

Relacja regionalnej śmiertelności oraz wskaźnika płci w stwardnieniu rozsianym do przeszłych długookresowych czynników meteorologicznych w Polsce

Relation of regional mortality and female-to-male ratio in multiple sclerosis to the past long-term meteorological factors in Poland

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: Regionalne przeciętne surowe współczynniki śmiertelności (SWS) i wskaźniki liczby kobiet do mężczyzn (WKM) w stwardnieniu rozsianym (SR) mogą korelować z przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi (CM) w Polsce. **Cel:** Analiza asocjacji pomiędzy regionalnymi SWS oraz WKM w SR i przeszłymi długookresowymi CM. **Metoda:** Badania oparto na świadectwach zgonu 2172 chorych ze SR (M – 878, K – 1294) w latach 2004-2008. Dane demograficzne uzyskano z GUS, a dane meteorologiczne z lat 1931-1970 z IMiGW. Badania korelacji SWS i dostosowanych do płci WS (DWS) oraz WKM z CM przeprowadzono testem rzędów Spearmana. **Wyniki:** Wyższy SWS w północno-wschodniej Polsce wyniósł 1,45/100 000 populacji. Towarzyszyło mu minimalne usłonecznienie (U) w grudniu (16 h) oraz najniższa temperatura powietrza (TP) w styczniu (-5,6°C). SWS w Polsce wykazał istotną, odwróconą korelację ze średnim minimalnym U w grudniu ($r=-0,518$; $p=0,044$), średnią roczną lub styczniową TP ($r=-0,539$; $p=0,03$; $r=-0,611$, $p=0,01$). SWS nie korelował z rocznym U, stopniem zachmurzenia, roczną liczbą mroźnych dni ani z sumą opadów. DWS u mężczyzn i u kobiet nie wykazały asocjacji z CM. Wyższy WKM (2,72) wystąpił w północno-zachodniej Polsce z najcieplejszą TP w styczniu (-1,4°) i niską roczną liczbą mroźnych dni (65). Średni FTMR (1,55) korelował z roczną lub styczniową TP ($r=+0,638$; $p=0,01$; $r=+0,726$; $p=0,004$). **Wnioski:** CMR w SR wykazał w Polsce odwróconą korelację z przeszłym U i roczną lub minimalną TP w styczniu. Przesze U i TP mogły wpłynąć na poziom witaminy D₃, immunosupresyjne cytokiny, immunologiczną dysregulację i wyższą śmiertelność zwłaszcza w północno-wschodniej Polsce. Większy WKM korelował z roczną lub styczniową TP i z liczbą mroźnych dni w ciągu roku. TP mogła sprzyjać, szczególnie wśród kobiet, zakażeniom układu oddechowego.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, współczynniki śmiertelności, wskaźnik liczby kobiet do mężczyzn, czynniki meteorologiczne, Polska, regiony Polski

Summary

Background: Regional average crude or sex-adjusted mortality rates (CMR, S-AMR) and female-to-male ratio (FTMR) in multiple sclerosis (MS) may correlate to the past long-term meteorological factors (MF) in Poland. **Objective:** To analyse association between regional MR or FTMR in MS and the past long-term MF. **Method:** The study was based on death certificates of 2172 MS patients (M – 878, F – 1294) who died in Poland in the years 2004-2008. Demographic data were derived from the General Registry Office and meteorological data (1931-1970) from the Meteorological Institute. Correlational investigation was carried out using Spearman's rank test. **Results:** Higher CMR in northeastern Poland was 1.45/100 000 individuals and accompanied by minimal solar insolation (SI) in December (16 h) and the lowest air temperature (AT) in January (-5.6°C). CMR was inversely correlated to mean minimal SI in December ($r=-0.518$; $p=0.04$),

mean annual or January AT ($r=-0.539$; $p=0.03$; $r=-0.611$; $p=0.01$). CMR was not correlated to annual SI, degree of cloudiness, the annual number of frosty days or sum of precipitation. S-AMR in M and in F were not associated with MF. Higher FTMR (2.72) occurred in northwestern Poland with warmest AT in January (-1.4°C) and the low number of frosty days (65). Mean FTMR (1.55) correlated to annual or January AT ($r=+0.638$; $p=0.01$; $r=+0.726$; $p=0.004$). **Conclusions:** CMR in MS was inversely correlated in Poland to the past SI and annual or minimal AT in January. The past SI and AT might influence vitamin D₃ level, immunosuppressive cytokines, immune dysregulation and higher mortality especially in northeastern Poland. Greater FTMR in MS correlated to annual or January AT and the annual number of frosty days. AT might facilitate particularly in women more frequent respiratory tract infections.

Key words: multiple sclerosis, mortality rates, female-to-male ratio, meteorological factors, Poland, provinces of Poland

WPROWADZENIE

Choć stwardnienie rozsiane (SR) jest chorobą o nieznannej etiologii, rozważa się jej autoimmunizacyjne podłoże⁽¹⁾. Na uwagę zasługuje hipoteza zakładająca, że autoimmunizacja w SR wynika z interakcji czynników środowiskowych, zaburzonej regulacji immunologicznej i wrażliwości genetycznej^(2,3). Z etiologią choroby wiążą się wirus Epsteina-Barra, ludzki wirus opryszczki typu 6. i endogeny retrovirus⁽³⁾. Rozerwana immunologiczna regulacja wskutek niedostatku komórek regulujących CD25⁺T, nierównowaga wskaźnika T_H1/T_H2 i aktywacja komórek pomocniczych T17, B, T CD4⁺, T CD8⁺ przyczyniają się do patogenyzy choroby⁽¹⁾. Wrażliwość na SR zależy także od alleli HLA DRB1*15, HLA A2 i w mniejszym stopniu od genów nie-HLA⁽³⁾. Wśród fizykochemicznych czynników ryzyka znaczące miejsce zajmują wszechobecne zmienne meteorologiczne. Ważnym czynnikiem klimatycznym jest promieniowane słoneczne zawierające krótkofalowe, nadfioletowe promienie B (UVB)^(2,3). Zmniejszone promieniowanie UVB powoduje niższą syntezę witaminy D₃ w skórze i jej niedostateczny poziom krążeniowy⁽³⁾. Słaba aktywacja receptora witaminy D₃ w komórkach immunologicznych nie hamuje produkcji komórek pomocniczych T_H1, syntezy prozapalnych cytokin (IFN- γ , IL-2, IL-12) i nie pobudza występowania oraz funkcji regulujących komórek T⁽³⁾. Słoneczna radiacja (U) interferuje z takimi geograficznymi albo atmosferycznymi czynnikami ryzyka choroby, jak: szerokość, wysokość nad poziomem morza, zachmurzenie, warstwa ozonu lub opady^(4,5). Dodatkowo temperatura powietrza (TP) i wilgotność wpływają na ludzki organizm lub na przekazywanie wirusowych zakażeń⁽⁴⁾. Spadki TP mogą być niebezpiecznym wyzwaniem dla wewnętrznej regulacji ciepłoty ciała⁽⁴⁾. Panuje także powszechna zgodność, że spośród czynników środowiskowych także poziom sanitarny i status społeczno-ekonomiczny korelują z chorobowością i śmiertelnością na SR⁽⁴⁾.

Badanie regionalnej śmiertelności i wojewódzkich wskaźników liczby kobiet do mężczyzn (WKM) w SR wykazało niejednolite rozmieszczenie choroby w Polsce⁽⁶⁾. Przyczyna niejednakowego występowania współczynników śmiertelności (WŚ) i wskaźnika płci nie jest jasna i pożądane byłoby skorelowanie tych zmiennych epidemiologicznych z przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi (CM). Badania korelacyjne mogą dowieść, że śmiertelność lub wskaźnik płci wykazują asocjacje

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is the disease of unknown aetiology, although autoimmune background is taken into consideration⁽¹⁾. A plausible hypothesis is that autoimmunity in MS results from interaction of environmental factors, dysregulated function of immune system and genetic susceptibility^(2,3). Epstein-Barr virus, human herpesvirus type 6 and human endogenous retrovirus have been implicated in aetiology of the disease⁽³⁾. Disruption of immunoregulation through deficiency of CD25⁺ T regulatory cells, imbalance of T_H1/T_H2 ratio and activation of T helper 17 cells, B cells, CD4⁺, CD8⁺ T cells contributed to disease pathogenesis⁽¹⁾. The susceptibility to MS was also influenced by HLA DRB1*15, HLA A2 alleles and to lesser extent by non-HLA genes⁽³⁾. Among physicochemical risk factors considerable position have ubiquitous meteorological variables. Important climatic factor is solar insolation, including shortwave ultraviolet B (UVB) radiation^(2,3). Shorter UVB radiation results in lower skin synthesis and insufficient circulating level of vitamin D₃⁽³⁾. Weak activation of vitamin D₃ receptor on immune cells does not inhibit the production of helper T_H1 cells, synthesis of pro-inflammatory cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-12) and does not enhance the presence and function of T regulatory cells⁽³⁾. Solar insolation (SI) interferes with such geographic or atmospheric risk factors as latitude, altitude, cloudiness, ozone layer or precipitation^(4,5). In addition, air temperature (AT) and humidity can influence on body itself or on transmission of viral infections⁽⁴⁾. Falls in air temperature can be dangerous challenge for body internal thermoregulation⁽⁴⁾. There is general consensus that among environmental factors also sanitary level and socioeconomic status are correlated to MS prevalence and mortality⁽⁴⁾.

The study on regional mortality and provincial female-to-male ratio (FTMR) in MS has shown not uniform distribution of the disease in Poland⁽⁶⁾. The cause of uneven occurrence of death rates and the sex ratio is not clear and it is desirable to correlate these epidemiological variables to the past long-term meteorological factors (MF). The correlational investigation may prove that mortality or FTMR is associated with selected MF. There are accumulating data that insufficient SI, low vitamin D₃ level, infancy without breast-feeding and passed in quasi-sterile conditions, late childhood infections, consumption of animal fats or smoked meats, air pollution and parental

z wybranymi CM. Gromadzone dane, takie jak: niedostateczna U, niski poziom witaminy D₃, brak karmienia piersią niemowląt spędzających czas w quasi-sterylnym otoczeniu, wirusowe zakażenia w późnym dzieciństwie, spożywanie tłuszczów zwierzęcych albo wędzonego mięsa, zanieczyszczenie powietrza i palenie tytoniu przez rodziców, wskazują na wzrost ryzyka SR^(2,7-10). W tym kontekście zasadne wydaje się przeprowadzenie badań korelacji między śmiertelnością lub wskaźnikiem płci w SR i wybranymi CM.

MATERIAŁ I METODA

Charakterystykę demograficzną 2172 pacjentów (878 mężczyzn i 1294 kobiet), którzy zmarli w Polsce w latach 2004-2008, uzyskano z GUS w Warszawie. Dane ze świadectw zgonu zawierały rok śmierci, wiek w chwili zgonu, płeć, rozpoznanie i nazwę województwa, w którym nastąpił zgon. Nie uzyskano informacji o miejscu urodzenia chorych, lecz prawdopodobnie wszyscy zmarli urodzili się powyżej równoleżnika 49°N. Rok 1951 wyznaczono jako przeciętny rok urodzenia dużej grupy zmarłych na SR. Choć indywidualni pacjenci byli długo wystawieni na światło słoneczne i inne CM w dzieciństwie i młodości, jest całkiem prawdopodobne, że większość z nich uległa atmosferycznym wpływom podczas „okna ekspozycji” w latach 1957-1966. Ażeby wykazać asocjację między surowymi lub dostosowanymi do płci współczynnikami śmiertelności (SWŚ, DWŚ) lub WKM w SR i CM, wykonano blisko 50 korelacji. Dane o ogólnych lub regionalnych współczynnikach (SWŚ, DWŚ) i lokalnych WKM uzyskano z innej pracy epidemiologicznej⁽⁶⁾. Współczynniki śmiertelności i wskaźniki płci z lat 2004-2008 skorelowano z przeszłymi długookresowymi regionalnymi CM z lat 1931-1969, 1960-1969, 1965-1970. Dane meteorologiczne zostały zarejestrowane na podstawie rocznych lub miesięcznych obserwacji w każdym z 16 województw. Informację o CM otrzymano z IMiGW w Warszawie. Następujące dane o CM zastosowano w badaniach korelacyjnych: roczne lub miesięczne usłonecznienie (U) mierzone w godzinach, średni roczny stopień zachmurzenia zarejestrowany w skali 1-10 stopni, średnia roczna lub miesięczna temperatura powietrza (TP) w stopniach Celsjusza, liczba dni mroźnych lub z przymrozkiem na rok (cechujących się pokrywą śnieżną powyżej 1 cm) i roczna suma lokalnych opadów w milimetrach. Korelacje między ogólnymi albo regionalnymi SWŚ, DWŚ oraz WKM w SR i meteorologicznymi zmiennymi wykonano testem rang Spearmana.

WYNIKI

W ogólnonarodowym badaniu opartym na świadectwach zgonu przeciętne surowe współczynniki śmiertelności na SR (SWŚ) w latach 2004-2008 wyniosły 1,11 (OS 0,14). SWŚ był istotnie wyższy w północnej aniżeli w południowej Polsce: 1,18 (OS 0,29) vs 1,03 (OS 0,19); test Studenta: $p=0,016$. W północno-wschodnim regionie Polski (Podlaskie) SWŚ był wyższy (1,45/100 000/1 rok) niż w południowo-zachodnim (województwo dolnośląskie) (0,95/100 000 populacji). Wynik ten pozostawał w zgodności z dostosowanym do płci współczynnikiem

smoking at children's homes increase MS risk^(2,7-10). In this context it is worthwhile to study correlations between MS mortality or FTMR and selected MF.

MATERIAL AND METHOD

Demographic characteristics of 2172 people (878 men, 1294 women) who died in Poland in the years 2004-2008 was derived from the Central Registry Office in Warsaw. Data from the death certificates included the year of death, age at death, gender, diagnosis and voivodship at which the end of life has taken place. No detailed information about birthplace was obtained, but probably almost all MS people were born above the latitude 49°N. The year 1951 was estimated as average year of birth for large cohort of deceased MS people. The exposure of MS individuals to sunlight and other MF during childhood and adolescence processed over long time. However, it is quite likely that most of them underwent atmospheric influences during "exposure window" in the years 1957-1966. In order to establish an association between crude or sex-adjusted mortality rates (CMR, S-AMR) as well as between female-to-male ratio in MS and MF nearly fifty correlations were carried out. Data on overall and regional, average, annual CMR, S-AMR and FTMR in MS was obtained from another epidemiological study⁽⁶⁾. Death rates and FTMR from the years 2004-2008 were correlated to the past long-term regional MF from the years 1931-1960, 1960-1969, 1965-1970. Meteorological data were recorded on a basis of annual or monthly observations in each of 16 voivodships. The information on MF was received from the Institute of Meteorology in Warsaw. Following data were used for correlations: annual or monthly solar insolation (SI) measured in hours, annual mean degree of overcast sky (cloudiness) recorded on a scale 1-10 degrees, mean annual or monthly air temperature in °C (AT), the number of frosty or near-frosty days per year (showing snow cover above 1 cm) and annual sum of local precipitation in mm. Correlations between overall or regional CMR, S-AMR, FTMR in MS and meteorological variables were carried out using Spearman's rank test.

RESULTS

In a nationwide study based on death certificates average crude MS mortality rate (CMR) in the years 2004-2008 was 1.11 (SD 0.14). CMR was evidently higher in northern than in southern Poland: 1.18 (SD 0.29) vs. 1.03 (SD 0.19); Student test: $p=0.016$. In northeastern province Podlaskie CMR was higher (1.45/100 000 individuals), whereas in southwestern voivodship Dolnośląskie the rate was lower (0.95/100 000 population). This was in accordance with male-adjusted rate which was higher in northeastern region (1.43) and lower in southwestern region (0.69). Contrary to that female-adjusted rate was elevated in Zachodniopomorskie (1.80) and lowered in Lubelskie (0.99). In the remaining 14 voivodships CMR showed intermediate values (0.98-1.29) (table 1). Relation of regional CMR, S-AMR in M and S-AMR in F in MS to the

śmiertelności (DWS) u mężczyzn (M), który był wyższy w regionie północno-wschodnim (1,43) i niższy w południowo-zachodnim (0,69). W przeciwieństwie do tego DWS u kobiet (K) był podwyższony w Zachodniopomorskiem (1,80) i obniżony w Lubelskiem (0,99). W pozostałych 14 województwach odnotowano pośrednie wartości SWS (0,98-1,29) (tabela 1). Relację regionalnych SWS, DWS u M i DWS u K w SR do przeszłego rocznego lub miesięcznego usłonecznienia, średniej TP i innych zmiennych meteorologicznych badano testem rang Spearmana. Dane te przedstawia tabela 1.

Wyższemu SWS w północno-wschodniej Polsce (1,45) towarzyszyły: najkrótsza radiacja słoneczna w grudniu (16 h), minimalna TP w styczniu (-5,6°C) i największa liczba mroźnych dni w roku (119). Niższemu SWS w południowo-zachodniej Polsce (0,95) towarzyszyły: względnie dłuższe U w grudniu (29 h), wyższa TP w styczniu (-2,0°C) i najniższa liczba mroźnych dni w ciągu roku (64). Ogólnie średni SWS wykazał odwróconą

past annual or monthly solar insolation, mean air temperature and other meteorological variables was investigated by means of Spearman's rank test. The data presents table 1.

Higher CMR in northeastern Poland (1.45) was accompanied by shortest solar insolation (SI) in December (16 h), minimal air temperature (AT) in January (-5.6°C) and the greatest number of frosty days per year (119). Lower CMR in southwestern Poland (0.95) was accompanied by relatively longer solar insolation in December (29 h), higher AT in January (-2.0°C) and the lowest number of frosty days per year (64). Generally mean CMR was inversely correlated to the past mean SI ($r=-0.518$; $p=0.044$), mean annual or monthly minimal AT ($r=-0.539$; $p=0.036$ or $r=-0.611$; $p=0.017$) (table 2). These findings infer that higher CMR for MS in all provinces was associated with insufficient solar radiation in December and lower winter AT. There was no significant correlation between CMR and the past annual SI, degree of cloudiness, the number of frosty

Województwo Province (voivodeship)	Surowy współczynnik (2004-2008) Crude rate (2004-2008)	Dostosowany do płci współczynnik (2004-2008) Sex-adjusted rate (2004-2008)		Wskaźnik kobiet do mężczyzn (2004-2008) Female-to-male ratio (2004-2008)	Roczne zmienne meteorologiczne Annual meteorological variables					Miesięczne zmienne meteorologiczne Monthly meteorological variables	
		M Men	K Women		Promieniowanie słoneczne w h (1960-1969) Solar insolation in h (1960-1969)	Średnie zachmurzenie nieba w stopniach (1931-1960) Mean cloudiness of sky in degrees (1931-1960)	Średnia temperatura w °C (1931-1960) Mean air temperature in °C (1931-1960)	Liczba mroźnych dni na rok (1960/1961-1969/1970) The number of frosty days (1960/1961-1969/1970)	Suma opadów na rok w mm (1931-1960) Sum of precipitation in mm (1931-1960)	Średnie minimalne promieniowanie słoneczne w h (1965-1970) Mean minimal solar insolation in h (1965-1970)	Średnia minimalna temperatura powietrza w °C (1931-1960) Mean minimal air temperature in °C (1931-1960)
Zachodniopomorskie	1,15	0,71	1,80	2,72	1438*	6,7	8,3	65	577	23	-1,4
Pomorskie	1,11	0,96	1,25	1,36	1598	5,3	7,3	87	636	18	-2,4
Warmińsko-mazurskie	0,98	0,68	1,14	1,75	1645	6,5	6,9	117	597	23	-4,0
Podlaskie	1,45	1,43	1,48	1,07	1545	6,8	6,2	119	594	16	-5,6
Lubuskie	1,16	0,93	1,42	1,56	1524*	6,5	8,2	82	588	26	-2,0
Wielkopolskie	1,12	0,81	1,26	1,66	1472	6,5	8,2	77	529	26	-2,6
Kujawsko-pomorskie	1,29	1,20	1,49	1,31	1549	6,2	7,9	87	539	16	-2,8
Łódzkie	1,25	0,99	1,41	1,53	1563	6,6	7,6	85	563	20	-3,5
Mazowieckie	1,11	0,98	1,28	1,44	1673	6,5	8,1	86	558	25	-3,5
Lubelskie	1,02	1,13	0,99	1,00	1592	6,4	7,5	88	581	17	-4,2
Dolnośląskie	0,95	0,69	1,28	1,89	1444	6,5	8,5	64	574	29	-2,0
Opolskie	1,00	0,83	1,11	1,52	1480	6,8	8,5	79	614	26	-1,7
Śląskie	0,99	0,89	1,08	1,50	1379*	6,6	7,8	90	654	32	-3,3
Małopolskie	0,99	0,72	1,20	1,81	1429	6,7	8,6	89	644	22	-2,9
Świętokrzyskie	1,27	1,27	1,42	1,27	1429*	6,6	7,4	90	644	22	-4,1
Podkarpackie	1,23	1,02	1,41	1,43	1560	6,3	7,8	93	634	30	-4,3

* Dane z lat 1966-1970.
* Data from the years 1966-1970.

Tabela 1. Regionalne surowe lub dostosowane do płci współczynniki śmiertelności, wskaźnik liczby kobiet do mężczyzn w stwardnieniu rozsianym i przeszłe długookresowe czynniki meteorologiczne w Polsce

Table 1. Regional crude or sex-adjusted mortality rates, female-to-male ratio in multiple sclerosis and the past long-term meteorological variables in Poland

SWŚ na obszarze CMR in area	Współczynnik korelacji (r) Correlation coefficient (r) Prawdopodobieństwo (p) Probability (p)	Średnie minimalne promieniowane słoneczne w grudniu w h (1965-1970) Mean minimal solar insolation in December in h (1965-1970)	Roczna średnia temperatura powietrza w °C (1931-1960) Annual mean air temperature in °C (1931-1960)	Średnia minimalna temperatura powietrza w styczniu w °C (1931-1960) Mean minimal air temperature in January in °C (1931-1960)	Liczba mroźnych lub z przymrozkami dni na rok (1960/1961-1969/1970) The number of frosty or near-frosty days per year (1960/1961-1969/1970)	Suma rocznych opadów w mm (1931-1960) Sum of annual precipitation in mm (1931-1960)	Średnie zachmurzenie w stopniach (1931-1960) Mean degree of cloudiness (overcast sky) in degrees (1931-1960)
Północna Polska Northern Poland	r p	-0,790 0,113	nt	-0,70 0,161	+0,564 0,259	-0,40 0,423	nt
Południowa Polska Southern Poland	r p	+0,100 0,841	nt	-0,20 0,689	+0,40 0,423	+0,90 0,071	nt
Polska Poland	r p	-0,518 0,044	-0,539 0,036	-0,611 0,017	+0,443 0,086	+0,007 0,977	-0,151 0,557

nt = nie testowano.
nt = not tested.

Tabela 2. Korelacje surowych współczynników śmiertelności w stwardnieniu rozsianym z przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi w Polsce

Table 2. Correlations of crude mortality rates for multiple sclerosis in Poland to the past long-term meteorological factors

korelację z przeszłym średnim U ($r=-0,518$; $p=0,044$), średnią roczną lub miesięczną minimalną TP ($r=-0,539$; $p=0,036$ lub $r=-0,611$; $p=0,01$) (tabela 2). Uzyskane dane wskazują, że wyższy SWŚ w SR we wszystkich regionach wiązał się z niedostateczną radiacją słoneczną w grudniu i niższą temperaturą powietrza w zimie. Nie było znamiennej korelacji między SWŚ i przeszłym rocznym U, stopniem zachmurzenia, liczbą mroźnych dni w ciągu roku ani roczną sumą opadów (niskie współczynniki korelacji i p w granicach między 0,086-0,997). DWŚ u M (0,94) i DWŚ u K (1,30) nie były skorelowane z długością U w Polsce ($p=0,074$ lub $p=0,325$). Oba współczynniki zgodnie nie wiązały się z innymi meteorologicznymi zmiennymi. Nasuwa się pytanie, czy SWŚ w SR korelują z czynnikami klimatycznymi w północnej i w południowej Polsce (1,18, OS 0,29 i 1,03, OS 0,19); różnica między współczynnikami była istotna, test Studenta: $p=0,016$.

Tabela 2 pokazuje, że ani wyższy SWŚ w północnej, ani niższy SWŚ w południowej Polsce nie miały związku z grudniowym U, minimalną TP, liczbą mroźnych dni w roku i roczną sumą opadów (p w granicach 0,07-0,84). Stosując tę samą metodę, szukano asocjacji między regionalnymi wskaźnikami płci (WKM) i lokalnymi CM. Przeciętny wskaźnik liczby kobiet do mężczyzn w SR w Polsce wyniósł 1,55 (OS 0,39). Wyższemu WKM sięgającemu 2,72 w północno-zachodnim regionie (Zachodniopomorskie) towarzyszyły najcieplejsza TP w styczniu ($-1,4^{\circ}\text{C}$) i druga w kolejności najniższa liczba mroźnych dni w roku (65). Porównawcze zestawienie regionalnych, rocznych i minimalnej miesięcznej TP prezentuje tabela 1. Warto odnotowania są korelacje między średnim WKM i zmiennymi meteorologicznymi, które przedstawia tabela 3.

WKM w SR był wprost proporcjonalnie skorelowany z przeszłą roczną TP w latach 1931-1960 ($r=+0,633$; $p=0,013$), TP w styczniu ($r=+0,72$; $p=0,004$) i miał odwróconą korelację z roczną liczbą mroźnych dni ($r=-0,644$; $p=0,012$). Należy podkreślić, że nie było znamiennej korelacji między WKM i średnim, minimalnym U w grudniu (1965-1970); $r=+0,440$;

days per year or annual sum of precipitation (low correlation coefficients and p in ranges between 0.086-0.997). S-AMR in males (0.94) and in females (1.30) were not correlated to the length of SI in Poland ($p=0,074$ or $p=0,325$). Both rates did not show accordingly an association with other meteorological variables. The question arises whether crude death rates in MS are correlated to selected climatic factors in northern and in southern Poland (1.18, SD 0.29 and 1.03, SD 0.19); difference between them was significant; Student test: $p=0,016$.

Table 2 shows that neither higher CMR in northern part nor evidently lower CMR in southern part of the country were associated with December SI, minimal AT, the number of frosty days and sum of annual precipitation (p values 0.07-0.84).

Using the same statistical method an association was sought between regional FTMR and local MF. Average FTMR in Poland was 1.55 (SD 0.39). Higher FTMR reaching 2.72 in the northwestern region (Zachodniopomorskie) was accompanied by warmest AT in January ($-1,4^{\circ}\text{C}$) and the second lowest annual number of frosty days (65). Comparative tabulation of regional, monthly air temperature is in table 1. There are noteworthy correlations between mean FTMR and meteorological variables presented in table 3.

FTMR in MS was directly correlated to the past mean annual AT in the years 1931-1960 ($r=+0,633$; $p=0,013$), AT in January ($r=+0,726$; $p=0,004$) and inversely correlated to the annual number of frosty days ($r=-0,644$; $p=0,012$). It should be emphasized that there was no significant association between FTMR and mean minimal SI in December (1965-1970): $r=+0,440$; $p=0,08$. Accordingly neither annual SI (1960-1969) nor cloudiness of sky (1931-1960), precipitation were associated with FTMR value. The geographic distribution of FTMR in MS in relation to meteorological variables was investigated in two large parts of the country. Recent finding showed higher FTMR in western than in east-central Poland (2.24, SD 1.38 vs. 1.41, SD 0.50); Student test: $p=0,008$. A comparison of the sex ratio in these two areas demonstrated no statistically

Zmienna Variable	Współczynnik korelacji (r) Correlation coefficient (r) Prawdopodobieństwo (p) Probability (p)	Roczne promieniowanie słoneczne w h (1960-1969) Annual solar insolation in h (1960-1969)	Średnie minimalne promieniowanie słoneczne w grudniu w h (1965-1970) Mean minimal solar insolation in December in h (1965-1970)	Średnia roczna temperatura powietrza w °C (1931-1960) Mean annual air temperature in °C (1931-1960)	Średnia minimalna temperatura powietrza w styczniu w °C (1931-1960) Mean minimal air temperature in January in °C (1931-1960)	Liczba mroźnych lub z przymrozkami dni w roku (1960-1969) The number of frosty or near frosty days/year (1960-1969)	Suma rocznych opadów w mm (1931-1960) Sum of annual precipitation in mm (1931-1960)	Średnie zachmurzenie w stopniach (1931-1960) Mean degree of cloudiness (overcast sky) in degrees (1931-1960)
Regionalny WKM w Polsce Regional FTMR in Poland	r p	-0,235 0,361	+0,440 0,088	+0,638 0,013	+0,726 0,004	-0,645 0,012	-0,114 0,656	+0,305 0,236

Tabela 3. Korelacja między wskaźnikiem liczby kobiet do mężczyzn w stwardnieniu rozsianym z przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi w Polsce

Table 3. Correlation of female-to-male ratio (FTMR) in multiple sclerosis to the past long-term meteorological factors in Poland

p=0,08. Odpowiednio do tego ani roczna radiacja słoneczna (1960-1969), ani zachmurzenie nieba (1931-1960) czy suma opadów nie były powiązane z wartością WKM. Geograficzne rozmieszczenie WKM w SR w stosunku do meteorologicznych zmiennych badano w dwóch dużych częściach kraju. Bieżące badania ujawniły wyższy WKM w zachodniej aniżeli we wschodnio-środkowej Polsce (2,24, OS 1,38 vs 1,41, OS 0,50); test Studenta: p=0,008. Porównanie wskaźnika płci na tych dwóch dużych obszarach w relacji do przeszłych lokalnych czynników meteorologicznych nie ujawniło istotnych różnic. WKM w zachodniej lub we wschodnio-środkowej Polsce nie wykazał asocjacji z minimalnym U w grudniu, średnią TP w styczniu, roczną liczbą mroźnych dni ani sumą rocznych opadów (p w granicach 0,07-0,68).

OMÓWIENIE

Badania oparte na świadectwach zgonu przeprowadzono w celu przetestowania asocjacji współczesnych współczynników śmiertelności i wskaźników płci w SR z przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi. Poddanie badaniom wpływu wszechotaczającego promieniowania słonecznego i innych atmosferycznych czynników na częstość SR mierzonego SWS i DWS jest wartościową metodą. Obecne badanie ma mniejszą zdolność osiągnięcia znamienych wyników korelacyjnych niż badanie populacyjne czy kliniczno-kontrolne^(11,12). Rezultaty badań są częściowo negatywne i wymagają dokładnego rozważenia. Pacjenci ze SR zmarli w latach 2004-2008 byli wystawieni na przeszłe rozprzestrzenione czynniki meteorologiczne na poziomie populacyjnym, a nie indywidualnym. W przeciwieństwie do badań kliniczno-kontrolnych obecne poszukiwania nie były kontrolowane. W dodatku wystawienie jednostek w przyszłości chorych na SR było dłuższe i bardziej złożone aniżeli to, które wzięto pod uwagę w bieżącej pracy. Takie zmienne, jak: regionalna śmiertelność czy WKM w okresie 5 lat oraz przeszłe regionalne czynniki meteorologiczne w ciągu 6-30 lat, wykazały zbyt małe zmiany, ażeby skutkować wyższą liczbą znamienych korelacji.

Klimat wpływa bezpośrednio na ludzki organizm lub pośrednio na przekazywanie infekcji, styl życia lub żywienie^(2,12-14).

meaningful difference in relation to the past local meteorological variables. Neither in the western part nor in the east-central part of the country FTMR was associated with minimal SI in December, mean monthly AT in January, the annual number of frosty days, sum of annual precipitation (p in ranges 0.07-0.68).

DISCUSSION

The study based on death certificates was conducted for contemporary regional mortality and the sex ratio in MS to examine association of the disease with the past long-term meteorological factors. It was worthwhile to study the influence of ambient SI and other atmospheric factors on MS frequency measured by mortality rates (CMR, S-AMR). Present study has lower susceptibility to achieve correlational results than population-based or case-control studies^(11,12). The outcomes of this investigation are partly negative and require careful consideration. Deceased people with MS in the years 2004-2008 underwent exposure to the past diffuse meteorological factors at a population level and were not studied at individual level. Unlike case-control study this survey was not controlled. In addition, exposure of people destined to develop MS was longer and more complex than that taken into account in the present investigation. Such variables as regional MR or FTMR during 5-year period and the past provincial meteorological factors during 6-30 years showed to small changes to produce the higher number of significant correlations.

The climate influences directly on human body or indirectly on transmission of viral infections, lifestyle or nutrition^(2,12-14). Previous studies on relation between MS prevalence or mortality rates and atmospheric factors have demonstrated significant selected associations. Higher frequency of MS was associated with higher latitudes, insufficient sunlight, lower AT, some lifestyle changes, fat consumption and better sanitary level^(2-5,15,16). Higher mortality and prevalence of MS in the northern USA and in southern Australia were inversely correlated with sunlight^(11,14). Present study based on death certificated demonstrated inverse correlation between CMR and the past minimal SI in December in Poland (p=0.04). This inverse correlation supports the hypothesis that sunlight exerts before MS onset

Poprzednie badania relacji między chorobowością lub umiarkowaną na SR i czynnikami atmosferycznymi dowiodły istotnych, wybranych asocjacji. Większa częstość SR kojarzyła się z wyższą szerokością, niedostatecznym usłonecznieniem, niższą TP, niektórymi zmianami stylu życia, spożyciem tłuszczów i lepszym poziomem sanitarnym^(2-5,15,16). Wyższa śmiertelność i zachorowalność na SR w północnych stanach USA i południowej Australii wykazały odwróconą korelację z promieniowaniem słonecznym^(11,14). Bieżące badanie oparte na świadectwach zgonu udowodniły odwróconą korelację między SWŚ i przeszłą minimalną słoneczną radiacją w grudniu w Polsce ($p=0,04$). Ta odwrócona korelacja wzmacnia hipotezę, że U wywiera przed zachorowaniem na SR długi wpływ na niektóre immunologiczne mediatory (witamina D₃), równowagę T_H1/T_H2 i na immunosupresyjne cytokiny^(3,17,18). Przeszłe niedostateczne U w grudniu wśród pacjentów ze SR w Polsce mogły wynikać z coraz dłuższej nauki w szkołach, pracy w zamkniętych pomieszczeniach lub z krótszego odpoczynku na powietrzu. Krótszemu wystawieniu na UVB często towarzyszyły: stresująca praca, nadmierna konsumpcja, bardzo wysokie spożycie kawy i palenie tytoniu^(10,12,18). Biologiczny efekt nadfioletowej radiacji B (frakcji światła słonecznego) zależy od geofizycznych, demograficznych, etnicznych, biochemicznych i immunologicznych czynników^(3,12,14,17,18). Wyższa synteza witaminy D₃ (1,25-dihydroksykalciferolu) występuje u osób żyjących w niższych szerokościach, w młodszym wieku, u pracujących długie godziny lub spędzających wolny czas na otwartym przestrzeni, noszących skąpe ubranie, u osób z mniejszą pigmentacją skóry i nie stosujących kosmetycznej ochrony przed słońcem^(11,18-20). Można spekulować, że dzieci z przedwczesnym starzeniem się układu immunologicznego, późniejszymi zakażeniami, spożywające raczej hot dogi niż łososia lub sok pomarańczowy, palacze albo nosiciele alleli HLA DRB1*15 i HLA A2 potrzebują większej dawki promieniowania UVB lub witaminy D₃, ażeby zapewnić dostateczny poziom tego związku w surowicy^(3,14,16,18,19). Jednakże trzeba sobie uprzytomnić, że nawet bardzo niski poziom witaminy D₃ w surowicy jako odosobniony czynnik nie zwiększa ryzyka zachorowania na SR lub wystąpienia rzutu. Skrajnie niskie stężenie witaminy D₃ u matek z Arabii Saudyjskiej nie miało negatywnego wpływu na chorobowość z powodu SR⁽²¹⁾. Jest możliwe, że nosiciele alleli HLA B*44 lub HLA DRB1*01:01 są chronieni przed rozwojem SR, nawet jeśli stężenie witaminy D₃ jest obniżone^(22,23). Wyniki tej pracy wskazują na istotną odwróconą korelację między SWŚ w SR i przeszłą roczną lub minimalną miesięczną TP ($p=0,036$, $p=0,017$). Asocjacja ta przemawia za większym ryzykiem SR w populacji wystawionej na niższą TP. Efekt niskiej temperatury jest wieloraki, zwłaszcza jej wpływ na termoregulację, zakażenia górnych dróg oddechowych, żywienie i styl życia⁽⁴⁾. Zakażenia górnych dróg oddechowych mogą być rozpatrywane jako natychmiastowy czynnik spustowy początku SR, podczas gdy dietę zależną od chłodniejszego klimatu, zwłaszcza z małą ilością jarzyn i owoców, można traktować jako długo działający kofaktor ryzyka⁽¹²⁾.

Istotnym odkryciem tej pracy jest stwierdzenie znamiennej korelacji między WKM i wybranymi CM w Polsce. Odnotowano, że

long-lasting effect on some immune mediators (vitamin D₃), T_H1/T_H2 balance and on immunosuppressive cytokines^(3,17,18). The past, insufficient solar insolation in December among MS people in Poland might result from increasingly long indoor schooling or work and less leisure time spent outdoors. Shorter UVB exposure was often accompanied by stressful work, overfeeding, excessive drinking of coffee and smoking^(10,12,18). Biological effect of ultraviolet B radiation (fraction of sunlight) is related to geophysical, demographic, ethnic, biochemical and immunological factors^(3,12,14,17,18). Higher synthesis of vitamin D₃ (1,25-dihydroxycalciferol) develops in people living in lower latitudes, in younger individuals, working long hours or spending leisure time outdoors, wearing incomplete clothing, having less pigmented skin and not using dermal antisolar cosmetics^(11,18-20). There is speculation that children with premature immunosenescence, late infections, consuming rather hot dogs than salmon or orange juice, smokers or carriers of HLA DRB1*15 and HLA A2 alleles need greater dose of UV B radiation or vitamin D₃ intake to secure sufficient serum level of this compound^(3,14,16,18,19). One has to be aware, however, that even very low serum level of vitamin D₃ in isolation does not increase risk of MS onset or relapse. Very low serum concentration of vitamin D₃ in Saudi Arabian mothers did not have negative effect on MS prevalence⁽²¹⁾. It is possible that carriers of HLA B*44 or HLA DRB1*01:01 alleles are protected against MS development even if vitamin D₃ concentration is reduced^(22,23). The findings of this study indicate significant inverse correlation between CMR in MS and the past annual or minimal monthly AT ($p=0,036$, $p=0,017$). This association corroborates greater risk of MS in population exposed to lower AT. The effect of low AT is manifold especially on thermoregulation, upper respiratory tract infections, diet and lifestyle⁽⁴⁾. Respiratory tract infections can be regarded as prompt triggers of MS onset, whereas diet dependent on colder climate especially with poor supply in vegetables and fruits can be considered as long acting risk cofactor⁽¹²⁾.

An ascertainment in the present study is significant correlation between FTMR and selected meteorological factors in Poland. There was clear evidence that more women than men became affected with MS and died from the disease in area characterized by higher winter AT or by fewer frosty days. Direct correlation was found between FTMR and the past annual or monthly AT in January ($p=0,013$, $p=0,004$) and inverse correlation between FTMR and the number of frosty days ($p=0,012$). Women destined to develop MS might show particular sensitivity to AT especially in springtime. Alternatively, warmer winter months in West Pomerania favour commoner cold disease like parainfluenza and other respiratory infections believed to be involved in the autoimmune mechanisms^(3,4,8). The Polish women especially in western part of the country might show particular sensitiveness to warmer AT in winter, which facilitated frequent respiratory tract infections. Women from western Poland might also undergo greater lifestyle changes including tendency to reduced sunlight exposure and more frequent smoking. Presence of nicotine metabolite (cotinine) especially in girls contributes to higher virus antibody levels⁽¹⁰⁾. It is well

więcej kobiet niż mężczyźni zachorowało i zmarło ze SR w obszarze charakteryzującym się wyższą TP w zimie lub mniejszą liczbą mroźnych dni w roku. Ustalono wprost proporcjonalną korelację między WKM i przeszłą roczną lub styczniową TP ($p=0,013$, $p=0,004$) oraz odwróconą korelację między WKM i liczbą mroźnych dni ($p=0,012$). Kobiety, które w przeszłości zachorują na SR, wykazały szczególną wrażliwość na TP zwłaszcza w porze wiosennej. Z drugiej strony cieplejsze zimowe miesiące sprzyjają na Pomorzu Zachodnim częstszym przeziębieniom, takim jak paragrypa i inne zakażenia oddechowe, które uważane są za współuczestniczące w autoimmunizacyjnych mechanizmach^(3,4,8). Polki, zwłaszcza w zachodniej części kraju, mogły być szczególnie wrażliwe na cieplejszą TP w zimie, która sprzyja częstym zakażeniom oddechowym. Styl życia kobiet z zachodniej Polski mógł ulec większej zmianie, łącznie ze skłonnością do mniejszego wystawienia na promieniowanie słoneczne, i częściej ulegały one nałogowi palenia papierosów. Obecność metabolitu nikotyny (kotyminy), zwłaszcza u dziewcząt, przyczynia się do wyższego poziomu przeciwciał⁽¹⁰⁾. Stwierdzono, że skutki palenia wykazują interakcję z przeciwciałami na wirus Epsteina-Barra (EBNA-1) i z występowaniem allelu HLA DRB1*15⁽³⁾.

Podsumowując, można stwierdzić, że bieżące badanie potwierdza relację między surowymi współczynnikami śmiertelności na SR i przeszłymi długookresowymi czynnikami meteorologicznymi. Innym odkryciem niniejszej pracy jest wysoce znamienne korelacja między WKM i średnią styczniową temperaturą powietrza. Badanie to wskazuje na rolę czynników meteorologicznych w etiologii SR w polskiej populacji.

established that smoking effect interacts with Epstein-Barr virus antibody (EBNA-1) and the presence of HLA DRB1*15 allele⁽³⁾.

Summing up, this epidemiological study confirms relation between crude MS death rates and the past long-term meteorological factors. Another finding of present investigation is highly significant correlation between FTMR and mean AT in January. This study infers the role of meteorological factors in aetiology of MS in the Polish population.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kasper L.H., Shoemaker J.: Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 2010; 74 supl. 1: S2-S8.
2. Ascherio A., Munger K.L.: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 504-513.
3. Biological effects of sunshine. W: Ebers G., Goodin D., Arnason B. (red.): *Proceedings of the MS Forum. Multiple Sclerosis: Epidemiology, Genetics and Environmental Factors.* Parexel MMS, Worthing 2007: 12-16.
4. Acheson E.: *The epidemiology of multiple sclerosis.* W: Matthews W., Acheson E., Batchelor J., Weller R. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis.* Churchill Livingstone, Edinburgh 1985: 2-46.
5. Norman J.E. Jr, Kurtzke J.F., Beebe G.W.: Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 2. Latitude, climate and the risk of multiple sclerosis. *J. Chronic Dis.* 1983; 36: 551-559.
6. Cendrowski W.: Regional inhomogeneous mortality and the irregular sex ratio in multiple sclerosis: a nation-wide study based on death certificates. *W druku.*
7. Ponsonby A.L., van der Mei I., Dwyer T. i wsp.: Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 463-469.
8. Thacker E.L., Mirzaei F., Ascherio A.: Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 499-503.

9. Boyko A.N., Gusev E.I., Smirnova N.F.: Study of MS descriptive and analytical epidemiology in different regions of Russia. *Mult. Scler.* 2007; 13 supl. 2: S98-S99.
10. Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M., Suissa S.; KIDSEP study group: Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130: 2589-2595.
11. Freedman D.M., Dosemeci M., Alavanja M.C.: Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 418-421.
12. Lauer K., Geilenkeuser M., Wahl A. i wsp.: The intake of selected foods in multiple sclerosis: a possible interaction with late childhood infections. *Mult. Scler.* 2010; 14 supl. 1: S189.
13. Kahana E., Alter M., Zilber N.: Environmental factors determine multiple sclerosis risk in migrants to Israel. *Mult. Scler.* 2008; 14 supl. 1: S69-S70.
14. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Blizzard L., Dwyer T.: Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 168-174.
15. van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T. i wsp.: Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327: 316-320.
16. Lauer K.: Ecologic studies of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (supl. 2): S18-S26.
17. Salin S., Bourdette D., Carr D.: Vitamin D treatment modulates cyclic AMP levels and production of pro-inflammatory cytokines: implications for MS. *Neurology* 2011; 76 supl. 4: A188.
18. Holick M.F.: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (supl.): 1678S-1688S.
19. Dalmay F., Bhalla D., Nicoletti A. i wsp.: Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case-control study in Cuba, Martinique and Sicily. *Mult. Scler.* 2010; 16: 899-908.
20. Matsuoka L.Y., Wortsman J., Hanifan J., Holick M.F.: Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch. Dermatol.* 1988; 124: 1802-1804.
21. Taha S.A., Dost S.M., Sedrani S.H.: 25-Hydroxyvitamin D and total calcium: extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 739-741.
22. Healy B.C., Liguori M., Tran D. i wsp.: HLA B*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology* 2010; 75: 634-640.
23. Ramagopalan S.V., Meier U.C., Conacher M. i wsp.: Role of the HLA system in the association between multiple sclerosis and infectious mononucleosis. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 469-472.