wyjaśniono, czy nieproporcjonalnie rosnące występowanie SM u kobiet ma związek z wyższym wiekiem zachorowania pacjentek^(20,26). W Pomorskim WKM wzrósł z 1,24 do 1,78 (1960–1984), a średni wiek zachorowania kobiet na SM podwyższył się z 28,2 do 37,1 roku (1985–1992)⁽²⁶⁾. Wiek i płeć stanowią istotne czynniki ryzyka SM^(1,16,27). W grupie powyżej 12. roku życia WKM szybko wzrastał do 3:1⁽²⁷⁾. Większy WKM wiązał się z powikłaniem dziewcząt wykazujących początkowo niski poziom estrogenów⁽⁸⁾. Niższy poziom estrogenów wpływał niekorzystnie na immunoregulację⁽⁸⁾. Większa subpopulacja limfocytów Th17 wytwarzała prozapalne cytokiny⁽³⁾. U dziewcząt w wieku 12–19 lat dochodziło do częstszych zachorowań na SM aniżeli u chłopców również wskutek działania innych czynników. W porze zimowej, zwłaszcza w wyższych szerokościach geograficznych, występował niższy poziom krążącej 25-hydroksywitminy D, który korelował z wyższym ryzykiem SM⁽²⁸⁾. Nie stwierdzono natomiast, ażeby dziewczęta w wieku 12–19 lat

miały istotnie mniejszą ekspozycję na radiację słoneczną w porównaniu z męskimi rówieśnikami^(28,29). Prawdopodobny jest jednak związek między ryzykiem zachorowania kobiet na SM i ich coraz powszechniejszą pracą w zamkniętych pomieszczeniach połączoną z mniejszym wystawieniem na promieniowanie nadfioletowe B^(9,23). Ponadto kobiety częściej aniżeli mężczyźni stosowały kosmetyki ochraniające skórę przed promieniowaniem nadfioletowym B⁽³⁰⁾.

Czynnikiem, który może powodować wzrost zachorowań kobiet na SM, jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr. Dziewczęta w wieku 15–19 lat częściej niż chłopcy zapadały na zakaźną mononukleozę (ZM)^(31–33). Z kolei w kohorcie 83 dzieci 11 po zachorowaniu na SM było seronegatywnych względem wirusa Epsteina-Barr. Początek choroby neurologicznej wystąpił średnio w wieku 7 lat, a wskaźnik K:M był niski i równał się 1,2:1,0⁽³⁴⁾. Aż 72 dzieci (86%) z SM było seropozytywnych, średni wiek zachorowania wynosił 13 lat i wskaźnik K:M doszedł do 1,7:1,0⁽³⁴⁾. W amerykańskiej grupie 599 chorych z SM średni wiek zachorowania 42% badanych na ZM wyniósł 16 lat ($SD = 4,9$), a wskaźnik K:M równał się 1,82⁽³⁵⁾. Można przypuszczać, że zakażenie wirusem Epsteina-Barr dziewcząt w wieku około 16 lat było czynnikiem spustowym ich częstszego zachorowania na SM w późniejszym wieku. ZM po 15. roku życia mogło być związane z immunologiczną dysregulacją (wysoki wskaźnik Th17:Th1), osłabieniem tolerancji na autoantygeny i rozwojem SM^(3,5,11,36). Z metaanalizy, którą przeprowadzili Thacker i wsp.⁽³⁷⁾, wynika, że przebyta ZM wyraźnie zwiększała częstość występowania SM, zwłaszcza u kobiet, i przyczyniała się do wzrostu wskaźnika K:M od 1,9 (cztery badania kliniczno-kontrolne z lat 1989–1995) do 5,8 (cztery inne badania kliniczno-kontrolne z lat 1990–2007).

Nikotynizm zwiększał ryzyko SM u kobiet prawie dwukrotnie, ponieważ względne ryzyko (*relative risk*, RR) u palaczy w stosunku do niepalących wzrosło do 1,7⁽¹³⁾. Stwierdzono, że kobiety palące 15 lub więcej papierosów dziennie miały wyższe ryzyko SM aniżeli kobiety palące 1–14 papierosów na dzień: 1,8 vs 1,6⁽¹²⁾. Analizowano zagadnienie, czy istnieje istotna zależność między długookresowym wskaźnikiem płci palących papierosy w ogólnej populacji i analogicznym wskaźnikiem w zbiorowości SM. Rozpowszechnienie palenia papierosów wśród kobiet w Polsce w latach 1982–2008, według danych Centrum Onkologii i Centrum Badań Opinii Społecznej, utrzymywało się prawie na stałym poziomie: współczynnik wahał się od 32 do 24 na 100 mieszkanek. Z kolei u mężczyzn współczynnik ten obniżył się z 65 do 40 na 100 mieszkańców⁽³⁸⁾. W opisywanej pracy stwierdzono znamiennej korelację między WKM palących w ogólnej populacji i WKM w zbiorowości SM. Wskaźnik genderowy K:M chorych na SM, którzy zmarli w latach 2004–2008, był istotnie wyższy w zachodniej niż we wschodniej Polsce: 2,24 ($SD = 1,38$) vs 1,41 ($SD = 0,50$)⁽³⁹⁾. Można przypuszczać, że jednym

z czynników zwiększających zachorowania kobiet na SM w zachodniej Polsce było większe rozpowszechnienie palenia tytoniu. Należy podkreślić, że nikotynizm nie tylko może zwiększyć WKM w SM, lecz także w chorobach autoimmunizacyjnych⁽⁴⁰⁾. W kanadyjsko-duńskiej pracy ustalono, że wskaźnik kobiet do mężczyzn palących tytoń w ogólnej populacji w latach 1931–1980 znamienne korelował z analogicznym wskaźnikiem płci w SM; współczynniki korelacji były wysoce istotne w Kanadzie: $r = 0,94$, $p = 0,0001$ oraz w Danii: $r = 0,90$, $p = 0,0004$ ⁽⁴¹⁾. Dodatkowo analiza pozwoliła stwierdzić, że co najmniej 20% wzrostu WKM w SM było spowodowane regularnym paleniem papierosów w obu populacjach przez kobiety⁽⁴¹⁾. Badania dowiodły, że palenie papierosów zwiększało podatność na proces autoimmunizacyjny^(5,7,41). Palaczki po zachorowaniu na SM były bardziej zagrożone reumatoidalnym zapaleniem stawów, zapaleniem tęczówki i jelita grubego w porównaniu z ogólną zbiorowością chorych na SM⁽⁴⁰⁾. Udowodniono, że regularne palenie tytoniu wpływa niekorzystnie na czynnościową równowagę układu odpornościowego, działa neurotoksycznie i onkogenicie^(5,13).

Przyczyny wzrastającego występowania SM u kobiet są złożone i zróżnicowane. Znaczenie mają czynniki biologiczne (wiek, płeć, hormony płciowe), kliniczne (charakter przebiegu naturalnego choroby), epidemiologiczne (szerokość geograficzna, pora roku urodzenia, higiena środowiska) oraz migracja ze strefy niskiego do wysokiego ryzyka choroby^(8,14,16,17,27,42). Ważna jest także zmiana stylu życia kobiet. Polega on na powszechniejszej, bardziej zróżnicowanej pracy, na diecie zawierającej nadmiar kalorii, soli i tłuszczów zwierzęcych, na stresogennej, bardziej niezależnej egzystencji oraz na paleniu papierosów^(6,7,14,23,24,43). Nieproporcjonalny wzrost WKM w omawianej chorobie trwa dopiero od półwiecza, nie należy zatem wiązać go z czynnikami genetycznymi. Jest jednak faktem, że kobiety są częstszymi nosicielkami allelela HLA-DRB1*15, który zwiększa wrażliwość na SM⁽⁴⁴⁾. Względne ryzyko SM u nosicielek tego allelela wyniosło 1,94⁽⁴⁵⁾. Wzrastało ono do 2,84, jeśli nosicielki przeszły ZM⁽⁴⁵⁾. Biernie wdychanie dymu tytoniowego wskutek interakcji z dwoma genami *HLA* również wyraźnie zwiększało ryzyko SM⁽⁴⁶⁾. Jako jeden z dowodów genetycznie uwarunkowanej predyspozycji kobiet i ich dzieci do rozwoju omawianej choroby przytacza się tzw. efekt pochodzenia chorych dzieci z matczynej rodzicielstwa (*maternal parent-of-origin effect*). Polega on na tym, że chore na SM przyrodnie rodzeństwo częściej miało wspólną matkę aniżeli wspólnego ojca; RR kształtowało się jak 24 do 13⁽⁴⁷⁾. Z drugiej strony niski wskaźnik K:M wśród chorych na SM może wynikać z wpływu innych czynników. Chodzi o rzadsze nosicielstwo allelela HLA-DRB1*15, występowanie allelela HLA-A*02, urodzenie w niskich szerokościach geograficznych, zwłaszcza przed 1950 rokiem, przynależność do rasy negroidalnej oraz pierwotnie postępujący przebieg choroby^(5,9,16,20).

Wzrastające występowanie SM u kobiet zależy od chronologicznego wpływu czynników środowiskowych lub zintegrowanego działania środowiska z czynnikami genetycznymi^(6,29,44). Ryzyko SM może formować się już w okresie prenatalnym wskutek współdziałania promieniowania słonecznego i witaminy D ze zmianą funkcjonowania wrodzonego układu odpornościowego^(6,8,10). Zagrożenie zachorowaniem na SM kształtuje się wraz z reaktywnością adaptacyjnego układu odpornościowego na zakażenie wirusowe w późnym dzieciństwie i młodości^(6,36,41). Zdaniem Ortona i wsp.⁽⁹⁾ im młodszy wiek narażenia na czynniki środowiskowe, tym bardziej prawdopodobna wydaje się predykcja większego wzrostu wskaźnika K:M w SM. Zwiększenie wskaźnika K:M może wiązać się z niedostatecznym gestacyjnym usłonecznieniem matek i częstszym urodzeniem w porze wiosennej dziewczynki, które później zapadały na SM⁽¹⁰⁾. Od 11. roku życia pokwitanie u dziewcząt znacznie przyspieszało wzrost wskaźnika K:M⁽²⁷⁾. W wieku 15–19 lat częstsze zachorowanie dziewcząt na ZM podwyższało wielkość WKM w SM^(11,37). Po 17. roku życia istotnym czynnikiem przyczyniającym się do wzrostu WKM jest palenie papierosów⁽⁴¹⁾. W patogenezie choroby biorą udział związki chemiczne dymu tytoniowego⁽⁸⁾. Zwiększają one przepuszczalność bariery krew–mózg wskutek aktywacji metaloproteinazy 9, poszerzają odczyn zapalny w mózgu drogą aktywacji prozapalnych białek (białko C-reaktywne, interleukina IL-6) oraz przyczyniają się do większego uszkodzenia tkanki nerwowej przez wzrost NO i innych wolnych rodników⁽⁷⁾. Jeżeli wzrost występowania SM u kobiet wiąże się z kilkoma czynnikami, to również zapobieganie chorobie powinno być wielokierunkowe. Można założyć, że intensywne usłonecznienie ciężarnych matek i młodych kobiet, zwłaszcza podczas urlopów zimą w górach, oraz codzienne przyjmowanie 1000 j.m. witaminy D₃ ma zapobiegawcze znaczenie. Istotna wydaje się także możliwość kontaktu z rówieśnikami w żłobku i przedszkolu, wskutek czego częściej dochodzi do wczesnego, podklinicznego zakażenia wirusem Epsteina-Barr. Zapobiegawczo działa również eliminacja palenia papierosów i biernego wdychania dymu tytoniowego zarówno w dzieciństwie, jak i w późniejszym wieku. Opisane postępowanie przynajmniej częściowo obniża ryzyko choroby i ogranicza wzrost wskaźnika K:M w SM^(10,38,41,48,49).

WNIOSKI

Proporcja kobiet do mężczyzn zmarłych ze stwardnieniem rozsianym wzrosła istotnie w Polsce w latach 1982–2008. Rosnące występowanie stwardnienia rozsianego u kobiet wykazało znamienne korelację ze wskaźnikiem kobiet do mężczyzn regularnie palących tytoń w ogólnej populacji. Wzrastające występowanie stwardnienia rozsianego u kobiet wykazało asocjacje ze wskaźnikami oczekiwanych palących kobiet do mężczyzn cierpiących na tę chorobę.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Acheson E.D.: The epidemiology of multiple sclerosis. W: Matthews W.B., Acheson E.D., Batchelor J.R., Weller R.O. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1985.
2. Leibowitz U., Antonovsky A., Medalie J.M. i wsp.: Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1966; 29: 60–68.
3. Brucklacher-Waldert V., Stuermer K., Kolster M. i wsp.: Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 3329–3341.
4. Hunter S., Hafler D.A.: Ubiquitous pathogens: links between infection and autoimmunity in MS? *Neurology* 2000; 55: 164–165.
5. Ascherio A., Munger K.: Epidemiology of multiple sclerosis: environmental factors. W: Lucchinetti C., Hohlfeld R. (red.): *Multiple sclerosis*. Wyd. 3, Saunders Elsevier, Philadelphia 2010.
6. Handel A., Giovannoni G., Ebers G.C., Ramagopalan S.V.: Environmental factors and their timing in adult onset multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 156–166.
7. Lauer K.: Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 421–440.
8. Ascherio A., Munger K.L.: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Part II: Noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 288–299, 504–513.
9. Orton S.M., Ramagopalan S.V., Brocklebank D. i wsp.: Effect of immigration on multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 31–36.
10. Cendrowski W.: Gestational insolation and risk of multiple sclerosis in offspring. W druku.
11. Martyn C.N., Cruddas M., Compston D.A.: Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 167–168.
12. Villard-Mackintosh L., Vessey M.P.: Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993; 47: 161–168.
13. Riise T., Nortvedt M.W., Ascherio A.: Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122–1124.
14. Orton S.M., Herrera B.M., Yee I.M. i wsp.; Canadian Collaborative Study Group: Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 932–936.
15. Cutter G., Yadavalli R., Marrie R.A. i wsp.: Changes in the sex ratio over time in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 supl. 1: A162.
16. Alonso A., Hernán M.A.: Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129–135.
17. Koch-Henriksen N., Sørensen P.S.: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 520–532.
18. Wechsler I.S.: Statistics of multiple sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1922; 8: 59–75.
19. Barnett M.H., Williams D.B., Day S. i wsp.: Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J. Neurol. Sci.* 2003; 213: 1–6.
20. Debouverie M., Vukusic S., Rittleng C. i wsp.: Changes of demographic data over time in multiple sclerosis. Part I and II. *Mult. Scler.* 2008; 14 supl. 1: S63.
21. Cendrowski W.: The changing female-to-male sex ratio in multiple sclerosis: implications for aetiology of the disease. *Mult. Scler.* 2010; 16 supl. 10: S95.
22. Hammond S., McLeod J., Macaskill P., English D.R.: Multiple sclerosis in Australia: socioeconomic factors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61: 311–313.
23. Westberg M., Feychting M., Jonsson F. i wsp.: Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis. *Am. J. Ind. Med.* 2009; 52: 353–357.
24. Marrie R.A.: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 709–718.
25. Kröki O., Bloigu R., Reunanen M., Remes A.M.: Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult. Scler.* 2011; 17: 133–138.
26. Potemkowski A., Walczak A., Nocoń D. i wsp.: Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Szczecin region, north-western part of Poland (1960–1992). W: Firnhaber W., Lauer K. (red.): *Multiple Sclerosis in Europe*. Leuchtturm-Verlag, Alsbach 1994: 249–254.
27. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. i wsp.: Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult. Scler.* 1997; 3: 43–46.
28. Kragt J., van Amerongen B., Killestein J. i wsp.: Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult. Scler.* 2009; 15: 9–15.
29. Islam T., Gauderman W.J., Cozen W., Mack T.M.: Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69: 381–388.
30. Matsuoka L.Y., Wortsman J., Hanifan N., Holick M.F.: Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch. Dermatol.* 1988; 124: 1802–1804.
31. Ström J.: Infectious mononucleosis – is the incidence increasing? *Acta Med. Scand.* 1960; 168: 35–39.
32. Henke C.E., Kurland L.T., Elveback L.R.: Infectious mononucleosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1969. *Am. J. Epidemiol.* 1973; 98: 483–490.
33. Janeczko J.: Mononukleozą zakaźną. *Przegl. Epidemiol.* 2001; 55: 421–431.
34. Ahorro J.M., Magalhaes S., Tellier R. i wsp.: Comparison of clinical manifestations in EBV-positive and EBV-negative pediatric MS patients. *Mult. Scler.* 2009; 15 supl. 2: S85.
35. Cofield S., Cutter G., Conwit R. i wsp.: Race, ethnicity, country of origin and infections in CombiRx. *Mult. Scler.* 2008; 14 supl. 1: S62.
36. Bach J.F.: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 911–920.
37. Thacker E.L., Mirzaei F., Ascherio A.: Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 499–503.
38. Cendrowski W.: Zmniejszenie umieralności na stwardnienie rozsiane ma związek z niższym rozpowszechnieniem palenia papierosów wśród mężczyzn w Polsce. *Aktualn. Neurol.* 2012; 12: 149–153.
39. Cendrowski W.: Relation of regional mortality and female-to-male ratio in multiple sclerosis to the past long-term meteorological factors in Poland. *Aktualn. Neurol.* 2011; 11: 257–264.
40. Marrie R.A., Horwitz R.I., Cutter G. i wsp.: Smokers with multiple sclerosis are more likely to report comorbid autoimmune diseases. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 85–90.
41. Palacios N., Alonso A., Brønnum-Hansen H., Ascherio A.: Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann. Epidemiol.* 2011; 21: 536–542.
42. Hernán M.A., Zhang S.M., Lipworth L. i wsp.: Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001; 12: 301–306.
43. Farez M., Quintana F.J., Correale J.: Sodium intake is associated with increased activity in multiple sclerosis. Platform presentation. 29th Congress of the ECTRIMS. Kopenhaga, 3 października 2013 r.
44. Hensiek A.E., Sawcer S.J., Feakes R. i wsp.: HLA-DR15 is associated with female sex and young age at diagnosis in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 184–187.

45. De Jager P.L., Simon K.C., Munger K.L. i wsp.: Integrating risk factors. HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 1113–1118.
46. Hedström A.K., Bomfim I., Barcellos L.F. i wsp.: Interaction between passive smoking and two HLA genes with regard to multiple sclerosis risk. 29th Congress of theECTRIMS. Kopenhaga, 3 października 2013 r., poster 314.
47. Ascherio A., Munger K.L., Lünemann J.D.: The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8: 602–612.
48. Cendrowski W.: December insolation and ultraviolet B radiation are associated with multiple sclerosis mortality in Poland. *Aktualn. Neurol.* 2013; 13: 130–135.
49. Ebers G.C., Sadovnick A.D., Dyment D.A. i wsp.: Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1773–1774.