

Direcția stării de sănătate la nivel global: un review narativ și o recomandare de incorporare a medicinei integrative în vederea perfecționării

George Vithoulkas^{1,2} Seema Mahesh^{2,3*}

REZUMAT

Medicina convențională a înregistrat progrese semnificative în ultimul secol, însă povara globală a bolilor cronice degenerative a continuat să crească impresionant. Suntem mai sănătoși decât eram acum 100 de ani? O analiză narativă axată pe direcția luată de sănătatea globală sub medicina modernă a fost realizată utilizând bazele de date PubMed, Google Scholar, OMS și CDC. Studiile recuperate au generat date istorice suplimentare, care au fost, de asemenea, incluse. Imaginea de ansamblu care reiese din aceste surse este prezentată într-o formă narativă. Analiza făcută de noi literaturii medicale istorice și actuale sugerează o înrăutățire alarmantă a stării de sănătate a populației generale, cu o trecere de la boli infecțioase la afecțiuni cronice debilitante, inclusiv boli imune, neurologice și psihiatrice grave. Țările cu sisteme de sănătate bine stabilite se confruntă cu o povară mai mare a bolilor cronice degenerative. Se pare că abordarea asistenței medicale s-a concentrat pe aspecte specifice, mai degrabă decât să ia în considerare imaginea completă a stării de sănătate a omului. Propunem ca inovațiile în domeniul sănătății să se concentreze din nou pe studierea individului în mediul său ca entitate integrală și să efectueze cercetări pentru a înțelege efectele pe termen lung ale medicamentelor și vaccinurilor. În plus, se recomandă integrarea sistemelor de medicină complementară și alternativă care iau în considerare sănătatea și boala în mod holistic pentru incorporarea în domeniul sănătății. Cu toate acestea, se subliniază faptul că cercetarea științifică teoretică în acest domeniu rămâne limitată și există un apel tot mai mare pentru cercetarea inovațiilor în domeniul sănătății a medicinei complementare, care, dacă sunt executate bine, pot aduce beneficii ființelor vii.

CUVINTE CHEIE: sănătatea globală, starea de sănătate, tendințe în timp, tendințe geografice, medicină complementară și alternativă

INTRODUCERE

Știința medicală a avansat până la punctul în care înlocuirea completă a organelor cu alternative robotizate ar putea deveni în curând o realitate. Cu toate acestea, nevoia unor astfel de invenții a fost stimulată de o povară globală tot mai mare a bolilor netransmisibile și cronice (NCDs) [1], ceea ce a ridicat întrebarea: „După toate aceste progrese, suntem cu adevărat mai buni în ceea ce privește sănătatea generală?”.

Pentru a lărgi conceptul de sănătate dincolo de definiția OMS [2], Vithoulkas oferă o perspectivă mai holistică: „Sănătatea este libertatea de durere în corpul fizic, prin atingerea unei stări de bunăstare; libertatea de pasiune la nivel emoțional, având ca rezultat o stare dinamică de seninătate și calm; și libertatea de egoism în sfera mentală, având ca rezultat o unificare totală cu adevărul obiectiv.” [3]

Reflecția asupra locului în care ne aflăm astăzi, comparativ cu acum doar câteva decenii, în raport cu acest ideal, ne poate ajuta să navigăm mai bine pe calea ce o avem de urmat.

MATERIAL ȘI METODE

A fost realizată o analiză narativă deoarece subiectul analizat era vast și necesita examinarea înregistrărilor istorice descriptive. Accentul principal a fost pus pe direcția pe care a luat-o sănătatea globală sub medicina modernă. Căutarea a fost efectuată în următoarele domenii:

- Tendințe actuale privind povara globală a bolilor (GBD) și mortalitatea
- Tendințe istorice privind GBD și mortalitatea
- Acoperirea medicală a diferitelor zone geografice și tendințele lor în privința bolilor
- Descoperiri/utilizări farmaceutice majore și tendințe temporale ale bolilor
- Populații speciale - triburi/utilizatori de medicamente neconvenționale și tendințele în privința bolilor

Căutările au fost efectuate în PubMed și Google Scholar folosind diverse combinații de cuvinte cheie legate de intervenție și populație, inclusiv: povara globală a bolilor, sănătatea populației, tendințe în materie de sănătate, utilizarea medicamentelor*, temporal, antropogen, expunere, antipiretic, analgezice, antibiotice, antidepresive, vaccin*, boli autoimune, boli neurologice*, boli psihiatrice*, sănătate mentală și efecte întârziate. În plus, screening-ul referințelor studiilor recuperate a generat surse istorice relevante suplimentare care nu au fost identificate prin căutarea directă inițială.

Criteriile de includere pentru studii au necesitat fie o descriere a statisticilor actuale sau istorice privind sănătatea, fie o relatare narativă a scenariilor legate de sănătate. Au fost incluse și lucrări cu descrieri geografice ale stării de sănătate. Nu s-a aplicat nicio constrângere de timp și au fost incluse doar lucrări în limba engleză. În plus, tendințele istorice și geografice în materie de sănătate au fost preluate din bazele de date ale Centrului pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) și ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Au fost analizate în total 94 de surse, iar modelele generale identificate sunt prezentate narativ în această lucrare.

REVIEW-UL

Transformarea sănătății globale

Înainte de apariția produselor farmaceutice moderne, bolile infecțioase erau principala cauză de deces la nivel mondial. Populațiile erau puternic afectate de infecții, cu rate ridicate ale mortalității infantile și o speranță de viață semnificativ mai scurtă [4]. La începutul anilor 1900 principalele cauze de deces includeau infecțiile respiratorii, tuberculoza (TBC), infecțiile gastrointestinale, rujeola, difteria, febra tifoidă și sifilisul.

Deși anti-microbienele au început să reducă mortalitatea postoperatorie până la sfârșitul secolului al XIX-lea, bolile infecțioase au continuat să domine statisticile mortalității până la începutul secolului al XX-lea [5]. TBC a rămas răspândită și extrem de letală, în timp ce sifilisul a atins un vârf al mortalității în anii 1930. Numai în Statele Unite, sifilisul a cauzat aproximativ 20.000 de decese în 1939 [6]. În Australia, TBC a cauzat 10% din decese, iar 10% dintre femeile însărcinate au fost testate pozitiv pentru sifilis. Rujeola, difteria, gastroenterita și scarlatina au ucis 1 din 30 de copii născuți în 1911 în Australia [7].

Descoperirea penicilinei în 1928 și a streptomisinei în 1943 a marcat un punct de cotitură în controlul bolilor infecțioase, inițiind ceea ce este adesea denumită epoca de aur a dezvoltării antibioticelor între anii 1950 și 1970 [6,8,9]. Aceste descoperiri au dus la o scădere abruptă a mortalității legate de infecții, în special în țările industrializate. Speranța de viață a crescut cu 29,2 ani de la descoperirea antibioticelor și vaccinurilor [10]. Până în 1997, doar 4,5% din decesele din

SUA erau atribuibile infecțiilor [4]. În 2012, doar 25% din decesele la nivel global puteau fi atribuite bolilor infecțioase [11]. Cu toate acestea, eliberarea sexuală, alimentată de inventarea pilulei contraceptive, a dus la abuzul de antibiotice pentru sifilis și la creșterea infecțiilor mai rezistente și mai insidioase, cum ar fi gonoreea [7]. O creștere explozivă a utilizării antibioticelor a avut loc la nivel mondial, inițiată de națiuni industrializate precum Franța, SUA, Spania și Noua Zeelandă și imitată mai recent de țările în curs de dezvoltare [12].

Astăzi, primele 10 cauze de deces la nivel global sunt dominate de NCDs [11].

Analiza datelor CDC privind tendințele în timp pentru diferite boli din 1900 până în 1960 conduce la următoarele interpretări generale [4].

- Principalele cauze de deces, care au fost infecțiile în anii 1900, s-au mutat către boli cardiace, cancer și boli cerebrovasculare până în anii 1940, un model menținut chiar și în anii 1960.
- O scădere abruptă a mortalității cauzate de tuberculoză, sifilis, dizenterie, febră tifoidă, difterie și alte boli infecțioase a avut loc între 1945 și 1960.
- Aceeași perioadă arată o creștere treptată a deceselor cauzate de boli cardiovasculare și renale.
- Neoplasmele maligne, care aveau rate moderate ale mortalității în 1900, au atins niveluri foarte ridicate până în 1960.

În secolul al XIX-lea, diabetul zaharat (DZ) era nesemnificativ. Spitalul Johns Hopkins din SUA a înregistrat doar 10 dintre pacienții internați în 1892 ca fiind diagnosticați cu DZ [13]. Astăzi, 529 de milioane de persoane trăiesc cu DZ, reprezentând 6,1% din populația globală [14].

La începutul anilor 1900, ratele mortalității cauzate de diabetul zaharat de tip 1 (DZT1) - care era atunci universal fatal și, prin urmare, reflecta direct incidența - variaua între 1,3 și 3 la 100.000 în țările dezvoltate [15]. În schimb, până în 2020, incidența globală crescuse la 15 la 100.000 de persoane, cu o prevalență de 9,5% (IC 95%, 0,07-0,12). În mod notabil, aproape 49% din totalul cazurilor au fost raportate în țările dezvoltate, chiar dacă aceste națiuni reprezintă doar 17% din populația globală [16]. La o examinare mai atentă, rolul dezvoltării economice și al creșterii acoperirii asistenței medicale pare să aibă un efect paradoxal asupra sănătății populației, ceea ce implică faptul că utilizarea nediscriminatorie a medicamentelor este un factor major în această transformare.

Astăzi, țările cu venituri mici nu apar printre primele 20 de națiuni în ceea ce privește prevalența DZT1 [17,18]. Un exemplu frapant de influență a mediului provine de la populațiile vecine din Finlanda și regiunea Karelia rusă, care au o susceptibilitate genetică similară la DZT1. Cu toate acestea, populația finlandeză, cu o asistență medicală considerabil mai bună, a prezentat o creștere de 6 ori a incidenței DZT1 comparativ cu cea rusă [19,20]. În mod similar, copiii imigranților în Suedia prezintă un risc mai mare de a dezvolta DZT1 decât omologii lor din țările lor de origine, în ciuda faptului că provin din populații cu risc scăzut [21]. Această creștere accentuată a incidenței a început în țările dezvoltate la mijlocul secolului al XIX-lea, iar un model similar de „recuperare a decalajului” apare acum în țările în curs de dezvoltare, pe măsură ce infrastructura de sănătate publică și condițiile economice se îmbunătățesc [13,15]. De exemplu, HTA și DZ, odinioară rare în Africa Subsahariană, ating acum niveluri endemice [22].

Comparativ cu acum câteva decenii, o proporție substanțială a populației globale suferă acum de boli autoimune, estimată în prezent la 11-21% [23]. Conform modelului de tranziție epidemiologică al Omron, această tranziție poate fi clasificată drept boli provocate de om, deoarece bolile autoimune sunt în primul rând o pacoste a lumii industrializate, cu o utilizare crescută a medicamentelor și vaccinurilor [24]. O analiză sistematică a constatat o creștere netă de $\pm 43,1\%$ a

incidenței lor pe an în ultimele trei decenii. Bolile autoimune reumatismale, endocrine, gastrointestinale și neurologice au crescut cu 7,1%, 6,3%, 6,2% și, respectiv, 3,7% [23].

Prevalența anticorpilor antinucleari (ANA), un biomarker nespecific al autoimunității, în populația SUA a crescut de la 11% (IC 95%, 9,7-12,6) între 1988 și 1998 la 16,1% (IC 95%, 14,4-18,0) între 2011 și 2015 (P pentru tendință < 0,0001), independent de obezitate sau fumat/consum de alcool [25]. Incidența artritei reumatoide a crescut la nivel global cu 7,4% între 1990 și 2017, cea mai mare incidență și prevalență fiind raportată în Regatul Unit [26]. În Finlanda, considerată a avea unul dintre cele mai calitative sisteme de sănătate, incidența bolii celiace s-a dublat până în 2001 față de cele două decenii anterioare [27]. Lupusul eritematos sistemic (LES), o cauză majoră de mortalitate la femei, a înregistrat, de asemenea, o creștere globală, cu o prevalență estimată la 5,14 la 100.000 (IC 95%, 1,4-15,13), în special în țările cu venituri ridicate [28]. În Statele Unite, incidența LES a crescut de la 3,32 la 100.000 (1976-1988) la 6,44 la 100.000 (2009-2018) [29].

Figura 1 [30] prezintă modelul recent de distribuție a 4 boli autoimune comune. Atunci când aceste modele sunt comparate cu hărțile globale ale cheltuielilor cu asistența medicală și ale acoperirii asigurărilor (Figurile 2 și 3), apare o tendință clară: țările cu cheltuieli medicale mai mari și acces mai larg la asistență medicală prezintă o prevalență mai mare a bolilor autoimune [31,32].

În țările BRICS (Brazilia, Rusia, India, China și Africa de Sud), dezvoltarea economică în creștere a fost însoțită de o creștere semnificativă a afecțiunilor autoimune și inflamatorii, cum ar fi psoriazisul, scleroza multiplă (SM), LES și boala inflamatorie intestinală (BII), cazurile fiind concentrate disproporționat în populațiile urbane [33]. O tendință similară este evidentă în Africa Subsahariană, unde numărul total de ani de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) atribuite bolilor netransmisibile (NCD) a crescut de la 90,6 milioane în 1990 la 151,3 milioane în 2017 - o creștere de 67% [34].

Astăzi, însă, nu avem de-a face doar cu boli cronice relativ simple, cum ar fi tulburările metabolice și endocrine, ci și cu boli severe caracterizate prin neurodegenerare, afectare imunitară și tulburări psihologice [35-37].

Din punct de vedere istoric, bolile psihiatrice erau rare și adesea secundare unor cauze medicale evidente, cum ar fi tumorile cerebrale sau alcoolismul cronic, incidența rămânând constantă la aproximativ 1:1.000 de persoane în Marea Britanie și Statele Unite până la mijlocul secolului al XIX-lea [38]. Cu toate acestea, între 1990 și 2019, povara globală a tulburărilor mentale a crescut de la 80,8 milioane la 123 de milioane de DALY [39], tulburările de anxietate crescând doar cu 50% în această perioadă [40]. Schizofrenia a urmat o traiectorie similară, prevalența crescând cu 65% și incidența cu 37,11%, în special în țările cu venituri mari, cum ar fi Statele Unite și Australia [40,41]. După cum se ilustrează în Figura 4, tulburările psihiatrice demonstrează același model observat în cazul bolilor autoimune, arătând o prevalență mai mare în țările cu cheltuieli medicale și dezvoltare economică mai mare [40]. De exemplu, incidența schizofreniei este de doar 0,1% în Nigeria, comparativ cu 8,6% în Canada [40]. În mod similar, DALY-urile legate de sănătatea mentală în India au crescut de la 2% (IC 95% 2,0-3,1) în 1990 la 4,7% (IC 95% 3,7-5,6) în 2017 [42].

Prevalența autismului a crescut de la 4 la 5/10.000 nașteri în 1996 la 14,9 la 34/10.000 nașteri în ultima perioadă, acest lucru nefiind atribuit doar creșterii numărului de diagnostice [43]. În mod similar, consumul global de medicamente pentru tulburarea de deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD) a crescut cu aproximativ 9,72% anual (IC 95%, +6,25%, +13,31%), cu dispariții izbitoare între țările cu venituri mari și cele cu venituri mici. În 2019, țările cu venituri mari au raportat o rată de consum cumulată de 6,39 doze zilnice definite la 1.000 de locuitori pe zi (DDD/TID) (IC 95%,

4,63-8,84), comparativ cu doar 0,02 DDD/TID (IC 95%, 0,01-0,05) în țările cu venituri medii-inferioare [44]. În Statele Unite, consumul de droguri psihotrope în rândul adolescenților a crescut de 2-3 ori între 1987 și 1996, o tendință oglindită și în Norvegia și Danemarca [45]. De asemenea, în 2018, consumul de medicamente pentru demență simptomatică în țările cu venituri mari a variat între 3,88 și 5,04 DDD la 1.000 de locuitori pe zi, în timp ce în țările cu venituri mici a rămas drastic mai mic, la 0,094 până la 0,396 DDD la 1.000 de locuitori pe zi [46].

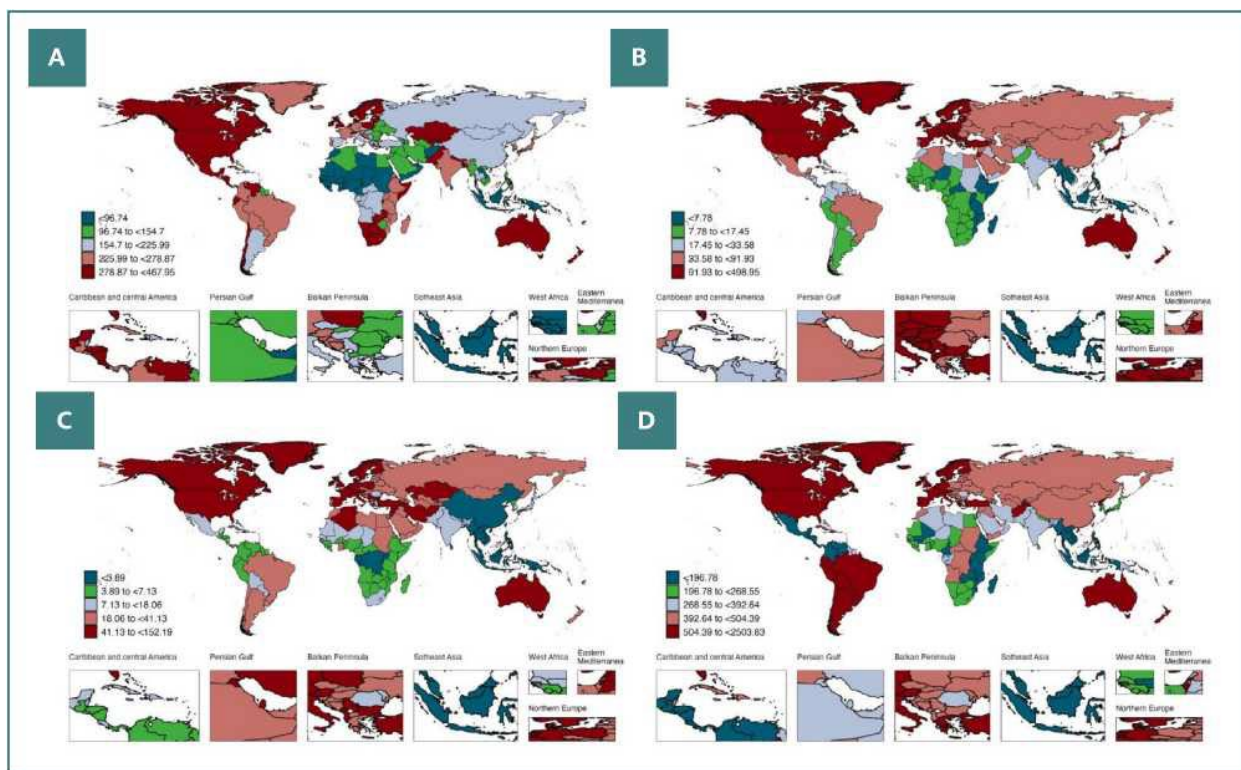


Figura 1. Hartă mondială care prezintă ratele standardizate de prevalență în funcție de vârstă pentru (A) artrita reumatoidă, (B) bolile inflamatorii intestinale, (C) scleroza multiplă și (D) psoriazis.

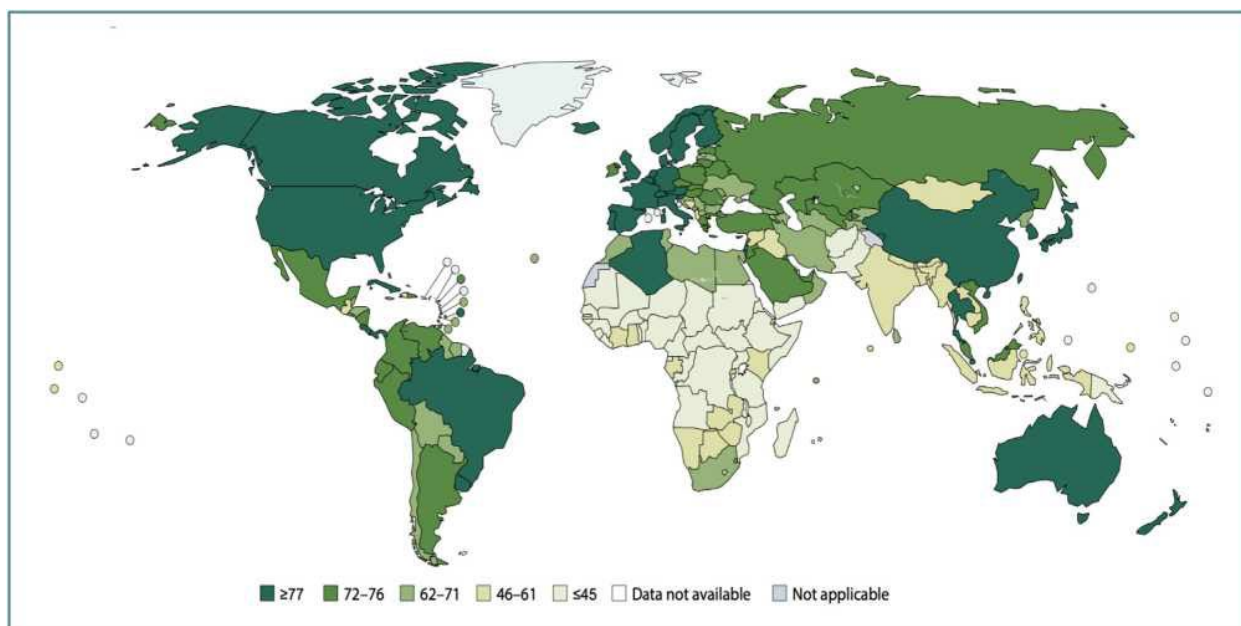


Figura 2. Harta globală a acoperirii asistenței medicale din 2017

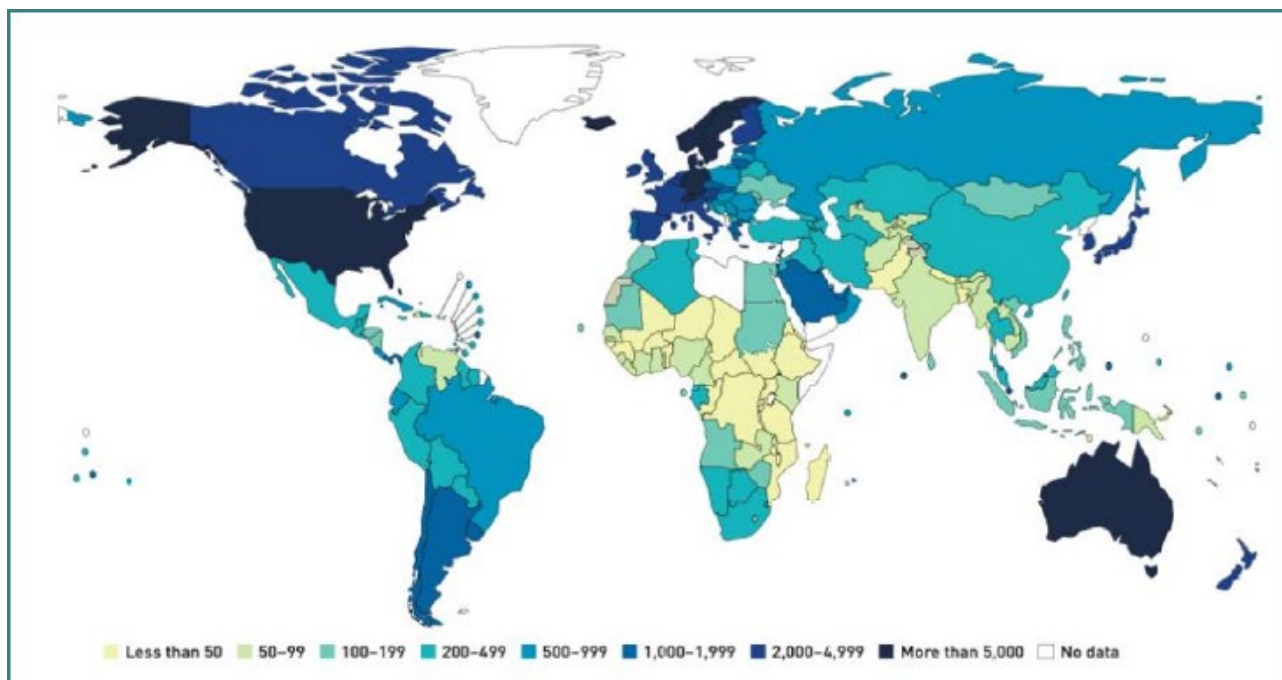


Figura 3. Cheltuieli cu asistență medicală în dolari americani în 2017

Boli precum scleroza laterală amiotrofică (SLA), scleroza multiplă (SM) și boala Alzheimer (BA) devin, de asemenea, din ce în ce mai frecvente. Prevalența SM a crescut de la 24/100.000 în 1961 la 230/100.000 în 2006. Norvegia a avut cea mai mare incidență, fără un gradient de latitudine evident care să explice mediul rece ca și cauză [47].

Incidența bolii Alzheimer a crescut de aproape 40 de ori între 1907 și 1911. Până în 2005, diagnosticul apărea cu o frecvență de 1 caz nou la fiecare 7 secunde [48]. Acest lucru nu a fost atribuit doar creșterii longevității, deoarece cazurile pre-senile au crescut și ele [48]. Boala Alzheimer, sau demența similară, nu a fost cunoscută în țările în curs de dezvoltare până în anii 1980. Înregistrările spitalicești ale unei cohorte nigeriene de 350.000 de persoane cu vârsta > 65 de ani între 1957 și 1990 nu au raportat niciun caz. În schimb, populațiile genetic similare din Statele Unite au arătat o incidență substanțială - estimările recente plasează prevalența bolii Alzheimer la 1,41% în rândul nigerienilor, comparativ cu 3,69% în rândul afro-americanilor [48,49]. Un studiu care a comparat lamele microscopice ale probelor de creier din India și populația occidentală înainte de 1985 nu a găsit lamele cu „încurcături” (caracteristice pentru boala Alzheimer) în eșantionul indian, dar le-a găsit la 15% în populația occidentală [48].

Chiar și infecțiile din ultima vreme s-au transformat, de la cele destinate selecției naturale (epidemii) la cele persistente/de grad scăzut, ducând la modificări canceroase sau tulburări neurologice.

Acest lucru este valabil mai ales în țările în curs de dezvoltare, unde tranziția epidemiologică de la infecțiile acute la bolile netransmisibile încă are loc. Hepatita B (VHB), H pylori (HPy) și virusul papiloma uman (HPV), principalele cauze infecțioase ale cancerului, sunt răspândite în țările cu venituri mici și medii. Țările dezvoltate au stagnat cu câteva decenii mai devreme și se află în prezent în regres [50]. Aceste infecții, rezultate din lipsa salubrității și a igienei, provoacă leziuni cronice ale organelor. HPV este cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală, cel puțin jumătate dintre persoane fiind infectate cu tipul de virus cu risc ridicat, care poate provoca cancer [51]. HPy, o bacterie care poate provoca cancer gastric, are o prevalență de până la 70% la unele

populații (~ 4,4 miliarde de persoane). Cu toate acestea, trebuie menționat că populația africană, care prezintă cea mai mare incidență, are încă cea mai mică incidență a cancerului [52], ceea ce indică faptul că sistemul imunitar este încă prezervat în această populație.

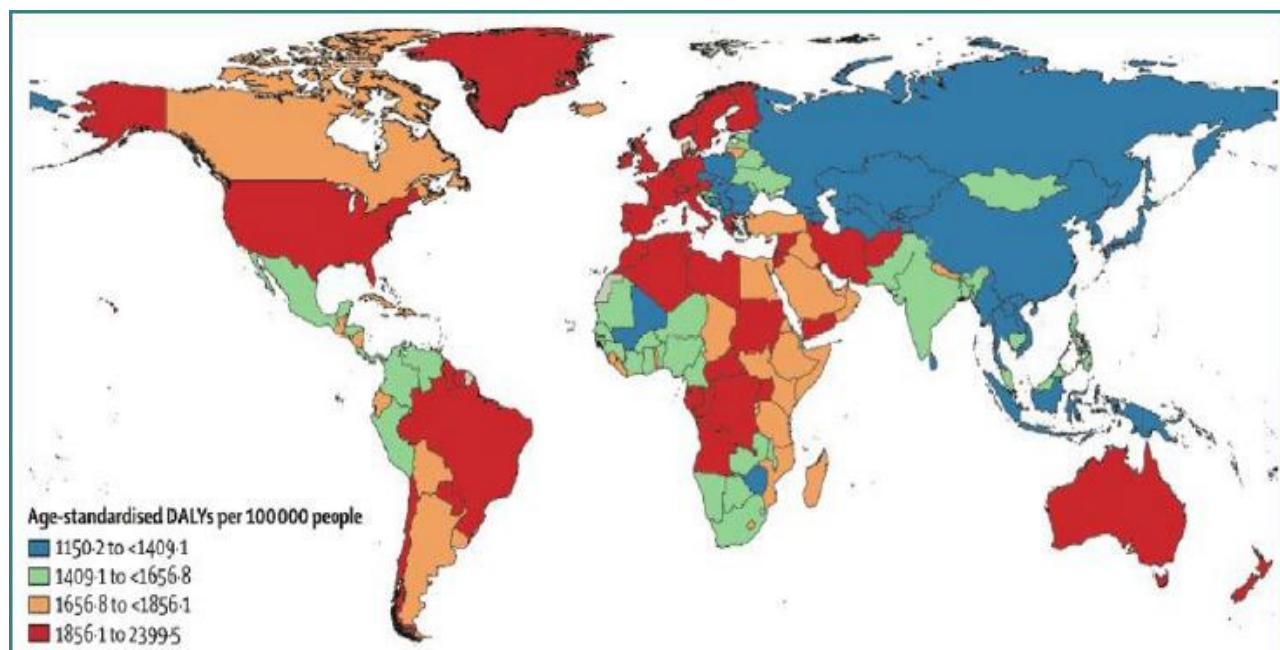


Figura 4. Harta lumii care arată anii de viață ajustați în funcție de dizabilitățile tulburărilor mentale

Asia reprezintă 75,3% din DALY-urile cauzate de VHB, urmată de Africa (11,55). Tendința de scădere este atribuită vaccinării extensive. Cu toate acestea, efectul vaccinării a fost evident doar la copii, iar scăderea la adulți avusese loc chiar înainte ca efectul vaccinării universale să poată fi observat [53]. În plus, investigațiile pacienților cu VHB pe parcursul a trei decenii au arătat că pacienții recenti aveau tendința de a avea o încărcătură virală detectabilă mai mică sau deloc, dar un risc mai mare de carcinom hepatocelular și mai multe comorbidități hepatice și renale [54]. Aceste fenomene demonstrează trecerea de la infecții previzibile și ușor tratabile la afecțiuni mai profunde și mai dificil de tratat.

Rolul produselor farmaceutice în această schimbare

Produsele farmaceutice au jucat un rol major în această tranziție. O creștere cu 65% a utilizării globale a antibioticelor a avut loc între 2000 și 2015 [55]. Drept urmare, în ciuda faptului că a fost recunoscută la începutul anilor '70, rezistența la antibiotice continuă să afecteze lumea de astăzi [12]. Infecțiile rezistente cauzează o mortalitate ridicată, iar teama că un număr semnificativ de infecții ar putea să nu mai fie tratabile este reală [9,56]. În Africa, eradicarea framboesiei cu penicilină a făcut populația mai susceptibilă la sifilis [57]. O scădere considerabilă a deceselor cauzate de tuberculoză a avut loc chiar înainte de implementarea pe scară largă a tratamentului antituberculos în anii 1950, atribuită măsurilor de sănătate publică de screening, salubritate, nutriție și educație [35], punând sub semnul întrebării rolul real al acestor medicamente.

Efectul antibioticelor este mult mai amplu decât simpla rezistență la antibiotice, deoarece acestea interferează cu microbiota intestinală sănătoasă. Copiii expuși la antibiotice în primul an de viață au un risc semnificativ mai mare de alergii, astm și obezitate. Tulburările de neurodezvoltare, cum ar fi ADHD și tulburările psihiatrice la persoanele sensibile genetic, sunt, de asemenea,

atribuite unei astfel de expuneri [58]. Chiar și o singură expunere la antibiotice a crescut semnificativ riscul de depresie și de anxietate [OR = 1,23 (1,18, 1,29) pentru peniciline, 1,25 (IC 95%, 1,15-1,35) pentru chinolone], care a crescut și mai mult odată cu expunerea repetată [1,40 (1,34, 1,46) pentru peniciline și 1,56 (1,46, 1,65) pentru chinolone] [59]. Expunerea șoarecilor adolescenți la antibiotice a dus la o modificare a expresiei genelor legată de anxietate [58].

Asemenea efecte accidentale sunt observate și în cazul altor medicamente. Scleroza miliară a creierului (AD) a crescut semnificativ după pandemia de gripă din 1889 și pandemia de gripă spaniolă din 1918. Afectarea cognitivă a fost observată la utilizatorii de fenacetină, care au utilizat pe scară largă fenacetina în timpul acestor epidemii. Cu toate acestea, țările în curs de dezvoltare, cu acces limitat la medicamentele convenționale, au rămas fără aceasta [48].

Utilizarea de rutină a antipireticelor pentru controlul febrei în timpul infecțiilor a fost puternic pusă sub semnul întrebării în același sens [60]. S-au constatat o corelație pozitivă și o dependență de doză pentru expunerea la acetaminofen și incidența rinitei alergice, rino-conjunctivitei, astmului și eczemelor [OR = 1,54 (1,41-1,69)] [61]. Riscul de autism pare a fi asociat cu utilizarea acetaminofenului, posibil atribuit stresului oxidativ și neurotoxicității generate de medicament, precum și blocării febrei în timpul infecțiilor (interferență cu eliberarea de IL-6 la sugari, afectând dezvoltarea normală a creierului) [43, 62, 63].

Un studiu a observat că pacienții care au dezvoltat ulterior boli inflamatorii intestinale (BII) au avut o creștere progresivă a utilizării asistenței medicale, în special a vizitelor la departamentele de urgență, la medicii de familie și la gastroenterologi, în cei 5 ani anteriori diagnosticului. În plus, boala Crohn (BC) și colita nedeterminată au fost asociate cu o utilizare anterioară semnificativ mai mare de antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și etanercept [64].

Un alt factor major care a transformat asistența medicală modernă este vaccinarea. Vaccinurile au eradicat anumite boli infecțioase [10] și au redus substanțial severitatea și incidența multor altele. Cu toate acestea, atenția tot mai mare a fost îndreptată către potențialele lor efecte subtile și pe termen lung. Deși vaccinurile sunt concepute pentru a provoca imunitate protectoare la toți receptorii, răspunsurile individuale pot varia foarte mult din cauza diferențelor genetice, a comorbidităților și a altor factori legați de sănătate [65].

Asocierea dintre prevalența crescută a alergiilor este dramatică în grupa de vârstă supusă de obicei programelor naționale de vaccinare [66,67], dar cel mai frecvent efect negativ al vaccinării este activarea autoimunității. Sindromul Guillain-Barre, AR, LES, SM, mielita transversă acută/cronică, boala Behcet, sindromul Raynaud, ADHD și autismul sunt câteva dintre bolile care au fost asociate cu vaccinările [68,69].

Un titru mai mare de IgG împotriva rujeolei (din ROR) a fost asociat cu autoanticorpi cerebrali, indicând un fenomen de inducție autoimună. La copiii care au regresat după ROR, ileo-colonosopia a constatat hipertrofie limfo-nodulară, un semn al infecției virale cronice. Aceasta implică faptul că ROR provoacă autism prin inducerea sindromului inflamator intestinal [70]. 40% dintre părinții copiilor cu autism raportează că starea copilului a regresat după vaccinare [43]. Băieții care au primit vaccinul împotriva hepatitei B (VHB) în perioada neonatală au avut un risc relativ de trei ori mai mare de autism comparativ cu cei vaccinați după prima lună de viață sau nevaccinați [71]. Un studiu realizat de Sistemul de înregistrare a evenimentelor adverse la vaccin (VAERS) a constatat un raport de probabilitate semnificativ pentru dezvoltarea diferitelor boli autoimune și neurologice în urma vaccinării împotriva VHB (Tabelul 1) [72].

În mod similar, un alt studiu a constatat un OR de 3,1 (IC 95%, 1,5-6,3) pentru dezvoltarea SM la persoanele care au primit vaccinul VHB cu 3 ani înainte de data index, comparativ cu cele care nu au primit vaccinul [73].

Un risc crescut de sindrom Guillain-Barre (SGB) a fost raportat și în urma campaniei de vaccinare antigripală în masă din 1976 din Statele Unite, unde incidența a crescut de 4-8 ori [74]. În plus, s-a observat o creștere a cazurilor de narcolepsie la populațiile suedeze și finlandeze după administrarea vaccinului H1N1 adjuvantat cu AS03 [65]. Vaccinul HPV a contribuit la reducerea semnificativă a poverii cancerului de col uterin [75] și, totuși, acesta este asociat cu multe boli cronice degenerative. Vaccinul HPV tetravalent a dus la un risc crescut de boală Hashimoto [76]. Un alt studiu amplu a constatat că OR pentru LES după vaccinare este de 7,626 (IC 95%, 3,385 - 19,366), cu debutul într-o perioadă mediană de 3 - 37 de zile după vaccinare [76]. Encefalita acută diseminată și alte boli demielinizante ale sistemului nervos central, cum ar fi SM și neuromielita optică, au fost raportate ca apărând în decurs de câteva zile de la vaccinare. Sindromul antifosfolipidic, insuficiența ovariană primară, neuromiotonia autoimună, purpura Henoch-Schonlein, vasculita cutanată, hepatita autoimună, boala Kikuchi-Fujimoto, ataxia cerebeloasă, eritemul multiform, purpura trombocitopenică imunomediata, dermatoma buloasă liniară cu IgA și sindromul tahicardiei posturale ortostatice (POTS) au fost raportate ca rezultate ale vaccinării împotriva HPV [76,77].

Tabelul 1. Evenimente adverse grave după infecția cu VHB. Studiu prospectiv de caz-control de la VAERS:

Boala	Raportul de șanse (95%CI)	P < 0,05 este considerat semnificativ
Scleroză multiplă	5.2 (1.9, 20)	< 0.003
Nevrită optică	14 (2.3, 560)	< 0.0003
Vasculită	2.6 (1.03, 8.7)	< 0.04
Artrită	2.01 (1.3, 3.1)	< 0.0003
Alopecie	7.2 (3.2, 20)	< 0.0001
Lupus	9.1 (2.3, 76)	< 0.0001
Artrită reumatoidă	18 (3.1, 740)	< 0.0001
Trombocitopenie	2.3 (1.02, 6.2)	< 0.04

Aceste date sunt în comparație cu vaccinarea antitetanos. P < 0,05 este considerat semnificativ.

Un studiu recent a constatat că schema actuală de vaccinare necesară pentru frecventarea școlii poate fi asociată cu un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare (NDDs). Studiul a constatat că fie și o singură vizită legată de vaccinare a fost asociată cu un risc relativ crescut de tulburare din spectrul autist de 1,7 ori. Acest lucru a fost mai grav la copiii prematuri, unde 39,9% dintre copiii prematuri vaccinați au avut NDDs, comparativ cu 15,7% dintre copiii prematuri nevaccinați. Autorii au concluzionat că schema actuală de vaccinare poate contribui la multiple forme de NDDs și solicită studii suplimentare în acest sens [78]. Un studiu realizat în țările dezvoltate a constatat că numărul de doze de vaccin neonatal necesare a fost corelat pozitiv cu mortalitatea neonatală (r = 0,34, P = 0,017), mortalitatea infantilă (r = 0,46, P = 0,008) și mortalitatea copiilor sub 5 ani (r = 0,48, P = 0,004) [66, 67]. O diferență semnificativă a fost observată la doar 2 doze de vaccinuri

neonatale, comparativ cu lipsa vaccinării neonatale obligatorii (1,28/1000 de nașteri vii, $P < 0,002$). În plus, s-a observat că copiii vaccinați au avut rate de spitalizare mai mari decât copiii nevaccinați. Sindromul morții subite a sugarului (SMSS) a fost asociat cu vaccinarea (de diferite tipuri) [66,67].

Mai multe studii au descris cazuri de afecțiuni autoimune sau inflamatorii de novo în urma vaccinării împotriva COVID-19. Acestea au inclus boala Graves, artrita reumatoidă, reumatismul palindromic, boala Still cu debut la adult, poliarterita nodoasă, lupusul eritematos sistemic, polimialgia reumatică, trombocitopenia autoimună, sindromul Guillain-Barre (GBS), nefropatia IgA, paralizia Bell, convulsiile, mielita transversă acută și cronică, encefalomielite diseminată acută, tromboza sinusului venos cerebral, accidentul vascular cerebral și altele [68,69,79]. Un studiu recent a raportat o creștere semnificativă a incidenței cumulative a depresiei, anxietății, tulburărilor disociative și legate de stres, a afecțiunilor somatoforme și a tulburărilor de somn în urma vaccinării COVID-19 [80]. Raporturile observate/așteptate au fost calculate pentru 13 afecțiuni într-o cohortă foarte mare de vaccinare COVID-19. SGB, encefalita acută diseminată, miocardita și pericardita au prezentat o creștere semnificativă în comparație cu evenimentele adverse așteptate în urma vaccinarilor cu ARNm și vector adenovirus în acest studiu [81]. Toate aceste boli compromit, dacă nu chiar debiliză sever, calitatea vieții.

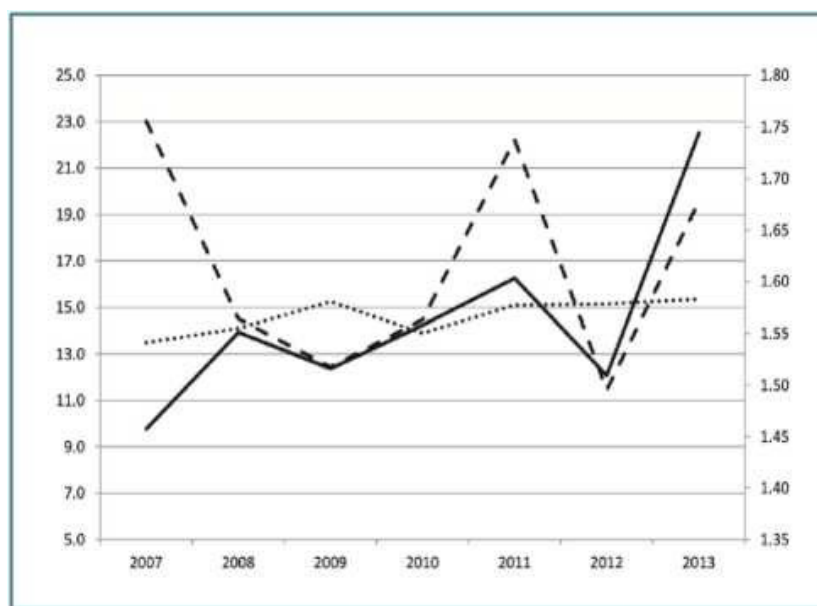


Figura 5. Reprezentare schematică a asocierii temporale a DZT1 la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani (pentru 100.000 de locuitori, linie continuă), vânzări de paracetamol (DDD/1000/zi, monodoze 80-300 mg, linie punctată) - scară pe axa dreaptă, consum de lapte (kg pe cap de locuitor, linie punctată, redus de 20 de ori) - scară pe axa stângă, în Lituania 2007 – 2013

Zonele din India rurală, unde oamenii sunt precauți față de medicina convențională, oferă observații interesante. Regiunea Amarakantak este cunoscută pentru plantele sale tradiționale, iar oamenii nu apelează în mod obișnuit la îngrijirea convențională. NCDs au crescut și aici, dar sunt în mare parte boli cronice simple (dureri de spate, probleme musculo-scheletale), malnutriție și alcoolism. În ceea ce privește bolile autoimune, metabolice, cardiovasculare, renale și alte boli similare, această populație este mai sănătoasă decât locuitorii urbani vecini [82]. Acest lucru este valabil pentru majoritatea comunităților tribale din India. O treime din populația indigenă a lumii

trăiește în India și practică în mare parte medicina pe bază de plante/alternativă. Cu o rată de alfabetizare de 41% și o acoperire vaccinală de 56%, utilizarea serviciilor de sănătate publică este cel puțin de bază. Acești oameni încă suferă de infecții și nu contribuie la povara globală NCDs [83]. Raikas, un trib de păstori de cămile din vestul Indiei, are gena diabetică similară cu restul populației din acea regiune, dar nu are niciun caz documentat de DZT1. Acest trib depinde de cămile pentru traiul său, folosește medicina pe bază de plante indigene și nu accesează medicina convențională/servicii de sănătate publică la fel ca concetățenii lor [84].

Americanii nativi continuă să se confrunte cu rate mai mari de boli infecțioase, cum ar fi tuberculoza, în comparație cu populația generală a SUA [85]. Copiii din comunitățile agricole, cum ar fi Amish, unde metodele tradiționale de agricultură au continuat, au o prevalență semnificativ mai mică a astmului în comparație cu copiii non-Amish. Deși expunerea la vaci, paie, furaje, gunoi de grajd și lapte neprocesat are un efect protector împotriva alergiilor, Amish preferă, de asemenea, medicina complementară și alternativă în locul medicinei convenționale. Doar 45% dintre copiii Amish sunt vaccinați, iar peste 59% din populația lor refuză orice fel de vaccinare [86,87].

În Australia, copiii aborigeni prezintă o povară crescută din cauza infecțiilor tractului respirator superior, scabiei și leziunilor cutanate și sunt mai predispuși la spitalizare din cauza infecțiilor în comparație cu copiii non-aborigeni [88]. Utilizarea serviciilor de sănătate publică de către aceștia este, de asemenea, scăzută.

Aceste date demonstrează că populațiile care nu utilizează în principal medicina convențională suferă în continuare de boli infecțioase care pot fi prevenite și sunt mai puțin afectate de NCDs.

Mecanismele probabil responsabile de pătrunderea bolilor mai profund

Multe studii au arătat că fenomenele de mai sus nu sunt doar asocieri temporale, ci apar datorită abordărilor medicale convenționale. Inducerea autoimunității după o infecție a fost determinată ca rezultând dintr-o combinație de predispoziție genetică la autoimunitate și răspunsul inflamator în care paracetamolul joacă un rol potențial de mediere prin inhibarea enzimelor ciclooxygenaze, inhibând astfel sinteza prostaglandinelor. În Lituania, a fost observată asocierea temporală dintre vânzările de paracetamol și incidența DZT1, autorii sugerând, de asemenea, consumul de lactate ca posibil co-factor (Figura 5) [89].

Anumite infecții protejează împotriva alergiilor prin declanșarea unui răspuns limfocitar Th1 (un răspuns inflamator eficient) și previn Th2 (tipic inflamației cronice) [90]. Prin urmare, rezultă logic că, dacă răspunsul inflamator acut este împiedicat, atunci protecția împotriva afecțiunilor inflamatorii cronice nu poate fi facilitată.

Infecția cu hepatită A, VSR, *S. typhi*, BCG și alte bacterii infecțioase comune a demonstrat un efect protector semnificativ împotriva dezvoltării alergiilor și bolilor autoimune [90]. Cu toate acestea, aceste constatări sunt echivoce, deoarece se știe că infecțiile induc și autoimunitate [90].

Se pare că există o interacțiune delicată între gazdă și agent patogen, genetică și sistemul imunitar, care decide rezultatul.

„Teoria Continuum-ul bolilor” oferă o explicație integrală acestui fenomen [91]. Aceasta afirmă că bolile formează un continuum de-a lungul vieții unei persoane. În timp ce sănătatea de bază este determinată de genetică și starea psihologică a părinților, aceasta este ulterior influențată de stilul de viață, terapiile adoptate pentru boli și stresul pe care îl experimentează cineva. Rolul agenților terapeutici este semnificativ în acest context. Supresarea bolilor infecțioase acute, în special, duce la o stare de inflamație subacută, declanșând în cele din urmă boala inflamatoare cronică la care

persoana este predispusă. Același lucru se întâmplă atunci când sistemul imunitar este stresat de vaccinare. Această teorie își găsește sprijinul în alte teorii și dovezi stabilite. Studiile imunologice au demonstrat că întreruperea părții inițiale a unui proces inflamator acut dereglează rezoluția ulterioară a inflamației, perpetuând o stare inflamatoare de grad scăzut în țesut și declanșând în cele din urmă inflamația cronică [92].

Mai mult, modificarea microbiotei intestinale (disbioză), așa cum se poate întâmpla în cazul medicamentelor chimice, duce la multe afecțiuni inflamatorii cronice și afecțiuni neuropsihologice prin intermediul axei intestin-endocrin-imunitar-creier [36,93,94]. Acest lucru dă putere argumentului că sănătatea intestinală globală a fost modificată enorm de medicamentele în cauză, ducând la o pandemie de boli netransmisibile și tulburări neuropsihologice.

De ce indiferența cercetării medicale în această privință?

Mulți cercetători au pus la îndoială atitudinea calmă a cercetătorilor medicali cu privire la efectele pe termen lung și cumulative ale medicamentelor asupra populației globale. Există o lipsă de studii care examinează astfel de efecte ale medicamentelor utilizate pentru afecțiuni acute [95]. Indiferența provine probabil dintr-o combinație de factori psihologici, profesionali și sistemici. De obicei, prioritatea îngrijirii imediate a pacientului are adesea prioritate față de considerațiile pe termen lung [96, 97]. Cu toate acestea, motivul principal pentru o astfel de omitere constă în psihologia practicienilor medicali. Deși efectele secundare pe termen lung sunt bine documentate și detaliate în prospectele informative care însoțesc medicamentele, medicii ezită adesea să abordeze aceste probleme în mod deschis, nu numai din cauza potențialei sensibilități pentru companiile farmaceutice, ci și din cauza propriilor lor roluri profesionale de medici prescriptori. Recunoașterea și discutarea acestor efecte poate pune profesioniștii din domeniul medical într-o poziție dificilă, deoarece poate pune în mod accidental sub semnul întrebării deciziile lor de prescriere, subminând potențial credibilitatea și încrederea pacienților. În consecință, devine o problemă complexă echilibrarea nevoii imediate de a trata bolile acute cu responsabilitatea de a lua în considerare și comunica riscurile pe termen lung.

În plus, de-a lungul secolului, accentul medicinei convenționale a devenit din ce în ce mai restrâns, iar perspectivele cercetătorilor s-au îngustat și ele în acest proces. Întregul organism, imaginea de ansamblu, a fost de mult uitat. Un exemplu clinic este gestionarea insuficienței cardiace congestive, unde tratamentul cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și diuretice este adesea inițiat cu o atenție limitată pentru potențialele efecte adverse asupra funcției renale. Nu există nici măcar suficiente studii pentru a oferi ghiduri bazate pe dovezi cu privire la modul de gestionare a imaginii de ansamblu în timp ce astfel de medicamente sunt induse [98,99]. O astfel de deconectare și fragmentare a organismului uman duce la cercetări similare, iar acestea nu pot vedea imaginea de ansamblu a deteriorării sănătății globale.

Rezumat

O cronologie a evenimentelor descrise în analiză este prezentată în Figura 6. Până în prezent, analiza noastră ajunge la următoarele interpretări:

- Toate medicamentele au efecte secundare care apar imediat după injectarea lor în organismul viu.
- Cercetările arată că, într-o mare parte a populației, aceste intervenții pot crea o compromitere gravă a sistemului imunitar.
- Există o tendință evidentă de declin a stării generale de sănătate a populației globale, în special

în țările bogate. Afecțiunile cronice trec de la afectarea predominant a corpul fizic la a avea un impact pronunțat asupra bunăstării mentale, emoționale și spirituale a populației.

- Principala cauză a acestei degradări o reprezintă terapiile medicale moderne, inclusiv medicamentele, antibioticele și vaccinările.
- Importanța răspunsului inflamator acut a fost neglijată, existând tendința de a-l supresa folosind agenți farmacologici puternici.

Astfel, în ciuda eforturilor bine intenționate și a victoriilor aparente în bătălii izolate, sistemul de sănătate ar putea pierde războiul cel mare pe termen lung. Am obținut o durată de viață extinsă cu prețul calității vieții. Există o dependență tot mai mare de tehnologia medicală pentru soluții. Am trecut de la o perioadă în care bolile infecțioase și epidemiile care puteau fi prevenite erau principala preocupare, la o perioadă în care infecțiile au devenit atât de formidabile încât nici măsurile de salubritate, nici antibioticele nu le pot combate eficient. În înțelegerea infecțiilor, neglijăm gravitatea afecțiunilor cronice, acceptând de bunăvoie aportul zilnic de numeroase medicamente pentru a gestiona problemele de sănătate debilitante. Suplimentarea hormonală externă este urmărită fără a lua în considerare mecanismele de feedback negativ, ceea ce duce la supresarea accidentală a producției glandulare naturale. Supresarea sistemului imunitar prin intermediul medicamentelor antiinflamatoare și imunosupresoarelor face organismul susceptibil la infecții periculoase, chiar și la cele rezistente la antibiotice puternice. Efectele nuanțate ale vaccinărilor asupra sistemului imunitar, care induc alergii și autoimunitate, au fost ignorate în urmărirea noastră zeloasă de eradicare a infecțiilor. Echilibrul delicat dintre gazdă și agentul patogen a fost neglijat, înlocuit de concentrarea pe eliminarea agenților patogeni prin forță în numele medicinei bazate pe dovezi. Având în vedere definiția noastră inițială a sănătății ideale, ne îndepărtăm tot mai mult de conceptul de „libertate” pe toate nivelurile.

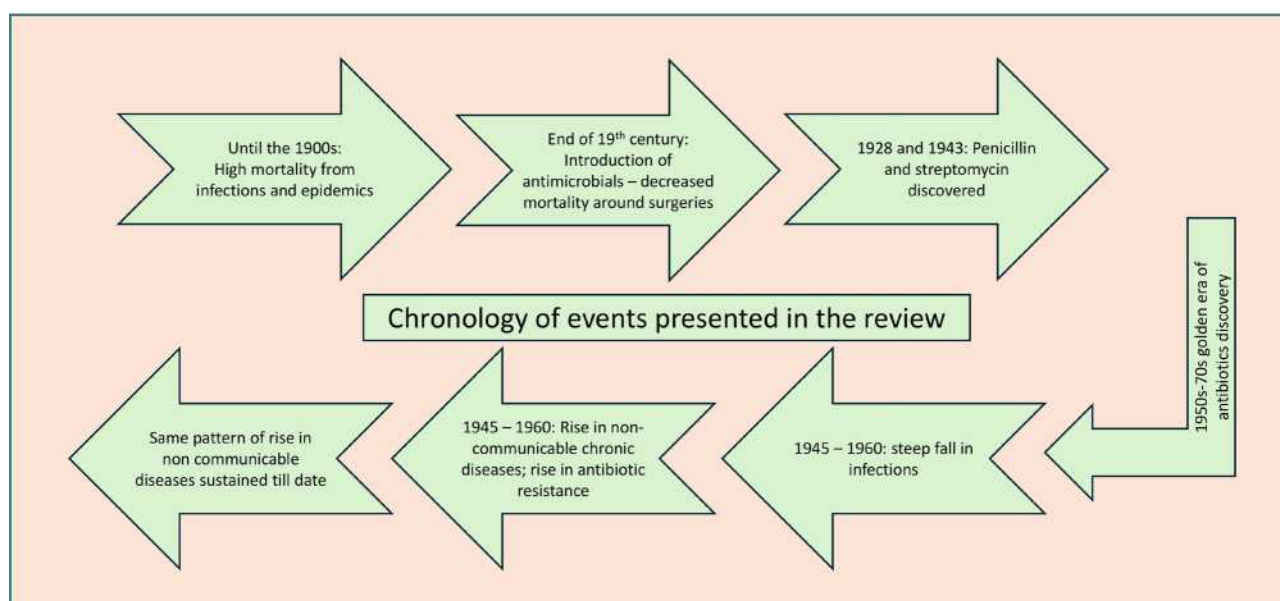


Figura 6. Cronologia evenimentelor prezentate în review

Recomandare pentru o dezvoltare mai bună

Prin intermediul acestei analize, devine evident că asistența medicală modernă a trecut cu vederea contextul mai larg al constituției, concentrându-se excesiv pe componente izolate ale organismelor vii. Necesită acest lucru o încetare a progresului medical? Dimpotrivă, există un vast

potențial neexploatat pentru dezvoltarea terapeutică.

Recomandarea principală este o schimbare de paradigmă. Cercetarea se concentrează pe detalii extrem de mici ale unor căi, factori și gene specifice, ceea ce este util, dar avem nevoie și de o investigație mai amplă pentru a progresa în asistența medicală globală. Autorii pledează pentru o abordare holistică care să considere ființele umane ca entități integrate în mediul lor. Precizia și individualizarea în medicină ar putea accentua cultivarea sistemului imunitar, mai degrabă decât abordarea exclusivă a unor boli specifice. De exemplu, se știe acum că procesul pro-inflamator este esențial pentru o anti-inflamație eficientă [92]. Cercetarea axată pe terapii care promovează eficiența inflamației, mai degrabă decât să o supreseze, poate ajuta sănătatea generală a populației [100]. Terapiile (inclusiv alternativa holistică și complementară) care triangulează influența predispoziției ereditare, a stresului psihosocial și a factorilor de mediu (inclusiv medicamentele) trebuie finanțate și promovate de instituții pentru cercetări de vârf, care vor aduce beneficii sănătății generale. În plus, cercetarea meticuloasă pe termen lung este esențială pentru a documenta modurile precise în care produsele farmaceutice și vaccinurile afectează sănătatea și factorii care afectează eficiența și beneficiile acestora.

În educația medicală, medicilor trebuie să li se predea sisteme alternative ca parte a curriculumului, cu cursuri standardizate și credibile, care să îi facă sensibili la o abordare holistică și să se concentreze pe cauza principală, mai degrabă decât pe simptomele bolii. Medicii vor fi apoi deschiși la alternative non-medicamentoase acolo unde este dovedit, contribuind la reducerea poverii globale a NCDs.

Pentru pacient, este necesar să se aplice reguli mai stricte privind medicamentele fără prescripție medicală și să se încurajeze abordarea afecțiunilor minore cu terapeuți alternativi și lucrători din domeniul sănătății bine pregătiți, mai degrabă decât cu profesioniști din domeniul sănătății. În cele din urmă, se poate obține o abordare ideală a asistenței medicale care prioritizează protejarea sănătății față de gestionarea reactivă a simptomelor.

CONCLUZIE

Această analiză a urmărit să exploreze starea generală de sănătate la nivel global înainte și după apariția progreselor farmaceutice moderne, pentru a stabili dacă ne îndreptăm în direcția corectă. Deși am depășit într-o mare măsură lupta cu bolile infecțioase, în prezent se duce un război mai aprig împotriva poverii tot mai mari a bolilor cronice, sub-inflamatorii și degenerative, care au lăsat o mare parte a populației dependentă de produse farmaceutice/tehnologie medicală pentru existența de zi cu zi. Infecțiile care ne afectează astăzi sunt mai grave și nu pot fi eradicate la fel de ușor cu antibiotice și vaccinuri. Autorii sugerează o schimbare de paradigmă în cercetarea, educația și politica medicală, către integrarea abordărilor terapeutice alternative și complementare, astfel încât să poată urma un standard mai ridicat de îngrijire, cu accent pe protecția sănătății și tratamentul individualizat.

Întregul cadru intelectual al lucrării reprezintă ideile, experiența și viziunea autorului, Prof. George Vithoulkas

Conflict de interese

Autorii declară că nu este nici un conflict de interese.

Calitatea de autor

GV a contribuit la conceptualizare, analiza formală, administrarea proiectului, resurse, validare, vizualizare, supervizare, scriere - review și editare. SM a contribuit la colectarea datelor, analiza formală, investigarea, metodologie, resurse, vizualizare, scriere - versiunea inițială, editare și review.

Declarație privind utilizarea inteligenței artificiale generative

În timpul pregătirii acestei lucrări, autorii au folosit OpenAI (<https://openai.com/en-GB/>) pentru a reformula și perfecționa scrierea unei mici părți a manuscrisului. După utilizarea acestui instrument/serviciu, autorii au revizuit și editat conținutul după cum a fost necesar, asumându-și întreaga responsabilitate pentru conținutul publicației.

REFERINȚE

1. Mahara G, Tian C, Xu X, Wang W Revolutionising health care: Exploring the latest advances in medical sciences. *J Glob Health*. 2023 Aug 4;13:03042. doi: 10.7189/jogh.13.03042
2. International Health Conference. Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bull World Health Organ*. 2002;80(12):983 4.
3. Vithoulkas G. *The Science of Homeopathy* B. Jain Publishers; 2002. 331 p.
4. Grove RE, Hetzel AM. *Vital Statistics Rates in The United States 1940-1960*. Washington, D.C.: US Department of Health, Education, And Welfare Public Health Service, National Center for Health Statistics; 1968.
5. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg* 2012 Apr;25(2):67 77. doi: 10.3109/08941939.2012.664099
6. Clark C. Penicillin, not the pill, may have launched the sexual revolution. Emory University eScience Commons 2013 Jan 22; Available from: <http://csciencecommons.blogspot.com/2013/01/penicillin-not-pill-may-have-launched.html>
7. Cossart YE. The rise and fall of infectious diseases: Australian perspectives, 1914-2014. *MedJ Aust*. 2014 Jul 7;201(1 Suppl):S11 4. doi: 10.5694/mja14.00112
8. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot*. 2010 Aug;63(8):423 30. doi: 10.1038/ja.2010.62
9. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):454 61. doi: 10.1056/NEJMr1108296
10. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. 199. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
11. The top 10 causes of death [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
12. Frost I, Van Boeckel TP, Pirns J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med*. 2019 Dec 23;26(8). doi: 10.1093/jmi/taz036
13. Gale EAM. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3353 61. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3353
14. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203 34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6

15. Green A, Hede SM., Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, *et al.* Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2741 50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8
16. Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghajazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98 115. doi: 10.34172/hpp.2020.18
17. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857 66. doi:10.1111/j.1464- 5491.2006.01925.x
18. Fuomilelito J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Dec;13(6):795 804. doi: 10.1007/s11892-013-0433-5
19. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, *et al.* A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland *Ann Med*. 2005;37(1):67 72. doi:10.1080/07853890410018952
20. Molchanova EV Comparative assessment of health systems in Russia and Finland. In: *Proceedings of the International Conference. “Health and wellbeing in modern society” (ICHW 2020)* [Internet]. Paris, France: Atlantis Press; 2020. Available from: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/ichw-20/125944808>
21. Delli AJ, Lindblad B, Caisson A, Forsaier G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, *et al.* Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):513 20. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00637.x
22. BeLue R, Okoror TA, Iwelunmor J, Taylor KD, Degboe AN, Agyemang C, *et al.* An overview of cardiovascular risk factor burden in sub-Saharan African countries: a socio-cultural perspective. *Global Health*. 2009 Sep 22;5:10. doi: 10.1186/1744- 8603-5-10
23. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence, of autoimmune diseases is increasing *Int J Celiac Dis*. 2016 May 5;3(4):151 5. doi: 10.12691/IJCD-3-4-8
24. Caselli G, Mesle I, Vallin J. Epidemiologic transition theory exceptions. *Genus*. 2002;58(1):9 51.
25. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, *et al.* Increasing Prevalence, of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec;74(12):2032 41. doi:10.1002/art.42330
26. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990 2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 1;78(11):1463 71. doi:10.1136/amrheumdis-2019-215920
27. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collier I, Rissanen H, *et al.* Increasing prevalence, of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 1;26(9):1217 25. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x
28. Tian J, Zhang D, Yao X, Huaig Y, Lu (Q Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351 6. doi:10.1136/axl-2022-223035
29. Duarte-Garcia A, Hocaoglu M, Vaenzuela-Almada M, Osei-Onoma^i SA, Dabit JY, Sanchez-Rodriguez A, *et al.* Rising incidence and prevalence, of systemic, lupus erythematosus: a population-based study over four decades. *Ann Rheum Dis*. 2022 May 16; doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276

30. Cao F, Liu YC, Ni QY, Chen Y, Wan CH, Liu SY, *et al.* Temporal trends in the prevalence, of autoimmune diseases from 1990 to 2019. *Autoimmun Rev.* 2023 Aug;22(8):103359. doi:10.1016/j.autrev.2023.103359
31. World Health Organization. Global spending on health: a world in transition [Internet]. World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330357/WHO-HIS-HG1-H1-WorkingPaper-19.4-eng.pdf>
32. World Health Organization. Global Health Coverage on the Road to Universal Health Coverage 2019 Global Monitoring Report. World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029040>
33. Cui Y, Yan Y. Time Trends in the Burden of Autoimmune Diseases Across the BRICS: An Age-Period-Cohort Analysis for the GBD 2019. doi: 10.2139/ssrn.4561067
34. Bigna JJ, Noubiap JJ. The rising burden of non-communicable diseases in subSaharan Africa *Lancet Glob Health.* 2019 Oct;7(10):e1295 6. doi: 10.1016/S2214- 109X(19)30370-5
35. Mills DA. Chronic Disease: The Epidemic of the Twentieth Century. *Maine Policy Review* 2000;9(1):50 65. Available from <https://digitalcommons.libraryumaine.edu/mpr/vol9/iss1/8>.
36. Hong JY, LabusJS, Jiang Z, Ashe-Mcnaulley C, Dinov I, Gupta A, *et al.* Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and noninflammatory visceral pain. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e84564. doi: 10.1371/journal.pone.0084564
37. Zahra W, Rai SN, Biria H, Singh SS, Dilnashin H, Rathore AS, *et al.* The Global Economic impact of Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges. in: Keswani C, editor. *Bioeconomy for Sustainable Development.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 333 45. doi: 10.1007/978-981-13-9431-7_17
38. Baumeister AA, Hawkins M1, Lee Pow J, Cohen AS. Prevalence and incidence of severe mental illness in the United States: an historical overview. *Harv Rev Psychiatry.* 2012 Sep-Oct;20(5):247 58. doi: 10.3109/10673229.2012.726525
39. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022 1eb;9(2):137 50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
40. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, ManJ, *et al.* Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021 May 6;30:e36. doi:10.1017/ S2045796021000275
41. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry* 2023 Jul 27; doi:10.1038/ s41380-023-02138-4
42. India State-Level Disease Burden Initiative Mental Disorders Collaborators. The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Lancet Psychiatry.* 2020 Feb;7(2):148 61. doi: 10.1016/S2215- 0366(19)30475-4
43. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neuro-developmental disorders? *BMC Pediatr.* 2003 Sep 2;3:9. doi: 10.1186/1471- 2431-3-9
44. Chan AYL, Ma TT, Lau WCY, Ip P Coghill D, Gao L, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder medication consumption in 64 countries and regions from 2015 to 2019: a longitudinal study. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr;58:101780. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101780

45. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jun;24(6):635–40. doi: 10.1007/s00787-014-0631-y
46. Ju C, Wong ICK, Lau WCY, Man KKC, Brauer R, Ma TT, *et al*. Global trends in symptomatic medication use against dementia in 66 countries/regions from 2008 to 2018. *Eur J Neurol*. 2021 Dec;28(12):3979–89. doi: 10.1111/ene.15053
47. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
48. Jones GRN. The Alzheimer pandemic: is paracetamol to blame? *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014 Feb;13(1):2–14. doi: 10.2174/1871528112666131219163405
49. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, *et al*. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995 Oct;152(10):1485–92. doi: 10.1176/ajp.152.10.1485
50. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang L, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;8(6):553–64. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
51. Individual, Family Health. (Quick facts: HPV-associated cancer [Internet]. Available from: <https://www.health.state.mn.us/data/mcrs/data/qfhpv.html>.
52. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood EE, Tanyingoh D, *et al*. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
53. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades: a global analysis. *J Hepatol*. 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.013
54. van der Spek DPC, Katwaroe WK, van Kleef LA, Brakenhoff S, de Man RA, de Knecht RJ, *et al*. Time-trends in disease characteristics and comorbidities in patients with chronic hepatitis B in the period 1980–2020. *Eur J Intern Med*. 2023 Jan 1;107:86–92. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.012
55. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, *et al*. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 10;115(15):E3463–70. doi: 10.1073/pnas.1717295115
56. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol*. 2019 Mar 28;10:549. doi: 10.3389/fimmu.2019.00549
57. Rampen F. Venereal syphilis in tropical Africa. *Br J Vener Dis*. 1978 Dec;54(6):364–8. doi: 10.1136/sti.54.6.364
58. Dinan K, Dinan T. Antibiotics aid mental health: The good, the bad and the ugly. *J Intern Med*. 2022 Dec;292(6):858–69. doi: 10.1111/joim.13543
59. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2015 Nov;76(11):1522–8. doi: 10.4088/jcp.15m09961
60. Mahesh S, van der Werf ET, Malappa M, Vidioulkas G, Lai N. Fever and the ageing immune system, A Review. *Int J Tradit Complement Med Res*. 2023 Aug 24; doi: 10.53811/ijtcmr;1330957
61. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, *et al*. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and

- eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Laice-t*. 2008 Sep 20;372(9643):1039-48. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61445-2
62. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism*. 2008 May;12(3):293-307.
 63. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzkecht ZE, Gentry L, Rao R, *et al*. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *J Int Med Res*. 2017 Apr;45(2):407-38. Doi: 10.1177/1362361307089518
 64. Cohen NA, Kliper E, Zamstein N, Ziv-Barai T, Watermai M, Hodik G, *et al*. Trends in Biochemical Parameters, Healthcare Resource and Medication Use in the 5 Years Preceding IBD Diagnosis: A Health Maintenance Organization Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2023 Feb;68(2):414-22. doi: 10.1007/s10620-022-07714-2
 65. Castiblanco J, Anaya JM. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. *Curr Genomics*. 2015 Feb;16(1):47-59. doi: 10.2174/1389202916666141223220551
 66. Miller NZ, Goldman GS. Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: is there a biochemical or synergistic toxicity? *Hum Exp Toxicol*. 2011 Sep;30(9):1420-8. doi: 10.1177/0960327111407644
 67. Miller NZ, Goldman GS. Neonatal, Infant, and Under Age Five Vaccine Doses Routinely Given in Developed Nations and Their Association With Mortality Rates. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e42194. doi: 10.7759/cure.us.42194
 68. Yoshimi R, Nakajima H. COVID-19 Vaccination and the Development of Autoimmune Diseases. *Intern Med*. 2023 May 15;62(10):1387-8. doi: 10.2169/internalmedicine.1490-22
 69. Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021 Dec; 125:102738. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102738
 70. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun*. 2000 Feb;14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346
 71. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A*. 2010 Oct 29;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317
 72. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005 Jun;38(4):295-301. doi: 10.1080/08916930500144484
 73. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):838-42. doi: 10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82
 74. Segal Y, Shoenfeld Y. Yhceine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jun;15(6):586-94. doi: 10.1038/cmi.2017.151
 75. Lei J, Honor A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, *et al*. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-8. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
 76. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perone V, Sahati D, *et al*. On the relationship between human papilloma virus, vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2014 Jul;13(7):7Sfr41. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.054

77. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Skvak JM, Takhar H. *et al* Survrillanrr of autoimnuuie conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012 K4x271?t: 193-203. doi: 10.111D],1365- 2790.2011.02407.x
78. Mawson AR, Jacob B. Vaccination and Neurodevrlopmental Disorders: A Study of Nine-Year-Old Children Enrolled in Medicaid. Science, Public Health Policy and the Law 2025 Jan 23; v6.2019-2025
79. Ostovan VR, Sahraian MA, Karazhian N, Rostamihosseinkhani M, Salimi M, Maibooti H. Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review Mult Scler Relat Disord 2022 Oct;66: 104032. doi: 10.1016/j.msaid.2022.104032
80. Kim HJ, Kim MH. Choi MG, Chiui EM. Psyhiatric adverse events. following COVID-19 vaccination, a population-based cohort study in Seoul, South Korea. Mol Psychiatry. 2024 Nov; 29(11):3635-3643. doi: 10.1038/s41380-024-02627-0
81. Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, *et al*. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. Vaccine. 2024 Apr 2;42(9):2200-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100
82. Sridevi P. Assessment and analysis of lifestyle disease burden in tribes. of central India. HSOA J Infect Non Infect Dis 2019 Nov 18;4(1):1-7. doi: 10.24900/INID- 8054/ I00027
83. Kumar M.M Pathak VK, Ruikar M. Tribal population in India: A public health challenge and road to future. J Family Med Brim Care. 2020 Feb;9(2)508-12. doi: 104103/jfmpe.jfmpe_992_19
84. Bhat DK, Kanga U, Kumar N, Agrawal RP, Mourya M, Kalaivani M, *et al*. The Raikas - a unique combination of high prevalence of type 1 diabetes susceptibility genes and near zero incidence of the disease. Hum Immunol 2014 Dec;75(12);1252- 8 doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.009
85. Young TK. Recent health trends in the Native Ameriean population. Popul Res Policy Rev. 1997 Apr 1;16(1):147-67.
86. Ober C, Spelling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons front Amah and Hntterite children. Curr Opin Immunol. 2017 Oct;48:51-60. doi. 10.1023/A:1005793131260
87. The Amish and healthcare. 2022. Available from: https://issuu.com/nhgi/docs/cpm_summer22-issuu/s/16534570
88. Carville KS, Lehmann D. Hall G, Moore H, Richmond P, de Klerk N, *et al*. Infection is the major component of the disease burden in aboriginal and nonaboriginal Australian children: a population-based study: Pediatr Infect Dis J. 2007 Mar;26(3):210-6. doi: 10.1097/01 onf.0000254148.09831.7f
89. Veteikis D. Anthropogenic and temporal components in a complex trigger of type 1 diabetes suggest the active participation of antipyretics. Med Hypotheses. 2016 Aug;93:126-31. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.031
90. Ogra P Childhood vaccines and induction of alergie and autoimmune disorders; Facts and fiction, old-herbon-university.de [Internet]. 2009; Avaslahlc from: https://www.old-herborn-university.de/wp-content/uploads/puhfications/books/OHUni_book_22_artide_10.pdf
91. Vithoulkas G, Carlino S. The "continuum" of a unified theory of diseases. Med Sci Monit 2010 Feb;16(2):SR7-15.

92. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005 Dec;6(12):1191-7. doi: 10.1038/ni1276
93. Damiani F, Comuti S, Tognini P. The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. 2023 Jun 15;231:109491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109491
94. Lupori L, Comuti S, Mazziotti R, Borghi E, Ottaviano E, Cas MD, *et al*. The gut microbiota of environmentally enriched mice regulates visual cortical plasticity *Cell Rep*. 2022 Jan 11;38(2):110212. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110212
95. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):330-353. doi: 10.1111/imr.12499.
96. Manti S, Staiano A, Orfeo I, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, *et al*. **UPDATE** – 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s11305-022-013926
97. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer K. *et al*. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-01746836
98. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark BP, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart*. 2019;105:904-910. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314158
99. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008 Sep 15;78(6):743-50.
100. Mahesh S, Malappa M, Văcaras V, Shah V, Serzhantova E, Kuhasheva *et al*. Association between Acute and Chronic Inflammatory States: A Case-Control Study *Homeopathy* 2024 Nov; 113(4):239-244. doi: 10.1055/s-0043-1777119