

PARKINSONO LIGOS EPIDEMIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Agnė Pacevičiūtė¹, Ramutė Šimkonienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Druskininkų miesto ligoninė, Neurologijos skyrius

Raktažodžiai: Parkinsono liga, rizikos veiksniai, epidemiologija.

Santrauka

Parkinsono liga (PL) yra kompleksinis neuropsichiatrinis sutrikimas, pasireiškiantis motoriniais ir nemotoriniais simptomais. Ši liga yra vienas dažniausių neurodegeneracinių sutrikimų – antra po Alzheimerio ligos, o jos paplitimas didėja su amžiumi. Liga dažnesnė vyrams, baltaodžių populiacijoje ir kaimo gyventojams.

PL priežastys nėra tiksliai nustatytos, tačiau manoma, kad ją lemia modifikuojamų ir nemodifikuojamų rizikos veiksnių derinys. Yra duomenų, jog kofeino, tabako vartojimas bei fizinis aktyvumas mažina ligos atsiradimo riziką, o pesticidai, pieno produktai, patiriamas stresas ir genetiniai veiksniai – didina.

Įvadas

Parkinsono liga (PL) yra kompleksinis neuropsichiatrinis sutrikimas, pasireiškiantis įvairiais motoriniais ir nemotoriniais simptomais [1]. Klasikiniai motoriniai simptomai yra drebulys ramybės būsenoje, bradikinezija, rigidiškumas ir nestabili laikysena [2], kuriuos sukelia dopaminerginės nigrostriatinės sistemos pažeidimas [3], o nemotoriniai simptomai yra nuotaikos, pažinimo, miego ir autonominės funkcijos sutrikimai [4], kuriuos lemia tolimesnis PL progresavimas [3]. Pati PL nesukelia mirties, tačiau susijusi su padidėjusiu sergamumu ir mirtingumu [5]. Po maždaug 17 metų 80 proc. pacientų, sergančių PL, skundžiasi sustingusia eiseną, kuri didina griuvimo riziką, o iki 50 proc. pacientų praneša, kad pradeda springti. Demencija yra vėlyvas PL požymis, pasireiškiantis 60 proc. pacientų, 10 metų sergančių šia liga ir 83 proc. pacientų, kurių ligos istorijai 20 metų. Vėlyvosios stadijos simptomai, tokie kaip demencija ir kritimas, yra dažniausios ilgalaikės priežiūros ir didelio mirtingumo priežastys [6].

PL etiopatogenezė vis dar neaiški, tačiau šiuo metu yra žinoma, jog ji susijusi su aplinkos, genetiniais ir imunologiais veiksniais [7].

Tyrimo tikslas – išsiaiškinti Parkinsono ligos paplitimą, rizikos veiksnius ir ligos atsiradimo riziką mažinančius veiksnius.

Tyrimo objektas ir metodai

2021 m. birželio mėnesį buvo atlikta sisteminė mokslinių straipsnių apžvalga. Mokslinės literatūros šaltinių paieškai pasirinkta publikacijų duomenų bazė PubMed ir raktažodžiai bei jų deriniai: Parkinson's disease AND risk factors AND epidemiology. Straipsnių atrankos kriterijai: publikacijos anglų kalba, atitinkančios tyrimo temą, paskelbtos nuo 2014 iki 2021 metų.

Rezultatai ir jų aptarimas

Epidemiologija. Didžiąją istorijos dalį Parkinsono liga buvo retas sutrikimas. 1855 metais, praėjus keturiasdešimčiai metų po to, kai daktaras James Parkinson pirmą kartą aprašė šią būklę, iš 15 milijonų žmonių Anglijoje ir Velse maždaug 15 sirgo šia liga. 2014 metais tą patį likimą patyrė apie 5-10 tūkst. asmenų iš 65 milijonų Jungtinėje Karalystėje. Nepraėjus nė dvidešimtmečiui, šis retas sutrikimas tapo įprastiniu [8].

Šiuo metu PL yra vienas dažniausių neurodegeneracinių sutrikimų – antras po Alzheimerio ligos [1]. PL serga maždaug 0,3 proc. visų gyventojų ir manoma, jog sergamumas 2030 metais išaugs nuo 8,7 iki 9,3 mln. [2]. PL dažniausiai paveikia 60 metų žmones ir vyresnius, šiek tiek dažniau pasitaiko vyrams, nei moterims, santykis 1,5:1. Nors PL gali pasireikšti jau paauglystėje, dažnis didėja su amžiumi. Pranešama, kad PL paplitimas 85-89 metų amžiaus grupėje yra 2,6 proc., o 65–69 metų grupėje 0,6 procento. Nors ligai būdingas lėtas progresavimas ir dauguma sergančiųjų išgyvena ilgiau nei dešimtmetį, daugeliui pasireiškia reikšminga fizinė ir kognityvinė negalia [1]. Daugelyje tyrimų buvo nustatyta, jog didžiausias PL paplitimas yra baltaodžių populiacijoje. Geografinė padėtis labiau lemia PL išsivystymą, nei etninė kilmė. Vienas iš pavyzdžių galėtų būti tai, jog į pietus nuo Sacharos juodaodžių afrikiečių PL paplitimas yra mažesnis, nei afrikietiškos kilmės žmonių, gyvenančių JAV [9]. Dauguma tyrimų

nurodė, kad PL dažniau pasitaiko kaimo gyventojams [10].

Rizikos veiksniai. PL priežastys nėra tiksliai nustatytos, tačiau, kaip ir sergant kitomis lėtinėmis ligomis, manoma, kad PL lemia modifikuojamų (pvz., aplinkos poveikis, kuris didina ar mažina riziką) ir nemodifikuojamų veiksmų (pvz., genetinių) derinys. Modifikuojamų priežasčių suvokimas yra gyvybiškai svarbus PL valdymo visuomenės sveikatos politikai [4].

Modifikuojami veiksniai. *Pesticidai.* Epidemiologinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad PL yra susijusi su ūkininkavimu, gyvenimu kaime ir šulinio vandens vartojimu. Vėlesni tyrimai parodė, kad pesticidai iš tikrųjų gali sukelti PL tiek gyvūnams, tiek žmonėms [11].

Rotenonas ir parakvatas yra du pesticidai, kurie sutrikdo kvėpavimo grandinę mitochondrijose ir sukelia oksidacinį stresą. Šis ryšys sustiprėjo, kai 1983 m. metil-fenil-tetrahidro-piridinu (MPTP) užteršto heroino vartojimas paskatino jaunų suaugusiųjų parkinsonizmą. MPTP metabolizuojamas į 1-metil-4-fenilpiridiniumą (MPP+), kuris sukelia panašų toksiškumą mitochondrijoms kaip rotenonas ir parakvatas [12].

Pienas ir pieno produktai. Keletas tyrimų parodė pieno ir jo produktų neurotoksinį poveikį, kuris yra grindžiamas tuo, jog pieno ir jo produktų vartojimas padidina oksidacinį stresą per tarpplastelinį kalcio poveikį, arba per teršalus, tokius kaip rotenonas ir parakvatas, kurie veikia kaip toksinė medžiaga nigrostriatiniuose neuronuose [13]. Įrodymų, kad pienas yra PL rizikos veiksnys, trūksta, todėl negalima rekomenduoti riboti pieno vartojimo, norint išvengti PL. Maisto produktai, turintys daug kalcio ir aukštos kokybės baltymų, neturėtų būti ribojami, atsižvelgiant į didelį osteoporozės ir klubo lūžių paplitimą sergant PL [14].

Stresas. Stresas apibrėžiamas kaip staigus nenuoseklus fizinis, fiziologinis ir socialinis aplinkos pokytis, kurį patiria organizmas. Streso poveikis ankstyvame amžiuje gali turėti trumpalaikį ar ilgalaikį poveikį smegenų vystymuisi [15]. Manoma, jog šis modifikuojamasis veiksnys gali būti laikomas PL ir kitų neurodegeneracinių sutrikimų rizikos veiksnys dėl tiesioginio neurotoksinio poveikio [16].

Nemodifikuojami veiksniai. *Genetiniai veiksniai.* Genetikos indėlis į PL rodo padidėjusį ligų, susijusių su šeimine PL istorija, riziką. Įtikinamiausi įrodymai buvo atrasti monogeninės PL formos. SNCA, kuris koduoja baltymą α -sinukleina, buvo pirmasis genas, susijęs su paveldima PL. LRRK2 ir parkino genų mutacijos yra dažniausios dominuojančiu ir recesyviniu būdu paveldimos PL priežastys. Didžiausias genetinis PL išsivystymo rizikos veiksnys yra GBA mutacija, koduojanti β -gliukocerebrozidazę, lizosominį fermentą [17]. GBA mutacijos turi ryšį su Gošė ligos rizika, kuri yra paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Daugybė tyrimų pranešė apie GBA mutacijų ir PL ryšį. Pacientams, turintiems PL ir GBA mutacijas, būdingas panašus ligos fenotipas kaip ir pacientams, sergantiems idiopatine PL be GBA mutacijų, nors ramybės drebulys ir rigidiškumas ramybėje yra rečiau pasi-

taikantis simptomas šiems pacientams, tačiau jiems pasireiškia ryškesni kognityviniai sutrikimai. Heterozigotinių GBA mutacijos nešiotojų taip pat didesnė rizika susirgti PL [18].

Per pastarąjį dešimtmetį beveik 900 genetinių tyrimų parodė dešimtis galimų PL genų lokusų. Visų esamų Europos PL duomenų genomo masto asociacijos tyrimų metaanalizės rezultatai parodė, kad 24 lokusai turi kliniškai reikšmingą ryšį su ligos rizika. Šie lokusai apima GBA ir genus, susijusius su monogeninės PL formomis (LRRK2 ir SNCA) [17]. Nors ir šie genai kelia nedidelę riziką susirgti PL, tačiau sąveikaudami su nepalankiais aplinkos veiksniais, jie gali sukelti PL [18].

Veiksniai, mažinantys Parkinsono ligos atsiradimą. *Kofeinas.* Tyrimai, kurių metu buvo ištirtas kofeino poveikis PL vystymuisi, parodė mažesnę PL išsivystymo riziką tarp kavos mėgėjų. Kofeinas yra adozino A_{2A} receptorių antagonistas, kuris, kaip manoma, apsaugo nuo PL. Anksčiau buvo pranešta, kad kavos mėgėjų rizika susirgti PL sumažėja 25 procentais. Du dideli perspektyviniai epidemiologiniai ir daugybė retrospektyvinių tyrimų taip pat parodė mažesnę riziką susirgti PL [19].

Tabakas. Idėja, kad tabako rūkymas gali sumažinti PL riziką buvo paskelbta prieš 60 metų. Nuo to laiko vis daugiau duomenų rodo, kad tabako rūkymas, kuris yra pagrindinė ankstyvos mirties priežastis ir kone visų kitų neužkrečiamųjų ligų rizikos veiksnys, yra susijęs su sumažėjusia PL rizika [20]. Gyventojų tyrimai parodė, kad rūkymas buvo susijęs su maždaug 40–50 proc. mažesne rizika susirgti PL. Atlikus epidemiologinius tyrimus buvo nustatyta, jog aplinkos tabako dūmų poveikis taip pat susijęs su žymiai mažesne PL rizika tarp niekada aktyviai nerūkiusių žmonių [21]. Manoma, kad teigiamą rūkymo poveikį lemia galimas gydomasis nikotino poveikis, kuris, kaip buvo įrodyta tyrimuose su gyvūnais, yra neuroprotekcinis. Solanaceae šeimos augalai, kuriuose yra nikotino, įskaitant pipirus, pomidorus, bulves ir baklažanus buvo ištirti Vakarų Vašingtono valstijos tyrime. Nustatyta, kad rizika susirgti Parkinsono liga sumažėja vartojant Solanaceae šeimos daržoves, ypač tas, kuriose yra didesnė nikotino koncentracija [22].

Fizinis aktyvumas. Fizinis aktyvumas yra svarbus PL prevencijai ir gydymui. Apie fizinio aktyvumo ir PL rizikos ryšį pirmiausia buvo pranešta Slaugytojų sveikatos tyrime, o vėliau ir kituose tyrimuose. Perspektyvinių epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad fizinis aktyvumas mažina vyrų PL riziką, tačiau mechanizmas nėra aiškus [23].

Išvados

1. Parkinsono liga yra antras pagal dažnumą neurodegeneracinis sutrikimas, labiausiai paplitęs tarp vyrų, baltaodžių populiacijoje bei kaimo vietovėse.

2. Ligos tikslios priežastys nėra nustatytos, tačiau manoma, jog ją sukelia modifikuojamų ir nemodifikuojamų rizikos veiksmų derinys.

3. Ligos atsiradimą didina pesticidų, pieno produktų vartojimas, stresas bei genetiniai veiksniai. Riziką mažina fizinis aktyvumas, kofeino bei tabako vartojimas.

Literatūra

1. Deeb W, Nozile-Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol* 2019;167:257-77.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00014-5>
2. Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci* 2019;226:77-90.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.057>
3. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells* 2020;9(7):1687.
<https://doi.org/10.3390/cells9071687>
4. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2016;34(4):955-965.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
5. Beitz JM. Parkinson's disease: A review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014;6:65-74.
<https://doi.org/10.2741/S415>
6. Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. *Home Healthc Now* 2016;34(6):300-7.
<https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000398>
7. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016;15(10):1005-11.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022>
8. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem DR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis* 2018;8(s1):S3-S8.
<https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
9. Ben-Joseph A, Marshall CR, Lees AJ, Noyce AJ. Ethnic Variation in the Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis* 2020;10(1):31-45.
<https://doi.org/10.3233/JPD-191763>
10. Jagadeesan AJ, Murugesan R, Vimala Devi S, Meera M, Madhumala G, Vishwanathan Padmaja M, et al. Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's. *Acta Biomed* 2017;88(3):249-262.
11. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(9):881.
<https://doi.org/10.3390/ijerph13090881>
12. Zhang PL, Chen Y, Zhang CH, Wang YX, Fernandez-Funez P. Genetics of Parkinson's disease and related disorders. *J Parkinsons Dis* 2020;10(1):31-45
13. Boulos C, Yaghi N, El Hayeck R, Heraoui GN, Fakhoury-Sayegh N. Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients* 2019;11(8):1896.
<https://doi.org/10.3390/nu11081896>
14. Kistner A, Krack P. Parkinson's disease: No milk today? *Front Neurol* 2014; 5:172.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00172>
15. Dallé E, Mabandla M V. Molecular Brain. Early Life Stress, Depression And Parkinson's Disease: A New Approach. *Mol Brain* 2018;11(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s13041-018-0356-9>
16. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Mov Disord* 2019;34(6):801-811.
<https://doi.org/10.1002/mds.27720>
17. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386(9996):896-912.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
18. Delamarre A, Meissner WG. Épidémiologie, facteurs de risque environnementaux et génétiques de la maladie de Parkinson. *Press Medicale* 2017;46(2 Pt 1):175-181.
19. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. *Codon Publications* 2018;Chapter1:3-26.
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
20. Cheng Y, Wang YJ. Tobacco smoking and the reduced risk of Parkinson disease: A puzzle of 60 years. *Neurology* 2020;94(20):860-861.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009431>
21. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: A review. *Transl Neurodegener* 2017;6:18.
<https://doi.org/10.1186/s40035-017-0090-8>
22. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease - East Versus West. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017;5(1):14-28.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.12568>
23. Fan B, Jabeen R, Bo B, Guo C, Han M, Zhang H, et al. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:4293071.
<https://doi.org/10.1155/2020/4293071>

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF PARKINSON'S DISEASE

A. Pacevičiūtė, R. Šimkonienė

Keywords: Parkinson's disease, risk factors, epidemiology.
Summary

Parkinson's disease (PL) is a complex neuropsychiatric disorder with motor and non-motor symptoms. The disease is one of the most common neurodegenerative disorders, second after Alzheimer's disease, and its prevalence increases with age. The disease is also more common in men, Caucasians and for the rural population. The causes of PL are not precisely identified, but are thought to be due to a combination of modified and unmodified risk factors. There is evidence that caffeine, tobacco use and physical activity reduce the risk of disease, while pesticides, dairy products, stress and genetic factors increase it.

Correspondence to: agnytepa@gmail.com