

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΜΑΝΤΑΓΟΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στις «Κλινικές και
Κλινικοεργαστηριακές Ιατρικές Ειδικότητες»**

**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΗ ΤΗΣ ΠΑΤΡΑΣ**

**ΠΑΝΤΙΩΡΑ Ε. ΑΓΓΕΛΙΚΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ 2012

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΜΑΝΤΑΓΟΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στις «Κλινικές και
Κλινικοεργαστηριακές Ιατρικές Ειδικότητες»**

**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΗ ΤΗΣ ΠΑΤΡΑΣ**

**ΠΑΝΤΙΩΡΑ Ε. ΑΓΓΕΛΙΚΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Μιχάλης Ανθρακόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδοπνευμονολογίας,
Πανεπιστημίου Πατρών

ΜΕΛΗ

Στέφανος Μανταγός

Καθηγητής – Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου
Πατρών

Αγγελική Καρατζά

Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδοκαρδιολογίας,
Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μιχάλης Ανθρακόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδοπνευμονολογίας,
Πανεπιστημίου Πατρών

Στέφανος Μανταγός

Καθηγητής – Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου
Πατρών

Γαβριήλ Δημητρίου

Καθηγητής Παιδιατρικής - Νεογνολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών

Αναστασία Βαρβαρήγου

Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών

Ελένη Γελαστοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής, Πανεπιστημίου Πατρών

Αγγελική Καρατζά

Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδοκαρδιολογίας,
Πανεπιστημίου Πατρών

Κωνσταντίνος Πρίφτης

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδοπνευμονολογίας,
Πανεπιστημίου Αθηνών

Στο σύζυγό μου, Γιώργο

*«...τοις γονεῦσι μου και διδασκάλοις ,
τοις μεν ευλαβῶς , τοις δε ευγνωμόνως ,
την βίβλον ταύτην ανατίθημι...»*

Ευχαριστίες

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής - Παιδοπνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών, κύριο Μιχάλη Ανθρακόπουλο, για την τιμή και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του θέματός μου. Πρόκειται για έναν εξαιρετο επιστήμονα, καθηγητή και άνθρωπο, ο οποίος μου παρείχε πολύτιμη καθοδήγηση, αμέριστη συμπαράσταση και συνεχή επιστημονική γνώση καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να απευθύνω στον Καθηγητή και Διευθυντή της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών, κύριο Στέφανο Μανταγό, καθώς και στην Επίκουρο Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδοκαρδιολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών, κυρία Αγγελική Καρατζά, που αποτέλεσαν μαζί με τον κ. Ανθρακόπουλο την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή για τη διατριβή αυτή.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον κ. Δημητρίου Γαβριήλ, την κ. Βαρβαρήγου Αναστασία, τον κ. Πρίπτη Κωνσταντίνο και την κ. Γελαστοπούλου Ελένη, που αποδέχθηκαν να πλαισιώσουν την επταμελή εξεταστική επιτροπή και αφιέρωσαν πολύτιμο χρόνο για την κριτική μελέτη της διατριβής μου. Τις όποιες παρατηρήσεις και υποδείξεις τους, θεωρώ εκ προοιμίου εποικοδομητικές, γόνιμες και ευπρόσδεκτες, γνωρίζοντας ότι οφείλονται στην επιστημονική τους προσήλωση και την αγάπη τους προς τους νέους συναδέλφους.

Οφείλω στο σημείο αυτό να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη και ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Επιμελητή της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών, κ. Σωτήριο Φούζα, για την πρόθυμη συνδρομή του, όπου αυτή χρειάστηκε, και την ανεκτίμητη συμβολή του στην ολοκλήρωση και συγγραφή της παρούσας διατριβής. Η επιστημονική του κατάρτιση, η συναδελφική του αλληλεγγύη και η αμέριστη υποστήριξή του ήταν για μένα καθοριστικός παράγοντας στην προσπάθεια αυτή.

Θα ήταν παράλειψη από μέρους μου να μην αναφερθώ στη συνάδελφο και φίλη κ. Ευγενία Παναγιωτοπούλου, η οποία στάθηκε πολύτιμη αρωγός καθόλη τη διάρκεια της εργασίας αυτής.

Επίσης θεωρώ υποχρέωσή μου να αναφερθώ με τα καλύτερα λόγια και να ευχαριστήσω τους Διευθυντές και τους Εκπαιδευτικούς των Δημοτικών Σχολείων της Πάτρας, για την άψογη συνεργασία τους και την ανεκτίμητη διευκόλυνση της έρευνάς μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους μαθητές και τους γονείς τους για τη συμμετοχή τους στην έρευνα αυτή και τη συνεργασία τους, αφού χωρίς τη δική τους συγκατάθεση, προθυμία και κατανόηση, δε θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή	1
2. Ορισμός άσθματος	2
3. Επιπολασμός άσθματος	4
3.1. Μέτρηση επιπολασμού άσθματος- Επιδημιολογικά εργαλεία	4
3.1.1. Ερωτηματολόγια-Επεξηγηματικά βίντεο	5
3.1.2. Μέτρηση βρογχικής υπεραπαντητικότητας	7
3.1.3. Μέτρηση ατοπίας	8
3.1.4. Πρόσθετες παρατηρήσεις για τη μέτρηση του επιπολασμού του άσθματος	9
3.2. Επιπολασμός άσθματος στις διάφορες χώρες – Δεδομένα από επαναλαμβανόμενες επιδημιολογικές μελέτες	11
3.2.1. Επιπολασμός άσθματος σε παγκόσμια κλίμακα	11
3.2.2. Συγχρονικές μελέτες επιπολασμού με μακρά διάρκεια παρακολούθησης ασθματικών συμπτωμάτων	14
3.2.3. Άλλες συγχρονικές μελέτες παρακολούθησης του επιπολασμού	17
3.2.4. Επιδημιολογία ατοπικού και μη ατοπικού συριγμού	18
3.3. Η μελέτη ISAAC	20
3.3.1. Σχεδιασμός	20
3.3.2. Κυριότερα αποτελέσματα	22
3.4. Προοπτικές μελέτες συριγμού – Φαινότυποι – Αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling)	29
3.4.1. Πρώιμες προοπτικές μελέτες	29
3.4.2. Μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός	30
3.4.3. Νεότερες προοπτικές μελέτες	31
3.4.4. Φαινότυποι συριγμού	37
3.4.4.1. Επιδημιολογικά καθορισμένοι φαινότυποι	37
3.4.4.2. Φαινότυποι συριγμού που καθορίζονται από τον εκλυτικό παράγοντα	43
3.4.5. Φλεγμονή και αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling)	43
4. Παράγοντες κινδύνου	47
4.1. Γενετικοί παράγοντες	47
4.2. Ηλικία και φύλο	49
4.3. Ατοπία	50
4.4. Ιογενείς λοιμώξεις	51
4.5. Διατροφή	54
4.6. Ατμοσφαιρική ρύπανση	57
4.7. Ψυχοκοινωνικό περιβάλλον και stress	59
4.8. Άλλοι παράγοντες	60
5. Σύγχρονες υποθέσεις για την ερμηνεία της επιδημιολογίας του άσθματος	61
5.1. Η υπόθεση της υγιεινής (hygiene hypothesis)	61

5.2. Παχυσαρκία – Φυσική δραστηριότητα	69
5.3. Αστικό περιβάλλον – Δυτικός τρόπος ζωής	72

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός	75
2. Μέθοδος	75
3. Αποτελέσματα	81
4. Συζήτηση	93
5. Συμπεράσματα	99
 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	 101
 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	 103
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 105

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παιδικό άσθμα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας σε όλο τον κόσμο και είναι το συχνότερο αίτιο σχολικών απουσιών από όλα τα χρόνια νοσήματα.¹⁻⁷ Επιπλέον, η νόσος παραμένει ένα από τα συνηθέστερα αίτια επίσκεψης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και εισαγωγής των παιδιών στο Νοσοκομείο.⁸⁻¹² Το κοινωνικό και το οικονομικό κόστος του άσθματος έχουν εκτιμηθεί σε διάφορες χώρες, περιλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ)¹³⁻¹⁵ και του Ηνωμένου Βασιλείου (ΗΒ),¹⁶ και έχουν βρεθεί ότι είναι ιδιαίτερα υψηλά, ενώ η συχνότητα της νόσου παρουσιάζει μια διαρκή αύξηση κατά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες του εικοστού αιώνα στις δυτικές κοινωνίες.^{1,3-6} Μια σύνθεση των δεδομένων διαφόρων μελετών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι: (α) τα κόστη του άσθματος καθορίζονται από το βαθμό ελέγχου της νόσου και της πρόληψης των παροξύνσεων, (β) η επείγουσα αντιμετώπιση είναι δαπανηρότερη της προγραμματισμένης και (γ) η μη ιατρική οικονομική επιβάρυνση του άσθματος αποτελεί σημαντική συνιστώσα του συνολικού κόστους. Επίσης, φαίνεται ότι η αντιμετώπιση της νόσου με βάση συγκεκριμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες έχει σαν αποτέλεσμα τη συρρίκνωση του κόστους, αν και ακόμη και η βέλτιστη θεραπεία συχνά συνεπάγεται σημαντική οικονομική επιβάρυνση για την οικογένεια του ασθματικού παιδιού.^{1,3}

Η υψηλή και διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα του άσθματος και η σημαντικότερη επιβάρυνσή του στο Σύστημα Υγείας, σε συνδυασμό με τις σημερινές απαιτήσεις για άσκηση Ιατρικής βασιζόμενης σε επιστημονικά τεκμηριωμένη γνώση (Evidence Based Medicine) έχουν οδηγήσει στη διαμόρφωση και τη διαρκή ανανέωση Κατευθυντήριων Οδηγιών (ή Ομοφωνιών), οι οποίες συστηματοποιούν τη διαγνωστική προσπέλαση και την αντιμετώπιση της νόσου.^{1-5,18} Εξάλλου, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι ως προς την κατανόηση και την αποτελεσματική αντιμετώπιση της χρόνιας νόσου και την πρόληψη των παροξύνσεών της. Σήμερα, οι κλινικές εκδηλώσεις του άσθματος μπορούν να ελεγχθούν ικανοποιητικά με την κατάλληλη θεραπεία και, όταν επιτυγχάνεται

αυτός ο έλεγχος, η εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου είναι μόνο περιστασιακή και σε ήπια μορφή, ενώ σπάνια εκδηλώνονται σοβαρές παροξύνσεις.^{18,19}

Το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα ή ρινοεπιπεφυκίτιδα και το έκζεμα (ατοπική δερματίτιδα) κλασικά υπάγονται στις ατοπικές νόσους και γενικά διαθέτουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως υψηλή IgE στον ορό, ευαισθητοποίηση σε ειδικά αλλεργιογόνα, ηωσινοφιλική φλεγμονή και ειδικό προσανατολισμό (τύπου Th2) της ανοσιακής απάντησης των T-λεμφοκυττάρων. Επομένως, από πολύ νωρίς η ατοπία διερευνήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος και η μέτρηση της συχνότητας των αλλεργικών νοσημάτων συνδυάστηκε με εκείνη του άσθματος κατά την πραγματοποίηση επιδημιολογικών μελετών, αφού η αύξηση της ατοπίας μπορεί να είναι μερικά ή σχεδόν εξολοκλήρου υπεύθυνη για την παρατηρούμενη αύξηση του επιπολασμού των τριών «αλλεργικών» νοσημάτων.^{20,21}

Στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής παρουσιάζονται: (α) οι διάφοροι ορισμοί του άσθματος, (β) οι μέθοδοι μέτρησης του επιπολασμού του άσθματος, της ατοπίας και της βρογχικής υπεραπαντητικότητας σε επιδημιολογικές μελέτες, (γ) τα ευρήματα των κυριότερων συγχρονικών μελετών του επιπολασμού του συριγμού, του άσθματος και της αλλεργίας, με έμφαση στις μελέτες με μακροχρόνια καταγραφή και στη διεθνή μελέτη ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), (δ) οι σημαντικότερες μακροχρόνιες προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες και η συμβολή τους στον καθορισμό των φαινότυπων του συριγμού / άσθματος των παιδιών και των εφήβων, (ε) οι μέχρι σήμερα γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος και αλλεργίας και (στ) οι σύγχρονες επιστημονικές υποθέσεις για την ερμηνεία της διαχρονικής πορείας του επιπολασμού του άσθματος και των αλλεργικών νοσημάτων.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Ο ορισμός του άσθματος περιλαμβάνει κλινικά, παθοφυσιολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου.¹⁻⁵ Το σοβαρότερο χαρακτηριστικό από το ιστορικό είναι τα επεισόδια δύσπνοιας, ιδίως τη νύκτα, που συχνά συνοδεύονται από βήχα. Ο συριγμός και το στηθακουστικό εύρημα των διάχυτων συριπτόντων αποτελεί το συνηθέστερο κλινικό σημείο. Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή συνίσταται στη διαλείπουσα απόφραξη των αεραγωγών που οδηγεί σε περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Το προέχον

παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία σε μερικές περιπτώσεις συνοδεύεται από δομικές αλλοιώσεις, δηλαδή από τη λεγόμενη αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling). Τέλος, η εκδήλωση του άσθματος καθορίζεται τόσο από γενετικές, όσο και περιβαλλοντικές συνιστώσες. Παρά τις σημαντικές προόδους στην έρευνα, η παθογένεια της νόσου δεν έχει προς το παρόν διευκρινισθεί. Έτσι, ο τρέχων ορισμός του άσθματος, που βασίζεται στις λειτουργικές συνέπειες της φλεγμονής των αεραγωγών, είναι περιγραφικός. Σύμφωνα με αυτόν: *Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών, στην οποία παίζουν ρόλο ποικίλα κύτταρα και κυτταρικοί μεσολαβητές. Η χρόνια αυτή φλεγμονή συσχετίζεται με υπεραπαντητικότητα των αεραγωγών (υπερβολική απάντηση των αεραγωγών με βρογχοστένωση σε ερεθίσματα που έχουν ελάχιστη ή μηδενική επίδραση στα φυσιολογικά άτομα), η οποία οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα (διαλείποντα) επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, θωρακικού συσφιγκτικού άλγους και βήχα, ιδίως τη νύκτα κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Τα επεισόδια αυτά συνήθως συνοδεύονται από διάχυτο αλλά ποικίλο σε ένταση περιορισμό της ροής, ο οποίος είναι αναστρέψιμος αυτόματα ή μετά από χορήγηση αντιασθματικής αγωγής.*¹⁻⁵

Σημειώνεται ότι, επειδή δεν υπάρχει ακριβής ορισμός για το άσθμα, η κλινική έρευνα αξιοποιεί εκείνα τα χαρακτηριστικά της νόσου που μπορούν να μετρηθούν με αντικειμενικό τρόπο. Τέτοια μπορεί να είναι η ατοπία (θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού ή κλινική απάντηση στην εισπνοή συνήθων περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων), η υπεραπαντητικότητα (θετική απάντηση σε δοκιμασίες πρόκλησης, όπως με μεταχολίνη, ισταμίνη, μανιτόλη ή άσκηση), καθώς και άλλοι δείκτες αλλεργικής ευαισθητοποίησης ή φλεγμονής. Επίσης, παρά την αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ άσθματος και ατοπίας, οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν τις δύο αυτές διαταραχές δεν έχουν διευκρινισθεί επαρκώς.¹⁻⁵

Σε ό,τι αφορά τα μικρά παιδιά, παρότι η παθογένεια του άσθματος δε θεωρείται διαφορετική, η διάγνωση της νόσου κατά τη βρεφική και νηπιακή ηλικία (≤ 5 ετών και κυρίως ≤ 3 ετών) είναι δύσκολη, καθώς η διαλείπουσα εκδήλωση συμπτωμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό, όπως ο συριγμός και ο βήχας, αποτελούν επίσης συχνά κλινικά ευρήματα και στα παιδιά αυτής της ηλικίας που δεν έχουν άσθμα (π.χ. ιογενής συριγμός, βήχας οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού). Επίσης, δεν είναι δυνατή τις περισσότερες φορές η εκτίμηση της απόφραξης και της φλεγμονής σε αυτές τις ηλικίες. Έτσι, η διάγνωση του άσθματος στα μικρά παιδιά βασίζεται στο πρότυπο (pattern)

των συμπτωμάτων, στα ευρήματα της φυσικής εξέτασης και στο οικογενειακό ιστορικό. Θεωρείται ότι η παρουσία ατοπίας ή αλλεργικής ευαισθητοποίησης ενισχύει την πιθανότητα ο κλινικός φαινότυπος του συριγμού να αφορά σε άσθμα.^{2-4,22-26}

3. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Γενικά, η μελέτη της επιδημιολογίας ενός νοσήματος αποσκοπεί στη διερεύνηση της κατανομής της συχνότητάς του, καθώς και των παραγόντων που το καθορίζουν σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Θεωρείται ότι η συστηματική έρευνα διαφορετικών πληθυσμών (ή υποομάδων μέσα στον ίδιο πληθυσμό) σε διαφορετικό τόπο ή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μπορεί να εντοπίσει παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου, με την ελπίδα ότι θα βρεθεί τρόπος να τροποποιηθούν.^{27,28} Επομένως, ο πρώτος στόχος της επιδημιολογικής μελέτης μιας νόσου είναι να ποσοτικοποιήσει την ύπαρξη της νόσου στον πληθυσμό, δηλαδή να μετρήσει τον επιπολασμό και/ή την επίπτωσή της. Ο επόμενος στόχος είναι, με βάση τα ευρήματα, να προτείνει μια υπόθεση για τα αίτια της νόσου ή να ελέγξει ήδη υπάρχουσες αιτιολογικές υποθέσεις, επιβεβαιώνοντάς τις και/ή θέτοντας νέα ερευνητικά ερωτήματα. Τέλος, η προοπτική μακροχρόνια παρακολούθηση του πληθυσμού, κατά προτίμηση από τη γέννηση ή ακόμη και από την κύηση της μητέρας, μπορεί να παράσχει σημαντικές δυνατότητες να ερμηνευθούν οι μηχανισμοί της νόσου. Σημειώνεται ότι με τον εμπλουτισμό των επιδημιολογικών εργαλείων με τις νεότερες γενετικές τεχνικές (γενετική επιδημιολογία) γίνεται εφικτή η διερεύνηση του ρόλου του γονιδιακού υποστρώματος στη γένεση χρόνιων πολυπαραγοντικών νοσημάτων και επομένως καθίσταται δυνητικά εφικτό το ξεπέρασμα ενός μείζονος προβλήματος της επιδημιολογίας, εκείνου της αντιστοίχισης των πληθυσμιακών δεδομένων με την κλινική εκδήλωση της νόσου σε μεμονωμένα άτομα. Έτσι, γίνεται περισσότερο πιθανό ο συνδυασμός των προσωπικών γενετικών πληροφοριών με τα δεδομένα για την έκθεση του ατόμου σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου να αποκρυσταλλωθεί σε χρήσιμη κλινική πληροφορία και να οδηγήσει στη σύσταση προγραμμάτων πρόληψης.

3.1. Μέτρηση επιπολασμού άσθματος – Επιδημιολογικά εργαλεία

Μείζον πρόβλημα για τη μελέτη του άσθματος γενικότερα και της επιδημιολογίας και του επιπολασμού του ειδικότερα είναι η απουσία αδιαμφισβήτητου (gold standard) ορισμού της νόσου. Όπως ήδη τονίσθηκε

στην εισαγωγή, ο τρέχων ορισμός του άσθματος είναι περιγραφικός και συνίσταται στην παράθεση των χαρακτηριστικών της νόσου –συμπτώματα με πλέον χαρακτηριστικό το συριγμό,^{29,30} αντιστρεπτότητα πνευμονικής λειτουργίας, βρογχική υπεραπαντητικότητα, ειδικού τύπου φλεγμονή– κανένα από τα οποία δε διαθέτει συγχρόνως επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα.^{20,21,26,27}

3.1.1. Ερωτηματολόγια – Επεξηγηματικά βίντεο

Τα ερωτηματολόγια αποτελούν την πλέον διαδεδομένη μέθοδο μέτρησης της συχνότητας του άσθματος σε πληθυσμούς, δεδομένου ότι αποτελούν τον ευκολότερο και φθηνότερο τρόπο πρόσβασης σε μεγάλα πληθυσμιακά δείγματα.²⁷⁻³³ Τα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση του επιπολασμού του παιδικού άσθματος συχνά απευθύνονται σε γονείς (ιδιαίτερα όταν αφορούν σε πληροφορίες για μικρότερα παιδιά) και εκτός από τη συλλογή δημογραφικών πληροφοριών (ηλικία, φύλο, εθνικότητα κ.λπ.) περιλαμβάνουν ερωτήσεις για την ύπαρξη συμπτωμάτων άσθματος, όπως ο συριγμός, ο βήχας ή η εκδήλωση παροξυσμών, καθώς και για τη χρονική περίοδο της ζωής του παιδιού που αυτά εκδηλώθηκαν. Ορισμένα αναλυτικότερα ερωτηματολόγια περιλαμβάνουν ερωτήσεις για την ύπαρξη νυκτερινών συμπτωμάτων ή δύσπνοιας σε μια προσπάθεια να συνεκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου. Συχνά, χρησιμοποιούνται οι όροι «πρόσφατος/-ο» (current), «αποδραμών/-όν» (non-current) ή «οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής» (lifetime, ever had) συριγμός ή άσθμα προκειμένου να προσδιορίσουν χρονικά την εκδήλωση των συμπτωμάτων ή της νόσου.²⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι θετικές απαντήσεις για την παρουσία συμπτωμάτων άσθματος ελαττώνονται με την αύξηση του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ της εκδήλωσης του συμπτώματος και της αναζήτησης της πληροφορίας –περίπου κατά 33% όταν το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί είναι ένα έτος, σύμφωνα με μία μελέτη–,³⁴ γεγονός που υποδηλώνει ότι ο επιπολασμός του πρόσφατου άσθματος πιθανότατα υποτιμά τον πληθυσμό που βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσει συμπτώματα στο μέλλον.

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επιδράσουν στο αποτέλεσμα της μέτρησης του επιπολασμού όταν χρησιμοποιείται ερωτηματολόγιο: (α) Ο τρόπος που διατυπώνεται ένα ερωτηματολόγιο είναι κρίσιμος σε ό,τι αφορά την αξιοπιστία της πληροφορίας που θα ληφθεί και, επομένως, για το τελικό αποτέλεσμα της μέτρησης της υπό διερεύνηση παραμέτρου. Για παράδειγμα, παίζει σημαντικό ρόλο εάν οι γονείς ερωτήθηκαν για το εάν το παιδί έχει εκδηλώσει συριγμό (wheeze, wheezing) – «βράσιμο», «σφύριγμα»,

«χουρχούρισμα», «γατάκια» κ.λπ., όπως κοινώς αποκαλείται – όπως οι ίδιοι τον έχουν αντιληφθεί, ή εάν η πληροφορία προέρχεται από γιατρό που έχει εξετάσει το παιδί. (β) Έχειδειχθεί ότι η έννοια της λέξης συριγμός ή βράσιμο (wheezing) δεν είναι η ίδια όταν αυτή χρησιμοποιείται από το γονέα ή από το γιατρό.³⁵⁻³⁹ (γ) Η πληροφορία για την ύπαρξη συριγμού διαγνωσμένου από γιατρό διαφέρει, πιθανότατα κατά πολύ, από εκείνη που προκύπτει από την ερώτηση εάν αυτός έχει διαπιστωθεί από το γονέα. (δ) Αποτελεί συνήθη διαπίστωση τόσο στην Ελλάδα, όσο και στο εξωτερικό ότι μια δεδομένη (ασθματική) συμπτωματολογία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον περιγραφικό ορισμό του άσθματος, δε διαγιγνώσκεται ως «άσθμα» από όλους τους γιατρούς και ότι τόσο η υποδιάγνωση όσο και η υπερδιάγνωση της νόσου δεν είναι ασυνήθεις.²²⁻²⁶ (ε) Παρότι ο βήχας αποτελεί συχνό σύμπτωμα άσθματος, από μόνος του (χωρίς να συνοδεύεται από συριγμό) σπάνια υποδηλώνει την ύπαρξη της νόσου. Η παλαιότερα συχνά χρησιμοποιούμενη διάγνωση «βήχας ισοδύναμος άσθματος» (cough variant asthma, CVA) φαίνεται ότι είναι σπάνια και πρέπει να τίθεται μετά από περίσκεψη.^{40,41} Το ίδιο ισχύει και για την ερμηνεία των ερωτηματολογίων που περιλαμβάνουν σχετική ερώτηση. (στ) Μελέτες που συνέκριναν την εκτίμηση της συχνότητας της νόσου που έγινε με προοπτικό σχεδιασμό μελέτης της επίπτωσης με εκείνη που βρέθηκε από αναδρομική λήψη της πληροφορίας βρήκαν συγκρίσιμα μεν, όμως διαφορετικά αποτελέσματα.⁴²

Γενικά, η αξιοπιστία ενός ερωτηματολογίου μέτρησης του επιπολασμού είναι ορθό να σταθμίζεται έναντι κάποιου (ιδανικού) προτύπου (gold standard). Ωστόσο, τέτοιο πρότυπο δεν υπάρχει για το άσθμα, ιδίως σε ό,τι αφορά τα μικρότερα παιδιά. Συχνά τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του επιπολασμού του άσθματος δεν είναι σταθμισμένα. Όταν αυτό συμβαίνει, συνήθως έχουν σταθμισθεί έναντι της διάγνωσης άσθματος από ειδικό (κατά προτίμηση) γιατρό.⁴³ Τέτοια σταθμισμένα ερωτηματολόγια είναι εκείνο της μελέτης ISAAC,⁴⁴ το ερωτηματολόγιο της παρούσας μελέτης,⁴⁵⁻⁴⁸ καθώς και ανάλογα ερωτηματολόγια μελετών σε ενηλίκους.⁴⁹

Τα προβλήματα κατανόησης της χρησιμοποιούμενης ορολογίας για τους αναπνευστικούς ήχους που περιέχονται στα ερωτηματολόγια από τα μεγαλύτερα παιδιά και τους γονείς τους,³⁵⁻³⁹ αλλά και τα προβλήματα μετάφρασής τους στις διάφορες γλώσσες (π.χ. η μετάφραση του Αγγλικού όρου «wheeze»/«wheezing» σε «συριγμό» ή «βράσιμο» στα Ελληνικά)⁵⁰ οδήγησαν στη δημιουργία ερωτηματολογίων που χρησιμοποιούν προσεκτικά σχεδιασμένα βίντεο.⁵¹⁻⁵⁴ Στις περιπτώσεις αυτές ο ερωτώμενος καλείται να

αναγνωρίσει (ή όχι) τα συμπτώματά του. Σε προκαταρκτικές μελέτες βρέθηκε ότι τα ερωτηματολόγια αυτά διαθέτουν παρόμοια ευαισθησία, ειδικότητα και αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων, σε σχέση με τα γραπτά ερωτηματολόγια όταν αυτά έχουν σταθμισθεί ως προς την ύπαρξη βρογχικής υπεραπαντητικότητας.^{51,52} Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, στις περισσότερες περιπτώσεις, η μέτρηση του επιπολασμού με αυτόν τον τύπο ερωτηματολογίου οδηγεί σε χαμηλότερο επιπολασμό άσθματος, σε σχέση με το γραπτό ερωτηματολόγιο,⁵³ αν και ορισμένες φορές συμβαίνει το αντίθετο.⁵⁴ Οι διαφορές αυτές μάλλον οφείλονται στα προβλήματα μετάφρασης της ορολογίας των αναπνευστικών ήχων.^{50,54}

3.1.2. Μέτρηση βρογχικής υπεραπαντητικότητας

Είναι γνωστό ότι το διαγνωσμένο άσθμα συσχετίζεται στενά με την ύπαρξη βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Εξάλλου, αυτή η τελευταία περιλαμβάνεται στον ορισμό της νόσου.^{1,3-5} Η μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας έχει χρησιμοποιηθεί σε σειρά μελετών, στις οποίες διερευνήθηκε ο επιπολασμός του άσθματος σε διάφορους πληθυσμούς, καθώς η εξέταση αυτή, αντίθετα με τα ερωτηματολόγια, αποτελεί αντικειμενική μέτρηση (δεν επηρεάζεται από την υποκειμενικότητα της αντίληψης των συμπτωμάτων) και σχετίζεται στενά με την παθοφυσιολογία του άσθματος.⁵⁵ Η βρογχική υπεραπαντητικότητα παρουσιάζει υψηλή αρνητική προβλεψιμότητα (αναγνώριση των αληθώς μη ασθματικών ατόμων) αλλά χαμηλή θετική προβλεψιμότητα (αναγνώριση των αληθώς ασθματικών ατόμων) όταν συγκρίνεται με την ύπαρξη συμπτωμάτων άσθματος στο γενικό πληθυσμό.⁵⁶⁻⁵⁸ Ωστόσο, η βρογχική υπεραπαντητικότητα δεν είναι συνώνυμη με το άσθμα και δεν πρέπει να θεωρείται εξέταση επιλογής για τη διάγνωσή του, αφού ανευρίσκεται και σε διάφορες άλλες παθήσεις των αεραγωγών.^{21,26} Εξάλλου, η προτυποποίηση του ακριβούς πρωτοκόλλου χορήγησης, καθώς και τα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου νεφελοποιητή (εφόσον πρόκειται για χορήγηση νεφελοποιημένης μεταχολίνης ή ισταμίνης) παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της υπεραπαντητικότητας και πρέπει να τους δίδεται η απαιτούμενη προσοχή όταν συγκρίνονται τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών που έχουν κάνει χρήση αυτής της μεθόδου.⁵⁹⁻⁶²

Αναμφίβολα, η ανεύρεση υπεραπαντητικότητας, σε συνδυασμό με άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, ενισχύει τη βεβαιότητα της διάγνωσης. Όμως, ο απαιτούμενος εξοπλισμός, το χρονοβόρο της εξέτασης και η πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών την καθιστούν δύσχρηστη και δαπανηρή

σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Επομένως, η χρησιμοποίησή της σε πληθυσμιακές μελέτες του επιπολασμού του άσθματος κρίνεται ως επιθυμητή, εφόσον υπάρχουν οι δυνατότητες για την αξιοποίησή της, καθώς η μέτρησή της συμπληρώνει τις πληροφορίες που συλλέγονται από τα ερωτηματολόγια. Ωστόσο, τα ευρήματα των δύο αυτών διαφορετικού τύπου μετρήσεων είναι ορθότερο να αναλύονται ξεχωριστά, καθώς ο κοινός τρόπος μεταξύ βρογχικής υπεραπαντητικότητας και κλινικά διαγνωσμένου άσθματος είναι μάλλον περιορισμένος.³³

3.1.3. Μέτρηση ατοπίας

Η μέτρηση της συχνότητας της ατοπίας καθώς και οι μεταβολές της μέσα στο χρόνο μπορούν να γίνουν είτε έμμεσα, μέσω της μέτρησης των κλινικών της εκδηλώσεων (αλλεργική ρινίτιδα ή ρινοεπιπεφυκίτιδα, έκζεμα και άσθμα), είτε άμεσα μέσω μέτρησης σχετικά εύκολα προσβάσιμων αντικειμενικών δεικτών, όπως η ολική IgE και η ειδική ευαισθητοποίηση (με μέτρηση των ειδικών αντισωμάτων στο αίμα ή με τις δερματικές δοκιμασίες νυγμού). Οι μετρήσεις αυτές χρησιμοποιούνται ως δείκτης ύπαρξης και εκτίμησης του βαθμού ατοπικής ευαισθητοποίησης και στην περίπτωση του άσθματος μπορούν να χαρακτηρίσουν τη νόσο περαιτέρω, ως ατοπική ή μη ατοπική. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, όπως περιγράφηκε ότι ισχύει και για την περίπτωση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, η ύπαρξη δεικτών ατοπίας δε συμπίπτει με την ύπαρξη άσθματος.^{20,21,26,27} Έτσι, παρότι κατά τη σχολική ηλικία τα περισσότερα ασθματικά παιδιά είναι ατοπικά, ασφαλώς δεν πάσχουν από άσθμα όλα τα ατοπικά παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας. Τούτο γίνεται αμέσως φανερό και από το γεγονός ότι η συχνότητα της ατοπίας σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες ανευρίσκεται σημαντικά υψηλότερη από τη συχνότητα του άσθματος.^{20,21,27}

Οι λόγοι για τους οποίους μόνο μερικά παιδιά με ατοπία εκδηλώνουν άσθμα, ενώ πολλοί ασθματικοί δεν έχουν ατοπία, δεν είναι προς το παρόν εντελώς γνωστοί. Ήδη από τις αρχές της τελευταίας δεκαετίας του προηγούμενου αιώνα είχε συνειδητοποιηθεί ότι η σχέση μεταξύ της πρώιμης έκθεσης σε σημαντικά αεροαλλεργιογόνα (π.χ. ακάρεα) και της ειδικής ευαισθητοποίησης κατά τη σχολική ηλικία είναι αβέβαιη, καθώς καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες έδιναν αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ η σχέση μεταξύ πρώιμης έκθεσης και κλινικής εκδήλωσης άσθματος προέκυπτε ακόμη περισσότερο αβέβαιη.^{63,64} Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από πρόσφατη μετα-ανάλυση 37 μελετών, που έδειξε ότι υπάρχει εντυπωσιακή

συσχέτιση της συχνότητας της ατοπίας εξίσου σε ασθματικά και μη ασθματικά παιδιά κάθε πληθυσμού, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σχέση ατοπίας και άσθματος δεν είναι αιτιολογική σε πληθυσμιακό επίπεδο, αλλά μάλλον ότι η συχνότητα της ατοπίας μεταξύ των ασθματικών παιδιών εξαρτάται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι ασκούν παρόμοια επίδραση τόσο στα ασθματικά, όσο και στα μη ασθματικά παιδιά.⁶⁵

Πάντως, δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία ότι το άσθμα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, ενώ η σημαντικότερη κλινική εκδήλωσή του, δηλαδή ο συριγμός, μπορεί να είναι έκφραση ποικίλων φαινότυπων, η διευκρίνιση των οποίων συγκεντρώνει σήμερα μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον.^{20,21,26,27,66}

3.1.4. Πρόσθετες παρατηρήσεις για τη μέτρηση του επιπολασμού του άσθματος

Όταν σκοπός μιας μελέτης είναι η σύγκριση των διαφορών του επιπολασμού του άσθματος μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, ο «δείκτης του Youden» (Youden's index = ευαισθησία + ειδικότητα – 1) αποτελεί το καλύτερο μέτρο της αξιοπιστίας της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.⁶⁷ Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση του επιπολασμού του άσθματος μεταξύ πληθυσμών ή διαχρονικά, η βρογχική υπεραπαντητικότητα έχει παρόμοια ή υψηλότερη ειδικότητα αλλά πολύ χαμηλότερη ευαισθησία –και άρα χειρότερο δείκτη Youden– από τα ερωτηματολόγια για τα συμπτώματα του άσθματος. Επομένως, στις περιπτώσεις αυτές, η χρήση ερωτηματολογίων –γραπτών ή βίντεο– φαίνεται ότι αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη μέτρηση. Αντίθετα, όταν πρόκειται για μελέτες κοόρτης (μελέτες σειρών, cohort studies) ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) –όπου απαιτούνται πιο ειδικές μέθοδοι για τον καθορισμό των ασθματικών ασθενών– χαρακτηριστικά όπως τα σοβαρά ασθματικά συμπτώματα, η διάγνωση του άσθματος από γιατρό και η ύπαρξη συμπτωματικής βρογχικής υπεραπαντητικότητας μάλλον αποτελούν τα επιδημιολογικά εργαλεία εκλογής προκειμένου να υπολογισθεί ο σχετικός κίνδυνος, αφού η αξιοπιστία του ορισμού του άσθματος εξαρτάται κυρίως από τη θετική του προβλεψιμότητα.³³

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η επίδραση της ποικιλίας του ορισμού του παιδικού άσθματος στον υπολογισμό του επιπολασμού της νόσου. Ήδη προ δεκαπενταετίας, μια κριτική ανασκόπηση 16 διαδοχικών συγχρονικών μελετών που δημοσιεύθηκαν μετά το 1982 και αφορούσαν σε παρόμοια (ως προς τον τόπο διεξαγωγής, την ηλικία κ.λπ.) πληθυσμιακά δείγματα, που περιλάμβαναν ικανοποιητικό αριθμό παιδιών, αμφισβήτησε την ύπαρξη αληθινής αύξησης του

επιπολασμού του άσθματος.³² Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η διαπιστωθείσα αύξηση στις περισσότερες μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί, σε μεγάλο βαθμό, στη διαχρονική μεταβολή της διαγνωστικής ορολογίας των αναπνευστικών συμπτωμάτων που χρησιμοποιείται από τους γιατρούς, καθώς και στην προοδευτική αύξηση της ευαισθητοποίησης των γονέων σε ό,τι αφορά το άσθμα, λόγω της αυξημένης επιστημονικής γνώσης και κυρίως λόγω της διεύρυνσης της πληροφόρησης του κοινού για τη νόσο κατά την περίοδο που αυτή μελετήθηκε. Αν και τα συμπεράσματα των ερευνητών αυτής της μελέτης έχουν αμφισβητηθεί,⁶⁸ οι μεταβολές στη χρήση όρων που αφορούν είτε σε συμπτώματα (π.χ. συριγμός/βράσιμο, wheezing) είτε στη διάγνωση της συμπτωματολογίας του αναπνευστικού συστήματος από γιατρό (π.χ. άσθμα) ασφαλώς μπορεί να παίξουν κρίσιμο ρόλο στο τελικό αποτέλεσμα του υπολογισμού της συχνότητας της νόσου.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε αυτό ακριβώς το ερώτημα, χρησιμοποιήθηκε μια σταθερή ομάδα προγνωστικών παραγόντων και 4 διαφορετικοί ορισμοί άσθματος. Το υλικό αποτέλεσαν 122 σχετικές δημοσιεύσεις, στις οποίες διαπιστώθηκε η χρήση 60 διαφορετικών ορισμών, ενώ το ποσοστό του επιπολασμού που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τους διαφορετικούς αυτούς ορισμούς, παρουσίασε διακύμανση από 15,1% έως 51,1%. Ακόμη εντυπωσιακότερη ήταν η διακύμανση του ποσοστού των παιδιών που ανήκε στην εκ των προτέρων καθορισμένη περιοχή κλινικής αβεβαιότητας (14,9% έως 65,3%). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής εξηγούν, τουλάχιστον εν μέρει, και τη μεγάλη ποικιλία των κλινικών αποφάσεων για το παιδικό άσθμα στην καθημερινή ιατρική πράξη.⁶⁹

Τέλος, στη μεγάλη διεθνή μελέτη ISAAC δείχθηκε πως όταν για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων ζητήθηκε προηγουμένως ξεχωριστή («ενεργητική») συγκατάθεση των γονέων αντί για απλή άδεια από τα σχολεία («παθητική» συγκατάθεση) όπου προσεγγίσθηκαν τα παιδιά (ιδίως στις αγγλόφωνες χώρες), αυτό είχε αρνητική επίδραση στην απαντητικότητα και, επομένως δυνητικά, στην αξία του αποτελέσματος της μελέτης.⁷⁰ Τα ευρήματα της μελέτης αυτής θέτουν το ζήτημα των κριτηρίων αδειοδότησης των επιδημιολογικών μελετών από τις Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας, οι οποίες πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπ' όψιν τέτοια ζητήματα.

3.2. Επιπολασμός άσθματος στις διάφορες χώρες – Δεδομένα από επαναλαμβανόμενες συγχρονικές μελέτες

3.2.1. Επιπολασμός άσθματος σε παγκόσμια κλίμακα

Παρότι η κλινική εικόνα του άσθματος είχε περιγραφεί με ακρίβεια από τον Henry Hyde Salter ήδη από το δεύτερο ήμισυ του 19^{ου} αιώνα,⁷¹ οι πρώτες αναφορές της επιδημιολογίας του αρχίζουν περίπου 70 χρόνια αργότερα. Έτσι, πρώτος ο Sydenstricker E. το 1928, παρουσίασε στοιχεία από το Maryland των ΗΠΑ (Public Health Rep 1928, Vol. 43, p. 1124 [Russell G, προσωπική επικοινωνία / η δημοσίευση δε βρίσκεται καταχωρημένη στη βάση δεδομένων Medline] – επιπολασμός άσθματος 0,53%). Μερικά χρόνια αργότερα, ο Selwyn D. Collins, στατιστικολόγος από την Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ, δημοσίευσε το 1935 την επίπτωση του άσθματος, της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος (ως μέρος της πρώτης επίσημης παρουσίας της επιδημιολογίας μιας μακράς σειράς νοσημάτων στις ΗΠΑ) σε 9000 περίπου οικογένειες προερχόμενες από διάφορες πολιτείες των ΗΠΑ.⁷² Στη μελέτη αυτή, τόσο η επίπτωση του άσθματος, όσο και εκείνη της ρινοεπιπεφυκίτιδας δεν υπερέβαιναν το 0,5% σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα (μέχρι 24 ετών) και μόνο το έκζεμα έφθανε περίπου το 1,25% στα παιδιά κάτω των 5 ετών. Στη δεκαετία του 1950 εμφανίσθηκε μια σειρά από μεγάλες αγγλόφωνες μελέτες του επιπολασμού του άσθματος που προέρχονταν από διάφορες Σκανδιναβικές χώρες.⁷³⁻⁷⁵ Όπως και στη μελέτη του Collins, στις περισσότερες από αυτές ο επιπολασμός του άσθματος δεν ξεπερνούσε το 1%,^{73,75} αν και μια Φινλανδική μελέτη αναφέρει υψηλότερα ποσοστά από ό,τι άλλες της ίδιας περιόδου (με σημαντικές όμως διαφορές του επιπολασμού μεταξύ των τριών ατοπικών νοσημάτων).⁷⁴ Στη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 συστηματοποιήθηκε περισσότερο η επιδημιολογική έρευνα του άσθματος και της αλλεργίας, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες κοινωνίες,^{76,77} ενώ το 1964 θεμελιώθηκε η μελέτη του Aberdeen, δηλαδή η παλαιότερη μελέτη διαχρονικής παρακολούθησης του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας στο γενικό πληθυσμό παιδιών σχολικής ηλικίας με χρησιμοποίηση προτυποποιημένου γραπτού ερωτηματολογίου που επαναλήφθηκε το 1989 και οι συγχρονικές καταγραφές πραγματοποιούνται από τότε ανά πενταετία, μέχρι σήμερα (συχνότητα άσθματος 4,1%, αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας 3,2% και εκζέματος 5,3%).⁷⁶ Τέλος, αξίζει να τονισθεί η μελέτη του Spreight που δημοσιεύθηκε το 1978.⁷⁸ Πρόκειται για μια μικρή μελέτη 34 παιδιών με ασθματική συμπτωματολογία και εντυπωσιακή απάντηση στην αντιασθματική αγωγή,

από τα οποία μόνο 2 είχαν διαγνωσθεί από το γιατρό τους ως ασθματικά αλλά και αυτά υποθεραπεύονταν. Παρόμοια επόμενη δημοσίευση 179 περιστατικών από τον ίδιο συγγραφέα και την ομάδα του το 1983,⁷⁹ με παρόμοια αποτελέσματα, είχε ευρύτατη απήχηση στο Ηνωμένο Βασίλειο («The Speight Paper») ξεκινώντας έτσι την ευαισθητοποίηση του ιατρικού κόσμου και του ευρύτερου κοινού για το άσθμα. Η μελέτη αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως το έναυσμα που πυροδότησε την εκρηκτική άνθηση της κλινικής και της βασικής έρευνας που ακολούθησε για τη νόσο.

Ήδη από τις δεκαετίες του 1960 και του 1970, αλλά κυρίως από τη δεκαετία του 1980 μέχρι σήμερα, ένας εξαιρετικά μεγάλος αριθμός μελετών διερεύνει την επιδημιολογία του άσθματος σε όλο τον κόσμο, ενώ κάποιες από αυτές –χρησιμοποιώντας προτυποποιημένα ερωτηματολόγια– ήλεγξαν τον επιπολασμό της νόσου σε περισσότερα από ένα χρονικά σημεία, προκειμένου να εξαγάγουν συμπεράσματα για τις μεταβολές του επιπολασμού με την πάροδο του χρόνου. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέγραψε, από τον Ιανουάριο του 1990 έως και το Δεκέμβριο του 2005, 127 επιδημιολογικές μελέτες που περιέλαβαν πληθυσμιακά δείγματα άνω των χιλίων ατόμων με σαφή καθορισμό του τόπου και του χρόνου της μέτρησης και τον περιορισμό ο «πρόσφατος συριγμός» να έχει εκδηλωθεί εντός 12 μηνών από τη διεξαγωγή της μέτρησης.⁸⁰ Ο τελευταίος αυτός περιορισμός ετέθη, διότι θεωρείται ότι η πληροφορία είναι περισσότερο αξιόπιστη εφόσον δεν έχει παρέλθει διάστημα 12 μηνών από την εκδήλωση του συμπτώματος, όταν ερωτάται ο ασθενής. Ωστόσο, η Kuehni και συν. έχουν δείξει ότι επί αναδρομικής λήψης, οι πληροφορίες για την εκδήλωση συριγμού (στις ηλικίες 8-13 ετών) είναι αξιόπιστες ως προς την εκδήλωση του συμπτώματος αυτού οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής του παιδιού.²⁸ Στην ίδια ανασκόπηση βρέθηκε ευρύτατη διακύμανση του επιπολασμού του συριγμού, από 32,2% στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 1,7% στην Αιθιοπία. Οι υψηλότερες μετρήσεις διαπιστώθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία, ενώ οι χαμηλότερες στην Αιθιοπία, στην Αλβανία, στην Κίνα, στην Ινδονησία και στην Τουρκία. Τα ευρήματα αυτά επισημαίνουν τις διαφορές στον επιπολασμό του άσθματος μεταξύ των ανεπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών. Οι μετρήσεις του επιπολασμού⁸⁰ στην Αφρική και στην Ασία επιβεβαιώνουν την παραπάνω επισήμανση. Όμως αυτό δεν ισχύει για την Αμερικανική ήπειρο, όπου ο επιπολασμός του συριγμού στη Χιλή, στην Κόστα Ρίκα και στο Περού βρέθηκε παρόμοιος με εκείνον των ΗΠΑ και του Καναδά. Ακόμα και αν ληφθεί υπ' όψιν ότι η Χιλή και η Κόστα Ρίκα είναι μάλλον ανεπτυγμένες χώρες –και επομένως

ίσως δικαιολογείται ο παρεμφερής επιπολασμός με εκείνον των χωρών της Βόρειας Αμερικής– αυτό δεν ισχύει για το Περού. Τα ερωτήματα που τίθενται από τη λογική ασυνέπεια αυτών, καθώς και άλλων παρόμοιων ευρημάτων χρειάζονται διερεύνηση.^{81,82}

Στο Ηνωμένο Βασίλειο –όπου 23 μελέτες πληρούσαν τις προϋποθέσεις που περιγράφηκαν προηγουμένως– βρέθηκε λίγο υψηλότερος επιπολασμός συριγμού σε εφήβους στη Σκωτία σε σχέση με την Αγγλία, όμως δε διαπιστώθηκαν ιδιαίτερες γεωγραφικές διαφορές.^{80,83} Επίσης, ο επιπολασμός του συριγμού βρέθηκε χαμηλότερος μεταξύ των παιδιών που είχαν γεννηθεί εκτός Ηνωμένου Βασιλείου αλλά ζούσαν από πολύ μικρά στη χώρα σε σχέση με τα αυτόχθονα παιδιά.^{83,84} Το εύρημα αυτό υποδηλώνει την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων που φαίνεται πως δρουν κατά τη βρεφική ηλικία ή την ύπαρξη διαφορετικού γενετικού υποστρώματος. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι παρόλο που ο γενετικός παράγοντας είναι σημαντικός για την εκδήλωση συμπτωμάτων άσθματος, αφενός μελέτες σε μετανάστες έχουν δείξει ότι το γενετικό υπόστρωμα δύσκολα μπορεί να εξηγήσει την ποικιλία των ευρημάτων του επιπολασμού των ασθματικών συμπτωμάτων μεταξύ διαφόρων πληθυσμών⁸⁵ και αφετέρου δε μπορεί αυτό (το γενετικό υπόστρωμα) να είναι υπεύθυνο για την εντυπωσιακή αύξηση της συχνότητας του άσθματος στον ίδιο πληθυσμό κατά τις τελευταίες δεκαετίες, αφού το διάστημα είναι πολύ μικρό για τη δημιουργία και την επικράτηση γονιδιακών μεταλλάξεων.

Η σύγκριση των μελετών που αφορούν στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σχέση με την Αυστραλία δείχνει ότι, για παρόμοιες ηλικίες παιδιών και χρονολογίες μέτρησης, η Αυστραλία παρουσιάζει υψηλότερη πιθανότητα συριγμού στον παιδικό πληθυσμό αλλά σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό αύξησής του με την πάροδο του χρόνου σε σχέση με το Ηνωμένο Βασίλειο.⁸⁰ Οι διαφορές αυτές φαίνεται ότι υποδηλώνουν διαφορετική περιβαλλοντική έκθεση των παιδιών κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής στις δύο χώρες. Σε ό,τι αφορά τη βαρύτητα της νόσου, δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι η αύξηση του επιπολασμού των συμπτωμάτων του άσθματος στη δεκαετία του 1990 αφορούσε μόνο στα ήπια διαλείποντα συμπτώματα, ενώ η συχνότητα των σοβαρών συμπτωμάτων φαίνεται ότι παρέμενε αμετάβλητη.⁸⁶ Τούτο ίσως ήταν συνέπεια της αύξησης της χρήσης της αντιασθματικής αγωγής. Από την άλλη πλευρά, το σημαντικό ποσοστό των παιδιών που λαμβάνουν αντιασθματική αγωγή χωρίς να αναφέρουν την ύπαρξη συμπτωμάτων, προβληματίζει ως προς την πιθανότητα της αδικαιολόγητης χορήγησης των

φαρμάκων αυτών.⁸⁶ Επομένως, η υποθεραπεία και η υπερθεραπεία του άσθματος μπορεί να συμβαδίζουν.

Τέλος, η ανάλυση του συνόλου των πρόσφατων μελετών δείχνει ότι υπάρχει ελάττωση των ασθματικών συμπτωμάτων με την αύξηση της ηλικίας του παιδιού,⁸⁰ γεγονός που επιβεβαιώνει τα ευρήματα παλαιότερων μελετών.⁸⁷ Επίσης, φαίνεται ότι η θετική απάντηση για την ύπαρξη συριγμού σε γραπτό ερωτηματολόγιο είναι συχνότερη όταν ερωτάται το ίδιο το παιδί (έφηβος) που έχει το σύμπτωμα σε σύγκριση με το όταν ερωτάται ο γονέας.⁸⁸

3.2.2. Συγχρονικές μελέτες επιπολασμού με μακρά διάρκεια παρακολούθησης ασθματικών συμπτωμάτων

Η διαχρονική καταγραφή της συχνότητας του συριγμού –ως το χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα του άσθματος– αλλά και της ίδιας της διάγνωσης της νόσου, καθώς και της συχνότητας των άλλων αλλεργικών νοσημάτων (αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, έκζεμα) ανέδειξε μια διαρκή αύξηση του επιπολασμού τους από τη δεκαετία του 1960 μέχρι τουλάχιστον το δεύτερο ήμισυ της δεκαετίας του 1990.^{46-48,81,82,85,89-102} Ωστόσο, αυτό το «επιδημικό κύμα», όπως χαρακτηρίστηκε, μετά από μια προοδευτική επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης του επιπολασμού αυτών των νοσημάτων, σε αρκετές χώρες έδειξε να κορυφώνεται προς το τέλος της δεκαετίας του 1990 και κατά την πρώτη δεκαετία του νέου αιώνα. Σε μερικές μάλιστα περιπτώσεις παρατηρήθηκε κάμψη της συχνότητας ενός ή περισσότερων από τα τρία «ατοπικά» νοσήματα. Ωστόσο, το φαινόμενο αυτό δε φαίνεται να ακολουθεί προβλέψιμη πορεία και οι μεταβολές ποικίλουν μεταξύ των τριών νοσημάτων στις διάφορες μελέτες.^{82,90-92,96-98,102} Οι αλλαγές σε πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (κοινωνικο-οικονομικές μεταβολές, κάπνισμα, ατμοσφαιρική ρύπανση μέσα ή έξω από το σπίτι, μέγεθος οικογένειας και επομένως έκθεση σε ιώσεις και υγιεινή, ύπαρξη κατοικίδιων ζώων, έκθεση σε διάφορα αλλεργιογόνα και παράσιτα, δίαιτα και κατανάλωση αντιοξειδωτικών ουσιών, θηλασμός, παχυσαρκία και φυσική άσκηση) έχουν ενοχοποιηθεί για την πορεία του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας, χωρίς όμως να έχει προταθεί προς το παρόν μια ικανοποιητική εξήγηση για το φαινόμενο που περιγράφουν οι επιδημιολογικές μελέτες.^{90-92,103}

Ακολουθεί η περιληπτική παρουσίαση των τριών πλέον μακροχρόνιων επαναλαμβανόμενων συγχρονικών μελετών, που κατέγραψαν διαχρονικά την πορεία του επιπολασμού του άσθματος σε επαρκές πληθυσμιακό δείγμα

χρησιμοποιώντας πανομοιότυπο προτυποποιημένο γραπτό ερωτηματολόγιο ή άλλη μέθοδο εκτίμησης του άσθματος και της αλλεργίας.

Η μελέτη του Aberdeen

Η μελέτη του Aberdeen στη Σκωτία είναι η πρώτη τέτοια μελέτη και έχει ήδη συμπληρώσει 6 συγχρονικές καταγραφές του συριγμού, του διαγνωσμένου άσθματος, της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος στα 45 χρόνια που διαρκεί, από το 1964 μέχρι και το 2009.^{76,94-99} Τα πληθυσμιακά δείγματα της μελέτης ήταν ικανοποιητικά και κυμάνθηκαν από 1920 έως 4047 παιδιά που απήντησαν σε προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο. Ωστόσο, η απαντητικότητα κατά τις δύο πιο πρόσφατες μετρήσεις υπήρξε αρκετά χαμηλότερη από εκείνη των προηγούμενων ετών και έφτασε στο ναδίρ (53%) κατά την καταγραφή του 2009. Σημειώνεται ότι το φαινόμενο αυτό δεν είναι ασυνήθιστο τα τελευταία χρόνια, που φαίνεται ότι η διάθεση των γονέων να απαντούν σε ερωτηματολόγια έχει μειωθεί δραστικά σε αρκετές χώρες. Δεν είναι γνωστό εάν για το φαινόμενο αυτό ευθύνεται ο περιορισμένος χρόνος, ο ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός διανεμόμενων ερωτηματολογίων, η αλλαγή της νοοτροπίας των γονέων, οι οποίοι ολοένα και περισσότερο αρνούνται να παράσχουν πληροφορίες (ιδίως επώνυμα) για ζητήματα που θεωρούνται πλέον ως «προσωπικά δεδομένα», ή συνδυασμός αυτών των παραγόντων. Στη μελέτη του Aberdeen, ως «πρόσφατος» ορίσθηκε ο συριγμός που εκδηλώθηκε κατά τα 3 τελευταία έτη. Ο επιπολασμός του συμπτώματος αυτού στα παιδιά 9-12 ετών κατά τα έτη 1964, 1989, 1994, 1999, 2004 και 2009 βρέθηκε 10%, 20%, 25%, 28%, 25% και 22% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των 6 καταγραφών, στην ίδια ηλικιακή ομάδα, για την ύπαρξη αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας (hay fever) οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 3%, 12%, 13%, 15%, 27% και 26%, ενώ εκείνα για την ύπαρξη εκζέματος οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 5%, 12%, 18%, 21%, 34% και 31%. Επομένως, και στη μελέτη αυτή αναδεικνύεται η διαφορετική εξέλιξη του επιπολασμού των τριών υπό διερεύνηση νοσημάτων στη διάρκεια των 45 ετών της καταγραφής τους.

Η μελέτη του Cardiff

Η προσεκτικά σχεδιασμένη αυτή μελέτη περιλαμβάνει 3 καταγραφές του συριγμού/διαγνωσμένου άσθματος, της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος με μεσοδιαστήματα 15 ετών (1973, 1988 και 2003).¹⁰⁰⁻¹⁰² Τα πληθυσμιακά δείγματα αποτελούνταν από παιδιά 12 ετών και ήταν μικρότερα από εκείνα του Aberdeen (812, 965 και 1148 παιδιά αντίστοιχα), όμως η

συμμετοχή στη μελέτη έφθανε το 100% των παιδιών που προσεγγίσθηκαν. Και στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε προτυποποιημένο γραπτό ερωτηματολόγιο, όμως περιλήφθηκε και έλεγχος της απαντητικότητας των αεραγωγών μετά από πρόκληση με ελεύθερο τρέξιμο (Free Running Test, FRAST) και μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (Peak Expiratory Flow, PEF) πριν και μετά τη δοκιμασία.¹⁰⁰ Στη μελέτη αυτή, ως «πρόσφατος» ορίστηκε ο συριγμός που εκδηλώθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Ο επιπολασμός του, όπως αυτός αποτυπώθηκε στο γραπτό ερωτηματολόγιο, βρέθηκε 10%, 15% και 20% κατά τα έτη 1973, 1988 και 2003 αντίστοιχα. Στις δύο πρώτες καταγραφές η αύξηση του επιπολασμού επικυρώθηκε από αντίστοιχη αύξηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας (πτώση της PEF >25%) μετά από άσκηση. Σημειώνεται ότι το 1973 δεν χρησιμοποιούνταν ακόμη τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στη θεραπεία του άσθματος, ενώ το 1988 δεν υπήρχαν ακόμη ομοφωνίες για την αντιμετώπιση της νόσου και η χρήση των κορτικοστεροειδών δεν είχε ακόμη διαδοθεί ευρέως. Στην καταγραφή του 2003, παρά την αύξηση του επιπολασμού του πρόσφατου συριγμού κατά 50%, παρατηρήθηκε κάμψη της συχνότητας της βρογχικής υπεραπαντητικότητας σε σχέση με το 1988. Το «απροσδόκητο» αυτό εύρημα αποδόθηκε από τους συγγραφείς στη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος από την ευρεία, πλέον, χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη θεραπεία του άσθματος.

Η μελέτη της Πάτρας

Η μελέτη αυτή θεμελιώθηκε το 1978 με καταγραφή σε προτυποποιημένο γραπτό ερωτηματολόγιο του επιπολασμού του «πρόσφατου» (εκδήλωση κατά τα τελευταία 2 χρόνια) και «αποδραμόντος» (εκδήλωση πριν από την τελευταία διετία) διαγνωσμένου από γιατρό συριγμού ή και άσθματος σε παιδιά Τρίτης και Τετάρτης τάξης Δημοτικού Σχολείου (ηλικίες 8-9 ετών, n=3003) στην πόλη της Πάτρας. Επιπλέον, το ερωτηματολόγιο αυτό σταθμίσθηκε έναντι προσωπικής ιατρικής συνέντευξης με Παιδίατρο ως προς τη διάγνωση συριγμού και άσθματος και αποδείχθηκε εξαιρετικά αξιόπιστο.⁴⁵ Η μελέτη επαναλήφθηκε το 1991 (n=2417), το 1998 (n=3076) και το 2003 (n=2725) οπότε στο προηγούμενο ερωτηματολόγιο για συριγμό και άσθμα, που διατηρήθηκε αμετάβλητο, προστέθηκαν ερωτήσεις για πρόσφατη ή αποδραμούσα «αλλεργική» ρινίτιδα, ρινοεπιπεφυκίτιδα και για πρόσφατο ή αποδραμόν έκζεμα. Η διατύπωση των πρόσθετων ερωτήσεων για τις αλλεργικές παθήσεις δε διέφερε πρακτικά από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν στη διεθνή μελέτη ISAAC.⁴⁴ Με εργαλείο το νεότερο αυτό

ερωτηματολόγιο, μελετήθηκαν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο μεγάλα πληθυσμιακά δείγματα παιδιών που είχαν τα ίδια ακριβώς χαρακτηριστικά με εκείνα του 1978. Στις μελέτες αυτές,⁴⁶⁻⁴⁸ ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού βρέθηκε 1,5%, 4,6%, 6,0% και 6,9% κατά τα έτη 1978, 1991, 1998 και 2003 αντίστοιχα. Ο επιπολασμός για επίμονη ρινίτιδα οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 6,0%, 8,0% και 9,8% κατά τα έτη 1991, 1998 και 2003 αντίστοιχα. Ο επιπολασμός για ιστορικό αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας ήταν 2,1%, 3,4% και 4,6% κατά τα έτη 1991, 1998 και 2003 αντίστοιχα. Τέλος, ο επιπολασμός για ιστορικό εκζέματος ήταν 4,5%, 6,3% και 9,5% κατά τα έτη 1991, 1998 και 2003 αντίστοιχα. Τα ευρήματα της Πάτρας για το άσθμα και τα άλλα αλλεργικά νοσήματα δείχνουν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό από εκείνον του Aberdeen κατά την ανάλογη περίοδο⁹⁴⁻⁹⁷ και επίσης χαμηλότερο από τον επιπολασμό του Cardiff,¹⁰⁰⁻¹⁰² αλλά με λιγότερο εντυπωσιακή διαφορά σε σχέση με εκείνη από του Aberdeen.

3.2.3. Άλλες συγχρονικές μελέτες παρακολούθησης του επιπολασμού

Η συστηματική ανασκόπηση μελετών με καταγραφή της διαχρονικής παρακολούθησης της πορείας του επιπολασμού από 1 Ιανουαρίου 2000 έως 15 Ιουνίου 2004 των von Hertzen και Haahtela⁹¹ ανέδειξε 20 συνολικά μελέτες, από τις οποίες οι 5 αφορούσαν σε ενηλίκους, οι 13 σε παιδιά και οι 2 και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Από τις παιδιατρικές μελέτες, σε 7 (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του Aberdeen και της Πάτρας) βρέθηκε συνεχιζόμενη αύξηση του επιπολασμού του άσθματος, ενώ σε 8 βρέθηκε σταθεροποίηση ή ελάττωσή του. Δύο μελέτες, που αφορούσαν σε περισσότερους του ενός πληθυσμούς, έδωσαν μικτά αποτελέσματα. Τα ευρήματα της ανασκόπησης αυτής δείχνουν ότι στις περισσότερες μη αγγλόφωνες Δυτικές κοινωνίες, ο επιπολασμός της εκδήλωσης άσθματος οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής μάλλον έχει σταθεροποιηθεί στο επίπεδο του 8-12%. Ωστόσο, πολύ υψηλότερες τιμές επιπολασμού έχουν βρεθεί στην Αυστραλία και στο Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 2000 δεν είχε διαπιστωθεί σταθεροποίηση του επιπολασμού σε καμία από τις χώρες που είχαν πολύ υψηλή συχνότητα άσθματος.^{91,104} Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών για τη διαχρονική εξέλιξη του επιπολασμού των ασθματικών συμπτωμάτων στην Ολλανδία έδειξε ότι, μετά από τον πενταπλασιασμό της συχνότητας του συριγμού στη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 και το πρώτο ήμισυ εκείνης του 1990, παρατηρήθηκε πτωτική τάση προς το τέλος της δεκαετίας του 1990 και στην αρχή του καινούριου αιώνα.⁹² Η

πτωτική αυτή τάση της επιβάρυνσης του άσθματος στη δημόσια υγεία έχει επιβεβαιωθεί και από αξιόπιστα στοιχεία της Υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας αυτής της χώρας.⁹²

3.2.4. Επιδημιολογία ατοπικού και μη ατοπικού συριγμού

Κατά το παρελθόν ο συριγμός που εκδηλωνόταν στα παιδιά αποκλειστικά με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος δεν αναφερόταν ως άσθμα, αλλά έμπαινε η διάγνωση «ασθματική» ή «σπαστική βρογχίτιδα» (wheezy bronchitis).^{21,45,105} Με τον τρόπο αυτό, ξεχώριζε την εποχή εκείνη ο φαινότυπος του *ιογενούς συριγμού* (όπως συχνά αποκαλείται σήμερα) από εκείνον του *πολυπαραγοντικού συριγμού*, δηλαδή του συριγμού που πυροδοτείται από ποικίλους εκλυτικούς παράγοντες, όπως η άσκηση, το γέλιο, ο ψυχρός αέρας, οι έντονες μυρωδιές, τα αεροαλλεργιογόνα κ.λπ. (και όχι μόνο από ιώσεις). Η ευαισθητοποίηση του κοινού για το άσθμα, καθώς και το έντονο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον για τη νόσο, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, οδήγησε σε ανυποληψία τον όρο «σπαστική βρογχίτιδα» και είχε σαν αποτέλεσμα την ταύτιση σχεδόν κάθε διαπιστούμενου από γιατρό συριγμού με τη διάγνωση του άσθματος.^{79,105,106} Η ιατρική αυτή πρακτική δεν αμφισβητήθηκε μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1980, οπότε μία δημοσίευση του Nicolas Wilson¹⁰⁷ διέκρινε και πάλι τον «ιογενή συριγμό» των παιδιών (ιδίως των μικρότερων) από το «άσθμα».^{106,107}

Σήμερα, η διάκριση των δύο φαινοτύπων ενισχύεται ακόμη περισσότερο από μια σειρά δεδομένων από συγχρονικές επιδημιολογικές μελέτες. Πράγματι, σε Σουηδική μελέτη βρέθηκε ότι η ύπαρξη –ή μη– ευαισθητοποίησης (θετική δερματική δοκιμασία νυγμού) ασθματικών παιδιών ηλικίας 7-8 ετών (θετική απάντηση στην αντίστοιχη ερώτηση του γραπτού ερωτηματολογίου της μελέτης ISAAC) οδήγησε σε δύο διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες με διακριτούς μεταξύ τους παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες αυτοί ήταν το ιστορικό θηλασμού < 3 μηνών, η υγρασία στο σπίτι και το κάπνισμα της μητέρας, που χαρακτήριζαν τα μη ευαισθητοποιημένα παιδιά, ενώ αντίθετα, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού άσθματος αποτελούσε κοινό χαρακτηριστικό που δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.¹⁰⁸

Σε μια Αγγλική μελέτη σχεδόν 25.000 ατόμων¹⁰⁹ ηλικίας >11 ετών, βρέθηκε ότι οι δύο ομάδες στις οποίες διαχωρίσθηκε ο πληθυσμός με βάση την ύπαρξη (ή μη) διάγνωσης άσθματος, επίσης παρουσίαζαν διακριτούς παράγοντες κινδύνου. Τα άτομα με συριγμό και διάγνωση άσθματος ήταν κυρίως θήλεα και μικρότερης ηλικίας, ενώ η απουσία διάγνωσης άσθματος

σχετιζόταν περισσότερο με το άρρεν φύλο και τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Οι δύο τύποι συριγμού παρουσίαζαν εξίσου αυξημένη συχνότητα (σε σχέση με το γενικό πληθυσμό) σε άτομα με χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, σε καπνιστές ή πρώην καπνιστές και σε κατοίκους αστικού περιβάλλοντος. Σημειώνεται ότι στη μελέτη αυτή, 32% των ατόμων με συριγμό και 22% εκείνων με διάγνωση άσθματος είχαν φυσιολογική IgE και αρνητικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού (απουσία ατοπίας).

Μια τρίτη, Ισπανική μελέτη 2720 παιδιών ηλικίας 9-12 ετών, που επίσης χρησιμοποίησε το γραπτό ερωτηματολόγιο της μελέτης ISAAC, διερεύνησε τους παράγοντες κινδύνου σε ατοπικά (θετική δερματική δοκιμασία νυγμού) και μη ατοπικά παιδιά με συριγμό.¹¹⁰ Η συχνότητα του πρόσφατου συριγμού (13,1% στο συνολικό δείγμα) βρέθηκε υψηλότερη στα ατοπικά παιδιά (22,1%) έναντι των μη ατοπικών, ενώ το άρρεν φύλο και το ιστορικό άσθματος σε έναν τουλάχιστον γονέα ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ατοπικού συριγμού. Από την άλλη μεριά, το κάπνισμα της μητέρας κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής του παιδιού και η ύπαρξη μούχλας στους τοίχους της κατοικίας διαμόρφωσης αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση μη ατοπικού συριγμού.

Ενδιαφέροντα στοιχεία για την επιδημιολογική διάκριση των φαινότυπων του συριγμού προέκυψαν και από τη μελέτη του Aberdeen.¹¹¹ Τα παιδιά της μελέτης αυτής κατατάχθηκαν με βάση τις απαντήσεις στο γραπτό ερωτηματολόγιο σε 5 ομάδες: απουσία πρόσφατου συριγμού, ήπιος ιογενής, ήπιος πολυπαραγοντικός, σοβαρός ιογενής και σοβαρός πολυπαραγοντικός συριγμός. Και η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο ιογενής συριγμός διέφερε από τον πολυπαραγοντικό ως προς διάφορα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά: (α) Τη μεταβολή της συχνότητας στο χρόνο, καθώς ο ιογενής συριγμός παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητος από το 1964 έως το 2004, ενώ οι μεταβολές του συνολικού επιπολασμού οφείλονταν αποκλειστικά στις μεταβολές του επιπολασμού του πολυπαραγοντικού συριγμού. (β) Τη βαρύτητα του συριγμού, καθώς αυτός ήταν σοβαρότερος στην ομάδα του πολυπαραγοντικού συριγμού. (γ) Τη συνύπαρξη άλλης αλλεργικής νόσου, με συχνότερη τη συνύπαρξη συριγμού και τουλάχιστον ενός ακόμη αλλεργικού νοσήματος («ατοπικός συριγμός») επί σοβαρού συριγμού, αν και επί πολυπαραγοντικού φαινότυπου, η συχνότητα του «ατοπικού συριγμού» δε διέφερε μεταξύ των παιδιών με σοβαρό από εκείνα με ήπιο συριγμό. Μετά από διόρθωση ως προς τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου, η ηλικία των παιδιών δε βρέθηκε να έχει καμιά επίδραση στο φαινότυπο του συριγμού, ενώ η επιβαρυντική επίδραση του

άρρενος φύλου εκδηλώθηκε μόνο στα παιδιά με ήπιο ιογενή συριγμό. Τέλος, η αρνητική επίδραση του χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου αφορούσε μόνο σε παιδιά με πολυπαραγοντικό συριγμό, εξίσου με σοβαρό και με ήπιο.

Τέλος, τα ευρήματα των Ronchetti και συν.⁶⁵ που ανέδειξαν τη στενή συσχέτιση μεταξύ συχνότητας της ατοπίας σε ασθματικά και μη ασθματικά παιδιά σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, επιβεβαιώθηκαν από νεότερη, εκτενέστερη μελέτη (48 πληθυσμιακά δείγματα) της ίδιας ερευνητικής ομάδας.¹¹² Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τα ευρήματα της προηγούμενης και έδειξε ότι η συνύπαρξη του συριγμού και της ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα δεν αρκεί προκειμένου να τεθεί η διάγνωση ατοπικού άσθματος, αλλά ότι προϋπόθεση για αυτό είναι η εκδήλωση των συμπτωμάτων να εκλύεται μετά από έκθεση στο αλλεργιογόνο.

3.3. Η μελέτη ISAAC

3.3.1. Σχεδιασμός

Η μελέτη ISAAC είναι μια διεθνής επιδημιολογική μελέτη του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος που θεμελιώθηκε το 1991 και χρησιμοποιεί μεθόδους που μπορούν να εφαρμοσθούν σε διάφορα μέρη του κόσμου. Το βασικότερο εργαλείο της ISAAC είναι το προτυποποιημένο γραπτό (και κατά δεύτερο λόγο τύπου βίντεο) ερωτηματολόγιό της. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει μεταφρασθεί προσεκτικά σε πολλές γλώσσες και –στα πλαίσια του σχεδιασμού της μελέτης– έχει χρησιμοποιηθεί σε 314 κέντρα σε 106 χώρες. Στα 21 χρόνια που έχει διαρκέσει η μελέτη έχουν απαντήσει περίπου 2.000.000 παιδιά.^{44,113} Ο σχεδιασμός της μελέτης ISAAC περιλαμβάνει 3 κύριες φάσεις:^{114,115}

(α) Κατά την *πρώτη φάση (ISAAC Phase I)*, που διεξήχθη κατά το χρονικό διάστημα 1994-1995, χρησιμοποιήθηκε ένα απλό βασικό γραπτό ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε σε δύο ηλικιακές ομάδες παιδιών, μία 13-14 ετών και μία 6-7 ετών. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε προαιρετικά ερωτηματολόγιο τύπου βίντεο στην ηλικιακή ομάδα των μεγαλύτερων παιδιών. Τα πληθυσμιακά δείγματα των διαφόρων κέντρων έπρεπε, ιδανικά, να μην περιλαμβάνουν λιγότερα των 3000 παιδιών (ισχύς μελέτης 90% σε επίπεδο σημαντικότητας 1%) και μόνο δείγματα >2000 παιδιών γίνονταν αποδεκτά. Επίσης, προϋπόθεση αποτέλεσε το υψηλό ποσοστό συμμετοχής του κάθε μελετώμενου πληθυσμού (>80%). Τα δεδομένα από όλα τα κέντρα διοχετεύθηκαν για επεξεργασία στο Διεθνές Κέντρο Διαχείρισης Δεδομένων της μελέτης ISAAC, στο Auckland της Νέας Ζηλανδίας. Οι στόχοι αυτής της φάσης περιλάμβαναν

την αποτύπωση του επιπολασμού και της βαρύτητας των τριών υπό διερεύνηση νοσημάτων, με απώτερο στόχο τον επανέλεγχο του πληθυσμού σε επόμενη συγχρονική μελέτη, τη δημιουργία του πλαισίου για περαιτέρω έρευνα μελλοντικά και τη δημιουργία υποθέσεων για την εξήγηση των συμπτωμάτων μέσω της διερεύνησης του τρόπου ζωής, διαφόρων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, καθώς και παραγόντων που σχετίζονται με την ιατρική φροντίδα των παιδιών.

(β) Η *δεύτερη φάση της μελέτης (ISAAC Phase II)* περιέλαβε λεπτομερέστερη διερεύνηση του πληθυσμού από επιλεγμένο (μικρότερο) αριθμό κέντρων. Η φάση αυτή διεξήχθη κατά την περίοδο 1998-2001 και περιέλαβε 30 κέντρα σε 22 χώρες με συμμετοχή 54.439 παιδιών ηλικίας 8-12 ετών. Η ISAAC Phase II σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη σημασία υποθέσεων που προέκυψαν από τα ευρήματα της ISAAC Phase I, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της τυποποιημένης μεθοδολογίας που εφαρμόστηκε σε πολλές χώρες του κόσμου. Τα «εργαλεία» της δεύτερης αυτής φάσης της μελέτης ISAAC περιλάμβαναν το βασικό ερωτηματολόγιο της ISAAC Phase I, πρόσθετες γραπτές ερωτήσεις (περιλαμβανομένων ερωτήσεων για το βήχα, την αντιμετώπιση των υπό διερεύνηση νοσημάτων και για την ύπαρξη γνωστών ή ύποπτων παραγόντων κινδύνου), κλινική εξέταση για τη διαπίστωση εκζέματος στις καμπτικές επιφάνειες των αρθρώσεων, δερματικές δοκιμασίες νυγμού για τον έλεγχο της ευαισθητοποίησης σε συνήθη αλλεργιογόνα, έλεγχο για βρογχική υπεραπανθητικότητα με τη μέθοδο των εισπνοών νεφελοποιημένου υπερτονικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου και λήψη αίματος για μέτρηση της IgE του ορού και γενετικό έλεγχο. Ο στόχος της ISAAC Phase II ήταν: (α) να αποτυπώσει τον επιπολασμό «αντικειμενικών» δεικτών άσθματος και αλλεργίας, καθώς και τον επιπολασμό των συσχετίσεων των αντικειμενικών αυτών μετρήσεων με την ύπαρξη των συμπτωμάτων και τη διάγνωση των τριών υπό διερεύνηση νοσημάτων και (β) να εκτιμήσει το βαθμό στον οποίο η ποικιλία του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας μπορεί να εξηγηθεί από τους γνωστούς ή άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, ή από τις διαφορές του τρόπου αντιμετώπισης των νοσημάτων. Η εκπλήρωση των στόχων αυτών της δεύτερης φάσης της μελέτης θεωρήθηκε ότι θα βοηθούσε στη διατύπωση νέων υποθέσεων για τα αίτια των τριών υπό μελέτη νοσημάτων. Επίσης, στους στόχους της ISAAC Phase II περιλαμβάνεται η αξιοποίηση πληροφοριών για το γενετικό υπόστρωμα με σκοπό τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης του γονιδιακού υποστρώματος με το περιβάλλον, καθώς και η μέτρηση του φορτίου της ενδοτοξίνης και των

ακάρων της οικιακής σκόνης, τα αποτελέσματα των οποίων συμπληρώνουν ιδανικά τις πληροφορίες των περιβαλλοντικών και των πληθυσμιακών χαρακτηριστικών που συλλέχθηκαν κατά την ISAAC Phase I.

(γ) Η *τρίτη φάση της μελέτης (ISAAC Phase III)* σχεδιάστηκε ως η επανάληψη της πρώτης (*ISAAC Phase I*), 5 τουλάχιστον χρόνια αργότερα και ουσιαστικά ξεκίνησε την περίοδο 2000-01. Στη φάση αυτή διερευνήθηκε η εξέλιξη του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας σε σχέση με την ISAAC Phase I (συμμετείχε το 85% των κέντρων που είχε συμμετάσχει και στην πρώτη φάση), ενώ η αποτύπωση των τριών νοσημάτων εμπλουτίστηκε με τη δημιουργία νέων κέντρων σε σημεία του κόσμου όπου υπήρχε έλλειψη δεδομένων. Στη φάση αυτή συμμετείχαν συνολικά 237 κέντρα σε 98 χώρες και 1.187.496 παιδιά. Επίσης, διερευνήθηκε η γεωγραφική (εκ νέου) και η χρονική (σε σχέση με την ISAAC Phase I) κατανομή του επιπολασμού.

(δ) Τέλος, η μελέτη ISAAC έχει περιλάβει και μια *τέταρτη φάση (ISAAC Phase IV)* που αποσκοπεί στην περαιτέρω αξιοποίηση του υλικού της μελέτης από τα συνεργαζόμενα κέντρα, ιδίως από εκείνα των αναπτυσσόμενων χωρών. Επίσης, στην «ανοικτή και συνεχιζόμενη» αυτή φάση περιλαμβάνεται η επέκταση των πληροφοριών από τη συνεχιζόμενη χρήση των μεθοδολογικών εργαλείων της ISAAC και η δημιουργία αλγόριθμων αντιμετώπισης των κλινικών εκδηλώσεων του άσθματος, της ρινίτιδας και του εκζέματος.

3.3.2. Κυριότερα αποτελέσματα

Πρώτη φάση μελέτης (ISAAC Phase I)

Κατά την ISAAC Phase I μελετήθηκαν 463.801 παιδιά ηλικίας 13-14 ετών σε 155 κέντρα (56 χώρες) και 257.800 παιδιά ηλικίας 6-7 ετών σε 91 κέντρα (38 χώρες).¹¹⁶⁻¹¹⁸ Σε ό,τι αφορά το άσθμα, παρατηρήθηκε εντυπωσιακή διακύμανση του επιπολασμού του συριγμού μεταξύ των διαφόρων χωρών, αλλά και μεταξύ κέντρων της ίδιας χώρας και ο υψηλότερος επιπολασμός ήταν δεκαπενταπλάσιος από το χαμηλότερο μεταξύ κρατών.¹¹⁶ Ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού (εκδήλωση του συμπτώματος κατά τους τελευταίους 12 μήνες) κυμάνθηκε από 2,1% (Ινδονησία) έως 32,2% (Ηνωμένο Βασίλειο) στην ηλικιακή ομάδα των μεγαλύτερων παιδιών και από 4,1% (Ινδονησία) έως 32,1% (Κόστα Ρίκα) στα μικρότερα παιδιά, ενώ βρέθηκε ιδιαίτερα υψηλός στις αγγλόφωνες χώρες και στη Λατινική Αμερική. Το ερωτηματολόγιο τύπου βίντεο που διανεμήθηκε σε 99 κέντρα (42 χώρες) κατέληξε σε ανάλογα (αλλά όχι ταυτόσημα) αποτελέσματα. Η Ελλάδα (Αθήνα) είχε από τις χαμηλότερες τιμές επιπολασμού πρόσφατου συριγμού, δηλαδή 3,7% για τα μεγαλύτερα και 7,6%

για τα μικρότερα παιδιά. Οι Ευρωπαϊκές χώρες με ποσοστά <5% ήταν –κατά αύξουσα τιμή επιπολασμού– η Αλβανία, η Γεωργία, η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ρωσία. Από την άλλη πλευρά, τα 13 από τα 15 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου είχαν επιπολασμό πρόσφατου συριγμού >30% στην ηλικιακή ομάδα των μεγαλύτερων παιδιών.¹¹⁶

Είναι αξιοσημείωτο ότι το ποσοστό των παιδιών με σοβαρά συμπτώματα άσθματος δεν παρουσίασε ανομοιογένεια στο σύνολο του εύρους του φάσματος συχνότητων του άσθματος παγκόσμια. Αυτό σημαίνει ότι οι υψηλές συχνότητες που σημειώθηκαν σε ορισμένα κέντρα δεν οφείλονται σε μεγαλύτερη στρατολόγηση παιδιών με ήπιο άσθμα. Επομένως, φαίνεται ότι οι παράγοντες που καθορίζουν τον επιπολασμό του άσθματος δε διαφέρουν από εκείνους που καθορίζουν τη βαρύτητα της νόσου. Άλλο ενδιαφέρον ζήτημα που τίθεται λόγω της ποικιλίας των αποτελεσμάτων είναι το κατά πόσον υπήρχαν διαφορές στην αξιοπιστία του ερωτηματολογίου μεταξύ των χωρών με διαφορετική γλώσσα λόγω προβλημάτων μετάφρασης. Για παράδειγμα, τα υψηλά ποσοστά του συριγμού στις αγγλόφωνες χώρες μπορεί, εν μέρει, να αντιπροσωπεύουν καλύτερη κατανόηση της αγγλικής λέξης «wheeze» σε σχέση με τη μετάφρασή της σε άλλες γλώσσες. Επίσης, μπορεί το αποτέλεσμα να έχει επηρεασθεί από τη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού γύρω από το άσθμα στις χώρες αυτές. Το γεγονός ότι οι απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο τύπου βίντεο ήταν γενικά σύμφωνες με εκείνες του γραπτού ερωτηματολογίου μάλλον συνηγορεί υπέρ της αξιοπιστίας του γραπτού ερωτηματολογίου. Το ότι τα ποσοστά των θετικών απαντήσεων στο ερωτηματολόγιο τύπου βίντεο ήταν γενικά χαμηλότερα από εκείνα του γραπτού ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι, για να γίνει δυνατή ηχητικά και/ή οπτικά η αναπαράσταση του συριγμού, μάλλον προϋποτίθεται μεγαλύτερη βαρύτητα του συμπτώματος, γεγονός που ίσως περιορίζει τη δυνατότητα αυτής της μεθόδου να ανιχνεύσει τις ηπιότερες μορφές συριγμού. Από την άλλη μεριά, διαφορετικές χώρες με κοινή γλώσσα παρουσίασαν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό του συριγμού. Για παράδειγμα, οι τιμές του επιπολασμού (τα παραδείγματα αφορούν στην ηλικιακή ομάδα 13-14 ετών) στο Περού (26,0%) και στην Κόστα Ρίκα (23,7%) ήταν πολύ υψηλότερες από εκείνες της Ισπανίας (10,3%), οι τιμές της Βραζιλίας (22,7%) ήταν υψηλότερες από εκείνες της Πορτογαλίας (9,5%) και οι τιμές του Hong Kong (12,4%) από εκείνες της υπόλοιπης Κίνας (4,2%). Τα ευρήματα αυτά μάλλον αποδυναμώνουν την ερμηνεία που αποδίδει τις διαφορές του επιπολασμού μεταξύ χωρών με διαφορετική γλώσσα σε προβλήματα μετάφρασης (ιδίως όταν συνυπολογισθεί

η αναλογία των ευρημάτων του γραπτού με το ερωτηματολόγιο τύπου βίντεο) και καθιστά ακόμη προσφορότερη την αναζήτηση των πραγματικών αιτιών αυτών των διαφορών. Σε ό,τι αφορά το νυκτερινό βήχα, το σύμπτωμα αυτό παρουσίασε την υψηλότερη συχνότητα από όλα τα συμπτώματα του άσθματος και στις δύο ηλικιακές ομάδες παιδιών. Παρά την ισχυρή συσχέτισή του με το συριγμό, ο υψηλότερος επιπολασμός του βήχα μάλλον οφείλεται στο γεγονός ότι η παρουσία του, εκτός από το άσθμα, αποτελεί δείκτη πλείστων άλλων αναπνευστικών νοσημάτων, διαθέτει δηλαδή εξαιρετικά χαμηλή ειδικότητα.

Τέλος, ας σημειωθεί ότι τα παρόμοια αποτελέσματα της μελέτης ISAAC με εκείνα της Ευρωπαϊκής μελέτης αναπνευστικών νοσημάτων (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS), παρά τη διαφορετική μεθοδολογία, προσδίδουν αξιοπιστία στα ευρήματα και των δύο αυτών σημαντικών επιδημιολογικών μελετών.¹¹⁷

Όταν, εκτός από τον επιπολασμό του συριγμού και του άσθματος, εξετάσθηκε και ο επιπολασμός της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος, τότε η κλίμακα της διαφοράς μεταξύ κέντρων παγκοσμίως έφθασε το εικοσαπλάσιο έως τεσσαρακονταπλάσιο, ανάλογα με το νόσημα (εύρος 1,4-39,7% για την αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και 0,3-20,5% για το έκζεμα). Αν και διαπιστώθηκαν κάποιες διαφορές στη διεθνή κατανομή του επιπολασμού του εκζέματος σε σχέση με εκείνη του άσθματος και της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας, βρέθηκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των συχνοτήτων των τριών νοσημάτων. Ο επιπολασμός της συνύπαρξης δύο τουλάχιστον από τα υπό διερεύνηση νοσήματα κυμάνθηκε από 0,3% έως 18,5%, ενώ το 72,9% των συμπτωματικών παιδιών είχε εκδηλώσει πρόσφατα (τελευταίοι 12 μήνες) συμπτώματα της μίας μόνο από τις τρεις νόσους.¹¹⁸ Τα ευρήματα και των τριών υπό διερεύνηση νοσημάτων συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι κρίσιμο ρόλο για την εκδήλωσή τους παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες. Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να τονισθεί και πάλι ότι τα ερωτηματολόγια, όσο αξιόπιστα και αν είναι, δε θέτουν τη διάγνωση της νόσου. Επομένως, τα ευρήματα της ISAAC μπορεί να διαθέτουν χαμηλή αξιοπιστία για την ανίχνευση του άσθματος σε περιοχές του κόσμου όπου η συχνότητα των αναπνευστικών λοιμώξεων είναι ιδιαίτερα υψηλή. Επίσης, σε ορισμένες φτωχές κοινότητες τα πληθυσμιακά δείγματα που στρατολογούνται από σχολεία μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά των παιδιών στο γενικό πληθυσμό, ιδίως σε ό,τι αφορά την ηλικιακή ομάδα των 13-14 ετών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η διασπορά σε παγκόσμιο επίπεδο των κέντρων με υψηλό επιπολασμό αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας αποδείχθηκε ιδιαίτερα

υψηλή, ενώ οι συχνότητες του άσθματος και της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας συχνά δε συμβάδιζαν στο ίδιο κέντρο. Επομένως, οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση των δύο νοσημάτων μπορεί: (α) να είναι διαφορετικοί, (β) να έχουν διαφορετική λανθάνουσα περίοδο ως προς την εκδήλωση της επίδρασής τους και (γ) η συχνότητά τους να έχει διαφορετική πορεία μέσα στο χρόνο. Ως προς το έκζεμα έγιναν ανάλογες –αλλά όχι πανομοιότυπες– παρατηρήσεις. Ενώ τα κέντρα με χαμηλό επιπολασμό εκζέματος είχαν επίσης χαμηλό επιπολασμό άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας, τούτο δεν ίσχυε για κέντρα με υψηλό επιπολασμό εκζέματος. Σε αυτά τα τελευταία (π.χ. κέντρα στη Σκανδιναβία και στην Αφρική) συχνά παρατηρήθηκε χαμηλή συχνότητα άσθματος, θέτοντας και πάλι τα ίδια ερωτήματα ως προς τους παράγοντες κινδύνου καθενός από τα τρία νοσήματα.¹¹⁸

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, τα δεδομένα μιας σειράς περιβαλλοντικών και πληθυσμιακών παραγόντων διερευνήθηκαν σε σχέση με την εκδήλωση του άσθματος, της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος. Βρέθηκε ότι η συχνότητα και των τριών νοσημάτων παρουσίασε θετική συσχέτιση με το ακαθάριστο κατά κεφαλήν εθνικό προϊόν, την κατανάλωση *trans* λιπαρών οξέων, τη λήψη παρακεταμόλης και το κάπνισμα των γυναικών, ενώ βρέθηκε αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση φυτικών τροφών, την κυκλοφορία γυρεοκόκκων, το επίπεδο εμβολιασμού, τον αριθμό περιστατικών φυματίωσης και το κάπνισμα των ανδρών. Γενικά ο βαθμός των συσχετίσεων ήταν χαμηλός, ενώ τα ευρήματα για το κλίμα και τη χρήση αντιβιοτικών έδωσαν μικτά αποτελέσματα.¹¹⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι η διερεύνηση προστατευτικών παραγόντων είναι, από επιδημιολογική σκοπιά, εξίσου σημαντική με εκείνη των παραγόντων κινδύνου, ενώ οι παρεμβάσεις σε παράγοντες που παρουσιάζουν μικρή μόνο συσχέτιση μπορεί να συνεπάγονται σημαντικά οφέλη στο επίπεδο της δημόσιας υγείας. Σε άλλη μελέτη εξετάσθηκε η επίπτωση του κλίματος στο άσθμα και βρέθηκε ότι ετήσια αύξηση της υγρασίας του οικιακού περιβάλλοντος κατά 10% σχετιζόταν με αύξηση του επιπολασμού του άσθματος κατά 2,7%.¹²⁰

Δεύτερη φάση μελέτης (ISAAC Phase II)

Στην ISAAC Phase II αξιολογήθηκαν 54.439 ερωτηματολόγια, 31.759 δερματικές δοκιμασίες νυγμού, 8951 δείγματα ορού για ολική και ειδική IgE και 6826 προκλήσεις με υπερτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου για μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Στη φάση αυτή της μελέτης, ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού κυμάνθηκε σε παγκόσμιο επίπεδο από 0,8%

(Pichincha, Εκουαδόρ) έως 25,6% (Uruguaiiana, Βραζιλία), ενώ η μελέτη δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ πρόσφατου συριγμού και αλλεργικής ευαισθητοποίησης. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού του πρόσφατου συριγμού, όπως και του ποσοστού που μπορεί να αποδοθεί στην ατοπία με το ακαθάριστο κατά κεφαλήν ετήσιο εθνικό προϊόν. Ακόμη μεγαλύτερη ήταν η συσχέτιση μεταξύ του πρόσφατου συριγμού και της αλλεργικής ευαισθητοποίησης.¹²¹ Σε άλλη μελέτη, υπολογίσθηκε ότι η διακύμανση της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και της ρινίτιδας χωρίς επιπεφυκίτιδα ήταν επίσης ευρεία (1,5-24,5% και 1,4-45,2% αντίστοιχα), ενώ η ατοπία ευθυνόταν για μικρό μόνο ποσοστό των συμπτωμάτων ρινίτιδας, γεγονός που αναδεικνύει τη σημασία άλλων, συχνά σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου, ιδίως στις λιγότερο πλούσιες χώρες. Σε ό,τι αφορά τα συμπτώματα ρινίτιδας χωρίς επιπεφυκίτιδα, σε αυτά φαίνεται ότι η ατοπία παίζει ελάχιστο ρόλο.¹²² Ανάλογα με τη ρινοεπιπεφυκίτιδα ήταν και τα ευρήματα για το έκζεμα, όπου η συσχέτιση με την ατοπία παρουσίαζε επίσης μεγάλη ποικιλία και προέκυψε σημαντικά ασθενέστερη από όσο αναμενόταν. Και στην περίπτωση του εκζέματος η συσχέτιση με την ατοπία βρέθηκε ότι ενισχύεται με την αύξηση του ακαθάριστου κατά κεφαλήν εθνικού προϊόντος.¹²³ Τέλος,δείχθηκε ότι σε παιδιά με αρνητικές δοκιμασίες σε κοινά αλλεργιογόνα, η συνεισφορά της αυξημένης ολικής IgE στην πιθανότητα εκδήλωσης συριγμού και αλλεργικής ρινίτιδας είναι μικρή, όμως αυτή ίσως παίζει κάποιο ρόλο στην περίπτωση εκζέματος.¹²⁴

Η εκτίμηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας με εισπνοή υπερτονικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου, που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη φάση της μελέτης, προσέφερε ένα αντικειμενικό δείκτη διάγνωσης του άσθματος. Ωστόσο, όταν η μέθοδος σταθμίσθηκε ως προς τη διάγνωση πρόσφατου άσθματος βρέθηκε ότι, ενώ διαθέτει αποδεκτή ειδικότητα (87%), έχει χαμηλή ευαισθησία (47%). Η βέλτιστη παράμετρος της δοκιμασίας για το διαχωρισμό των ασθματικών από τα μη ασθματικά παιδιά δείχθηκε ότι είναι ο υπολογισμός της καμπύλης απόκρισης-χρόνου της τιμής του μέγιστου δυναμικά εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second, FEV₁).¹²⁵ Χρησιμοποιώντας την αδρή μέθοδο υπολογισμού της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, δηλαδή της ελάττωσης του FEV₁ κατά $\geq 15\%$, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της βρογχικής υπεραπαντητικότητας κυμαινόταν σε παγκόσμιο επίπεδο από 2,1% (Τίρανα, Αλβανία) έως 48% (Mumbai, Ινδία) και μεταξύ 3,4%/log(min) και 12,8%/log(min) (στις ίδιες πόλεις) με τη μέθοδο υπολογισμού απόκρισης-

χρόνου, αντίστοιχα. Επίσης, η βρογχική υπεραπαντητικότητα παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την ύπαρξη συριγμού τόσο στις πλουσιότερες όσο και στις φτωχότερες χώρες. Η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη στα παιδιά με θετική δοκιμασία νυγμού σε αλλεργιογόνα και μπορούσε να εξηγήσει σε μεγάλο βαθμό τη διακύμανση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας στα διάφορα κέντρα της μελέτης ISAAC.¹²⁶

Η διερεύνηση της επίδρασης του θηλασμού στο συριγμό, στην πνευμονική λειτουργία και στη βρογχική υπεραπαντητικότητα στα πλαίσια της ISAAC Phase II έδειξε ότι ο θηλασμός, γενικά, σχετίζεται με ελάττωση της εκδήλωσης συριγμού τόσο στις πλουσιότερες, όσο και στις φτωχότερες χώρες (ORs 0,87 και 0,80 αντίστοιχα). Ωστόσο, περαιτέρω ανάλυση με διόρθωση των αποτελεσμάτων ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου έδειξε ότι η συσχέτιση αυτή αφορούσε μόνο στο μη ατοπικό συριγμό σε χώρες με χαμηλό ακαθάριστο κατά κεφαλήν εθνικό προϊόν, ενώ δε σχετιζόταν με ατοπικό συριγμό ή με αντικειμενικούς δείκτες αλλεργίας, ανεξάρτητα από την οικονομική κατάσταση της χώρας. Αντίθετα, ο συριγμός σχετιζόταν με καλύτερη πνευμονική λειτουργία (FEV₁) μόνο στις πλουσιότερες χώρες.¹²⁷ Τα ευρήματα αυτά ίσως ερμηνεύουν τα αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των πολλών μελετών που έχουν διερευνήσει την προστατευτική δράση του θηλασμού στο άσθμα.

Σε ό,τι αφορά την επίδραση της διατροφής στην εκδήλωση άσθματος και αλλεργίας, η ανάλυση των δεδομένων της ISAAC Phase II έδειξε ότι η κατανάλωση φρούτων σχετιζόταν με ελαττωμένη πιθανότητα πρόσφατου συριγμού τόσο στις πλουσιότερες όσο και σε φτωχότερες χώρες, ότι η κατανάλωση ψαριού σχετιζόταν με ελαττωμένη πιθανότητα πρόσφατου συριγμού μόνο στις πλουσιότερες χώρες και ότι η κατανάλωση μαγειρεμένων λαχανικών σχετιζόταν με ελαττωμένη πιθανότητα πρόσφατου συριγμού μόνο στις φτωχότερες χώρες. Καμία κατηγορία τροφής δε συσχετίστηκε με την πιθανότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης, ενώ μόνο η κατανάλωση φρούτων ή χυμού φρούτων συσχετίστηκε με ελάττωση της συχνότητας πρόσφατου συριγμού και εκδήλωσης άσθματος οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής. Το ίδιο βρέθηκε ότι ισχύει και για τη Μεσογειακή δίαιτα.¹²⁸

Σημειώνεται ότι ο έλεγχος του επιπολασμού του συριγμού και της ευαισθητοποίησης σε παιδιά 9-10 ετών στην Αθήνα και στη Θεσσαλονίκη έδειξε υψηλότερες τιμές στη Θεσσαλονίκη για τον πρόσφατο συριγμό (8,4% έναντι 5,7%), για την ύπαρξη ιστορικού άσθματος (11,5% έναντι 7,7%), για το ατοπικό πρόσφατο άσθμα (3,2% έναντι 1,6%), για τη ρινίτιδα (8,2% έναντι 5,2%) και για την αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα (21,7% έναντι 12,5%). Η ευαισθητοποίηση σε

κοινά αλλεργιογόνα βρέθηκε επίσης υψηλότερη στη Θεσσαλονίκη (25,2% έναντι 16,0%), κυρίως λόγω ευαισθητοποίησης σε ολοετή αεροαλλεργιογόνα (*D. pteronyssinus*, *D. Farinae*, *Alternaria tenuis*) και στο αλλεργιογόνο της γάτας. Επίσης βρέθηκε ότι η ευαισθητοποίηση σε ολοετή αλλεργιογόνα αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος και στις δύο πόλεις.¹²⁹

Τρίτη φάση μελέτης (ISAAC Phase III)

Η ουσιαστικά τελευταία αυτή φάση της μελέτης ISAAC ολοκληρώθηκε κατά μέσο όρο 7 χρόνια μετά την πρώτη φάση. Στα περισσότερα κέντρα βρέθηκαν διαφορές στον επιπολασμό των συμπτωμάτων άσθματος, αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και εκζέματος, τουλάχιστον μίας σταθεράς απόκλισης (1 SD) σε σχέση με την ISAAC Phase I για την παρουσία ενός τουλάχιστον από τα νοσήματα αυτά. Οι αυξήσεις στον επιπολασμό ήταν περίπου διπλάσιες από τις ελαττώσεις του και ήταν συχνότερες στην ηλικιακή ομάδα των 6-7 ετών σε σχέση με εκείνη των 13-14 ετών. Αυτό ίσχυε για όλο το φάσμα των συχνοτήτων επιπολασμού (μέσες τιμές). Σε ό,τι αφορά την τελευταία αυτή παρατήρηση, χαρακτηριστική εξαίρεση αποτελούσαν οι πληθυσμοί της ηλικιακής ομάδας των μεγαλύτερων παιδιών που είχαν υψηλό επιπολασμό νόσου κατά την πρώτη φάση της ISAAC. Στην τελευταία αυτή ομάδα οι μειώσεις του επιπολασμού ήταν, χαρακτηριστικά, περισσότερες από τις αυξήσεις. Και στις δύο ηλικιακές ομάδες, τα κέντρα στα οποία παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού και στα τρία υπό διερεύνηση νοσήματα συγχρόνως ήταν περισσότερα από εκείνα που παρατηρήθηκε μείωση. Πάντως, στα περισσότερα κέντρα βρέθηκαν μικτές μεταβολές των τριών νοσημάτων. Και στην επαναληπτική αυτή μελέτη υπήρξε μεγάλη ποικιλία των τιμών του επιπολασμού ανάμεσα στα διάφορα κέντρα και για τα τρία νοσήματα.¹³⁰

Σε συμφωνία με τα ευρήματά της, και τα μηνύματα της μελέτης ISAAC είναι μικτά. Από τη μια μεριά η συνεχιζόμενη αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας στις περισσότερες περιοχές δημιουργεί ανησυχία, ενώ από την άλλη η ελάττωσή του στα κέντρα με τον υψηλότερο επιπολασμό είναι μάλλον καθησυχαστική. Η μεγάλη ποικιλία των τιμών του επιπολασμού των τριών νοσημάτων στις περισσότερες περιοχές υποδηλώνει ότι οι παράγοντες που τα επηρεάζουν διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων περιοχών. Η επίδραση των παραγόντων αυτών στην εκδήλωση των ασθματικών, των ρινικών και των δερματικών συμπτωμάτων μπορεί να διαφέρει μεταξύ

αναπτυσσόμενων και αναπτυσσόμενων χωρών ή, εναλλακτικά, η αλληλεπίδρασή τους με την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση μπορεί να παίζει κρίσιμο ρόλο. Είναι μάλλον απίθανο οι διαφορές μεταξύ περιοχών ή μεταξύ διαφορετικών χρονικών σημείων να καθορίζονται από ένα μόνο παράγοντα, αφού αυτός θα έπρεπε να ασκεί εντονότατη επίδραση και τέτοιος παράγων δεν έχει προς το παρόν εντοπισθεί, έστω ως πιθανότητα. Εξάλλου, ο συνδυασμός των παραγόντων που ευθύνονται για τον υψηλό (ή χαμηλό) επιπολασμό σε μια περιοχή ή για την αύξησή (ή ελάττωσή) του μέσα στο χρόνο, μπορεί να διαφέρει από εκείνον που καθόρισε τη συχνότητά του και/ή την πορεία του σε μια άλλη.¹³⁰⁻¹³⁵

Σε ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης ISAAC για το άσθμα που συνέκρινε τη σχέση των τιμών του επιπολασμού με τις εισαγωγές στο Νοσοκομείο και τη θνητότητα από τη νόσο, οι Anderson και συν.¹³⁶ έδειξαν ότι υπάρχει αναπαραγώγιμη θετική συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραμέτρων. Έτσι, η μέτρηση του επιπολασμού του άσθματος σε μια περιοχή αποτελεί ικανοποιητικό δείκτη της επίπτωσης των σοβαρών επεισοδίων άσθματος και της θνητότητας από τη νόσο στην περιοχή αυτή και, επομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της αναμενόμενης επιβάρυνσης στο σύστημα υγείας από τη νόσο.

3.4. Προοπτικές μελέτες συριγμού – Φαινότυποι – Αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling)

3.4.1. Πρώιμες προοπτικές μελέτες

Η επιδημιολογική προσέγγιση του συριγμού των βρεφών, των νηπίων και των μεγαλύτερων παιδιών αποτελεί σύνθετο πρόβλημα, λόγω της ετερογένειας των παθογενετικών μηχανισμών και της ποικιλίας της διάρκειας και της βαρύτητας του προβλήματος. Η σχέση του συριγμού στο βρέφος με τη διάγνωση του άσθματος στο μεγαλύτερο παιδί φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα γενετικών, συγγενών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η επίδραση των οποίων στην αύξηση και ωρίμανση των αεραγωγών και του ανοσοποιητικού συστήματος θα καθορίσει την τελική έκβαση της πνευμονικής λειτουργίας και της νόσου. Μερικές από τις σημαντικότερες συνεισφορές στη διερεύνηση των διαφόρων φαινότυπων του συριγμού και του άσθματος προέρχονται από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες κοόρτης που έχουν παρακολουθήσει γενικό πληθυσμό παιδιών όσο το δυνατόν μικρότερης ηλικίας, κατά προτίμηση από τη γέννηση (και ιδανικά από την εμβρυϊκή ζωή) μέχρι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ηλικία. Πρώιμες επιδημιολογικές μελέτες από τις ΗΠΑ¹³⁷ και το

Ηνωμένο Βασίλειο¹³⁸ έδειξαν ότι το άσθμα ξεκινάει περίπου στο 80% των ατόμων κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής.

Μέχρι πριν από λίγες δεκαετίες δεν ήταν ακόμη γνωστό εάν ο συριγμός των βρεφών αποτελούσε ένα παροδικό σύμπτωμα ή σηματοδοτούσε την πρώτη εκδήλωση άσθματος. Η πρώτη μελέτη που επιχείρησε να απαντήσει στο ερώτημα αυτό έγινε στην Κοπεγχάγη και δημοσιεύθηκε το 1953.¹³⁹ Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ο καθοριστικός παράγων για την εκδήλωση συριγμού κατά τη σχολική ηλικία ήταν η ηλικία κατά την οποία τα παιδιά είχαν νοσηλευθεί (η νοσηλεία αποτελεί δείκτη σοβαρής νόσου) για επεισόδιο «ασθματικής βρογχίτιδας». Έτσι, εάν η εισαγωγή είχε γίνει κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής, τότε μόνο 3% των παιδιών εκδήλωσαν επεισόδια συριγμού κατά τη σχολική ηλικία. Το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε 7%, 18% και σχεδόν σε 42% εάν η ηλικία εισαγωγής ήταν στους 6-11 μήνες, μεταξύ 1-2 ετών και >3 ετών ζωής. Αν και η μελέτη δε διευκρίνιζε εάν η εισαγωγή στο Νοσοκομείο αφορούσε στο πρώτο επεισόδιο συριγμού ή εάν είχαν προηγηθεί άλλα ελαφρύτερα, ωστόσο έδειξε πειστικά ότι ο σοβαρός συριγμός στους πρώτους 6 μήνες της ζωής έχει εξαιρετική πρόγνωση κατά τη σχολική ηλικία.

3.4.2. Μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός

Σε μεταγενέστερη μελέτη δείχθηκε ότι το 25% των βρεφών που είχαν ένα επεισόδιο βρογχιολίτιδας κατά τη βρεφική ηλικία εκδήλωσε άσθμα στη σχολική,¹⁴⁰ ενώ μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών δείχνει ότι το 40% περίπου των βρεφών που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα θα παρουσιάσουν αργότερα και άλλα επεισόδια συριγμού (μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός).¹⁴¹ Σε δύο συστηματικές ανασκοπήσεις,^{142,143} στις οποίες διερευνήθηκε το κατά πόσον τα βρέφη που νοσηλεύθηκαν με βρογχιολίτιδα από RSV θα παρουσιάσουν συριγμό σε μεγαλύτερη ηλικία, βρέθηκε ότι σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των βρεφών (40%) θα εκδηλώσει μεταβρογχιολιτιδικό συριγμό στην πρώτη πενταετία της ζωής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (11%), ενώ η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παύει να είναι στατιστικά σημαντική κατά τη δεύτερη πενταετία της ζωής (22% έναντι 10%). Οι ανασκοπήσεις αυτές συμπέραναν ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν ως προς το προσωπικό ή το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας.

Η προοπτική μελέτη της Tucson (ΗΠΑ), που παρακολούθησε παιδιά δείγματος γενικού πληθυσμού (και όχι μόνο βρέφη νοσηλευθέντα με οξεία βρογχιολίτιδα) από τη γέννησή τους μέχρι τα 13 χρόνια ζωής, επιβεβαίωσε ότι η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από RSV στα 3 πρώτα χρόνια ζωής

σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα συριγμού μέχρι την ηλικία των 11, αλλά όχι και των 13 ετών.¹⁴⁴ Και στη μελέτη αυτή δε βρέθηκε συσχέτιση με την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα άλλης, μεγαλύτερης μελέτης γενικού πληθυσμού από το Bristol του Ηνωμένου Βασιλείου.¹⁴⁵

Ωστόσο, σε καλά σχεδιασμένη μικρή προοπτική μελέτη με ομάδα ελέγχου στη Σουηδία βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ σοβαρής οξείας βρογχιολίτιδας από RSV και άσθματος (ή υποτροπιάζοντος συριγμού), αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα μέχρι την ηλικία των 19 ετών.¹⁴⁶ Έχει υποστηριχθεί ότι ο αρχικός φαινότυπος της νόσου (συριγμός έναντι εισπνευστικών τριζόντων), δηλαδή ο τύπος της απάντησης του βρέφους στην ίωση και όχι το είδος του λοιμώδους παράγοντα, αποτελεί το καθοριστικό προγνωστικό χαρακτηριστικό για την εκδήλωση μεταβρογχιολιπιδικού συριγμού.^{147,148} Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με τα περισσότερα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, ενώ ίσως εξηγεί και τα «ασυνήθιστα» ευρήματα της Σουηδικής μελέτης, όπου η ύπαρξη συριγμού (και όχι τριζόντων) αποτελούσε προϋπόθεση για τη διάγνωση βρογχιολίτιδας και τη στρατολόγηση των βρεφών.¹⁴⁶

3.4.3. Νεότερες προοπτικές μελέτες

Το 1964 ξεκίνησε η πρώτη μεγάλη προοπτική μελέτη για το άσθμα στη Μελβούρνη της Αυστραλίας.¹⁴⁹⁻¹⁵³ Από έναν πληθυσμό 30.000 παιδιών έγινε τυχαία στρατολόγηση 401 συνολικά παιδιών, ηλικίας 7 ετών, σε 4 παρόμοιες αριθμητικά ομάδες: (α) παιδιά που δεν είχαν εκδηλώσει ποτέ συριγμό (ομάδα ελέγχου, n=106), (β) παιδιά με ήπια (<5 επεισόδια) «ασθματική βρογχίτιδα» (wheezy bronchitis, n=107), (γ) παιδιά με μέτρια «ασθματική βρογχίτιδα» (>5 επεισόδια, n=75) και (δ) παιδιά με διαγνωσμένο άσθμα (επεισόδια που δε συνδεόταν με ίωση του αναπνευστικού, n=113). Όταν τα παιδιά επανεκτιμήθηκαν μετά από 3 χρόνια, στην ηλικία των 10 ετών, διαπιστώθηκε ότι εκείνα με σοβαρό άσθμα ήταν πολύ λίγα. Έτσι, με την πρόθεση να διερευνηθεί και η φυσική πορεία του σοβαρού άσθματος, προστέθηκαν στην κοόρτη των παιδιών, ως πέμπτη ομάδα, 83 παιδιά με έναρξη των ασθματικών συμπτωμάτων πριν από την ηλικία των 3 ετών και επιμονή τους μέχρι τα 10 έτη και κλινικά χαρακτηριστικά σοβαρού άσθματος (βαρελοειδής θώρακας, ελαττωμένος FEV₁ ως προς τη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC – σε τιμές FVC ≤50%, δηλαδή τιμή FEV₁/FVC που εκφράζει σπироμετρικά σοβαρή αποφρακτική αναπνευστική νόσο). Μειονεκτήματα της

μελέτης ήταν η αναδρομική εκτίμηση των συμπτωμάτων των πρώτων χρόνων της ζωής και ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, πρωτίστως της ομάδας ελέγχου, που είχε σαν συνέπεια να μην μπορεί να συναχθεί κάποιο συμπέρασμα για την εκδήλωση του άσθματος μετά την ηλικία των 7 ετών.^{152,153} Τα παιδιά της μελέτης επανεκτιμήθηκαν σε ηλικία 35 ετών, οπότε κατηγοριοποιήθηκαν ως ενήλικοι σε 5 κατηγορίες άσθματος: (α) απουσία πρόσφατου (current) άσθματος (απουσία συριγμού κατά την τελευταία τριετία), (β) σποραδικό (infrequent) άσθμα (παρουσία συριγμού κατά την τελευταία τριετία αλλά όχι κατά τους τελευταίους 3 μήνες), (γ) συχνό (frequent) άσθμα (επεισόδια συριγμού λιγότερο συχνά από ένα εβδομαδιαίως), (δ) επίμονο (persistent) άσθμα (επεισόδια συριγμού περισσότερο συχνά από ένα εβδομαδιαίως). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το 77% των παιδιών που ανήκαν στην ομάδα της ήπιας «ασθματικής βρογχίτιδας» ήταν ασυμπτωματικοί ενήλικοι, ενώ μόνο το 23% εκδήλωνε συχνό ή επίμονο άσθμα. Από την άλλη πλευρά, 50% των παιδιών με διαγνωσμένο άσθμα κατά την παιδική ηλικία εμφάνιζε συχνό ή επίμονο άσθμα στην ηλικία των 35 ετών. Τέλος, ποσοστό μέχρι 75% των παιδιών με σοβαρό άσθμα στην ηλικία των 10 ετών είχε συχνό ή επίμονο άσθμα στα 35 χρόνια ζωής.^{152,153} Επομένως, από την προοπτική αυτή μελέτη συνάγεται ότι όσο σοβαρότερο είναι το άσθμα στα πρώτα χρόνια της ζωής, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να εκδηλώνονται συμπτώματα και κατά την ενήλικη ζωή. Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι η βαρύτητα της νόσου στην παιδική ηλικία «παρακολουθεί» (tracks) τον ασθενή στην ενήλικη ζωή. Επίσης, τα σπιρομετρικά ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την ύπαρξη, εκτός της κλινικής, και λειτουργικής «παρακολούθησης» (tracking) της πορείας του άσθματος, καθώς η χαμηλή πνευμονική λειτουργία κατά την παιδική ηλικία δεν παρουσίασε βελτίωση (ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής) κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Πράγματι, τα παιδιά με ήπιο άσθμα παρουσίαζαν φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία ως ενήλικοι, ενώ εκείνα με ήπια ή μέτρια «ασθματική βρογχίτιδα» είχαν απόλυτα φυσιολογική πνευμονική λειτουργία στην ηλικία των 35 ετών.^{152,153} Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η πνευμονική λειτουργία των παιδιών έχει καθορισθεί πριν από την ηλικία των 7-10 ετών, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει περαιτέρω απώλεια (ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής) με την πρόοδο της ηλικίας. Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει την απάντηση στο ερώτημα εάν η χαμηλή πνευμονική λειτουργία στα 7-10 έτη ζωής καθορίζεται συγγενώς ή εάν η απώλειά της είναι επίκτητη και προκύπτει στα πρώτα 7-10, πιθανόν κρίσιμα, χρόνια της ζωής. Στο ερώτημα αυτό δόθηκε απάντηση από

δύο άλλες προοπτικές μελέτες, εκείνη της Tucson (Αριζόνα, ΗΠΑ) και εκείνη του Perth (Αυστραλία).

Στη μακροχρόνια προοπτική μελέτη της Tucson, που ξεκίνησε το 1980, προσεγγίσθηκαν 1596 οικογένειες που πληρούσαν τα κριτήρια για στρατολόγηση και τελικά περιλήφθηκαν 1246 νεογέννητα με τις οικογένειές τους που ήταν αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού. Η μελέτη σχεδιάσθηκε για να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ μιας μακράς σειράς παραγόντων κινδύνου, των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού κατά τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής και της εκδήλωσης χρόνιας αναπνευστικής νόσου αργότερα μέχρι και την ενήλικη ζωή.¹⁵⁴ Πρόκειται για τη μελέτη που κατά πάσα πιθανότητα έχει συμβάλει περισσότερο από κάθε άλλη στην κατανόηση των παραγόντων εκείνων, που συνδέονται με τη γέννηση και την επιμονή του συριγμού (ως κλινική έκφραση της απόφραξης των αεραγωγών) καθώς και της αύξησης της πνευμονικής λειτουργίας με την πρόοδο της ηλικίας. Στα κύρια προτερήματα της μελέτης περιλαμβάνονται: (α) οι πολλές παράμετροι που μελετήθηκαν σχετικά με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (λοιμογόνοι, φυσιολογίας του αναπνευστικού και ανοσοποιητικού συστήματος, γενετικοί, οικογενείς, ψυχολογικοί, ανοσολογικοί, αλλεργικοί, περιβαλλοντικοί), (β) η στρατολόγηση μεγάλου αριθμού παιδιών (και των οικογενειών τους), (γ) η στρατολόγηση γενικού δείγματος πληθυσμού και η αποφυγή της εκλεκτικής μελέτης μόνο βρεφών και παιδιών που χρειάστηκε να νοσηλευθούν στο Νοσοκομείο, (δ) τα αναλυτικά δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά την περίοδο των πρώτων λίγων μηνών της ζωής, πριν από την πρώτη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος των βρεφών, καθώς και η εκτίμηση ανοσολογικών και αλλεργικών δεδομένων κατά την περίοδο αυτή, (ε) η εκτενής βακτηριολογική, ιολογική και ορολογική διερεύνηση των οξέων επεισοδίων λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού και (στ) η μακροχρόνια παρακολούθηση των νεογέννητων που συνεχίστηκε με εξαιρετική επιτυχία κατά την προσχολική, τη σχολική, την εφηβική και την ενήλικη ζωή (τα τελευταία δημοσιευμένα δεδομένα για την πνευμονική λειτουργία αφορούν σε νεαρούς ενήλικους 22 ετών).¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Έτσι, ο σχεδιασμός της μελέτης κατέστησε δυνατή την παρακολούθηση της φυσικής πορείας και των συνεπειών των οξέων αναπνευστικών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, καθώς και της σχέσης τους –μόνων ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου– με την εκδήλωση χρόνιας πνευμονικής νόσου και ιδιαίτερα άσθματος σε μεγαλύτερη ηλικία. Δεν είναι του παρόντος να απαριθμηθεί το σύνολο ή έστω τα κυριότερα ευρήματα της μεγάλης αυτής και παραγωγικότητας

προοπτικής μελέτης. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη αυτή πρότεινε τεκμηριωμένους επιδημιολογικούς φαινότυπους συριγμού, οι οποίοι, εν πολλοίς, ισχύουν μέχρι σήμερα και επιβεβαίωσε με τον πλέον πειστικό τρόπο ότι τα γεγονότα που επηρεάζουν τον πνεύμονα κατά τα πρώτα 6 χρόνια της ζωής παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μετέπειτα εξέλιξη της πνευμονικής λειτουργίας. Οι φαινότυποι της μελέτης της Tucson περιγράφονται αναλυτικά στην επόμενη ενότητα.

Η προοπτική μελέτη του Perth της Αυστραλίας προσέγγισε, με παρόμοιο με εκείνον της Tucson σχεδιασμό, τη διερεύνηση της φυσικής πορείας της χρόνιας αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων και ειδικότερα του άσθματος. Η επίσης προσεκτικά σχεδιασμένη αυτή μελέτη –με μικρότερο όμως αριθμό παιδιών, λιγότερο αναλυτική και πολύ πιο βραχυχρόνια παρακολούθηση– κατέληξε σε ανάλογα με εκείνη της Tucson –αν και όχι πανομοιότυπα– αποτελέσματα.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Σημειώνεται ότι στη μελέτη του Perth εκτιμήθηκε επιπλέον η βρογχική υπεραπαντητικότητα και βρέθηκε ότι η ανίχνευσή της τον πρώτο μήνα της ζωής αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ύπαρξη ελαττωμένου FEV₁, ελαττωμένης FVC, συμπτωμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό και διαγνωσμένου άσθματος στην ηλικία των 6 ετών.¹⁶¹ Επίσης, η χαμηλή πνευμονική λειτουργία κατά τον πρώτο μήνα της ζωής και η ύπαρξη βρογχικής υπεραπαντητικότητας στην ηλικία των 11 ετών παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με τον επίμονο συριγμό, δηλαδή το συριγμό που εκδηλώθηκε στην ηλικία των 4-6 και των 11 ετών. Ακόμη, βρέθηκε ότι η τελευταία αυτή συσχέτιση δεν εξαρτάται από την ύπαρξη ατοπίας και βρογχικής υπεραπαντητικότητας κατά την παιδική ηλικία.¹⁶² Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς εγείρουν την υπόθεση ότι ο επίμονος συριγμός είναι το αποτέλεσμα μιας συγγενώς παθολογικής πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με τη μετέπειτα εμφάνιση ατοπίας.

Μια άλλη πολύ ενδιαφέρουσα μακροχρόνια προοπτική μελέτη είναι εκείνη του Dunedin της Νέας Ζηλανδίας,⁶³ η οποία ξεκίνησε το 1972 και περιέγραψε την έκβαση του άσθματος σε σειρά (κοόρτη) γενικού πληθυσμού 613 παιδιών μέχρι την ηλικία των 26 ετών. Στη μελέτη αυτή τα παιδιά προσεγγίσθηκαν σε ηλικία 9 ετών, επομένως τα στοιχεία για το προηγούμενο ιστορικό τους ήταν αναδρομικά, όμως στα 17 χρόνια της παρακολούθησής τους ελέγχθηκαν προσεκτικά σε 7 ηλικίες (9, 11, 13, 15, 18, 21 και 26 έτη ζωής). Βρέθηκε ότι το 14,5% των συμμετεχόντων εκδήλωσε επίμονο συριγμό (αναφερόμενο επεισόδιο συριγμού σε κάθε επίσκεψη), ενώ το 12,4% εκδήλωσε υποτροπή μετά από προσωρινή αποδρομή των συμπτωμάτων. Οι παράγοντες

κινδύνου για επίμονο συριγμό ήταν η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα, η βρογχική υπεραπαντητικότητα, το κάπνισμα και το θήλυ φύλο, ενώ οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπιάζοντα συριγμό (δηλαδή μετά από διάστημα προσωρινής αποδρομής) ήταν η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα, η βρογχική υπεραπαντητικότητα και η πρώιμη έναρξη. Επίσης, 21% εκδήλωσε παροδικό συριγμό (παρόντα μόνο σε μία επίσκεψη), ενώ στο 15% παρατηρήθηκε αποδρομή του συριγμού (μετά από εκδήλωση σε δύο τουλάχιστον περιστάσεις). Η πνευμονική λειτουργία (λόγος FEV_1/FVC) βρέθηκε ελαττωμένη στις ομάδες με επίμονο και υποτροπιάζοντα συριγμό, ιδιαίτερα στους άρρενες.

Στην επίσης ενδιαφέρουσα προοπτική Ολλανδική μελέτη των Gerritsen και συν.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ στρατολογήθηκαν, κατά το διάστημα 1966-1969, 119 παιδιά με αλλεργικό άσθμα ηλικίας 5-14 ετών τα οποία παρακολουθήθηκαν σε δύο ακόμη επισκέψεις μέχρι την ηλικία των 32-42 ετών. Δείχθηκε ότι η χαμηλή πνευμονική λειτουργία και η ύπαρξη βρογχικής υπεραπαντητικότητας κατά την παιδική ηλικία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ύπαρξη μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας (FEV_1) στην ηλικία των 22-32 ετών (δεύτερη επίσκεψη), ενώ παρατηρήθηκε επιβράδυνση της έκπτωσης του FEV_1 στους ασθματικούς ασθενείς που σταμάτησαν το κάπνισμα, καθώς και σε εκείνους που συνέχισαν να χρησιμοποιούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία της νόσου τους.¹⁶⁴ Επίσης βρέθηκε ότι, επί αλλεργικού άσθματος, η ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία κατά την παιδική ηλικία καθώς και η περιορισμένη βελτίωση του FEV_1 συσχετίζονται προϊόντος του χρόνου με σοβαρότερη βρογχική υπεραπαντητικότητα κατά την ενήλικη ζωή.¹⁶⁵ Επίσης, τόσο η κλινική αποδρομή, όσο και η πλήρης, δηλαδή ο συνδυασμός κλινικής και εργαστηριακής (FEV_1 , βρογχική υπεραπαντητικότητα) αποδρομής κατά την ενήλικη ζωή, συσχετίζονταν με καλύτερη πνευμονική λειτουργία στην παιδική ηλικία και με μεγαλύτερη βελτίωση του FEV_1 αργότερα.¹⁶⁶ Επομένως, και στη μελέτη αυτή επιβεβαιώνεται, για μια ακόμη φορά, η ύπαρξη λειτουργικής «παρακολούθησης» (tracking) της πορείας του άσθματος.

Τέλος, σε μελέτη στη Βοστώνη των ΗΠΑ (East Boston Study) διερευνήθηκε η επίδραση του καπνίσματος της εγκύου στην πνευμονική λειτουργία των βρεφών.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Βρέθηκε ότι το κάπνισμα της εγκύου συσχετίζεται με σημαντική αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών των μικρότερων και μεγαλύτερων βρεφών και με επιβράδυνση της φυσιολογικής αύξησης της διατασιμότητας και της φυσιολογικής μείωσης των αντιστάσεων με την πρόοδο της ηλικίας, ιδίως των θηλέων. Αντίθετα, δε βρέθηκε κάποια επίδραση του

καπνίσματος της μητέρας μετά τη γέννηση στην πνευμονική λειτουργία των βρεφών.

Συχνά το άσθμα που εκδηλώνεται σε πρώιμη ηλικία σχετίζεται με την ατοπία, δηλαδή μια γενετική προδιάθεση που οδηγεί σε ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα.¹⁷¹ Επομένως, η αλλεργική ευαισθητοποίηση μπορεί να παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εκδήλωση άσθματος κατά τη σχολική ηλικία. Σε παλαιότερη Αυστραλιανή μελέτη παιδιών που στρατολογήθηκαν σε ηλικία 8-10 ετών και παρακολουθήθηκαν προοπτικά, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αλλεργικής ευαισθητοποίησης και ασθματικών συμπτωμάτων.¹⁷² Ο πληθυσμός της μελέτης κατατάχθηκε σε 3 ομάδες παιδιών που παρακολουθήθηκαν ανά διετία για 6 χρόνια: (α) εκείνα που είχαν ήδη ευαισθητοποιηθεί κατά τη στρατολόγησή τους στη μελέτη, (β) εκείνα που ευαισθητοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους και (γ) εκείνα που δεν ευαισθητοποιήθηκαν. Ο επιπολασμός των επίμονων συμπτωμάτων (συριγμός, συριγμός μετά από άσκηση, νυκτερινός βήχας) δε διέφερε μεταξύ των δύο τελευταίων ομάδων (11% και 12% αντίστοιχα). Ωστόσο, ο επιπολασμός των παιδιών με επίμονα συμπτώματα άσθματος, που ανήκαν στην ομάδα που ήταν ήδη ευαισθητοποιημένη στην αρχή της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (40%). Επίσης, στην ανάλυση της Tucson δείχθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ολικής IgE κατά τη γέννηση (στον ομφάλιο λώρο) αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αργότερα αλλεργικής νόσου, π.χ. ατοπικής δερματίτιδας.¹⁷³ Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για τον επίμονο συριγμό και επομένως η υψηλή IgE στον ομφάλιο λώρο δεν αποτελεί χρήσιμο δείκτη εκείνων των ανοσιακών χαρακτηριστικών του εμβρύου που προδιαθέτουν στη μετέπειτα εκδήλωση άσθματος.¹⁵⁵ Από την άλλη μεριά, η ατοπική δερματίτιδα της βρεφικής ηλικίας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επίμονου συριγμού.^{155,174} Τέλος, τα βρέφη με επίμονο συριγμό χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα IgE του ορού στους 9 μήνες της ζωής, γεγονός που επιτρέπει την υπόθεση ότι σε αυτήν την ηλικία το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους αποκτά τα χαρακτηριστικά μεγαλύτερου ασθματικού παιδιού. Πάντως, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά που τελικά θα εκδηλώσουν άσθμα έχουν υψηλότερη πιθανότητα να έχουν ευαισθητοποιηθεί σε τροφικά αλλεργιογόνα σε πρώιμη ηλικία σε σχέση με τα μη ασθματικά παιδιά.¹⁴⁶ Φαίνεται πως το πρότυπο της ευαισθητοποίησης που χαρακτηρίζει την «ατοπική πορεία» περιλαμβάνει διαφορετικά αλλεργιογόνα στις διάφορες ηλικίες και ότι κατά τη βρεφική ηλικία το σημαντικότερο ρόλο παίζουν τα τροφικά (και ίσως κάποια ιικά) αλλεργιογόνα, ενώ αργότερα η σκυτάλη περνάει

στα αεροαλλεργιογόνα.¹⁷⁵ Το είδος αυτών των τελευταίων καθορίζεται από το εκάστοτε περιβάλλον,¹⁷⁶ π.χ. ακάρεα της οικιακής σκόνης στις παράκτιες περιοχές,¹⁷⁷ κατσαρίδες στις φτωχές αστικές περιοχές των ΗΠΑ,¹⁷⁸ ελιά στην Ισπανία¹⁷⁶ και μύκητες στην έρημο (π.χ. Tucson).¹⁷⁹

Πρέπει, επιπλέον, να τονισθεί ότι σε σειρά άλλων, πέραν εκείνης της Tucson, προσεκτικά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών έχει διερευνηθεί η φυσική πορεία της ευαισθητοποίησης στα διάφορα αλλεργιογόνα κατά τα πρώτα, κρίσιμα όπως προκύπτει, χρόνια της ζωής καθώς και η κλινική σημασία της για τη μετέπειτα «ατοπική πορεία».¹⁸⁰⁻¹⁸⁴ Τα πολλά και ενδιαφέροντα ευρήματα των μελετών αυτών δεν περιλαμβάνονται στους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης, έχουν όμως συνοψισθεί αλλού.^{182,185,186}

3.4.4. Φαινότυποι συριγμού

3.4.4.1. Επιδημιολογικά καθορισμένοι φαινότυποι

Οι γενικά αποδεκτοί σήμερα επιδημιολογικοί φαινότυποι του συριγμού που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι εκείνοι που προτάθηκαν αρχικά από τη μελέτη της Tucson. Οι κύριες επιδημιολογικές παράμετροι που έχουν ελεγχθεί για τον καθορισμό τους είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η επιμονή του συριγμού με την πρόοδο της ηλικίας, η συνοδός ύπαρξη ατοπίας, η αναπνευστική λειτουργία και η βρογχική απαντητικότητα.

Ο *συριγμός στους πρώτους μήνες της ζωής* έχει μελετηθεί λιγότερο και ο κυριότερος ίσως λόγος είναι η δυσκολία αναγνώρισής του από τους γονείς, οι οποίοι μπορεί να αναφέρουν λανθασμένα ως συριγμό άλλους ήχους, με συνέπεια τη συχνή υπερεκτίμηση του προβλήματος. Άλλωστε πολλά βρέφη που παρουσιάζουν θορυβώδη αναπνοή/συριγμό στην ηλικία αυτή, είναι ελεύθερα συμπτωμάτων από το δεύτερο χρόνο ζωής. Η παθοφυσιολογία του συριγμού στη βρεφική ηλικία δεν είναι ξεκάθαρη, ωστόσο φαίνεται ότι πρόκειται για ουδετεροφιλική και όχι ηωσινοφιλική φλεγμονή. Ο *μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός* έχει παρουσιασθεί στην ενότητα 3.4.2. Τα ανατομικά αίτια (μαλάκυνση του τοιχώματος της τραχείας και/ή των βρόγχων, άλλες συγγενείς διαμαρτίες) ή η εισρόφηση είναι πιθανότερα σε αυτήν την ηλικία σε σύγκριση με την προσχολική.³⁵

Στην *προσχολική ηλικία (1-6 ετών)* ο καθορισμός των μέχρι σήμερα περισσότερο αποδεκτών επιδημιολογικών φαινότυπων βασίσθηκε στην προοπτική μελέτη της Tucson.^{154,155} Οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν στη μελέτη παιδιά που γεννήθηκαν σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο και τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας παρακολούθησής τους έχουν γίνει γνωστά μέχρι τη νεαρή

ενήλικο ζωή.^{156,157} Η μέθοδος της μελέτης έχει περιγραφεί περιληπτικά στην ενότητα 3.4.3. Η ατοπία των παιδιών της μελέτης ελέγχθηκε με τη μέτρηση της ολικής IgE στο αίμα του ομφαλίου λώρου, καθώς και στην ηλικία των 9 μηνών και των 6 ετών. Στην ηλικία των 6 ετών τα παιδιά υποβλήθηκαν σε δερματικές δοκιμασίες νυγμού στα πλαίσια αναζήτησης ευαισθητοποίησης σε κοινά αεροαλλεργιογόνα. Επίσης, ελέγχθηκε η αναπνευστική λειτουργία κατά τους πρώτους μήνες της ζωής και στα 6 χρόνια. Βασικά κριτήρια για την κατηγοριοποίηση σε διαφορετικές ομάδες αποτέλεσαν η ηλικία έναρξης του συριγμού και η επιμονή των συμπτωμάτων. Μετά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της Tucson προέκυψαν οι 3 κλασσικοί, πλέον, φαινότυποι συριγμού των παιδιών προσχολικής ηλικίας: (α) ο πρώιμος παροδικός, (β) ο επίμονος και (γ) ο όψιμος συριγμός. Αξίζει να τονισθεί ότι τα δεδομένα της μελέτης της Tucson ενισχύθηκαν, με κάποιες διαφοροποιήσεις, από τη μελέτη του Bristol στο Ηνωμένο Βασίλειο ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents And Children),¹⁸⁷ η οποία διεύρυνε τον αριθμό των 3 προαναφερθέντων φαινότυπων σε έξι. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή πρότεινε τους εξής φαινότυπους: τον πρώιμο παροδικό συριγμό, τον πρώιμο παρατεταμένο συριγμό, τον ενδιάμεσης έναρξης συριγμό, τον όψιμης έναρξης συριγμό, τον επίμονο συριγμό και τέλος τον φαινότυπο με απουσία ή σπάνια εμφάνιση συριγμού. Θεωρείται ότι οι επιπλέον φαινότυποι που περιγράφονται στη μελέτη ALSPAC αποτελούν υποφαινότυπους εκείνων της μελέτης της Tucson.

Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία πως το «άσθμα» αποτελεί σύνολο ετερογενών διαταραχών που αποκαλούνται φαινότυποι. Παρά τις προσπάθειες διάκρισής τους με βάση διάφορα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, ο μέχρι τώρα καθορισμός τους έχει επιχειρηθεί με μεθόδους που έχουν λάβει υπ' όψιν λίγες μόνο διαστάσεις της νόσου. Νεότερες μελέτες, χρησιμοποιώντας καινούργια στατιστικά εργαλεία, προσπάθησαν να υπερβούν αυτό το πρόβλημα. Έτσι, πρόσφατη σχετικά μελέτη διερεύνησε τους φαινότυπους του συριγμού και του βήχα κατά την παιδική ηλικία σε 319 παιδιά με συριγμό ή βήχα (που προέκυψαν από κοόρτη 1650 νηπίων) προσαρμόζοντας το στατιστικό υπόδειγμα σε δεδομένα που αντιπροσώπευαν πολλαπλές διαστάσεις της νόσου.¹⁸⁸ Ο εντοπισμός των φαινότυπων έγινε με ανάλυση λανθανουσών (κρυφών) κατηγορικών μεταβλητών (latent class analysis) χρησιμοποιώντας διάφορες κλινικές παραμέτρους, όπως συμπτώματα, δερματικές δοκιμασίες νυγμού, πνευμονική λειτουργία και βρογχική απαντητικότητα. Το στατιστικό αυτό πρότυπο διέκρινε 3 φαινότυπους

συριγμού και δύο φαινότυπους βήχα. Το πρότυπο της εκδήλωσης του συριγμού και του βήχα, καθώς και η χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων στο σχολείο ήταν ευκρινώς διακριτό για κάθε έναν από τους 5 φαινότυπους. Επίσης, οι φαινότυποι του συριγμού παρουσίαζαν παρόμοια χαρακτηριστικά με τους κλασικούς φαινότυπους, ενώ εξηγούσαν και μέρος των παρατηρούμενων, σε αυτούς τους τελευταίους, ανακολουθιών αναδεικνύοντας τη χρησιμότητα της πολυδιάστατης προσέγγισης στη διευκρίνιση των φαινότυπων. Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής αποδείχθηκε εξίσου χρήσιμη και στη διάκριση φαινότυπων στο άσθμα των ενηλίκων,¹⁸⁹ ενώ πολύ πρόσφατη μελέτη σε παιδιά, όπου χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος, ανέδειξε δύο επιπλέον πρωτότυπους φαινότυπους σοβαρού παιδικού άσθματος.¹⁹⁰

Πρώιμος παροδικός συριγμός

Οι ασθενείς με πρώιμο παροδικό συριγμό εμφανίζουν συμπτώματα στα 3 πρώτα χρόνια της ζωής και, σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης της Tucson, όχι αργότερα. Τα παιδιά αυτά έχουν επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία λίγο μετά τη γέννηση και, πάντως, πριν από το πρώτο επεισόδιο συριγμού. Η πρώιμη έκπτωση στην αναπνευστική λειτουργία των παιδιών αυτών οφείλεται πιθανότατα σε αίτια που έχουν δράσει στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα προγεννητικά.¹⁵⁵ Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα της εγκύου αποτελεί ένα σημαντικό τέτοιο αίτιο, καθώς επηρεάζει αρνητικά την πνευμονική λειτουργία των βρεφών λόγω μείωσης της διαμέτρου των αεραγωγών.^{167-170,191} Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό γενετικά προδιατεθειμένων μητέρων ή εμβρύων με ανεπαρκείς μηχανισμούς προστασίας έναντι των δυσμενών συνεπειών του καπνού έχει σοβαρές επιπτώσεις. Η γενετική προδιάθεση συνίσταται στην ύπαρξη αδρανών πολυμορφισμών του προστατευτικού για τον πνεύμονα συστήματος γλουταθειόνης (GSTM) στη μητέρα ή το έμβρυο. Τα βρέφη δηλαδή που φέρουν τους αδρανείς πολυμορφισμούς και έχουν εκτεθεί ως έμβρυα σε καπνό τσιγάρου έχουν επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία λίγο μετά τη γέννηση.¹⁹² Τα ευρήματα αυτά αποτελούν παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο γονίδια και περιβαλλοντικές επιδράσεις δρουν συνεργικά στην εγκατάσταση ασθματικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, η ενδομήτρια έκθεση σε καπνό τσιγάρου έχει και επιγενετικές επιδράσεις, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στον εγγονό (ή εγγονή) που γεννήθηκε από μητέρα που υπέστη τη βλαπτική έκθεση ως έμβρυο, ακόμη και αν η μητέρα δεν έχει καπνίσει ποτέ.¹⁹³

Η ατοπία της μητέρας συσχετίζεται επίσης –χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός– με επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία κατά τη γέννηση. Η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, η λήψη αντιβιοτικής αγωγής από την έγκυο στα πλαίσια λοίμωξης αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης συριγμού. Κοινός παρονομαστής σε όλες αυτές τις περιπτώσεις είναι η αύξηση του stress του εμβρύου κατά την κύηση και/ή περιγεννητικά, που πιθανόν να συσχετίζεται με τη μετέπειτα εμφάνιση ασθματικών συμπτωμάτων.¹⁹⁴

Οι ασθενείς που ανήκουν στο φαινότυπο του πρώιμου συριγμού παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 3 ετών και δεν έχουν αυξημένη πιθανότητα ατοπίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το οικογενειακό ιστορικό είναι αρνητικό για ατοπική νόσο. Σύνηθες εκλυτικό αίτιο των ασθματικών συμπτωμάτων αποτελούν οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού,^{155-157,187} ενώ η φλεγμονή των αεραγωγών είναι ουδετεροφιλική.^{195,196} Η πνευμονική λειτουργία, παρότι βελτιώνεται ως ένα βαθμό με την αύξηση της ηλικίας, υπολείπεται της φυσιολογικής και συνεχίζει να αναπτύσσεται (ως ποσοστό της προβλεπόμενης) παράλληλα αλλά με χαμηλότερες τιμές της φυσιολογικής (tracking of lung function), ενώ η βρογχική υπεραπανθητικότητα δεν είναι αυξημένη (ή υπάρχει ήπια αύξηση).^{156,157,187}

Ο *πρώιμος παρατεινόμενος (μέχρι την ηλικία των 5-6 ετών) συριγμός* που περιγράφεται στη μελέτη ALSPAC (αλλά όχι σε εκείνη της Tucson) παρουσιάζει τα ίδια χαρακτηριστικά με τον πρώιμο παροδικό συριγμό.¹⁸⁷ Πιθανόν οι δύο φαινότυποι αποτελούν εκδοχές ενός ευρύτερου φαινότυπου που παρουσιάζουν διαφορετική βαρύτητα.^{156,157,187}

Επίμονος συριγμός

Ο επίμονος συριγμός, που χαρακτηρίζεται από πρώιμη έναρξη (ήδη από την πρώτη τριετία της ζωής) και παραμονή των συμπτωμάτων μετά τα 6 χρόνια, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ατοπία. Τα παιδιά παρουσιάζουν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων και προοδευτική έκπτωσή της, έτσι ώστε στην ηλικία των 6 ετών αυτή να υπολείπεται σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.^{155-157,187} Η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στα ατοπικά παιδιά με αυξημένη έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα, στα οποία αυτά έχουν ήδη ευαισθητοποιηθεί.¹⁸⁴ Το χαμηλότερο επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας των παιδιών αυτών σε ηλικία 7-10 ετών παραμένει, συγκριτικά με τα φυσιολογικά παιδιά, εξίσου χαμηλό κατά την ενήλικη ζωή (tracking), υπό την προϋπόθεση

ότι ο αεραγωγός τους δε θα υποστεί κάποια πρόσθετη προσβολή (π.χ. λόγω καπνίσματος). Επομένως, το φαινόμενο της παράλληλης αλλά υπολειπόμενης πορείας της πνευμονικής λειτουργίας μετά την ηλικία των 5-6 ετών –όπως τουλάχιστον τεκμηριώνεται από τις μελέτες, χωρίς όμως να αποκλείεται η πρωιμότερη έναρξή του λόγω έλλειψης προοπτικών δεδομένων για τις ηλικίες μεταξύ των πρώτων 3 μηνών της ζωής και των 6 ετών– φαίνεται ότι ισχύει ανεξάρτητα από το φαινότυπο του συριγμού.^{151,152,156,157} Επίσης, η βρογχική υπεραπαντητικότητα στην ομάδα αυτή ανευρίσκεται αυξημένη.^{159,162,187}

Όψιμος συριγμός

Ο όψιμος συριγμός σχετίζεται στενά με την ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα και υπάρχει υψηλή πιθανότητα να διαγνωσθεί ως άσθμα στην ενήλικη ζωή. Χαρακτηρίζεται από μικρότερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε σύγκριση με τον επίμονο συριγμό (αν και δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές από τη φυσιολογική ανάπτυξη της πνευμονικής λειτουργίας), όμως παρουσιάζει αυξημένη πιθανότητα βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Οι ασθενείς με όψιμο συριγμό έχουν συχνά θετικό οικογενειακό και ατομικό ιστορικό ατοπίας (τροφική αλλεργία, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα).^{154-157,174,187} Τόσο ο επίμονος, όσο και ο όψιμος συριγμός έχουν χαρακτηριστικά επίμονου άσθματος σύμφωνα με τον ορισμό της διεθνούς κατευθυντήριας οδηγίας για το άσθμα (GINA)^{1,2} και θεωρείται ότι προκύπτουν από την αλληλεπίδραση γονιδιώματος, προγεννητικών συμβαμάτων (επίμονος με πρώιμη έναρξη) και περιβαλλοντικών παραγόντων μετά τη γέννηση.^{175,187}

Η υιοθέτηση των φαινότυπων του συριγμού που ανέδειξαν οι μακροχρόνιες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες είχε ουσιαστική προσφορά στην κατανόηση των μηχανισμών του άσθματος και της απώτερης πρόγνωσης του συριγμού των μικρών ασθενών. Συμπερασματικά, αξίζει να τονισθεί ότι σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η βλάβη των αεραγωγών και η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας συμβαίνει στο κρίσιμο διάστημα των πρώτων 6 χρόνων της ζωής και δεν αναστρέφεται αλλά ούτε επιδεινώνεται μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Η επιμονή της στην ενήλικη ζωή είναι πιθανό να φέρει σημαντική ευθύνη για την εκδήλωση και/ή επιδείνωση σημαντικού ποσοστού της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας των ενηλίκων.^{152,153,197,198} Πάντως, παρά τη σημαντική συμβολή των επιδημιολογικών κριτηρίων στην κατανόηση της παθογένειας του συριγμού των

νηπίων, αυτά δεν επαρκούν για την αντιμετώπισή του στην κλινική πράξη, καθώς η ταυτοποίηση των φαινότυπων είναι δυνατή μόνο αναδρομικά.

Συριγμός υπέρβαρων κοριτσιών με πρώιμη ήβη

Εκτός από τους 3 κύριους φαινότυπους συριγμού, όπως αυτοί προτάθηκαν από τη μελέτη της Tucson, και τους 3 επιπλέον υποφαινότυπους που προστέθηκαν με την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης του Bristol, οι Castro-Rodriguez και συν.¹⁹⁹ διέκριναν ότι στη σειρά (κοόρτη) της Tucson τα κορίτσια (αλλά όχι τα αγόρια) που έγιναν υπέρβαρα σε ηλικία μεταξύ 6 και 11 ετών, ανεξάρτητα από τη φυσική τους δραστηριότητα και την ύπαρξη αλλεργίας, είχαν επταπλάσια πιθανότητα να εκδηλώσουν άσθμα (επίπτωση) από εκείνα που διατήρησαν φυσιολογικό βάρος. Επιπλέον τα κορίτσια αυτά εμφάνισαν μεγαλύτερη αναστρεψιμότητα του FEV₁ στη βρογχοδιαστολή και μεγαλύτερη μεταβλητότητα της μέγιστης εκπνευστικής ροής (Peak Expiratory Flow, PEF). Ωστόσο, η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών έδειξε ότι η αύξηση του άσθματος αφορούσε μόνο στα κορίτσια που ενηβώθηκαν πριν από τα 11 χρόνια της ζωής. Επομένως, φαίνεται ότι η παχυσαρκία μεταβάλλει την παραγωγή ή την περιφερική δράση των ορμονών που σχετίζονται με την εφηβεία των κοριτσιών και ότι η αυξημένη αυτή έκφραση των θηλυκών ορμονών επιδρά στην αύξηση του πνεύμονα και/ή στον έλεγχο του τόνου των λείων μυϊκών ινών κατά την εφηβεία, πυροδοτώντας έτσι τα συμπτώματα του άσθματος. Σε άλλη ανάλυση του δείγματος της Tucson δείχθηκε ότι η παχυσαρκία –όπως εξάλλου και ο συριγμός πριν από την εφηβεία, η πρώιμη έναρξη της εφηβείας, η ενεργός ρινοπαραρρινοκολπίτιδα και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα– αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα επιμονής του άσθματος και μετά την εφηβεία.²⁰⁰ Σε μια Γαλλική μελέτη, οι Varraso και συν.²⁰¹ βρήκαν μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος μεταξύ γυναικών με πρώιμη ήβη, επιβεβαιώνοντας έτσι τα ευρήματα της Tucson.²⁰² Το εύρημα αυτό ενισχύθηκε περαιτέρω από τα ευρήματα μιας Μεξικάνικης²⁰³ και μιας Ισπανικής μελέτης (όμως, σε αυτή την τελευταία, μόνο μεταξύ εκείνων που δεν είχαν συνοδό ρινοεπιπεφυκίτιδα).²⁰⁴ Επίσης, νεότερη ανασκόπηση επιβεβαιώνει ότι ούτε η αλλεργία ούτε η βρογχική υπεραπαντητικότητα παίζουν κάποιο ρόλο στη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος.²⁰⁵

3.4.4.2. Φαινότυποι συριγμού που καθορίζονται από τον εκλυτικό παράγοντα

Η αναζήτηση ενός φαινοτυπικού μοντέλου που θα βοηθούσε στην αντιμετώπιση των ασθενών προσχολικής ηλικίας στην καθημερινή κλινική πράξη οδήγησε στη διάκριση δύο φαινότυπων με βάση το πρότυπο των εκλυτικών παραγόντων. Ο πρώτος είναι ο *επεισοδιακός (ιογενής) συριγμός (episodic / viral wheeze)* που αφορά σε παιδιά με διακριτά επεισόδια συριγμού, τα οποία εκλύονται από ιώσεις του αναπνευστικού συστήματος, χωρίς συμπτώματα στα μεσοδιαστήματα. Ο επεισοδιακός συριγμός δεν ταυτίζεται με τον παροδικό συριγμό της επιδημιολογικής κατάταξης, καθώς ο τύπος αυτός του συριγμού –συριγμός κυρίως ή μόνο κατά τη διαδρομή λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος– χαρακτηρίζει συχνά και τα μεγαλύτερα παιδιά με επίμονα συμπτώματα. Αντίθετα, ο δεύτερος φαινότυπος, δηλαδή ο συριγμός από πολλαπλούς εκλυτικούς παράγοντες (*πολυπαραγοντικός συριγμός, multiple trigger wheeze*), πυροδοτείται και από άλλα ερεθίσματα χωρίς να υπάρχει ή να έχει προηγηθεί ίωση του αναπνευστικού συστήματος. Οι δύο αυτοί φαινότυποι δεν αλληλοαποκλείονται, ενώ κάποιοι ασθενείς μεταπηδούν στην πορεία από τον ένα φαινότυπο στον άλλο.²⁵

Φαίνεται ότι η κατηγοριοποίηση σε φαινότυπους των παιδιών σχολικής ηλικίας που εμφανίζουν ήπιο ή μέτριο άσθμα δεν προσφέρει ιδιαίτερα στη λήψη κλινικών αποφάσεων, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αυτής της ηλικίας ελέγχονται με χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.¹⁻⁵ Στα μεγαλύτερα παιδιά ο διαχωρισμός σε φαινότυπους φαίνεται να αποκτά κάποια σημασία στο σοβαρό άσθμα που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.²⁰⁶ Πάντως, στην κλινική πράξη, σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών εφαρμόζεται η κατάταξη του άσματος που χρησιμοποιείται και στους ενήλικους.¹⁻⁵

3.4.5. Φλεγμονή και αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling)

Η ασθματική φλεγμονή είναι χρόνια ηωσινοφιλική φλεγμονή.¹ Από την άλλη μεριά, η φλεγμονή του ιογενούς συριγμού της προσχολικής ηλικίας είναι ουδετεροφιλική^{194,195} και στις περισσότερες περιπτώσεις διαλείπουσα και πλήρως αναστρέψιμη (χαρακτηριστική εξαίρεση αποτελεί η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, π.χ. από αδενοϊό).²⁰⁷ Είναι επομένως φανερό ότι οι δύο παραπάνω διεργασίες διαφέρουν, ενώ προς το παρόν ελάχιστα είναι γνωστά για τη μεταξύ τους σχέση, καθώς και για το εάν και υπό ποιες προϋποθέσεις η

παροδική ουδετεροφιλική φλεγμονή μπορεί να μετατραπεί στη χαρακτηριστική χρόνια φλεγμονή του άσθματος. Επιπλέον, παρατηρείται ευρεία αλληλοεπικάλυψη στην κυτταρολογική εικόνα και στους μεσολαβητές των δύο αυτών φαινότυπων συριγμού, έτσι ώστε να μην είναι συνήθως δυνατή στην κλινική πράξη η ασφαλής κατηγοριοποίηση των ασθενών.²⁰⁸

Σε ότι αφορά το άσθμα, ο όρος αναδιαμόρφωση (αναδιάταξη) του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling) περιλαμβάνει μεταβολές στη δομή του, όπως: (α) πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης (που αποτελεί το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα του άσθματος και την περισσότερο μελετημένη διαταραχή στα πλαίσια του remodeling), (β) υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και των υποβλεννογονίων αδένων, (γ) αύξηση του αριθμού και της επιφάνειας των αγγείων, (δ) υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και (ε) αύξηση της ποσότητας του κολλαγόνου στο τοίχωμα του αεραγωγού.²⁰⁹

Η «κλασική» άποψη για τη σχέση φλεγμονής και remodeling θεωρεί ότι το remodeling αποτελεί όψιμη συνέπεια της χρονιότητας της ηωσινοφιλικής φλεγμονής. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι πρόκειται για παράλληλες διεργασίες ή ότι η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών αποτελεί προϋπόθεση για την εγκατάσταση και την εκδήλωση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής, τουλάχιστον στο μέτριο-σοβαρό άσθμα.

Ενδοβρογχική βιοψία

Η μελέτη της φλεγμονής και κυρίως η μελέτη της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος των αεραγωγών προϋποθέτει ενδοβρογχική βιοψία. Ωστόσο, τα βιοηθικά ζητήματα για το κατά πόσον είναι θεμιτή η επεμβατική αυτή εξέταση για ερευνητικούς και μόνο σκοπούς τίθενται με μεγαλύτερη ένταση στην περίπτωση των μικρών ασθενών από ό,τι σε εκείνη των ενηλίκων.²¹⁰ Σήμερα, η ασφάλεια της ενδοβρογχικής βιοψίας έχει αποδειχθεί και πλέον θεωρείται αποδεκτή η λήψη υλικού από παιδιά που βρογχοσκοπούνται λόγω κλινικής ένδειξης.²¹¹ Βεβαίως, επειδή δε δικαιολογούνται επανειλημμένες βρογχοσκοπήσεις κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών, δεν έχει μελετηθεί προοπτικά η φυσική πορεία του remodeling. Έτσι, το σύνολο των πληροφοριών για την παθολογοανατομία του τοιχώματος των αεραγωγών των ασθματικών παιδιών προέρχεται από συγχρονικές μελέτες προσεκτικά επιλεγμένων ομάδων ασθενών και ομάδων ελέγχου διάφορων ηλικιών.

Αναδιαμόρφωση τοιχώματος αεραγωγών σε μεγαλύτερα παιδιά

Ένα από τα πρώτα «ρήγματα» στη θεωρία ότι το remodeling είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης φλεγμονής προήλθε από μια μελέτη της ερευνητικής ομάδας του Royal Brompton Hospital²¹² σε παιδιά και εφήβους με σοβαρό άσθμα, που έδειξε παρόμοια πάχυνση της βασικής μεμβράνης στις μικρότερες ηλικίες με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθματικούς ασθενείς. Στην ίδια μελέτη δε βρέθηκε συσχέτιση του πάχους της βασικής μεμβράνης με τη διάρκεια της νόσου, με ποικίλους δείκτες φλεγμονής ή με τη χορηγούμενη δόση αντιφλεγμονώδους αγωγής με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το εύρημα των ίδιων ερευνητών ότι μεταξύ των παιδιών με σοβαρό άσθμα που αντιμετωπίζονταν με υψηλές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών, εκείνα που δεν εκδήλωσαν επίμονη απόφραξη παρουσίαζαν πάχυνση της βασικής μεμβράνης σε αντίθεση με εκείνα που παρουσίαζαν ελαττωμένο δυναμικά εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁), τα οποία είχαν φυσιολογική βασική μεμβράνη.²¹³ Το εύρημα αυτό καθιστά πιθανή την υπόθεση η πάχυνση της βασικής μεμβράνης να «σταθεροποιεί» τον αεραγωγό και επομένως να δρα προστατευτικά στην πνευμονική λειτουργία επί σοβαρού άσθματος. Έτσι, εγείρεται το ερώτημα εάν είναι δόκιμη η θεραπεία που στοχεύει σε «προφύλαξη» του remodeling.

Σε άλλες δημοσιεύσεις, οι Barbato και συν.²¹⁴⁻²¹⁶ έδειξαν ότι παιδιά με ήπιο-μέτριο άσθμα παρουσιάζουν απώλεια του αναπνευστικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, ηωσινοφιλία και αύξηση της αγγείωσης. Επιπλέον, η μελέτη των λείων μυϊκών ινών στους αεραγωγούς ασθματικών παιδιών αναδεικνύει υπερτροφία και υπερπλασία.²¹⁷ Πάντως, τα δεδομένα για το λείο μυϊκό ιστό είναι προς το παρόν εξαιρετικά περιορισμένα.

Στο σύνολό τους τα παραπάνω ευρήματα, όπως και εκείνα άλλων μελετών,²¹⁸⁻²²⁰ οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τόσο η ηωσινοφιλική φλεγμονή, όσο και πολλά χαρακτηριστικά της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος των αεραγωγών έχουν ήδη εκδηλωθεί κατά την πρώιμη σχολική ηλικία και ότι αυτά συναρτώνται με αυξημένη αναπνευστική νοσηρότητα στην προσχολική ηλικία ενώ ορισμένα τουλάχιστον χαρακτηριστικά του remodeling δεν επιδεινώνονται με το χρόνο.

Αναδιαμόρφωση τοιχώματος αεραγωγών σε βρέφη και νήπια

Τα δεδομένα που αφορούν στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών βρεφών και νηπίων με συριγμό είναι ακόμη πιο περιορισμένα. Σε δύο μελέτες από την ομάδα του Royal Brompton έχει μελετηθεί η παθολογοανατομία των

αεραγωγών αυτών των πληθυσμών. Στην πρώτη,²²¹ μελετήθηκαν 3 ομάδες συμπτωματικών βρεφών: (α) βρέφη με ελαττωμένη ειδική αγωγιμότητα (specific airway conductance – sGaw) ηλικίας 3,4-26 μηνών (διάμεσος: 12 μήνες) που ανταποκρίνονταν στη βρογχοδιαστολή, (β) βρέφη με ελαττωμένη sGaw που δεν ανταποκρίνονταν στη βρογχοδιαστολή και (γ) βρέφη που εκδήλωναν συριγμό αλλά είχαν φυσιολογική sGaw. Οι τρεις αυτές ομάδες βρεφών συγκρίθηκαν μεταξύ τους, καθώς και με τρεις επιπλέον ομάδες ελέγχου: (α) ομάδα «δύσκολου» άσθματος (επίμονου συριγμού παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών) μεγαλύτερων παιδιών (6-16 ετών), (β) μη ασθματικά παιδιά (6-16 ετών) και (γ) φυσιολογικούς ενηλίκους (21-42 ετών). Από τις 6 συνολικά ομάδες, μόνο εκείνη του «δύσκολου» άσθματος παρουσίασε πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Μεταξύ των υπολοίπων ομάδων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές και τα ευρήματα των βιοψιών τους ήταν απολύτως φυσιολογικά.

Στη δεύτερη μελέτη²²² μετρήθηκε το πάχος της βασικής μεμβράνης σε δύο ομάδες παιδιών προσχολικής ηλικίας (7-58 μηνών) που παραπέμφθηκαν για σοβαρά επεισόδια συριγμού: (α) επιβεβαιωμένο συριγμό και (β) μη επιβεβαιωμένο συριγμό. Επιπλέον, τα ευρήματα συγκρίθηκαν με δύο ομάδες ελέγχου: (α) παιδιά με εισπνευστικό σιγμό, δηλαδή χωρίς συμπτώματα ενδοθωρακικής απόφραξης (5-42 μηνών) και (β) παιδιά με «δύσκολο» άσθμα (6-16 ετών). Η ομάδα με επιβεβαιωμένο συριγμό παρουσίαζε πάχυνση της βασικής μεμβράνης σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες παιδιών προσχολικής ηλικίας (οι οποίες δε διέφεραν μεταξύ τους). Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης οφειλόταν κυρίως στα παιδιά άνω των 24 μηνών. Πάντως, ακόμη μεγαλύτερη πάχυνση παρουσίαζε η ομάδα των μεγαλύτερων παιδιών με «δύσκολο» άσθμα, ενώ τα παιδιά χωρίς ενδοθωρακική απόφραξη είχαν φυσιολογικό πάχος βασικής μεμβράνης.

Παρά τη σημαντική ηλικιακή αλληλοεπικάλυψη των βρεφών με συριγμό στις δύο αυτές μελέτες (αποτέλεσμα της σπανιότητας των περιστατικών στα οποία η βρογχοσκοπική διερεύνηση και η βιοψία είναι ηθικά αποδεκτές), η συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στα παιδιά που τελικά θα εκδηλώσουν σοβαρό επίμονο συριγμό η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών συμβαίνει μετά το πρώτο και νωρίτερα από το τρίτο έτος ζωής. Σε πρόσφατη μελέτη βρέφη με σοβαρά συμπτώματα απόφραξης, που μελετήθηκαν με δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας και ενδοβρογχική βιοψία και συνέχισαν να παρουσιάζουν συμπτώματα,

ελέγχθηκαν και πάλι με δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας (ταλαντωσιμετρία) και υπολογίσθηκαν οι ανάγκες τους σε αντιασθματική αγωγή στην ηλικία των 3 ετών.²²³ Βρέθηκε ότι η ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης και η αύξηση του αριθμού των μαστοκυττάρων στο βλεννογόνο του αεραγωγού τους σχετίζονταν με αυξημένη νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα και αύξηση της χορηγούμενης αντιασθματικής αγωγής στην ηλικία των 3 ετών.

Σημειώνεται ότι σε remodeling της δικτυωτής βασικής μεμβράνης επί άσθματος, πέραν της πάχυνσής της, αυτή δε διαφέρει ως προς τη σύστασή της σε κολλαγόνο από εκείνη φυσιολογικών βρεφών, μεγαλύτερων παιδιών ή ενηλίκων. Όμως, το διάμεσο κολλαγόνο της παρακείμενης (βαθύτερης) υποεπιθηλιακής στοιβάδας στο remodeling «ομαδοποιείται» σε λεπτότερα ινίδια και οι ταινίες του αποτελούνται από μικρότερο αριθμό τέτοιων ινιδίων.²²⁴ Επομένως, η θεμέλια ουσία τόσο του φυσιολογικού όσο και του ασθματικού αεραγωγού δομείται με διαφορετικό τρόπο από εκείνον του διάμεσου ιστού και η πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης αποτελεί εντελώς διαφορετική παθογενετική διεργασία από εκείνη της ίνωσης επί διάμεσου πνευμονικού νοσήματος.

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και της αλλεργίας έχει οδηγήσει στην εντατική έρευνα των παραγόντων κινδύνου, προκειμένου να κατανοηθούν τα αίτια του «επιδημικού κύματος» αυτών των νοσημάτων και οι υπεύθυνοι παθογενετικοί μηχανισμοί. Εξάλλου, σκοπός της επιδημιολογικής έρευνας, πέραν της αποτύπωσης της συχνότητας μιας νόσου, είναι κυρίως η αναγνώριση των παραγόντων που την καθορίζουν με απώτερο στόχο την οργάνωση παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν στην πρόληψή της. Στο σύνολό της η προηγούμενη ενότητα (ενότητα 3.), που αναφέρεται στην επιδημιολογία του άσθματος και της αλλεργίας και στους φαινότυπους της νόσου σε σχέση με την ατοπία, είναι συνυφασμένη με το ζήτημα των παραγόντων κινδύνου του άσθματος και τις παθογενετικές τους συνέπειες. Στην παρούσα ενότητα γίνεται σύντομη αναφορά των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος.

4.1. Γενετικοί παράγοντες

Το άσθμα αποτελεί ετερογενή νόσο, της οποίας η γενετική βάση, όπως αυτή προκύπτει από μελέτες σε οικογένειες και σε διδύμους, θεωρείται πλέον

αδιαμφισβήτητη.²²⁵ Οι διάφορες γενετικές μέθοδοι ταυτοποίησης των γονιδίων που προδιαθέτουν σε άσθμα έχουν εντοπίσει τις γονιδιακές περιοχές 5q, 2q, 13q, 6q και 12q ως πιθανά εμπλεκόμενες στο άσθμα και στην ατοπία.²²⁶ Μέχρι σήμερα, περίπου 200 γονίδια έχουν συσχετισθεί με το άσθμα και τα ποικίλα χαρακτηριστικά του. Όμως, αν και διαρκώς εντοπίζονται καινούργια υποψήφια γονίδια, η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων έχει αποδειχθεί προβληματική, συχνά λόγω της περιορισμένης ισχύος των περισσότερων μελετών.²²⁷ Ωστόσο, το πρόβλημα αυτό δεν εξηγεί πλήρως την αδυναμία αναπαραγωγής πολλών αποτελεσμάτων. Η προσεκτική επιλογή υποπληθυσμών με κοινούς παράγοντες κινδύνου θα βοηθήσει στην πιο αποτελεσματική εντόπιση υποψήφιων γονιδίων, που θα μπορέσουν εν συνεχεία να επιβεβαιωθούν σε γενετικές μελέτες συσχέτισης. Η νεότερη μέθοδος της συσχέτισης του συνόλου του γονιδιώματος (genome-wide association study, GWAS) που χρησιμοποιεί εκατοντάδες χιλιάδες «δείκτες», τους λεγόμενους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms, SNPs), είναι η πλέον αποτελεσματική για την ταυτοποίηση των SNPs που σχετίζονται με κάποιο φαινότυπο άσθματος.

Με τη μέθοδο GWAS εντοπίσθηκε πρόσφατα το γονίδιο *ORMDL3*, το οποίο έχει πλέον ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνο (και ειδικό) για την εκδήλωση άσθματος, πριν (αλλά όχι μετά) από την ηλικία των 7 ετών.²²⁸ Επίσης, βρέθηκε ότι γονιδιακή μετάλλαξη, όπου απουσιάζει το γονίδιο της φιλαγγρίνης (filaggrin gene, *FLG*), συσχετίζεται με την ατοπική δερματίτιδα περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη γνωστή μέχρι σήμερα γονιδιακή μετάλλαξη, καθώς επίσης και με το άσθμα, αλλά μόνο στην περίπτωση που αυτό συνοδεύεται από ατοπική δερματίτιδα. Από την άλλη μεριά, η απώλεια του γονιδίου *FLG* (null mutation) δε φαίνεται να σχετίζεται με το μη ατοπικό άσθμα ή με το ατοπικό που δε συνοδεύεται από ατοπική δερματίτιδα.²²⁹ Επομένως, τόσο στην περίπτωση του γονιδίου *ORMDL3*, όσο και σε εκείνη της απώλειας του *FLG*, η γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι είναι ειδική για το συγκεκριμένο φαινότυπο, ενώ η μεγάλη ετερογένεια των φαινότυπων αλλά και η ετερογένεια της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου, που ποικίλουν ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, προφανώς δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα στην αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών. Οι φαινοτυπικές αυτές διαφορές είναι τόσο έντονες, ώστε το παιδικό άσθμα να θεωρείται από πολλούς ειδικούς ως διαφορετικό νόσημα από εκείνο των ενηλίκων.

Η εκδήλωση του άσθματος είναι κατά πάσα πιθανότητα το αποτέλεσμα του συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικής έκθεσης σε

διάφορους παράγοντες (ζώα, ενδοτοξίνη, καπνός τσιγάρου, ιοί, βρεφονηπιακός σταθμός, ατμοσφαιρικοί ρύποι, αγροτικό περιβάλλον κ.λπ.). Μια από τις καλύτερα μελετημένες αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος είναι εκείνη του γονιδίου *CD14* και η *CD14-159 C>T* ποικιλία στον υποκινητή του γονιδίου (promoter region). Τα πρώτα αντιφατικά αποτελέσματα των διαφόρων μελετών ως προς τη σχέση του γονιδίου *CD14* με το άσθμα, μπόρεσαν να ερμηνευθούν από τη διαφορετική συμπεριφορά του αλληλίου T (προστασία ή, αντίθετα, αύξηση του κινδύνου για άσθμα), ανάλογα με το φορτίο της ενδοτοξίνης στο οποίο εκτίθεται το παιδί κατά τους πρώτους μήνες της ζωής.^{226,230-233} Εκτός από την αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον, υπάρχει και αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων γονιδίων, ενώ οι δύο αυτοί τύποι αλληλεπίδρασης μπορεί να συνυπάρχουν. Η πολυπλοκότητα των σχέσεων αυτών εξηγεί σε μεγάλο βαθμό τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των γενετικών μελετών.²²⁶ Τέλος, επιγενετικοί μηχανισμοί, δηλαδή μεταβολές στη μεταγραφή (transcription) του DNA που επάγονται από την επίδραση του περιβάλλοντος, χωρίς να μεταβληθεί το γονιδίωμα, επεξηγούν περαιτέρω την ποικιλοότητα της έκφρασης διαφόρων χαρακτηριστικών του άσθματος. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να είναι είτε το αποτέλεσμα μεθυλίωσης της κυτοσίνης στη ρυθμιστική περιοχή των γονιδίων είτε το αποτέλεσμα της πιο πολύπλοκης διεργασίας χημικής μετατροπής των ιστονών, γύρω από τις οποίες αναδιπλώνεται το DNA, με συνέπεια τη μεταβολή της στερεοδομής και επομένως της μεταγραφής του.²³¹ Οι επιγενετικές μετατροπές του DNA μπορεί να κληρονομούνται ή να είναι επίκτητες. Μάλιστα, αυτές ενοχοποιούνται για τις φαινοτυπικές διαφορές σε μονοζυγωτικούς διδύμους. Η δράση του επιγενετικού παράγοντα φαίνεται ότι καθορίζεται από τη χρονική συγκυρία και από τη «δόση» της περιβαλλοντικής έκθεσης. Στους παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές μεταβολές κατά την ενδομήτρια ζωή (ή στους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση) περιλαμβάνονται το κάπνισμα, μικροβιακοί παράγοντες, το μητρικό stress κ.ά. Η επίδραση του καπνίσματος κατά την κύηση έχει συζητηθεί στην ενότητα 3.4.4.1. (*Πρώιμος παροδικός συριγμός*).

4.2. Ηλικία και φύλο

Μέχρι την ηλικία των 13-14 ετών η επίπτωση και η βαρύτητα του άσθματος είναι μεγαλύτερες στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια.²³⁴ Αντίθετα, τα κορίτσια παρουσιάζουν αύξηση της επίπτωσης και της βαρύτητας της νόσου στην εφηβεία, ενώ νέα μεταβολή επέρχεται στις μεγαλύτερες γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση.^{234,235} Έχει βρεθεί ότι ο βαθμός συμφωνίας (concordance)

μεταξύ υψηλής IgE, θετικής δοκιμασίας νυγμού και ηωσινοφιλίας στους ασθματικούς ασθενείς, ποικίλει ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, καθιστώντας πιθανή την ύπαρξη διαφορετικών μηχανισμών άσθματος στα δύο φύλα.²³⁶ Επίσης, υπενθυμίζεται ο ιδιαίτερος φαινότυπος άσθματος στα παχύσαρκα κορίτσια με πρώιμη ήβη (βλ. ενότητα 3.4.4.1.)¹⁹⁹⁻²⁰⁴ καθώς και ο προφανής ρόλος του φύλου (έγκυος μητέρα) ως προϋπόθεση για τις ενδομήτριες επιγενετικές επιδράσεις στο έμβρυο, όπως είναι για παράδειγμα το κάπνισμα της εγκύου (ενότητα 3.4.4.1.).^{192,193}

4.3. Ατοπία

Η σχέση ατοπίας και άσθματος βρίσκεται για πολλές δεκαετίες στο επίκεντρο των προσπαθειών ερμηνείας της νόσου και η ατοπία αποτελεί τον πλέον μελετημένο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος. Αν και η ύπαρξη συσχέτισης ατοπίας και άσθματος είναι αδιαμφισβήτητη^{237,238} και η ανεύρεση ατοπίας στα πρώτα χρόνια της ζωής έχει προγνωστική αξία για τη μετέπειτα εκδήλωση άσθματος,^{238,239} η παθογενετική τους συσχέτιση δεν είναι αυτονόητη. Πράγματι, 20-40% των μη ασθματικών ατόμων παρουσιάζουν ατοπία (θετική δοκιμασία νυγμού και/ή ειδική IgE ορού σε ένα τουλάχιστον τροφικό ή εισπνεόμενο αλλεργιογόνο), ενώ αυτή (η ατοπία) εξηγεί ποσοστό μικρότερο του 50% των περιπτώσεων άσθματος.²⁴⁰ Ανάλογο είναι και το ποσοστό που η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να αποδοθεί σε ατοπία,²⁴¹ ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για το έκζεμα δε φαίνεται να υπερβαίνει το 35%.²⁴²

Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος στα παιδιά, μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 2000 η επικρατούσα άποψη ήταν ότι η αύξηση αυτή ήταν αποτέλεσμα κυρίως της αύξησης της ατοπίας, που με τη σειρά της οφειλόταν στην αυξημένη έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα. Η αυξημένη αυτή έκθεση εθεωρείτο ως μία από τις συνέπειες του Δυτικού προτύπου διαβίωσης, δηλαδή των καλά μονωμένων κλειστών χώρων των σύγχρονων αστικών κατοικιών (που συνεπάγεται υψηλή έκθεση στο φορτίο των αεροαλλεργιογόνων) και της μεγαλύτερης διάρκειας παραμονής των παιδιών στο σπίτι.²⁴³ Όμως, η προσεκτικότερη εκτίμηση των διαθέσιμων μελετών οδήγησε σε διαφορετικά συμπεράσματα. Έτσι, ο αποδοτέος κίνδυνος (το ποσοστό των περιπτώσεων άσθματος στον πληθυσμό που αποδίδεται στην ατοπία) βρέθηκε ότι κυμαινόταν στα παιδιά μεταξύ 25% και 63%, ενώ η σταθμισμένη για το μέγεθος κάθε μελέτης μέση τιμή (του συνόλου των μελετών) ήταν μόλις 38%. Οι αντίστοιχες τιμές του αποδοτέου κινδύνου για τους ενήλικους ήταν 8-55% (εύρος) και 37% (μέση τιμή).²⁴⁴ Άλλο ενδιαφέρον

ερώτημα είναι εκείνο της επίδρασης της έκθεσης σε περιβαλλοντικά αεροαλλεργιογόνα σε σχέση με την εκδήλωση άσθματος. Μία προσεκτικά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη βρεφών με θετικό ιστορικό ατοπίας ανέδειξε σημαντική δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης στο άκαρι της οικιακής σκόνης (*Der p 1*) και της ευαισθητοποίησης. Όμως, στη μελέτη αυτή δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ έκθεσης στα αεροαλλεργιογόνα και οποιασδήποτε παραμέτρου του άσθματος (ιστορικό συριγμού, αποδοτέος κίνδυνος, ενεργός συριγμός, βρογχική υπεραπαντητικότητα, λήψη αντιασθματικών φαρμάκων) σε ηλικία 11 ετών.²⁴⁵ Σε μία άλλη μελέτη αναλύθηκαν τα δεδομένα 19 μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση της έκθεσης σε αεροαλλεργιογόνα με τη συχνότητα πρώτης εκδήλωσης άσθματος (10 μελέτες) ή άσθματος και ατοπίας (9 μελέτες).²⁴⁶ Όπως και στην προηγούμενη ανάλυση, όπου διερευνήθηκε ο ρόλος της ατοπίας,²⁴⁴ έτσι και σε αυτήν, που διερεύνησε το ρόλο της έκθεσης σε αλλεργιογόνα, δε βρέθηκαν πειστικά δεδομένα που να υποστηρίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο αυτής της έκθεσης στην εκδήλωση άσθματος. Μάλιστα, αυτό ίσχυε ανεξάρτητα από την υιοθέτηση μέτρων αποφυγής των αεροαλλεργιογόνων από τις οικογένειες. Επιπλέον, αρκετές από τις μελέτες επιπολασμού του άσθματος που περιέλαβε η ανάλυση αυτή έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης και της συχνότητας του άσθματος.²⁴⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών γενικού πληθυσμού επιβεβαιώνουν το διαχωρισμό του επιπολασμού του άσθματος από την ατοπία, τόσο ως προς τις διαχρονικές τους μεταβολές (πρώην Ανατολική Γερμανία),²⁴⁷ όσο και ως προς τις γεωγραφικές τους διαφορές (Hong Kong, ηπειρωτική Κίνα, Μαλαισία).²⁴⁸ Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν επιβεβαιωθεί και από τα ευρήματα της μελέτης ISAAC (βλ. ενότητα 3.3.).

4.4. Ιογενείς λοιμώξεις

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν συχνό αίτιο συριγμού κατά τη βρεφική και τη νηπιακή ηλικία. Δεν είναι προς το παρόν απόλυτα εξακριβωμένο εάν οι ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού προάγουν την ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα και επίμονο άσθμα ή εάν δρουν προστατευτικά (βλ. παρακάτω ενότητα 5.3., «υπόθεση της υγιεινής»). Ο φαινότυπος του μεταβρογχιολιπιδικού συριγμού (βλ. ενότητα 3.4.2.) καθώς και ο φαινότυπος του πρώιμου παροδικού και του επίμονου συριγμού (βλ. ενότητα 3.4.4.1.) έχουν ήδη παρουσιασθεί και έχει γίνει αναφορά στα αντιφατικά αποτελέσματα των διαφόρων μελετών, οι περισσότερες από τις οποίες –όμως

όχι όλες– καταλήγουν ότι η βρογχιολίτιδα από RSV δεν προδιαθέτει σε αλλεργική ευαισθητοποίηση και άσθμα.^{147,148} Τονίζεται ,πάντως, ότι μια μικρή αλλά σημαντική Σουηδική μελέτη των Sigurs και συν.¹⁴⁶ καταλήγει στο αντίθετο συμπέρασμα (βλ. ενότητα 3.4.2.).

Στην προοπτική μελέτη της Tucson¹⁵⁴ διερευνήθηκε η σχέση της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού από RSV στην πρώτη τριετία της ζωής με την ύπαρξη συριγμού και ατοπίας σε 790 παιδιά (από τα 1246 που στρατολογήθηκαν στη μελέτη κατά τη γέννησή τους) που παρακολουθήθηκαν μέχρι την ηλικία των 13 ετών.¹⁴⁴ Τα ευρήματα της μη επιλεγμένης αυτής πληθυσμιακής ομάδας διαφέρουν από εκείνα της Σουηδικής μελέτης. Όπως συμβαίνει και στις περισσότερες μελέτες βρεφών με σοβαρή βρογχιολίτιδα που χρειάστηκαν νοσηλεία και παρακολουθήθηκαν προοπτικά, έτσι και στη μελέτη αυτή που αφορά σε αντιπροσωπευτικό δείγμα γενικού πληθυσμού, βρέθηκε ότι η εκδήλωση συμπτωμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό λόγω λοίμωξης από RSV συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα συχνού (OR 4,3) και μη συχνού συριγμού (OR 3,2) στην ηλικία των 6 ετών, ενώ βαίνει προοδευτικά ελαττούμενη με την πρόοδο της ηλικίας και παύει να διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού στα 13 χρόνια ζωής. Ακόμη, στην ίδια μελέτη, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ πρώιμης λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού από RSV και εκδήλωσης ατοπίας αργότερα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία στην ηλικία των 13 ετών στην ομάδα με λοίμωξη από RSV σε σύγκριση με βρέφη που δεν εκδήλωσαν παρόμοια λοίμωξη. Η ελάττωση αυτή της πνευμονικής λειτουργίας ήταν πλήρως αναστρέψιμη μετά από χορήγηση σαλβουταμόλης.

Ο σημαντικός ρόλος του ρινοϊού (rhinovirus, RV) ως αίτιο σοβαρής οξείας βρογχιολίτιδας στην εκδήλωση άσθματος σε ηλικία 6-7 ετών, εντοπίστηκε για πρώτη φορά από τους Kotaniemi-Syrjanen και συν. στη Φινλανδία.²⁴⁹ Λίγο αργότερα, η μεγάλη προοπτική μελέτη COAST (Childhood Origins of ASThma – Madison, WI)^{250,251} που διερεύνησε συστηματικά το ρόλο της βρογχιολίτιδας από RV στην εκδήλωση άσθματος σε 285 παιδιά υψηλού κινδύνου για ατοπία (τουλάχιστον ένας από τους γονείς με διαγνωσμένη αναπνευστική αλλεργία) έδειξε ότι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας άσθματος στην ηλικία των 3 και 6 ετών ήταν η λοίμωξη από RV με συριγμό στο πρώτο έτος ζωής (OR 10 και 2,8 στις δύο ηλικίες, αντίστοιχα). Επίσης, η μελέτη αυτή έδειξε, όπως και εκείνη της Tucson για τον RSV, ότι και στην περίπτωση του RV η πιθανότητα συριγμού ελαττώνεται προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας. Αξίζει να τονισθεί ότι στην ίδια μελέτη η ύπαρξη συριγμού από RV στα

3 πρώτα χρόνια της ζωής σχετιζόταν με τετραπλάσια περίπου πιθανότητα άσθματος στα 6 χρόνια, συγκριτικά με εκείνη του συριγμού από RSV, και 3,5 περίπου φορές μεγαλύτερη ως προς την ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα.²⁵¹

Τα ευρήματα της μελέτης COAST επιβεβαίωσε ανάλογη, επίσης καλά σχεδιασμένη μελέτη 263 παιδιών υψηλού κινδύνου για ατοπία στο Perth της Αυστραλίας.^{252,253} Και στη μελέτη αυτή, ο RV αναδείχθηκε ως το συχνότερο παθογόνο, το οποίο ευθύνεται για το άσθμα παιδιών ηλικίας 5 ετών (OR 4,1). Ωστόσο, η αυξημένη πιθανότητα άσθματος σε αυτή τη μελέτη αφορούσε αποκλειστικά στα παιδιά που είχαν εκδηλώσει ατοπία στα πρώτα 2 χρόνια ζωής. Παρατηρήθηκε δηλαδή συνέργεια της πρώιμης ατοπίας με την ιογενή λοίμωξη, η οποία (συνέργεια) οδήγησε αργότερα σε άσθμα («υπόθεση του διπλού πλήγματος», «double hit» hypothesis).

Τέλος, η μεγάλη αναδρομική μελέτη του Tennessee²⁵⁴ που ανέλυσε δεδομένα σχεδόν 100.000 ασθενών ανέδειξε τη στενότερη σχέση του επιπολασμού του άσθματος στην ηλικία των 5 ετών με την ηλικία των βρεφών (με προσέγγιση μίας ημέρας) κατά την κορύφωση (peak) του επιδημικού κύματος των χειμερινών αναπνευστικών ιώσεων, υποστηρίζοντας έτσι την αιτιολογική σχέση των ιώσεων αυτών με την εκδήλωση άσθματος στο τέλος της προσχολικής ηλικίας.

Ο παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί από την πρώιμη λοίμωξη στο άσθμα δεν έχει προς το παρόν διευκρινισθεί. Δεν είναι καν γνωστό κατά πόσον η ιογενής λοίμωξη αποτελεί το αίτιο των ασθματικών συμπτωμάτων ή είναι μόνο δείκτης προηγηθείσας βλάβης, πιθανότατα ενδομήτριας. Αν και τα ευρήματα ορισμένων προοπτικών μελετών (π.χ. της Tucson)¹⁵⁴ ενισχύουν τη δεύτερη άποψη, αυτή μάλλον δεν εξηγεί πλήρως τα ευρήματα. Κατά τη βρεφική ηλικία, τόσο ο πνεύμονας (έντονος πολλαπλασιασμός των κυψελίδων κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής, μεταβολές στους αεραγωγούς ώστε να «εξυπηρετηθεί» ο πολλαπλασιασμός των κυψελίδων), όσο και το ανοσοποιητικό σύστημα υφίστανται δραματικές αλλαγές, καθώς και τα δύο συστήματα ωριμάζουν με γρήγορους ρυθμούς. Επομένως, επειδή τα βρέφη είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητα σε λοιμώξεις, αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές συνέπειες όσον αφορά στην ωρίμανση του αναπνευστικού συστήματος. Εξάλλου, είναι πλέον γνωστό ότι πλείστοι μεσολαβητές και αυξητικοί παράγοντες της ιογενούς λοίμωξης εμπλέκονται τόσο στην αύξηση του πνεύμονα, όσο και στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών.²⁵⁵ Ποικίλα πειραματικά μοντέλα ζώων, η έρευνα των οποίων δεν

παύει να εξελίσσεται, έχουν χρησιμοποιηθεί στη διερεύνηση του ρόλου των διαφόρων αυξητικών παραγόντων, των κυτταροκινών και των λοιπών μεσολαβητών. Ελπίζεται ότι η πληρέστερη κατανόηση της επίδρασης των ιογενών λοιμώξεων στο αναπνευστικό σύστημα των βρεφών και των νηπίων θα συμβάλει τελικά στην εξεύρεση ορθολογικών στρατηγικών πρόληψης του συριγμού και του άσθματος της παιδικής ηλικίας.

Συμπερασματικά, οι σχέσεις μεταξύ της ατοπίας, των ιογενών λοιμώξεων στα πρώτα χρόνια της ζωής, της οξείας βρογχιολίτιδας και του άσθματος είναι εξαιρετικά πολύπλοκες. Εξάλλου, η σχέση του RSV με το άσθμα (πιθανόν μέσω βλάβης του αεραγωγού που προκαλείται από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή) φαίνεται ότι διαφέρει από εκείνη μεταξύ RV και άσθματος (ίσως μέσω αλλεργικού μηχανισμού ή τοπικής ιστικής βλάβης). Επίσης, η εγκατάσταση του άσθματος μπορεί να σχετίζεται με ανώριμη ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι των αναπνευστικών ιών, ενώ η χρονική συγκυρία της λοίμωξης («window of opportunity») φαίνεται ότι αποτελεί καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα άσθματος.

4.5. Διατροφή

Μια σημαντική περιβαλλοντική μεταβολή που επήλθε με τη διάδοση του Δυτικού προτύπου διαβίωσης είναι και η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών του πληθυσμού. Το γεγονός ότι η μεταβολή αυτή συνέπεσε χρονικά με την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος, πυροδότησε την έρευνα γύρω από το ρόλο των διαφόρων συστατικών της τροφής, αλλά και των διατροφικών προτύπων γενικότερα, στην εκδήλωση του άσθματος και της αλλεργίας. Παλαιότερη εκτενής έρευνα για τη δυσμενή επίδραση της υψηλής σε νάτριο δίαιτας δεν κατέληξε σε οριστικά αποτελέσματα.²⁵⁶ Στα θρεπτικά συστατικά που έχουν μελετηθεί εκτενώς περιλαμβάνονται διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες (βιταμίνες C, E, D και A / β-καροτίνη, φλαβονοειδή, σελήνιο, ψευδάργυρος), το μαγνήσιο και η ελάττωση του λόγου ω-3/ω-6 των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (polyunsaturated fatty acids, PUFAs).²⁵⁶⁻²⁵⁹ Τα τελευταία χρόνια προκρίνεται μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση της διατροφής με διερεύνηση σύνθετων διατροφικών προτύπων, όπως είναι η Μεσογειακή διατροφή.²⁵⁶

Η πρώτη υπόθεση που επιχείρησε να εξηγήσει την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος μέσω διατροφικών μεταβολών, διατυπώθηκε το 1994 από τους Seaton και συν.²⁶⁰ που παρατήρησαν ότι η κατανάλωση τροφής πλούσιας σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες είχε ελαττωθεί στο Ηνωμένο

Βασίλειο, στην ίδια περίοδο που παρατηρήθηκε και η αύξηση της συχνότητας του άσθματος. Ωστόσο, αν και τα αποτελέσματα πολλών μελετών είναι σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις, καθώς και μελέτες παρέμβασης με χορήγηση συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών παραγόντων, δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφών πλουσίων σε αντιοξειδωτικές ουσίες και άσθματος.²⁶¹ Είναι πιθανόν ο ευεργετικός ρόλος των αντιοξειδωτικών παραγόντων να εκφράζεται μόνο στα πλαίσια ολοκληρωμένων διαιτητικών προτύπων, τα οποία εξάλλου υπήρξαν και το έναυσμα για τη διατύπωση της αρχικής υπόθεσης από τον Seaton.

Λίγο αργότερα, το 1997, οι Black και Sharp παρουσίασαν μια σειρά δεδομένων που αντέκρουαν την υπόθεση του Seaton και πρότειναν μια διαφορετική εξήγηση, την «υπόθεση των λιπιδίων».²⁶² Σύμφωνα με αυτήν, η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος αποδίδεται στην αύξηση της κατανάλωσης PUFAs και στην ελάττωση της κατανάλωσης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων, δηλαδή μια διατροφική συνήθεια που χαρακτηρίζει τη «Δυτική διατροφή» των τελευταίων δεκαετιών και η οποία ενισχύθηκε περαιτέρω από την εκστρατεία πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Είναι πιθανόν ότι τα ω-6 PUFAs παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και στην εκδήλωση φλεγμονής. Τα λιπαρά αυτά οξέα ανευρίσκονται στη μαργαρίνη και στα φυτικά έλαια με τη μορφή του λινολεϊκού οξέως και μεταβολίζονται σε αραχιδονικό οξύ και τελικά σε προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂). Είναι δε γνωστό ότι η προσταγλανδίνη αυτή αναστέλλει την παραγωγή IFN-γ και προάγει την ασθματική φλεγμονή. Αντίθετα, τα ω-3 PUFAs φαίνεται ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Έτσι, η ελάττωση της σχέσης ω-3/ω-6 υποτίθεται ότι ευοδώνει ένα ανοσιακό περιβάλλον, το οποίο προάγει την εκδήλωση άσθματος στον πληθυσμό.²⁶³ Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών (συγχρονικές, στον ομφάλιο λώρο, παρέμβασης) που διερεύνησαν αυτήν την υπόθεση, προέκυψαν επίσης αντιφατικά.²⁶¹

Σε επίπεδο διαιτητικού προτύπου, τα ευρήματα της μελέτης ISAAC ανέδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού του άσθματος και της κατανάλωσης λαχανικών και φυτικών τροφών, όπως είναι το άμυλο και τα δημητριακά.²⁶⁴ Επίσης, δείχθηκε η επιβλαβής επίδραση της διατροφής με προτυποποιημένα γεύματα (fast foods) ως προς την εκδήλωση ασθματικών συμπτωμάτων και βρογχικής υπεραπαντητικότητας,²⁶⁵ ενώ αντίθετα, η Μεσογειακή δίαιτα φαίνεται ότι παίζει ευεργετικό ρόλο.^{256,266,267} Σε ό,τι αφορά την παχυσαρκία, η σχέση της με το άσθμα συζητείται σε επόμενη ενότητα (5.2.)

μαζί με τις κυριότερες υποθέσεις για την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος.

Είναι πιθανόν το άσθμα, όπως και άλλα χρόνια νοσήματα, να είναι το αποτέλεσμα ενδομήτριου «προγραμματισμού» και υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου, καθώς και πιθανών επιγενετικών επιδράσεων ή, έστω, προβλημάτων ανάπτυξης του πνεύμονα κατά τους πρώτους μήνες της ζωής. Στα πλαίσια αυτής της υπόθεσης έχει διερευνηθεί ο ρόλος του θηλασμού, της βιταμίνης D και της διατροφής της εγκύου.

Ως προς το θηλασμό, τα μέχρι σήμερα δεδομένα παραμένουν αντιφατικά, με ορισμένες μελέτες να υποστηρίζουν κάποια ευεργετική επίδρασή του στην πρόληψη του άσθματος, ενώ άλλες καταλήγουν στο αντίθετο αποτέλεσμα. Ο ρόλος του θηλασμού στην εκδήλωση συριγμού και άσθματος αργότερα στη ζωή έχει ανασκοπηθεί διεξοδικά από τους Τρίγκα και συν.²⁶⁸ Πάντως προς το παρόν, στους πολλούς και αναμφισβήτητους λόγους που καθιστούν πολύτιμο το θηλασμό των βρεφών, δεν περιλαμβάνεται η πρόληψη του άσθματος και αυτό αφορά τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στα βρέφη υψηλού κινδύνου.²⁶⁹

Το εύρημα ότι ο υποδοχέας της βιταμίνης D συσχετίζεται με το άσθμα προσήλκυσε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για το ρόλο της έλλειψης της βιταμίνης αυτής στην παθογένεια του άσθματος. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη D ασκεί ανοσορρυθμιστική δράση μέσω των Tregs.²⁶¹ Καθώς οι ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D μπορούν να καλυφθούν μόνο από τη συμπληρωματική χορήγησή της και από την έκθεση στο ηλιακό φως, είναι πιθανόν η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος στις Δυτικές κοινωνίες να είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της διάρκειας αυτής της έκθεσης. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι ο εμπλουτισμός της δίαιτας της εγκύου σε βιταμίνη D ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης συριγμού και άσθματος στο παιδί.^{270,271} Ωστόσο, τα ενδιαφέροντα αυτά ευρήματα χρειάζονται επιβεβαίωση από προοπτικές μελέτες παρέμβασης.

Τέλος, πέραν της πρόσληψης βιταμίνης D, η ισορροπημένη διαίτα της εγκύου μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο και στην ανάπτυξη του πνεύμονα και του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την εμβρυϊκή ζωή, καθορίζοντας και τη λειτουργία τους κατά τη μετέπειτα ζωή. Στο πλαίσιο αυτό έχει διερευνηθεί ο ρόλος της περιεκτικότητας της μητρικής δίαιτας σε βιταμίνη E, βιταμίνη C, ψευδάργυρο, σελήνιο και PUFAs στην εκδήλωση άσθματος κατά την παιδική ηλικία. Προς το παρόν πάντως, τα ευρήματα και αυτών των μελετών είναι αντιφατικά και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.²⁶¹

4.6. Ατμοσφαιρική ρύπανση

Εξωτερικό περιβάλλον

Οι περιβαλλοντικοί (εξωτερικοί) ατμοσφαιρικοί ρύποι περιλαμβάνουν αέρια όπως το διοξείδιο του αζώτου (NO_2), το διοξείδιο του θείου (SO_2), το όζον (O_3), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), καθώς και σωματιδιακούς ρύπους (particulate matter, PM ή diesel exhaust particles, DEP) που προέρχονται από την καύση της βενζίνης / πετρελαίου των αυτοκινήτων και τη βιομηχανία. Επίσης, στους εξωτερικούς ατμοσφαιρικούς ρύπους περιλαμβάνονται οι πτητικές / ημιπτητικές οργανικές ενώσεις (volatile / semivolatile organic compounds), ενώ ορισμένοι συγγραφείς κατατάσσουν στους εξωτερικούς ρύπους και τα αεροαλλεργιογόνα. Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι αποτελούν αποδεδειγμένο εκλυτικό παράγοντα ασθματικού παροξυσμού,^{272,273} ενώ η πρόσφατη έρευνα τούς έχει ενοχοποιήσει και για την *de novo* εγκατάσταση άσθματος και αλλεργίας.²⁷⁴

Αν και ο παθογενετικός ρόλος των ατμοσφαιρικών ρύπων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, πρόσφατες μελέτες σε αστικό περιβάλλον έχουν βρει αναπαραγώγιμες συσχετίσεις. Έτσι, τρεις μελέτες (Γερμανία, Ολλανδία, Σουηδία) που παρακολούθησαν παιδιά μέχρι την ηλικία των 4 ή 6 ετών, έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης από αυτοκίνητα και άσθματος διαγνωσμένου από γιατρό.²⁷⁵⁻²⁷⁷ Τα αποτελέσματα μιας άλλης δημοσίευσης, που ήταν μέρος μιας εντυπωσιακής μελέτης για την επίδραση των ατμοσφαιρικών ρύπων στην Καλιφόρνια (Californian Children's Health Study), έδειξαν ότι τα παιδιά που ασκούνταν σε περιοχή με υψηλές τιμές O_3 είχαν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση άσθματος,²⁷⁸ ενώ μια παλαιότερη μελέτη από την Ελβετία έχει δείξει ότι η ύπαρξη ιστορικού άσθματος διαγνωσμένου από γιατρό συσχετιζόταν με τα επίπεδα NO_2 του εξωτερικού περιβάλλοντος.²⁷⁹ Τέλος, μια τρίτη μελέτη από το Cincinnati έδειξε ότι η έκθεση σε σωματιδιακούς ρύπους από αυτοκίνητα και σε ενδοτοξίνη κατά τη βρεφική ηλικία συσχετίζεται με συριγμό στα 3 χρόνια ζωής.²⁸⁰ Ωστόσο, σε αντίθεση με τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών, υπάρχει βιβλιογραφία που καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση των διαφόρων ατμοσφαιρικών ρύπων με το άσθμα.²⁸¹ Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της μελέτης ISAAC Phase I, η οποία διερεύνησε την επίδραση των PM_{10} με ποικιλία κλινικών δεικτών άσθματος και δε βρήκε καμία ή μικρή μόνο συσχέτιση.²⁸² Μια ανασκόπηση 9 μεγάλων προοπτικών μελετών κοόρτης έδειξε ότι, εξαιρουμένων των δύο προηγούμενων «αρνητικών» μελετών, όλες οι υπόλοιπες βρήκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ρύπανσης από

αυτοκίνητα και της εκδήλωσης άσθματος.²⁸³ Σημειώνεται ότι είναι σημαντικό, ο σχεδιασμός των μελετών να λαμβάνει υπ' όψιν την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους όχι μόνο στο σπίτι αλλά και στο σχολείο, όπου τα παιδιά περνούν σημαντικό μέρος του χρόνου τους καθημερινά. Επίσης, υπενθυμίζεται ότι οι διάφορες γενετικές παραλλαγές του αντιοξειδωτικού ενζύμου GSTM μπορεί να μην παρουσιάζουν επαρκή αντιοξειδωτική δραστηριότητα, καθιστώντας ένα τμήμα του πληθυσμού προδιατεθειμένο στις συνέπειες της οξειδωτικής βλάβης (βλ. ενότητα 3.4.4.1., *Πρώιμος παροδικός συριγμός*).

Εσωτερικό περιβάλλον

Τα βρέφη και τα νήπια περνούν περισσότερο από το 80% του χρόνου τους σε εσωτερικό περιβάλλον, όπου συχνά υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις αλλεργιογόνων, μικροβίων, ενδοτοξίνης, χημικών ρύπων και καπνού τσιγάρου. Η επίδραση των αλλεργιογόνων, των ιών και της ενδοτοξίνης έχουν συζητηθεί σε προηγούμενες ενότητες του κειμένου. Η παρουσία στο σπίτι μεγάλης επιφάνειας δαπέδου ή τοίχων με πλαστικό κάλυμμα ή/και υψηλές συγκεντρώσεις πτητικών/ημιπτητικών οργανικών ουσιών, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας συριγμού του παιδιού.^{284,285} Επίσης, η έκθεση σε αιωρούμενη σκόνη συσχετίζεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό και ερεθισμό των βλεννογόνων, εκδηλώσεις που μπορεί να οφείλονται σε πτητικές χημικές ουσίες που μεταφέρονται με τα σωματίδια της σκόνης. Το φαινόμενο αυτό ίσως εξηγεί και ένα μέρος του μη ατοπικού άσθματος.²⁸⁶ Το ίδιο ισχύει και για την έκθεση στα διάφορα προϊόντα καθαρισμού του σπιτιού.^{287,288}

Ο καπνός του τσιγάρου από τους ενηλίκους μέσα στο σπίτι θεωρείται σοβαρός κίνδυνος γενικά για την υγεία και για το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών ειδικότερα. Έχει δειχθεί ότι το κάπνισμα των γονέων μέσα στο σπίτι συσχετίζεται με αύξηση των ασθματικών συμπτωμάτων, με χειρότερο έλεγχο της χρόνιας νόσου και με αυξημένη νοσηρότητα του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, αυξάνει τη συχνότητα των αναπνευστικών λοιμώξεων και προδιαθέτει σε οξεία επεισόδια από το αναπνευστικό που οδηγούν σε εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Επιπλέον, φαίνεται ότι σχετίζεται με αύξηση της βρογχικής απαντητικότητας και της αλλεργικής ευαισθητοποίησης των παιδιών. Η έκθεσή τους στον καπνό τσιγάρου θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος, ενώ η ενδομήτρια έκθεση από το κάπνισμα της εγκύου αναστέλλει τη φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα του εμβρύου.²⁸⁹⁻²⁹¹ Έτσι, το κάπνισμα της εγκύου προκαλεί ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία στο βρέφος, η οποία δε βελτιώνεται (ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής) μέχρι την ενήλικη ζωή

(tracking of lung function, βλ. ενότητα 3.4.3.).²⁹² Η χαμηλή αυτή πνευμονική λειτουργία στη βρεφική ηλικία φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στην ενήλικη ζωή, ενώ δείχθηκε ότι η επίδρασή της στην πνευμονική λειτουργία του ενήλικου είναι εξίσου σημαντική με εκείνη του βαρέως καπνίσματος.¹⁹⁷ Πρόσφατη μετα-ανάλυση 79 προοπτικών μελετών έδειξε ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, πριν και μετά τη γέννηση, προκαλεί αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση πρόσφατου συριγμού κατά 30-70% και αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση άσθματος κατά 21-85%.²⁹³

4.7. Ψυχοκοινωνικό περιβάλλον και stress

Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση επιδρά στη σωματική υγεία σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Τα παιδιά οικογενειών με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο παρουσιάζουν σοβαρότερο άσθμα και μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγών στο Νοσοκομείο και διάρκεια νοσηλείας.^{1,3,294} Τα ευρήματα για την επίδραση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στον επιπολασμό του άσθματος είναι αντικρουόμενα, με κάποιες μελέτες να δείχνουν θετική και άλλες αρνητική συσχέτιση.²⁹⁵ Οι διαφορές αυτές πιθανόν να οφείλονται στον τρόπο εκτίμησης του κοινωνικοοικονομικού περιβάλλοντος και στην επιλογή της μετρούμενης παραμέτρου. Για παράδειγμα, ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο με σοβαρότερη απόφραξη των αεραγωγών, αλλά συγχρόνως με μικρότερη συχνότητα διαγνωσμένου άσθματος.²⁹⁶ Σημειώνεται ότι τα παιδιά οικογενειών χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου συχνά έχουν περιορισμένη πρόσβαση στο σύστημα υγείας. Επομένως, μπορεί να παραμένουν αδιάγνωστα και να υπάρχει ελλιπής καταγραφή της νοσηρότητάς τους.²⁹⁷ Επίσης, το κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον μπορεί να εξηγήσει τουλάχιστον ένα μέρος της διαφοράς στον επιπολασμό του άσθματος εθνικών μειονοτήτων στις μεγάλες πόλεις των ανεπτυγμένων χωρών.²⁹⁸ Στη μελέτη ISAAC το άσθμα και τα αλλεργικά νοσήματα παρουσίαζαν μέτριας ισχύος αρνητική συσχέτιση με το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εθνικό προϊόν, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δε σχετίζονται αποκλειστικά με τον πλούτο μιας χώρας.²⁹⁹ Η διεθνής μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Study) έδειξε ότι η κατανομή του επιπολασμού του συριγμού ανάλογα με το ακαθάριστο εθνικό προϊόν ήταν τύπου «U», δηλαδή ο υψηλότερος επιπολασμός αφορούσε στις χώρες με το υψηλότερο και με το χαμηλότερο ακαθάριστο εθνικό προϊόν, ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός βρέθηκε στις χώρες με μέτριο πλούτο.³⁰⁰

Ένας άλλος παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί για την παρόξυνση, καθώς και για την *de novo* εκδήλωση άσθματος και αλλεργίας, είναι το stress.^{301,302} Μια σειρά από βιολογικές διεργασίες που συνδέουν το νευρικό με το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πλέον γνωστές και η περαιτέρω διερεύνησή τους συνεχίζεται με ταχύτατους ρυθμούς.³⁰³ Το stress των γονέων έχει συσχετισθεί σε προοπτικές μελέτες με την εκδήλωση συριγμού στα βρέφη,³⁰⁴ καθώς και με την εκδήλωση διαγνωσμένου άσθματος.^{305,306} Μια μεγάλη μελέτη στη Manitoba του Καναδά ανέλυσε στοιχεία για την υγεία και τη συνταγογράφηση αντιασθματικών φαρμάκων, μιας βάσης δεδομένων περίπου 14.000 παιδιών από τη γέννησή τους μέχρι την ηλικία των 7 ετών.³⁰⁷ Βρέθηκε ότι η παρατεταμένη έκθεσή τους στο stress της μητέρας συσχετιζόταν με 30% υψηλότερο κίνδυνο διαγνωσμένου άσθματος στα 7 χρόνια ζωής. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 34 προοπτικών μελετών κοόρτης, που διερεύνησε την επίδραση ψυχοκοινωνικών παραγόντων στις διάφορες ατοπικές νόσους (κυρίως άσθμα), ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των ψυχοκοινωνικών παραγόντων και της ατοπίας.³⁰⁸ Επομένως, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η σχέση του stress με το άσθμα είναι μάλλον αιτιολογική. Από την άλλη μεριά, η παραγωγή κυτταροκινών που σχετίζονται με την αλλεργία μπορεί να αμβλύνει την απάντηση του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων στη φλεγμονή και στο stress, εγκαθιστώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί στην επιδείνωση της αλλεργικής φλεγμονής.³⁰³

4.8. Άλλοι παράγοντες

Μια σειρά πρόσθετων παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου για άσθμα. Η *χρήση αντιβιοτικών*, ιδίως κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής, έχει συσχετισθεί με το άσθμα.³⁰⁹ Ωστόσο, τα ευρήματα της μελέτης ISAAC,³¹⁰ αλλά και εκείνα συστηματικής ανασκόπησης για την επίδραση της προγεννητικής και της βρεφικής έκθεσης σε αντιβιοτικά στην εκδήλωση άσθματος,³¹¹ παρά το γεγονός ότι και οι δύο επιβεβαιώνουν την ύπαρξη συσχέτισης, δείχνουν ότι η συσχέτιση αυτή είναι μάλλον ασθενής και μπορεί να οφείλεται στα μεθοδολογικά προβλήματα των μελετών ή να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η λήψη των αντιβιοτικών ήταν το αποτέλεσμα (και όχι η αιτία) των συμπτωμάτων του άσθματος (reverse causality).

Η συσχέτιση της *λήψης παρακεταμόλης* στα πρώτα χρόνια της ζωής με τη μετέπειτα εκδήλωση άσθματος παρουσιάζει μεγαλύτερο ενδιαφέρον και μπορεί να είναι, πράγματι, αιτιολογική. Η ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης ISAAC: (α) επιβεβαίωσε την αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση άσθματος σε

δείγμα περίπου 205.500 παιδιών που έλαβαν παρακεταμόλη κατά τη βρεφική ηλικία και αργότερα, (β) ανέδειξε την ύπαρξη ισχυρής σχέσης δόσης-αποτελέσματος (dose-response relationship), (γ) έδειξε ότι η χορήγηση παρακεταμόλης προηγείται χρονικά του άσθματος, (δ) επιβεβαίωσε ότι η συσχέτιση ισχύει σε πληθυσμούς με πολύ διαφορετικό τρόπο διαβίωσης και (ε) παρατήρησε ότι η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος συνέπεσε με την αύξηση της χρήσης της παρακεταμόλης.³¹² Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη της ομάδας αλλεργιολόγων GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network).³¹³ Ωστόσο προς το παρόν, δεν τίθεται θέμα σύστασης για τον περιορισμό της χρήσης της παρακεταμόλης, εάν δεν προηγηθεί μελέτη παρέμβασης, η οποία να αποδεικνύει με αδιαμφισβήτητο τρόπο τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις.

Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί (βλ. ενότητα 3.4.4.1., *Πρώιμος παροδικός συριγμός*), διάφορες επιπλοκές και επεμβατικοί χειρισμοί κατά την κύηση και τον τοκετό (προεκλαμψία, σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, λήψη αντιβιοτικής αγωγής από την έγκυο ή κατά τον τοκετό στα πλαίσια λοίμωξης) έχουν ενοχοποιηθεί για αύξηση της πιθανότητας μελλοντικής εκδήλωσης άσθματος.¹⁹⁴ Επίσης, η *Καισαρική τομή* έχει συσχετισθεί με το άσθμα, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.¹⁹⁴ Πρόσφατη μετα-ανάλυση 28 μελετών για το ρόλο της Καισαρικής τομής κατέληξε ότι αυτή αυξάνει τον κίνδυνο για άσθμα κατά 20%.³¹⁴

5. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

5.1. Η υπόθεση της υγιεινής (hygiene hypothesis)

Αρχική διατύπωση της υπόθεσης

Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας για τα αίτια των αλλεργικών νοσημάτων (περιλαμβανομένου του άσθματος) έχει αναλωθεί στην αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση νόσου. Ωστόσο, η εκτεταμένη αυτή αναζήτηση δεν κατόρθωσε να αναδείξει κάποιον θεμελιώδη παράγοντα κινδύνου. Έτσι, στην προσπάθεια να ερμηνευθεί η διαχρονική αύξηση της συχνότητας της αλλεργικής νόσου (και κατά συνέπεια της συχνότητας του άσθματος), η έρευνα προοδευτικά προσανατολίσθηκε κυρίως στους παράγοντες που προστατεύουν από την αλλεργία. Το 1989 ο επιδημιολόγος David P. Strachan πρότεινε για πρώτη φορά μια υπόθεση εργασίας που

ενσωμάτωνε τα μέχρι τότε δεδομένα σε μια συνεκτική ερμηνεία της αύξησης του επιπολασμού της αλλεργίας και του άσθματος, τη λεγόμενη «υπόθεση της υγιεινής» («hygiene hypothesis»).³¹⁵ Σύμφωνα με αυτήν, η αύξηση της ευαισθητοποίησης και της αλλεργίας που παρατηρήθηκε κατά τις δεκαετίες του 1970 και 1980 στις Δυτικές κοινωνίες, θα μπορούσε να εξηγηθεί με την ελάττωση του αριθμού των μελών της οικογένειας, τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και τη βελτίωση του επιπέδου καθαριότητας στο σπίτι. Σύμφωνα με την υπόθεση του Strachan, ήταν αυτές οι μεταβολές του τρόπου ζωής στις ανεπτυγμένες κοινωνίες που ευθύνονταν για τη μείωση της πιθανότητας μετάδοσης των συνήθων λοιμώξεων στα παιδιά κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής ή προγεννητικά. Βεβαίως, προϋπόθεση αυτού του συλλογισμού είναι ότι η αλλεργία πράγματι προλαμβάνεται από τις συχνές λοιμώξεις. Παρότι αρχικά η υπόθεση αυτή αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό, λόγω της επικρατούσας τότε ανοσολογικής άποψης ότι η λοίμωξη αποτελεί αίτιο αλλεργικής ευαισθητοποίησης, νεότερα ευρήματα σε πειραματόζωα στις αρχές της δεκαετίας του 1990 οδήγησαν στη διατύπωση ενός πιθανού ανοσιακού μηχανισμού, που ήταν συμβατός με την υπόθεση του Strachan. Σύμφωνα με αυτόν, τα λεμφοκύτταρα (τουλάχιστον εκείνα των πειραματόζωων) μπορούν να διακριθούν σε δύο βασικούς πληθυσμούς:³¹⁶ (α) εκείνα που επάγουν τις κυτταροκίνες τύπου Th1 (IFN- γ , IL-2 κ.ά.) της ανοσιακής απάντησης, είναι δηλαδή υπεύθυνα για τη «φυσιολογική ανοσιακή απάντηση» στις βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις και (β) εκείνα που επάγουν τις κυτταροκίνες τύπου Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 κ.ά.) και επομένως την «ατοπική ανοσιακή απάντηση» οδηγώντας στην αλλεργία που μεσολαβείται με την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E (IgE). Αν και στα επόμενα χρόνια η «λογική» του «διχασμού» της ανοσιακής απάντησης σε Th1 και Th2, όπως αυτή περιγράφηκε στα τρωκτικά, θεωρήθηκε υπεραπλουστευτική για τον άνθρωπο,³¹⁷ ο επιστημονικός διάλογος για το πρότυπο Th1/Th2 –στις πιο σύνθετες, πλέον, εκδοχές του– συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Πάντως, ήδη από το τέλος της δεκαετίας του 1990 ο ίδιος ο Strachan είχε αναγνωρίσει, μετά από συστηματική ανασκόπηση των μέχρι τότε επιδημιολογικών δεδομένων, την αδυναμία να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη αντιστρόφως ανάλογης σχέσης μεταξύ ατοπίας και λοίμωξης.³¹⁸

Στη δεκαετία του 2000 και μέχρι σήμερα ένας εντυπωσιακός όγκος επιδημιολογικών και κλινικών δεδομένων, καθώς και δεδομένων από τις βασικές επιστήμες, πλούτισε εντυπωσιακά τις γνώσεις μας για το άσθμα και την αλλεργία και οδήγησε σε επανειλημμένες «αναδιατάξεις» του «σχεδίου» με το οποίο η επιστημονική κοινότητα προσπάθησε να κατανοήσει τις διαφορές στην

εκδήλωση των ατοπικών νοσημάτων στον τόπο και στο χρόνο. Κατά συνέπεια, η υπόθεση της υγιεινής επεκτάθηκε προς διάφορες «ειδικότερες» εκδοχές.³¹⁹⁻³³⁴ Επιπλέον, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε λοιμώξεις και της εκδήλωσης ατοπίας και αλλεργικής νόσου δείχθηκε εν τω μεταξύ ότι ισχύει και για αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο διαβήτης³³⁵ και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.³³⁶ Στη διάρκεια αυτών των «αναμορφώσεων», η υπόθεση της υγιεινής αναβαθμίσθηκε από ορισμένους ειδικούς σε «θεωρία» (δηλαδή αποδεδειγμένη επιστημονική γνώση), ενώ από άλλους αμφισβητήθηκε εν μέρει ή επιχειρήθηκε να αποδομηθεί πλήρως.

Παράδοση προστατευτική δράση του αλλεργιογόνου της γάτας

Στα πλαίσια της έρευνας για την ατοπική ευαισθητοποίηση προέκυψε μια σειρά από απροσδόκητα ευρήματα. Για παράδειγμα ότι, σε αντίθεση με την έκθεση σε εποχικά αεροαλλεργιογόνα ή στα αλλεργιογόνα της κατσαρίδας και των ακάρεων της οικιακής σκόνης, η υψηλή έκθεση στο αλλεργιογόνο της γάτας παιδιών σχολικής ηλικίας που μεγάλωσαν σε σπίτια με οικόσιτες γάτες μάλλον δρούσε προστατευτικά ως προς την ευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο αυτό, χωρίς όμως να προστατεύει και από την ευαισθητοποίηση σε άλλα αλλεργιογόνα, όπως τα ακάρεα της οικιακής σκόνης.³³⁷ Το φαινόμενο αυτό («ειδική» προφύλαξη) δε φαίνεται να είναι αποτέλεσμα αντίστροφης αιτιότητας (reverse causality) ή κάποιας προφυλακτικής δράσης της ενδοτοξίνης στα σπίτια με οικόσιτες γάτες, τα οποία άλλωστε έχουν μικρότερη ποσότητα ενδοτοξίνης από εκείνα με σκύλο.³³⁸ Επομένως, στο σύνολό τους τα ευρήματα αυτά, αν και αναδεικνύουν προστατευτική δράση, δε συνηγορούν στην υπόθεση της υγιεινής (όποια εκδοχή της και αν ληφθεί υπ' όψιν) ως αίτιο που μπορεί να έχει συνεισφέρει στην αύξηση της συχνότητας της ατοπίας.

Αυτά, καθώς και άλλα ευρήματα, έδειξαν ότι η σημασία των ιογενών και των μικροβιακών λοιμώξεων, καθώς και εκείνη της έκθεσης σε περιβαλλοντικά προϊόντα μικροβίων καθορίζονται, τουλάχιστον σε ό,τι αφορά την ευαισθητοποίηση, από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του ατόμου (π.χ. γενετικό υπόστρωμα), το είδος της λοίμωξης (ιογενής ή/και μικροβιακή), το είδος και το φορτίο του περιβαλλοντικού αλλεργιογόνου, καθώς και της αλληλεπίδρασης των δύο τελευταίων με την ειδική και τη μη ειδική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Μάλιστα, στην περίπτωση του άσθματος, το σύνολο των αλληλεπιδράσεων αυτών είναι πιθανό να καθορίζει τελικά και το φαινότυπο της νόσου. Ωστόσο, παρά τη σημαντική γνώση που έχει συσσωρευθεί στις δύο τελευταίες δεκαετίες, προς το

παρόν δεν έχει γίνει δυνατόν η γνώση αυτή να αποκρυσταλλωθεί σε αξιόλογα πρακτικά μέτρα πρόληψης της ευαισθητοποίησης και της αλλεργικής νόσου, τόσο σε επίπεδο πληθυσμού, όσο και στο ατομικό επίπεδο.³²⁵⁻³²⁹ Επίσης, ο ρόλος των παρασιτικών λοιμώξεων στην πρόληψη της αλλεργικής νόσου βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Παρά το παράδοξο του γεγονότος ότι αυτές προκαλούν ηωσινοφιλία και υψηλή ολική IgE και παρά κάποια αντίθετα ερευνητικά δεδομένα,³³⁰ φαίνεται ότι οι παρασιτικές λοιμώξεις δρουν προστατευτικά έναντι του άσθματος και της αλλεργίας.^{328,331} Είναι πιθανόν η πολυκλωνική IgE που επάγεται από τις έλμινθες να ανταγωνίζεται την ειδική στα αεροαλλεργιογόνα IgE στους υποδοχείς των μαστοκυττάρων ή η προστασία να οφείλεται στη διασταυρούμενη αντίδραση της ειδικής αντι-ελμινθικής IgG4 με την ειδική IgE έναντι των αεροαλλεργιογόνων, προκαλώντας έτσι αναστολή της ατοπικής αντίδρασης. Σήμερα, πιστεύεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει η ρυθμιστική κυτταροκίνη IL-10 που επάγεται από την παρασιτική λοίμωξη και παράγεται από τα μονοκύτταρα κύτταρα του περιφερικού αίματος, πιθανόν ως αποτέλεσμα του ρυθμιστικού ρόλου του συστήματος των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Tregs).³³²

Αγροτικό περιβάλλον με μεγάλα ζώα – Ενδοτοξίνη

Εκτός από την επίδραση των κατοικίδιων ζώων, άλλες περιβαλλοντικές επιδράσεις, για τις οποίες τα ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι μεταβάλλουν τον κίνδυνο αλλεργικής ευαισθητοποίησης, περιλαμβάνουν την έκθεση σε αγροτικό περιβάλλον σε ενδοτοξίνη, καθώς και την κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος.^{328,329} Ήδη από το 1873, ο Blackley CH, στο βιβλίο του για την αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα (hay fever) και το ατοπικό άσθμα («hay asthma»),³³⁹ είχε επισημάνει «ένα αξιοπερίεργο γεγονός»: ότι η ομάδα των ατόμων η οποία εκδήλωνε με τη μικρότερη συχνότητα τα νοσήματα αυτά ήταν εκείνη που είχε τη μεγαλύτερη έκθεση στις γύρεις, δηλαδή οι αγρότες («the farming class» όπως έγραφε ο Blackley). Μάλιστα, ο ίδιος συγγραφέας είχε προβλέψει ότι με την πρόοδο του πολιτισμού και της εκπαίδευσης οι διαταραχές αυτές θα γίνουν συχνότερες. Σήμερα έχειδειχθεί σε προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες ότι, πράγματι, το φορτίο της σκόνης (ενδοτοξίνης) στα στρώματα παιδιών που μεγαλώνουν σε αγροκτήματα σε περιοχές της Κεντρικής Ευρώπης όπου συντηρούνται μεγάλα ζώα είναι μεγαλύτερο. Τα παιδιά αυτά έχουν χαμηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν αλλεργική ευαισθητοποίηση, αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και ατοπικό άσθμα σε σχέση με εκείνα που δε μεγαλώνουν σε παρόμοιο περιβάλλον.³⁴⁰⁻³⁴² Επίσης, οι μελέτες

αυτές καθώς και άλλες ανάλογες, έδειξαν ότι η συχνότητα του μη ατοπικού συριγμού δε διαφέρει στα δύο περιβάλλοντα. Σημειώνεται ότι η ενδοτοξίνη αποτελεί μη αντιγονικό λιποπολυσακχαριδικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, που αφθονεί σε πολλά εργασιακά περιβάλλοντα αλλά και ευρύτερα στο περιβάλλον, ιδιαίτερα στην οικιακή σκόνη (π.χ. σε αγροτικές κατοικίες).^{343,344} Τέλος, μια σειρά από έμμεσες ενδείξεις υποστηρίζουν την εκδοχή του αναπροσανατολισμού του ανοσοποιητικού συστήματος από την επίδραση της ενδοτοξίνης, καθώς και τον προστατευτικό ρόλο της ακόμη και σε μεγαλύτερες ηλικίες.³⁴⁵

Επομένως, η έκθεση στην ενδοτοξίνη φαίνεται ότι δρα προφυλακτικά ως προς την ατοπία και την εκδήλωση ρινοεπιπεφυκίτιδας, εκζέματος και ατοπικού άσθματος σε μικρή ηλικία –αλλά πιθανόν και αργότερα– και τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με την υπόθεση της υγιεινής. Από την άλλη μεριά, έχει επίσης τεκμηριωθεί η βλαπτική επίδραση της ενδοτοξίνης σε ό,τι αφορά την έκλυση παροξυσμών σε ασθματικούς ασθενείς, καθώς και την εγκατάσταση ατοπικού άσθματος στον ξενιστή, τόσο σε βρέφη, όσο και σε ενηλίκους.^{346,347} Ο βλαπτικός αυτός ρόλος αποδίδεται στην πρόκληση ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο ανώτερο και στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η φλεγμονή αυτή μεσολαβείται από κυτταροκίνες, όπως οι IL-1, IL-6, IL-8 και TNF-α, δηλαδή διαφορετικές από εκείνες που χαρακτηρίζουν την ατοπική κατάσταση.³⁴⁶ Εξάλλου, αν και τα δεδομένα δεν επιτρέπουν προς το παρόν οριστικά συμπεράσματα, πιθανολογείται η συνεργική δράση ενδοτοξίνης και ατμοσφαιρικών ρύπων.³⁴⁸ Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η προγεννητική έκθεση σε περιβάλλον αγροκτήματος με μεγάλα ζώα δρα προστατευτικά για συμπτώματα άσθματος, αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας και εκζέματος σε μεγαλύτερη ηλικία, ενώ η συνεχιζόμενη έκθεση στο περιβάλλον αυτό φαίνεται ότι έχει την αποτελεσματικότερη προφυλακτική δράση.³⁴⁹ Άλλες μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε η προγεννητική έκθεση έδειξαν ότι η ενασχόληση της εγκύου με αγροτικές εργασίες σε τέτοια αγροκτήματα, καθώς και η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων από την παραγωγή του αγροκτήματος οδηγεί σε τροποποίηση του προτύπου των κυτταροκινών του αίματος του ομφάλιου λώρου, δηλαδή σε αυξημένες τιμές IFN-γ και TNF-α, ενώ οι τιμές των IL-5, IL-10 και IL-12 δε φαίνεται να παρουσιάζουν διαφορές από τις αντίστοιχες ομφάλιου λώρου εγκύων που δεν είχαν εκτεθεί σε αγροτικό περιβάλλον.³⁵⁰ Σε άλλες μελέτες δείχθηκε ότι ο αριθμός και η δραστηριότητα των Tregs (παραγωγή IL-10 και TGF-β) αυξάνεται.^{332,350}

Επίδραση εντερικής χλωρίδας

Μία ακόμη ενδιαφέρουσα ερευνητική προσέγγιση, που επίσης εντάσσεται στη λογική της υπόθεσης της υγιεινής, είναι ο ρόλος της χλωρίδας του εντέρου στη διαμόρφωση της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος στα διάφορα αλλεργιογόνα.^{334,352-354} Η εντερική χλωρίδα αποτελεί, τουλάχιστον ποσοτικά, τη μείζονα εξωγενή συνιστώσα ωρίμανσης του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι αυτό συνιστά προϋπόθεση για την εγκατάσταση της φυσιολογικής ανοχής στα τροφικά αλλεργιογόνα, καθώς η ύπαρξη φυσιολογικής χλωρίδας παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαμόρφωση του αριθμού και της λειτουργίας των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων.^{334,352-354} Ο γαστρεντερικός σωλήνας του νεογέννητου είναι στείρος, αλλά πολύ σύντομα αποικίζεται από πολυάριθμους τύπους μικροοργανισμών. Ο αποικισμός του έχει συνήθως ολοκληρωθεί στο τέλος της πρώτης εβδομάδας της ζωής, όμως η αναλογία των διαφόρων ειδών των μικροοργανισμών που τον αποικίζουν αρχικά παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και φαίνεται ότι η σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας σταθεροποιείται οριστικά στους πρώτους 3-6 μήνες της ζωής. Μετά από τη σταθεροποίησή τους, οι μικροοργανισμοί αυτοί βρίσκονται σε διαρκή αλληλεπίδραση με τον ξενιστή, δημιουργώντας ένα οικοσύστημα που βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία και προκύπτει εντυπωσιακά σταθερό υπό φυσιολογικές συνθήκες.^{334,354} Η εκδήλωση διαφόρων νοσημάτων, τα οποία φαίνεται ότι σχετίζονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής των ευημερούντων Δυτικών κοινωνιών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και πιθανόν η παχυσαρκία, ίσως αποτελεί συνέπεια της επίδρασης διαφόρων διαταραχών της εντερικής χλωρίδας στο αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τους πρώτους μήνες της ζωής.

^{334,354}

Ενδιαφέρουσες μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1990 που συνέκριναν τη σύσταση της εντερικής χλωρίδας βρεφών στη Σκανδιναβία με εκείνη βρεφών σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (Εσθονία, Λετονία), στα οποία οι συνθήκες διαβίωσης ήταν παρόμοιες με εκείνες που χαρακτήριζαν τις Σκανδιναβικές χώρες 30-40 χρόνια νωρίτερα, ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στη σύσταση της εντερικής χλωρίδας μεταξύ των δύο πληθυσμών. Βρέθηκε, δηλαδή, ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου βρεφών στις πρώην Σοβιετικές Δημοκρατίες ήταν εν πολλοίς παρόμοια με εκείνη των βρεφών σε Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες κατά τη δεκαετία του 1960, ενώ είναι γνωστό ότι στη Σκανδιναβία υπάρχουν σήμερα σημαντικότερες διαφορές ως προς την

εντερική χλωρίδα των βρεφών σε σύγκριση με το παρελθόν. Επίσης, σε πολλές χώρες έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στην εντερική χλωρίδα μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών παιδιών, ενώ η συχνότητα της ατοπίας βρέθηκε πολύ υψηλότερη στις Δυτικές σε σχέση με τις Ανατολικές χώρες, ενώ το ίδιο ισχύει και για τις Δυτικές χώρες σήμερα σε σχέση με 30-40 χρόνια νωρίτερα.^{334,352-354} Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η εκδήλωση της ατοπίας παρακολουθεί τις μεταβολές της σύστασης της εντερικής χλωρίδας καθιστώντας πιθανή την αιτιολογική τους σχέση. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ορισμένων μελετών παρέμβασης με θεραπευτική χορήγηση προ- ή πρεβιοτικών παραγόντων ενισχύουν αυτήν την υπόθεση.^{334,354-356} Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα έως ότου διευκρινισθεί ο ακριβής ρόλος της εντερικής χλωρίδας, τόσο ως προς τη φυσιολογία του υγιούς οργανισμού, όσο και ως προς την παθογένεια των ατοπικών και των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Μη ειδική ανοσία και αλληλεπιδράσεις μητέρας-βρέφους

Κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα, ιδίως αφότου διατυπώθηκε η υπόθεση της υγιεινής, το ερευνητικό ενδιαφέρον για την εγκατάσταση και τη διατήρηση της αλλεργίας και των κλινικών εκδηλώσεών της έχει επικεντρωθεί στην κατανόηση του ρόλου της μη ειδικής ανοσίας. Η μη ειδική ανοσιακή απάντηση αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή κατά των λοιμώξεων καθώς και διαφόρων άλλων σημάτων κινδύνου. Η λειτουργία των κυτταρικών υποδοχέων που υπηρετούν τη μη ειδική ανοσία, οι γνωστότεροι των οποίων είναι η οικογένεια των TLR (Toll-like receptors), συνίσταται στην αναγνώριση μιας περιορισμένης ομάδας μοριακών αλληλουχιών που αφορούν αποκλειστικά σε μικρόβια (pathogen-associated molecular patterns) και σηματοδοτεί την έναρξη της φλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή. Οι υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών αλληλουχιών (pattern-recognition receptors) –οι TLRs αναγνωρίζουν τα λιποπολυσακχαρίδια, τις λιποπρωτεΐνες, τη φλαγγελίνη καθώς και άλλα προϊόντα των βακτηρίων και των ιών– σηματοδοτούν την έκλυση ευοδωτικών της φλεγμονής και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών στα πλαίσια της μη ειδικής αμυντικής ανοσιακής απάντησης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει φανερό ότι η μη ειδική ανοσία συνδέεται στενά με την ειδική και ότι ο διαχωρισμός των δύο αποτελεί μάλλον υπεραπλούστευση.³⁵⁷⁻³⁵⁹

Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα για τους παράγοντες κινδύνου (ενότητα 5.), η αλλεργία της μητέρας έχει αναδειχθεί ως μείζων παράγων

κινδύνου για εκδήλωση αλλεργικής νόσου στο παιδί. Παρότι οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, θεωρείται ότι δρουν κατά την ενδομήτρια ζωή και στο πρώτο διάστημα μετά τη γέννηση. Η θετική ή η αρνητική επίδραση της μητρικής φλεγμονής (χαμηλής έντασης φλεγμονή λόγω ιογενούς/βακτηριακής προσβολής ή αλλεργική φλεγμονή, αντίστοιχα) κατά πάσα πιθανότητα αφορά στη συστηματική κυκλοφορία μεσολαβητών που προέρχονται από τους ιστούς της εγκύου και τροποποιούν την εμβρυομητρική επιφάνεια διεπαφής (materno-fetal interface).³³³ Πρόσφατα, σε πειραματικό μοντέλο, δείχθηκε ότι η προστασία από την εκδήλωση άσθματος των νεογνών μετά από θεραπεία εγκύων ποντικών με μη παθογόνο μικρόβιο (*A. lwoffii*) μπορεί να μεταβιβασθεί επιτυχώς από τη μητέρα στο νεογέννητο. Έτσι, αποδείχθηκε για πρώτη φορά, η αιτιολογική σχέση μεταξύ προγεννητικής έκθεσης σε μη παθογόνο βακτήριο (συχνά ανευρισκόμενο σε στάβλους), λειτουργικής σηματοδότησης των μητρικών TLRs της εγκύου και προφύλαξης από πειραματικά προκαλούμενο άσθμα, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την προγεννητική πρόληψη του άσθματος.^{360,361} Η αντίληψη ότι η κύηση χαρακτηρίζεται από ανοσιακή απάντηση τύπου Th2, η οποία κυριάρχησε επί σειρά ετών και μέχρι πρόσφατα, έχει πλέον αντικατασταθεί από πιο σύνθετα μοντέλα, όπου η συνύπαρξη Th1 και Th2 κυτταροκινών και τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα παίζουν εξισορροπητικό ρόλο για την εγκατάσταση ανοσιακής ανοχής της μητέρας έναντι του εμβρύου.³⁶² Ωστόσο, η σημασία για το έμβρυο της ύπαρξης ενεργού αλλεργίας στη μητέρα –ανεξάρτητα από το γενετικό παράγοντα της αλλεργικής νόσου– είναι εν πολλοίς αχαρτογράφητη και μόλις αρχίζει να διερευνάται.

Γενικές παρατηρήσεις

Η υπόθεση της υγιεινής έχει υποστεί αρκετές τροποποιήσεις από την πρώτη διατύπωσή της το 1989.^{315,318,342,364,365} Ωστόσο, η αρχική αύξηση και πρόσφατα η σταθεροποίηση (ή και η ελάττωση) του επιπολασμού του άσθματος και των αλλεργικών νόσων παραμένει εν πολλοίς ανεξήγητη. Η υπόθεση της υγιεινής, στην εξέλιξή της, ίσως συνεχίζει να αποτελεί ένα χρήσιμο πλαίσιο αναφοράς για περαιτέρω έρευνα και γόνιμη αμφισβήτηση. Φαίνεται πως η έκθεση σε ορισμένους λοιμώδεις παράγοντες προστατεύει από την ατοπία, ενώ κάποιοι άλλοι ευοδώνουν την εκδήλωση αλλεργικής νόσου. Η χρονική συγκυρία της έκθεσης, τα χαρακτηριστικά του λοιμογόνου παράγοντα και η γενετική προδιάθεση του ξενιστή παίζουν σημαντικό ρόλο για τη μελλοντική εκδήλωση αλλεργικής νόσου. Το πρότυπο του Th1/Th2 διχασμού

της ανοσιακής απάντησης έχει αντικατασταθεί σήμερα από το πλέον σύνθετο του ρυθμιστικού ρόλου των Tregs και του συνδυαστικού ρόλου της μη ειδικής και της ειδικής ανοσίας. Ελπίζεται ότι τα ευρήματα που θα προκύψουν από πρόσφατες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, που σχεδιάσθηκαν για να απαντήσουν στις νέες ερευνητικές προκλήσεις, θα συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών των αλλεργικών νοσημάτων και τελικά στο σχεδιασμό πρακτικών μεθόδων πρόληψής τους.

5.2. Παχυσαρκία – Φυσική δραστηριότητα

Παχυσαρκία και άσθμα

Από το δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα και μέχρι σήμερα έχουν συμβεί σημαντικές μεταβολές στις Δυτικές κοινωνίες (πέραν εκείνων που έχουν ήδη συζητηθεί) σε ό,τι αφορά τη φυσική δραστηριότητα και τη διατροφή με προφανές αποτέλεσμα την επιδημική αύξηση της παχυσαρκίας. Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος ξεκίνησε ουσιαστικά στις αρχές της δεκαετίας του 1990.³⁶⁶ Κατά το δεύτερο ήμισυ της ίδιας δεκαετίας μέχρι και σήμερα ο αριθμός των μελετών για τη συσχέτιση παχυσαρκίας και άσθματος, καθώς και του ρόλου της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας στο άσθμα αυξήθηκε εκθετικά.^{324,367-371} Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της βιβλιογραφίας αφορά στην παχυσαρκία για τον απλό λόγο ότι για την εκτίμησή της διατίθενται ευκολότερα μετρήσιμοι αντικειμενικοί δείκτες (βάρος, ύψος και δείκτης μάζας σώματος – Body Mass Index, BMI) σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί εξ αρχής ότι, όσο πειστικά και αν είναι κάποια από τα ευρήματα για τη σχέση άσθματος και παχυσαρκίας, η συνολική εικόνα παρουσιάζει αρκετές αντιφάσεις. Επίσης, ο βαθμός συσχέτισης παχυσαρκίας και άσθματος φαίνεται ότι υπολείπεται σημαντικά, συγκριτικά με εκείνον μεταξύ παχυσαρκίας και διαβήτη. Πράγματι, σε δείγματα γενικού πληθυσμού, ο σχετικός κίνδυνος (OR) για άσθμα των παχύσαρκων παιδιών σπάνια υπερβαίνει το 2,5 στις διάφορες μελέτες. Συγκριτικά, ο αντίστοιχος για το διαβήτη είναι περίπου 50.^{324,370} Πάντως, είναι πιθανόν η όποια έντονη συσχέτιση άσθματος και παχυσαρκίας σε κάποιους ειδικούς πληθυσμούς να ανευρίσκεται συρρικνωμένη ή να απουσιάζει, όταν μελετάται ο γενικός πληθυσμός στο σύνολό του. Δηλαδή, η όποια σημαντική επίδραση της μετρούμενης παραμέτρου (εν προκειμένω της παχυσαρκίας) στο παιδικό άσθμα σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου μπορεί να «αραιώνεται» στο γενικό πληθυσμιακό δείγμα και έτσι να μην αναδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα.

Παράδειγμα τέτοιας ομάδας υψηλού κινδύνου είναι και ο τέταρτος φαινότυπος της μελέτης της Tucson (κορίτσια που έγιναν υπέρβαρα σε ηλικία 6-11 ετών και έχουν πρώιμη ήβη, βλ. ενότητα 3.4.4.1.).¹⁹⁹⁻²⁰³

Σε ότι αφορά το φύλο, οι προοπτικές μελέτες σε παιδιά γενικού πληθυσμού έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα ως προς την επίδρασή του στη σχέση παχυσαρκίας και άσθματος.^{163,372,373} Σημειώνεται ότι οι περισσότερες από αυτές δεν έχουν σχεδιασθεί για να απαντήσουν στο συγκεκριμένο ερώτημα (επομένως αποτελούν μελέτες παρατήρησης, ενώ αρκετές δεν έχουν λάβει επαρκώς υπ' όψιν πολλούς άλλους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου).^{370,371} Προς το παρόν, δεν έχει διευκρινισθεί εάν η σοβαρή παχυσαρκία των εφήβων ασθματικών κοριτσιών επιδεινώνει το άσθμα τους με μηχανισμό που διαφέρει από εκείνον που καθορίζει τη σχέση του επίμονου άσθματος με την προεφηβική παχυσαρκία στα αγόρια.^{163,199-203,370,371} Επίσης, συνεχίζεται η διερεύνηση γύρω από το κοινό γενετικό υπόστρωμα του άσθματος και της παχυσαρκίας,³⁷⁴ καθώς και την πιθανή εμπλοκή της φλεγμονώδους διεργασίας που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία (αύξηση ενισχυτικών της φλεγμονής κυτταροκινών, όπως TNF, IL-6, IL-1b) ή την απ' ευθείας δράση της λεπτίνης (ορμόνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία) στον πνεύμονα.³⁶⁹⁻³⁷¹ Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να ευθύνονται για τη συσχέτιση παχυσαρκίας και άσθματος περιλαμβάνουν: την πιθανή επίδραση της φυσικής δραστηριότητας και της δίαιτας της εγκύου στον προγραμματισμό των γονιδίων του άσθματος και της παχυσαρκίας, τη χαμηλή κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων, το υψηλό βάρος γέννησης (πιθανόν να συσχετίζεται τόσο με το άσθμα, όσο και με την παχυσαρκία) και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (λόγω υπερβολικής λήψης τροφής) που οδηγεί σε βρογχοσύσπαση.³⁶⁹⁻³⁷¹ Τέλος, σε επίπεδο μηχανικής των πνευμόνων, η ήπια-μέτρια αύξηση του βάρους μάλλον δεν επαρκεί για να επηρεάσει τη βαρύτητα του άσθματος. Επιπλέον, η σοβαρή παχυσαρκία, βάσει των μέχρι σήμερα δεδομένων, φαίνεται ότι από μόνη της δεν είναι ικανή να οδηγήσει σε συμπτώματα άσθματος ή στην αύξηση του επιπολασμού της νόσου.^{370,371,375} Ωστόσο, η σοβαρή παχυσαρκία θα μπορούσε να δράσει ενισχυτικά στην εκδήλωση των συμπτωμάτων προϋπάρχουσας νόσου. Έχειδειχθεί ότι η προοδευτική αύξηση του BMI αυξάνει εκθετικά την FVC και τον εκπνευστικό εφεδρικό όγκο (Expiratory Reserved Volume, ERV), ανεξαρτήτως ύπαρξης άσθματος. Έτσι, άτομα με παθογόνο παχυσαρκία ανασαίνουν σε ηρεμία πολύ κοντά στον υπολειπόμενο πνευμονικό όγκο (Residual Volume, RV).³⁷⁶ Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της σοβαρής

παχυσαρκίας των ενηλίκων είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση αντικειμενικών δεικτών της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς και της συχνότητας και της βαρύτητας των αναπνευστικών συμπτωμάτων.³⁷⁰

Φυσική δραστηριότητα και άσθμα

Παρά τις σοβαρές μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών, έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας και του άσθματος.^{324,367,368} Ορισμένοι ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα αποτελεί συνέπεια του άσθματος.³⁷⁷⁻³⁷⁹ Μάλιστα, το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από τα ευρήματα προοπτικών μελετών.^{380,381} Ωστόσο, άλλες μελέτες δε βρήκαν ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα σε παιδιά με ήπιο-μέτριο άσθμα.^{382,383} Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη ασθματικών παιδιών σχολικής ηλικίας βρέθηκε ότι η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητά τους συσχετίζεται με την αντίληψή τους ότι έχουν μειωμένη δυνατότητα για φυσιολογική φυσική δραστηριότητα, ενώ η πνευμονική τους λειτουργία και η φυσική τους κατάσταση –μετρούμενα με σπιρομετρία και εργομετρία, αντίστοιχα– δε διέφεραν από εκείνες των φυσιολογικών παιδιών.³⁸³ Επίσης, σε δύο προοπτικές μελέτες δείχθηκε ότι η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα κατά την παιδική ηλικία συσχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος αργότερα.^{384,385} Τέλος, δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, μία σε ενηλίκους³⁸⁶ και μία σε παιδιά,³⁸⁷ έδειξαν ότι η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται με βρογχική υπεραπαντητικότητα στη μεταχολίνη και βρογχοσύσπασση μετά από άσκηση, ανεξάρτητα από την παρουσία ασθματικής συμπτωματολογίας και το BMI. Τα ευεργετικά αποτελέσματα και η ασφάλεια της άσκησης των ασθματικών παιδιών έχουν τεκμηριωθεί πειστικά, ενώ οι διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες για το άσθμα συνιστούν ανεπιφύλακτα την άσκηση χωρίς περιορισμούς.^{1,3-5,388}

Για την ερμηνεία της δυσμενούς επίδρασης της ελαττωμένης φυσικής δραστηριότητας στη βρογχική απαντητικότητα διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί. Η έρευνα των Fredberg και συν.³⁸⁹⁻³⁹² σε *in vitro* πειράματα, έδειξε ότι η περιοδική διάταση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και επομένως οι περιοδικές βαθιές εισπνοές (όπως συμβαίνει κατά την άσκηση) ασκούν ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση, μάλιστα πολύ ισχυρότερη από εκείνη των β_2 -αγωνιστών σε θεραπευτικές δόσεις. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνονται και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι βρήκαν ότι τα φυσιολογικά άτομα μπορούν να εκδηλώσουν βρογχοσύσπασση εάν εμποδισθεί (εθελοντικά) η έκπτυξη του θώρακα και η αύξηση του όγκου των πνευμόνων,³⁹³ και ότι η ελάττωση των

αναστεναγμών κατά την καθιστική ζωή, ιδίως κατά την παρακολούθηση τηλεόρασης και βίντεο, ίσως προδιαθέτει τα παιδιά σε μη ειδική βρογχική υπεραπαντητικότητα.³⁹⁴ Επίσης, έχει υποστηριχθεί ότι η τακτική φυσική άσκηση προάγει τη μειορρύθμιση (downregulation) τόσο της συστηματικής φλεγμονής, όσο και εκείνης των αεραγωγών.³⁹⁵

5.3. Αστικό περιβάλλον – Δυτικός τρόπος ζωής

Σε πολλές χώρες έχει καταγραφεί σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων, παιδιών που διαμένουν σε αστικό σε σχέση με αγροτικό περιβάλλον. Η γενική αντίληψη που φαίνεται να επικρατεί είναι ότι υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στις αστικές περιοχές. Οι πρώτες ενδιαφέρουσες μελέτες, που προήλθαν από την Αφρική (Αιθιοπία, Κένυα, Γκάνα, Νότιος Αφρική), έδειξαν ότι πληθυσμοί που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές μακριά από την επίδραση του αστικού περιβάλλοντος δυτικού προτύπου παρουσίαζαν πολύ χαμηλότερους επιδημιολογικούς δείκτες για άσθμα και αλλεργία.³⁹⁶⁻³⁹⁷ Ως προστατευτικοί παράγοντες έναντι του κινδύνου ανάπτυξης αλλεργιών έχουν προταθεί ο παραδοσιακός αγροτικός τρόπος ζωής (στενή επαφή με ζώα, κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος, κ.λπ.) και οι παρασιτικές λοιμώξεις (βλ. ενότητες 3.3. και 5.3.). Μελέτες που διεξήχθησαν αργότερα και σε άλλες ηπείρους επιβεβαίωσαν αυτή τη διαφορά και επεσήμαναν τον ιδιαίτερο ρόλο των επιμέρους περιβαλλοντικών παραγόντων (αλλεργιογόνα, ατμοσφαιρική ρύπανση, κάπνισμα, λοιμώξεις, διαίτα, κ.λπ.) στην ανάπτυξη της αλλεργικής νόσου.³⁹⁸ Βεβαίως, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων εκδοχών τόσο του αστικού, όσο και του αγροτικού περιβάλλοντος στις διάφορες περιοχές. Για παράδειγμα, το αγροτικό περιβάλλον που περιγράφεται στις επιδημιολογικές μελέτες της Κεντρικής Ευρώπης αφορά σε μεγάλες φάρμες βοοειδών που εκτρέφονται σε κλειστά υποστατικά και όπου καταναλώνεται μη παστεριωμένο γάλα (βλ. ενότητα 5.3.). Το περιβάλλον αυτό διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο Ελληνικό, όπου υπάρχουν κυρίως μικρές αγροτικές μονάδες αιγοπροβάτων σε ανοιχτούς χώρους και γίνεται κατανάλωση βρασμένου γάλακτος. Κατά αντιστοιχία, το αστικό περιβάλλον του πυκνοκατοικημένου κέντρου με παλαιά κτίρια της μεγάλης πόλης διαφέρει ριζικά από τα αραιοκατοικημένα προάστια της με νεόδμητες οικοδομές.³⁹⁸⁻⁴⁰¹

Ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλει στην αυξανόμενη συχνότητα εκδήλωσης αναπνευστικών και αλλεργικών συμπτωμάτων στα μεγάλα αστικά κέντρα θεωρούνται οι υψηλές τιμές

ατμοσφαιρικών ρύπων.^{402,403} Αναμφίβολα τις τελευταίες δεκαετίες, η πυκνοκατοικημένη Αθήνα έχει καταστεί ως ένα από τα καταλληλότερα αστικά μοντέλα μελέτης των επιπτώσεων της αυξημένης ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία. Σε πρόσφατη σχετικά μελέτη διερευνήθηκαν οι διαφορές στην εκδήλωση ασθματικών και αλλεργικών συμπτωμάτων και στην ευαισθητοποίηση μεταξύ αστικού και αγροτικού περιβάλλοντος στην Ελλάδα. Μελετήθηκαν παιδιά αστικής περιοχής (Μαρούσι) εκτεθειμένα σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικών ρύπων, και παιδιά που διαμένουν σε αγροτική περιοχή (Αλιάρτος) με σαφώς χαμηλότερα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης για περίοδο 8 ετών.³⁹⁸⁻⁴⁰¹ Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα του άσθματος και του εκζέματος ανάμεσα στις δύο περιοχές, ενώ η αλλεργική ρινίτιδα ήταν υψηλότερη στο Μαρούσι. Ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα των αυξημένων μη ειδικών αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως ο βήχας, και των επηρεασμένων παραμέτρων πνευμονικής λειτουργίας στα παιδιά της αστικής περιοχής, που ενδεχομένως αντανακλούν τις συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Επιπλέον, τα παιδιά της αστικής περιοχής παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα γάτας και γύρων ελιάς και *Parietaria officinallis*. Η χαμηλότερη συχνότητα ατοπίας στα παιδιά της αγροτικής περιοχής ήταν ανεξάρτητη της στενής ενασχόλησης της οικογένειας με κτηνοτροφικές δραστηριότητες, γεγονός που συνηγορεί στο συμπέρασμα ότι η διαμονή σε αγροτικές περιοχές (κτηνοτροφικές και μη) προστατεύει γενικότερα από την ανάπτυξη ατοπίας και ότι η αυξημένη ευαισθητοποίηση στα παιδιά του Αμαρουσίου είναι κυρίως προϊόν των ιδιαίτερων αστικών επιδράσεων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις σημαντικές διαφορές του αγροτικού περιβάλλοντος της Αλιάρτου από εκείνο των χωρών της Κεντρικής Ευρώπης, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι στην Ελλάδα πιθανότατα άλλοι παράγοντες (π.χ. διατροφή, ατμοσφαιρική ρύπανση, φυσική δραστηριότητα) σχετίζονται με τον προστατευτικό ρόλο της διαμονής στην ύπαιθρο. Αρκετοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν διερευνηθεί στην Ελληνική πραγματικότητα από τη μελέτη PANACEA και δείχθηκε ότι παίζουν σημαντικό ρόλο.^{400,404-412}

Επομένως, η αστικοποίηση του πληθυσμού και το Δυτικό πρότυπο ανάπτυξης συνοδεύεται από μεγάλη ποικιλία αλλαγών του τρόπου ζωής (εποχικά αλλεργιογόνα, κατοικίδια, ενδοτοξίνη, λοιμώδεις παράγοντες, ατμοσφαιρικοί και ενδοοικιακοί ρύποι, μικροβιακή χλωρίδα, διατροφή, φυσική δραστηριότητα, παχυσαρκία, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, stress κ.λπ.). Η επίδραση του συνδυασμού όλων αυτών των παραγόντων, που συνοδεύει το

σύγχρονο «Δυτικό τρόπο ζωής», μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το άθροισμά τους.^{243,413} Η αναζήτηση νέων υποθέσεων, που θα ενσωματώνουν και θα ερμηνεύουν τα δεδομένα της επιδημιολογίας, της ανοσολογίας και της γενετικής και θα τα συνδυάζουν με εκείνα της φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος, ελπίζεται ότι θα βοηθήσει να συγκροτηθεί μια θεωρία για την παθογένεια του άσθματος και της αλλεργίας, να αποκαλυφθεί η κατεύθυνση προς την οποία θα πορευθούν τα νοσήματα αυτά στο μέλλον και να σχεδιασθεί η πρόληψή τους.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Η μελέτη της συχνότητας του παιδικού άσθματος και της αλλεργίας στην πόλη της Πάτρας το έτος 2008 ^{414,415} ήταν η 5^η μιας σειράς συγχρονικών μελετών που θεμελιώθηκαν το 1978 και επαναλήφθηκαν το 1991, το 1998 και το 2003, με σκοπό τη διαχρονική παρακολούθηση της συχνότητας του άσθματος και των αλλεργικών νόσων σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Κατά τη διαχρονική αυτή καταγραφή αναδείχθηκε η διαρκής αύξηση του επιπολασμού, τόσο του άσθματος όσο και της αλλεργίας.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να εκτιμηθεί ο επιπολασμός του άσθματος, της ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος σε παιδιά Τρίτης και Τετάρτης τάξης Δημοτικού της πόλης της Πάτρας το έτος 2008. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σταθεροποίηση ή και ελάττωση στον επιπολασμό του παιδικού άσθματος και των αλλεργικών νοσημάτων στις Δυτικές κοινωνίες κατά την τελευταία δεκαετία. Επομένως, σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της τάσης διακύμανσης του επιπολασμού των παραπάνω νόσων και η σύγκριση των ευρημάτων με εκείνα των προηγούμενων συγχρονικών καταγραφών, προκειμένου να διερευνηθεί η υπόθεση ότι παρόμοια σταθεροποίηση στον επιπολασμό του άσθματος και των αλλεργικών νόσων ενδέχεται να έχει συμβεί και στην πόλη της Πάτρας κατά την περίοδο 2003-2008. Επιπλέον, διερευνήθηκαν η επίδραση του φύλου στη διαχρονική τάση διακύμανσης και η διαχρονική συμβολή του ατοπικού άσθματος στο συνολικό επιπολασμό της νόσου.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη ήταν μια συγχρονική πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε με διανομή γραπτού ερωτηματολογίου. Ο σχεδιασμός της μελέτης και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε ήταν πανομοιότυπα με τις προηγούμενες συγχρονικές μελέτες, που διενεργήθηκαν στην πόλη της Πάτρας κατά τα έτη 1991, 1998 και 2003. ⁴⁵⁻⁴⁸

Πληθυσμός

Τον πληθυσμό-στόχο της μελέτης αποτέλεσαν οι μαθητές της Τρίτης και Τετάρτης τάξης 46 Δημοτικών Σχολείων της πόλης της Πάτρας (ηλικία-στόχος 8-9 έτη, εύρος 7-10 έτη). Από αυτά τα σχολεία, 43 είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη του 1973, 42 στη μελέτη του 1991 και 44 στις μελέτες του 1998 και του 2003. Η αστική περιοχή της πόλης της Πάτρας αριθμούσε περίπου 220.000 κατοίκους σύμφωνα με τα στοιχεία της τελευταίας απογραφής πληθυσμού (Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, 2001). Στόχος ήταν οι συμμετέχοντες στη μελέτη να αντιπροσωπεύουν >80% του πληθυσμού-στόχου, που σύμφωνα με τα στοιχεία του Γραφείου Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης του Νομού Αχαΐας ήταν 3279 μαθητές.

Ερωτηματολόγια

Τα ερωτηματολόγια που διανεμήθηκαν (**Εικόνα 1**) περιελάμβαναν ερωτήσεις σχετικές με την παρουσία συμπτωμάτων άσθματος και αλλεργικών νοσημάτων, καθώς και ερωτήσεις που αφορούσαν σε διάφορα δημογραφικά στοιχεία. Τα βασικά ερωτήματα που προσεγγίστηκαν και αναλύθηκαν ήταν τα ακόλουθα:

1. Υποφέρει το παιδί σας από *διαγνωσμένο άσθμα τα τελευταία 2 χρόνια*;
2. Υπέφερε το παιδί σας από *διαγνωσμένο άσθμα πριν από τα τελευταία 2 χρόνια*;
3. Τα *τελευταία 2 χρόνια*, παρουσιάζει το παιδί σας *κρίσεις δύσπνοιας ή αναπνευστικού συριγμού* (σφύριγμα στην αναπνοή) που δεν έχουν διαγνωστεί σαν άσθμα και δεν προέρχονται από άλλη γνωστή αιτία;
4. *Πριν τα τελευταία 2 χρόνια*, παρουσίαζε το παιδί σας *κρίσεις δύσπνοιας ή αναπνευστικού συριγμού* (σφύριγμα στην αναπνοή) που δεν έχουν διαγνωστεί σαν άσθμα και δεν προέρχονται από άλλη γνωστή αιτία;
5. Τα *τελευταία 2 χρόνια*, όταν το παιδί σας δεν είναι κρυωμένο, παρουσιάζει *ρινική καταρροή, φτέρνισμα, μπούκωμα ή φαγούρα στη μύτη*, που έρχεται και φεύγει ή που επιμένει για εβδομάδες;
6. *Πριν τα τελευταία 2 χρόνια*, όταν το παιδί δεν ήταν κρυωμένο, παρουσίαζε *ρινική καταρροή, φτέρνισμα, μπούκωμα ή φαγούρα στη μύτη*, που ερχόταν και έφευγε ή που επέμενε για εβδομάδες;
7. Τα *τελευταία 2 χρόνια*, παρουσιάζει το παιδί σας τα παραπάνω προβλήματα από τη μύτη σε συνδυασμό με *επιπεφυκίτιδα* (κοκκινίλα ή φαγούρα ή δάκρυα στα μάτια);

8. *Πριν τα τελευταία 2 χρόνια*, παρουσίαζε το παιδί σας τα παραπάνω προβλήματα από τη μύτη σε συνδυασμό με *επιπεφυκίτιδα* (κοκκινίλα ή φαγούρα ή δάκρυα στα μάτια);
9. *Τα τελευταία 2 χρόνια*, παρουσιάζει το παιδί σας *εξάνθημα* στο δέρμα που να του φέρνει *φαγούρα (έκζεμα)*, που έρχεται και φεύγει ή που επιμένει για μήνες;
10. *Πριν τα τελευταία 2 χρόνια*, παρουσίαζε το παιδί σας *εξάνθημα* στο δέρμα που να του έφερνε *φαγούρα (έκζεμα)*, που ερχόταν και έφευγε ή που επέμενε για μήνες;

Οι απαντήσεις στα ερωτήματα ήταν του τύπου ΝΑΙ/ΟΧΙ. Όλες οι παραπάνω ερωτήσεις περιλαμβάνονταν στις μελέτες του 1991, του 1998 και του 2003, ενώ η μελέτη του 1978 περιλάμβανε μόνο τα ερωτήματα 1 και 2. Το ερωτηματολόγιο αυτό σταθμίσθηκε έναντι προσωπικής ιατρικής συνέντευξης με Παιδίατρο ως προς τη διάγνωση συριγμού και άσθματος και αποδείχθηκε εξαιρετικά αξιόπιστο.⁴⁵

Πρωτόκολλο

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν στα σχολεία την περίοδο Ιανουαρίου - Φεβρουαρίου 2008. Ένας ερευνητής με τη βοήθεια του δασκάλου της τάξης έδινε οδηγίες στα παιδιά και μοίραζε τα ερωτηματολόγια, τα οποία συνοδεύονταν από μια επιστολή προς τους γονείς, στην οποία αναλύονταν οι στόχοι της μελέτης. Τα απαντημένα ερωτηματολόγια συγκεντρώνονταν από το δάσκαλο της τάξης μέσα σε μία εβδομάδα και παραλαμβάνονταν από τους ερευνητές. Η ορθότητα των απαντήσεων ελέγχθηκε μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους γονείς, ως εξής: έγινε τηλεφωνική επικύρωση όλων των ερωτηματολογίων στα οποία υπήρχε έστω μία θετική απάντηση, σε εκείνα με ελλειπείς ή μη διακριτές απαντήσεις και σε δείγμα 350 τυχαία επιλεγμένων ερωτηματολογίων με αρνητικές απαντήσεις (δείγμα ελέγχου).

Ορισμοί

Βάσει των απαντήσεων στα προαναφερθέντα ερωτήματα, ορίστηκαν οι ακόλουθοι τύποι συριγμού/άσθματος :

1. *Πρόσφατος συριγμός/άσθμα*: Θετική απάντηση στα ερωτήματα 1 ή/και 3. Ο πρόσφατος συριγμός/άσθμα ισοδυναμεί με το άθροισμα του συριγμού/άσθματος πρόσφατης έναρξης και του επίμονου συριγμού/άσθματος.
2. *Συριγμός/άσθμα πρόσφατης έναρξης*: Θετική απάντηση στις ερωτήσεις 1 ή/και 3 και αρνητική απάντηση στις ερωτήσεις 2 ή/και 4.

3. *Επίμονος συριγμός/άσθμα*: Θετική απάντηση στις ερωτήσεις 1 ή/και 3 και θετική απάντηση στις ερωτήσεις 2 ή/και 4.
4. *Αποδραμών συριγμός/άσθμα*: Θετική απάντηση στις ερωτήσεις 2 ή/και 4 και αρνητική απάντηση στις ερωτήσεις 1 ή/και 3.
5. *Οποτεδήποτε διαγνωσμένος συριγμός/άσθμα*: Θετική απάντηση σε οποιαδήποτε από τις ερωτήσεις 1 έως 4. Ισοδυναμεί με το άθροισμα του πρόσφατου και αποδραμόντος συριγμού/άσθματος.
6. *Πρόσφατη χρόνια ρινίτιδα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 5 και αρνητική απάντηση στο ερώτημα 6.
7. *Οποτεδήποτε διαγνωσμένη χρόνια ρινίτιδα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 5 ή/και στο ερώτημα 6.
8. *Πρόσφατη ρινοεπιπεφυκίτιδα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 7 και αρνητική απάντηση στο ερώτημα 8.
9. *Οποτεδήποτε διαγνωσμένη ρινοεπιπεφυκίτιδα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 7 ή/και στο ερώτημα 8.
10. *Πρόσφατο έκζεμα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 9 και αρνητική απάντηση στο ερώτημα 10.
11. *Οποτεδήποτε διαγνωσμένο έκζεμα*: Θετική απάντηση στο ερώτημα 9 ή/και στο ερώτημα 10.
12. *Ατοπικός συριγμός/άσθμα*: Πρόσφατος συριγμός/άσθμα και οποτεδήποτε διαγνωσμένη ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και έκζεμα.
13. *Μη ατοπικός συριγμός/άσθμα*: Πρόσφατος συριγμός/άσθμα χωρίς οποτεδήποτε διαγνωσμένη ρινοεπιπεφυκίτιδα ή έκζεμα.

Ηθική και δεοντολογία

Η μελέτη εγκρίθηκε από το Υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών. Οι γονείς ενημερώθηκαν γραπτώς, αναλυτικά, για τους στόχους της μελέτης, καθώς και για το ότι η συμμετοχή ήταν προαιρετική. Η μη αποστολή απαντημένου ερωτηματολογίου πίσω στο σχολείο ισοδυναμούσε με άρνηση συμμετοχής στη μελέτη. Τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα, όμως ζητήθηκε από τους γονείς να καταγράψουν το τηλέφωνό τους. Τα στοιχεία των ερωτηματολογίων δε γνωστοποιήθηκαν σε τρίτους.

Στατιστική ανάλυση

Ο επιπολασμός του συριγμού/άσθματος και των αλλεργικών νοσημάτων ορίστηκε ως ο λόγος του αριθμού των παιδιών με θετικό ιστορικό για το συγκεκριμένο νόσημα προς το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Υπολογίστηκε η διαφορά του επιπολασμού του άσθματος μεταξύ των μελετών, καθώς και η μέση ετήσια διακύμανση (αύξηση/ελάττωση) με βάση τον επιπολασμό του άσθματος της προηγούμενης χρονικά μελέτης. Οι σχετικοί λόγοι επιπολασμού (με ή χωρίς στάθμιση για το φύλο) υπολογίστηκαν με λογιστική παλινδρόμηση. Για να υπολογιστεί η τάση διακύμανσης του επιπολασμού χρησιμοποιήθηκε η επέκταση κατά Mantel-Haenszel της δοκιμασίας χ^2 , εξαιτίας των διαφορετικών χρονικών μεσοδιαστημάτων μεταξύ των μελετών. Η επίδραση του φύλου στην τάση διακύμανσης του επιπολασμού του άσθματος, καθώς και η επίδραση των αλλεργικών νοσημάτων στον κίνδυνο συριγμού/άσθματος, εκτιμήθηκαν με πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση. Βάσει του κατά φύλο σταθμισμένου σχετικού κινδύνου (relative risk, RR), υπολογίστηκε ο αποδοτέος λόγος κινδύνου (attributable risk ratio) σε επίπεδο πληθυσμού (δηλαδή το ποσοστό άσθματος που αποδίδεται στην ύπαρξη ενός αλλεργικού νοσήματος), σύμφωνα με τον τύπο $P \times (RR - 1) / [1 + P \times (RR - 1)]$, όπου P είναι η συχνότητα του αλλεργικού νοσήματος (ρινοεπιπεφυκίτιδα και/ή έκζεμα) στον πληθυσμό της μελέτης. Όλες οι στατιστικές υποθέσεις ελέγχθηκαν αμφίπλευρα με όριο σημαντικότητας το 0,05. Ο στατιστικός έλεγχος έγινε με το πρόγραμμα SPSS έκδοση 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Εικόνα 1. Προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο της μελέτης που διανεμήθηκε στα σχολεία για την αποτύπωση του άσθματος και της αλλεργίας κατά τα έτη 1991,1998, 2003 και 2008.

ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Παρακαλούμε βάλτε σε ΚΥΚΛΟ τη σωστή απάντηση ή ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ όπου χρειάζεται:

1	Υποφέρει το παιδί από διαγνωσμένο άσθμα ;	Τα τελευταία 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
		Πριν από 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
2	Παρουσιάζει κρίσεις δύσπνοιας ή αναπνευστικού συριγμού (σφύριγμα στην αναπνοή) που δεν έχουν διαγνωσθεί σαν άσθμα και δεν προέρχονται από άλλη γνωστή αιτία;	Τα τελευταία 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
		Πριν από 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
3	Όταν το παιδί δεν είναι κρυωμένο, παρουσιάζει ρινική καταρροή , φτέρνισμα , μπούκωμα ή φαγούρα στη μύτη , που έρχεται και φεύγει ή που επιμένει για εβδομάδες;	Τα τελευταία 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
		Πριν από 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
4	Παρουσιάζει τα παραπάνω προβλήματα από τη μύτη σε συνδυασμό με επιπεφυκίτιδα (κοκκινίλα ή φαγούρα ή δάκρυα στα μάτια);	Τα τελευταία 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
		Πριν από 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
5	Παρουσιάζει εξάνθημα στο δέρμα που να του φέρνει φαγούρα (έκζεμα) και που έρχεται και φεύγει ή επιμένει για μήνες;	Τα τελευταία 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
		Πριν από 2 χρόνια	→	ΝΑΙ	ΟΧΙ		
6	Ποιος καπνίζει στην οικογένεια;	Πατέρας	Μητέρα	Άλλος	Άλλος		
	• Πόσα καπνίζει την ημέρα;	→					
	• Πόσα καπνίζει μέσα στο σπίτι;	→					
	• Πόσα χρόνια καπνίζει;	→					
	• Αν το «έκοψε» μέχρι ποια χρονιά κάπνιζε;	→					
7	Πόσοι ενήλικοι κατοικούν στο σπίτι;	→					
8	Η εθνικότητα του παιδιού είναι:	→	Ελληνική				
			Άλλη (προσδιορίστε):				
9	Εάν η εθνικότητα δεν είναι Ελληνική, πόσα χρόνια μένει το παιδί στην Ελλάδα;						
10	Στοιχεία για τον πατέρα						
	• Ηλικία	→	<35	35-40	40-45	45-50	>50
	• Επάγγελμα	→					
	• Μόρφωση	→	Δημοτικό	Γυμνάσιο	Λύκειο	Ανώτερη	Ανώτατη
11	Στοιχεία για τη μητέρα						
	• Ηλικία	→	<35	35-40	40-45	45-50	>50
	• Επάγγελμα	→					
	• Μόρφωση	→	Δημοτικό	Γυμνάσιο	Λύκειο	Ανώτερη	Ανώτατη
12	Στοιχεία για το παιδί						
	• Φύλο	→	Αγόρι	Κορίτσι			
	• Σχολείο	→					
	• Τάξη	→					

Εάν συμφωνείτε μπορείτε να σημειώσετε ένα τηλέφωνο επικοινωνίας το οποίο θα μας χρησιμεύσει για τη διασταύρωση των στοιχείων. Τηλέφωνο:

Τα ερωτηματολόγια είναι ανώνυμα. Τα στοιχεία που θα συμπληρώσετε, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού τηλεφώνου, θα χρησιμοποιηθούν μόνο για τους σκοπούς της έρευνας και δεν θα γίνουν γνωστά σε τρίτους.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για τις ανάγκες της μελέτης διανεμήθηκαν 3173 ερωτηματολόγια, από τα οποία απαντήθηκαν τα 2688. Προκύπτει έτσι ένα συνολικό ποσοστό απαντητικότητας 84,7% (εύρος 76,2-95%). Ο πληθυσμός της μελέτης αντιστοιχούσε στο 82% του πληθυσμού-στόχου. Το 48,5% των συμμετεχόντων (N=1304) ήταν αγόρια. Στον πληθυσμό της μελέτης περιλαμβάνονταν μαθητές μη Ελληνικής εθνικότητας σε ποσοστό 12,6%. Οι περισσότεροι από αυτούς (7,2%) ήταν Αλβανικής καταγωγής. Τηλεφωνική διασταύρωση των απαντήσεων, σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, επιτεύχθηκε στο 82,4% των ερωτηματολογίων με τουλάχιστον μία θετική απάντηση και εκείνων με ελλιπείς απαντήσεις. Η ορθότητα των απαντήσεων ελέγχθηκε τηλεφωνικά και σε δείγμα 350 τυχαία επιλεγμένων ερωτηματολογίων με αρνητικές απαντήσεις. Δεν υπήρξε αλλαγή των αρχικών απαντήσεων. Δεν κατέστη δυνατή η διασταύρωση ή η διευκρίνιση των απαντήσεων σε ένα ποσοστό 2,4% των ερωτηματολογίων με ελλιπείς απαντήσεις. Τα ερωτηματολόγια αυτά δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Στον **Πίνακα 1** και στην **Εικόνα 2** παρουσιάζεται ο επιπολασμός του πρόσφατου, του αποδραμόντος και του οπιοτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος στις 4 συγχρονικές μελέτες και η αναλογία αγοριών–κοριτσιών για τον κάθε τύπο συριγμού/άσθματος ανά έτος μελέτης. Ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού/άσθματος το 2008 ήταν 6,9%–πρακτικά χωρίς μεταβολή από την προηγούμενη μελέτη του 2003. Παρόμοια σταθεροποίηση (plateau) παρουσίασε και ο επιπολασμός του αποδραμόντος και του οπιοτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος. Η ετήσια διακύμανση στον επιπολασμό του πρόσφατου συριγμού/άσθματος (σε σχέση με την προηγούμενη συγχρονική μελέτη) ήταν 0,16% για την περίοδο 1978–1991, 0,04% για την περίοδο 1991–1998, 0,03% για την περίοδο 1998–2003 και 0% για την περίοδο 2003–2008. Οι σχετικοί λόγοι επιπολασμού για την περίοδο 2003–2008 επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα (**Πίνακας 1**). Παρατηρήθηκε επίσης σαφής υπεροχή των αγοριών έναντι των κοριτσιών και μάλιστα με αυξητική διαχρονική τάση για τον πρόσφατο και τον οπιοτεδήποτε διαγνωσμένο συριγμό/άσθμα. Η τάση ήταν επίσης αυξητική για τον επιπολασμό όλων των τύπων συριγμού/άσθματος και στα δύο φύλα, με εξαίρεση τον μη πρόσφατο συριγμό/άσθμα στα κορίτσια (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Επιπολασμός πρόσφατου (πρόσφατης έναρξης και επίμονου), αποδραμόντος και οποτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος κατά τα έτη 1978, 1991, 1998, 2003 και 2008 στην πόλη της Πάτρας

	Έτος					Σχετικός λόγος επιπολασμού σταθμισμένος για το φύλο (95% CI)			
	1978	1991	1998	2003	2008	1991 - 1978	1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003
Αριθμός συμμετεχόντων	3003	2417	3076	2725	2688	–	–	–	–
Άρρενα: Θήλεα	0,96:1	0,95:1	0,96:1	0,96:1	0,94:1	–	–	–	–
Πρόσφατος συριγμός/άσθμα ^{*,†}	45	112	184	189	185	3,10	1,34	1,12	0,99
	(1,5)	(4,6)	(6,0)	(6,9)	(6,9)	(2,23 - 4,39)	(1,07 - 1,70)	(0,92 - 1,36)	(0,82 - 1,21)
Άρρενα: Θήλεα [‡]	1,14:1 [§]	1,15:1 [§]	1,16:1	1,22:1	1,23:1				
Πρόσφατης έναρξης	ΜΔ	51	53	30	44	ΜΔ	0,83	0,62	1,49
		(2,1)	(1,7)	(1,1)	(1,6)		(0,57 - 1,22)	(0,39 - 0,97)	(0,94 - 2,35)
Άρρενα: Θήλεα		0,96:1	1,12:1	0,88:1	1,10:1				
Επίμονος ^{*,†}	ΜΔ	61	131	159	141	ΜΔ	1,77	1,32	0,91
		(2,5)	(4,3)	(5,8)	(5,2)		(1,31 - 2,36)	(1,06 - 1,70)	(0,72 - 1,12)
Άρρενα: Θήλεα		1,35:1	1,18:1	1,3:1	1,27:1				

(Συνέχεια και επεξηγήσεις στην επόμενη σελίδα)

Πίνακας 1. (Συνέχεια). Επιπολασμός πρόσφατου (πρόσφατης έναρξης και επίμονου), αποδραμόντος και οπποτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος κατά τα έτη 1978, 1991, 1998, 2003 και 2008 στην πόλη της Πάτρας

		Έτος					Σχετικός λόγος επιπολασμού σταθμισμένος για το φύλο (95% CI)			
		1978	1991	1998	2003	2008	1991 - 1978	1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003
Αποδραμών συριγμός/άσθμα ^{**,†}	ΜΔ	82	112	149	154					
		(3,4)	(3,6)	(5,5)	(5,7)					
Άρρενα: Θήλεα [‡]		1,1:1	1,43:1	1,76:1	1,8:1					
Οπποτεδήποτε διαγνωσμένος συριγμός/άσθμα ^{*,†}	ΜΔ	194	296	338	339					
		(8,0)	(9,6)	(12,4)	(12,6)					
Άρρενα: Θήλεα [‡]		1,13:1	1,26:1	1,43:1	1,46:1					

Οι τιμές αναφέρονται σε αριθμό συμμετεχόντων (%) εκτός εάν ορίζονται διαφορετικά

ΜΔ = μη διαθέσιμο: κατά τη συγχρονική μελέτη του 1978 δε συλλέχτηκαν στοιχεία για το μη πρόσφατο συριγμό/άσθμα

* P τάσης διακύμανσης <0,001 για αύξηση του επιπολασμού του άσθματος, τόσο συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης όσο και ξεχωριστά σε άρρενα και θήλεα κατά την περίοδο 1978 (1991) - 2008

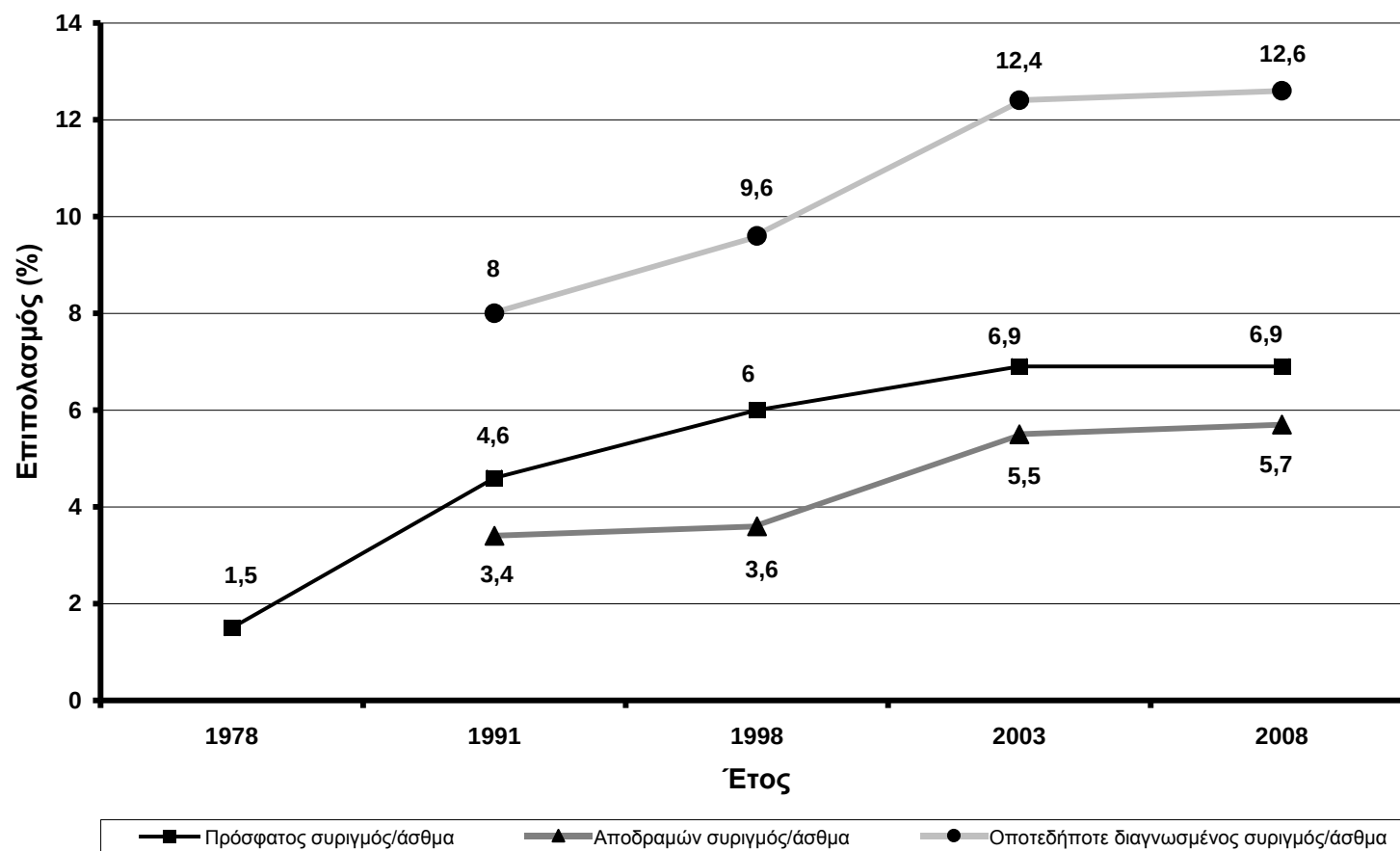
† Επέκταση κατά Mantel-Haenszel της δοκιμασίας χ^2 για την τάση διακύμανσης

‡ P τάσης διακύμανσης <0,001 για αύξηση του λόγου άρρενα: θήλεα κατά την περίοδο 1978 (1991) - 2008

§ P <0,01, || P <0,001 και ¶ P <0,05 για σύγκριση μεταξύ φύλων

** P τάσης διακύμανσης <0,001 για αύξηση του επιπολασμού του άσθματος συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης και στα άρρενα, και P τάσης διακύμανσης = 0,065 για αύξηση του επιπολασμού του άσθματος στα θήλεα

Εικόνα 2. Επιπολασμός πρόσφατου, αποδραμόντος και οποτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος κατά τις 5 συγχρονικές μελέτες μεταξύ 1978 και 2008



Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις του επιπολασμού του συριγμού/άσθματος σε σύγκριση με τις διακυμάνσεις του επιπολασμού της χρόνιας ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος μεταξύ 1991 και 2008. Ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού/άσθματος συνολικά εμφάνισε σημαντική αυξητική τάση κατά την παραπάνω περίοδο. Ωστόσο, ο ρυθμός αύξησης φαίνεται πως σταδιακά ελαττώθηκε, με τον επιπολασμό της νόσου να φτάνει στο μέγιστο το 2003, για να παραμείνει στη συνέχεια σταθερός έως και το 2008. Η αυξητική τάση ήταν εξίσου σημαντική στα αγόρια και στα κορίτσια και, με εξαίρεση τον συριγμό/άσθμα πρόσφατης έναρξης, δεν επηρεάστηκε από τις διακυμάνσεις στην αναλογία μεταξύ των δύο φύλων. Διαχρονικά, τα αγόρια συνέβαλαν περισσότερο από τα κορίτσια στην αύξηση του επιπολασμού της νόσου, με εξαίρεση και πάλι τον συριγμό/άσθμα πρόσφατης έναρξης (**Πίνακας 2**). Ο επιπολασμός της χρόνιας ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος παρουσίασε επίσης σημαντική αύξηση κατά την περίοδο 1991-2008. Τόσο για τη χρόνια ρινίτιδα όσο και για τις αλλεργικές νόσους (ρινοεπιπεφυκίτιδα και έκζεμα), η αυξητική τάση ήταν εξίσου σημαντική στα αγόρια και στα κορίτσια και δεν επηρεάστηκε από τις διακυμάνσεις της αναλογίας μεταξύ των δύο φύλων. Σε όλες τις περιπτώσεις τα αγόρια συνέβαλαν περισσότερο από τα κορίτσια στην αύξηση του επιπολασμού (**Πίνακας 2**).

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζεται η διακύμανση του επιπολασμού της ρινοεπιπεφυκίτιδας, του εκζέματος και οποιουδήποτε από τα 2 νοσήματα στα παιδιά με πρόσφατο συριγμό/άσθμα (συνολικά), συριγμό/άσθμα πρόσφατης έναρξης και επίμονο συριγμό/άσθμα. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι προφανής η σημαντική αυξητική τάση διαχρονικά. Η σύγκριση ωστόσο μεταξύ των μελετών, ανέδειξε πως τα αλλεργικά νοσήματα παρουσίασαν σημαντική αύξηση από μελέτη σε μελέτη, με εξαίρεση τον συριγμό/άσθμα πρόσφατης έναρξης, όπου ο επιπολασμός της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος ελαττώθηκαν την περίοδο 2003-2008 (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 2. Επιπολασμός συριγμού/άσθματος, ρινίτιδας και αλλεργικών νοσημάτων σε τέσσερις συγχρονικές μελέτες μεταξύ 1991 και 2008

	1991	1998	2003	2008	Διακύμανση επιπολασμού %			Άρρενα: Θήλεα λόγος κινδύνου (95% CI)	Επίδραση του φύλου στην τάση διακύμανσης
					1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003		
Αριθμός συμμετεχόντων	2417	3076	2725	2688					
Άρρενα:Θήλεα	0,95:1	0,96:1	0,96:1	0,94:1					
Άσθμα/συριγμός									
Πρόσφατο *	112 (4,6%)	184 (6,0%)	189 (6,9%)	185 (6,9%)	30,4 †	15,0	0	1,41	<0,001
Άρρενα:Θήλεα	1,15:1	1,16:1	1,22:1	1,23:1				(1,21–1,65)	
Οποτεδήποτε *	194 (8,0%)	296 (9,6%)	338 (12,4%)	339 (12,6%)	20,0 †	29,2 ‡	1,6	1,62	<0,001
Άρρενα:Θήλεα	1,13:1	1,26:1	1,43:1	1,46:1				(1,43–1,83)	
Επίμονο *	61 (2,5%)	131 (4,3%)	159 (5,8%)	141 (5,2%)	72,0 ‡	34,9 ‡	–10,3	1,49	<0,001
Άρρενα:Θήλεα	1,35:1	1,18:1	1,30:1	1,27:1				(1,24–1,79)	
Πρόσφατης Έναρξης	51 (2,1%)	53 (1,7%)	30 (1,1%)	44 (1,6%)	–19,1	–35,5 †	45,5	1,19	0,242
Άρρενα:Θήλεα	0,96:1	1,12:1	0,88:1	1,10:1				(0,89–1,60)	
Ρινίτιδα									
Πρόσφατη *	123 (5,1%)	201 (6,5%)	217 (8,0%)	236 (8,8%)	27,5 †	23,1 †	10,0	1,23	0,004
Άρρενα:Θήλεα	1,08:1	0,93:1	1,09:1	1,15:1				(1,07–1,43)	
Οποτεδήποτε *	145 (6,0%)	245 (8,0%)	267 (9,8%)	288 (10,7%)	33,3 ‡	22,5 †	9,2	1,24	0,002
Άρρενα:Θήλεα	0,93:1	1:1	1,10:1	1,13:1				(1,08–1,42)	

(Συνέχεια και επεξηγήσεις στην επόμενη σελίδα)

(Συνέχεια και επεξηγήσεις στην επόμενη σελίδα)

Πίνακας 2 (Συνέχεια). Επιπολασμός συριγμού/άσθματος, ρινίτιδας και αλλεργικών νοσημάτων σε τέσσερις συγχρονικές μελέτες μεταξύ 1991 και 2008

					Διακύμανση επιπολασμού %			Άρρενα: Θήλεα λόγος κινδύνου (95% CI)	Επίδραση του φύλου στην τάση διακύμανσης
	1991	1998	2003	2008	1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003		
Ρινοεπιπεφυκίτιδα									
Πρόσφατη *	43 (1,8%)	83 (2,7%)	98 (3,6%)	105 (3,9%)	50,0 †	33,3 †	8,3	1,27	0,037
Άρρενα:Θήλεα	1,15:1	1,03:1	1,13:1	1,10:1				(1,02 - 1,58)	
Οποτεδήποτε *	51 (2,1%)	104 (3,4%)	125 (4,6%)	136 (5,1%)	61,9 ‡	35,5 †	10,9	1,22	0,045
Άρρενα:Θήλεα	0,90:1	1,16:1	1,04:1	1,06:1				(1,00 - 1,49)	
Έκζεμα									
Πρόσφατο *	60 (2,5%)	104 (3,4%)	135 (5,0%)	150 (5,6%)	36,0	47,1 ‡	12,0	1,22	0,043
Άρρενα:Θήλεα	1,14:1	1,07:1	1,04:1	1,14:1				(1,00 - 1,47)	
Οποτεδήποτε *	109 (4,5%)	194 (6,3%)	258 (9,5%)	290 (10,8%)	40,0 ‡	50,8 §	13,7	1,24	0,003
Άρρενα:Θήλεα	0,91:1	1,13:1	1,04:1	1,13:1				(1,08 - 1,43)	
Οποιαδήποτε αλλεργία									
Πρόσφατη *	86 (3,6%)	173 (5,6%)	203 (7,4%)	235 (8,7%)	55,6 §	32,1‡	17,6 ‡	1,22	0,012
Άρρενα:Θήλεα	1,05:1	0,95:1	1,03:1	1,16:1				(1,05 - 1,42)	
Οποτεδήποτε *	142 (5,9%)	270 (8,8%)	328 (12,0%)	389 (14,5%)	49,2 §	39,8 §	17,1 †	1,24	0,001
Άρρενα:Θήλεα	0,82:1	1,14:1	1,03:1	1,12:1				(1,10 - 1,40)	

* $p < 0,001$ για αύξηση του επιπολασμού τόσο συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης όσο και ξεχωριστά σε άρρενα και θήλεα

† $p < 0,05$, ‡ $p < 0,01$ και § $p < 0,001$ για συγκρίσεις μεταξύ των μελετών

Πίνακας 3. Επιπολασμός αλλεργικών νοσημάτων στα παιδιά με πρόσφατο (συνολικό, επίμονο, πρόσφατης έναρξης) συριγμό/άσθμα

	Επιπολασμός %				Διακύμανση επιπολασμού %			Ρ τάσης δια- κύμανση ς
	1991	1998	2003	2008	1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003	
Πρόσφατος συριγμός/άσθμα								
Ρινοεπιπεφυκίτιδα	8,0	13,0	19,6	29,2	62,5	50,8	49,0 *	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	0,8:1	0,7:1	0,9:1	0,9:1				0,908
Έκζεμα	13,4	22,3	35,4	38,4	66,4	58,7 †	8,5	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	1,1:1	1,4:1	1,2:1	1,4:1				0,646
Οποιοδήποτε	17,9	28,8	43,4	55,7	60,9 *	50,7 †	28,6 *	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	1,0:1	1,0:1	1,1:1	1,1:1				0,819
Επίμονος συριγμός/άσθμα								
Ρινοεπιπεφυκίτιδα	1,6	10,7	16,4	27,7	568,0 *	53,2	68,9 *	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	— §	0,8:1	1,1:1	1,1:1				0,684
Έκζεμα	6,6	22,9	33,3	39,7	244,0 *	45,4 *	19,2	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	1,0:1	1,5:1	1,5:1	1,4:1				0,754
Οποιοδήποτε	8,2	28,2	37,7	55,3	243,9 ‡	33,7 *	47,2 ‡	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	0,7:1	1,1:1	1,4:1	1,2:1				0,451

(Συνέχεια και επεξηγήσεις στην επόμενη σελίδα)

Πίνακας 3 (Συνέχεια). Επιπολασμός αλλεργικών νοσημάτων στα παιδιά με πρόσφατο (συνολικό, επίμονο, πρόσφατης έναρξης) συριγμό/άσθμα

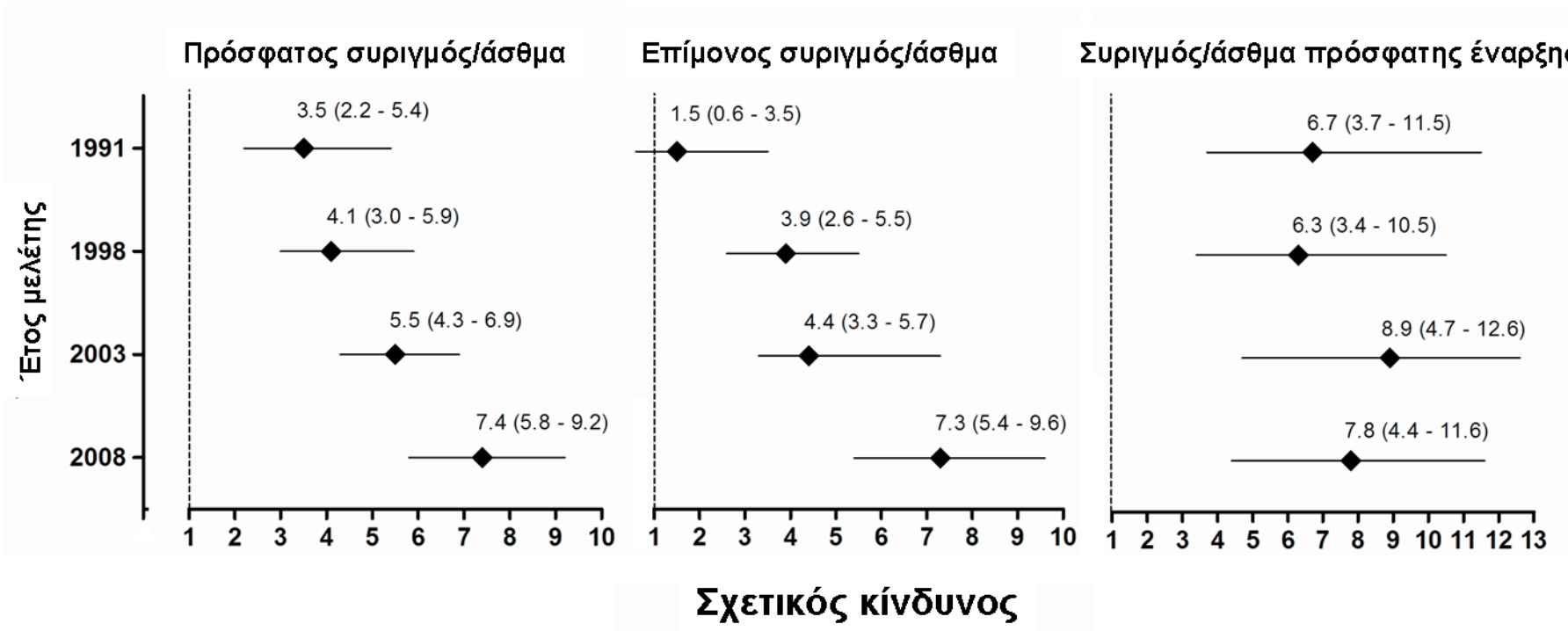
	Επιπολασμός %				Διακύμανση επιπολασμού %			Ρ τάσης δια- κύμανση ς
	1991	1998	2003	2008	1998 - 1991	2003 - 1998	2008 - 2003	
Συριγμός/άσθμα πρόσφατης έναρξης								
Ρινοεπιπεφυκίτιδα	15,7	18,9	36,7	34,1	20,4	94,2	−7,1	0,013
Άρρενα: Θήλεα	1,6:1	0,7:1	0,6:1	0,5:1				0,219
Έκζεμα	21,6	20,8	46,7	34,1	−3,7	124,5 *	−27,0	0,046
Άρρενα: Θήλεα	1,2:1	1,2:1	0,6:1	1,5:1				0,965
Οποιοδήποτε	29,4	30,2	73,3	56,8	2,7	142,0 ‡	−22,5	<0,001
Άρρενα: Θήλεα	1,4:1	1,0:1	0,6:1	0,9:1				0,420

* p <0,05, † p <0,01 και ‡ p <0,001 για συγκρίσεις μεταξύ των μελετών

§ μόνο ένα κορίτσι είχε διαγνωσθεί με επίμονο συριγμό/άσθμα και ρινοεπιπεφυκίτιδα το 1991

Ο σχετικός κίνδυνος πρόσφατου συριγμού/άσθματος (συνολικά), συριγμού/άσθματος πρόσφατης έναρξης και επίμονου συριγμού/άσθματος, που συνοδεύεται από την παρουσία τουλάχιστον ενός οποιοδήποτε διαγνωσμένου αλλεργικού νοσήματος, παρουσιάζεται στην **Εικόνα 3**. Στη μελέτη του 2008, τα παιδιά με ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και έκζεμα παρουσίασαν 7,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόσφατο συριγμό/άσθμα (συνολικά), 7,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για επίμονο συριγμό/άσθμα και 7,8 φορές υψηλότερο κίνδυνο για συριγμό/άσθμα πρόσφατης έναρξης, σε σχέση με τα παιδιά χωρίς αλλεργικά νοσήματα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα πως ο σχετικός κίνδυνος πρόσφατου (συνολικά) και επίμονου συριγμού/άσθματος εμφάνισε σταδιακή αύξηση κατά την πάροδο των ετών, σε αντίθεση με το σχετικό κίνδυνο συριγμού/άσθματος πρόσφατης έναρξης που διακυμάνθηκε μεταξύ 6,7 και 8,9 χωρίς εμφανή αυξητική τάση (**Εικόνα 3**).

Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζεται το ποσοστό του πρόσφατου συριγμού/άσθματος (συνολικού, επίμονου και πρόσφατης έναρξης), το οποίο μπορεί, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, να αποδοθεί στην ύπαρξη αλλεργικών νοσημάτων (ρινοεπιπεφυκίτιδας ή/και εκζέματος) μεταξύ 1991 και 2008. Ο αποδοτέος λόγος κινδύνου αυξήθηκε σταδιακά και για τις 3 κατηγορίες πρόσφατου συριγμού/άσθματος, προσεγγίζοντας το ποσοστό του 50% το 2008.



Εικόνα 3.

Σχετικός κίνδυνος πρόσφατου (συνολικού, επίμονου, πρόσφατης έναρξης) συριγμού/άσθματος που συνοδεύεται από την παρουσία ενός τουλάχιστον αλλεργικού νοσήματος (οποτεδήποτε διαγνωσμένης ρινοεπιπεφυκίτιδας ή/και εκζέματος). Οι τιμές αναφέρονται στο σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης) και έχουν υπολογιστεί μέσω λογιστικής παλινδρόμησης με στάθμιση για το φύλο.

Πίνακας 4. Ποσοστό πρόσφατου (συνολικού, επίμονου, πρόσφατης έναρξης) συριγμού/άσθματος αποδιδόμενο σε αλλεργικά νοσήματα

	Αποδοτέος λόγος κινδύνου (%) (95% CI)*				Ρ τάσης διακύμανσης
	1991	1998	2003	2008	
Ατοπικός συριγμός/άσθμα					
Πρόσφατος	13 (7 - 21)	21 (15 - 30)	35 (28 - 41)	48 (41 - 54)	<0,001
Επίμονος	3 (0 - 13)	20 (12 - 28)	29 (22 - 35)	48 (39 - 55)	<0,001
Πρόσφατης έναρξης	25 (14 - 38)	32 (17 - 46)	49 (31 - 58)	50 (33 - 61)	<0,001

* υπολογιζόμενος βάσει του σχετικού κινδύνου με στάθμιση για το φύλο

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη της συχνότητας του παιδικού άσθματος στην πόλη της Πάτρας θεμελιώθηκε το 1978 (N=3003) και επαναλήφθηκε το 1991 (N=2417), το 1998 (N=3076) και το 2003 (N=2725). Η παρούσα μελέτη του 2008 (N=2688) αποτελεί την 5^η συγχρονική μελέτη σε χρονικό διάστημα 30 ετών. Η σειρά αυτών των μελετών είναι μοναδική στον Ελλαδικό χώρο και μία από τις ελάχιστες στη διεθνή βιβλιογραφία, που έχουν καταγράψει τον επιπολασμό του άσθματος για τόσο μακρά χρονική περίοδο, χρησιμοποιώντας μάλιστα πανομοιότυπη μεθοδολογία, η οποία ακολουθήθηκε πιστά σε όλες τις μελέτες της σειράς.

Κατά την *πρώτη φάση της μελέτης ISAAC* (ISAAC Phase I) η οποία πραγματοποιήθηκε τα έτη 1994 και 1995, η Ελλάδα αντιπροσωπεύτηκε από ένα κέντρο (Αθήνα). Ο επιπολασμός του πρόσφατου συριγμού (αναφερόμενος από τους γονείς συριγμός κατά τους τελευταίους 12 μήνες) στα παιδιά ηλικίας 6-7 ετών ήταν 7,6%, ενώ στα παιδιά 13-14 ετών (αναφερόμενος από το ίδιο το παιδί συριγμός τους τελευταίους 12 μήνες) 3,7%.¹¹⁶ Κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης ISAAC (ISAAC Phase II), η οποία πραγματοποιήθηκε κατά την περίοδο 2001-2002 και συμπεριέλαβε παιδιά ηλικίας 10 ετών, η χώρα μας αντιπροσωπεύτηκε από 2 κέντρα (Αθήνα, Θεσσαλονίκη). Ο επιπολασμός του αναφερόμενου από τους γονείς συριγμού τους τελευταίους 12 μήνες ήταν 5,6% για το κέντρο της Αθήνας και 8,4% για το κέντρο της Θεσσαλονίκης.¹²¹

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι, το 2008, ο επιπολασμός του πρόσφατου και του οποτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος στα παιδιά ηλικίας 8-9 ετών στην πόλη της Πάτρας ήταν 6,9% και 12,6% αντίστοιχα.⁴¹⁴ Τα ποσοστά αυτά παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σχέση με το 2003 (πρόσφατος συριγμός/άσθμα 6,9%, οποτεδήποτε διαγνωσμένος συριγμός/άσθμα 12,4%), αναδεικνύοντας πως μετά τη σημαντική αύξηση της προηγούμενης εικοσαετίας,^{47,48} ο επιπολασμός του παιδικού άσθματος στην πόλη μας παρουσιάζεται πλέον σταθεροποιημένος (plateau). Η γρήγορη αύξηση στον επιπολασμό του παιδικού άσθματος πριν από τη δεκαετία του 1990 έχει διαπιστωθεί σε σειρά διεθνών μελετών.^{47,89,94,95,101} Ωστόσο, φαίνεται πως στις Δυτικές κοινωνίες η «επιδημία» του άσθματος κορυφώθηκε κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, οπότε ο επιπολασμός της νόσου σταθεροποιήθηκε ή και ελαττώθηκε.^{96,97,131, 416-419}

Αν και τα ευρήματα της παρούσας μελέτης –σε συνδυασμό με εκείνα των προηγούμενων συγχρονικών μελετών– βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τα παραπάνω συμπεράσματα, η σταθεροποίηση του επιπολασμού του παιδικού άσθματος στην πόλη της Πάτρας φαίνεται ότι εκδηλώθηκε σε χαμηλότερο ποσοστό συγκριτικά με εκείνα που αναφέρονται σε μελέτες άλλων δυτικών χωρών.^{96,97,131,416-418} Το γεγονός αυτό μπορεί –εν μέρει– να οφείλεται στις ιδιαιτερότητες του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τον προσδιορισμό του «συριγμού», οι γονείς έπρεπε να απαντήσουν καταφατικά μόνο στην περίπτωση που ο συριγμός ήταν διαπιστωμένος από γιατρό και αρνητικά σε κάθε άλλη περίπτωση. Ωστόσο, με δεδομένη τη σημαντική διαφοροποίηση στην απόδοση του όρου «συριγμός» μεταξύ γιατρών και γονέων,³⁵ θεωρούμε ότι η προσέγγιση αυτή επέτρεψε μια περισσότερο ρεαλιστική εκτίμηση του αριθμού των συμπτωματικών παιδιών. Εξάλλου, και στις 5 συγχρονικές μελέτες, σε όλες τις περιπτώσεις που οι γονείς είχαν απαντήσει θετικά για την ύπαρξη διαγνωσμένου άσθματος, είχαν κάνει το ίδιο και για την ύπαρξη διαγνωσμένου συριγμού. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η διάγνωση του άσθματος από τους Έλληνες Παιδιάτρους περιορίζεται στα παιδιά που οι ίδιοι ακροάσθηκαν συριγμό. Επιπλέον, τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν δεν περιελάμβαναν ερωτήσεις σχετικά με την ύπαρξη βήχα. Και αυτό πρέπει να θεωρηθεί μάλλον ως προτέρημα του ερωτηματολογίου, αφού έχει δειχθεί πως η ύπαρξη μεμονωμένου –δηλαδή χωρίς συριγμό, συρίττοντες στηθακουστικά ή παράταση εκπνοής– επίμονου ή υποτροπιάζοντος βήχα, σπάνια συνδυάζεται με την ύπαρξη άσθματος στα παιδιά.⁴¹ Τέλος, τα ευρήματά μας είναι συγκρίσιμα με εκείνα άλλων μελετών σε ό,τι αφορά την ετήσια διακύμανση στον επιπολασμό του πρόσφατου συριγμού/άσθματος. Για παράδειγμα, παρότι ο επιπολασμός του άσθματος στη μελέτη του Aberdeen στη Σκωτία (της μελέτης με την πλέον μακροχρόνια καταγραφή του επιπολασμού)^{96,97} είναι πολύ υψηλότερος, η ετήσια ποσοστιαία αύξηση για τις περιόδους 1989-1994, 1994-1999 και 1999-2004 (0,05, 0,02 και 0,02 αντίστοιχα) είναι παρόμοια με εκείνη της δικής μας μελέτης.⁴¹⁴

Σε όλες τις συγχρονικές καταγραφές της Πάτρας διαπιστώθηκε υπεροχή των αγοριών έναντι των κοριτσιών σε ό,τι αφορά τον πρόσφατο (συνολικά), τον αποδραμόντα και τον οποτεδήποτε διαγνωσμένο συριγμό/άσθμα. Επίσης, η αναλογία αγοριών / κοριτσιών εμφάνισε αυξητική τάση κατά τη διάρκεια των 30 ετών παρακολούθησης. Ωστόσο, αν και διαχρονικά διαπιστώθηκε αυξητική τάση στον επιπολασμό του πρόσφατου και

του οποτεδήποτε διαγνωσμένου συριγμού/άσθματος και για τα δύο φύλα, δεν προέκυψε παρόμοια τάση για τα κορίτσια με αποδραμόν άσθμα. Η υπεροχή των αγοριών σε βάθος χρόνου έχει επιβεβαιωθεί σε κάποιες μελέτες,⁴²⁰ ενώ αντίθετα σε άλλες, έχει διαπιστωθεί υπεροχή των κοριτσιών.^{97,421} Πρέπει ωστόσο να τονιστεί πως για την αξιολόγηση της επίδρασης του φύλου στον επιπολασμό του άσθματος έχει ιδιαίτερη σημασία η ηλικία των συμμετεχόντων, αφού είναι γνωστό πως μετά την εφηβεία το άσθμα γίνεται συχνότερο στα κορίτσια.^{422,423} Η φυλο-εξαρτώμενη έκφραση ορισμένων γενετικών πολυμορφισμών, οι ορμονικές αλλαγές και η επίδρασή τους στην ανάπτυξη του πνεύμονα και στους ανοσιακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια του άσθματος, καθώς και η σχετιζόμενη με το φύλο έκθεση σε περιβαλλοντολογικούς παράγοντες ή άλλοι κοινωνικοί λόγοι διαφορετικής συμπεριφοράς, έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν το φαινόμενο αυτό.⁴²⁴ Οι συμμετέχοντες στις συγχρονικές μελέτες της Πάτρας ήταν παιδιά ηλικίας 8–9 ετών, εκείνα που συμμετείχαν στη μελέτη του Aberdeen 9–11 ετών,⁹⁴⁻⁹⁷ ενώ οι συμμετέχοντες στη μελέτη από το Munster της Γερμανίας (στα πλαίσια της μελέτης ISAAC Phase I & III)⁴²¹ 13–14 ετών. Εδώ, πρέπει επίσης να σημειωθεί πως κατά τα τελευταία 30 χρόνια στην Ελλάδα, η ηλικία έναρξης της εφηβείας έχει ελαττωθεί για τα κορίτσια (από τα 10,6 στα 10 έτη), ενώ έχει παραμείνει σταθερή για τα αγόρια (12 περίπου έτη).^{425,426} Επομένως, τα παιδιά που έλαβαν μέρος στις συγχρονικές μελέτες της Πάτρας βρίσκονταν σε προεφηβικό στάδιο και τα ευρήματά μας είναι μάλλον απίθανο να έχουν επηρεαστεί από την έναρξη της εφηβείας.

Σε αντίθεση με τη σταθεροποίηση στον επιπολασμό του πρόσφατου άσθματος μετά το 2003, η συμβολή του ατοπικού συριγμού/άσθματος στο συνολικό επιπολασμό της νόσου, συνέχισε να αυξάνεται σε όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Ωστόσο, ο υψηλός ρυθμός ετήσιας αύξησης που διαπιστώθηκε κατά τα πρώτα 12 έτη (9,5% για την περίοδο 1991-1998 και 10,1% για την περίοδο 1998-2003) ελαττώθηκε περίπου στο μισό (5,7%) κατά την περίοδο 2003-2008. Το παραπάνω συμπέρασμα επιβεβαιώνεται και από τη σταδιακή αύξηση του ποσοστού του πρόσφατου συριγμού/άσθματος που μπορεί –ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες– να αποδοθεί στην ύπαρξη αλλεργικής νόσου (ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και έκζεμα). Ο αποδοτέος λόγος κινδύνου αυξήθηκε από το 35% το 2003 στο 50% το 2008, παρά τη σταθεροποίηση του επιπολασμού του άσθματος κατά την ίδια χρονική περίοδο.

Σειρά μεμονωμένων μελετών έχουν αναδείξει μια σταθεροποίηση στον επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων στα παιδιά κατά την τελευταία δεκαετία.^{48,98,130,417,427,428} Συγκρίσιμα στοιχεία για τη διαχρονική διακύμανση του επιπολασμού του άσθματος, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος έχουν επίσης προκύψει από τις συγχρονικές μελέτες της πρώτης και τρίτης φάσης της μελέτης ISAAC (ISAAC Phase I & III). Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, η διακύμανση των 3 νοσημάτων δεν ακολουθεί συγκεκριμένο πρότυπο.¹³⁰ Γενικά, η αυξητική τάση ήταν περισσότερο συχνή (σχεδόν διπλάσια), αλλά τα περισσότερα κέντρα ανακοίνωσαν μικτά αποτελέσματα. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν προκύψει και από τις λίγες μελέτες που επικεντρώθηκαν στη συμβολή του ατοπικού άσθματος, τόσο στο συνολικό επιπολασμό, όσο και στη διαχρονική τάση διακύμανσης του επιπολασμού της νόσου.^{97,429,430} Επιπλέον, η δεύτερη φάση της μελέτης ISAAC (ISAAC Phase II) έδειξε πως η σχέση μεταξύ αλλεργικής ευαισθητοποίησης και άσθματος διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και αυξάνει όσο βελτιώνεται το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.^{121,122}

Σε ό,τι αφορά την επίδραση του φύλου στον επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων, παλαιότερες μελέτες αναφέρουν υπεροχή των αγοριών με αναλογία περίπου 2:1.⁹⁷ Σε πιο πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, τα ευρήματα είναι μικτά.^{99,420,421,431} Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε διαχρονικά σταθερή υπεροχή των αγοριών έναντι των κοριτσιών, παρότι η αύξηση στον επιπολασμό του άσθματος, της ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος ακολούθησε παρόμοια πρότυπα και για τα δύο φύλα.⁴¹⁵

Η παρούσα μελέτη, όπως και οι προηγούμενες συγχρονικές μελέτες της Πάτρας, δε σχεδιάστηκε για να διερευνήσει και να εξηγήσει τους παράγοντες που επηρεάζουν τη χρονική διακύμανση στον επιπολασμό του άσθματος και των αλλεργικών νόσων. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη χρονική και γεωγραφική μεταβλητότητα στον επιπολασμό του άσθματος, όπως και η επίδραση του φύλου και της αλλεργίας, είναι ιδιαίτερα σύνθετοι και μόνο εν μέρει κατανοητοί.^{48,112} Η μεταβλητότητα αυτή πρέπει επίσης να αποδοθεί και σε άλλους παράγοντες, όπως είναι η δυσκολία επίτευξης ενός καθολικού ορισμού για το άσθμα και την ατοπία, οι σημαντικοί περιορισμοί των χρησιμοποιούμενων επιδημιολογικών εργαλείων και οι μεταβολές του διαγνωστικού «συρμού» με την πάροδο των χρόνων.^{47,48} Ωστόσο, οι επιστημονικές υποθέσεις που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τα διάφορα επιδημιολογικά ευρήματα σε σχέση με την παθογένεια του άσθματος (όπως για παράδειγμα η υπόθεση της υγιεινής), αδυνατούν να εξηγήσουν τη

διαπιστωμένη ελάττωση στον επιπολασμό του άσθματος και των αλλεργικών νόσων τα τελευταία χρόνια. Έτσι, οι διακυμάνσεις του επιπολασμού της νόσου πιθανώς να οφείλονται στην αλληλεπίδραση μιας ποικιλίας περιβαλλοντικών παραγόντων, είτε προστατευτικών είτε παραγόντων κινδύνου, πολλοί από τους οποίους παραμένουν ακόμη άγνωστοι. Είναι επίσης πιθανόν, οι όποιες διακυμάνσεις να καθορίζονται, όχι απλά από την αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον, αλληλεπίδραση που θα οδηγήσει τελικά στην εκδήλωση άσθματος ή/και αλλεργίας, αλλά και από τον «κορεσμό» αυτού του μηχανισμού εξαιτίας των περιβαλλοντικών «ευκαιριών», οι οποίες ασφαλώς διαφοροποιούνται σε επίπεδο ατομικό αλλά και πληθυσμιακό. Το «δυναμικό» του κάθε ατόμου ή πληθυσμού προς αυτή την κατεύθυνση είναι άγνωστο, αλλά τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού που διαπιστώνονται σε ορισμένες περιοχές υποδηλώνουν πως μπορεί να είναι αρκετά μεγάλο.^{121,122,130}

Η αύξηση του ατοπικού άσθματος είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης αύξησης των αλλεργικών νοσημάτων (ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και έκζεμα), όπως φαίνεται και από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως η χρονική διάσταση μεταξύ κορύφωσης – σταθεροποίησης (ή ακόμα και ελάττωσης) του επιπολασμού του άσθματος και των αντίστοιχων διακυμάνσεων στον επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων, υποδεικνύει πως οι παράγοντες που καθορίζουν την εκδήλωση–εξέλιξη της αναπνευστικής νόσου διαφέρουν, τουλάχιστον εν μέρει, από εκείνους της ατοπίας. Φαίνεται λοιπόν πως παρά την αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων – συμπεριλαμβανομένου του ατοπικού άσθματος– κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών στην πόλη της Πάτρας, ο επιπολασμός του άσθματος σταθεροποιήθηκε, ως αποτέλεσμα μεταβολών που αφορούν στην επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων (προστατευτικών ή/και παραγόντων κινδύνου). Οι μεταβολές αυτές, που πιθανόν να αφορούν τόσο τον αριθμό και την ποιότητα όσο και το εύρος της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των παραγόντων, δεν έχουν προς το παρόν τεκμηριωθεί επαρκώς.

Σε καθαρά επιδημιολογικό επίπεδο, το άσθμα και η ατοπία παρουσιάζουν μικρή μόνο συσχέτιση,¹¹² γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τα ευρήματα της μελέτης ISAAC.^{121,122} Έχει επίσης διαπιστωθεί πως τα παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα έχουν παρόμοιο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος με εκείνα που πάσχουν από χρόνια μη αλλεργική ρινίτιδα.⁴³² Επομένως, παρά την ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα της χρόνιας ρινίτιδας στα παιδιά,⁴³³⁻⁴³⁵ διαπίστωση που επιβεβαιώνεται και από τις δικές μας συγχρονικές καταγραφές, επιλέξαμε να μη θεωρήσουμε τη χρόνια ρινίτιδα ως εκδήλωση ατοπίας και κατ' επέκταση

να την εξαιρέσουμε από τους παράγοντες καθορισμού του ατοπικού άσθματος, σε αντίθεση με τη ρινοεπιπεφυκίτιδα και το έκζεμα. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως ούτε ο ρόλος της ατοπίας στην επιδημιολογία της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος είναι επαρκώς τεκμηριωμένος, ενώ αυτός παρουσιάζει σημαντικές πληθυσμιακές και γεωγραφικές διακυμάνσεις.

Η σειρά των συγχρονικών μελετών για τη διερεύνηση και παρακολούθηση της συχνότητας του παιδικού άσθματος στην πόλη της Πάτρας, είναι από τις ελάχιστες διεθνώς, που χρησιμοποιώντας πανομοιότυπη μεθοδολογία, έχει περιλάβει τόσο μεγάλα δείγματα πληθυσμού για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα (30 έτη για το άσθμα και 17 έτη για τις αλλεργικές νόσους). Άλλα πλεονεκτήματα της μελέτης είναι η μεγάλη πληθυσμιακή κάλυψη, η οποία σε όλες τις μελέτες της σειράς ξεπερνά το 80% του πληθυσμού-στόχου, καθώς και η υψηλή απαντητικότητα, η οποία επίσης ήταν μεγαλύτερη του 80% σε όλες τις καταγραφές.

Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται οι περιορισμοί που προκύπτουν από το συγχρονικό χαρακτήρα της μελέτης, με προεξάρχουσα την αδυναμία εξαγωγής συμπερασμάτων για τη σχέση αιτίου και αποτελέσματος σε βάθος χρόνου. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε διαφέρει από τα ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ανάλογες μελέτες, όπως η ISAAC, οι οποίες έχουν συμπεριλάβει πληθυσμιακά δείγματα και από τη χώρα μας.^{116,121} Όπως όμως προαναφέρθηκε, το ερωτηματολόγιο αυτό σταθμίσθηκε έναντι προσωπικής ιατρικής συνέντευξης με Παιδίατρο ως προς τη διάγνωση συριγμού και άσθματος και αποδείχθηκε εξαιρετικά αξιόπιστο.⁴⁵ Οι ακριβείς όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή της ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος ήταν, εν πολλοίς, παρόμοιοι με εκείνους της μελέτης ISAAC.^{116,121} Ο όρος «πρόσφατο» στην παρούσα μελέτη αναφέρεται σε χρονικό διάστημα 2 ετών από τη μελέτη (και όχι 1 έτους όπως στη μελέτη ISAAC ή 3 ετών όπως σε εκείνη του Aberdeen), επομένως τα ευρήματά μας δεν είναι απολύτως συγκρίσιμα με εκείνα των μελετών αυτών. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι το ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικοί δείκτες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του βρογχικού άσθματος και της ατοπίας, όπως είναι για παράδειγμα η μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού ή η μέτρηση της IgE (ολικής ή ειδικής) στον ορό του αίματος. Ωστόσο, η χρήση σταθμισμένων ερωτηματολογίων αποτελεί την πλέον έγκυρη και αξιόπιστη εναλλακτική λύση για την εκτίμηση της συχνότητας του άσθματος και των αλλεργικών νοσημάτων, ειδικά όταν οι μελέτες περιλαμβάνουν μεγάλα πληθυσμιακά δείγματα.^{33,121,122,124,130} Ας σημειωθεί ότι,

έχει υποστηριχθεί ότι τα σταθμισμένα ερωτηματολόγια αποτελούν πλέον αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση του επιπολασμού του άσθματος σε σχέση με τη μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας.³³ Το ενδεχόμενο τα ευρήματά μας να έχουν επηρεαστεί από μεταβολές του διαγνωστικού «συρμού» ή από τη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση των γονέων έναντι των συμπτωμάτων του άσθματος ή/και της ατοπίας με την πάροδο των ετών, δε μπορεί να αποκλειστεί. Ωστόσο, η χρήση πανομοιότυπης μεθοδολογίας σε όλες τις συγχρονικές μελέτες της σειράς, συνηγορεί υπέρ της άποψης πως τα ευρήματά μας αντανακλούν με σχετική ακρίβεια τα πραγματικά επιδημιολογικά πρότυπα του άσθματος και της ατοπίας στα παιδιά της Πάτρας τα τελευταία χρόνια. Τα παιδιά αλλοδαπής καταγωγής που συμπεριελήφθησαν ήταν στην πλειονότητά τους παιδιά οικονομικών μεταναστών από Βαλκανικές χώρες και Ανατολικές χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Ο αριθμός τους ήταν μικρός και προηγούμενες αναλύσεις έδειξαν πως η συμμετοχή τους δεν επηρέασε τα αποτελέσματα.⁴⁶⁻⁴⁸ Η πιθανότητα υποδιάγνωσης του άσθματος και των αλλεργικών νόσων στα κορίτσια (φαινόμενο Yentl) στις παλαιότερες συγχρονικές μελέτες της σειράς είναι μάλλον απίθανη. Σε κάθε περίπτωση, ένα τέτοιο φαινόμενο θα έπρεπε συν τω χρόνω να εμφανίζει ελάττωση, αυξάνοντας έτσι την επίδραση των κοριτσιών στο συνολικό επιπολασμό της νόσου. Ωστόσο, η συνεχώς αυξανόμενη διαχρονικά επίδραση του άρρενος φύλου στην αύξηση του επιπολασμού του άσθματος που διαπιστώθηκε στις καταγραφές της Πάτρας, μάλλον απομακρύνει αυτό το ενδεχόμενο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, της πέμπτης κατά σειρά συγχρονικής μελέτης από το 1978, δείχνουν πως ο επιπολασμός του παιδικού συριγμού/άσθματος σταθεροποιήθηκε στην πόλη της Πάτρας την περίοδο 2003–2008. Το παραπάνω εύρημα βρίσκεται σε απόλυτη συμφωνία με τα ευρήματα πλήθους διεθνών μελετών, οι οποίες αναφέρουν σταθεροποίηση στον επιπολασμό του παιδικού άσθματος στις Δυτικές κοινωνίες την τελευταία δεκαετία. Ωστόσο, η κορύφωση του επιπολασμού του παιδικού συριγμού/άσθματος στην πόλη της Πάτρας εκδηλώθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά που έχουν ανακοινωθεί σε αυτές τις μελέτες, ενώ τα αγόρια συνεχίζουν να συμβάλλουν περισσότερο από τα κορίτσια στη διακύμανση του επιπολασμού της νόσου και μάλιστα με αυξητική τάση. Αντίθετα, ο επιπολασμός της χρόνιας ρινίτιδας, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος

συνέχισε να αυξάνει σε όλη την περίοδο παρακολούθησης, αν και ο ρυθμός αύξησης ελαττώθηκε κατά την περίοδο 2003-2008, αναδεικνύοντας την ύπαρξη σημαντικής χρονικής διάστασης μεταξύ της διακύμανσης του επιπολασμού του άσθματος και των αντίστοιχων διακυμάνσεων του επιπολασμού των αλλεργικών νοσημάτων. Επιπλέον, παρά τη σταθεροποίηση στον επιπολασμό του πρόσφατα διαγνωσμένου άσθματος μετά το 2003, η συμβολή του ατοπικού συριγμού/άσθματος στο συνολικό επιπολασμό της νόσου συνέχισε να αυξάνει. Τα παραπάνω ευρήματα μάλλον οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι επιδημιολογικοί παράγοντες που καθορίζουν την εκδήλωση-εξέλιξη του άσθματος διαφέρουν –τουλάχιστον εν μέρει– από εκείνους των αλλεργικών νοσημάτων και ότι η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων (προστατευτικών ή/και παραγόντων κινδύνου), που μέχρι πρόσφατα καθόριζαν το επιδημιολογικό πρότυπο εξέλιξης της νόσου, έχει μεταβληθεί.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Εισαγωγή: Σύμφωνα με τα ευρήματα τεσσάρων καταγραφών που έγιναν στην Πάτρα κατά την περίοδο 1978-2003, ο επιπολασμός του πρόσφατου (διαγνωσμένου στα 2 τελευταία χρόνια) και του οπποτεδήποτε διαγνωσμένου κατά τη διάρκεια της ζωής συριγμού/άσθματος παιδιών σχολικής ηλικίας έχει αυξηθεί, αν και με επιβραδυνόμενο ρυθμό. Ανάλογη αύξηση παρατηρήθηκε και στον επιπολασμό της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος, όπως καταγράφηκε σε τρεις αποτυπώσεις στο διάστημα 1991-2003.

Σκοπός: Διερευνήθηκε ο επιπολασμός του συριγμού/άσθματος, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος στο ίδιο αστικό περιβάλλον το 2008.

Μέθοδος: Χρησιμοποιώντας πανομοιότυπη μεθοδολογία με τις προηγούμενες συγχρονικές αποτυπώσεις, μοιράσθηκε γραπτό ερωτηματολόγιο που απευθυνόταν στους γονείς παιδιών Τρίτης και Τετάρτης τάξης Δημοτικού Σχολείου (8-9 ετών) το 2008 και υπολογίσθηκε ο πρόσφατος και ο οπποτεδήποτε διαγνωσμένος κατά τη διάρκεια της ζωής επιπολασμός των τριών νοσημάτων. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με εκείνα των προηγούμενων καταγραφών (1978: N=3003, 1991: N=2417, 1998: N=3076 και 2003: N=2725).

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός του πρόσφατου άσθματος κατά τα έτη 1978, 1991, 1998, 2003 και 2008 (N=2688) ήταν 1.5%, 4.6%, 6.0%, 6.9% και 6.9% αντίστοιχα (p τάσης διακύμανσης διορθωμένο ως προς το φύλο <0.001). Οι αντίστοιχες τιμές για συριγμό/άσθμα οπποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής στις καταγραφές της περιόδου 1991-2008 ήταν 8.0%, 9.6%, 12.4% και 12.6% (p τάσης διακύμανσης διορθωμένο ως προς το φύλο <0.001). Ανεξαρτήτως φύλου, το διαγνωσμένο άσθμα ελαττώθηκε στα παιδιά με πρόσφατο συριγμό/άσθμα κατά 17% (p <0.001) την περίοδο 2003-2008, όμως δε συνέβη το ίδιο σε εκείνα με αποδραμόντα συριγμό/άσθμα (6.6%, p=0.16). Ο επιπολασμός της ρινοεπιπεφυκίτιδας οπποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής τα έτη 1991, 1998, 2003 και 2008 ήταν 2.1%, 3.4%, 4.6% και 5.1% αντίστοιχα (p τάσης διακύμανσης διορθωμένο ως προς το φύλο <0,001). Οι αντίστοιχες τιμές για έκζεμα οπποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 4.5%, 6.3%, 9.5% και 10.8% (p τάσης διακύμανσης διορθωμένο ως προς το φύλο <0.001). Η αναλογία αγόρια:κορίτσια του πρόσφατου και οπποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της ζωής συριγμού/άσθματος, ρινοεπιπεφυκίτιδας και εκζέματος αυξήθηκε

κατά τη διάρκεια των 30 ετών παρακολούθησης του άσθματος και των 17 ετών παρακολούθησης της αλλεργίας (p τάσης διακύμανσης <0.001). Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος στα παιδιά με πρόσφατο συριγμό/άσθμα (p τάσης διακύμανσης διορθωμένο ως προς το φύλο <0.001) κατά την περίοδο 1991-2008. Το ποσοστό του συριγμού/άσθματος που μπορεί να αποδοθεί στην αλλεργία (πρόσφατος συριγμός/άσθμα με ρινοεπιπεφυκίτιδα ή/και έκζεμα οποτεδήποτε στη διάρκεια της ζωής) αυξήθηκε περαιτέρω κατά την περίοδο 2003-2008 ($p <0.05$, p τάσης διακύμανσης <0.001 για την περίοδο 1991-2008).

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός του συριγμού και του άσθματος κορυφώθηκε κατά την περίοδο 2003-2008 στην Πάτρα, ενώ η αναλογία αγόρια:κορίτσια αυξήθηκε. Αντίθετα, παρατηρήθηκε συνεχής αύξηση του επιπολασμού των αλλεργικών εκδηλώσεων –ρινοεπιπεφυκίτιδα και έκζεμα– στο διάστημα 1991-2008. Η συχνότητα του συριγμού/άσθματος που μπορεί να αποδοθεί στην αλλεργία, μετά από μια απότομη κλιμάκωση κατά την περίοδο 1991-2003, συνέχισε να αυξάνεται στο διάστημα 2003-2008, αλλά με βραδύτερο ρυθμό, παρά τη διατήρηση του επιπολασμού του συριγμού/άσθματος σταθερού στη διάρκεια αυτής της πενταετίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ABSTRACT)

Background: According to four surveys conducted in the city of Patras, Greece, during 1978-2003, the prevalence of current (diagnosed in the last 2 years) and lifetime wheeze/asthma at schoolage has risen, albeit at a decelerating rate. A similar increase occurred in the prevalence of lifetime rhinoconjunctivitis and eczema in the three more recent surveys during 1991-2003.

Aim: We examined the prevalence of wheeze/asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in the same urban environment in 2008.

Methods: Using identical methodology with the previously conducted cross-sectional surveys, a parental written questionnaire was distributed in 2008 to Third and Fourth grade schoolchildren (8-9 year-old) and the current and lifetime sex-specific prevalence of the three diseases was calculated and compared with the findings of the previous surveys (1978: N=3003; 1991: N=2417; 1998: N=3076; and 2003: N=2725).

Results: The prevalence rates of current wheeze/asthma in 1978, 1991, 1998, 2003 and 2008 (N=2688) were 1.5%, 4.6%, 6.0%, 6.9% and 6.9%, respectively (sex-adjusted p for trend <0.001). Respective values for lifetime (ever had) wheeze/asthma in the 1991-2008 surveys were 8.0%, 9.6%, 12.4% and 12.6% (sex-adjusted p for trend <0.001). Irrespective of sex, diagnosed asthma declined during 2003-2008 among current wheezers by 17% ($p<0.001$); however, this was not the case among non-current wheezers (6.7%, $p=0.16$). The prevalence rates of lifetime rhinoconjunctivitis in 1991, 1998, 2003 and 2008 were 2.1%, 3.4%, 4.6% and 5.1%, respectively (sex-adjusted p for trend <0.001). The respective values for lifetime eczema were 4.5%, 6.3%, 9.5% and 10.8% (sex-adjusted p for trend <0.001). The male:female ratio of current and lifetime wheeze/asthma, rhinoconjunctivitis and eczema increased during the 30-year surveillance period of wheeze/asthma and the 17-year surveillance period for allergic disease (p for trend <0.001). Among current wheezers/asthmatics there was an increase in lifetime rhinoconjunctivitis and lifetime eczema (sex-adjusted p for trend <0.001) over the period 1991-2008. The proportion of wheeze/asthma attributable to allergy (current wheeze/asthma with lifetime rhinoconjunctivitis and/or eczema) increased further during 2003-2008 ($p <0.05$, p for trend during 1991-2008 <0.001).

Conclusions: Childhood wheeze and asthma have reached plateau during the 2003-2008 period in Patras, Greece. The diagnosis of asthma declined among schoolage but not preschool wheezers during the same period, while the male:female ratio increased. On the other hand, there was a continuous increase in the prevalence of allergic manifestations, i.e. rhinoconjunctivitis and eczema, during 1991-2008. The frequency of wheeze/asthma attributable to allergy, after a steep rise in 1991-2003, continued to increase during 2003-2008 –albeit at a decelerating rate–despite the wheeze/asthma plateau which occurred over this 5-year period.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from url: <http://www.ginasthma.org/>.
2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 years and younger. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from url: <http://www.ginasthma.org/>.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. Available from url: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.
4. British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2008 (revised May 2011). Available from url: www.brit-thoracic.org.uk
5. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. Melbourne, 2006 Available from url: www.nationalasthma.org.au.
6. Sennhauser FH, Braun-Fahrländer C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. Paediatr Respir Rev 2005; 6:2-7.
7. Taylor BW, Maxwell D, Al-Hertani W. The emergency department as an asthma surveillance tool at the community level: a decline in the burden of pediatric asthma in Halifax, Canada. J Asthma 2005; 42:679-682.
8. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. Natl Health Stat Report 2011 Jan 12; (32):1-14.
9. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. Pediatrics 2009; 123(Suppl 3):S131-S145.
10. Fuhrman C, Dubus JC, Marguet C, Delacourt C, Thumerelle C, de Blic J, et al. Hospitalizations for asthma in children are linked to undertreatment and insufficient asthma education. J Asthma. 2011; 48:565-571.
11. Priftis K, Paliatsos AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi-Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. Acta Paediatr 2007; 96:924-925.
12. Hatziaorou E, Kirvassilis F, Saraphidou S, Katsara M, Valeri R, Emporiadou M, et al. Acute respiratory admissions in Thessaloniki, Greece: 14-year follow-up. Hippokratia 2009; 13:242-246.
13. Weiss KB, Gergen PJ, Hodson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Engl J Med 1992; 326:862-866.
14. Weinstein MC, Stason WB. Foundations and cost-effectiveness analysis for health and medical practices. N Engl J Med 1977; 296:716-721.
15. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. Pharmacoeconomics 1993; 4:14-30.

16. Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: Cambridge Medical Publications; 1990.
17. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicenter population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141:189-198.
18. Γιάλλουρος Π, Δούρος Κ, Κατσαρδής Χ, Μαντζουράνη Ε, Νικολάου Ν, Τρίγκα Μ. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού. Από: Πρίφτης Κ, Ανθρακόπουλος Μ, Επιμελητές Έκδοσης. Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση Ασθματικού Παροξυσμού, Οξείας Βρογχολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Αθήνα: Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία; 2011: 31-64 και 181-189.
19. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353:758.
20. Le Souëf PN. Asthma: genes, environment, and their interaction. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, Eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby – Elsevier; 2008: 783-790.
21. Sly PD, Holt Pg, Stein R, Martinez FD. Asthma: disease mechanisms and cell biology. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, Eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby – Elsevier; 2008: 791-804.
22. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007; 251:20, 22-25.
23. Pedersen S. Preschool asthma – not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 4-6.
24. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of allergy in the prediction of asthma in children. *Lancet* 2008; 272:1100-1106.
25. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner A, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
26. Silverman M. Introduction. In: Silverman M, Ed. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. New York: Arnold; 2002: 1-8.
27. Kabesch M, von Mutius E. Epidemiology in public health. In: Silverman M, Ed. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. New York: Arnold; 2002: 9-28.
28. Kuehni CE, Brooke AM, Silverman M. Prevalence of wheeze during childhood: retrospective and prospective assessment. *Eur Respir J* 2000; 16:81-85.
29. Lee DA, Winslow NR, Speight AN, Hey EN. Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *BMJ* 1983; 286:1256-1258.
30. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81:1-7.
31. Kemp T, Pearce N, Crane J, Beasley R. Problems of measuring asthma prevalence. *Respirology* 1996; 1:183-188.
32. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; 314:1795-1799.
33. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999; 14:951-957.

34. Fishwick D, Bradshaw L, Kemp T, Lewis S, Slater T, Crane J, et al. Respiratory questionnaire responses: how they change with time. *N Z Med J* 1997; 110:305-307.
35. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze". *Arch Dis Child* 2000; 82:327-332.
36. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. When "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J* 2000; 16:593-596.
37. Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A, et al. Early rattles, purrs and whistles as predictors of later wheeze. *Arch Dis Child* 2008; 93:701-704.
38. Hederes CA, Hasselgren M, Hedlin G, Bornehag CG. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:135-141.
39. Mohangoo AD, de Koning HJ, Hafkamp-de Groen E, van der Wouden JC, Jaddoe VW, Moll HA, et al. A comparison of parent-reported wheezing or shortness of breath among infants as assessed by questionnaire and physician-interview: the generation R study. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:500-507.
40. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1259-1265.
41. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child* 1999; 80:211-213.
42. Brogger J, Eagan T, Eide GE, Bakke P, Gulsvik A. Bias in retrospective studies of trends in asthma incidence. *Eur Respir J* 2004; 23:281-286.
43. Powell CV, McNamara P, Solis A, Shaw NJ. A parent completed questionnaire to describe the patterns of wheezing and other respiratory symptoms in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2002; 87:376-379.
44. Asher MI, Keil U, Beasley R, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rational and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
45. Παπαλάμπρου ΔΓ. Επιπολασμός παιδικού άσθματος. Πάτρα: Διδακτορική Διατριβή; 1984.
46. Anthracopoulos M, Karatza A, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years. *Thorax* 2001; 56:569-71.
47. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2007; 92:209-12.
48. Anthracopoulos MB, Antonogeorgos G, Liolios E, Triga M, Panagiotopoulou E, Priftis KN. Increase in chronic or recurrent rhinitis, rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren in Greece: three surveys during 1991-2003. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:180-186.
49. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25:609-616.
50. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C; ISAAC Phase III Study Group. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:1174-1182.

51. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, Lewis ME, Stewart B, Beasley R. The use of a videotaped questionnaire for studying asthma prevalence. A pilot study among New Zealand adolescents. *Med J Aust* 1992; 157:311-314.
52. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:561-568.
53. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI; ISAAC Phase I Study Group. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003; 21:455-461.
54. Pekkanen J, Remes ST, Husman T, Lindberg M, Kajosaari M, Koivikko A, et al. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of Finland. *Eur Respir J* 1997; 10:1787-1794.
55. Salome CM, Xuan W, Gray EJ, Belousova E, Peat KJ. Perception of airway narrowing in a general population sample. *Eur Respir J* 1997; 10:1052-1058.
56. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:633-637.
57. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001; 56:406-411.
58. Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchel EA, Rea HH, Tewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:549-554.
59. Le Souëf PN. Can measurements of airway responsiveness be standardized in children? *Eur Respir J* 1993; 6:1085-1087.
60. Le Souëf PN, Sears MR, Sherrill D. The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:576-579.
61. Chinn S, Arossa WA, Jarvis DL, Luczinska CM, Burney PG. Variation in nebulizer aerosol output and weight output from the Mefar dosimeter: implications for multicenter studies. *Eur Respir J* 1997; 10:452-456.
62. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Young S, Goldblatt J, et al. Determinants of airway responsiveness to histamine in children. *Eur Respir J* 2005; 25:462-467.
63. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323:502-507.
64. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amaral L, Eldridge PA, Layzell JC, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68:724-728.
65. Roncetti R, Rennerova Z, Barreto M, Villa MP. The prevalence of atopy in asthmatic children correlates strictly with the prevalence of atopy among nonasthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142:79-85.
66. No authors listed. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006; 368:705.
67. Pearce N, Beasley R, Burgess C, Crane J. *Asthma epidemiology: principles and methods*. New York: Oxford University Press; 1998.
68. Russell G, Helms PJ. Trend in occurrence of asthma among children and young adults. Letter. *BMJ* 1997; 315:1014-1015.

69. van Wonderen KE, van der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, van Aalderen WM, ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J* 2010; 36:48-56.
70. Ellwood P, Asher MI, Stewart AW; ISAAC Phase III Study Group. The impact of the method of consent on response rates in the ISAAC time trends study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1059-1065.
71. Salter HH. *Asthma: its pathology and treatment*, Ed. London: John Churchill & Sons; 1868.
72. Collins SD. Age incidence of specific causes of illness. *Public Health Rep* 1935; 50:1404-1427.
73. Kraepelien S. The frequency of bronchial asthma in Swedish school children. *Acta Paediatr* 1954; 100(Suppl):149-153.
74. Eriksson Z. Special features in allergy in children. *Acta Allergol* 1955; 8:289-313.
75. Frandsen S. Bronchial asthma among school children in Copenhagen. *Acta Allergol* 1958; 12:341-357.
76. Dawson B, Horobin G, Illsley R, Mitchell R. A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet* 1969; 19:827-830.
77. Graham PJ, Rutter ML, Yule W, Pless IB. Childhood asthma: a psychosomatic disorder? Some epidemiological considerations. *Brit J Prev Soc Med* 1967; 21:78-85.
78. Speight AN. Is childhood asthma being underdiagnosed and untreated? *BMJ* 1978; 2(6133):331-332.
79. Speight AN, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 286:1253-1256.
80. Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* 2008; 7:57.
81. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 5):45-49.
82. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226-2235.
83. Kaur B, Anderson HR, Austin J, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis and treatment in 12-14yr old children across Great Britain (ISAAC UK). *BMJ* 1998; 316:118-124.
84. Pararajasingam CD, Sittampalam L, Damani P, Pattermore PK, Holgate ST. Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in Southampton. *Thorax* 1992; 47:529-532.
85. Peat JK, Van-Den-Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308:1591-1596.
86. Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MK, et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax* 2001; 56:312-314.
87. Anderson HR, Bland JM, Patel S, Peckham C. The natural history of asthma in childhood. *J Epidemiol Com Health* 1986; 40:121-129.

88. Rezoni E, Forastiere F, Biggeri A, Viegi G, Bisanti L, Chellini E, et al. Differences in parental- and self-report of asthma, rhinitis and eczema among Italian adolescents. *Eur Respir J* 1999; 14: 597-604.
89. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belousova EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84:20-23.
90. Toelle BG, Marks GB. The ebb and flow of asthma. *Thorax* 2005; 60:87-88.
91. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005;283-292.
92. van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur Respir J* 2005; 26:647-650.
93. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004.
94. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304:873-875.
95. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312:34.
96. Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *Br Med J* 2004; 329:489-490.
97. Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, Ninan TK, Devenny AM, McNeill G, et al. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:60-65.
98. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23:506-512.
99. Malik G, Tagiyeva N, Aucott L, McNeill G, Turner SW. Changing trends in asthma in 9-12 year olds between 1964 and 2009. *Arch Dis Child* 2011; 96:227-231.
100. Burr ML, Eldridge BA, Borysiewicz LK. Peak expiratory flow rates before and after exercise in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1974; 49:923-926.
101. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64:1452-1456.
102. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ; British Thoracic Society Research Committee. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax* 2006; 61:296-299.
103. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, et al. Epidemiology of asthma: risk factors for development. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5:77-95.
104. Pearce N, Douwes J. Commentary: asthma time trends – mission accomplished? *Int J Epidemiol* 2005; 34:1018-1019.
105. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *BMJ* 1969; 4:321-325.
106. Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax* 1993; 48:1200-1204.
107. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1194-1199.

108. Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lunbäck B. Different pattern of risk factors for atopic asthma among children – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 1999; 54:926-935.
109. Court CS, Cook DG, Strachan DP. Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. *Thorax* 2002; 57:951-957.
110. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr allergy Immunol* 2005; 16:471-477.
111. Tagiyeva N, McNeill G, Russell G, Helms P. Two main subtypes of wheezing illness? Evidence from the 2004 Aberdeen schools asthma survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:7-12.
112. Ronchetti R, Jesenak M, Rennerova Z, Barreto M, Ronchetti F, Villa MP. Relationship between atopic asthma and the population prevalence rates for asthma or atopy in children: atopic and nonatopic asthma in epidemiology. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:55-63.
113. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods.
114. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. About ISAAC. <http://isaac.auckland.ac.nz/about/about.php>.
115. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. ISAAC Phases. <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phases.html>.
116. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. World variations in the prevalence asthma symptoms: the Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
117. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000; 16:420-426.
118. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-1232.
119. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res* 2010; 11:8.
120. Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; the ISAAC Phase One Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61:609-615.
121. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büschele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:565-574.
122. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J*, 2008; 32:1250-1261.
123. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Björkstén B, Bråbäck L, Brunekreef B, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:141-147.

124. Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, Björkstén B, van Hage M, Priftanji A, et al. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010; 65:766-775.
125. Büshele G, Rzehak P, Weinmayr G, Keil U, Leupold W, von Mutius E, et al. Assessing bronchial hyperresponsiveness to hypertonic saline using the stepwise protocol of Phase Two of The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:131-140.
126. Büshele G, Genuneit J, Weinmayr G, Björkstén B, Gehring U, von Mutius E, et al. International variations in bronchial responsiveness in children: Findings from ISAAC Phase Two. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:796-806.
127. Nagel G, Büshele G, Weinmayr G, Björkstén B, Chen YZ, Wang H, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J* 2009; 33:993-1002.
128. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP; the ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010; 65:516-522.
129. Papadopoulou A, Hatzigorou E, Matziou VN, Grigoropoulou DD, Panagiotakos DB, Tsanakas JN, et al. Comparison in asthma and allergy prevalence in the two major cities in Greece: the ISAAC phase II survey. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2011; 39:347-355.
130. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
131. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-766.
132. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-483.
133. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan DP; the ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:110-124.
134. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase III. *Allergy* 2009; 64:123-148.
135. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF. Global variations in the prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1251-1258.
136. Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008; 37:573-582.
137. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton J, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894.
138. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47:537-542.

139. Boesen I. Asthmatic bronchitis in children. Prognosis for 162 cases, observed 6-11 years. *Acta Paediatr* 1953; 42:87-96.
140. Eisen A, Bacal H. Relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma: a 4-14 year follow-up. *Pediatrics* 1963; 31:859.
141. Wennegren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J* 2001; 18:1044-1058.
142. Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89:654-660.
143. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:733-739.
144. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
145. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:386-392.
146. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65:1045-1052. Everard M. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:56-61.
147. Everard ML. The role of the respiratory syncytial virus in airway syndromes in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:97-102.
148. Everard ML. The role of the respiratory syncytial virus in airway syndromes in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:97-102.
149. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *BMJ* 1969; 4:321-325.
150. Kelly WJ, Hidson I, Raven J, Phelan D, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:26-30.
151. Oswald H, Phelan PH, Lanigan A, Hibbert M, Bowers G, Olinski A. Outcome of asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994; 309:95-96.
152. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:14-20.
153. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:189-194.
154. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-675.
155. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg K, Halonen M, Wayne J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
156. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 16 years of life. Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-1258.

157. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years; anon-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370:758-764.
158. Young S, O'Keef PT, Arnott J, Lansau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72:16-24.
159. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouëf PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am Respir Crit Care J* 2001; 163:37-42.
160. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge P, Young S, et al. Infants with flow limitation at 6 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am Respir Crit Care J* 2002; 165:1294-1298.
161. Turner SW, Young S, Landau L, Le Souëf PN. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002; 87:417-420.
162. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-927.
163. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-1422.
164. Grol MH, Gherritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koeter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years: a 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1830-1837.
165. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, Schouten JP, Rijcken B, Koeter GH, et al. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:150-156.
166. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004; 59:925-929.
167. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vounakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Dis* 1992; 145:1129-1135.
168. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function pre- and post-natal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:811-817.
169. Brown RW, Hanrahan JP, Castile RG, Tager IB. Effect of maternal smoking during pregnancy on passive respiratory mechanics in early infancy. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:23-28.
170. Hanrahan JP, Brown RW, Carey VJ, Castile RG, Speizer FE, Tager IB. Passive respiratory mechanics in healthy infants. Effects of growth, gender, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 670-680.
171. Clarke JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1434-1440.
172. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65-74.
173. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright AL, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:866-870.

174. Castro-Rodriguez JA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
175. Martinez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18:25-33.
176. Mora L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36:128-133.
177. Voter K, Henry M, Stewart P, Henderson FW. Lower respiratory illness in early childhood and lung function and bronchial reactivity in adolescent males. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:302-307.
178. Rosenstreich D, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336:1356-1363.
179. Halonen M, Stern D, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1356-1361.
180. Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15):32-37.
181. Woodcock A, Lowe L, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:433-439.
182. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:265-272.
183. Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Grüber C, et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60:766-773.
184. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368:763-770.
185. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:45-51.
186. Simpson A, Custovic A. The role of allergen avoidance in the secondary prevention of atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:223-227.
187. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-980.
188. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31:974-981.
189. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011; 38:310-317.

190. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi Maesano I. Two novel severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012; Jan 20 [Epub ahead of print].
191. Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung: association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:31-41.
192. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:457-463.
193. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with childhood asthma. *Chest* 2005; 127:1232-1241.
194. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:16-21.
195. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Shields MD, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1027-1035.
196. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1533-1540.
197. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65:14-20.
198. Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63:8-13.
199. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Aright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344-1349.
200. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit care Med* 2004; 170:78-85.
201. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Epidemiological study on the genetics and environment of asthma. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:334-339.
202. Castro-Rodrgues JA. The relation between obesity and asthma. *Arch Bronchoneumol* 2007; 43:171-175
203. Herrera-Trujillo M, Bazzara-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernandez B, Sanin LH, Rmieu I. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. *J Asthma* 2005; 42:705-709.
204. Garcia-Marcos L, Amedo A, Busquets-Monge R, Morales M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1174-1178.
205. Matricardi PM, Grüber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:476-484.

206. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34:1052-1059.
207. Ανθρακόπουλος Μ, Τρίγκα Μ, Ζαπαντιώτη Π. Ακτινολογική περίπτωση τεύχους: σύνδρομο Swyer-James ή McLeod. *Παιδιατρική* 1997; 50:527-529.
208. Barbato A, Bertuola F, Moreno L, Snijders D, Bugin S, Barbato S, et al. In: Priftis KN, Anthracopoulos MB, Eber E, Koumbourlis AC, Wood RE, Editors. *Paediatric Bronchoscopy. Progress in Respiratory Research*. Basel: Karger; 2010: 142-148.
209. Payne DN, Saglani S, Bush A. Remodeling in paediatric respiratory disease and impact on growth and development. *Eur Respir Monograph* 2006; 37:41-59.
210. Mallory GB. Pitfalls in non-therapeutic research in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:1017-1020.
211. McIntosh N, Bates P, Brykczynska G, Dunstan G, Goldman A, Harvey D, et al. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82:377-182.
212. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:78-82.
213. Payne DN, Qui Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, , Bush A, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relation with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004; 59:862-869.
214. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabreze F, Tura M, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:798-803.
215. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabreze F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:975-981.
216. Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar-Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:476-482.
217. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Muhlfeld C, Cornish N, Fleming L, et al. Increased airway smooth muscle in children with asthma, cystic fibrosis and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:837-843.
218. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66:157-162.
219. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gossset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:94-100.
220. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Kudrman J, Roch WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue remodelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:43-51.
221. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg MP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:722-727.
222. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 858-864.

223. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66:157-162.
224. Saglani S, Molyneux C, Gong H, Rogers A, Malstrom K, Pelkonen AS, et al. Ultrastructure of the reticular basement membrane in asthmatic adults, children and infants. *Eur Respir J* 2006; 28:505-512.
225. Barnes KC. Genetic studies of the etiology of asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8:143-148.
226. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:169-182.
227. Genuet J, Cantelmo JL, Weinmayr G, Wong GW, Cooper PJ, Riiikjäv MA, et al. A multicenter study of candidate genes for wheeze and allergy: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Phase 2. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1875-1888.
228. Moffatt MF, Kabesch M, Liang, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448:470-473.
229. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, Illig T, Bühler B, Ring J, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1406-1412.
230. Martinez FD. *CD14*, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:221-225.
231. Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST, Holloway JW, Bell SC, Fong KM. Gene-environmental interaction in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:75-82.
232. Le Souëf PN. Variations in genetic influences on the development of asthma throughout childhood, adolescence and early adult life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:317-322.
233. Le Souëf PN. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:123-127.
234. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human lifespan. *Thorax* 1999; 54:1119-1138.
235. Bjornson CL, Mitchell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gend Specif Med* 2000; 3:57-61.
236. Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:57-63.
237. Boulay MÈ, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:51-55.
238. Halken S. Early sensitization and development of allergic airway disease – risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4:128-134.
239. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma. *Lancet* 2008; 372:1100-1106.
240. Høst A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55:600-608.

241. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol* 2003; 56:385-390.
242. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:150-158.
243. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization “package”. *Int J Epidemiol* 2002; 31:198-1102.
244. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54:268-272.
245. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323:502-507.
246. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55:424-431.
247. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351:862-866.
248. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three southern Asia populations. *Thorax* 1994; 49:1205-1210.
249. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:66-71.
250. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571-577.
251. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:667-672.
252. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:680-686.
253. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1105-1110.
254. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1123-1129.
255. Mohaparta SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:495-504.
256. Arvaniti F, Priftis KN, Panagiotakos DB. Dietary habits and asthma: a review. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:e1-e10.
257. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1109-1117.
258. Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N, Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *Eur Respir J* 2008; 31:179-196.

259. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:258-268.
260. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49:171-174.
261. Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res* 2009; 10:49.
262. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10:6-12.
263. Shaikh SR, Edidin M. Polyunsaturated fatty acids and membrane organization: elucidating mechanisms to balance immunotherapy and susceptibility to infection. *Chem Phys Lipids* 2008; 153:24-33.
264. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF, et al. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001; 17:436-443.
265. Wickens K, Barry D, Friesema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Fast foods – are they a risk factor for asthma? *Allergy* 2005; 60:1537-1541.
266. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007; 62:677-683.
267. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rochas DJ, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr* 2008; 152:823-828.
268. Μ. Τρίγκα, Σ. Φούζας, Μ.Β. Ανθρακόπουλος. Ο μητρικός θηλασμός ως όπλο στην πρόληψη του άσθματος: τα δεδομένα. 17^η Διημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων, Αλλεργιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης, Αθήνα 31.5-1.6 2008, Τόμος Πρακτικών, σελ. 61-74.
269. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restrictions, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics* 2008; 121:183-191.
270. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788-795.
271. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-859.
272. Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect* 1997; 105:216-222.
273. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli L, Gilliland F, Peters J, et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005; 16:737-743.
274. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med* 2011; 26:262-273.

275. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1331-1337.
276. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29:879-888.
277. Nordlin E, Berglind N, Melén E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008; 19:401-408.
278. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351:1057-1067.
279. Ackerman-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland: Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 122-129.
280. Ryan PH, Bernstein DI, Lockey J, Reponen T, Levin L, Grinshpun S, et al. Exposure to traffic related particles and endotoxin during infancy is associated with wheezing at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1068-1075.
281. Oftedal B, Nystad W, Brunekreef B, Nafstad P. Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren on Oslo, Norway. *Environ Health Perspect* 2009; 117:839-844.
282. Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CK, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med* 2010; 67:293-300.
283. Braback L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from the recent cohort studies. *Environ Health* 2009; 8:17.
284. Dales R, Raizenne M. Residential exposure to volatile organic compounds and asthma. *J Asthma* 2004; 41:259-270.
285. Oie L, Hersoug LG, Madsen JO. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 1997; 105:972-978.
286. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002; 57:643-648.
287. Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J* 2006; 27:1196-1203.
288. Zock JP, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Künzli N, et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:735-741.
289. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Pediatr Respir Rev* 2008; 9:3-10.
290. Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. *Pediatr Respir Rev* 2008; 9:11-20.
291. Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Pediatr Respir Rev* 2008; 9:21-28.

292. Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Pediatr Respir Rev* 2008; 9:39-44.
293. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129:735-744.
294. Hamman RF, Halil T, Holland WW. Asthma in schoolchildren. Demographic associations and peak expiratory flow rates compared in children with bronchitis. *B J Prev Soc Med* 1975; 29:228-238.
295. Cruz AA, Beteman ED, Bousquet J. The social determinants of asthma. *Eur Respir J* 2010; 35:239-242.
296. Erzen D, Carriere KC, Dik N, Mustard C, Roos LL, Manfreda J, et al. Income level and asthma prevalence and care patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1060-1065.
297. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 174-178.
298. Forno E, Celedón JC. Asthma and ethnic minorities: socioeconomic status and beyond. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:154-160.
299. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland S. The relation of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children. *Int J Epidemiol* 2001; 30:173-179.
300. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010; 35:279-286.
301. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:23-29.
302. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 2007; 21:993-999.
303. Priftis KN, Anthracopoulos MB. The causal relationship between stress and asthma. *Allergol Immunopathol* 2008; 36:343-346.
304. Wright RJ, Cohen RT, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:358-365.
305. Mrazek DA, Klinnert MD, Mrazek PJ, Brower A, McCormick D, Rubin B, et al. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:85-94.
306. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001; 108:E69.
307. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, MacNeil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:142-147.
308. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2008; 70:102-116.
309. Marra F, Marra C, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123:1003-1010.

310. Foliaki S, Kildegaard S, Björkstén b, von Mutius E, Cheng S, Pearce N, et al. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2004; 33:558-563.
311. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127:1125-1138.
312. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, 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 Tree of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372:1039-1048.
313. Shaheen S, Potts J, Gnani L, Makowska J, Kowalski ML, Joos G, et al. The relation between paracetamol use and asthma: a Ga²LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008; 32:1231-1236.
314. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 38:629-633.
315. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-12-60.
316. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 279-285.
317. Allen JE, Maizels RM. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? *Immunology today* 1997; 18:387-392.
318. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55(Suppl):S2-S10.
319. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:232-236
320. Ramsey CD, Cledón JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Cur Opin Pulm Med.* 2004; 11:14-20.
321. Brescian M, Parisi C, Manghi G, Bonini S. The hygiene hypothesis: does it function worldwide? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:147-151.
322. Maziak W. The asthma epidemic and our artificial habitats. *BMC Pulm Med* 2005; 5:5.
323. Bach JF. Six questions about the hygiene hypothesis. *Cell Immunol* 2005; 233:158-161.
324. Platts-Mills TA, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005; 60(Suppl 79): 25-31.
325. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:969-977.
326. Liu AH, Leung DY. Renaissance of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:-1066.
327. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007; 212:433-439.
328. Tse K, Horner A. Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8:475-483.
329. Björkstén B. The hygiene hypothesis: do we still believe in it? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64:11-18.

330. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1489-1493.
331. Vaiyavatjamai P, Tongtrongchitr A. Parasitic infections and allergy – a review. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1551-1559.
332. Levings MK, Roncarolo MG. T-regulatory 1 cells: a novel subset of CD4 T cells with immunoregulatory properties. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S109-S112.
333. Thornton CA, Macfarlane TV, Holt PG. The hygiene hypothesis revisited: role of materno-fetal interactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10:444-452.
334. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions – an update to the hygiene hypothesis? *Allergy* 2012; 67:451-461.
335. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR, Gurney KA, Williams R, et al. Early social mixing and childhood type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med* 2000; 17:236-242.
336. Hampe J, Heymann K, Krawczak M, Schreiber S. Association of inflammatory bowel disease with indicators of childhood antigen and infection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:413-417.
337. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B, Aberg N. High-dose exposure to cat is associated with clinical tolerance – a modified Th2 immune response? *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1681-1685.
338. Platts-Mills TA. Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization. *JAMA* 2002; 28:1012-1014.
339. Blackley CH. Experimental research in the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever or hay asthma). London: Dawson; 1959 [Reprinted from Baillière Tindall & Cox; 1873].
340. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:28-34.
341. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-877.
342. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41:1-34.
343. Gehring U, Douwes J, Doekes G, Koch A, Bischof W, Fahlbusch B, et al. $\beta(1\rightarrow3)$ -glycan in house dust of German homes: housing characteristics, occupant behavior, and relations with endotoxins, allergens, and molds. *Environ Health Perspect* 2001; 109:139-144.
344. Douwes J, Zuidhof A, Doekes G, $\beta(1\rightarrow3)$ -glycan and endotoxin in house dust and peak flow variability in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1348-1354.
345. Douwes J, Le Gros, Gibson PG, Pearce N. Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1051-1054.
346. Douwes J, Pearce N, Heederik D. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax* 2002; 57:86-90.
347. Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, Burge HA, Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:322-328.

348. Delfino RJ. Do endotoxin and air pollution have a synergistic relationship to asthma onset of exacerbation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:1037-1041.
349. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesing A, McKenzie J, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32:603-611.
350. Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:108-115.
351. Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:774-782.
352. Björkstén B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunol* 2004; 25:257-270.
353. Björkstén B. Environmental influences on the development of the immune system: consequences for disease outcome. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 61:243-254.
354. Björkstén B. Impact of gastrointestinal flora on systemic diseases. *J, Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl 1):E12-E13.
355. Björkstén B. Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:599-604.
356. Björkstén B. The gut microbiota and potential health effects of intervention. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 57:81-89.
357. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
358. Schröder NW. The role of innate immunity in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:38-43.
359. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140:805-820.
360. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009; 206:2869-2877.
361. Holt PG, Strickland DH. Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. *J Exp Med* 2009; 206:2861-2864.
362. Gustafsson C, Mjosberg J, Matussek A, Geffers R, Matthiesen L, Berg G, et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. *PLoS One* 2008; 3:e2078.
363. Fuleihan RL. The hygiene hypothesis and atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:676-677.
364. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:682-687.
365. Fishbein AB, Fuleihan RL. The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy? *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:98-102.
366. Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med* 2004; 98:29-37.

367. Lucas SR Platts-Mills TA. Pediatric asthma and obesity *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:233-238.
368. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:928-934.
369. Chinn S. Obesity and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:223-228.
370. Matricardi PM. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:476-484.
371. Camilo DF, Ribeiro JD, Toro AD, Baracat EC, Barros Filho AA. Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86:6-14.
372. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406-415.
373. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:514-521.
374. Melén E, Himes BE, Brehm JM, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, et al. Analyses of shared genetic factors between asthma and obesity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:631-637.
375. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6:537-539.
376. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130:827-833.
377. Firrincieli V, Keller A, Ehrensberger R, Platts-Mills J, Shufflebarger C, Geldmaker B, et al. Decreased physical activity among Head Start children with a history of wheezing: use of an accelerometer to measure activity. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:57-63.
378. Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics* 2004; 113:e341-e346.
379. Brasholt M, Baty F, Bisgaard H. Physical activity in young children is reduced with increasing bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1007-1012.
380. Vahlkvist S, Pedersen S. Fitness, daily activity and body composition in children with newly diagnosed, untreated asthma. *Allergy* 2009; 64 :1649-1655.
381. Vahlkvist S, Inman MD, Pedersen S. Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. *Allergy* 2010; 65:1464-1471.
382. Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, van Buuren S, Stafleu A, Bakker I, et al. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children: a cohort study. *Pediatrics* 2008; 121:e666-e672.
383. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics* 2004; 113:e225-e229.
384. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J* 2000; 16: 866–870.
385. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA. Social predictor of adult asthma: a co-twin case-control study. *Thorax* 2001; 56: 234-236.

386. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax* 2007; 62:403-410.
387. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, Panagiotakos D, et al. Physical activity and exercise induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. *Pediatr Pulmonol* 2012; (in press).
388. Weisgerber M, Webber K, Meurer J, Danduran M, Berger S, Flores G. Moderate and vigorous exercise programs in children with asthma: safety, parental satisfaction, and asthma outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:1175-1182.
389. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:959-967.
390. Krishnan R, Trepas X, Nguyen TT, Lenormand G, Oliver M, Fredberg JJ. Airway smooth muscle and bronchospasm: fluctuating, fluidizing, freezing. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 163:17-24.
391. Discher D, Dong C, Fredberg JJ, Guilak F, Ingber D, Janmey P, et al. Biomechanics: cell research and applications for the next decade. *Ann Biomed Eng* 2009; 37:847-859.
392. Seow CY, Fredberg JJ. Emergence of airway smooth muscle functions related to structural malleability. *J Appl Physiol* 2011; 110:1130-1135.
393. Skoot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995; 96:393-403.
394. Hark WT, Thompson WM, McLaughlin TE, Wheatley LM, Platts-Mills TA. Spontaneous sigh rates during sedentary activity: watching television vs reading. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:247-250.
395. Mahler DA. Is physical activity anti-inflammatory on the airways? *Thorax* 2007; 62: 376.
396. Wong G, GW, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:107-116.
397. Addo Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, Asafo-Agyei AP. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax* 1997; 52:161-165.
398. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Paliatsos AG, Tzavelas G, Nikolaou-Papanagiotou A, Nicolaidou P, et al. Different effects of urban and rural environments in the respiratory status of Greek schoolchildren. *Respir Med* 2007; 101:98-106.
399. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Nikolaou-Papanagiotou A, Mantziou V, Paliatsos AG, Tzavelas G, et al. Increased sensitisation in urban versus rural environment: rural protection or an urban living effect? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:209-216.
400. Anthracopoulos MB, Mantzouranis E, Paliatsos AG, Tzavelas G, Lagona E, Nicolaidou P, et al. Different effects of sensitization to mites and pollens on asthma symptoms and spirometric indices in children: a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:122-129.
401. Priftis KN, Mantzouranis EC, Anthracopoulos MB. Asthma symptoms and airway narrowing in children growing up in an urban versus rural environment. *J Asthma* 2008; 46:244-251.
402. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351:1057-1067.

403. Kim JJ, American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics* 2004; 114:1699-1707.
404. Priftis KN, Panagiotakos DB, Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Aims, methods and preliminary findings of the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) epidemiological study. *BMC Public Health* 2007; 7:140.
405. Priftis KN, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadopoulos M, Charisi M, Lagona E, et al. Factors associated with asthma symptoms in schoolchildren from Greece: the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) study. *J Asthma* 2007; 44:521-527.
406. Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Papadopoulos M, Konstantinidou M, et al. Breakfast cereal is associated with lower prevalence of obesity among 10-12 year old children: the PANACEA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:606-612.
407. Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Konstantinidou M, Nicolaidou P, Antonogeorgos G, et al. Birth weight, breastfeeding, parental weight and prevalence of obesity in schoolchildren aged 10-13 years in Greece: the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) study. *Pediatr Intern* 2008; 50:563-568.
408. Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Yiallourous P, Kapsokefalou M, Anthracopoulos MB, et al. Salty snacks eating, television or video games viewing and asthma symptoms among 10-12 year-old children: the PANACEA study. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:251-257.
409. Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Anthracopoulos MB, et al. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 year old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:283-219.
410. Grigoropoulou D, Priftis KN, Yannakoulia M, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Yfanti K, et al. Urban Environment adherence to the Mediterranean diet and prevalence of asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the Physical Activity, Nutrition, and Allergies in Children Examined in Athens study. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:56-62.
411. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Priftis KN, Anthracopoulos M, Nicolaidou P. Breakfast consumption and meal frequency interaction with childhood obesity. *Pediatr Obes* 2012; Feb 7. [Epub ahead of print].
412. Kosti RI, Priftis KN, Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Grigoropoulou D, Lentzas Y, et al. The association between leisure-time physical activities and asthma symptoms among 10- to 12-year-old children: the effect of living environment in the PANACEA study. *J Asthma* 2012; Feb 2. [Epub ahead of print].
413. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:125-132.
414. Anthracopoulos MB, Pandiora A, Fouzas S, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Sex specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece. *Acta Paediatr* 2011; 100:1000-1005.
415. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Pandiora A, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991-2008. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:56-62.
416. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17:881-886.

417. Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005; 60:545-548.
418. Wennegren G, Ekerljung L, Alm B, Eriksson J, Lötval J, Lundbäck B. Asthma in late adolescence – farm childhood is protective and the prevalence increase has levelled off. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:806-813.
419. Zilmer M, Steen N, Zachariassen G, Duus T, Kristiansen B, Halken S. Prevalence of asthma and bronchial hyperreactivity in Danish schoolchildren: no change over 10 years. *Acta Paediatr* 2011; 100:385-389.
420. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from tree cross-sectional studies. *Allergy* 2005; 60:894-899.
421. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58:572-579.
422. Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J* 2007; 16:28-35.
423. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P; European Community Respiratory Health Survey Study Group. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:68-74.
424. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gen Med* 2007; 4(Suppl B):S133-46.
425. Papadimitriou A, Chiotis D, Tsiftis G, Hatzisimeon M, Maniati M, Krikos X, et al. Secular growth changes in the Hellenic population in the twentieth century. *Hormones* 2002; 1:245-250.
426. Papadimitriou A, Pantiotou S, Douros K, Papadimitriou DT, Nicolaidou P, Fretzayas A. Timing of pubertal onset in girls: evidence for non-Gaussian distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4422-4425.
427. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7 year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006; 61:556-662.
428. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007; 62:91-96.
429. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A. Increasing risk of asthma without other atopic diseases in school children: a repeated cross-sectional study after 13 years. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:247-252.
430. Upton MN, McConnachie A, McSharry C. International 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study survey of parents and off-spring. *BMJ* 2000; 321:88-92.
431. Shamssain M. Trends in the prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema in 6- to 7- and 13- to 14-yr-old children from the north-east England. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:149-153.
432. Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:567-573.

433. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:600-608.
434. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:244-254.
435. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:365-369.