

Wojciech Cendrowski

Received: 10.10.2012

Accepted: 09.11.2012

Published: 30.11.2012

## Zmniejszenie umieralności na stwardnienie rozsiane ma związek z niższym rozpowszechnieniem palenia papierosów wśród mężczyzn w Polsce

Reduction of multiple sclerosis-related mortality is associated with lower prevalence of tobacco smoking among Polish males

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:** Długookresowe badania stwardnienia rozsianego (SM) udowodniły spadek umieralności (U) w Europie i USA. Celem badania jest wykazanie związku między zmniejszeniem U na SM i rozpowszechnieniem palenia papierosów (PP) w Polsce. **Metoda:** Badania oparto na 10 272 chorych na SM (M – 4367, K – 5905), którzy zmarli w latach 1982–2008. Przeciętne, roczne, surowe współczynniki U (SWU) oraz dostosowane do płci współczynniki U (DPWU) w SM na 100 000 ludności skorelowano z rocznymi współczynnikami rozpowszechnienia (WR) PP na 100 mieszkańców w ogólnej populacji i 2 podpopulacjach. Dane uzyskano z Głównego Urzędu Statystycznego oraz z Centrum Onkologii w Warszawie. **Wyniki:** SWU, DPWU wśród M i K na SM były istotnie wyższe w latach 1982–1995: 1,33 (SD 0,07), 1,19 (SD 0,13), 1,47 (SD 0,07) niż w latach 1996–2008:  $p=0,000006$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0008$ . WR PP obniżyły się w latach 1982–2008 w ogólnej populacji ( $p=0,000003$ ) i wśród mężczyzn ( $p=0,0000004$ ), lecz nie wśród kobiet ( $p=0,127$ ). SWU i DPWU wśród M z SM wykazały wysoką korelację z WR PP w latach 1982–2008;  $r=0,673$ ,  $p=0,0006$  i  $r=0,774$ ,  $p=0,0001$ . Nie stwierdzono korelacji DPWU wśród K z SM i WR PP:  $r=0,369$ ,  $p=0,0910$ . **Wniosek:** Spadek U na SM miał związek z rzadszym PP w ogólnej populacji i wśród mężczyzn, lecz nie wykazał asocjacji w podpopulacji kobiet w latach 1982–2008 w Polsce.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, palenie papierosów, umieralność, asocjacja, Polska

### Summary

**Introduction:** Longitudinal studies of multiple sclerosis (MS) demonstrated decrease of mortality rates (MR) throughout Europe and United States. The aim of this study was to explore possible a correlation between reduced MR in MS and prevalence rates (PR) of cigarette smoking (CS) in Poland. **Method:** The study was based on 10 272 MS patients (M – 4367, F – 5905) who died since 1982 thru 2008. Annual, average, crude MR (CMR) and sex-adjusted MR (SAMR) in MS per 100 000 population were correlated to PR of CS per 100 inhabitants in the general population and 2 subpopulations. Data were obtained from the Central Statistical Office and the Centre of Oncology in Warsaw. **Results:** CMR, SAMR in M and F were significantly higher in the years 1982–1995: 1.33 (SD 0.07), 1.19 (SD 0.13), 1.47 (SD 0.07) than in the years 1996–2008:  $p=0.000006$ ,  $p=0.0002$ ,  $p=0.0008$ . There was a decrease of CS PR in the years 1982–2008 in the general population ( $p=0.000003$ ) and in M ( $p=0.0000004$ ). No decrease of CS PR in F was found ( $p=0.127$ ). CMR and SAMR among M with MS showed highly significant correlation to PR of CS in the period 1982–2008;  $r=0.673$ ,

$p=0.0006$ ;  $r=0.774$ ,  $p=0.0001$ . No correlation was found between SAMR among F with MS and PR of CS:  $r=0.369$ ,  $p=0.0910$ . **Conclusion:** Reduction of MS mortality was associated with a decreased incidence of CS in the general population and among males, but not among females.

**Key words:** multiple sclerosis, tobacco smoking, mortality, association, Poland

## WPROWADZENIE

Badania kliniczno-kontrolne oraz kohortowe odrębniły liczne środowiskowe czynniki ryzyka stwardnienia rozsianego (SM)<sup>(1-3)</sup>. Ryzyko choroby wiąże się z szerokością geograficzną, słoneczną radiacją, miejscem i miesiącem urodzenia, zakażeniami wirusowymi i migracją<sup>(4-7)</sup>. Palenie papierosów również stanowi umiarkowany czynnik ryzyka SM oraz zapalenia n. wzrokowego, stwardnienia bocznego zanikowego i innych schorzeń<sup>(8-10)</sup>. Zagrożenie zachorowaniem i śmiercią z powodu SM może być większe, jeśli skutki palenia współdziałają z tak różnymi czynnikami, jak niższa temperatura powietrza, zakażenie wirusowe, zwłaszcza wirusem Epsteina-Barr, lub z nocną pracą w młodościanym wieku<sup>(6,11-13)</sup>. Względne ryzyko (RR) SM u palaczy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi było podwyższone i wyniosło 1,5 (zasięg 1,2-1,8)<sup>(12)</sup>. Skutki palenia nie tylko łączyły się ze złożoną etiopatogenezą SM, lecz także wyraźnie przyspieszały niepełnosprawność chorych oraz powiększały objętość uszkodzeń i zanik mózgu na obrazach rezonansowych<sup>(1,14-17)</sup>. Palenie tytoniu ponadto zwiększało ryzyko wielu chorób, które towarzyszyły SM i mogły spowodować wzrost umieralności<sup>(18,19)</sup>. Długookresowe epidemiologiczne badania SM udowodniły spadkowy trend umieralności w Europie i USA<sup>(20)</sup>. Przedmiotem niniejszej pracy jest ustalenie, czy kierunek zmian umieralności na SM wykazuje związek ze zmianą rozpowszechnienia palenia papierosów (PP) w ogólnej populacji oraz w podpopulacjach mężczyzn i kobiet w Polsce.

## MATERIAŁ I METODA

Dane o liczbie zgonów, płci zmarłych, rozpoznaniu choroby i roku śmierci chorych na SM uzyskano z Głównego Urzędu Statystycznego. Ogółem liczba zmarłych ze stwardnieniem rozsianym wynosiła 10 272 osoby, w tym 4367 mężczyzn (M) i 5905 kobiet (K). Rozpoznanie jednostki chorobowej ustalono na podstawie kodów międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD): 340, 345, G35. W zbiorowości z lat 1982-2008 (z wyjątkiem 1983-1984, 1989, 2005-2006) obliczono przeciętne, roczne, surowe współczynniki umieralności (SWU) i dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród mężczyzn (DPWU-M) i kobiet (DPWU-K) na 100 000 mieszkańców. W celu ustalenia kierunku zmian umieralności porównano współczynniki umieralności (WU) z lat 1982-1995 i 1996-2008 za pomocą testu t-Studenta.

W badaniu uwzględniono roczne współczynniki rozpowszechnienia (WR) codziennego palenia papierosów (PP) na 100 mieszkańców w losowo dobranych próbach ogólnej populacji

(podpopulacjach mężczyzn i kobiet) w wieku 15 lat i więcej. Pochodziły one ze spisów powszechnych. Uzyskano pełne dane z lat 1982-2008, z wyjątkiem lat 1983-1984, 1989, 2005-2006. Statystyki dotyczące częstości PP z lat 1982-2004 otrzymano z Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie, zaś z lat 2007-2008 z Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) w Warszawie. W porównaniu kierunku zmian WU na SM i WR codziennego PP uwzględniono 22 pomiarów w ciągu 26 lat. Korelacje między rocznymi WU na SM i rocznymi WR PP wykonano za pomocą testu Pearsona. W podstawowym badaniu korelacji między SWU i WR w ogólnej populacji użyto także testu Spearmana i testu liniowej regresji.

## WYNIKI

Badania nad asocjacją umieralności na SM z rozpowszechnieniem codziennego PP w latach 1982-1995 i 1996-2008 zostały oparte na dwu dużych chronologicznych grupach 5607 i 4665 (łącznie 10 272) zmarłych chorych. SWU oraz DPWU-M i DPWU-K na SM w latach 1982-1995 były wyższe niż w latach 1996-2008. W pierwszym i drugim okresie SWU wyniosły 1,33 (SD 0,07) vs 1,10 (SD 0,13), DPWU-M 1,19 (SD 0,13) vs 0,94 (SD 0,11), DPWU-K 1,47 (SD 0,07) vs 1,25 (SD 0,17). Dane z obu okresów porównano testem t-Studenta i stwierdzono wysoce znamienne różnice w SWU ( $p=0,0000006$ ), w DPWU-M ( $p=0,0002$ ) i DPWU-K ( $p=0,0008$ ) (tabela 1). W tabeli 1 zestawiono roczne WU na SM z rocznymi WR codziennego PP w populacji w wieku 15 lat i więcej w latach 1982-1995 i 1996-2008 w Polsce. Współczynniki rozpowszechnienia codziennego palenia papierosów w pierwszym okresie były znacząco wyższe w ogólnej populacji oraz w podpopulacji mężczyzn aniżeli w drugim okresie w odpowiednich zbiorowościach. W latach 1982-1995 w porównaniu z 1996-2008 częstość PP ogółem wyniosła 39,7 (SD 3,74) vs 33,5 (SD 1,04), zaś wśród mężczyzn - 53,2 (SD 4,94) vs 43,0 (SD 2,24). Obie różnice były w teście t-Studenta wysoce znamienne:  $p=0,000003$ ,  $p=0,0000004$ . Z kolei rozpowszechnienie palenia wśród kobiet nie uległo istotnej zmianie; między oboma okresami wyniosło ono 25,8 (SD 2,23) vs 24,5 (SD 1,44);  $p=0,127$ .

Główną częścią badania było ustalenie, czy istnieje związek między spadkiem umieralności na SM i zmniejszającym się rozpowszechnieniem codziennego palenia papierosów w populacji Polski. Asocjacje między tymi zmiennymi badano testem Pearsona, który wykazał niejednolite wyniki (tabela 2).

Tabela 2 przedstawia istotną korelację między SWU na SM i WR PP w ogólnej populacji w wieku  $\geq 15$  lat w okresie 1982-2008; współczynnik korelacji  $r=0,663$ ,  $p=0,0006$ . Test Spearmana

Rok	Przeciętne, roczne, surowe współczynniki umieralności na SM	Przeciętne, roczne, dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród mężczyzn	Przeciętne, roczne dostosowanie do płci współczynniki umieralności na SM wśród kobiet	Roczne współczynniki rozpowszechnienia palenia papierosów w ogólnej populacji w wieku $\geq 15$ lat	Roczne współczynniki rozpowszechnienia palenia papierosów w zbiorowości mężczyzn w wieku $\geq 15$ lat	Roczne współczynniki rozpowszechnienia palenia papierosów w zbiorowości kobiet w wieku $\geq 15$ lat
1982	1,41	1,37	1,46	49	65	32
1985	1,36	1,37	1,35	41	55	26
1986	1,44	1,29	1,57	41	55	26
1987	1,28	1,09	1,48	41	55	26
1988	1,38	1,25	1,50	41	55	26
1990	1,36	1,26	1,54	38	51	25
1991	1,42	1,26	1,57	38	51	25
1992	1,26	1,10	1,41	38	51	25
1993	1,23	1,02	1,44	38	51	25
1994	1,26	0,98	1,48	38	51	25
1995	1,24	1,07	1,39	34	45	23
Średnia	1,33	1,19	1,47	39,7	53,2	25,8
SD	0,078	0,139	0,072	3,74	4,94	2,23
1996	1,29	1,19	1,38	34	45	23
1997	0,92	0,90	0,96	34	45	23
1998	0,85	0,77	0,93	34	45	23
1999	1,19	1,09	1,29	34	45	23
2000	1,13	0,92	1,33	34	43	26
2001	1,19	1,00	1,37	34	43	26
2002	1,16	0,98	1,33	34	43	26
2003	1,11	0,84	1,37	34	43	26
2004	0,98	0,85	1,10	34	43	26
2007	1,14	0,92	1,34	31	38	24
2008	1,15	0,91	1,37	32	40	24
Średnia	1,10	0,94	1,25	33,5	43	24,5
SD	0,130	0,118	0,171	1,04	2,24	1,44
t test, p =	0,000006	0,000253	0,000809	0,000003	0,0000004	0,127221
t =	4,021	4,43	3,940	4,287	5,198	1,591

Tabela 1. Porównanie współczynników umieralności na stwardnienie rozsiane i współczynników rozpowszechnienia palenia papierosów w ogólnej populacji oraz w podpopulacjach mężczyzn i kobiet w latach 1982–1995 i 1996–2008 w Polsce

potwierdził ten ważny wynik: związek między zmiennymi był istotny:  $r=0,658$ ,  $p=0,0006$ . Znamienną korelację znaleziono również między DPWU-M i WR codziennego palenia wśród mężczyzn:  $r=0,774$ ,  $p=0,0001$ . Nie stwierdzono jednak korelacji między DPWU-K i częstością regularnego palenia wśród kobiet:  $r=0,339$ ,  $p=0,0910$ . Test regresji liniowej między SWU na SM i WR PP w ogólnej populacji wykazał wynik zgodny z rezultatem poprzedniej korelacji (rys. 1).

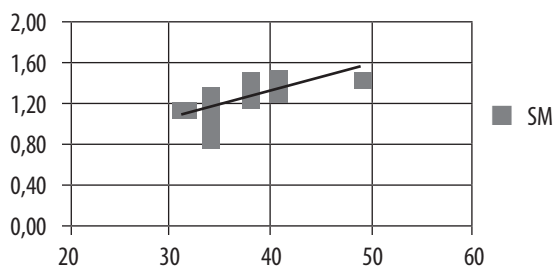
## OMÓWIENIE

Wyniki badań wykazały, że umieralność na SM w latach 1996–2008 była istotnie niższa aniżeli w latach 1982–1995;  $p=0,000003$ . Jedną z przyczyn wieloletniego spadku umieralności na stwardnienie rozsiane jest mniejsze rozpowszechnienie codziennego palenia papierosów wśród mężczyzn. Asocjacja między obniżającymi się SWU i DPWU-M na SM i WR PP

Okres	Liczba zmarłych chorych z SM	Płeć	Średni współczynnik umieralności na SM na 100 000 ludności	Średni współczynnik rozpowszechnienia palenia papierosów na 100 mieszkańców*	Wartość współczynnika korelacji r	p
1982–2008	4 367	M	1,06	48,1	0,774	0,0001
1982–2008	5 905	K	1,36	25,1	0,369	0,0910
1982–2008	10 272	M, K	1,21	36,6	0,673	0,0006

\* Dane dotyczące populacji w wieku 15 lat i więcej.

Tabela 2. Wartości współczynników korelacji między umieralnością ogółu chorych, mężczyzn lub kobiet na SM i rozpowszechnieniem palenia w ogólnej populacji oraz w podpopulacjach mężczyzn i kobiet w Polsce



Rys. 1. Liniowa regresja między rocznymi surowymi współczynnikami umieralności na stwardnienie rozsiane (zmienna y) i rocznymi współczynnikami palenia papierosów (zmienna x) w ogólnej populacji Polski (1982–2008). Zależność wyraża równanie  $0,026x + 0,278y$ ;  $p=0,0006$

w Polsce była wysoce istotna (tabela 2). Nie było natomiast związku między DPWU-K na SM i WR regularnego palenia papierosów wśród kobiet.

Palenie papierosów przez matki przed zajściem w ciążę umiarkowanie zwiększało ryzyko SM<sup>(21)</sup>, ale nie wzrosło ono z tego powodu w czasie ciąży ani u matek, ani u potomstwa<sup>(22)</sup>. Dzieci wdychające w domu dym tytoniowy były bardziej narażone na zachorowanie na SM (RR 1,24, 95% przedział ufności 1,02–1,05)<sup>(22)</sup>. Ryzyko to bardziej wzrastało w starszych dzieciach po 10-letniej inhalacji dymu (RR 2,49, 95% CI 1,53–4,08)<sup>(24)</sup>. Mężczyźni, aktualni palacze, palący powyżej 40 papierosów dziennie byli w większym stopniu zagrożeni chorobą niż kobiety, byli palacze i palący poniżej 15 papierosów dziennie<sup>(12,21)</sup>. Bierni palacze również charakteryzowali się podwyższonym ryzykiem choroby<sup>(14)</sup>. Ma to znaczenie, ponieważ 28% dorosłych Polaków w domu i 87% w miejscach publicznych wdychało dym tytoniowy w 2008 roku<sup>(25)</sup>. Palacze zakażeni wirusem Epsteina-Barr z wysokimi mianami przeciwciał byli bardziej narażeni na rozwój SM niż osoby niepalące, które były nosicielami tych przeciwciał (iloraz szans OR 3,9)<sup>(6)</sup>.

Na zachorowalność i umieralność z powodu SM oprócz palenia wpływa oczywiście szereg innych czynników. Część czynników środowiskowych może znacznie zmniejszyć lub zakłócić zagrożenie, jakie wywołuje nikotynizm. Ryzyko związane z tym nałogiem mogą obniżyć urodzenie w strefie zwrotnikowej, urodzenie w listopadzie (na półkuli północnej), dłuższe wystawienie na radiację słoneczną, wczesne zakażenie niektórymi wirusami, migracja oraz paradoksalnie także gorsze warunki sanitarno-higieniczne<sup>(1,3,4,6,7,26)</sup>.

Malejąca umieralność na SM wśród kobiet nie kojarzyła się tak jak u mężczyzn z rozpowszechnieniem PP. Rodzi się pytanie, dlaczego umieralność wśród kobiet nie ma związku z częstością palenia. Można jedynie domniemywać, że wynika to z czynników środowiskowych (niższe, stabilne rozpowszechnienie palenia, przypuszczalnie mniejsza liczba wypalonych papierosów dziennie)<sup>(27)</sup>. Możliwy jest też związek z czynnikami biologicznymi (względna oporność na toksyczne skutki nałogu w czasie ciąży). Można domniemywać, że nałóg palenia wśród kobiet jest mniej ważną przyczyną ich zgonów niż wśród mężczyzn. W poprzednim badaniu stwierdzono stopniowo rosnący wskaźnik zmarłych kobiet do mężczyzn (K/M)

z SM w latach 1969–2007 w Polsce<sup>(28)</sup>. Przypuszcza się, że tylko 20% wzrostu wskaźnika K/M w Kanadzie i Danii w latach 1956–2000 wiązało się z PP<sup>(29)</sup>.

Badania epidemiologiczne dowodzą, że 20% zgonów chorych na SM następuje wskutek chorób naczyń serca, zaś 10–11% z powodu udaru mózgu<sup>(30,31)</sup>. W innej pracy stwierdzono w polskiej populacji istotną asocjację między mniejszą umieralnością na SM i niższą umieralnością na udar mózgu, ale nie znaleziono związku między SWU na SM i umieralnością na zawał mięśnia sercowego<sup>(32)</sup>. Opierając się na wynikach badań Zatońskiego i wsp.<sup>(33,34)</sup>, można przypuszczać, że około 13% mężczyzn i zaledwie 4% kobiet ze stwardnieniem rozsianym umierało z powodu chorób odtytoniowych. Można także zakładać, że eliminacja PP mogłaby wydłużyć przeżycie chorych na SM. W latach 1982–2007 przeciętna rozpiętość życia zmarłych mężczyzn z SM zwiększyła się o 3,8 roku, zaś zmarłych kobiet z SM o 6,8 roku<sup>(35)</sup>. Być może powstrzymanie się od palenia wydłużyłoby przeżycie o dalsze 1–1,5 roku.

Związek między umieralnością mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym i rozpowszechnieniem palenia papierosów ma podstawy w etiopatogenezie choroby. U palaczy występuje aktywacja prozapalnych białek (białko C-reaktywne, interleukina 6) i wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg wraz ze wzmożoną aktywacją metaloproteinazy-9<sup>(36)</sup>. Podkreśla się zwiększoną syntezę autoprzeciwciał. Palenie papierosów powoduje także przewlekłą intoksykację cyjanidami, które wywołują demielinizację<sup>(37)</sup>. Zatrucie przyczynia się także do wzrostu ilości wolnych rodników, w tym NO i jego metabolitów, prowadzących do uszkodzenia aksonów<sup>(37)</sup>.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że długookresowe codzienne palenie tytoniu, zwłaszcza powyżej 40 papierosów na dobę, zwiększa umieralność na stwardnienie rozsiane wśród mężczyzn. Wynika to z podwyższonego ryzyka zachorowania na SM, częstszego przekształcania się zwalniającego w postępujący przebieg choroby, wcześniejszej progresji i z większych zmian na obrazach RM mózgu<sup>(12,16,17,38)</sup>. Ponadto PP przyczynia się do częstszego współwystępowania chorób naczyniowych, układu oddechowego, nowotworów, cukrzycy i chorób autoimmunizacyjnych, które mogą być przyczyną zgonu<sup>(18,33)</sup>. Eliminacja palenia papierosów w umiarkowanym stopniu może zmniejszyć umieralność chorych na stwardnienie rozsiane.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Ascherio A., Munger K.: Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin. Neurol.* 2008; 28: 17–28.
2. Marrie R.A.: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 709–718.
3. Simon K.C., Munger K.L., Ascherio A.: XVI European Charcot Foundation lecture: nutrition and environment: can MS be prevented? *J. Neurol. Sci.* 2011; 311: 1–8.
4. Compston A., Ebers G., Lassmann H. i wsp. (red.): *McAlipne's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London 1998.

5. Cendrowski W.: Distortion of birth distribution in multiple sclerosis: relation to season, gender and last residence. *Med. Biol. Sciences* 2012; 26: 39–44.
6. Lauer K.: Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 421–440.
7. Kahana E., Alter M., Zuber N.: Environmental factors determine multiple sclerosis risk in migrants to Israel. *Mult. Scler.* 2008; 14 (supl. 1): S69–S70.
8. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. i wsp.: High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15: 105–113.
9. Wang H., O'Reilly E.J., Weisskopf M.G. i wsp.: Smoking risk of lateral amyotrophic sclerosis. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 207–214.
10. Hackshaw A.K., Law M.R., Wald N.J.: The accumulated evidence of lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980–988.
11. Simon K.C., van der Mei I.A., Munger K.L. i wsp.: Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1\*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 2010; 74: 1365–1371.
12. Hawkes C.: Are multiple sclerosis patients risk-takers? *Quart. J. Med.* 2005; 98: 895–911.
13. Hedström A., Akerstedt T., Hillert J. i wsp.: Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 733–741.
14. Alfredsson L., Hedström A.K., Bäärnhielm M., Olsson T.: Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17 (supl. 10): S362–S363.
15. Jansons L., Tutuncu M., Tang J. i wsp.: Does smoking really impact progression in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17 (supl. 10): S138.
16. Zivadinov R., Weinstock-Guttman B., Hashimi K. i wsp.: Smoking is associated with increased lesion volume and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 504–510.
17. Herman M., Jick S., Logroscino G. i wsp.: Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1461–1465.
18. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. i wsp.: Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14: 1091–1098.
19. Marrie R., Horwitz R., Cutter G. i wsp.: Smokers with multiple sclerosis are more likely to report comorbid autoimmune diseases. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 85–90.
20. Massey W., Sebroenberg B.: International patterns of mortality from multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 189–196.
21. Riise T., Nordtvedt M., Ascherio A. i wsp.: Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122–1124.
22. Gardener H., Munger K., Chitinis T. i wsp.: Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2009; 20: 611–618.
23. van der Kop M., Pearce M., Dahlgren L. i wsp.: Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 41–50.
24. Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M. i wsp.: Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130: 2589–2595.
25. Globalny sondaż dotyczący używania tytoniu przez osoby dorosłe (GATS). Polska 2009–2010. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2010.
26. Cendrowski W.: Longer solar radiation during maternal gestation and lower atmospheric ozone concentration during month of birth reduce risk of multiple sclerosis. W druku.
27. Postawy wobec palenia papierosów. Komunikat badań. Fundacja Centrum Badań Opinii Społecznej, Warszawa 2012.
28. Cendrowski W.: The changing female-to-male sex ratio over four decades in multiple sclerosis: implications for aetiology of the disease. *Mult. Scler.* 2010; 16 (supl. 10): S95.
29. Palacios N., Alonso A., Brønnum-Hansen H.: Variations in the gender ratio of multiple sclerosis linked to converging smoking trends in men and women. *Neurology* 2010; 74 (supl. 2): A403.
30. Sadovnick A., Eisen K., Ebers G. i wsp.: Causes of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193–1196.
31. Reshef S., Cutter G., Kaufman D. i wsp.: Mortality and survival trends in US multiple sclerosis patients. *J. Neurol.* 2011; 258 (supl. 1): S98–S99.
32. Cendrowski W.: Spadek umieralności na stwardnienie rozsiane wykazuje asocjacje z niższą częstością zgonów na choroby naczyniowe w Polsce. W druku.
33. Zatoński W., Przewoźniak K., Sulkowska U. i wsp.: Palenie tytoniu w populacji mężczyzn i kobiet w Polsce w latach 1974–2004. *Zeszyty Nauk. Ochrony Zdrow. Publ.* 2009; 7: 4–11.
34. Zatoński W., Mańczuk M., Sulkowska U. i wsp.: Palenie tytoniu a umieralność na choroby odtyniowe w Europie środkowo-wschodniej. *Zeszyty Nauk. Ochrony Zdrow. Publ.* 2009; 7: 58–77.
35. Cendrowski W.: Analiza wskaźnika przeżywalności w polskiej populacji chorych na stwardnienie rozsiane – w perspektywie wieloletniej. *Terapie Specjalistyczne* 2011; 1: 18–24.
36. Soporì M., Kozak W.: Immunomodulatory effects of cigarette smoking. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 148–156.
37. Vleeming W., Rambali B., Opperhuizen A.: The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob. Res.* 2002; 4: 341–348.
38. Sundström P., Nyström L.: Smoking worsens the progression of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14: 10311–1035.