

VYBRANÉ ENVIRONMENTÁLNE RIZIKOVÉ FAKTORY ZÁPALOVÝCH OCHORENÍ ČREVA

SELECTED ENVIRONMENTAL RISK FACTORS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

JANA DIABELKOVÁ

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta, Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, Košice

SÚHRN

Incidenca zápalových ochorení čreva sa v posledných rokoch zvyšuje, no presná príčina ochorení nie je dosiaľ jasná, a preto nepoznáme ani spoľahlivý spôsob prevencie. Práca popisuje doterajšie poznatky o úlohe a vplyve vybraných rizikových faktorov na vznik, relaps i progresiu zápalových ochorení čreva. Podrobnejšie sa zaoberá potenciálne rizikovými faktormi, ako je hygiena, fajčenie, prostredie, sanitácia, industrializácia a socioekonomický status, znečistenie vzduchu, vody, ale aj úlohou črevného mikrobiómu, infekcií, užívania antibiotík a vplyvom stresu a spánku. Práca zdôrazňuje potrebu objasniť etiológiu ochorenia.

Kľúčové slová: zápalové choroby čreva, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, faktory rizikové environmentálne

SUMMARY

The incidence of inflammatory bowel disease has increased in recent years, but the exact cause of the disease is not yet clear and therefore we do not know of any reliable way of prevention. Described is current knowledge about the role and influence of selected risk factors related to the development, relapse and progression of inflammatory bowel disease. More specifically, it deals with potential risk factors such as hygiene, smoking, environment, sanitation, industrialization and socio-economic status, air pollution, water, but also the role of intestinal microbioma, infections, antibiotic use, and stress and sleep. Highlighted is the need to clarify the aetiology of the disease.

Key words: infectious bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, environmental risk factors

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1585>

Úvod

Ulceratívna kolitída (UK) a Crohnova choroba (CCH) sú chronické idiopatické zápalové choroby čreva (ZCHČ). Aj keď presná patogenéza ZCHČ zostáva neznáma, časť zásadného mechanizmu pozostáva z deregulovanej host'ovskej imunitnej odpovede na intestinálnu flóru u geneticky predisponovaných jedincov (1). Najväčšie riziko vývoja ZCHČ spočíva v pozitívnej rodinnej anamnéze choroby (2). Prvý gén predisponujúci k vzniku CCH z názvom NOD2 gén bol hlavným objavom v roku 2001 (3). Genetická predispozícia úplne nevysvetľuje premenlivosť v incidencii choroby, čo naznačuje silnú úlohu environmentálnych faktorov (4). Environmentálne faktory ako fajčenie, infekcie, chemikálie, stres, znečistenie ovzdušia, znečistenie vody, diéta a chemické konzervanty v jedle boli skúmané v úlohe ZCHČ a iných autoimunitných chorobách. Tieto faktory boli kolektívne pomenované ako expozómy (5). Faktory prispievajúce k expozómom sú mnohopočetné. Kombinácia štúdie expozómov s pokrokmi v genetike a imunológii nám môže objasniť etiológiu ZCHČ,

čím umožnia vývin preventívnych opatrení proti špecifickým expozómom (6). Táto práca kriticky hodnotí najčastejšie študované environmentálne rizikové faktory asociované so ZCHČ a navrhuje smery na ďalší výskum v tejto oblasti.

Cieľom práce ako súbornej publikácie je poukázať na vplyv vybraných environmentálnych rizikových faktorov na vznik, relaps i progresiu zápalových ochorení čreva a zhrnúť doterajšie poznatky z tejto problematiky.

Metodika

V online databáze PubMed/Medline boli na tému rizikových faktorov zápalových ochorení čreva vyhľadávané odborné práce publikované v angličtine za posledných 10 rokov a to zadaním kľúčových slov „ulcerative colitis“, „Crohn's disease“ and „risk factor“ a ich kombinácie. Ďalšie významné informácie boli cielene vyhľadávané podľa odkazov uvedených v odbornej literatúre.

Výsledky

Hygiena

V roku 1989 Strachan (7) navrhol „hygienickú hypotézu“ na vysvetlenie dramatického nárastu atopických chorôb. Centrálnym princípom tejto hypotézy je, že abnormálne imunitné odpovede ako autoimunita a alerggia sú výsledkom zlepšenia osobnej hygieny a menších rodín, ktoré majú zníženú expozíciu mikrobiálnej stimulácii. Expanziou tejto hypotézy je „mikroflóra hypotéza“ navrhnutá Noverrom a Huffnaglom (8). „Mikroflóra hypotéza“ predkladá myšlienku, že zmeny v črevných mikroorganizmoch zmenili mikrobiálne mediované mechanizmy imunologickej tolerancie kvôli zmenám v potrave a používaniu antibiotík v západných krajinách. Tieto hypotézy naznačujú, že environmentálne zmeny môžu mať vplyv na zloženie črevnej mikroflóry a viesť ku chorobe. Avšak súčasné dôkazy naznačujú, že „hygienická hypotéza“ nie je aplikovateľná na všetky celosvetové populácie a môže byť najviac relevantná v krajinách zažívajúcich narastajúci blahobyt alebo môže byť následkom migrácie z chudobných oblastí do oblastí s väčším blahobytom (9).

Fajčenie

Fajčenie cigariet patrí k najskorším environmentálnym rizikovým faktorom, ktorý bol nepretržite asociovaný so ZCHČ (10). Mechanizmus, ktorým fajčenie pôsobí, je však v úlohe ZCHČ málo známy. Domnelé mechanizmy, ktorými fajčenie moduluje imunitný systém pri UK zahŕňajú redukciu v produkcii tumor nekrotizujúcom faktore alfa. Tento dej prebieha cez pôsobenie nikotínu na $\alpha 7$ podjednotku nikotínového acetylcholínového receptora, cez zvýšenú produkciu IL-10 ako odpoveď na oxid uhličitý v cigaretovom dyme, zvýšenú syntézu mucínu, zníženú expresiu IL-8, hypoperfúziu rekta a cez akútne zničené tkanivo hrubého čreva. Čo sa týka CCH, zvýšené množstvo oxidu uhličitého z cigaretového dymu môže zapríčiniť poruchu vo vazodilatačnej kapacite v chronicky zapálených kapilárach, čo vedie k ischemii, pretrvávajúcej ulcerácii a fibróze. Dôležitú úlohu môže tiež hrať zníženie totálneho antioxidantného potenciálu vo vychytávaní radikálov a abnormality v mikrovaskulature, ako aj defekt v odstraňovaní baktérií alebo deficiencia makrofágov (11).

Fajčenie zvyšuje riziko progresie CCH do pokročilého až ťažko liečiteľného stupňa, zvyšuje riziko črevných komplikácií spojených s penetráciou čreva, striktúrami alebo fistulami a potrebu chirurgických resekcii. Skončenie s fajčením vedie k zníženému riziku CCH, zníženému riziku exacerbácií, zníženej potrebe steroidovej a imunosupresívnej terapie (12, 13). Súčasnú fajčenie je asociované s vyšším stupňom relapsu CCH. Skoncovanie so zlozvykom fajčenia je asociované s 32 % redukciou rizika relapsu v porovnaní s fajčiarmi (14).

Na rozdiel od CCH súčasnú fajčenie má protektívny účinok voči UK. Avšak mechanizmus, ktorým sa tento protektívny účinok dosahuje, doposiaľ nebol jasne definovaný. Prípadová štúdia o efekte fajčenia na získanie UK medzi bývalými fajčiarmi sa zvyšovalo v proporciách ku kumulatívne číslu cigariet vyfajčených pred začiatkom choroby. To naznačuje kauzálny vzťah medzi bývalým fajčením a výskytom choroby. Záverom tejto štúdie teda je, že bývalé a súčasné užívanie tabaku môže

mať opačné účinky na riziko vzniku UK (15). Analýza 400 prípadov zo štúdie zdravia sestier ukázala, že súčasné fajčenie malo protektívny efekt na vývoj UK, zatiaľ čo ukončenie fajčenia zvýšilo riziko UK. Riziko UK zostalo zvýšené po dobu 20 rokov (16).

Súčasnú fajčenie je asociované s benígnym priebehom UK, nízkym stupňom hospitalizácie, zníženou potrebou steroidov, čo naznačuje menej vážne klinické prejavy a lepšiu dlhotrvajúcu prognózu v porovnaní s nefajčiarmi. Avšak hospitalizácia aj kolektómia sa vyskytujú oveľa častejšie medzi fajčiarmi, ktorí prestanú s fajčením pred vypuknutím choroby. Dokonca táto hospitalizácia ako aj kolektómia sa vyskytujú najčastejšie u najťažších fajčiari, ktorí prestanú s fajčením pre vypuknutím ochorenia (17, 18).

Súčasnú fajčenie je asociované s nižším rizikom relapsu UK a stupňa kolektómie ako je to u nefajčiari. Fajčenie bolo identifikované ako modifikovateľný environmentálny rizikový faktor pre ZCHČ a teda špecifický mechanizmus, ktorým fajčenie pôsobí na UK a CCH, zostáva nejasný (18, 19).

Prostredie, sanitácia, industrializácia a socioekonomický status

Stratégie verejného zdravia, ako vakcinácia, environmentálna sanitácia a zvýšená spotreba antibiotík, viedli k zmenám v interakciách medzi ľuďmi a mikróbmami v prostredí. Následné zlepšenia v hygieene a zdravotnej starostlivosti mohli zmeniť zloženie črevných mikroorganizmov a viesť k stavu nerovnováhy medzi protektívnymi a patogénnymi baktériami (dysbióze).

Kohortová štúdia založená na populácii z 2 144 660 kanadských imigrantov ukázala, že deti imigrantov narodené v Kanade mali podobné riziko ZCHČ ako deti nonimigrantov, čo indikuje, že podstatné riziko je aktívované so skoršou životnou expozíciou kanadskému prostrediu (20).

Systematické zhodnotenie prípadových a kohortových štúdií našlo pozitívnu asociáciu medzi mestským prostredím a CCH a UK. Avšak rozdiely v štúdiom dizajne, štúdiovej kvalite a v nedostatku dát z regiónov s nízkou prevenciou (napr. krajiny rozvojového sveta) limitujú generalizáciu výsledkov. Kanadská populačne založená štúdia tvrdí, že pacienti so ZCHČ nemajú vyšší socioekonomický status. Francúzska štúdia ohlásila, že relatívne riziko pre CCH a UK bolo vyššie vo vidieckych a prímestských oblastiach so žiadnou asociáciou so socioekonomickým statusom. Súčasnú dáta z Číny, rýchlo industrializovanej krajiny s historicky nízkou prevenciou ZCHČ ukázali, že incidencia CCH bola signifikantne vyššia v prosperujúcich oblastiach ako v menej prosperujúcich oblastiach, naznačujúc, že vysoký socioekonomický status bol asociovaný so zvýšenou incidenciou ZCHČ. Čo sa týka dát ohľadom efektu urbanizácie a socioekonomického statusu na riziko progresie a relapsu, tieto chýbajú (20, 21).

Znečistenie vzduchu

V posledných rokoch bol zaznamenaný dramatický vzostup znečistenia vzduchu, najmä v rozvojových krajinách v Ázii, ktoré zažívajú rapidnú industrializáciu a najväčšie zvýšenie incidencie ZCHČ (22). Expozícia črevného traktu látkam znečisťujúcim ovzdušie sa môže dosiahnuť cez inhaláciu plyných látok znečisťu-

júcich ovzdušie, cez mukociliárny aparát čistiaci jednotlivé čiastočky z pľúc, ako aj kontamináciu jedál a vodných zdrojov.

Salim, Kaplan, Madsen (23) tvrdia, že miestna expozícia oxidu siričitému a oxidu dusičitému môže zvýšiť riziko UK ako aj CCH. Bola vyslovená hypotéza, že efekt znečistenia vzduchu a jednotlivých čiaštočiek z pľúc na incidencia ZCHČ je mediovaný cez intestinálne mikroorganizmy avšak vedecký záver založený na dôkazoch chýba.

Ananthakrishnan a kol. (24) ukázali, že zvýšená hustota emisií látok znečisťujúcich vzduch o 1-log bola asociovaná so 40% nárastom stupňa hospitalizácie na ZCHČ kvôli UK aj CCH.

Znečistenie vody

Prehltnutie polutantov a jednotlivých čiaštočiek z pľúc prostredníctvom vody môže indukovať systémové efekty, ktoré môžu mať vplyv na incidencia, frekvenciu vzplanutí a úspešnosť terapie ZCHČ. Antagonisty steroidových receptorov, ktoré môžu interferovať s liečbou, boli nájdené vo fľaškovej vode. Chemikálie narušujúce endokrinný systém ako kyselina ftalová (používaná ako plasticizátor pre polyvinyl chlorid, polystyrén a mnoho iných polymérov) a nonylfenoly (používané vo výrobných antioxidantoch, olejových lubrikačných prídavných látkach, detergentoch prádla a riadu, emulzifikátoroch a solubizéroch) môžu modifikovať glukokortikoidovú akciu cez alteráciu metabolizmu steroidných hormónov cez pregnane X receptor (PXR). Chemikálie narušujúce endokrinný systém môžu ovplyvniť niektoré steroidné receptorové proteíny ako glukokortikoidový receptor, androgénový receptor, AHR, peroxizómový proliferátorom aktivovaný receptor gamma, takisto ako aj cytochróm P-450 enzýmy. *In vitro* štúdie naznačujú, že glukokortikoidový receptor a peroxizómový proliferátorom aktivovaný receptor gamma môžu zohrávať dôležitú úlohu v patogenéze ZCHČ. Avšak nie sú žiadne podporné *in vivo* štúdie o efekte chemikálií narušujúcich endokrinný systém na riziko incidence ZCHČ, progresie choroby a relapsu (25).

Črevný mikrobióm

Zloženie črevných mikroorganizmov je ovplyvňované početnými faktormi ako používanie antibiotík, hostiteľská genetika, diéta, hostiteľské fylogény a intestinálny zápal. Väčšina baktérií v dospelom črevnom trakte prislúcha do troch kmeňov – *Firmicutes*, *Proteobacteria* a *Bacteroidetes*. Ľudské črevo poskytuje optimálne prostredie pre život mikroorganizmov, zatiaľ čo mikroorganizmy poskytujú fyziologické benefity ako fermentácia nestrávetelných karbohydrátov, syntéza krátkych reťazcov mastných kyselín určitých vitamínov, biotransformácia konjugovaných žlčových kyselín, degradácia diétnych oxalátov a rezistencia na kolonizáciu patogénnymi mikroorganizmami. Štúdie demonštrovali, že črevné mikroorganizmy majú signifikantný efekt na vývin imunitného systému (26).

Štúdie na zvieratách ukázali, že bakteriálna kolonizácia čreva je kritická pre rozvinutie zápalu čreva. Navyše, široko-genómové asociačné štúdie identifikovali 163 geneticky rizikových lokusov asociovaných so ZCHČ zahŕňajúc 28 zdieľaných medzi CCH a UK. Aj keď hostiteľská imunita zohráva kritickú úlohu v patogenéze

choroby, dôležitú úlohu zohrávajú aj negenetické faktory. Narastajúce dôkazy podporujú myšlienku, že ZCHČ sa vytvára kvôli abnormálnej imunitnej odpovedi na mikrobiálnu stimuláciu u geneticky predisponovaných jedincov. ZCHČ typicky postihujú intestinálne oblasti s najvyššou koncentráciou baktérií a použitie antibiotík môže byť efektívne v manažmente ZCHČ. Štúdie fekálnej rozmanitosti odhalili rekurenciu kolitídy s reintrodukciami fekálneho posuvu. Dokonca, signifikantné alterácie črevných mikroorganizmov boli asociované so ZCHČ, čo viedlo k názoru, že dysbióza vedie k patogenéze choroby. Štúdia prípad-kontrola používajúca metagenómovú analýzu štruktúry mikrobiálnej komunity ukázala štatisticky významný rozdiel v temporálnej stabilite a mikrobiálnej rozmanitosti medzi mikrobiálnymi zloženiami pacientov so ZCHČ a non-ZCHČ kontrolami. Autori tiež vyhlásili, že mikroorganizmy pacientov so ZCHČ ukazovali redukcii v dvoch kmeňoch baktérií – *Firmicutes* a *Bacteroidetes* v porovnaní s non-ZCHČ kontrolami. Nové sekvenčné technológie môžu poskytnúť príležitosti zvýšiť naše pochopenie ako môže dysbióza ovplyvniť ZCHČ. Avšak faktory, ktoré spúšťajú túto zmenu v jemnej rovnováhe črevných mikroorganizmov nie sú ešte dostatočne známe a preštudované. Potrebné sú prospektívne štúdie aby sa určilo či strata určitých tried baktérií môže predpovedať jedincov s vyšším rizikom vývoja ZCHČ (27).

Dysbióza bola asociovaná s aktívnou chorobou a relapsom v limitovanom počte štúdií. Sokol a kol. (28) demonštrovali, že *Fecalibacterium prausnitzii* (*Firmicutes*) a *Bifidobacteria* sú prítomné u pacientov s aktívnou ZCHČ a infekčnou kolitídou. Redukcia v počte *F. prausnitzii* bola asociovaná s vyšším rizikom pooperačnej rekurencie ileálnej CCH. Pokles *F. prausnitzii* bol takisto asociovaný s kratším časom do relapsu po ukončení podávania infliximabu u inej štúdie. U pacientov s UK množstvá rozličných druhov *Lactobacillus* boli signifikantne nižšie u pacientov s aktívnym zápalom v porovnaní s pacientmi s remisiou. Redukcia intestinálnych *F. prausnitzii*, *Bifidobacteria* a *Lactobacillus* druhov môže byť teda dôležitá v iniciácii CCH alebo UK.

Kohortová štúdia pacientov s CCH demonštrovala nižšie stupne *Firmicutes* u pacientov s relapsmi v porovnaní s pacientmi bez relapsu. Nízky stupeň *F. prausnitzii* a nízky stupeň *Bacteroides* nezávisle predpovedali relaps u pacientov s CCH. Kohortová štúdia pacientov s UK ukázala, že nízke hladiny *F. prausnitzii* boli asociované so 4-násobným nárastom rizika relapsu (29).

Infekcia

Zloženie črevných baktérií pacientov so ZCHČ sa signifikantne odlišuje od non-ZCHČ kontrol. Patobionty sú symbiotické organizmy v rámci čreva, ktoré typicky nespôsobujú zápalovú odpoveď, avšak za špecifických podmienok prostredia majú potenciál spôsobiť zápal vedúci k chorobe. To viedlo k domnienke, že etiológické agens pre dysbiózu u pacientov so ZCHČ nie sú nevyhnutné patogény, ale skôr disproporcionálne populácie patobiontov. Dysbióza zahŕňa abnormálnu zmenu v zložení črevných mikroorganizmov, pričom číslo obidvoch symbiontov je znížené a/alebo patobiontov zvýšené. Rozličné príčiny tejto zmeny v mikroorganizmoch nie sú úplne jasné, avšak výsledok je nešpecifický črevný zápal, ktorý môže spustiť ZCHČ u genetic-

ky predisponovaných jedincov. Tento črevný zápal môže byť exacerbovaný oportunistickými organizmami ako virózne, bakteriálne a fungálne infekcie. Predchádzajúce infekcie môžu viesť do chronickej ZCHČ u pacientov s genetickou predispozíciou, zatiaľ čo koexistujúca ZCHČ môže predisponovať k črevným infekciám (30).

Bakteriálne infekcie boli preukázané ako spúšťače relapsu u ZCHČ. Infekcia *Clostridium difficile* u pacientov so ZCHČ je asociovaná so signifikantne vyššou morbiditou. Hospitalizovaní pacienti s infekciou *Clostridium difficile* a ZCHČ majú 4-násobne väčšie riziko mortality ako pacienti bez ZCHČ a infekciou *Clostridium difficile*. Avšak nie je žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval, že spomínaná infekcia *Clostridium difficile* predisponuje pacientov k vývoju ZCHČ. Bola vyslovená hypotéza, že črevné infekcie ako adherentne-invazívna *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Mycobacterium avium* species zvyšujú riziko vývoja infekcie *Clostridium difficile* a ZCHČ. Zjavný nárast rizika ZCHČ po črevných infekciách, najmä rok po diagnóze infekcie, môže byť kvôli detekčnému bias (31).

Cytomegalovírus, Ebstein Barrovej vírus a ľudský herpes vírus boli zapojené do exacerbácií ZCHČ alebo superinfekcií u ZCHČ. Ľudský papillomavírus má spojitosť so skvamocelulárnym karcinómom u pacientov so ZCHČ. Dosiaľ nie je žiaden zrejmy dôkaz o príčine spojenia medzi týmito vírusmi a ZCHČ. V nedávnej štúdii, používajúcej metagenómovú analýzu, pacienti so sekvenciami herpesu viridae v ich čreve demonštrovali zvýšenú expresiu ľudských endogénnych viróznych sekvencií, takisto ako aj rozdiely v rozmanitosti ich mikrobiómu. Aj keď štúdia poskytla sľubný prístup na lepšie porozumenie vírus-hostiteľ a fág-baktéria interakcie u ZCHČ, sú potrebné ďalšie štúdie na definovanie podielu viróznych infekcií v etiopatogenéze ZCHČ (32).

Parazity ako helminty majú imunomodulačnú úlohu u ZCHČ a potlačenie helmintovej infekcie bolo navrhnuté ako možné vysvetlenie zvýšenej incidence a prevalencie ZCHČ v rozvojových krajinách, tzv. „hygienická hypotéza“. Helminty cez ďalšie bunky pomáhajú udržať črevnú výstelku v štádiu imunitnej tichosti a limitujú potenciál pre ZCHČ (33). Štúdia, ktorá hodnotila bezpečnosť a efektívnosť modifikovaných *Trichuris suis* u pacientov s CCH, nepreukázala žiadne signifikantné, s liečbou spojené, vedľajšie efekty. Následné systematické zhodnotenie vyvodilo, že nie sú dostatočné dôkazy aby sa mohli spraviť definitívne závery týkajúce sa efektívnosti a bezpečnosti helmintov na liečbu ZCHČ. Žiaduce sú ďalšie štúdie na zhodnotenie efektívnosti a bezpečnosti terapie helmintmi u ZCHČ (34).

Antibiotika

Používanie antibiotík môže indukovať selekčný tlak a zmeniť črevný mikrobióm. Nedávna meta-analýza uskutočnená na 7208 pacientoch ukázala, že expozícia antibiotikám bola značne asociovaná s novo diagnostikovanou CCH, ale nie UK (35).

V systematickom zhodnotení štúdií, boli antibiotiká superiórne placebo v indukcii remisie u pacientov s aktívnou CCH a v prevencii relapsu u pacientov s latentou CCH. Antibiotiká boli takisto superiórne placebo v redukcii drenáže fistúl u pacientov s CCH a perianálnymi fistulami. Pri aktívnej UK boli antibiotiká superiórne placebo v indukcii remisie (36, 37). Nitroimidazo-

ly (metronidazol a ornidazol) boli preukázané ako efektívne v prevencii postoperačnej rekurencie CCH. Dôkaz efektu antibiotík na aktivitu choroby a relapsu u ZCHČ je limitovaný, pretože rozmanitý počet antibiotík s rozličnými spektrami aktivity bol zoskupený dohromady, čo komplikovalo interpretáciu a generalizáciu. Napriek absencii pevných dát, antibiotiká sú široko používané v terapii ZCHČ (37).

Stres

Stres je definovaný ako štádium disharmónie alebo ohrozenej homeostázy. Hypotalamo-hypofýzová-nadobličková dráha a imunitný systém pri stresovej odpovedi spolupracujú. Ak dôjde k stimulácii stresovou udalosťou, imunitný systém aktivuje hypotalamo-hypofýzovú-nadobličkovú dráhu produkciou cytokínov, ktoré napokon vedú k produkcii silných protizápalových agens ako sú glukokortikoidy. Narušenie cyklu hypotalamo-hypofýzová-nadobličková dráha a imunitného systému, môže potencionálne viesť k chorobe so zápalovým komponentom a komponentom súvisiacim so správaním. To sa udeje kvôli abnormálnej odpovedi na stresový stimul. Cyklus, ktorý spája imunitný systém s hypotalamo-hypofýzovou-nadobličkovou dráhou je komplexný a narušenie na rozličných úrovniach môže viesť k rozličným manifestáciám choroby (38). Zopár štúdií ukázalo, že stres je asociovaný so zvýšeným relapsom u pacientov s UK a CCH. Avšak nie je žiaden dôkaz, že stres je asociovaný so zvýšeným rizikom vzniku ZCHČ.

Štúdia INSPIRE hodnotila rolu psychoterapie u pacientov s aktívnou ZCHČ s vysokým skóre (> 60) v dotazníku vnímania stresu. 114 pacientov bolo rozdelených do dvoch skupín. Prvej bola podaná zvyčajná liečba a druhej bola podaná zvyčajná liečba spolu so psychoterapiou. Intervencia nezlepšila priebeh ochorenia ani neredukovala relaps, avšak nastal malý nárast v kvalite života pacientov s UK (39). Podobne podľa práce, ktorá hodnotila 21 štúdií (1 745 pacientov) a v nich vplyv psychoterapie na pacientov, sa neukázalo žiadne zlepšenie stupňov relapsov alebo remisií u ZCHČ spolu so psychologickými intervenciami zameranými na redukciiu stresu (40).

Spánok

Poruchy spánku boli silno asociované so ZCHČ. Poruchy spánku pri týchto chorobách nastávajú v dôsledku produkcie cytokínov chronickým zápalom, ktorý je takisto známy ako faktor ovplyvňujúci spánok. Nočná hnačka takisto narušuje spánok u pacientov so ZCHČ, preto vysoká prevalencia spánkových porúch u pacientov so ZCHČ nie je prekvapivá (41).

Bola vyslovená hypotéza, že poruchy spánku nie sú iba dôsledok, ale skôr príčina chronických zápalových chorôb. Existujú aj dôkazy podporujúce túto hypotézu. Spánok je rozdelený do dvoch častí – REM a Non REM spánku. NREM spánok zaberá 80 % totálneho spánkového času a je ďalej rozdelený do 4 štádií. Štádia 3 a 4 NREM spánku sú často nazývané ako pomalovlnový spánok a sú považované za najviac obnovujúce štádia spánku, kde pôsobí najväčší vplyv imunitnej regulácie. Efekty pomalovlnového spánku môžu viesť k zníženiu črevnej kontrakility, čo je považované za „oddychovú periódu“ čreva, takže zmeny v tomto štádiu spánku majú priamy vplyv na gastrointestinálnu fyziológiu ako napríklad znížená mukozálna integrita (42).

Bolo preukázané, že spánková deprivácia zhoršuje zápal a oneskoruje hojenie u myšacích modelov pre kolitídu. Pacienti so ZCHČ majú slabú kvalitu spánku, predĺženú latenciu spánku a zvýšenú spotrebu tabletiiek na spanie v porovnaní so zdravými kontrolami. Pacienti s klinicky aktívnou ZCHČ majú signifikantne horší spánok ako pacienti s inaktívnou chorobou.

Kohortová štúdia zahŕňajúca 3 173 respondentov ukázala, že slabý spánok zvyšuje riziko relapsu u pacientov s aktívnou CCH, ale nie UK. V inej kohortovej štúdii pacienti so ZCHČ v klinickej remisii, ale s abnormálnym spánkom, mali zvýšené riziko relapsu do šiestich mesiacov v porovnaní s pacientmi v klinickej remisii s dobrým spánkom. Súčasne dôkazy nie sú silné natoľko, aby viedli k jednoznačným odporúčaniam liečenia spánkových porúch u pacientov so ZCHČ, výlučne s cieľom zlepšenia dôsledkov ZCHČ. Napriek tomu má cenu poznamenať, že spánkové poruchy môžu byť signifikantnou záležitosťou kvality života a všetci pacienti so ZCHČ by mali podstúpiť skríning. V budúcom skríningu a liečbe spánkových porúch, možno ich liečenie bude mať terapeutický dopad na liečbu ZCHČ (43, 44).

Diskusia

Súčasný dôkaz naznačuje, že environmentálne expozície majú variabilné vplyvy na jedincov so ZCHČ. Pokroky v genetike a imunológii prispeli k nášmu porozumeniu patogenézy ZCHČ. Verí sa, že environmentálne expozície alebo expozómy sú možno chýbajúcou líniou do zvýšenia nášho porozumenia etiológie a zvýšenej incidencie ZCHČ v posledných rokoch. Avšak obraz je inkompletný. Štúdie na ľuďoch sú nesmierne obmedzené v ich schopnosti testovať izolované environmentálne expozície s cieľom dokázania príčiny a ohodnotenia mechanizmov choroby.

Záver

Napriek množstvu prác, ktoré sa zoberali rizikovými faktormi zápalových ochorení čreva, presná príčina vzniku UK a CCH nie je jasná a je potrebný ďalší výskum v tejto oblasti.

LITERATÚRA

- Russell RK, Satsangi J. Does IBD run in families? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S20-1.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603.
- Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):294-303.
- Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szpocs I, Kamasas G, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*. 2004 Feb 1;10(3):404-9.
- Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Aug;14(8):1847-50.
- Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012 Feb;41(1):24-32.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.
- Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005 Dec;35(12):1511-20.
- Leong RW, Mitrev N, Ko Y. Hygiene Hypothesis: is the evidence the same all over the world? *Dig Dis*. 2016 Mar;34(1-2):35-42.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 Nov;81(11):1462-71.
- Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 15;21(8):921-31.
- Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1093-9.
- Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeitz J, Manser CN, et al; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation - Data from the SwissIBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015 Oct;9(10):819-29.
- Nunes T, Etchevers MJ, García-Sánchez V, Ginard D, Martí E, Barreiro-de Acosta M, et al. Impact of smoking cessation on the clinical course of Crohn's disease under current therapeutic algorithms: a multicenter prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016 Mar;111(3):411-9.
- Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1987 Mar 19;316(12):707-10.
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1399-406.
- Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988 Nov;23(9):1147-52.
- Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Dec 15;8(12):22529-42.
- Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1692-701.
- Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. 2015 Apr;110(4):553-63.
- Nerich V, Monnet E, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley GR, et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):813-21.
- Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Liu S, Wu X, et al. Geographic mapping of Crohn's disease and its relation to affluence in Jiangsu province, an eastern coastal province of China. *Gastroenterol Res Pract*. 2014 Apr;2014:590467.
- Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014 Mar-Apr;5(2):215-9.

24. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 May;17(5):1138-45.
25. Masuyama H, Hiramatsu Y, Kunitomi M, Kudo T, MacDonald PN. Endocrine disrupting chemicals, phthalic acid and nonylphenol, activate Pregnane X receptor-mediated transcription. *Mol Endocrinol.* 2000 Mar;14(3):421-8.
26. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1713-9.
27. Scanlan PD, Shanahan F, O'Mahony C, Marchesi JR. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2006 Nov;44(11):3980-8.
28. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Oct 28;105(43):16731-6.
29. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jun;20(6):978-86.
30. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature.* 2008 May 8;453(7192):236-40.
31. Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing Clostridium difficile infection. *Dig Dis Sci.* 2010 Feb;55(2):415-20.
32. Wang W, Jovel J, Halloran B, Wine E, Patterson J, Ford G, et al. Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Jun;21(6):1419-27.
33. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):608-12.
34. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 20;(1):CD009400.
35. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Nov;109(11):1728-38.
36. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):661-73.
37. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4):856-61.
38. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med.* 1992 Nov;117(10):854-66.
39. Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mogleby K, Tangen T, et al. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sept;17(9):1863-73.
40. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD006913.
41. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci.* 2007 May;64(10):1174-86.
42. Ali T, Orr WC. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Nov;20(11):1986-95.
43. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):965-71.
44. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sept;17(9):1882-9.

Došlo do redakcie: 29. 1. 2018

Přijato k tisku: 15. 5. 2018

Mgr. Jana Diabelková, PhD.

Ústav verejného zdravotníctva a hygieny

Šrobárova 2

041 80 Košice

Slovenská republika

E-mail: jana.diabelkova@upjs.sk