

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Το κάπνισμα και η σχέση του με τη νόσο του Parkinson στον ελληνικό πληθυσμό

ΣΚΟΠΟΣ Η νόσος του Parkinson είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσος στον κόσμο με επιπολασμό 100–200/100.000 άτομα. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί διεθνώς για διάφορους παράγοντες, που άλλοι μπορεί να συμβάλλουν θετικά και άλλοι αρνητικά στην εμφάνιση της νόσου του Parkinson. Το κάπνισμα και η σχέση του με τη νόσο έχει γίνει αντικείμενο μελέτης πολλών ξένων ερευνητών. Τα ευρήματά τους όσον αφορά στην προστατευτική επίδραση του καπνίσματος στη νόσο του Parkinson άλλοτε συμφωνούν και άλλοτε όχι, ενώ πολλές φορές δεν είναι συγκρίσιμα, λόγω της ετερογένειας των πληθυσμών και της διαφορετικής μεθοδολογίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αναζήτηση της σχέσης μεταξύ του καπνίσματος και της εμφάνισης της νόσου του Parkinson σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν 201 ασθενείς με νόσο του Parkinson και 442 φυσιολογικά άτομα-μάρτυρες, με τη βοήθεια ενός λεπτομερούς ερωτηματολογίου σχετικά με το κάπνισμα. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η συχνότητα καπνίσματος ήταν ίδια στους ασθενείς και στους μάρτυρες τόσο στο γενικό σύνολο όσο και στους άνδρες και στις γυναίκες χωριστά. Οι ασθενείς στο σύνολο και οι άνδρες ξεχωριστά κάπνιζαν λιγότερα χρόνια και καταλάωναν μικρότερο αριθμό τσιγάρων ημερησίως σε σχέση με τους μάρτυρες, δηλαδή υπήρχε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση όπου η αύξηση της ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων και τα περισσότερα έτη καπνίσματος μείωναν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Στις γυναίκες παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου μόνο σε όσες ήταν καπνίστριες για πολλά έτη. Τέλος, η ηλικία έναρξης της νόσου σχετιζόταν θετικά με τις ποσοτικές παραμέτρους (πακέτα-έτη) του καπνίσματος. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Από τη συγκεκριμένη μελέτη δεν προέκυψε ότι γενικά το κάπνισμα είναι θετικός ή αρνητικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση της νόσου του Parkinson, αλλά ότι μόνο η ποσότητα και η διάρκεια του καπνίσματος παρουσιάζουν αρνητική σχέση με αυτή. Η εν λόγω μελέτη παρέχει τα πρώτα αποτελέσματα για τη σχέση καπνίσματος και νόσου του Parkinson σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού και θα μπορούσε να αποτελέσει την αφορμή για εκτενέστερες έρευνες στον τομέα αυτόν.

Η νόσος του Parkinson (ΝΠ) είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσος στον κόσμο με επιπολασμό που κυμαίνεται για το σύνολο του πληθυσμού σε 100–200/100.000 άτομα.¹ Περίπου 1–2% του πληθυσμού, ηλικίας >65 ετών, πάσχει από ΝΠ.¹ Η αιτία της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας παραμένει άγνωστη. Οι οικογενείς μορφές της νόσου με μεντελική κληρονομία καλύπτουν μόνο το 10% των παρκινσονικών ασθενών.² Η αιτιολογία της σποραδικής μορφής της νόσου θεωρείται πολυπαραγοντική, οφειλόμενη στην αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μέχρι σήμερα, έχουν ερευνηθεί διάφοροι παράγοντες (έκθεση σε φυτοφάρμακα ή σε τοξικές ουσίες, διαιτητικές

συνήθειες, κάπνισμα, κατανάλωση καφέ και οιοπνεύματος κ.λπ.), οι οποίοι είτε δρουν προστατευτικά και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είτε δρουν βλαπτικά και ενοχοποιούνται για την εμφάνισή της.^{3–5}

Το έναυσμα για την έρευνα της σχέσης καπνίσματος και ΝΠ δόθηκε το 1959, όταν σε μια μελέτη που ερευνοούσε τη θνητότητα ανάλογα με το κάπνισμα βρέθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου από ΝΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.⁶ Από τότε, η σχέση του καπνίσματος με τη νόσο απασχόλησε πολλούς ερευνητές με διαφορετικά αποτελέσματα στις διάφορες μελέτες, αν και οι περισσότερες δείχνουν έναν ελαττωμένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου στους καπνιστές.^{7–12}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(1):51–57
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(1):51–57

Ε. Πειτσίδου,¹
Ζ. Κατσαρού,²
Σ. Μποστάντζοπούλου¹

¹Γ' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
²Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Smoking and Parkinson's disease:
A case-control study in the Greek
population

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Κάπνισμα
Νόσος Parkinson
Παράγοντες κινδύνου

Υποβλήθηκε 10.3.2011
Εγκρίθηκε 14.7.2011

Υπήρξαν όμως και κάποιες έρευνες που δεν επιβεβαίωσαν την αντίστροφη σχέση μεταξύ καπνίσματος και ανάπτυξης της νόσου.^{13,14}

Στην Ελλάδα, δεν έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έρευνες που να εξετάζουν διάφορους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης καπνίσματος και εμφάνισης ΝΠ σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, τύπου ασθενούς-μάρτυρα (φυσιολογικού απόμου), διάρκειας 3 ετών.

Επιλογή πληθυσμού μελέτης

Ασθενείς

Οι ασθενείς προέρχονταν από τα ειδικά νευρολογικά ιατρεία για τη νόσο του Parkinson του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου» και του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειου», καθώς και από το ειδικό ιατρείο νόσου Parkinson που λειτουργεί στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Άγιος Δημήτριος». Οι ασθενείς ήταν Έλληνες που γεννήθηκαν και μεγάλωσαν τόσο στις αστικές και στις ημιαστικές περιοχές όσο και στις αγροτικές περιοχές κυρίως της Μακεδονίας, αλλά και της Θράκης, της Ηπείρου, της Θεσσαλίας και οι περισσότεροι διαμένουν στο γεωγραφικό χώρο κυρίως της βόρειας Ελλάδας. Πρόκειται για άτομα και των δύο φύλων, όλων των μορφωτικών επιπέδων, από αγράμματους έως πανεπιστημιακής μόρφωσης, διαφόρων επαγγελμάτων, καθώς και όλων των οικονομικών τάξεων.

Η διάγνωση της ΝΠ έγινε σύμφωνα με τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank.¹⁵ Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική νοητική λειτουργία, με επίδοση στη δοκιμασία Mini Mental State Examination (MMSE) >25.¹⁶ Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή και στα δύο, ώστε να αποκλειστούν περιπτώσεις δευτεροπαθούς παρκινσονισμού.

Μάρτυρες

Για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκαν, αναλογικά, δύο μάρτυρες. Κάποιοι μάρτυρες προέρχονταν από το άμεσο συγγενικό περιβάλλον του ασθενούς (σύζυγος-αδέλφια) σε ποσοστό 15%, ενώ οι υπόλοιποι μάρτυρες-φυσιολογικοί δεν είχαν κάποια συγγενική σχέση με τον ασθενή, αλλά ήταν συνοδοί ασθενών και άτομα από τις ίδιες γεωγραφικές περιοχές με τους ασθενείς. Αποκλείστηκαν άτομα με χρόνιες νεοπλασματικές παθήσεις, ψυχικά νοσήματα, νευρολογικές παθήσεις (σκλήρυνση κατά πλάκας, επιληψία, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, νευρομυϊκές παθήσεις, ιδιοπαθή τρόμο, αρχόμενη άνοια) ή άλλες σοβαρές συστηματικές νόσους. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στον αποκλεισμό νευρολογικού νοσήματος και γι' αυτό,

επί απλής υπόνοιας από το ιστορικό, οι μάρτυρες υποβάλλονταν σε κλινική νευρολογική εξέταση. Οι φυσιολογικοί μάρτυρες ήταν και αυτοί Έλληνες που γεννήθηκαν και μεγάλωσαν τόσο στις αστικές και στις ημιαστικές περιοχές όσο και στις αγροτικές περιοχές κυρίως της Μακεδονίας, αλλά και της Θράκης, της Ηπείρου, της Θεσσαλίας και οι περισσότεροι διαμένουν στο γεωγραφικό χώρο κυρίως της βόρειας Ελλάδας. Πρόκειται για άτομα και των δύο φύλων και όλων των μορφωτικών επιπέδων από αγράμματους έως πανεπιστημιακής μόρφωσης, διαφόρων επαγγελμάτων, καθώς και όλων των οικονομικών τάξεων.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία παρκινσονικών (ασθενών) και φυσιολογικών (μαρτύρων) δεν υπήρχε διαφορά στην οικογενειακή τους κατάσταση, αφού η πλειοψηφία τόσο των παρκινσονικών όσο και των φυσιολογικών ήταν έγγαμοι, ενώ υπήρχε μια μικρή διαφορά στα ποσοστά των ατόμων που βρίσκονταν σε κατάσταση χηρείας. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους δύο πληθυσμούς αναφορικά με την ύπαρξη παιδιών. Όσον αφορά στο μορφωτικό επίπεδο, το 43,6% των παρκινσονικών είχαν εκπαίδευση από 9 έτη και πάνω, ενώ μόλις το 20,6% των φυσιολογικών είχαν την ίδια εκπαίδευση ($p=0,000*$). Οι συνθήκες διαβίωσης όσον αφορά στο είδος της κατοικίας (διαμέρισμα, μονοκατοικία) και στο είδος θέρμανσης δεν παρουσίασαν διαφορά στους δύο πληθυσμούς.

Αξιολόγηση καπνίσματος

Δημιουργήθηκε ένα εκτενές ερωτηματολόγιο, στο οποίο συμπεριλήφθηκαν ερωτήσεις που αφορούσαν στο κάπνισμα από τους παρκινσονικούς ασθενείς και τους μάρτυρες. Οι εξεταζόμενοι, στη διάρκεια της προσωπικής συνέντευξης, ερωτήθηκαν σχετικά με την ηλικία έναρξης καπνίσματος, την ηλικία διακοπής (εφ' όσον είχαν σταματήσει), τη χρονική διάρκεια καπνίσματος σε έτη πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου, τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως και υπολογίστηκαν τα αντίστοιχα πακέτα-έτη. Ακόμη, εξετάστηκε και η αιτία αποχής από το κάπνισμα, αν δηλαδή το άτομο ένιωθε απέχθεια ή δεν κάπνιζε λόγω αρχών.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν κυρίως μη παραμετρικές μέθοδοι λόγω της ιδιαιτερότητας των δεδομένων, τα περισσότερα από τα οποία ήταν ποιοτικά και συνήθως δυαδικά (διχοτομικά). Για την ανάλυση των ποιοτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε διάφορους παράγοντες και στη ΝΠ δημιουργήθηκαν τετράπτυχοι πίνακες και υπολογίστηκε το χ^2 κατά Mantel-Haenszel, καθώς και ο σχετικός λόγος (odds ratio, OR) με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του (CI).¹⁷ Εκτός από τη συνολική ανάλυση, με συμμετοχή όλων των εξεταζομένων, έγινε και επί πλέον χωριστή ανάλυση, ανάλογα με το φύλο, για να αποφευχθεί η παρεμβολή του φύλου ως συγχυτικού παράγοντα. Οι μεταβλητές που είχαν ποσοτικό χαρακτήρα, π.χ. ηλικία, έτη έκθεσης, συγκρίθηκαν είτε

με τη δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα (t-test for independent samples), εφ' όσον είχαν κανονική κατανομή, είτε με τη δοκιμασία Mann-Whitney U, σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Ακολούθως, έγινε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της νόσου και των ποσοτικών παραμέτρων του καπνίσματος, δηλαδή με τα πακέτα/έτη, με το συντελεστή r του Pearson. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε τιμή $p < 0,05$.¹⁷ Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το ερωτηματολόγιο συμπλήρωσαν σωστά 201 παρκινσονικοί και 442 φυσιολογικά άτομα-μάρτυρες, που αποτέλεσαν τον πληθυσμό μελέτης. Η κατανομή των ερωτηθέντων, σύμφωνα με το φύλο, στον πληθυσμό των παρκινσονικών ήταν 119 άνδρες (59,2%) και 82 γυναίκες (40,8%). Στην ομάδα των φυσιολογικών-μαρτύρων ήταν 196 άνδρες (44,4%) και 246 γυναίκες (55,6%). Υπήρχε μια διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (παρκινσονικών-φυσιολογικών), με μικρότερο ποσοστό γυναικών στους παρκινσονικούς σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ($p=0,001^*$).

Οι παρκινσονικοί ασθενείς ήταν κυρίως μέσης αλλά και μεγάλης ηλικίας, ενώ ελάχιστα άτομα ήταν <45 ετών, με μέση ηλικία $63,3 \pm 8,7$ έτη στο γενικό σύνολο (άνδρες και γυναίκες). Οι άνδρες παρκινσονικοί είχαν μέση ηλικία $63,1 \pm 8,7$ έτη και οι γυναίκες $63,6 \pm 8,7$ έτη κατά τη διεξαγωγή της εν λόγω μελέτης. Η μέση ηλικία των φυσιολογικών ατόμων ήταν $69,7 \pm 7,5$ έτη στο γενικό σύνολο. Οι άνδρες είχαν μέση ηλικία $70,7 \pm 7,9$ έτη, ενώ οι γυναίκες $68,9 \pm 7,1$ έτη. Υπήρχε μια σημαντική διαφοροποίηση, όσον αφορά στην ηλικία, στον πληθυσμό των φυσιολογικών σε σύγκριση με τους ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκαν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, >60 ετών, ώστε να αποφευχθεί το λάθος να συμπεριληφθούν στην έρευνα άτομα σε προ-νοσηρή κατάσταση ΝΠ, αφού πρόκειται για νόσο που έχει έναρξη κυρίως στη μέση ηλικία. Βέβαια, όταν αναλύθηκαν οι παράμετροι του καπνίσματος στους μάρτυρες έγινε τροποποίηση ως προς την ηλικία και εξετάστηκαν οι παράγοντες αυτοί μέχρι την ηλικία έναρξης της νόσου στους ασθενείς, ώστε να μη δημιουργηθεί πρόβλημα στη στατιστική ανάλυση και την επεξεργασία.

Συχνότητα καπνιστών και μη καπνιστών στις δύο ομάδες

Η συχνότητα καπνίσματος ήταν ίδια στους παρκινσονικούς ασθενείς και στους μάρτυρες, τόσο στο γενικό σύνολο [OR=1,1 (95% CI=0,81–1,6), $p=0,445$] όσο και ανά φύλο [OR (άνδρες)=0,62 (95% CI=0,38–1,0), $p=0,052$ και OR (γυναίκες)=1,2 (95% CI=0,59–2,3), $p=0,65$]. Αναλυτικά,

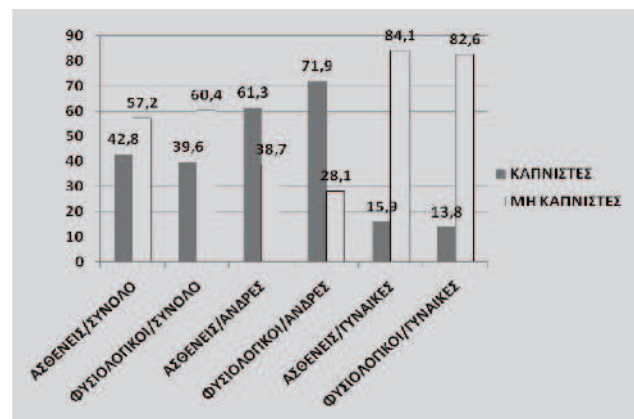
η εκατοστιαία κατανομή των εξετασθέντων σε σχέση με το κάπνισμα (καπνιστές και μη καπνιστές) φαίνεται στην εικόνα 1.

Αιτία αποχής από το κάπνισμα

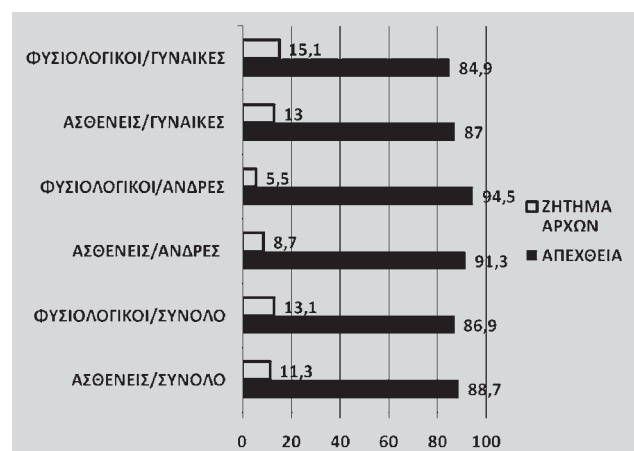
Όταν διερευνήθηκε η αιτία αποχής από το κάπνισμα (απέχθεια ή ζήτημα αρχών), δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στους παρκινσονικούς και στους μάρτυρες [OR (γενικό σύνολο)=1,2 (95% CI=0,601–2,3), $p=0,63$, OR (άνδρες)=0,61 (95% CI=0,13–2,8), $p=0,53$ και OR (γυναίκες)=1,2 (95% CI=0,53–2,6), $p=0,67$]. Τα ευρήματα παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

Άλλες παράμετροι καπνίσματος

Οι παράμετροι του καπνίσματος (ηλικία έναρξης καπνίσματος σε έτη, διάρκεια καπνίσματος σε έτη, αριθμός

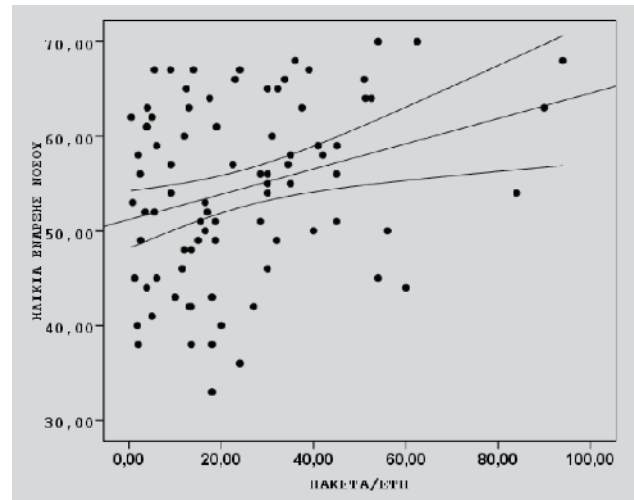


Εικόνα 1. Εκατοστιαία κατανομή συχνότητων καπνίσματος στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης και ανάλογα με το φύλο.



Εικόνα 2. Εκατοστιαία κατανομή συχνότητων των αιτιών αποφυγής του καπνίσματος σε φυσιολογικούς και παρκινσονικούς.

τοιγάρων ημερησίως και τα αντίστοιχα πακέτα-έτη) στο σύνολο των εξετασθέντων και ανά φύλο φαίνονται αναλυτικά στους πίνακες 1, 2 και 3. Στο συνολικό πληθυσμό και στους άνδρες βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ των φυσιολογικών ατόμων όσον αφορά στη διάρκεια καπνίσματος σε έτη, τον αριθμό των τσιγάρων ημερησίως και τα πακέτα-έτη, ενώ στις γυναίκες η διαφορά υπέρ των φυσιολογικών παρατηρήθηκε μόνο όσον αφορά στη διάρκεια καπνίσματος σε έτη. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους παρκινσονικούς που κάπνιζαν ήταν $54,4 \pm 9,3$ έτη, ενώ στους μη καπνιστές ήταν $56,6 \pm 9,4$ έτη. Η διαφορά δεν ήταν σημαντική (0,09). Βρέθηκε όμως σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της νόσου και της κύριας ποσοτικής παραμέτρου του καπνίσματος, τα πακέτα/έτη ($r=0,263$, $p=0,007$) (εικ. 3).



Εικόνα 3. Συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της νόσου και των ποσοτικών χαρακτηριστικών του καπνίσματος ($p=0,007$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος του καπνίσματος σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΠ σε ένα

δείγμα Ελλήνων παρκινσονικών ασθενών και φυσιολογικών ατόμων. Η συχνότητα καπνίσματος ήταν ίδια στους

Πίνακας 1. Παράμετροι καπνίσματος (άνδρες και γυναίκες).

Παράμετροι καπνίσματος	Παρκινσονικοί		Φυσιολογικοί		p
	m±SD	95% CI	m±SD	95% CI	
Ηλικία έναρξης καπνίσματος	22,4±6,8	20,9–23,9	23,8±8,2	22,5–25,0	0,185
Διάρκεια καπνίσματος σε έτη	23,9±11,9	21,3–26,5	34,3±12,3	32,5–36,2	0,000*
Αριθμός τσιγάρων ημερησίως	20,4±14,2	17,3–23,4	25,1±16,3	22,4–27,5	0,024*
Πακέτα/έτη	24,7±20,4	20,3–29,1	44,3±31,9	39,5–49,1	0,000*

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές επισημαίνονται με αστερίσκο (*)

Πίνακας 2. Παράμετροι καπνίσματος (άνδρες).

Παράμετροι καπνίσματος	Παρκινσονικοί		Φυσιολογικοί		p
	m±SD	95% CI	m±SD	95% CI	
Ηλικία έναρξης καπνίσματος	21,2±5,5	19,9–22,5	21,9±6,5	20,8–23,0	0,4
Διάρκεια καπνίσματος σε έτη	24,7±12,2	21,8–27,6	35,9±11,7	34,0–37,9	0,000*
Αριθμός τσιγάρων ημερησίως	22,0±14,4	18,7–25,4	27,9±16,2	25,1–30,5	0,01*
Πακέτα/έτη	17,2±20,8	22,3–32,0	50,1±31,5	44,9–55,9	0,000*

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές επισημαίνονται με αστερίσκο (*)

Πίνακας 3. Παράμετροι καπνίσματος (γυναίκες).

Παράμετροι καπνίσματος	Παρκινσονικοί		Φυσιολογικοί		p
	m±SD	95% CI	m±SD	95% CI	
Ηλικία έναρξης καπνίσματος	29,7±9,6	23,6–35,7	31,9±9,8	28,3–35,4	0,51
Διάρκεια καπνίσματος σε έτη	18,7±8,7	13,2–24,3	27,3±12,7	22,7–31,9	0,05*
Αριθμός τσιγάρων ημερησίως	10,1±8,0	5,0–15,2	12,8±9,4	9,4–16,2	0,36
Πακέτα/έτη	9,7±7,9	4,6–14,7	18,8±17,9	12,3–25,2	0,1

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές επισημαίνονται με αστερίσκο (*)

παρκινσονικούς ασθενείς και στους μάρτυρες, τόσο στο γενικό σύνολο όσο και στις επί μέρους αναλύσεις ανά φύλο. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν είναι εφικτό να υποστηριχθεί ότι απλά το κάπνισμα είναι θετικός ή αρνητικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της ΝΠ για τον εν λόγω πληθυσμό. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη σχετική μελέτη δεν συμφωνούν με τις περισσότερες ξένες εργασίες ασθενών-μαρτύρων,^{7-12,18-21} στις οποίες βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ καπνίσματος και κινδύνου ανάπτυξης της ΝΠ. Επίσης, υπάρχουν και μερικές μεγάλες προοπτικές έρευνες,²²⁻²⁴ που δείχνουν ότι υπάρχει ελαττωμένος κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου στους καπνιστές, ακόμη και όταν το κάπνισμα μελετήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας. Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη στην Κίνα βρέθηκε ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΠ.²⁵ Στις περισσότερες, όπως προαναφέρθηκε, μελέτες φάνηκε ότι οι παρκινσονικοί ασθενείς, οι οποίοι ήταν καπνιστές στο παρελθόν ή συνέχιζαν το κάπνισμα στην περίοδο εκπόνησης της έρευνας, παρουσίαζαν αναλογία πάντοτε σημαντικά μικρότερη από τους υγιείς μάρτυρες. Οι περισσότεροι παρκινσονικοί ασθενείς δεν κάπνισαν ποτέ. Ορισμένοι ερευνητές αποδίδουν την αποχή των παρκινσονικών από το κάπνισμα στο γεγονός ότι είναι λιγότερο επιρρεπείς στις εξαρτήσεις, είτε ως επακόλουθο της έλλειψης ντοπαμίνης είτε λόγω του γενετικού τους προφίλ.^{21,26} Ειδικότερα, οι Evans et al²⁶ υποθέτουν ότι υπάρχει νευροβιολογική σχέση μεταξύ της μειωμένης παρορμητικής αναζήτησης αισθήσεων, που πιθανόν είναι στοιχείο της παρκινσονικής προσωπικότητας, και της υποθετικής προστατευτικής επίδρασης του καπνίσματος. Στον τομέα αυτόν, όταν ερευνήσαμε την αιτία αποχής από το κάπνισμα (απέχθεια ή ζήτημα αρχών), δεν βρέθηκε διαφορά στους δύο εξεταζόμενους πληθυσμούς γιατί τόσο οι παρκινσονικοί όσο και οι φυσιολογικοί είχαν απέχθεια για το κάπνισμα, σε ανάλογα μεγάλα ποσοστά στο γενικό σύνολο, αλλά και στην κατανομή ανά φύλο.

Η μελέτη κάποιων επί μέρους παραμέτρων, όπως η ηλικία έναρξης καπνίσματος, η διάρκεια καπνίσματος σε έτη, ο αριθμός τσιγάρων ημερησίως και τα πακέτα-έτη καπνίσματος, έδωσε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Οι παρκινσονικοί ασθενείς στο σύνολό τους και ειδικότερα οι άνδρες κάπνιζαν λιγότερα χρόνια και κατανάλωναν λιγότερα τσιγάρα ημερησίως σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Στις γυναίκες ασθενείς, διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες παρατηρήθηκε μόνο όσον αφορά στη διάρκεια καπνίσματος σε έτη. Παρατηρήθηκε δηλαδή μια δοσοεξαρτώμενη σχέση, όπου η αύξηση των τσιγάρων που κατανάλωνε κάποιος ημερησίως μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ και η παράταση της διάρκειας του καπνίσματος, δηλαδή η αύξηση των πακέτων-ετών,

οδηγούσε σε ελάττωση του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, τόσο στο γενικό σύνολο, όσο και στους άνδρες. Στις γυναίκες, όπως φάνηκε, παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου μόνο σε όσες ήταν καπνιστριες για πολλά έτη. Επομένως, γίνεται αποδεκτό ότι από την παρούσα μελέτη προκύπτουν μόνο έμμεσες ενδείξεις για την αρνητική σχέση του καπνίσματος με τη νόσο του Parkinson. Ένα επί πλέον έμμεσο στοιχείο αυτής της αρνητικής σχέσης είναι η παρατήρησή μας ότι στους καπνιστές παρκινσονικούς ασθενείς η ηλικία έναρξης της νόσου είχε θετική συσχέτιση με τις ποσοτικές παραμέτρους του καπνίσματος (πακέτα-έτη). Τα αποτελέσματα των ξένων ερευνών στο θέμα αυτό είναι αντικρουόμενα. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αύξηση των πακέτων-ετών ≥ 10 έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ηλικίας έναρξης της νόσου κατά 3,2 χρόνια ($p=0,05$), ενώ άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν κάποια σχέση.^{27,28} Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη, οι Thacker et al²² υποστηρίζουν ότι ο ελαττωμένος κίνδυνος εμφάνισης της ΝΠ ανάμεσα στους πρόσφατους και τους παλαιούς καπνιστές ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια, τη βαρύτητα του καπνίσματος και το χρόνο διακοπής του και επί πλέον η πρόσφατη διακοπή ισοδυναμεί με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα αποτελέσματα ήταν τα ίδια και στα δύο φύλα. Οι Herman et al,²⁹ σε μια μετα-ανάλυση, αναφέρουν ότι σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ο σχετικός κίνδυνος για εκδήλωση της ΝΠ ήταν 0,59 για τους καπνιστές γενικά, 0,80 για τους παλαιούς καπνιστές και 0,39 για τους τωρινούς καπνιστές. Ο σχετικός κίνδυνος για κάθε επί πλέον 10 πακέτα-έτη ήταν 0,84 σε μελέτες ασθενή-μάρτυρα και 0,78 σε προοπτικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα προστατευτικά ο καπνός αποτελούν θέμα επισταμένης έρευνας. Το κύριο συστατικό του καπνού, η νικοτίνη, έχει την ικανότητα να διεγείρει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και να ασκεί μια νευροπροστατευτική δράση ενάντια σε τοξικές ουσίες για τους νευρώνες.^{30,31} Η νικοτίνη τροποποιεί τη δραστηριότητα ενζύμων, όπως της μονοαμινοξειδάσης και ενζύμων της οικογένειας του κυτοχρώματος P450, καθώς και τη δραστηριότητα του συμπλέγματος I των μιτοχονδρίων συμβάλλοντας στην καλή λειτουργία των μιτοχονδρίων με επακόλουθο τη μείωση του οξειδωτικού stress. Επί πλέον, η νικοτίνη ασκεί άμεση αντιοξειδωτική δράση. Επιπρόσθετα, η νικοτίνη διεγείρει τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης και με την ενεργοποίηση αυτή μεταβάλλονται πολυάριθμες οδοί μετάδοσης σήματος, τόσο σε προσυναπτικό όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο.^{30,31} Η δράση της νικοτίνης σε προσυναπτικό επίπεδο διεγείρει την απελευθέρωση πολλών νευροδιαβιβαστών, όπως ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης, σεροτονίνης, γλουταμινικού,

γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και ακετυλοχολίνης. Επίσης, η νικοτίνη σε μετασυναπτικό επίπεδο παρεμβαίνει στους μηχανισμούς της απόπτωσης και της νέκρωσης. Επί πλέον, οι μεταβολίτες της νικοτίνης όπως η κοτινίνη και η νορνικοτίνη, χωρίς να παρεμβαίνουν στους μηχανισμούς των υποδοχέων, μπορεί να αποτρέπουν τη συσσώρευση της α-συνουκλεΐνης και να ελαττώνουν την εκφυλιστική διεργασία της νόσου.^{30,31} Τέλος, διάφορες άλλες χημικές ουσίες του καπνού όπως πυριδίνες, πυραζίνες, νιτροζαμί-νες, φαινόλες, ινδόλες, υδρογονάνθρακες, πίσσα, κινολίνες αναστέλλουν τη δραστηριότητα κυρίως της μονοαμινο-ξειδάσης Β σε εγκεφάλους καπνιστών με επακόλουθο τη νευροπροστασία.³²

Συνοψίζοντας τα ευρήματά μας, καταλήγουμε ότι σύμφωνα με τα δεδομένα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού 643 ατόμων δεν είναι εφικτό να υποστηριχθεί, σε γενικό πλαίσιο, ότι το κάπνισμα είναι θετικός ή αρνητικός παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου, αλλά οι σχέσεις αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες. Πιστεύουμε ότι η μελέτη αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για πιο εκτενείς μελλοντικές μελέτες σε εθνική κλίμακα, προκειμένου να συγκεντρωθούν περισσότερα στοιχεία που θα αφορούν στη σχέση του καπνίσματος με την ανάπτυξη της ΝΠ στον ελληνικό πληθυσμό.

ABSTRACT

Smoking and Parkinson's disease: A case-control study in the Greek population

E. PEITSIDOU,¹ Z. KATSAROU,² S. BOSTANTJOPOULOU¹

¹Third Department of Neurology, "G. Papanikolaou" General Hospital, Aristotle University, Thessaloniki, ²Clinic of Neurology, "Hippokration" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(1):51–57

OBJECTIVE Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative brain disorder of unknown etiology. It usually affects middle aged individuals and its prevalence increases with advanced age. Smoking in relation to PD has been the subject of numerous epidemiological studies, conducted in various countries all over the world, some of which have shown a negative association between smoking and PD, while others failed to prove such a relationship. Differences in methodology and in the genetic background of the study populations have been proposed to explain the discrepancy in findings. The purpose of this case-control study was to investigate the association between smoking and PD in a Greek population sample. **METHOD** A specially designed questionnaire was administered to 201 patients with PD and 442 unselected healthy control subjects residing in Northern Greece. Questionnaire items were related to smoking habits, such as time of smoking initiation, duration of smoking and daily cigarette consumption. Non-smokers were also questioned about their reasons for non-smoking. **RESULTS** Smoking in general was not directly related to PD, but a dose-dependent inverse association was observed; a significantly higher daily cigarette consumption and duration of smoking, and consequently mean packet-years was recorded by the healthy control subjects. In patients with PD who were smokers, the age at onset of the disease was positively correlated to pack-
et-years. **CONCLUSIONS** This study did not demonstrate a lower risk for PD development in smokers, but provided indirect evidence of a possible neuroprotective role of smoking, showing that PD was inversely related to the dose of cigarette smoking (packet-years). However, it cannot be claimed that a simple observational study, with a limited number of subjects, can lead to firm conclusions about the association between smoking and PD. Further, more extensive, epidemiological studies are needed in this field.

Key words: Parkinson's disease, Risk factors, Smoking

Βιβλιογραφία

1. ALVES G, FORSAA EB, PEDERSEN KF, DREETZ GJERSTAD M, LARSEN JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008, 255(Suppl 5):18–32
2. GASSER T. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: Insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 2009, 11:e22
3. ELBAZ A, MOISAN F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008, 21:454–460
4. DE LAU LM, BRETTELER MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006, 5:525–535
5. JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, MATEO D, GIMÉNEZ-ROLDAN S. Premorbid

- smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord* 1992, 7:339–344
6. DORN HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. *Public Health Rep* 1959, 74:581–593
 7. TZOURIO C, ROCCA WA, BRETILER MM, BALDERESCHI M, DARTIGUES JF, LOPEZ-POUSA S ET AL. Smoking and Parkinson's disease: An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. *Neurology* 1997, 49:1267–1272
 8. GALANAUD JP, ELBAZ A, CLAVEL J, VIDAL JS, CORRÈZE JR, ALPÉROVITCH A ET AL. Cigarette smoking and Parkinson's disease: A case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord* 2005, 20:181–189
 9. DICK FD, DE PALMA G, AHMADI A, SCOTT NW, PRESCOTT GJ, BENNETT J ET AL. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: The Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007, 64:666–672
 10. HANCOCK DB, MARTIN ER, STAJICH JM, JEWETT R, STACY MA, SCOTT BL ET AL. Smoking, caffeine, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007, 64:576–580
 11. ELBAZ A, MANUBENS-BERTRAN JM, BALDERESCHI M, BRETILER MM, GRIGOLETTO F, LOPEZ-POUSA S ET AL. Parkinson's disease, smoking, and family history. EUROPARKINSON Study Group. *J Neurol* 2000, 247:793–798
 12. BENEDETTI MD, BOWER JH, MARAGANORE DM, McDONNELL SK, PETERSON BJ, AHLKOG JE ET AL. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Neurology* 2000, 55:1350–1358
 13. LIOU HH, TSAI MC, CHEN CJ, JENG JS, CHANG YC, CHEN SY ET AL. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997, 48:1583–1588
 14. KUOPIO AM, MARTTILA RJ, HELENIUS H, RINNE UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999, 14:928–939
 15. HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:181–184
 16. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12:189–198
 17. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΤΖΩΝΟΥ Α, ΚΑΤΣΟΥΓΙΑΝΝΗ Κ. Βιοστατιστική. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2001
 18. TAYLOR CA, SAINT-HILAIRE MH, CUPPLES LA, THOMAS CA, BURCHARD AE, FELDMAN RG ET AL. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: A New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999, 88:742–749
 19. DE MICHELE G, FILLA A, VOLPE G, DE MARCO V, GOGLIETTINO A, AMBROSIO G ET AL. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996, 11:17–23
 20. SANYAL J, CHAKRABORTY DP, SARKAR B, BANERJEE TK, MUKHERJEE SC, RAY BC ET AL. Environmental and familial risk factors of Parkinson's disease: Case-control study. *Can J Neurol Sci* 2010, 37:637–642
 21. NICOLETTI A, PUGLIESE P, NICOLETTI G, ARABIA G, ANNESI G, MARI MD ET AL. Voluptuary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: The FRAGAMP case-control study. *Mov Disord* 2010, 25:2387–2394
 22. THACKER EL, O'REILLY EJ, WEISSKOPF MG, CHEN H, SCHWARZSCHILD MA, McCULLOUGH ML ET AL. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007, 68:764–768
 23. PAGANINI-HILL A. Risk factors for Parkinson's disease: The leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001, 20:118–124
 24. ABBOTT RD, ROSS GW, WHITE LR, SANDERSON WT, BURCHFIELD CM, KASHON M ET AL. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: Recent findings from the Honolulu-Asia aging study. *J Neurol* 2003, 250(Suppl 3):III30–III39
 25. GU Z, FENG X, DONG X, CHAN P. Smoking genes encoding dopamine pathway and risk for Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2010, 482:31–34
 26. EVANS AH, LAWRENCE AD, POTTS J, MCGREGOR L, KATZENSCHLAGER R, SHAW K ET AL. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:317–321
 27. KANDINOV B, GILADI N, KORCZYN AD. Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, 15:41–46
 28. MARTÍNEZ-RUMAYOR A, ARRIETA Q, SOTELO J, GARCÍA E. Female gender but not cigarette smoking delays the onset of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2009, 111:738–741
 29. HERNÁN MA, TAKKOCHE B, CAAMAÑO-ISORNA F, GESTAL-OTERO JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002, 52:276–284
 30. QUIK M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004, 27:561–568
 31. QUIK M, HUANG LZ, PARAMESWARAN N, BORDIA T, CAMPOS C, PEREZ XA. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2009, 78:677–685
 32. CASTAGNOLI K, MURUGESAN T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; Are there links? *Neurotoxicology* 2004, 25:279–291
- Corresponding author:*
- E. Peitsidou, 3 Kapetan Elenis street, GR-546 54 Thessaloniki, Greece
e-mail: peitsidou@yahoo.gr