

Alergija - moderna epidemija

Allergy – A Modern Epidemic

LJILJANA BULAT-KARDUM

Zavod za pulmologiju Klinike za internu medicinu
KBC Rijeka
51000 Rijeka

SAŽETAK Učestalost alergijskih bolesti u svijetu u dramatičnom je porastu posljednjih 20-30 godina. Ovaj porast osobito je izražen u dječjoj dobi. Procjenjuje se da 30-40% osoba u svijetu boluje od jedne ili više alergijskih bolesti, stotine milijuna osoba pate zbog alergijskog rinitisa, a oko 300 milijuna ima astmu. Prevalencija je astme u odraslih i djece između 1-18% s najvećom prevalencijom u zemljama engleskoga govornog područja. Hrvatska s učestalosti od 8% dječje astme spada u zemlje s umjerenim pobolom. U pokušaju da se objasne epidemiološki trendovi u astmi nastale su teorije koje su definirale nove rizične faktore za razvoj i porast astme i alergija. Higijenska hipoteza tumači da izostala, odnosno smanjena izloženost nekim infekcijama rano u djetinjstvu može uzrokovati porast rizika od razvoja alergije. Prema epigenetskoj teoriji porast alergijskih bolesti događa se zbog okolišne ekspozicije intrauterino ili rano u životu (duhanu, prometnom onečišćenju, endotoksinima i folatima iz prehrane), što posreduje adaptaciju gena na okoliš.

KLJUČNE RIJEČI: astma, alergijski rinitis, alergije, prevalencija, higijenska hipoteza, epigenetska teorija

SUMMARY The global incidence of allergic diseases has been on a dramatic increase over the last 20-30 years. This increase is especially pronounced during childhood. It is estimated that 30-40% of people worldwide suffer from one or more allergic diseases, hundreds of millions from allergic rhinitis, and around 300 million have asthma. The prevalence of asthma in adults and children is between 1 and 18% and it is the highest in the English-speaking world. With an 8% incidence of childhood asthma, Croatia belongs to countries with a moderate frequency. In an attempt to explain the epidemiological trends in asthma, theories that define new risk factors for the development and rise of asthma and allergies have emerged. The hygiene hypothesis holds that absent or reduced exposure to certain infections in early childhood can lead to an increased risk of developing allergies. According to epigenetic theory, the increase in allergic diseases is due to environmental exposure (tobacco, traffic pollution, endotoxins and folates from the diet), either during intrauterine development or early in life, which mediates in gene adaptation to the environment.

KEY WORDS: asthma, allergic rhinitis, allergy, prevalence, hygiene hypothesis, epigenetic theory



Učestalost alergijskih bolesti u svijetu u dramatičnom je porastu posljednjih 20-30 godina, u razvijenim zemljama, kao i u zemljama u razvoju. Ovaj porast alergija posljednjih dvadesetak godina osobito je izražen i zabrinjavajući u dječjoj dobi. Alergijske bolesti više nisu ograničene na sezonu javljanja ili određenu regiju, ljudi su alergični na brojne okolišne alergene koji se manifestiraju simptomima udruženim sa stanjima kao što su astma, alergijski rinitis, alergija na hranu, lijekove i ubode insekata, egzem, urtikarija i angioedem. Većina bolesnika ima istodobno simptome alergije više oboljelih organa. Najčešće udruženi simptomi jesu simptomi alergijskog rinitisa, konjunktivitisa i astme koji se često javljaju istodobno. Prema statistikama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) stotine milijuna osoba u svijetu pate zbog alergijskog rinitisa. Procjenjuje se da oko 300 milijuna ima astmu, dok je svake godine 250.000 smrti uzrokovano astmom (1, 2). Sve to značajno utječe na kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji, ali utječe i na socioekonomsko blagostanje društva. Trend porasta alergija

trajan je i opsežan globalni proces te se alergijama mora pristupiti kao važnomu javnozdravstvenom problemu (1, 2).

Alergijske bolesti kao globalni javnozdravstveni problem

Procjenjuje se da 30-40% osoba u svijetu boluje od jedne ili više alergijskih bolesti. Najveći dio porasta oboljelih zabilježen je među mladim osobama te se očekuje da će njihovim odrastanjem porast alergijskih bolesti biti još viši. U porastu su kompleksne alergije, koje zbog polisenzitizacije i multiplog zahvaćanja organskih sustava dovode do povećane potrebe za korištenjem zdravstvenog sustava. To podrazumijeva i velike troškove liječenja astme koji su znatni i uključuju direktne i indirektne troškove vezane za izgubljene radne sate i preranu smrt (1-4). WHO izvješćuje da astma "ubije" jednog Europljanina svakog sata. Procjenjuje se da tri osobe na dan te jedna svakih osam sati umire zbog astme, 42% oboljelih kaže da njihova alergija utječe na socijalni život, a 61% astmatičara navodi da im astma ometa

san (1). Prognozira se daljnji porast alergijskih problema vezan na onečišćenja zraka i klimatske promjene, promjene prehrambenih navika, izloženosti dimu cigareta te širokoj primjeni antibiotika. Promjene u okolišu utječu na količinu peluda u zraku, prisutnost insekata i plijesni udruženih s alergijskim simptomima koji su još intenzivniji i dužeg trajanja. Posljedica je loša kvaliteta života oboljelih te porast morbiditeta i mortaliteta.

Globalni porast prevalencije astme

Postoje velike razlike u učestalosti astme između pojedinih zemalja diljem svijeta, čak i među genski sličnim populacijama. Posljednjih deset do petnaest godina prevalencija astme u djece i dalje značajno raste. Prevalencija je astme u odraslih i djece između 1-18% među populacijom raznih zemalja (2). Visoko razvijene zemlje s visokom prevalencijom astme sporadično izvještavaju o stagnaciji stope učestalosti astme u starijim dobnim skupinama, za razliku od prevalencije dječje astme koja je u posljednjih dvadesetak godina višestruko porasla. U zapadnom svijetu jedno od troje djece je alergično, dok će se u 30-50% njih razviti astma. Trend rasta sada je izraženiji u mnogoljudnim, ekonomski slabije razvijenim zemljama, a posljedica tog trenda jest sve manja razlika u distribuciji bolesti globalno. Incidencija simptoma astme raste u Africi, Latinskoj Americi i dijelovima Azije. U Americi je od 2001. do 2010. godine učestalost astme porasla sa 7,3% na 8,4%. Procjenjuje se da 26 mil. osoba ima astmu od čega je 19 mil. odraslih i 7 mil. djece. Određene demografske grupe imaju višu prevalenciju: djeca u dobi do 17 godina, žene, Crnci, osobe miješanih rasa i osobe iz vrlo siromašnih obitelji (5). U Europi oko 80 mil. ljudi pati od neke alergijske bolesti, a do 2015. godine polovica svih Europljana bolovat će od nekog oblika alergija. Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) procjenjuje da 7% Europljana boluje od astme, a za sljedećih 10 godina taj će se broj gotovo udvostručiti na približno 12% oboljelih (1, 4). Zapaženo je da u Europi učestalost astme i drugih alergijskih bolesti postupno opada idući od sjeverozapada prema istoku, što je proporcionalno sa socijalnim i ekonomskim uvjetima pojedinih zemalja. U Hrvatskoj su nakon 2000. godine među školskom djecom provedena epidemiološka istraživanja. Prema rezultatima učestalosti astme Hrvatska spada u zemlje s umjerenom učestalosti. Astma je najučestalija u Požeško-slavonskoj županiji s 14,3% oboljele djece, dok je najniža prevalencija u Međimurskoj županiji s 5,1% oboljele djece (6).

Trendovi u prevalenciji alergijskog rinitisa

10-30% svjetskog stanovništva boluje od alergijskog rinitisa, a epidemiološke studije pokazuju svugdje u svijetu isti trend porasta oboljenja kao u astmi, s vremenskim pomakom od desetak godina kasnije (1, 7). Komorbiditeti udruženi s alergijskim rinitisom jesu sinusitis, nazalna polipoza, konjunktivitis, upala srednjeg uha s efuzijom, respiratorne infekcije gornjih dišnih putova, disanje na usta i poremećaji sna (1). Više od 61 mil. Europljana ima tegobe

zbog alergijskog rinitisa. U Francuskoj gotovo 18 mil. ljudi pati od alergijskog rinitisa s prevalencijom od 31% u urbanim sredinama: u Njemačkoj oko 15 mil. s prevalencijom od 18%, a u Italiji 11 mil. ljudi s prevalencijom od 18% (4, 8). Velika Britanija ima jedan od najvećih porasta alergijskih bolesti u svijetu. Zdravstvena organizacija Velike Britanije izvijestila je da su se alergije utrostručile posljednjih 20 godina te zahvaćaju 30% populacije odraslih i oko 40% dječje populacije. Očekuje se da će se u oko trećine populacije razviti neki oblik alergije tijekom života (3, 8). U usporedbi s ostalim europskim zemljama Španjolska ima relativno nisku stopu alergijskog rinitisa. Ukupno 5,6 mil. Španjolaca ima simptome, a to je oko 14% španjolske populacije između 20-44 godine (8).

Alergijski rinitis znatno utječe na oboljeloga ovisno o težini simptoma. Utječe na kvalitetu života oboljeloga, interferira s njegovim socijalnim aktivnostima, a uzrokuje i ekonomski učinak ne samo na oboljeloga već i na njegovu obitelj, ali i društvo u širem smislu. Alergijski je rinitis rizičan faktor za razvoj astme, može progredirati u astmu ili biti združen s njom (1, 7).

Važnost epidemioloških studija

Točan uzrok opisanog epidemiološkog trenda nije jasan i ne može se tumačiti poboljšanim dijagnostičkim postupcima ili promijenjenim dijagnostičkim kriterijima. Stoga su brojni istraživači proveli epidemiološka istraživanja kako bi odredili raspodjelu i osnovne karakteristike astme (9-11). Usporedbe prevalencije astme provedene su tek s rezultatima velikih standardiziranih internacionalnih studija European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) i International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Prema rezultatima programa ECRHS (10-12) i ISAAC (10, 13) na osnovi studija prevalencije astme u svijetu može se izdvojiti nekoliko važnih činjenica:

1. Prevalencija astme u porastu je svugdje u svijetu, među populacijom različitih zemalja unatoč razlici u načinu življenja.
2. Astma je učestalija u zemljama Zapada negoli u zemljama u razvoju. Prema procjenama ECRHS-a prevalencija je u zapadnim zemljama oko 20%, dok je u nekim zemljama Afrike i Azije oko 4%. Slične su rezultate izvijestili i u studiji ISAAC.
3. Prevalencija astme najviša je u zemljama engleskoga govornog područja. To su neočekivani rezultati studije ECRHS. Najveća učestalost nađena je na Britanskom otočju, u Australiji, Novom Zelandu i Irskoj, što je u skladu s rezultatima studije ISAAC. Ovu razliku između engleskog i neengleskoga govornog područja bilo je nemoguće objasniti.
4. Prevalencija astme u porastu je u zemljama u razvoju otkad se sve više urbaniziraju i približavaju zapadnjačkom načinu života. Slični su trendovi nađeni kad su uspoređivana urbana i ruralna okruženja istih zemalja.
5. Prevalencija drugih alergijskih bolesti također je u porastu svugdje u svijetu. Krivulja porasta jednaka je onoj u astmi iako se taj porast bilježi desetak godina kasnije (10-13).

Ovih pet ključnih činjenica nameće mnoga pitanja o ulozi etabliranih rizičnih faktora (interakcija osobnih, odnosno genskih sklonosti i okolišnih činilaca) za razvoj astme te potiču istraživanja o ulozi mogućih novih faktora koji utječu na sklonost senzitivizaciji ili sudjeluju u razvoju astme neovisno o atopijskoj senzitivizaciji (10). U skladu s rezultatima epidemioloških studija nastale su neke od teorija koje su pokušale objasniti epidemiološke trendove, etiologiju astme i definirati nove rizične faktore koji su s time povezani.

Higijenska hipoteza razvoja i porasta alergijskih bolesti

Alergijske su bolesti posljedica neadekvatnog imunskog odgovora organizma na štetne antigene, a koji je posredovan Th2-imunosnim odgovorom. Mnoge bakterije i virusi izazivaju imunski odgovor posredovan Th1-stanicama što uzrokuje smanjenje u regulaciji Th2-odgovora redukcijom broja Th2-stanica i naknadno redukcijom stimulacije antitijela putem Th2-odgovora. Ako dijete rano u životu bude izloženo infektivnim bolestima, stanična će imunost biti stimulirana preko Th1-odgovora i rezultat će biti niži rizik od razvoja alergijskih bolesti i astme. Iako ideja da izostala, odnosno smanjena izloženost nekim infekcijama u djetinjstvu može uzrokovati porast rizika od alergije nije nova, u ranim devedesetim godinama prošlog stoljeća David P. Strachan bio je jedan od prvih koji je formalno predložio ovu teoriju. Hipoteza je proistekla iz njegova zapažanja da su peludna groznica i egzem manje česti u djece iz velikih obitelji gdje se pretpostavlja češća izloženost infektivnim agensima preko njihove braće nego u djece iz obitelji sa samo jednim djetetom (14). Budući da imunski odgovor organizma posredovan Th1-stanicama nije induciran rano u životu, stimulira se Th2-imunosni odgovor ostavljajući organizam osjetljivim na razvoj bolesti induciranih Th2-stanicama. Ovom se hipotezom tumači epidemija alergijskih bolesti, ali i porast autoimunskih bolesti (15, 16). Higijenska hipoteza vrlo je kompleksna, prihvaćena od mnogih i od početnih postavki ekspandirala tako da je u teoriju uključen utjecaj izloženosti nekim mikroorganizmima i parazitima s kojima ljudi koegzistiraju kroz najveći dio naše evolucije, a koji su nužni za razvoj, regulaciju i ravnotežu našeg imunskog sustava. Razvoj higijenskih navika, eliminacija dječjih bolesti, široka upotreba antibiotika i relativno dostupna učinkovita medicinska briga umanjila je ili eliminirala izloženost ljudi tim mikroorganizmima i parazitima tijekom razvoja. Uporaba antibakterijskih produkata za čišćenje također je povezana s visokom incidencijom astme jednako kao i carski rez u odnosu na vaginalni porođaj. Stoga je ekspozicija bakterijama koje žive s nama u simbiozi kao laktobacilima, raznim bakterijama i nekim helmintima važan modulator pravilnog razvoja T-regulatornih stanica imunskog sustava (17-19). Higijenska hipoteza ne može u potpunosti objasniti prirodu alergijskih bolesti, jasno nam je da je to samo dio činjenica o uzrocima alergijskih bolesti i astme.

Epigenetski utjecaji na nastanak i porast alergijskih bolesti

Molekularni mehanizmi koji uzrokuju predispoziciju za alergijske bolesti još se istražuju. Na temelju novih saznanja 1992. godine predložena je nova teorija koja sugerira da različita okolišna ekspozicija tijekom intrauterinog razvoja ili rano u životu može utjecati na genski (ili epigenetski) program, utječući na razvoj nekih organa te određuje različite fiziološke i metaboličke faktore kasnije u životu. Razvoj ove teorije doprinos je vječnoj raspravi o većoj važnosti naslijeđenih čimbenika ili čimbenika sredine za razvoj kroničnih bolesti (15, 20, 21).

Glavni mehanizmi kojima prenatalna ili postnatalna izloženost okolišnim faktorima koji mogu utjecati na fenotip kasnije u životu jesu epigenetski mehanizmi. Prefiks „epi“, odnosno „gore“ znači da su okolišni čimbenici „iznad“ genskih, odnosno ključni su za regulaciju genske ekspresije. Aberacije u epigenomu somatskih stanica uzrokovane djelovanjem činilaca okoliša mogu se prenositi tijekom mitotskog dijeljenja stanica, što rezultira dugotrajnom ekspresijom gena kroz nove generacije. Epigenetski mehanizmi zapravo posreduju adaptaciju gena na okoliš. Razni molekularni mehanizmi uključeni su u epigenetsku regulaciju, uključujući DNA-metilaciju, posttranskripcijsku modifikaciju histona i histonske varijante (20-22).

Tek posljednjih pet godina publicirani su značajniji radovi koji se bave epigenetskim promjenama uključenim u patogenezu alergijskih bolesti i u vrlo ranoj su fazi istraživanja. Epigenetski mehanizmi imaju važnu ulogu u T-staničnoj diferencijaciji i regulaciji, ključnom događaju u atopijskim bolestima. Tijekom diferencijacije iz naivnih T-limfocita u Th1-stanice, de novo metilacija zapažena je u intergenskoj regiji između interleukina (IL) 4 i IK13 na kromosomu 5q21 (21, 23).

Jedan od najvažnijih faktora rizika od razvoja dječje astme identificiran u brojnim epidemiološkim studijama jest izloženost duhanskom dimu prenatalno. Učinak je bio posebno izražen ako su pušile i majke i bake djeteta. Nedavna istraživanja pokazuju da direktno inhaliranje cigaretnog dima utječe na DNA-metilaciju (21, 24). Potvrđen je utjecaj prometnog onečišćenja na razvoj astme preko epigenetskih mehanizama (21, 25, 26). Rezultati nekih studija govore u prilog epigenetskim mehanizmima koji mogu biti uključeni u imunski odgovor pokrenut endotoksinima (21), kao i utjecajem majčine prehrane bogate folatima tijekom trudnoće (21, 27).

Uvođenje epigenetske teorije u kontekst alergijskih bolesti otvorilo je put novim epigenetičkim studijama koje mogu pridonijeti razumijevanju mnogih neriješenih problema i novih aspekata nastanka alergijskih bolesti i astme koji se istražuju sistematski. Rezultati dosadašnjih studija koji podupiru ovu teoriju daju nam nadu za budućnost u kojoj će preventivno okruženje i intervencije u stilu života poboljšati epidemiološku sliku alergijskih bolesti i njihov ishod.

LITERATURA

- PAWANKER R, CANONICA GW, HOLGATE ST, LOCKEY RF. Ur. World Allergy Organisation (WAO) White Book on Allergy 2011-2012. Dostupno na: <http://www.allergysa.org/journals/Aug2011/the%20wao%20white%20book.pdf>. Datum pristupa 25. 3. 2013.
- The global Asthma Report 2011. Paris, France: The International union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2011.
- UCB Pharma S.A. Report 2007; Allergic diseases - Minor irritation or major aggravation? 2007.
- Epidemiology and risk factors for asthma and COPD. Dostupno na: <http://ebookbrowse.com/epidemiology-and-risk-factors-vie-gi-pdf-d257797061>. Datum pristupa 25. 3. 2013.
- AKINBAMI LJ, MOORMAN JE, BAILEY C i sur. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS data brief, 2012;(94) Dostupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db94.pdf>. Datum pristupa 25. 3. 2013.
- BANAC S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. Paediatr Croat. 2012; 56 (Supl 1):71-6.
- BROZEK JL, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI CE i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy clin immunol 2010;126:466-76.
- Allergic Rhinitis, Immune and Inflammatory Disorders; Decision resources, Inc, Jun 2005,10-33.
- SEMBAJWE G, CIFUENTES M, TAK SW, KRIEBEL D, GORE R, PUNNETT L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. Eur Respir J. 2010 Feb;35(2):279-86.
- BEASLY R, CRANE J, LAI CK, PEARCE N. Prevalence and etiology of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105(2):466-71.
- BURNEY PCI, LACRYNSKA C, CHINN S, JARVIS D. The European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1994;7:954-60
- European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996;9:687-95.
- ASHER I, KELL U, ANDERSON HR i sur. International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995;8:483-91.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene and household site. BMJ. 1989;299:1259-60.
- WEISS ST. Eat dirt - The Hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347(12):930-1.
- BACH JE. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002;347:911-20.
- LIU AH. Hygiene theory and allergy and asthma prevention. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007;21(Suppl 3):2-7.
- NOVERR MC, HUFFNAGLE GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2005;35:1511-20.
- WILLS-KARP M, SANTELIZ J, KARP CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. Nat Rev Immunol. 2001;1(1):69-75.
- NESTOROVIĆ B, MILOŠEVIĆ K. Epigenetski utjecaj na nastanak alergijskih bolesti. Paediatr Croat. 2012;56(1):77-80.
- KABESCH M, MICHEL S, TOST J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. Eur Resp J. 2010;950-61.
- SCHVARTZ DA. Epigenetics and environmental lung disease. Proc Am Thorac Soc. 2010;7:123-5.
- ISIDORO-GARCIA M, DAVILA-GONSALEZ I, De PEDRO PM, SANZ-LOZANO C, LORENTE-TOLEDANO F. Interactions between genes and the environmental. Epigenetics in allergy. Allergol Immunopathol. 2007;35:254-8.
- LI Y, LANGHOLZ B, SALAM M, GILLILAND F. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. Chest 2005;127:1232-41.
- BACCARELLI A, WRIGHT RO, BOLLATI V i sur. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:572-8.
- TRANATINI I, BONZINI M, APOSTOLI P i sur. Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. Environ Health Perspect. 2009;117:217-22.
- WHITROW M, MOORE VM, RUMBOLD AR, DAVIS MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. Am J Epidemiol. 2009;170:1486-93.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Ljiljana Bulat-Kardum, spec. internist-pulmolog
Zavod za pulmologiju Klinike za internu medicinu
KBC Rijeka
51000 Rijeka

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. 3. 2013.
March 24, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.
April 18, 2013

