

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ
ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΜΑΤΙΚΑ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ
6-10 ΕΤΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ-ΙΩΑΝΝΑ ΤΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρίφτης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής
Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ

Παπαδημητρίου Αναστάσιος, Καθηγητής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
ΕΚΠΑ

Ατσιλάκος Αχιλλέας, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παπαευαγγέλου Βασιλική, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ

Παπαδημητρίου Αναστάσιος, Καθηγητής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
ΕΚΠΑ

Πρίφτης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής
Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ

Μπενέτου Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας
ΕΚΠΑ

Καδίτης Αθανάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας
ΕΚΠΑ

Λουκίδης Στυλιανός, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ

Ατσιλάκος Αχιλλέας, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Πρίφτη Κωνσταντίνο, για την υπομονή του, την επιμονή του, την πολύτιμη καθοδήγησή του. Πάντα τον θαύμαζα για την επιστημοσύνη του αλλά κυρίως για την ιδιότητά του να μοιράζεται τη γνώση και να δίνει φτερά στους ανθρώπους που είναι δίπλα του. Επίσης είχα την τύχη να έχω στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή τους Καθηγητές κ. Φρετζάγια Ανδρέα, Παπαδημητρίου Αναστάσιο και Απιλάκο Αχιλλέα, που με στήριξαν από την αρχή και τους οποίους εκτιμώ βαθύτατα. Είμαι τυχερή που μαθήτευσα δίπλα τους. Πολύτιμοι αρωγοί και καλοί φίλοι και συνάδελφοι, χωρίς τη βοήθεια των οποίων δεν θα είχα καταφέρει να ολοκληρώσω την προσπάθειά μου, είναι οι Δούρος Κωνσταντίνος, Παπαδοπούλου Άννα, Μπουτοπούλου Βαρβάρα, Βαρούνης Χρήστος και Αλεξάνδρα Εμιρζά, τους οποίους ευχαριστώ από καρδιάς. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τα συμμετέχοντα παιδιά και τους γονείς τους, χωρίς τη συμμετοχή των οποίων, δεν θα είχε πραγματοποιηθεί η παρούσα διατριβή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
1.1 Ορισμός- Τι είναι άσθμα;.....	17
1.2 Η επιδημιολογία του άσθματος.....	18
1.2.1 Η επιδημιολογία του άσθματος στην Ελλάδα.....	19
1.3 Φαινότυποι και ενδότυποι του άσθματος.....	20
1.3.1 Φαινότυποι άσθματος στην παιδική ηλικία	20
1.3.2 Η φυσική πορεία του άσθματος στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. 21	
1.4 Ο παθογενετικός μηχανισμός του άσθματος	23
1.4.1 Η κυτταρική βιολογία του άσθματος	24
1.4.2 Το remodeling των αεραγωγών.....	29
1.4.2.1 Ο Τραυματισμός του αναπνευστικού επιθηλίου	29
1.4.2.2 Η Πάχυνση της βασικής μεμβράνης.....	30
1.4.2.3 Οι μυϊκές ίνες των αεραγωγών.....	30
1.4.2.4 Η μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων	30
1.4.3 Ο κυτταρικός μηχανισμός του ηωσινοφιλικού άσθματος.....	31
1.4.4 Ο κυτταρικός μηχανισμός του ουδετεροφιλικού άσθματος.....	36
1.5 Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 4 (IL-4) στο βρογχικό άσθμα.....	38
1.5.1 In vitro δεδομένα για τον ρόλο της IL-4 στον μηχανισμό του άσθματος 38	
1.5.1.1 Ατοπία	39
1.5.1.2 Φλεγμονή	40
1.5.1.3 Παραγωγή βλέννης.....	41
1.5.1.4 Ίνωση.....	41
1.5.2 Σήμανση μέσω του IL-4/IL-13 υποδοχέα	41
1.5.3 Η IL-4 στο άσθμα.....	45
1.5.4 Δεδομένα σε μοντέλα ζώων.....	46

1.6	Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 33 (IL-33) στο βρογχικό άσθμα.....	47
1.6.1	Η κυτταρική έκφραση της IL-33	47
1.6.2	Η απελευθέρωση της IL-33 και η περαιτέρω επεξεργασία της	48
1.6.3	Ο υποδοχέας της IL-33 και η ενεργοποιούμενη οδός σηματοδότησης	49
1.6.6	Κλινική σημασία του ρόλου της IL33 στο βρογχικό άσθμα.....	59
1.7	Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) στο βρογχικό άσθμα.....	63
1.7.1	Οι υποδοχείς και το μονοπάτι σηματοδότησης της IL-17	63
1.7.2	Th 17 κύτταρα	66
1.7.3	Δράση της IL-17 στους κυριότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του άσθματος	68
1.7.4	IL-17 και άσθμα - Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους	71
1.7.4.1	Σχέση IL-17 με το ουδετεροφιλικό άσθμα	74
1.7.5	Η πλαστικότητα των T κυττάρων	75
1.8	Μεσογειακή Διατροφή	77
1.8.1	Η Σύγχρονη Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής: Ένας σύγχρονος τρόπος ζωής	80
1.8.2	Ένταξη της μεσογειακής διατροφής στον Αντιπροσωπευτικό Κατάλογο Άυλης Πολιτιστικής Κληρονομιάς της UNESCO (INTANGIBLE CULTURAL HERITAGE OF UNESCO)	85
1.8.3	Διατροφική επάρκεια στα παιδιά και μεσογειακή διατροφή	86
1.8.4	KIDMED TEST	88
1.8.5	Βαθμός συμμόρφωσης του σύγχρονου ελληνικού πληθυσμού στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής.....	89
1.8.6	Επίδραση μεμονωμένων συστατικών και τροφών της μεσογειακής διατροφής στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα.....	90
1.8.7	Μελέτες που διερευνούν το ρόλο της μεσογειακής διατροφής, σαν σύνολο, στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα.	91
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	99
2.	ΣΚΟΠΟΣ	100
3.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	101
3.1	Δείγμα της μελέτης	101
3.2	Κριτήρια αποκλεισμού	101
3.3	Στατιστική ισχύς.....	101
3.4	Κοινωνικο-δημογραφικές και ανθρωπομετρικές παράμετροι.	101
3.5	Συνήθειες του ελεύθερου χρόνου	102
3.6	Εκτίμηση των ασθματικών συμπτωμάτων	102
3.7	Εκτίμηση του βαθμού ελέγχου του άσθματος	103

3.8	Εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών	103
3.9	Αποτίμηση της Μεσογειακής διατροφής	104
3.10	Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος	104
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	106
	Περιγραφικά στοιχεία.....	106
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	118
5.1	Επίπεδο συμμόρφωσης του μελετώμενου πληθυσμού στο πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής	118
5.2	Σχέση του KIDMED με το BMI z-score, το φύλο, την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.....	119
5.3	Σχέση του KIDMED με τα κοινωνικά-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης.....	120
5.5	Χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των συμμετεχόντων παιδιών	121
5.6	Ανάλυση του Ερωτηματολογίου Καταγραφής Συχνότητας Τροφίμων (ΕΣΚΤ-FFQ)	121
5.7	Κριτήρια επιλογής των τριων κυτταροκινών.....	122
5.8	Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος των παιδιών της μελέτης.....	123
5.9	Επίπεδα των IL-17, IL-33, IL-4 στο σύνολο του πληθυσμού, στα παιδιά με άσθμα και στα υγιή παιδιά.....	123
6.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	128
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	130
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	132

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το άσθμα είναι η πιο συχνή πάθηση της παιδικής ηλικίας, αφορώντας το 10% των παιδιών σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων ανάμεσα σε γενετικούς κι περιβαλλοντικούς παράγοντες που πυροδοτούν δυσλειτουργικούς ανοσολογικούς υποκείμενους μηχανισμούς. Το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί στο ρόλο της διατροφής, τόσο στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου όσο και στον ρόλο της ως πιθανού ρυθμιστικού παράγοντά της, με ιδιαίτερη έμφαση στη Μεσογειακή διατροφή.

Η Μεσογειακή διατροφή είναι ένα μοντέλο διατροφής υψηλής διατροφικής αξίας, που εξασφαλίζει μακροβιότητα, προστατεύοντας την υγεία των ατόμων που διατρέφονται με βάση τις αρχές της. Εκτός από την καλύτερη ποιότητα προσλαμβανόμενων λιπαρών, την υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών παραγόντων, την εξασφάλιση διατροφικής επάρκειας στα απαραίτητα συστατικά, στα οφέλη της θα πρέπει να προστεθεί και η αντιφλεγμονώδης δράση της. Πρόκειται για έναν τρόπο ζωής που πλήθος ερευνών μας παροτρύνουν να υιοθετήσουμε προς όφελος της υγείας μας. Τα ευρήματα, ως προς τη σχέση της μεσογειακής διατροφής με το άσθμα, συνηγορούν υπέρ του προστατευτικού ρόλου της, τόσο ως προς την εκδήλωση του άσθματος όσο και ως προς τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου.

Το άσθμα αποτελεί την κλινική εκδήλωση της σύνθετης αλληλεπίδρασης διαφόρων τύπων κυττάρων, με πρωτεύοντα τα Τ κύτταρα. Η υποκείμενη φλεγμονώδης διεργασία ενορχηστρώνεται από ένα δίκτυο κυτταροκινών που είναι ικανές να επιστρατεύσουν και να ενεργοποιήσουν ποικίλα κύτταρα με φλεγμονώδη δράση στους αεραγωγούς.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανίχνευση των πιθανών μηχανισμών της αντιφλεγμονώδους δράσης της μεσογειακής διατροφής στο άσθμα. Με το πόνημα αυτό, ευελπιστώ να τεκμηριωθεί και να αναδειχθεί η ευεργετική, αντιφλεγμονώδης δράση της μεσογειακής διατροφής και στο παιδικό άσθμα, καθιστώντας την τον ιδανικό τρόπο διατροφής των ασθματικών παιδιών.

Αθήνα, Μάιος 2018

Θανοπούλου Μαρία-Ιωάννα¹

¹ Η Θανοπούλου Μαρία-Ιωάννα γεννήθηκε στην Αθήνα και σπούδασε Ιατρική στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Το 2009 έλαβε τον τίτλο ειδικότητας στην Παιδιατρική και έκτοτε ασκεί το λειτούργημα του Παιδιάτρου ιδιωτικά. Έχει συμμετάσχει ενεργά στην λειτουργία του Παιδοπνευμονολογικού Ιατρείου της Γ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, γεγονός που καλλιέργησε το επιστημονικό της ενδιαφέρον στο

αντίστοιχο γνωστικό αντικείμενο. Έχει πραγματοποιήσει 3 δημοσιεύσεις και έχει συμμετάσχει με 5 ανακοινώσεις σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια. Ενημερώνεται διαρκώς για τις επιστημονικές εξελίξεις στην Παιδιατρική με την συμμετοχή της σε πλήθος συνεδρίων και σεμιναρίων, στην Ελλάδα και στο εξωτερικό. Έχει συνδράμει στην συγγραφή 2 επιστημονικών βιβλίων και εκδηλώνει σημαντική δράση εθελοντικής Κοινωνικής Παιδιατρικής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας συνηγορούν υπέρ της ευεργετικής επίδρασης του Μεσογειακού τρόπου Διατροφής στον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος. Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να αποσαφηνίσει τον μηχανισμό με τον οποίο η μεσογειακή διατροφή ασκεί την προστατευτική δράση της στο άσθμα. Για να επιτευχθεί αυτό, εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στον βαθμό συμμόρφωσης στο μοντέλο της Μεσογειακής Διατροφής με τα επίπεδα στον ορό συγκεκριμένων κυτταροκίνων, των ιντερλευκινών (IL)-4, IL-33 και IL-17, που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στις μεταβολές στους αεραγωγούς που επισυμβαίνουν στο άσθμα. **Υλικό και μέθοδος:** Στη μελέτη μετείχαν 2 ομάδες παιδιών, ηλικίας 5 με 15 ετών. Η πρώτη ομάδα (ασθενείς), αποτελούνταν από 44 παιδιά, διαγνωσμένα με διαλείπον ή ήπιο άσθμα και τα οποία δεν λάμβαναν καμία αγωγή τον τελευταίο 1 μήνα πριν την ένταξή τους στην μελέτη. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 26 υγιή παιδιά. Παιδιά με οποιαδήποτε χρόνια φλεγμονώδη νόσο αποκλείστηκαν από την μελέτη, ώστε να αποφευχθούν καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των ιντερλευκινών. Όλα τα παιδιά ήταν κλινικά σταθερά 4 εβδομάδες προ της αιμοληψίας. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε πλήρη φυσική εξέταση και σε μέτρηση του σωματικού βάρους και του ύψους τους. Την ίδια μέρα με την αιμοληψία, διενεργήθηκε στο σύνολο των παιδιών, σπειρομέτρηση και δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε 14 κοινά αεροαλλεργιογόνα που απαντώνται στην Ελλάδα. Προσδιορίστηκαν η γενική αίματος, ο αριθμός των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων, η ηπατική και νεφρική λειτουργία, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ινσουλίνη, η κορτιζόλη, οι ανοσοσφαιρίνες IgA, Ig G, IgM, Ig E, το συμπλήρωμα C3, C4. Η IL-17 ορού μετρήθηκε σε όλα τα παιδιά με την μέθοδο ELISA, Quantikine ELISA Kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; Catalog Number:D1700) και οι IL-4 και IL-33 μετρήθηκαν σε όλα τα παιδιά με την μέθοδο ELISA, Human IL-4 and IL-33 PicoKine ELISA Kits (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA, Catalog Numbers: EK0404 and EK0929, αντίστοιχα). Διενεργήθηκαν με βάση τις υποδείξεις του κατασκευαστή. Η συμμόρφωση στον μεσογειακό τρόπο διατροφής αποτιμήθηκε με το Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents (KIDMED). Οι γονείς κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το μορφωτικό επίπεδο, τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, ένα ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας τροφίμων (EKΣΤ- FFFQ) και ένα ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις για το αναπνευστικό και αλλεργικό ιστορικό των παιδιών (ερωτηματολόγιο ISAAC,

μεταφρασμένο στα ελληνικά). Στα παιδιά με άσθμα συμπληρώθηκε και το Ερωτηματολόγιο Ελέγχου του Άσθματος (ACT). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (TA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκε για την έκφραση της διασποράς των τιμών. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση έγινε χρήση των δοκιμασιών χ^2 , t-test και του συντελεστή συσχέτισης Pearson (r). Για την πολυπαραγοντική ανάλυση δημιουργήθηκαν 3 διαδοχικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Τα τρία μοντέλα αρχικά εφαρμόστηκαν στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και στη συνέχεια στην ομάδα μόνο των ασθματικών παιδιών. Επιλέχθηκε η έκφραση των αποτελεσμάτων με τη χρήση των τυποποιημένων συντελεστών παλινδρόμησης (Beta). **Αποτελέσματα:** Η τιμή του KIDMED στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 5.70 ± 1.94 (MT \pm TA) και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 34.0%. Και οι δύο ομάδες εμφάνιζαν μέτριο βαθμό συμμόρφωσης με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής και η τιμή του KIDMED ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες. Δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο KIDMED και στο BMI z-score ($p > 0.20$). Τα ασθματικά παιδιά με καλύτερο έλεγχο του άσθματος (ACT >19) εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή στο KIDMED (6.2 ± 1.81) σε σχέση με τα ασθματικά παιδιά με μη ικανοποιητικό έλεγχο του (ACT <19) (4.96 ± 1.68), δείχνοντας ότι είχαν σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση με το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής ($p < 0.0014$). Η IL-4 σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την IL-33, τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και στην ομάδα των ασθματικών και των υγιών παιδιών ($r=0.51$, $p < 0.001$; $r=0.53$, $p < 0.003$) αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε σχέση ανάμεσα στην IL-17 και στις άλλες 2 κυτταροκίνες. Όταν εφαρμόστηκαν τα πολυπαραγοντικά μοντέλα στο σύνολο του πληθυσμού, η μόνη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση που αναδείχθηκε ήταν ανάμεσα στην IL-17 και την παρουσία άσθματος (Beta:0.52, $p < 0.010$). Όταν όμως η ανάλυση περιορίστηκε στον ασθματικό πληθυσμό, η βαθμολογία στο KIDMED βρέθηκε να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και με τις τρεις ιντερλευκίνες, IL-4, IL-33 και IL-17 (Beta: -0.56, $p < 0.007$; Beta: 0.57, $p < 0.010$; Beta: -0.62, $p < 0.017$) αντίστοιχα. **Συμπεράσματα:** Τα ευρήματά μας ενισχύουν σημαντικά την υπόθεσή μας, καταδεικνύοντας μια σαφή σχέση ανάμεσα στη μεσογειακή διατροφή και τις ιντερλευκίνες IL-4, IL-33 και IL-17. Η αρνητική συσχέτιση της IL-4 με το KIDMED στα ασθματικά παιδιά υποδηλώνει έναν ανασταλτικό ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην παραγωγή της IL-4. Στη μελέτη μας, η IL-17 εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με το KIDMED φανερώνοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της μεσογειακής διατροφής ασκείται και μέσω της μείωσης των επιπέδων της IL-17 στους ασθματικούς ασθενείς. Το KIDMED βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της IL-33 στα ασθματικά παιδιά, όπου η καλύτερη

συμμόρφωση με τη μεσογειακή διατροφή επάγει την παραγωγή της IL-33. Ο ρόλος της IL-33 στη φλεγμονή των αεραγωγών δεν είναι ενιαίος και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή της φλεγμονής και στην ιστική επανόρθωση. Οι περιπτώσεις όπου η δράση της IL-33 στο άσθμα είναι καταστροφική, αντιστοιχούν στην αποτυχία των ρυθμιστικών και επανορθωτικών μηχανισμών που ελέγχονται από αυτή (Treg κύτταρα, ILC2s και M2 μακροφάγα), να υπερνικήσουν την συνεχιζόμενη ιστική καταστροφή. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα μας υποδηλώνουν ότι η μεσογειακή διατροφή ρυθμίζει την παραγωγή κύριων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών του άσθματος, ασκώντας προστατευτική δράση, και πιθανότατα είναι το ιδανικό μοντέλο διατροφής των ασθματικών ασθενών.

ABSTRACT

Introduction: There is accumulated evidence supporting a beneficial role of Mediterranean diet (MD) in the control of asthma symptoms. The aim of this study was to delve into the mechanisms through which MD exerts its beneficial effects on asthma, in children. In order to do so, we examined the relationships between adherence to MD and serum levels of certain cytokines namely, interleukin (IL)-4, IL-33, and IL-17, known to have a pivotal role in the airway changes associated with asthma. **Material –Methods:** Two groups of children, 5 – 15 years old, were recruited for the study. The first group (patients) consisted of 44 children diagnosed with intermittent or mild persistent asthma who attended the Children’s Respiratory & Allergy Unit of “Attikon” General University Hospital, all treatment naive for at least 1 month before entering the study. The second group (controls) consisted of 26 healthy children. Children with any kind of chronic inflammatory disease were excluded from the study in order to avoid conditions that could potentially affect cytokines levels. All children were required to be clinically stable for at least 4 weeks before blood sampling. All children underwent complete physical examination and measurement of body weight and height. Spirometry and skin prick tests to 14 of the most common aeroallergens in Greece were performed on the same day of blood collection. Laboratory tests were carried out for all enrolled subjects including complete blood count, liver and renal function, lipid profile analysis, insulin, cortisol, IgA, Ig G, IgM, Ig E, C3, C4, eosinophils, neutrophils. Isolated serum samples were used for the analysis of IL-4, IL-17, and IL-33. Measurements of serum levels of IL-17 were done with the use of Human IL-17 Quantikine ELISA Kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; Catalog Number: D1700). IL-4 and IL-33 serum levels were measured with Human IL-4 and IL-33 PicoKine ELISA Kits (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA, Catalog Numbers: EK0404 and EK0929, respectively). The tests procedures were performed according to the manufacturers’ directions. Adherence to the MD was evaluated with the use of the Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents (KIDMED). The parents were invited to complete a questionnaire incorporating questions related to socioeconomic status, education level, lifestyle factors and physical activity, a Food Frequency Questionnaire (FFQ) and a questionnaire that included questions on the child’s respiratory and allergic symptoms (modified ISAAC questionnaire, translated into greek). Children in the asthma group underwent a Childhood Asthma Control Test. Continuous parameters were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Coefficient of variation (CV) was

used to express dispersion of values. Univariate analysis was performed with chi-square, Student's t-test, and Pearson's correlation coefficient (r). Multivariate analysis was performed with three consecutive linear regression models. The three models were first applied to the whole study population and then only to the group of asthmatic children. In order to obtain a meaningful comparison between the different regression models, we choose to express the results as standardized regression coefficients (Beta). **Results:** The mean (SD) KIDMED score of our study population was 5.70 (1.94), and the CV was 34.0%. Both groups had, on average, moderate adherence to MD, and KIDMED scores were similar between the two groups. KIDMED score was not associated with BMI z-score (p 0.20). The asthmatic kids with better control of their asthma symptoms (ACT score >19) had higher KIDMED score (6.92±1.81) regarding those with poor control of their asthma (ACT <19; 4.96±1.68), showing a better adherence to the Mediterranean diet (p 0.0014). IL-4 was correlated with IL-33, in the whole study population as well as, in the asthmatics' group (r=0.51, p<0.001; r=0.53, p 0.003, respectively). No correlation was found between IL-17 and the other two measured cytokines. When we applied the three multivariate models in the whole study populations, the only statistically significant association we identified was that of IL-17 with the presence of asthma (Beta: 0.52, p 0.010). However, when the analysis was restricted to the group of asthmatic children, KIDMED score was found to be correlated with IL-4, IL-33, and IL-17 (Beta: -0.56, p 0.007; Beta: 0.57, p 0.010; Beta:-0.62, p 0.017, respectively). **Discussion:** Our results largely corroborated our hypothesis by showing a clear relationship of MD with IL-4, IL-33, and IL-17. The negative association of IL-4 with KIDMED score in asthmatic children implies an inhibiting role of MD on the IL-4 production. In our study, IL-17 showed a negative correlation with KIDMED score implying that MD exerts an anti-inflammatory effect by lowering the levels of IL-17 in asthmatic patients. KIDMED was positively associated with IL-33 in asthmatic children implying that adherence to MD promotes the production of IL-33. The role of IL-33 in airway inflammation is not univocal, showing an important role in the resolution of inflammation and repair of tissue damage. The opposite effect of IL-33 in asthma may arise from a failure of IL-33-driven regulatory and reparative responses (involving Treg cells, ILC2s or M2 macrophages) to successfully counter the ongoing tissue damage. In conclusion, our results indicate that MD can modulate the production of main inflammatory mediators of asthma demonstrating a protective effect and may be the ideal dietary pattern for these patients.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

GINA: GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA

FEV1: forced expiratory volume-one second

FVC: Forced vital capacity

PEF: peek expiratory flow

AHR: Airway hyperresponsiveness

eNO: exhaled nitric oxide

TLRL: Toll like Receptor L

IL: interleukin

TSPL: thymic stromal lymphopoietin

GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor

IFN- γ : ιντερφερόνη γ

Fc ϵ RI: high-affinity IgE receptor

TARC: thymus- and activation-regulated chemokine

CCL20: Chemokine (C-C motif) ligand 20

CXCL1: CXCL8: chemokine (C-X-C motif) ligand 1,8

STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3

ROR γ t.: retinoic-acid-receptor-related orphan receptor-gamma t

JAK 3: janus kinase 3

Th2: T-helper type 2

Th1: T helper type 1

Th17: T helper type 17

CD (T κύτταρα): cluster of differentiation -cluster of designation-classification determinant. CD for humans is numbered up to 371

TGF- β :transforming growth factor

HLA II: Human leucocyte antigen II

ILC: innate lymphoid cell

CCR3: C-C chemokine receptor type 3

Singlec-8, singlec-F: Sialic acid-binding Ig-like lectin 8

ACT1: actin related gene 1

TRAF: TNF-receptor-associated factor

NF- κ B: nuclear factor kappa B

MAPK: mitogen-activated protein kinase

EpC: epithelial cell

EC: endothelial cell

FB: fibroblast

M: macrophage

NK: natural killer

DC: dendritic cell

CCR6: CC chemokine receptor 6

MMPs: matrix metalloproteinases

GC: germinal center

Bcl-6: B-cell CLL/lymphoma 6

IgG: immunoglobulin G

IgE: immunoglobulin E

ST2L: membrane-bound receptor form

sST2.: soluble form of ST2

PRRs: pattern recognition receptors

PAMPs: pathogen associated molecular patterns

DAMPs: danger associated molecular patterns

ICOS: Inducible T-cell COStimulator

OX40: Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 (TNFRSF4), also known as CD134 and OX40 receptor

GATA3: Transcription factor GATA-3

VCAM: vascular cell adhesion molecule-1

VLA-4: very late antigen 4

Eotaxins: CC chemokine subfamily of eosinophil chemotactic proteins. In humans, there are three family members: CCL11 (eotaxin-1); CCL24 (eotaxin-2); CCL26 (eotaxin-3)

RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted

CRTH2: chemo attractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells

Treg cells : T regulatory cells

Tfh cells: T follicular helper cells

Bcl-2: Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)-Bcl-2 family of regulator proteins

GCR-β: Glucocorticoid receptor beta

GCR- α : Glucocorticoid receptor alpha

iNOS: Inducible nitric oxide synthase

IGF-I: Insulin-like growth factor 1

AMCase : acidic mammalian chitinase

BRP-39/YKL-40: Chitinase-Like Protein Brp-39/YKL-40

FIZZI : a novel cysteine-rich secreted protein

PDE3, PDE4: φωσφοδιεστεράση 3, 4.

c AMP: cyclic AMP

MUC5AC, MUC2: Mucins 5AC,2

IL-4Ra1: IL-4 Receptor α 1

IL-13Ra1: IL-13 Receptor α 1

Tyk2: tyrosine kinase 2

IRS-2: insulin receptor substrate

sIL-4Rs: soluble IL-4 Receptors

EBC: Exhaled breath condensate

BAL: Bronchoalveolar lavage

IL-1RAcP: interleukin 1 receptor accessory protein

SIGIRR: single Ig IL-1-related molecule

IRAK1: IL-1R-associated κινάση 1

TNFR-6 (TRAF6): TNF receptor associated factor 6

α -SMA: alpha smooth muscle actin

LTI: lymphoid tissue inducer

IL-17RA, IL-17RC: IL-17 Receptors A, C

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1

SEFIR : similar expression of fibroblast growth factor

TAK 1: TGF β activated kinase

MSK1: mitogen- and stress-activated kinases-1

ERK1/2: Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2

CREB: cyclic AMP response element binding protein

p90RSK: p90 ribosomal S6 kinase

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

α v β 8 integrin: Integrin β -8

abs: antibodies

KIDMED INDEX : Mediterranean Diet Quality Index

FFQ: food frequency questionnaire

ISAAC: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

PGE2: Prostaglandin E2

MDS: Mediterranean Diet Score

BMI: Body Mass Index

AREG: Epidermal Growth Factor (EGF)-like molecule Amphiregulin

ACT: Asthma Control Test

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ορισμός- Τι είναι άσθμα;

Παθοφυσιολογικά το άσθμα ορίζεται ως η χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από βρογχική υπέρ απαντητικότητα και προκαλεί διάχυτη, ποικίλου βαθμού στένωση των βρόγχων με συνεπακόλουθη μείωση του αερισμού.

Κύρια συμπτώματα είναι ο συριγμός, ο βήχας, το συσφικτικό αίσθημα στο στήθος και η αναπνευστική δυσχέρεια που μπορεί να αναστρέφονται αυτόματα ή με τη θεραπεία. Η βρογχική υπεραπαντητικότητα είναι λειτουργική διαταραχή που εκδηλώνεται μετά από έκθεση σε ποικίλα ερεθίσματα, χαρακτηρίζεται από στένωση των αεραγωγών και δεν εμφανίζεται σε φυσιολογικά άτομα.

Αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών είναι η αναδόμηση τους (remodeling), διεργασία παρόμοια με ουλοποίηση των αεραγωγών με αποτέλεσμα τον μη αναστρέψιμο περιορισμό αερισμού των πνευμόνων.

Τα κριτήρια για την διάγνωση του άσθματος με βάση την GINA 2018 είναι:

A. Το ιστορικό ποικίλων αναπνευστικών συμπτωμάτων.

Τα τυπικά συμπτώματα είναι ο συριγμός, η δύσπνοια, ο βήχας και το βάρος στο στήθος. Τα άτομα με άσθμα συνήθως έχουν περισσότερα από ένα από τα παραπάνω συμπτώματα. Τα συμπτώματα ποικίλουν σε συχνότητα και σε βαρύτητα εμφάνισης. Συνήθως είναι χειρότερα την νύχτα ή κατά την αφύπνιση. Συχνά πυροδοτούνται με το γέλιο, την άσκηση, τον κρύο αέρα, τα αλλεργιογόνα και χειροτερεύουν στην φάση των ιογενών λοιμώξεων.

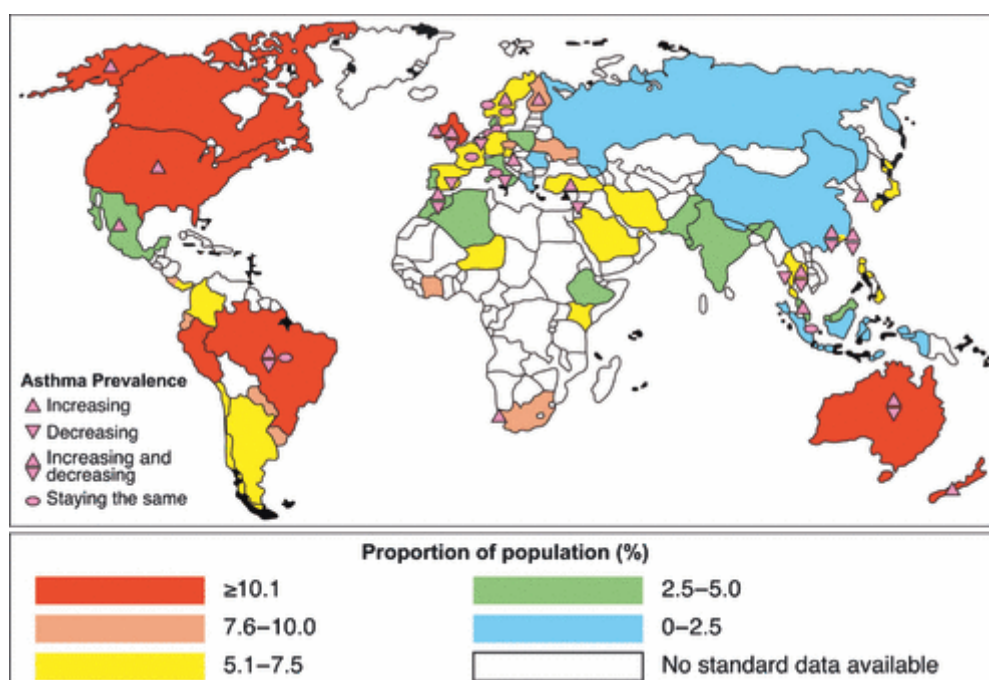
B. Ευρήματα συμβατά με μείωση της εκπνευστικής ροής.

- Ο λόγος των FEV1/FVC ανευρίσκεται μειωμένος τουλάχιστον σε μια δοκιμασία. Η τιμή του φυσιολογικά στους ενήλικες είναι άνω του 0.75-0.80 και στα παιδιά άνω του 0.90.
- Θετική δοκιμασία βρογχοδιαστολής, όπου μετά από την χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, η FEV1 αυξάνεται πάνω από 12% της προβλεπόμενης τιμής.
- Η ημερήσια διακύμανση της PEF είναι άνω του 10%

- Η FEV1 αυξάνεται πάνω από 12% της προβλεπόμενης τιμής μετά από χορήγηση αντιφλεγμονώδους θεραπείας για 1 μήνα (εκτός ιογενών λοιμώξεων αναπνευστικού).

1.2 Η επιδημιολογία του άσθματος

Σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου 300 εκατομμύρια άτομα όλων των ηλικιών και όλων των εθνικοτήτων υποφέρουν από άσθμα και η επιβάρυνση των κυβερνήσεων, των υγειονομικών συστημάτων των χωρών, των οικογενειών και των ίδιων των ασθενών αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο.



Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης επιπολασμού του κλινικά διεγνωσμένου άσθματος και αποτύπωση της αυξητικής ή πτωτικής τάσης της νόσου το διάστημα 1990–2008.

(Masoli et al.,2004)⁵

Παρά την αύξηση του επιπολασμού της νόσου που σημειώθηκε στη διάρκεια των δεκαετιών '70 έως και το '90 σε παγκόσμια κλίμακα, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι στις περισσότερες χώρες τείνει να σταθεροποιηθεί. Στις χώρες όπου παρατηρήθηκε ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός, όπως οι Αγγλοσαξονικές και άλλες δυτικές, διαπιστώνεται επιπέδωση της καμπύλης διαχρονικής τάσης, ενώ σε αρκετές από

αυτές παρατηρείται τα τελευταία χρόνια μικρή πτωτική τάση. Σε χώρες όμως με αναπτυσσόμενο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας από παιδικό άσθμα εξακολουθεί να παρατηρείται αύξηση (Osman et al, 2007; Devenny et al, 2004). Στην φάση III της μελέτης ISAAC διαπιστώθηκε μείωση του πρόσφατου συριγμού στην ηλικιακή ομάδα των 12 με 14 ετών, ιδιαίτερα στις αγγλόφωνες χώρες (Pearce et al, 2007) (Εικόνα 1). Σε ότι αφορά το φύλο, φαίνεται ότι στην παιδική ηλικία ο συριγμός και το άσθμα είναι πιο συχνά στα αγόρια, ενώ αυτό αλλάζει στην εφηβεία με τα κορίτσια να υπερτερούν (Osman et al, 2007).

Το άσθμα είναι η πιο συχνή πάθηση της παιδικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου, αν και είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, ποικίλλει στις διάφορες χώρες και τις εθνικές ομάδες που μπορεί να απαρτίζουν τον πληθυσμό της χώρας από 1-35%. Σε παιδιά της λευκής φυλής που ζουν σε βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες κυμαίνεται συνήθως στο 10-15%. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί η συχνότητα του τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, σε συνδυασμό με την αυξημένη αλλεργική ευαισθητοποίηση και την αυξημένη συχνότητα και άλλων αλλεργικών νοσημάτων όπως το έκζεμα και η αλλεργική ρινίτις.

Η αυξημένη συχνότητα του άσθματος συμβαδίζει με την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής και την αστικοποίηση από την κοινωνία. Με την αναμενόμενη αύξηση του ποσοστού του αστικοποιημένου παγκόσμιου πληθυσμού από 45% σε 59% μέχρι το 2025, θεωρείται ότι είναι πολύ πιθανή μια σημαντική αύξηση του αριθμού των ασθματικών σε παγκόσμιο επίπεδο τις επόμενες δύο δεκαετίες. Θεωρείται ότι άλλα 100 εκατομμύρια άνθρωποι θα νοσήσουν από άσθμα τις επόμενες δύο δεκαετίες (Masoli et al, 2004).

1.2.1 Η επιδημιολογία του άσθματος στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός του ενεργού άσθματος στη σχολική ηλικία κυμαίνεται στο 7-10% και στην Κύπρο 6-11%. Υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα. Στη σχολική ηλικία υπερτερούν τα αγόρια (1.5:1), η αναλογία όμως αλλάζει υπέρ των γυναικών στην εφηβική ηλικία και κατά την ενήλικη ζωή.

Στην Ελλάδα, κατά την φάση I της μελέτης ISAAC, που διενεργήθηκε σε ένα ερευνητικό κέντρο της Αθήνας το 1994-95, η συχνότητα του αναφερόμενου από τον ίδιο τον ασθενή συριγμού τους τελευταίους 12 μήνες, ήταν 3.7 % στην ηλικία των 13 με 14 ετών και 7.6 % στην ηλικία των 6 με 7 ετών (αναφορά γονέων). Στην φάση II

της ίδιας μελέτης που διενεργήθηκε σε παιδιά ηλικίας 10 ετών, σε δύο κέντρα, Αθήνα και Θεσσαλονίκη το 2001-02, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 5.6% και 8.4%. Στην Πάτρα, έχουν διενεργηθεί 5 μελέτες αξιολόγησης του επιπολασμού του άσθματος στο ελληνικό πληθυσμό κατά τα έτη 1978, 1991, 1998, 2003 και 2008. Όλες οι μελέτες κατέδειξαν συνεχή αύξηση της συχνότητας του άσθματος στην ηλικία των 8 με 10 ετών αλλά με επιβραδυνόμενο ρυθμό (Anthracopoulos et al, 2007; Anthracopoulos et al, 2007). Στη μελέτη του 2008 φάνηκε ότι η συχνότητα του άσθματος έχει σταθεροποιηθεί (6.9% και το 2003 και το 2008) και ότι στο διάστημα των 30 ετών παρατηρείται μια συνεχής αύξηση στο ποσοστό αγοριών/κοριτσιών (Anthracopoulos et al, 2011).

1.3 Φαινότυποι και ενδότυποι του άσθματος

Η ερευνητική προσπάθεια στο άσθμα τις τελευταίες 2 δεκαετίες επικεντρώνεται σε μια προσπάθεια καθορισμού των υποτύπων του, αποσκοπώντας στη χορήγηση εξατομικευμένης θεραπείας ανάλογα με την ένταξη του κάθε ασθενούς σε συγκεκριμένο τύπο νόσου.

Με τον όρο ενδότυπος (endotypes) αναφερόμαστε στον υπότυπο μιας συγκεκριμένης νόσου που καθορίζεται από ένα μοναδικό, διακριτό παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Αν ο όρος φαινότυπος αφορά χαρακτηριστικά που μπορούμε να παρατηρήσουμε όπως κλινικά, εργαστηριακά και μορφολογικά, ο όρος ενδότυπος ορίζει συγκεκριμένο λειτουργικό και παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου (Anderson, 2008). Είναι μείζονος σημασίας η κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με τον υποκείμενο μηχανισμό της νόσου παρά με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών με σοβαρό άσθμα με βάση τους ενδότυπους, θα διευκολύνει την έρευνα στο να προσδιορίσει γενετικούς συσχετισμούς, στο να ορίσει βιολογικούς δείκτες για κάθε ενδότυπο και να προχωρήσει σε πιθανούς θεραπευτικούς στόχους και συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση για κάθε έναν από αυτούς.

1.3.1 Φαινότυποι άσθματος στην παιδική ηλικία

Ως παιδικό υποδηλώνεται το άσθμα που αφορά συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Ο ορισμός οφείλει να προσαρμοστεί στις ιδιαιτερότητες του άσθματος προσχολικής

ηλικίας, ο φαινότυπος του οποίου παρουσιάζει μεγάλο εύρος και διαφορές από το άσθμα των ενηλίκων. Η ίδια αποφρακτική νόσος στη βρεφική και προσχολική ηλικία εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και αποτελεί ένα σύνολο επιμέρους κλινικών συνδρόμων. Προκειμένου να επιλεγεί η βέλτιστη δυνατή θεραπευτική αγωγή και να εκτιμηθεί η πρόγνωση των αντίστοιχων κλινικών συνδρόμων, έχει υιοθετηθεί η έννοια των διαφορετικών φαινοτύπων. Δεν μπορούμε να πούμε αν είναι διαφορετικές εκφάνσεις με ποικίλη βαρύτητα της ίδιας νόσου ή αν είναι διαφορετικές νοσολογικές οντότητες μέσα στα πλαίσια του συνδρόμου του άσθματος.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι κλινικά, με παράλληλη προσπάθεια διευκρίνησης των πιθανών υποκείμενων διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Κύριες παράμετροι είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η επιμονή του συριγμού με την πρόοδο της ηλικίας, η συνύπαρξη ατοπίας, η ανταπόκριση στην αντί ασθματική αγωγή, το εκλυτικό αίτιο του επεισοδίου καθώς και η πορεία της αναπνευστικής λειτουργίας και της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, τόσο στη προσχολική ηλικία όσο και αργότερα. Τα όρια μεταξύ των φαινοτύπων δεν είναι ιδιαίτερα σαφή και ο ασθενής ενδεχομένως, με την πάροδο των ετών, να αλλάζει φαινότυπο.

Υπάρχει το αλλεργικό βρογχικό άσθμα όπου κύριος διαμεσολαβητής της φλεγμονής είναι η IgE ανοσοσφαιρίνη και όπου τα συμπτώματα εκδηλώνονται μετά από επαφή με διάφορους αλλεργιογόνους παράγοντες.

Το μη αλλεργικό άσθμα είναι αυτό που βασίζεται σε μη αλλεργικό υπόστρωμα, με χαρακτήρα χρόνιας επίμονης φλεγμονής των αεραγωγών, ανεξάρτητα από την παρουσία αλλεργιογόνου, και με διάχυτη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού.

Όταν τα επεισόδια του άσθματος πυροδοτούνται από λοιμώξεις, αναφερόμαστε στο λοιμώδες άσθμα. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα ανάμεσα στα επεισόδια και εμφανίζονται κυρίως μετά από κρυολόγημα χαρακτηρίζονται ως ιογενές άσθμα. Το άσθμα μετά από άσκηση είναι ένας ιδιαίτερος φαινότυπος στα παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας.

1.3.2 Η φυσική πορεία του άσθματος στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Garden et al με αντικείμενο την εξέταση των μεταβολών της κλινικής εκδήλωσης του άσθματος με την πρόοδο της παιδικής ηλικίας, τον εμπειρικό καθορισμό των φαινοτύπων του παιδικού άσθματος καθώς

και των πιθανών μεταπτώσεων από τον ένα φαινότυπο στον άλλο προϋπόθεσης της ηλικίας (Garden et al, 2016). Η μελέτη τους αφορούσε δείγμα 370 παιδιών, ηλικίας 1,5-11,5 ετών. Στη μελέτη φάνηκε ότι η μετάβαση από τον ένα φαινότυπο στον άλλο είναι συνήθης στην παιδική ηλικία αλλά λιγότερο συχνή στην όψιμη παιδική ηλικία. Οι φαινότυποι της πρώιμης και όψιμης παιδικής ηλικίας μοιάζουν μεταξύ τους. Η δυνατότητα όμως διενέργειας των FEV₁, AHR και eNO στα μεγαλύτερα παιδιά επέτρεψε τον περαιτέρω διαχωρισμό των φαινοτύπων στην όψιμη παιδική ηλικία με βάση την ατοπία, τα συμπτώματα, τη βρογχική υπεραπαντητικότητα και το αυξημένο eNO. Η ασταθής φύση των φαινοτύπων στη μικρότερη ηλικία αντανάκλα την επίδραση της προσχολικής εκπαίδευσης όπου τα παιδιά εκτίθενται πρώτη φορά στις ιώσεις και εκδηλώνουν αναπνευστικά συμπτώματα. Η αυξημένη συχνότητα των ατοπικών φαινοτύπων με την πρόοδο της ηλικίας αντικατοπτρίζει την αλλεργική ευαισθητοποίηση που πραγματοποιείται όσο μεγαλώνουμε. Η ατοπία σχετίζεται με πιο επίμονη και σοβαρή αναπνευστική νόσο στα παιδιά και αυτή μπορεί να ξεκινάει ήδη από την ηλικία των 18μηνών. Το 80% αυτών των παιδιών παραμένει στην ίδια κατηγορία.

Ενώ το μη ατοπικό άσθμα μειώνεται από 35% στην ηλικία του 1.5 έτους σε 8% στην ηλικία των 11.5 ετών, το ατοπικό άσθμα αυξάνεται την ίδια περίοδο από το 2% στο 9%. Το εύρημα ότι το 30% των παιδιών που ανήκαν στην ηλικία του 1.5 έτους στο φαινότυπο ατοπικά, άσθμα και ρινίτιδα δεν ανήκουν στον ίδιο ατοπικό ασθματικό φαινότυπο, έρχεται να ενισχύσει τη γνώση ότι μερικά παιδιά ξεπερνούν το πρόβλημα στην πρώιμη παιδική ηλικία ενώ άλλα γίνονται ασθματικά παιδιά και ενήλικες. Η καθυστερημένη εκδήλωση άσθματος σε μεγαλύτερες ηλικίες έχει σχετιστεί σε πλήθος μελετών με την ατοπία. Η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι το άσθμα είναι δευτερογενές λόγω της ατοπικής προδιάθεσης.

Η μελέτη επιβεβαιώνει τη σημαντική ετερογένεια και στο παιδικό σοβαρό άσθμα, ανάλογη με αυτή των ενηλίκων (Jarjour et al, 2012). Υπάρχουν όμως σημαντικές κλινικές διαφορές. Σε αντίθεση με τους ενήλικους με σοβαρό άσθμα, τα παιδιά με σοβαρό άσθμα είναι ιδιαίτερα ατοπικά παιδιά με περιφερική ηωσινοφιλία, ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα, υψηλά επίπεδα IgE και αυξημένες τιμές στο εκπνεόμενο ρινικό NO. Είναι συνήθως άρρενα άτομα, με καλή ανταπόκριση στην καταστολή της φλεγμονής από το εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και λιγότερο επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία (Jenkins et al, 2003).

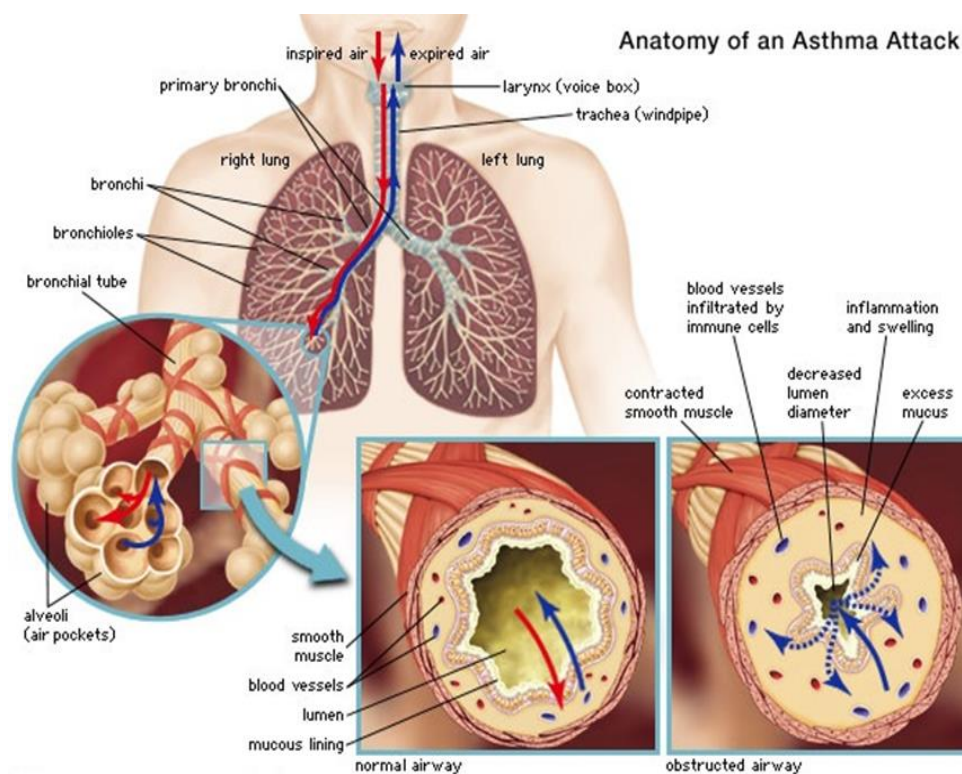
Τα παιδιά με σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν, όπως και οι ενήλικες, μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που δεν αναστρέφεται πλήρως με τη δοκιμασία

βρογχοδιαστολής, όμως η βαρύτητά της είναι ηπιότερη από αυτή των ενηλίκων. Αυτό γεννά ερωτήματα για τη σταθερότητα του φαινοτύπου του σοβαρού παιδικού άσθματος καθώς και για τη χρονική στιγμή που χάνεται η αναπνευστική λειτουργία. Οι Jenkins et al έδειξαν ότι τα παιδιά με πιο σοβαρά και συχνά συμπτώματα είχαν συνεχή μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και των αναπνευστικών ροών και συνέχιζαν με πιο σοβαρό άσθμα στην ενήλικη ζωή. Επίσης παρά την υψηλότερη μέση τιμή της FEV₁, οι νεαροί ενήλικες με σοβαρό άσθμα εμφάνιζαν μεγαλύτερη ετήσια έκπτωση της FEV₁ σε σχέση με τους ενήλικες συνομηλίκους τους με ήπιο-μέτριο άσθμα με έναρξη επίσης στην παιδική ηλικία. Τα παιδιά με σοβαρό άσθμα εμφανίζουν πρόωμη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας στην εφηβεία τους, που είναι εντονότερη σε αυτά που εμφανίζουν συχνά επεισόδια συριγμού και ασθματικών κρίσεων και εντονότερη αλλεργική ευαισθητοποίηση κατά την παιδική ηλικία (Fitzpatrick et al, 2011). Τα χρόνια της εφηβείας είναι μια χρονική περίοδος όπου ο φαινότυπος του σοβαρού άσθματος εντείνεται και επιδεινώνεται (Sorkness et al, 2011). Ο κίνδυνος επιμονής του άσθματος στην ενήλικη ζωή αυξάνεται με τη βαρύτητα, την αλλεργική ευαισθητοποίηση, το κάπνισμα και το θήλυ φύλο (Bisgaard et al, 2010).

1.4 Ο παθογενετικός μηχανισμός του άσθματος

Η βασική διαταραχή στο άσθμα είναι η γενικευμένη χρόνια φλεγμονή του τοιχώματος των αεραγωγών εξαιτίας της οποίας προκαλούνται λειτουργικές και δομικές διαταραχές. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η στένωση του αυλού των αεραγωγών με επακόλουθο τη μείωση της ροής του αέρα και η υπεραπαντητικότητα των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα (GINA,2010). Για τη δημιουργία της στένωσης του αυλού συνδράμουν οι ακόλουθοι παράγοντες:

- i. Ο οξύς βρογχόσπασμος λόγω τα σύσπασης των λείων μυικών ινών.
- ii. Το οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών λόγω της φλεγμονής.
- iii. Ο σχηματισμών βλεννώδων εμφράκτων, λόγω της υπερέκκρισης βλέννης, της φλεγμονώδους εξοίδησης, της μειωμένης κάθαρσης από το κροσσωτό επιθήλιο και της συσσώρευσης των νεκρών κυττάρων.
- iv. Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών, ως επακόλουθο της μακροχρόνιας φλεγμονής (Bousquet et al, 2000). (Εικόνα 2)

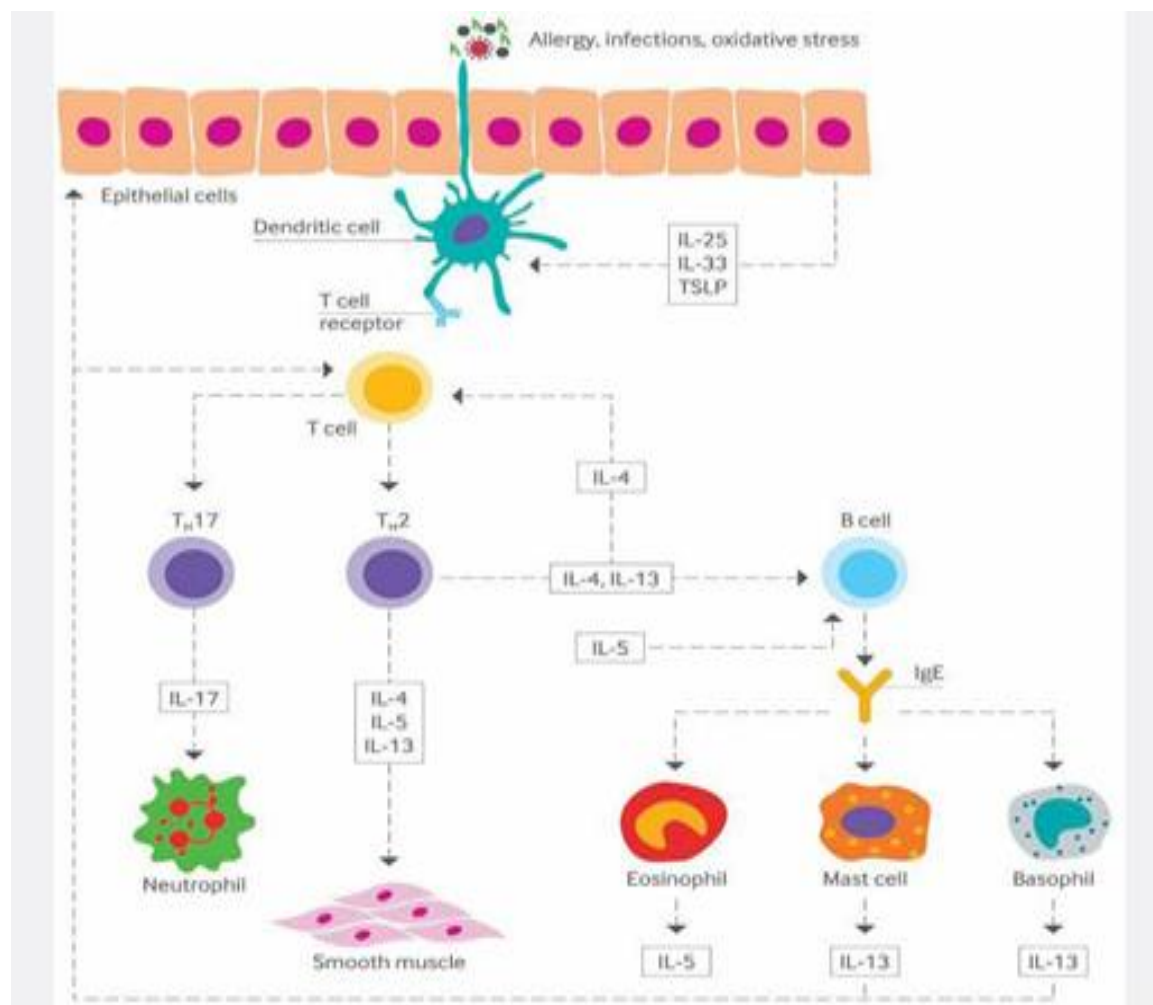


Εικόνα 2. Η ανατομία της ασθματικής κρίσης. Asthmainstitute.pitt.edu

Οι διάφοροι ενδότυποι του άσθματος χαρακτηρίζονται από ποικίλου βαθμού φλεγμονή, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, παραγωγή βλέννης και remodeling. Οι κύριοι διαμεσολαβητές είναι τα κύτταρα των αεραγωγών και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

1.4.1 Η κυτταρική βιολογία του άσθματος

Το άσθμα είναι μια πολυκυτταρική νόσος, που περιλαμβάνει την παθολογική ανταπόκριση πολλαπλών κυττάρων στους πνεύμονες του ασθματικού ατόμου (Εικόνα 2). Παρακάτω περιγράφονται οι κυριότερες κυτταρικές ομάδες που είναι υπεύθυνες για την κύρια παθολογία και συμπτωματολογία του άσθματος.



Εικόνα 2. Οι κυριότερες οδοί του παθογενετικού μηχανισμού του άσθματος.

(Olin JT, Wechsler ME, 2014)

+

1.4.1.1 Το αναπνευστικό επιθήλιο

Τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα διαμορφώνουν τον προστατευτικό φραγμό του τοιχώματος των αεραγωγών έναντι του μηχανικού στρες, του οξειδωτικού στρες, των αλλεργιογόνων, των ρύπων, των λοιμωδών παραγόντων. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον βλεννοκροσσωτό μηχανισμό καθαρισμού καθώς και στη λήψη και προώθηση σημάτων (signaling). Διάφοροι αναγνωριστικοί υποδοχείς εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα, όπως οι Toll like receptor L (TLRL), προάγοντας την απαντητικότητα σε λοιμώδη και αλλεργιογόνα ερεθίσματα (Salazar F, Ghaemmaghami AM, 2013).

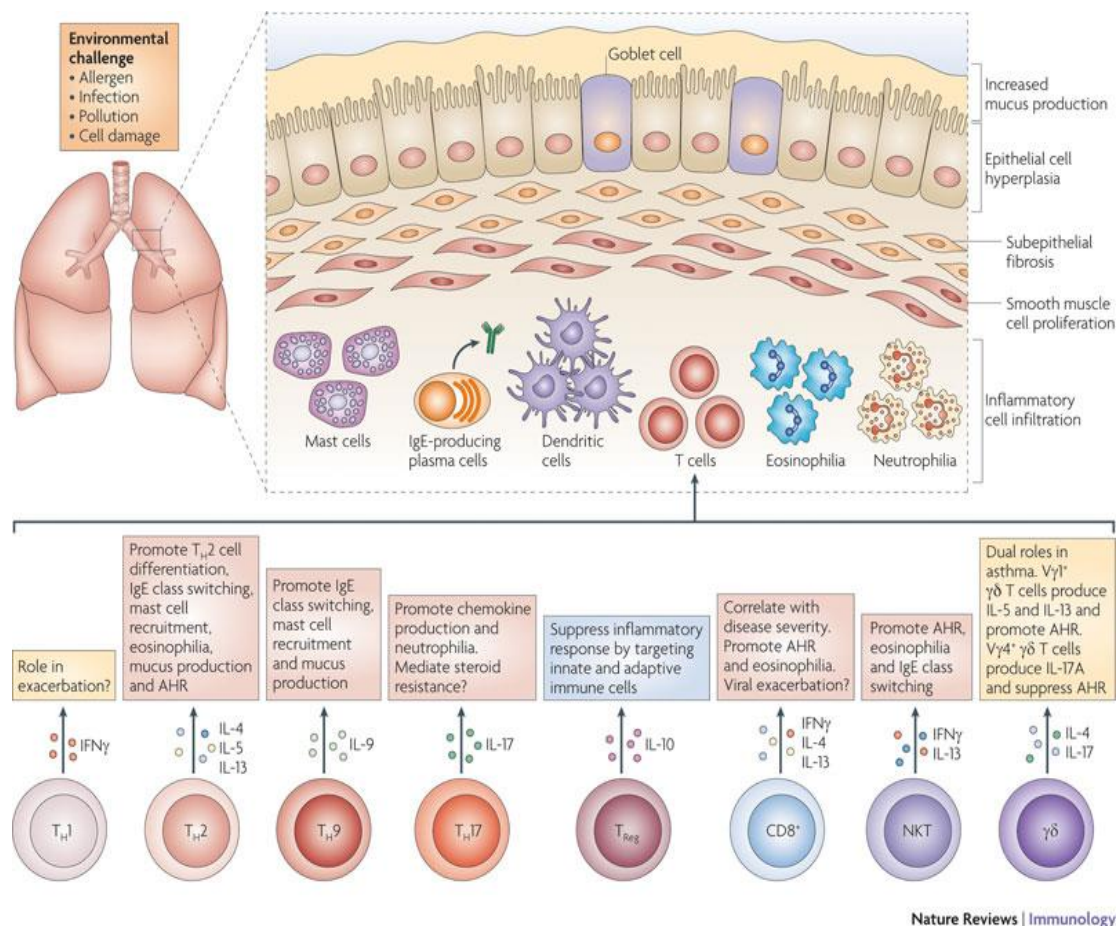
Στο άσθμα, οι κυτταροκίνες και χυμοκίνες των αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων IL-25, IL-33, TSPL και ο GM-CSF, δίνουν το σήμα στα βασεόφιλα, στα ηωσινόφιλα, στα μαστοκύτταρα, στα λεμφοκύτταρα καθώς και στα δενδριτικά κύτταρα να ενεργοποιήσουν τη χαρακτηριστική ανοσολογική ανταπόκριση των ασθματικών ατόμων στην επίδραση των διαφόρων παραγόντων (αλλεργιογόνα, ρύποι, λοιμώδεις παράγοντες) (Lambrecht BN, Hammad H, 2012).

1.4.1.2 Τα δενδριτικά κύτταρα

Τα αναπνευστικά δενδριτικά κύτταρα λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και εκφράζουν μια πληθώρα αναγνωριστικών υποδοχέων στην επιφάνειά τους. Συρρέουν στους αεραγωγούς μετά από την επίδραση αλλεργιογόνων και παθογόνων παραγόντων (Kallal et al, 2010; Pichavant, 2007). Ενεργοποιούνται είτε άμεσα με τη σύνδεση στην επιφάνειά τους των αλλεργιογόνων και των λοιμωδών παραγόντων, είτε έμμεσα από τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα με διαμεσολαβητές όπως οι IL-25, IL-33, TSPL, GM-CSF (Lambrecht BN, Hammad H, 2012). Τοπικά τα δενδριτικά κύτταρα στρατολογούν ηωσινόφιλα. Επίσης προάγουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων και κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες, ενεργοποιούν την Th2 οδό που κυριαρχεί στο ατοπικό άσθμα (Maazi et al, 2013).

1.4.1.3 Οι υπότυποι των T κυττάρων

Τα Th2 κύτταρα θεωρούνται παραδοσιακά ότι επικρατούν, με συνεπακόλουθη αύξηση των επιπέδων των IL-4, IL-5 και IL-13 κυτταροκινών (Robinson et al, 1992). Οι IL-4 και IL-13 προάγουν τη φλεγμονή με ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων και των B κυττάρων καθώς και το remodeling, μέσω της επίδρασής τους στους ινοβλάστες, τις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών, τα δενδριτικά κύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα (Oh et al, 2010). Η IL-5 είναι μείζονος σημασίας στην επιβίωση και ωρίμανση των B κυττάρων και στην ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων.



Εικόνα 3. Ο ρόλος των T κυττάρων στην επαγωγή του αλλεργικού φαινοτύπου

(Clare M. Lloyd & Edith M. Hessel, 2010)

Σε μερικούς ασθενείς επικρατεί η Th1 οδός. Κύριο ρόλο διαδραματίζουν η IL-18 και η ιντερφερόνη γ (IFN- γ) (Schoenborn et al, 2007). Τα Th17 κύτταρα, που είναι CDL θετικά T κύτταρα που παράγουν τη IL-17, διαδραματίζουν και αυτά σημαντικό ρόλο σε κάποιους ασθενείς με άσθμα, ευδώνοντας την κυριαρχική παρουσία των ουδετερόφιλων στους αεραγωγούς αυτών των ασθενών (Cosmi et al, 2011; Wilson et al, 2009). Τα Th9 κύτταρα είναι CDL θετικά T κύτταρα που εκκρίνουν την IL-9. Ο αριθμός τους αυξάνεται στα άτομα με ατοπία και προάγουν την αλλεργική απάντηση μέσω της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων. Τα T ρυθμιστικά κύτταρα που εκκρίνουν τον TGF- β και την IL-10, θεωρούνται σημαντικά, γιατί διαδραματίζουν ρόλο στην άμβλυνση της αλλεργικής αντίδρασης.

1.4.1.4 Τα Β κύτταρα

Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο ατοπικό άσθμα λόγω της παραγωγής της IgE. Η επιβίωση των Β κυττάρων προάγεται από την IL-5 και τον ενεργοποιητικό παράγοντα των Β κυττάρων. Στους επιχώριους λεμφαδένες, τα Β κύτταρα συνδέονται με τα Τ κύτταρα, με την απαραίτητη παρουσία των IL-4 και IL-13, προκειμένου να ενεργοποιηθούν και να παράγουν IgE. Η IgE συνδέεται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων μέσω των Fc υποδοχέων και στην επαφή με το αεροαλλεργιογόνο, προκαλεί την αποκοκκίωση αυτών των κυττάρων και την απελευθέρωση των διαμεσολαβητών (Bacharier et al, 1998).

1.4.1.5 Τα λεμφοειδή κύτταρα της φυσικής ανοσίας

Τα φυσικά λεμφοειδή κύτταρα περιγράφηκαν πρόσφατα, ενεργοποιούνται από τις IL-25 και IL-33 ως ανταπόκριση στην ιογενή λοίμωξη, και απαιτούν τον μεταγραφικό παράγοντα RORa. Έχουν την δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και ουδετερόφιλα ενώ ταυτόχρονα υπερεκκρίνουν κυτταροκίνες της Th2 οδού και διεγείρουν τα ηωσινόφιλα (Zhu J, 2015).

1.4.1.6 Τα ηωσινόφιλα

Παράγονται στον μυελό των οστών και διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στο άσθμα. Η κυτταρική διαφοροποίηση στον μυελό των οστών ελέγχεται από τις IL3, IL5 και τον GM-CSF (Fulkerson et al, 2013). Κύριοι διαμεσολαβητές της στρατολόγησης των ηωσινοφίλων είναι οι IL13, η ισταμίνη, η προσταγλανδίνη τύπου 2 και οι ηωταξίνες μέσω του CCR3 υποδοχέα.

Η επιβίωση των ηωσινοφίλων προάγεται από την IL5 και η απόπτωση γίνεται με την δέσμευση των singlec-8 και singlec-F υποδοχέων (Zimmermann et al, 2008; Nutku et al, 2003). Εκτός από τις κυτταροτοξικές πρωτεΐνες, πχ την ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και τη νευροτοξίνη των ηωσινοφίλων, τα ηωσινόφιλα εκκρίνουν πληθώρα κυτταροκινών και χυμοκινών που προάγουν τη φλεγμονώδη διεργασία της Th2 οδού και τον τραυματισμό του αναπνευστικού επιθηλίου (Kita et al, 2013; Hogan et al, 2008).

1.4.1.7 Τα μαστοκύτταρα

Η IL-9 τα διατηρεί κοντά στον βλεννογόνο και ενεργοποιούνται με τη σύνδεση της IgE μέσω του FcεRI ή με τη σύνδεση της τυροσινικής κινάσης (Reber et al, 2006). Τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα είναι σημαντική πηγή ισταμίνης, κυστεινιλικών λευκοτριενίων και προσταγλανδινών. Αυτοί οι διαμεσολαβητές διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στον βρογχόσπασμο, τον ενεργοποιούμενο αλλεργικό καταρράκτη και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που χαρακτηρίζουν την άμεση αλλεργική αντίδραση (Barnes P, 2011).

1.4.1.8 Τα ουδετερόφιλα

Διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο σε συγκεκριμένους ενδότευπους άσθματος. Μέσω της Th 17 οδού, παρατηρείται συσσώρευση των ουδετεροφίλων στους αεραγωγούς ασθματικών ατόμων, ιδιαίτερα σε αυτούς με κορτικοανθεκτικό άσθμα (Hirose et al, 2017).

1.4.2 Το remodeling των αεραγωγών

Ο όρος αναφέρεται σε μια σειρά δομικών αλλαγών που επισυμβαίνουν στο άσθμα και περιλαμβάνουν τον τραυματισμό του επιθηλίου -με διάσπαση της συνοχής του, απώλεια του φραγμού και κυτταρικό θάνατο-, την πάχυνση της βασικής μεμβράνης με υποεπιθηλιακή ίνωση, την υπερτροφία και υπερπλασία των αναπνευστικών λείων μυϊκών ινών, τη μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και την αυξημένη αγγειογένεση και λεμφαγγειογένεση στους αεραγωγούς (Jeffery et al, 2001).

Το remodeling αφορά όλο το πάχος του τοιχώματος των αεραγωγών και όλη την έκτασή του. Χαρακτηρίζεται από πάχυνση των αεραγωγών και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη μείωση της ροής του αέρα και σε υπεραντιδραστικότητα, αυξάνοντας τη σοβαρότητα της νόσου (Agache et al, 2012; Holgate ST, 2011).

1.4.2.1 Ο τραυματισμός του αναπνευστικού επιθηλίου

Οι βιοψίες καταδεικνύουν στο άσθμα βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου, με διάσπαση της ακεραιότητας του και κυτταρική απογύμνωση (Xiao et al, 2011). Τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν ταχείς επανορθωτικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται άμεσα σαν ανταπόκριση στα διάφορα ερεθίσματα (Erjefalt et al, 1997). Κυρίως αυτή η διαδικασία ελέγχεται από τον επιθηλιακό αυξητικό

παράγοντα (Puddicombe et al,2000). Η διαδικασία όμως είναι παθολογική και μειώνεται η αποτελεσματική λειτουργία του ενδοθηλίου ως προστατευτικός φραγμός.

1.4.2.2 Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης

Στους ασθενείς με άσθμα παρατηρείται αυξημένη πάχυνση της βασικής μεμβράνης, μέσω της δράσης των μυοβλαστών (Izycki et al, 1997).

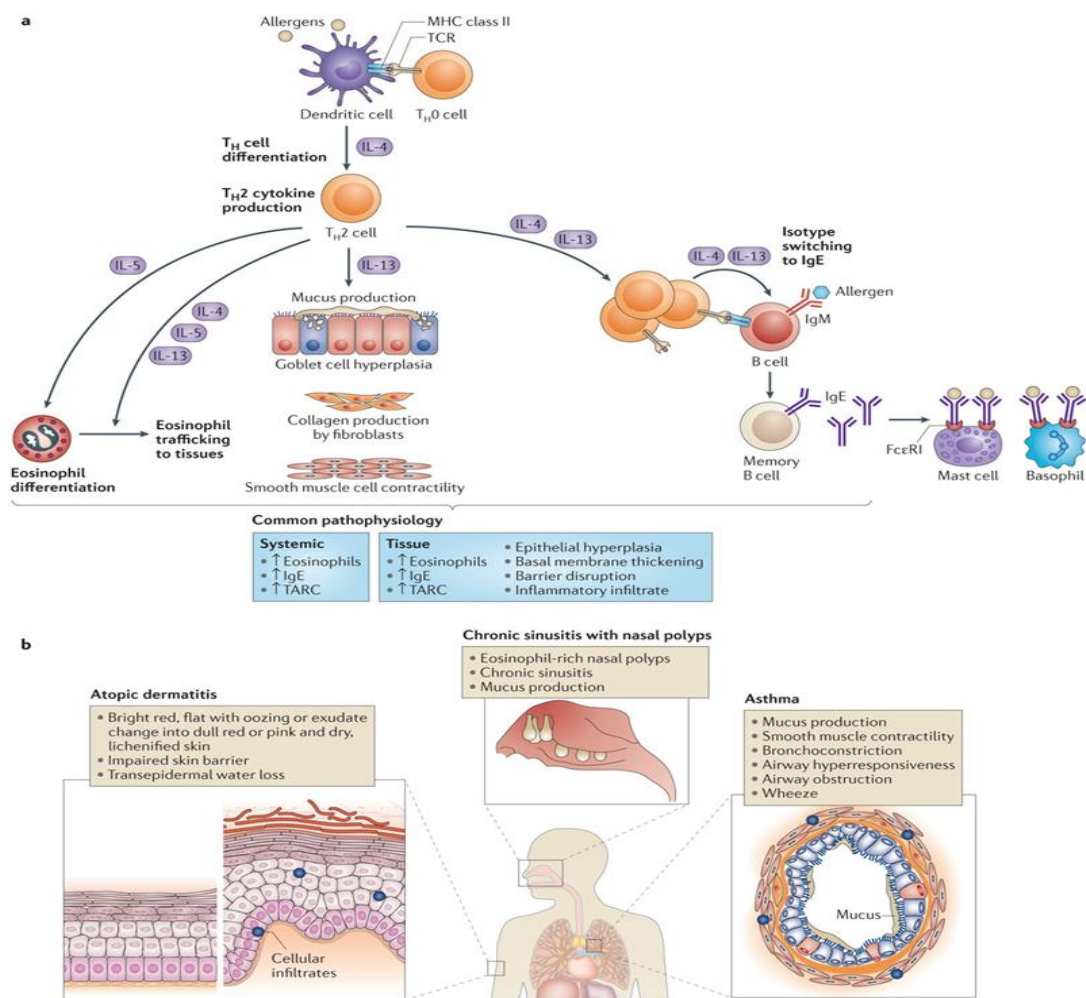
1.4.2.3 Οι μυϊκές ίνες των αεραγωγών

Η αύξηση της μάζας των λείων μυϊκών ινών στους αεραγωγούς των ασθματικών ατόμων προάγεται από τα κυστεινιλ λευκοτριένια των ηωσινοφίλων. Διαδραματίζουν ρόλο στον βρογχόσπασμο και συνεισφέρουν στα συμπτώματα, στις εξάρσεις της νόσου και στο remodeling (Rainge et al,2011;Doeing DC,Solway J,1985). Παράλληλα αυξάνεται η έκκριση των αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των TGF-β και του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (Ohen et al, 2000). Ο ίδιος ο μυς λειτουργεί ως εκκριτικό όργανο, με αποτέλεσμα παθολογική αύξηση και ανοσολογική απάντηση, με συμμετοχή των IL-5,IL-13,TGF-β1 και της IL-1β (Bacharier et al, 1998).

1.4.2.4 Η μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων

Παρατηρείται κυρίως στον Th2 μηχανισμό του άσθματος και δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του Th1 επαγόμενου ασθματικού μηχανισμού (Locksley RM , 2010). Η διαδικασία φαίνεται να ελέγχεται από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (Le Cras et al, 2011),την IL-13 (Zhen et al ,2007) και να αναστέλλεται από την IFN-γ (Patel, 2009).

1.4.3 Ο κυτταρικός μηχανισμός του ηωσινοφιλικού άσθματος



Nature Reviews | Drug Discovery

Εικόνα 5. Η Th2 οδός και ο ρόλος της στα κυριότερα αλλεργικά νοσήματα

a. Η IL-4 επάγει τη διαφοροποίηση και κλωνοποίηση των T βοηθητικών κυττάρων σε Th2 κύτταρα με περαιτέρω παραγωγή των κυτταροκινών IL-4, IL-5 and IL-13. Τα κυριότερα γεγονότα της Th2 οδού περιλαμβάνουν την παραγωγή της IgE και την ηωσινοφιλία. Η IL-5 προάγει τη διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων στον μυελό των οστών και οι IL-4, IL-5 και IL-13 την ιστική διήθηση από αυτά. Οι IL-4 και IL-13 είναι υπεύθυνες για την παραγωγή της IgE από τα B κύτταρα. Η IL-13 δρα στους ιστούς επάγοντας την παραγωγή βλέννης, τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων.

b. Η ενεργοποίηση της Th2 οδού, ανάλογα με τον προσβαλλόμενο ιστό, οδηγεί στην αντίστοιχη αλλεργική νόσο

(Namita A et al, 2016)

Το ασθματικό επιθήλιο είναι εκ γενετής μειονεκτικό στη λειτουργία του φυσικού φραγμού του, με παρουσία ασθενών δεσμών μεταξύ των κυττάρων που επιτρέπουν τη διείσδυση των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων στον ιστό των αεραγωγών. Λόγω αυτής της ιδιαιτερότητας, μια σειρά αλλεργιογόνων εκδηλώνει βιολογικές ιδιότητες με αυξημένη ικανότητα διαπερατότητας του επιθηλιακού φραγμού και πυροδότησης της φλεγμονώδους διεργασίας στους υποεπιθηλιακούς ιστούς και κύτταρα. Ανάλογη δράση έχουν και πλήθος περιβαλλοντικών παραγόντων όπως οι αναπνευστικοί ιοί και οι ατμοσφαιρικοί ρύποι. Οι TSLP, IL-33 και IL-25 παράγονται στο αναπνευστικό επιθήλιο σε ανταπόκριση της ενεργοποίησης αναγνωριστικών υποδοχέων όπως οι Toll like receptors ή σαν αποτέλεσμα κυτταροτοξικού τραύματος του επιθηλίου. Αυτές οι τρεις επιθηλιακές κυτταροκίνες διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη γεφύρωση του ενδογενούς και επίκτητου ανοσοποιητικού μηχανισμού και στη διατήρηση μιας Th2 απάντησης προς μια πιο χρόνια κατάσταση όπως είναι το άσθμα (Su et al, 2013).

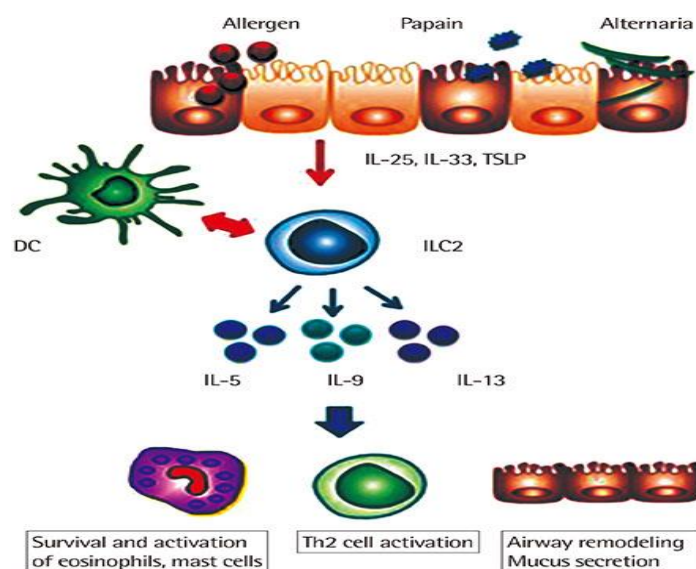
Η ενεργοποίηση των TLR επάγει την σύνθεση κυτταροκινών από το επιθήλιο, όπως των TSLP, των IL-33 και IL-25, που ενεργοποιούν την Th2 ανοσολογική ανταπόκριση. Η IL-33 παράγεται επίσης και από τα δενδριτικά κύτταρα (Jeffery PK et al, 2001). Επιπλέον η ενεργοποίηση των TLR ευοδώνει την επιθηλιακή απελευθέρωση των υποδοχέων 2 (CCL2) και 20 (CCL20) των CC χυμοκινών, που προάγουν την στρατολόγηση και ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (Hammad et al, 2009). Τα δενδριτικά κύτταρα επεκτείνουν την ενδοεπιθηλιακή δράση τους μέσα στους αεραγωγούς, συλλαμβάνουν τα αεροαλλεργιογόνα και τα προωθούν στο κυτταρόπλασμα, παράγοντας έτσι τμήματα αλλεργιογόνων πεπτιδίων. Τα κύτταρα του HLA II, που εκφράζονται στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων, προσλαμβάνουν τα αντιγόνα αυτά και μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στα T λεμφοκύτταρα. Η αναγνώριση των συγκεκριμένων αλλεργιογόνων πεπτιδίων από τους υποδοχείς των T κυττάρων προκαλεί την ευαισθητοποίηση και την επακόλουθη ανοσολογική ανταπόκριση. Η προκαλούμενη από το αλλεργιογόνο ενεργοποίηση των naïve T λεμφοκυττάρων απαιτεί την αλληλεπίδραση των μορίων τους CD28, ICOS, OX40 με τους αντίστοιχους συνδέσμους τους στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων CD80/B7.1, CD86/B7.2, ICOS σύνδεσμος και OX40 σύνδεσμος (Kallinich et al, 2007). Η Th2 οδός διαφοροποίησης απαιτεί ένα περιβάλλον που χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις της IL-4 και χαμηλά επίπεδα της IL-12. Η IL-4 παράγεται από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα και όχι από τα δενδριτικά κύτταρα (Kaiko et al, 2008). Ο GATA3 είναι ο μεταγραφικός παράγοντας κλειδί που εκφράζεται από τα

Th2 λεμφοκύτταρα και προάγει τη σύνθεση των Th2 κυτταροκινών. Αυτές είναι οι IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13. Αυτές με τη σειρά τους είναι υπεύθυνες για τη συσσώρευση και ωρίμανση πλήθους ανοσολογικών κυττάρων που μετέχουν στον αλλεργικό καταρράχτη, όπως τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα (Larche et al, 2003). Συγκεκριμένα, οι IL-4 και IL-13 δρουν στα Β λεμφοκύτταρα προάγοντας την παραγωγή της IgE (Barnes, 2008; Pawankar et al, 2015). Η IL-9, που εκκρίνεται από μια υποκατηγορία των Τ λεμφοκυττάρων-Th9, ελκύει τα μαστοκύτταρα και εκκινεί την διαφοροποίησή τους (Kaiko and Foster, 2011).

Η IL-5 έχει κεντρικό ρόλο στην διαφοροποίηση και ωρίμανση των ηωσινοφίλων στον μυελό των οστών, καθώς και στην ενεργοποίησή τους και επιβίωσή τους (Fulkerson and Rothenberg, 2013). Η μετανάστευση των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς του ασθενούς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα ενεργοποιείται από την IL-4 μέσω των VCAM, που αλληλεπιδρά με ειδικότητα με τον υποδοχέα των ηωσινοφίλων VLA-4. Στο χρόνια αλλεργικό άσθμα, τα IgE ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα εκκρίνουν συνέχεια κυτταροκίνες που προσελκύουν τα ηωσινόφιλα όπως τις IL-3, IL-4, IL-5 και GM-CSF, που αλληλεπιδρούν συνεργιστικά με πλήθος χυμοκινών όπως οι ηωταξίνες (CCL11/CCL24) και τα RANTES (Park and Bochner, 2010; Felton et al, 2014). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η παρατεταμένη διήθηση από τα ηωσινόφιλα και η αποκοκκίωσή τους να οδηγεί σε μια συνεχή απελευθέρωση κυτταροτοξικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων της μείζονος βασικής πρωτεΐνης, της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης, της ηωσινοφιλικής νευροτοξίνης και της ηωσινοφιλικής περοξειδάσης, που συντελούν στη βλάβη του επιθηλίου, στην υπερπαραγωγή βλέννας από τα αντίστοιχα κύτταρα, στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και στη δυσλειτουργία των κροσσών. Τα ηωσινόφιλα επίσης εκκρίνουν κυστεινιλ λευκοτριένια που είναι ισχυροί προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές που προκαλούν βρογχόσπασμο, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, υπερέκκριση βλέννας και ενεργοποίηση των ίδιων των ηωσινοφίλων (Halland and Agrawal, 2014; Hallstrand and Henderson, 2010). Επίσης τα ηωσινόφιλα παράγουν αυξητικούς παράγοντες όπως τον TGF-β, συμμετέχοντας έτσι στις παθολογικές δομικές αλλαγές του ενδοθηλίου όπως η πάχυνση της επιθηλιακής βασικής μεμβράνης και η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών (Humbles et al, 2004). Τα ηωσινόφιλα λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Jacobsen et al, 2012), παρουσιάζοντας τα αλλεργιογόνα πεππίδια στα Τ λεμφοκύτταρα (Εικόνα 5).

Το ηωσινοφιλικό άσθμα που εκδηλώνεται σε μεγαλύτερη ηλικία, συνήθως στην ενήλικη ζωή, είναι συχνά μη αλλεργικό. Αυτός ο υποφαινότυπος της νόσου

εμφανίζεται απουσία της ενεργοποίησης των Th2 λεμφοκυττάρων από αλλεργιογόνα. Τα τύπου 2 φυσικά λεμφοειδή κύτταρα διαδραματίζουν κύριο ρόλο και η διαφοροποίησή τους εξαρτάται από την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα RORa (Lambrecht and Hammad, 2014; Brusselle et al, 2013; Yu et al, 2014) (Εικόνα 6).



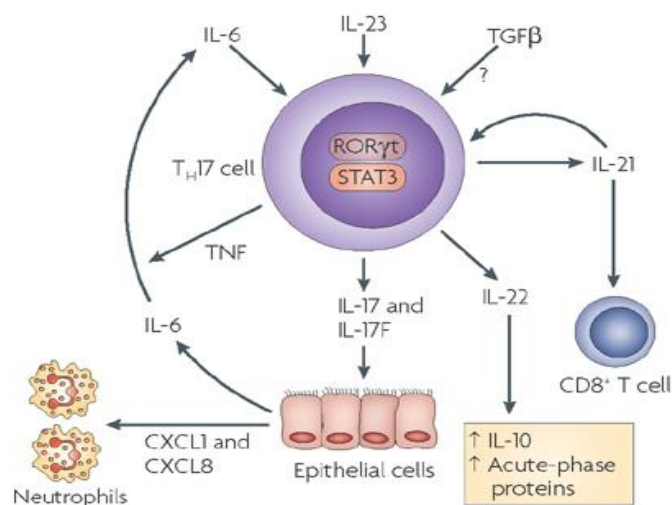
Εικόνα 6. Ο ρόλος των φυσικών λεμφοειδών κυττάρων (ILCs) στο αλλεργικό βρογχικό άσθμα

(Kim H, 2014)

Η περαιτέρω ενεργοποίηση επιτείνεται από τις TSLP, IL-25, IL-33 και την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων IL-5 και IL-13 και χαμηλότερων επιπέδων IL-4 (Walker et al, 2013; McKenzie, 2014). Η παραγωγή των Th2 κυτταροκινών από αυτά τα κύτταρα ευοδώνεται επίσης από την προσταγλανδίνη D2 (PGD2) μέσω ενεργοποίησης του CRTH2, που εκφράζεται στα ILC2s (Xue et al, 2014). Υψηλά επίπεδα των ILC2s ανευρίσκονται στους ηωσινοφιλικούς ρινικούς πολύποδες, όπως επίσης και στο αίμα και τους πνεύμονες των ασθματικών ασθενών (Bartemes et al, 2014). Σε πειραματικά μοντέλα του άσθματος με ποντίκια, επαγόμενο είτε από τον ιό της γρίπης τύπου A είτε από την *Alternaria alternate* όπου υπάρχει έντονη ηωσινοφιλία των αεραγωγών, φαίνεται ότι τα ILC2s απαιτούνται για τη συσσώρευση των ηωσινοφίλων και την πρόκληση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ανεξάρτητα από την παρουσία των Th2 κυττάρων (Bartemes et al, 2012; Chang et al, 2011).

Έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα προκαλείται με δύο διακριτούς μηχανισμούς. Ο ένας απαιτεί την παρουσία των Th2 ειδικών για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο λεμφοκυττάρων και ο άλλος τα ILC2s ανεξάρτητα από την παρουσία αλλεργιογόνου, με κοινή κατάληξη την παραγωγή της IL-5. Η IL-5 σε συνεργασία με άλλους παράγοντες όπως οι IL-3, GM-CSF, IL-25, IL-33, TSLP καθυστερεί την απόπτωση των ηωσινοφίλων (Felton et al, 2014). Η τελευταία επάγεται από τη λιποξίνη α4, έναν μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέως που αναστέλλει την παραγωγή της IL-5 και της οποίας τα επίπεδα ανευρίσκονται ελαττωμένα στο εκπνεόμενο αέρα των ασθενών με άσθμα κατά τη διάρκεια των παροξυσμών (Felton et al, 2014; Levy et al, 2002).

1.4.4 Ο κυτταρικός μηχανισμός του ουδετεροφιλικού άσθματος



Nature Reviews | Immunology

Εικόνα 7. Ο κυτταρικός μηχανισμός του ουδετεροφιλικού άσθματος

Τα Th17 κύτταρα είναι μια υποκατηγορία των CD4+ T κυττάρων. Απελευθερώνουν τις ιντερλευκίνες IL-17 και IL-17F, που επάγουν την έκφραση από το αναπνευστικό επιθήλιο των CXC-chemokine 1 υποδοχέων (CXCL1) και CXCL8, που έλκουν τα ουδετερόφιλα, και της IL-6, που ενισχύει την ενεργοποίηση των Th17 κυττάρων. Τα Th17 κύτταρα απελευθερώνουν την IL-21, που με τη σειρά της συντηρεί τη διαφοροποίηση των Th17 μέσω του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 και την IL-22, που αυξάνει την απελευθέρωση των IL-10 και πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η ρύθμιση των Th17 κυττάρων γίνεται κυρίως από την IL-23 μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παραγόντα ROR γt.

(Barnes P,2008)

Η ουδετεροφιλική φλεγμονή στον πνεύμονα επάγεται από μια διακριτή υποκατηγορία των Th λεμφοκυττάρων και σχετίζεται με την εκδήλωση πιο σοβαρού άσθματος. (Εικόνα 7)

Μια συγκεκριμένη σειρά CD4+ λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν την IL-17A και για αυτό ονομάζονται Th17, παίζει σημαντικό ρόλο στην ουδετεροφιλία των αεραγωγών. Στον πνευμονικό ιστό κάποιων ασθενών με άσθμα παρατηρείται υπερέκφραση των IL-17A και IL-17B και τα επίπεδα τους εμφανίζουν άμεση σχέση με τη βαρύτητα της νόσου, ιδιαίτερα σε αυτά με ουδετεροφιλικό, κορτικοανθεκτικό άσθμα. Η διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων απαιτεί ένα μείγμα κυτταροκινών και παραγόντων που επάγουν την έκφραση του CD40 υποδοχέα στα naïve T κύτταρα (CD40L).

Η αλληλεπίδραση του με τα μόρια CD40 που εκφράζονται στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων θα οδηγήσει στην άθροιση των Th17, μόνο παρουσία των κυτταροκινών IL-1b, IL-6 και TGF-b (Vroman et al, 2015; Huang et al, 2012). Αυτές οι κυτταροκίνες είναι υπεύθυνες για την αυξημένη έκφραση του ROR γ t μεταγραφικού παράγοντα στα T κύτταρα, που είναι ειδικός για τα Th17, καθώς και του υποδοχέα της IL-23. Η IL-23 είναι σημαντική για τη διατήρηση των Th17 κυττάρων σε λειτουργικά ενεργό κατάσταση (Bettelli et al, 2006; Walker et al, 2013).

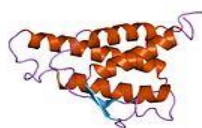
Εκτός από τα Th17 λεμφοκύτταρα, άλλες σημαντικές πηγές της IL-17 είναι τα γδ T κύτταρα, τα κυτταροτοξικά T κύτταρα, τα NK T κύτταρα και τα τύπου 3 ILC3s (Manni et al, 2014; Walker et al, 2008). Τα τελευταία απαιτούν την παρουσία των ROR γ t και GATA3 μεταγραφικών παραγόντων και ανευρίσκονται στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σοβαρό άσθμα (Walker et al, 2008; Serafini et al, 2014). Ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσης τους, οι IL17A και IL-17F διεγείρουν τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα και τους υποεπιθηλιακούς ινοβλάστες να εκκρίνουν ισχυρούς χημειοτακτικούς παράγοντες των ουδετεροφίλων, όπως οι IL-8 (CXCL8) και CXCL1/GRO- α (Halwani et al, 2013) μέσω ενός συμπλόκου υποδοχέων που περιλαμβάνει τους υποδοχείς των IL-17 τύπου A και τύπου C, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NF- κ B (Linden and Dahlen, 2014). Το Th17 ουδετεροφιλικό άσθμα χαρακτηρίζεται από σοβαρή κλινική νόσο, με αντοχή στην δράση των κορτικοστεροειδών. Συγκεκριμένα τα κορτικοστεροειδή, ενώ ευοδώνουν την απόπτωση των ηωσινοφίλων, στην περίπτωση των ουδετεροφίλων, έχουν ακριβώς την αντίθετη δράση επιτείνοντας την επιβίωση αυτών των κυττάρων (Saffar et al, 2011).

Η φλεγμονή των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα ενορχηστρώνεται από κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς, κυρίως μέσω των Th2 και Th17 οδών, οδηγώντας σε επικράτηση είτε των ηωσινοφίλων είτε των ουδετεροφίλων αντίστοιχα. Τα δενδριτικά κύτταρα καθοδηγούν τις Th κυτταρικές οδούς στο υπόστρωμα μιας δυσλειτουργίας των ειδικών ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων (Treg cells) (Lloyd and Hessel, 2010; Palomares et al, 2014). Τα Treg κύτταρα αναστέλλουν τα προφλεγμονώδη δενδριτικά κύτταρα και προάγουν την γένεση δενδριτικών κυττάρων που επάγουν την ανοχή, εμποδίζοντας έτσι τη δράση των Th1, Th2 και Th17 λεμφοκυττάρων (Vroman et al, 2015). Έτσι η δυσλειτουργία τους καθιστά τα ασθματικά άτομα ευάλωτα στη φλεγμονώδη διήθηση των αεραγωγών από ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών με σοβαρό άσθμα που εμφανίζουν μεικτή εικόνα στη φλεγμονώδη διεργασία στους αεραγωγούς, συνηθέστερα μετά την επίδραση

αναπνευστικών παθογόνων ιών.

1.5 Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 4 (IL-4) στο βρογχικό άσθμα

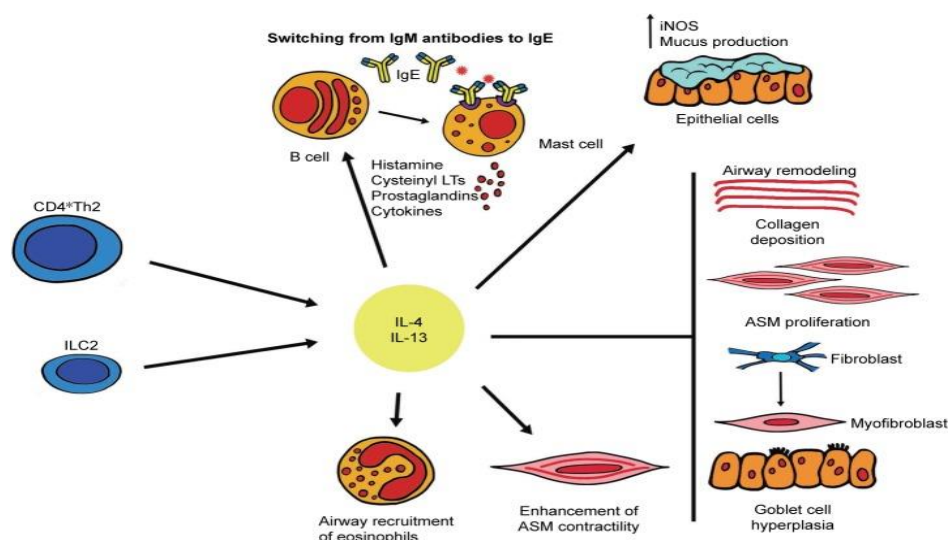
Η ιντερλευκίνη 4 (IL-4) ανακαλύφθηκε την δεκαετία του 1980 (Noma et al, 1986) και εδράζεται στο χρωμόσωμα 5, στη θέση 5q31.1 (Dolganov et al, 1996) (Εικόνες 8).



Εικόνα 8. Η δομή της ανθρώπινης ιντερλευκίνης 4

Εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα. Εκτός από τα Th2 κύτταρα, και άλλα κύτταρα περιλαμβανομένων των γδ Τ κυττάρων, των NKT κυττάρων, των T follicular βοηθητικών (Tfh) κυττάρων και τα τύπου 2 φυσικά λεμφοειδή κύτταρα (ILC2) είναι επίσης ικανά να παράγουν IL-4 (Steinke JW, Borish L, 2001).

1.5.1 IN VITRO δεδομένα για τον ρόλο της IL-4 στον μηχανισμό του άσθματος



Εικόνα 9. Η δράση των IL-4 και IL-13 στους ασθματικούς αεραγωγούς

(P. Barranco et al, 2017)

Πρόκειται για μια πλειοτρόπο κυτταροκίνη που δρα μέσω του υποδοχέα της σχεδόν σε όλα τα κύτταρα των πνευμόνων με επακόλουθη την αναδιαμόρφωση (remodeling) του επιθηλίου και της βασικής μεμβράνης, με προινώδη δράση και αυξημένη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών ινών (Εικόνα 9).

Η δράση της IL-4 στον παθογενετικό μηχανισμό του άσθματος είναι η ακόλουθη:

1.5.1.1 Ατοπία

Ουσιώδης βιολογική δράση της IL-4 είναι η διαφοροποίηση του naïve T βοηθητικού κυττάρου (Th0) σε τύπου 2 T λεμφοκύτταρα (Th2), τα οποία εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 αλλά όχι ιντερφερόνη γ (Hsieh et al, 1992). Η χορήγηση σε ανθρώπινα κύτταρα IL-4 επάγει κλώνους Th2 λεμφοκυττάρων ενώ η χορήγηση anti IL-4 μπλοκάρει αυτή την διαφοροποίηση (Paul WE, Zhu J,2010). Αυτή η επαγωγή είναι αποκλειστική δράση της IL-4 και όχι της IL-13 (Kopf et al, 1993) ενώ η παραγωγή VCAM-1 είναι δράση που μοιράζεται με την IL-13. Ταυτόχρονα η IL-4 παρεμποδίζει την απόπτωση των T λεμφοκυττάρων, σε συνεργασία με τις κυτταροκίνες IL-2, IL-7 και IL-15 και μέσω της διατήρησης της πρωτεΐνης Bcl-2 στα T κύτταρα, η οποία είναι απαραίτητη για την επιμήκυνση του χρόνου ζωής τους (Vella et al,1997). Επίσης η συγκαλλιέργεια T κυττάρων με την IL-4 μειώνει την έκφραση του Fas (CD95) υποδοχέα στην επιφάνεια των κυττάρων, ο οποίος επάγει την απόπτωση των T κυττάρων μέσω της σύνδεσης με τον παράγοντα Fas. Η IL-4 με την IL-2 συνεργάζονται ώστε να καταστήσουν τα λεμφοκύτταρα ανθεκτικά στην αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών, τα οποία φυσιολογικά συντελούν στην απόπτωση των ώριμων T βοηθητικών κυττάρων (Xie et al, 1997). Η δράση αυτή οφείλεται στον εναλλακτικό διαχωρισμό του mRNA του υποδοχέα των γλυκοκορτικοστεροειδών (GCR), παράγοντας τον *GCR-β*. Ο *GCR-β* δεν μπορεί να συνδεθεί με τα γλυκοκορτικοειδή αλλά συνδέεται και ανταγωνίζεται την ενεργοποιητική δράση του κλασσικού *GCR-α*. Έτσι με την αυτοκρινή παραγωγή της IL-4 από τα Th2 κύτταρα στον ασθματικό πνεύμονα, τα κύτταρα αυτά καθίστανται ανθεκτικά στην αντιφλεγμονώδη, επωφελή δράση των κορτικοστεροειδών (Leung et al,1997).

Η IL-4 σχετίζεται κυρίως με την επαγωγή της ανάπτυξης του ε ισότυπου και την έκκριση της IgE από τα B λεμφοκύτταρα (Barnes PJ,2008). Η IgE επαγόμενη

ανοσολογική απόκριση ενισχύεται περαιτέρω από την IL-4 με την αύξηση της έκφρασης των IgE υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια: του IgE υποδοχέα χαμηλής συγγένειας (FcεRII) στα Β λεμφοκύτταρα και τα μονοπύρρηνα κύτταρα, και του IgE υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI) στα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα (Kaur et al, 2006). Η εξαρτώμενη από την IgE ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, που παρατηρείται στις άμεσες αλλεργικές αντιδράσεις, επάγεται από την IL-4. Η απώτερη αλλεργική ενεργοποίηση των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων (> 24^h) φανερώνει ότι τα βασεόφιλα και τα NK κύτταρα είναι σημαντικές πηγές της IL-4 (Caubet et al, 2014; Cheng et al, 2015).

1.5.1.2 Φλεγμονή

Μια επιπρόσθετη δράση της IL-4 στη φλεγμονώδη διεργασία του άσθματος είναι η παραγωγή του VCAM1 στο αγγειακό ενδοθήλιο, ευοδώνοντας τη θρόμβωση και την ίνωση (Doucet et al, 1998). Ταυτόχρονα μέσω του παράγοντα αυτού, η IL-4 ελέγχει τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, των βασεόφιλων και των ηωσινοφίλων. Η IL-4 δρα συνεργιστικά με άλλες κυτταροκίνες του ασθματικού πνεύμονα, όπως ο TNFα (Obase et al, 2001) και ο TGF-b1 (Chu et al, 2000), ώστε να διεγείρει τους ινοβλάστες να συνθέσουν χημειοτακτικές ουσίες των ηωσινοφίλων, όπως η ηωταξίνη-1. Επίσης επάγει την απελευθέρωση του GM-CSF (Nakamura et al, 1996) και της IL-8 από το αναπνευστικό επιθήλιο καθώς και την παραγωγή, μέσω της IFN-γ, iNOS από τα πρωτογενή βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (Guo et al, 1997).

Η IL-4 αποτρέπει την απόπτωση των ηωσινοφίλων μέσω της αυξημένης έκφρασης του CD69 στην επιφάνεια τους και ευοδώνει την ηωσινοφιλική φλεγμονή ενισχύοντας την χημειοταξία των ηωσινοφίλων και την ενεργοποίησή τους μέσω της αυξημένης έκφρασης της ηωταξίνης (Luttmann et al, 1999).

Όταν τα πνευμονικά μακροφάγα (τόσο τα κυψελιδικά όσο και του διάμεσου ιστού) δέχονται την επίδραση των IL-4 και IL-13, ομαδοποιούνται σε έναν διακριτό φαινότυπο, γνωστό ως M2 μακροφάγα. Τα M2 μακροφάγα αυξάνονται στους πνεύμονες των ασθματικών ατόμων σε σχέση με των υγιών και η έντονη παρουσία τους σχετίζεται με έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (Viksman et al, 2002). Θεωρούνται ότι προάγουν την αλλεργική φλεγμονώδη διεργασία των πνευμόνων μέσα από την έκκριση αγγειογενετικών και προινωτικών παραγόντων, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ο ανάλογος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας (IGF-I), ο TGF-b1, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες matrix (MMPs), η

AMCase, η BRP-39/YKL-40 και FIZZI που προάγουν την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Επίσης με την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (CCL11,24,26, YM1 κ.α.) στρατολογούν ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, Τ κύτταρα στον φλεγμαίνοντα πνεύμονα. Ταυτόχρονα ασκούν ανοσορυθμιστική δράση μέσω των Τ κυττάρων, του αναπνευστικού επιθηλίου και των δενδριτικών κυττάρων (Van Dyken SJ, Locksley RM, 2013).

Τέλος η IL-4 επάγει την έκφραση των PDE3 και PDE4 (φωσφοδιεστεράση 3 και 4). (Ahmad et al,1999). Και οι δύο παίζουν ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων του ενδοκυττάρου cAMP, τα οποία είναι σημαντικά για τον καθορισμό της ανοσολογικής ανταπόκρισης. Η χαμηλή συγκέντρωση cAMP στα δενδριτικά κύτταρα επάγει και ρυθμίζει την Th2 οδό στο άσθμα. Πρόκειται ουσιαστικά για pro Th2 DCs που οδηγούν σε αλλεργικό ασθματικό φαινότυπο με κυριαρχία των Th2 κυττάρων (Lee et al, 2015). Αντίστοιχα θεραπευτικά έχουν δημιουργηθεί αναστολείς των PDE3 και PDE4 που αποσκοπούν στην αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP στα κύτταρα στόχους, δρώντας τόσο ως βρογχοδιασταλτικά όσο και ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (Villetti et al, 2015).

1.5.1.3 Παραγωγή βλέννης

Η IL-4 συντελεί στην απόφραξη των αεραγωγών με την αυξημένη γονιδιακή έκφραση από τα καλυκοειδή κύτταρα των μουκινών MUC5AC και MUC2 με επακόλουθη υπερέκκριση βλέννας (Dabbagh et al, 1999) .

1.5.1.4 Ίνωση

Η IL-4 επάγει την α-ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και την έκφραση του κολλαγόνου 3 από τους ινοβλάστες του φυσιολογικού ανθρώπινου πνεύμονα(Battrra et al, 2004). Επίσης αυξάνει την έκφραση της ηωταζίνης και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών από τους ινοβλάστες συντελώντας στην αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών στο χρόνια άσθμα.

1.5.2 Σήμανση μέσω του IL-4/IL-13 υποδοχέα

Οι υποδοχείς των IL-4 και IL-13 εκφράζονται σε πλήθος κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Β λεμφοκυττάρων, των ηωσινοφίλων, των βασεόφιλων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών, των αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών (Oh et al, 2010).

Η σηματοδότηση μέσω της IL-4 πραγματοποιείται μέσω δυο συμπλεγμάτων ετεροδιμερών διαμεμβρανικών υποδοχέων. (Εικόνα 10)

Τον τύπου I υποδοχέα, που συνδέεται αποκλειστικά με την IL-4 και αποτελείται από τις **IL-4Ra και γc υπομονάδες** (με την τελευταία να λειτουργεί ταυτόχρονα ως υπομονάδα και των υποδοχέων των IL-2,IL-7, IL-9, IL-15 και IL-21) (Gandhi et al, 2017) και τον **τύπου II υποδοχέα**, που συνδέεται τόσο με την IL-4 όσο και με την IL-13 και αποτελείται από τις **IL-4Ra και IL-4Ra1 ή IL-13Ra1 υπομονάδες**. Αυτό το συμπlegμα αποτελεί τον λειτουργικό υποδοχέα και της IL-13, γεγονός που εξηγεί την μερικώς κοινή βιολογική δράση των IL-4 και IL-13.

TABLE 1		The interleukin (IL)-4 and IL-13 receptors and their ligands
Receptor	Receptor subunits	Ligand
Type I IL-4	IL-4Ra, cc (common c chain)	IL-4
Type II IL-4	IL-4Ra, IL-13Ra1	IL-4 binds through the IL-4Ra
Type II IL-13	IL-4Ra, IL-13Ra1	IL-13 binds through IL-13Ra1
IL-13 decoy		

Εικόνα 10. Οι υποδοχείς των IL-4 και IL-13 και τα συνδεόμενα μόρια σε καθέναν από αυτούς

(Oh C.K et al, 2010)

Ο τύπου I υποδοχέας συνδέεται αποκλειστικά με την IL-4 και είναι υπεύθυνος για η τη δράση της στα T λεμφοκύτταρα, που δεν εκφράζουν τον IL-4Ra1. Ο IL-13Ra1 υποδοχέας εκφράζεται στην επιφάνεια των ανθρωπίνων B κυττάρων και όχι στην επιφάνεια των B κυττάρων στα ποντίκια. Ο τύπου II ενεργοποιείται είτε από την IL-4 είτε από την IL-13.

Η ικανότητα των δυο κυτταροκινών να επάγουν τη βρογχική υπεραπανθητικότητα, τη βλεννώδη μεταπλασία και την ίνωση μέσω του υποδοχέα τύπου II μελετήθηκε σε

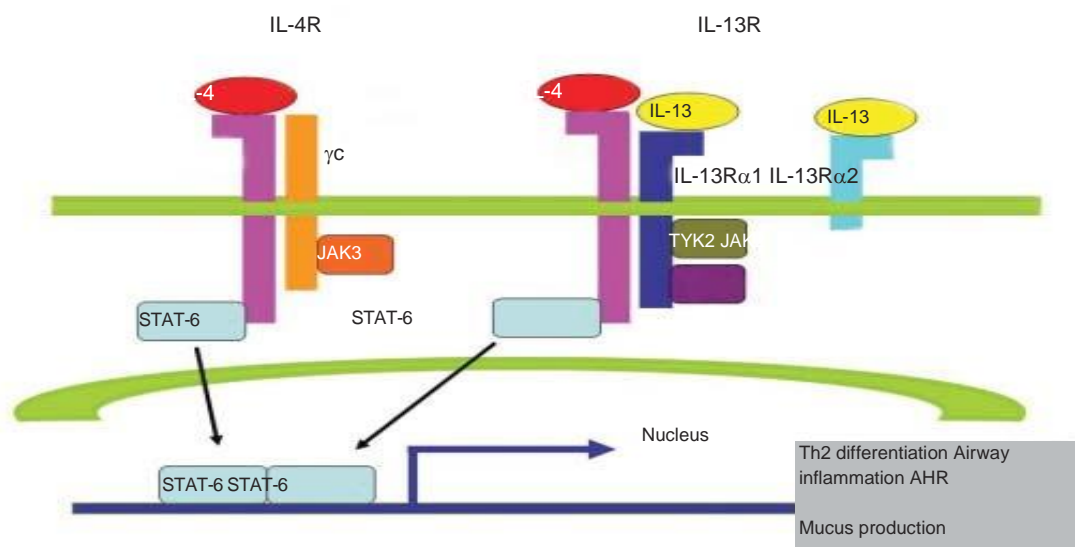
ποντίκια τα οποία στερούνταν της έκφρασης της IL-13Ra1 αλυσίδας. Όπως αναμενόταν, τα επαγόμενα παραπάνω χαρακτηριστικά του άσθματος από το αλλεργιογόνο, την IL-4 και την IL-13, εξαρτιόντουσαν πλήρως από την παρουσία της αλυσίδας αυτής αφού η έλλειψη του γονιδίου της στα ποντίκια απέτρεπε την εμφάνιση αυτών. Η IL-13Ra1 δεν είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των Th2 κυττάρων και για την παραγωγή της IgE (Munitz et al, 2008). Επίσης η ηωσινοφιλία ελέγχεται μέσω του τύπου I υποδοχέα της IL-4 ως αποτέλεσμα του ρόλου της στην ενεργοποίηση των T κυττάρων και στην παραγωγή της IL-5 (Heller et al, 2012).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η IL-4 μπορεί μέσω του υποδοχέα της τύπου I να επάγει ανασταλτικές οδούς, οι οποίες περιορίζουν την προ-αλλεργική δράση που οφείλεται στην ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου II. Η σηματοδότηση της IL-4 μέσω του τύπου I IL-4R αποτρέπει την έκφραση ενός αριθμού γονιδίων ειδικών για την IL-13, εκδηλώνοντας έτσι μια ανοσορυθμιστική δράση (Finkelman et al, 2005).

Οι δυνατότητες σηματοδότησης και τα επόμενα μονοπάτια που θα ενεργοποιηθούν με την δέσμευση του υποδοχέα τύπου II είναι διαφορετικές αν συνδεθεί με την IL-4 σε σχέση με την IL-13. Η IL-13, πρώτα συνδέεται με τον IL-13Ra1 πριν την επακόλουθη σύνδεση και με τον IL-4Ra, ώστε να σχηματιστεί ένα ισχυρό σύμπλεγμα. Αντίθετα η IL-4 αρχικά συνδέεται ισχυρά με τον IL-4Ra και στη συνέχεια το σύμπλεγμα IL-4/IL-4Ra επιστρατεύει τον IL-13Ra1 ώστε να φτιάξει το σηματοδοτικό σύμπλεγμα. Η εντονότερη αρχική σύνδεση στο πρώτο βήμα της IL-4 σε σχέση με την IL-13, επιτρέπει σε χαμηλές συγκεντρώσεις της IL-4 να σηματοδοτούν πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τις χαμηλές συγκεντρώσεις της IL-13. Παράλληλα η υψηλότερη συγκέντρωση στην κυτταρική μεμβράνη του IL-13Ra1 σε σχέση με τον IL-4Ra, επιτρέπει στις υψηλότερες συγκεντρώσεις της IL-13 να σηματοδοτούν πιο ισχυρά σε σχέση με την IL-4 μέσω του τύπου II IL-4 υποδοχέα (La Porte et al, 2008).

Η κανονική οδός σηματοδότησης των IL-4 και IL-13 ξεκινάει με τη διέγερση της τυροσινικής κινάσης 2 (TYK 2) και της τυροσινικής κινάσης JAK 1/2. Αυτές οι δύο πρωτεΐνες, που εδράζονται στο κυτταρόπλασμα, ενεργοποιούνται με επακόλουθη έναρξη του καταρράκτη φωσφορυλίωσης και πυρηνικής μεταφοράς του STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) (Oh et al, 2010). Ο STAT6 είναι ο μεταγραφικός παράγοντας που ελέγχει την έκφραση γονιδίων-μορίων που παίζουν ρόλο κλειδί στην βιολογική δράση των IL-13 και IL-4. Η σύνδεση της IL-4 στον IL-4Ra, μέσω του συμπλέγματος τύπου 1, επάγει τον διμερισμό με τη γ αλυσίδα και την επακόλουθη ενεργοποίηση των JAK 1 και JAK 3 που είναι υπεύθυνες για τη

φωσφορυλίωση του STAT6 και τη μεταγραφική ενεργοποίηση των STAT6 εξαρτώμενων γονιδίων. (Εικόνα 11)



Εικόνα 4. Σχηματικό διάγραμμα του (IL)-4/IL-13 μηχανισμού ενεργοποίησης της (STAT)-6 οδού σηματοδότησης

Και οι δύο, οι IL-4 και IL-13 δίνουν το σήμα τους μέσω του IL-4Rα, που αποτελεί τμήμα και των 2 υποδοχέων, του τύπου I (IL-4Rα και γC) και τύπου II (IL-4Rα και IL-13Rα1). Η IL-4 σηματοδοτεί μέσω και των 2 υποδοχέων, ενώ η IL-13 μόνο μέσω του τύπου II IL-4R και της IL-13Rα2 αλυσίδας. Η γC αλυσίδα ενεργοποιεί την janus κινάση (JAK)3, ενώ ο IL-13Rα1 ενεργοποιεί τις τυροσινικές κινάσες 2 (TYK2) και JAK2. Οι ενεργοποιημένες κινάσες JAKs στη συνέχεια φωσφορυλιώνουν το STAT-6. Το φωσφορυλιωμένο STAT-6 διμερίζεται, μεταναστεύει στον πυρήνα και συνδέεται με τα γονίδια που επάγουν τις δράσεις των IL-4 και IL-13, όπως τη διαφοροποίηση των Th2 κυττάρων, τη φλεγμονή των αεραγωγών, τη βρογχική υπεραπανθητικότητα και την παραγωγή βλέννης.

(Oh C.K et al,2010)

Ένα δεύτερο μονοπάτι που ενεργοποιείται από τις 2 αυτές κυτταροκίνες αφορά την ενεργοποίηση του insulin receptor substrate (IRS-2) με επακόλουθη ενίσχυση της αυξητικής και υπερπλαστικής δράσης της IL-4 και της παραγωγής και επιστρατεύσης των M2 μακροφάγων (Bagnasco et al, 2016).

Διαλυτοί IL-4Rs (sIL-4Rs) ανευρίσκονται σε διάφορα βιολογικά υγρά. Αποτελούνται από το εξωκυττάριο τμήμα του IL-4R και στερούνται τα διαμεμβρανικά και ενδοκυττάρια τμήματά του. In vitro, οι sIL-4R μπλοκάρουν την σύνδεση των B κυττάρων με την IL-4, τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων και την έκκριση των IgE και IgG1. Λειτουργούν έτσι ως ένας αντιφλεγμονώδης μηχανισμός που

αντιμάχεται την δράση της IL-4 και ίσως αποτελεί έναν ενδογενή αυτορυθμιστικό και ομοιοστατικό μηχανισμό. Αποτελούν τον ιδανικό ανταγωνιστή της IL-4 κυτταροκίνης (Henderson et al,2000; Andrews et al,2006).

Η σύνδεση και με τους δύο υποδοχείς ενεργοποιεί το μεταγραφικό μονοπάτι STAT6. Συμβατό με την ικανότητα αυτών των κυτταροκινών να ενεργοποιούν την STAT6 οδό σηματοδότησης είναι και το γεγονός ότι οι κυριότερες εκφράσεις της αλλεργικής νόσου, όπως η επικράτηση των Th2 κυττάρων, η βρογχική υπεραπαντητικότητα, η μεταπλασία των βλεννωδών κυττάρων και η σύνθεση της IgE είναι STAT6 εξαρτώμενες.

1.5.3 Η IL-4 στο άσθμα

Τόσο το IL-4 mRNA όσο και η ίδια η IL-4 ανευρίσκονται αυξημένες στις βρογχικές βιοψίες, στον ορό, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στο EBC των ασθματικών ατόμων σε σχέση με τα υγιή (Walker et al,1994; Kotsimbos et al,1996;Ying et al, 1995; Humbert et al,1996;Virchow et al,1996;Shahid et al, 2002; Carpagnano et al, 2005). Η έκφραση της IL-4 στο BAL των ασθματικών αυξάνεται στην αλλεργική πρόκληση (Zangrilli et al,1995;Prieto et al,2001). Ένας παιδιατρικός πληθυσμός ασθματικών, που δεν είχε λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είχε υψηλότερα επίπεδα IL-4 στο EBC σε σχέση με τα υγιή άτομα ή με τα ασθματικά άτομα που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Zhu et al,2010). Η IL-4 ήταν μετρήσιμη σε όλα τα δείγματα. Ομοίως και σε ασθματικούς ενήλικες ασθενείς, η IL-4 στο EBC ήταν αυξημένη σε σχέση με τα υγιή άτομα, με τα κορτικοστεροειδή να έχουν μια χρονοεξαρτώμενη κατασταλτική δράση στην IL-4 (Nakamura et al,1996). Η θεραπεία με κορτιζόνη από το στόμα ενηλίκων με μέτριο άσθμα μείωσε τον αριθμό των IL-4 mRNA κυττάρων στις βρογχικές βιοψίες με συνακόλουθη μείωση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας και βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία (αυξημένο FEV1) (Bentley et al, 1996). Οι Truyen et al. μέτρησαν την συγκέντρωση του mRNA των IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 και IFN γ με ανάστροφη PCR στα πτύελα 15 υγιών και 39 ασθματικών και βρήκαν ότι τα επίπεδα τους σχετίζονταν με τον αριθμό των ηωσινοφίλων και ήταν υψηλότερα στα άτομα με αλλεργικό βρογχικό άσθμα σε σχέση με τα άτομα με μη αλλεργικό βρογχικό άσθμα (Truyen et al, 2006).

Τα περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα ατοπικών ασθματικών αυξάνουν την παραγωγή της IL-4 ως ανταπόκριση στα ακάρεα οικιακής σκόνης. Η χορήγηση αεριοποιημένης IL-4 σε ασθενείς με ήπιο άσθμα οδήγησε σε σημαντική αύξηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας με αύξηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα (Shi et al, 1998). Τα ατοπικά άτομα έχουν μεγαλύτερο αριθμό T κυττάρων που παράγουν IL-4 σε σχέση με τα υγιή άτομα (Chan et al, 1996). Επίσης οι CD4+ T κυτταρικοί κλώνοι από ατοπικά άτομα, μετά από έκθεση σε βακτηριακά αντιγόνα, παράγουν IL-4 και IL-5 ενώ αντίθετα των μη ατοπικών, παράγουν Th1 κυτταροκίνες (Parronchi et al, 1992).

1.5.4 Δεδομένα σε μοντέλα ζώων

Η υπερέκφραση της IL-4 στον πνεύμονα ποντικών προκάλεσε εκσεσημασμένη ηωσινοφιλική, λεμφοκυτταρική, ουδετεροφιλική φλεγμονή, επιθηλιακή υπερτροφία με υπερέκκριση βλέννης και αυξημένη αντίσταση της βασικής μεμβράνης αλλά όχι βρογχική υπεραπαντητικότητα (Rankin et al, 1996) .

Η μελέτη των Coyle et al σε ποντίκια που δεν έφεραν το γονίδιο για την IL-4, έδειξε ότι αυτά απέτυχαν να αναπτύξουν IgE αντίδραση ενώ αντίθετα παρουσίασαν έντονη ηωσινοφιλική διήθηση των πνευμόνων και αύξηση της παραγωγής IL-5 από τα T λεμφοκύτταρα. Επίσης, η χορήγηση anti-IL-4 κατά την διάρκεια της ανοσοποίησης και όχι αμέσως πριν την πρόκληση, ακύρωσε τα παραπάνω φαινόμενα. Συμπερασματικά κατέληξαν ότι η IL-4 δεν εμπλέκεται στον μηχανισμό με τον οποίο τα ηωσινόφιλα προσκολλώνται και μεταναστεύουν στους αεραγωγούς αλλά παίζει κεντρικό ρόλο στη μετατροπή των T κυττάρων προς τον φαινότυπο που παράγουν IL-5 (Coyle et al, 1995).

Η χορήγηση διαλυτού IL-4 υποδοχέα (sIL-4r) προφυλακτικά, είτε συστηματικά είτε σε εισπνεόμενη μορφή, σε ένα αλλεργικό πειραματικό μοντέλο με ποντίκια, προκαλεί μείωση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας και μείωση των επιπέδων της ολικής και ειδικής IgE (Henderson et al, 2000).

Σε μια μεταγενέστερη μελέτη φάνηκε ότι αντίστοιχη τοπική χορήγηση sIL-4r μείωνε με αποτελεσματικό τρόπο την ιστική ηωσινοφιλία, τον αριθμό τους στο BAL, την απόφραξη των αεραγωγών από βλέννη αλλά όχι την AHR (Henderson et al, 2000).

Στην μελέτη των Shi, η χορήγηση 20 µg εισπνεόμενης ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL-4 σε ασθματικούς με ήπιο άσθμα προκάλεσε αυξημένη AHR και εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία σε 24 ώρες (Shi et al, 1998).

Η ουδετεροποίηση σε μοντέλα ποντικών τόσο της IL-4 όσο και της IL-13, με χρήση ενός IL-4Ra- αντισώματος, μείωσε την AHR και τη συγκέντρωση των ηωσινοφίλων στο BAL αλλά όχι των ουδετεροφίλων ή των λεμφοκυττάρων (Gavett et al, 1997).

Τα STAT 6 deficient ποντίκια, που είναι ανίκανα να μεταδώσουν είτε IL-4 είτε IL-13 σήματα, δεν αναπτύσσουν AHR, υπερέκκριση βλέννης ή αύξηση της IgE αν και στον αριθμό των ηωσινοφίλων στο BAL εμφάνισαν μικρή μόνο μείωση (Kuperman et al, 1998).

Ομοίως εμφάνιζαν αυξημένο αριθμό των Treg κυττάρων στους πνεύμονες, υποδηλώνοντας ότι οι IL-4,IL-13 φυσιολογικά καταπιέζουν τα Treg κύτταρα (Dorsey et al, 2013).

1.6 Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 33(IL-33) στο βρογχικό άσθμα

1.6.1 Η κυτταρική έκφραση της IL-33

Η ιντερλευκίνη 33 ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης 1 (Baekkevold et al, 2003) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Η κρυσταλλική δομή της IL33

Εκφράζεται ευρέως σε πλήθος κυττάρων όπως τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, οι ινοβλάστες, τα αδιποκύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (Pichery et al, 2012). Η έκφραση του IL-33 mRNA φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένη στο στομάχι, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και το δέρμα (Schmitz et al, 2005). Οι κύριες πηγές της IL-33 είναι δομικά κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, τα επιθηλιακά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η IL-33 εκφράζεται στον πυρήνα των ενδοθηλιακών κυττάρων, χωρίς την ένδειξη κυτταροπλασματικής ή εξωκυττάριας εντόπισης, δείχνοντας ότι πρόκειται για μια πυρηνική κυτταροκίνη *in vivo* (Pichery et al, 2012.) Η δράση της εκεί πιθανότατα σχετίζεται με τη σύνδεσή της με τις διμερείς H2A και H2B ιστόνες στην επιφάνεια του νουκλεοσώματος με επακόλουθη καταστολή της μεταγραφικής δραστηριότητας.

1.6.2 Η απελευθέρωση της IL-33 και η περαιτέρω επεξεργασία της

Η βιολογικά ενεργός, πλήρους μήκους, IL33, εδράζεται στον κυτταρικό πυρήνα και απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο μετά από κυτταρική βλάβη ή μηχανικό τραυματισμό. Η εντόπιση της στον πυρήνα δεν είναι ειδική κάποιου κυττάρου και είναι ζωτικής σημασίας για την δράση της πρωτεΐνης.

Θεωρείται ότι δρα ως αλαρμίνη (μια ενδοκυττάρια μορφή συναγερμού που ενεργοποιείται με τον κυτταρικό τραυματισμό) ώστε να ενεργοποιήσει το ανοσολογικό σύστημα για την ιστική βλάβη που ακολουθεί τα τραύμα ή τη λοίμωξη (Moussion et al, 2008). Λόγω της ευρείας έκφρασης της στους φυσιολογικούς ιστούς, μπορεί να απελευθερωθεί οποιαδήποτε στιγμή, ώστε να ενεργοποιήσει τα ILC2 και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Κατά τη νέκρωση, η IL-33 παραμένει στην ενεργό μορφή της. Στην κυτταρική απόπτωση όμως, οι κασπάσες 3 και 7 απενεργοποιούν την IL-33, καταδεικνύοντας ένα διαφορετικό ρόλο στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (Luthi et al, 2009).

Οι Kouzaki et al έδειξαν ότι η έκθεση των αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων στην *A. alternate*, ενεργοποιεί ένα άμεσο εξωκυττάριο παράγοντα που λειτουργεί ως σήμα κινδύνου, το ATP, ο οποίος προκαλεί απελευθέρωση της IL-33 μέσω ενεργοποίησης των P2 πουρινεργικών υποδοχέων (Kouzaki et al, 2011). Πρόκειται για μια οδό όπου η IL-33 απελευθερώνεται χωρίς να έχει προηγηθεί κυτταρική βλάβη ή θάνατος.

Οι πρωτεάσες φαίνεται ότι ρυθμίζουν τη δράση της IL33. Η IL-33 διαθέτει ειδική περιοχή για τη δράση της κασπάσης 3 και της κασπάσης 7 που οδηγούν στην παραγωγή 2 βιολογικά ανενεργών παραγώγων. Η απενεργοποίηση της IL33 κατά τη φυσιολογική απόπτωση των κυττάρων προσφέρει την απαραίτητη προστασία έναντι της άσκοπης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τον φυσιολογικό

προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, σε αντίθεση με τον παθολογικό νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο.

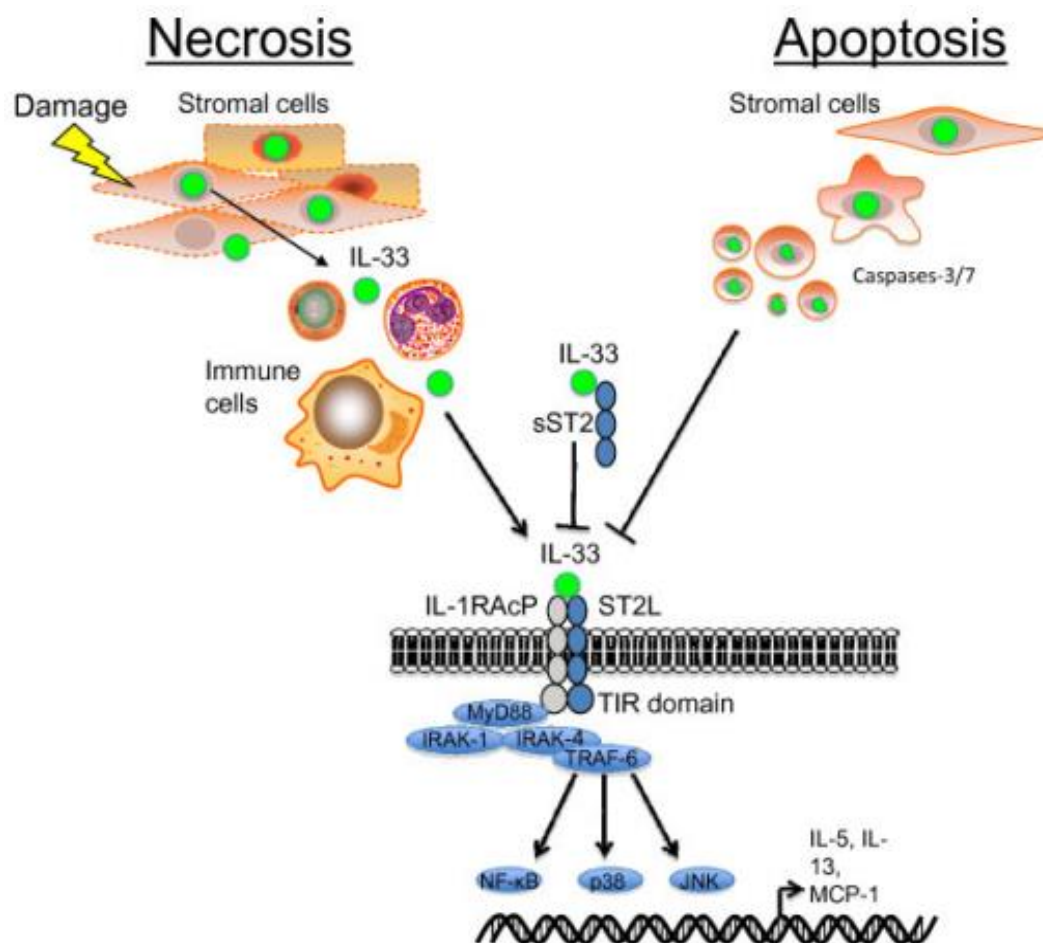
Σε αντίθεση με τις κασπάσες που απενεργοποιούν την IL33, οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα σε φλεγμονώδεις καταστάσεις φαίνεται να αυξάνουν τη βιολογική δραστηριότητα της IL33, μετατρέποντάς την σε ώριμες μορφές με 10πλάσια βιολογική δραστηριότητα σε σχέση με την IL33 πλήρους μήκους (Lefrancais et al, 2012).

1.6.3 Ο υποδοχέας της IL-33 και η ενεργοποιούμενη οδός σηματοδότησης

Ο υποδοχέας της διακρίνεται σε 2 ισομερή, μια διαμεμβρανική μορφή, τον ST2L και μια διαλυτή μορφή, τον sST2. Ο τελευταίος συνδέεται με την IL-33 και αναστέλλει έτσι την δράση της που ενεργοποιείται με τη σύνδεση της με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα (Lefrancais et al, 2012).

Ο υποδοχέας της ανήκει στην υπέρ οικογένεια των Toll like receptor (TLR)/IL1R και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές σύμπλεγμα που αποτελείται από τον ST2L (IL-1 receptor-like 1 molecule) και την IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP), που μοιράζονται και τα υπόλοιπα μέλη της οικογενείας των IL-1 κυτταροκινών (Liu et al, 2013) (*Εικόνα 13*).

Το σύμπλοκο της σύνδεσης με τον υποδοχέα ενεργοποιεί μια σειρά σηματοδοτικών μορίων, όπως τον πυρηνικό παράγοντα κβ (NF-κβ) και την activating protein 1 (Schmitz et al, 2005). Και οι δυο ανώτεροι παράγοντες είναι απαραίτητοι για τη δράση της IL33, αφού ποντίκια χωρίς τη μια ή την άλλη υπομονάδα δεν απαντούν πλήρως στη δράση της IL33. Ρόλο αρνητικού ρυθμιστή στη δράση της IL33 παίζουν η διαλυτή μορφή του ST2 καθώς και το SIGIRR, γνωστό και ως Toll IL-1R8. Η σύνδεση της IL-33 με τον υποδοχέα της ST2 οδηγεί στην ενεργοποίηση της MyD88 πρωτεΐνης σε συνδυασμό με τις IL-1R-associated κινάση 1 (IRAK1), κινάση 4 (IRAK4) και τον παράγοντα TNFR-6 (TRAF6). Ο καταρράκτης αυτός οδηγεί στην περαιτέρω ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο NF-κβ και οι MAP κινάσες και στην παραγωγή φλεγμονωδών διαμεσολαβητών (*Εικόνα 13*) (Miller AM, 2011). Η MyD88 είναι ζωτικής σημασίας για την εκδήλωση των πολλαπλών δράσεων της IL-33 όπως η παραγωγή κυτταροκινών και ο πολλαπλασιασμός των μαστοκυττάρων (Saluja et al, 2015).



Εικόνα 13. Η σύνδεση της IL-33 με τον υποδοχέα της και η περαιτέρω οδός σηματοδότησης.

(Miller AM ,2011)

Η IL-33 έχει συσχετισθεί με την επαγωγή και ενίσχυση της συστηματικής όσο και τοπικής ενεργοποίησης της Th2 κυτταρικής οδού (Blom et al, 2012). Ο υποδοχέας ST2 εκφράζεται σε πλήθος κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα T κύτταρα, τα B κύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα φυσικά λεμφοειδή κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα (Liew et al, 2010). Η ικανότητα της να δρα ως χημειοτακτικός και ανοσορυθμιστικός παράγοντας, της επιτρέπει τον χαρακτηρισμό ως αλαρμίνη, αφού ενεργοποιεί κύτταρα τόσο του ενδογενούς όσο και του επίκτητου μηχανισμού άμυνας (Moussion et al,2008). Το μονοπάτι IL-33/ST2 θεωρείται ότι διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό του άσθματος και της αλλεργίας.

1.6.4 Η απελευθέρωση της IL-33 από το αναπνευστικό επιθήλιο κατά την αλλεργική αναπνευστική νόσο

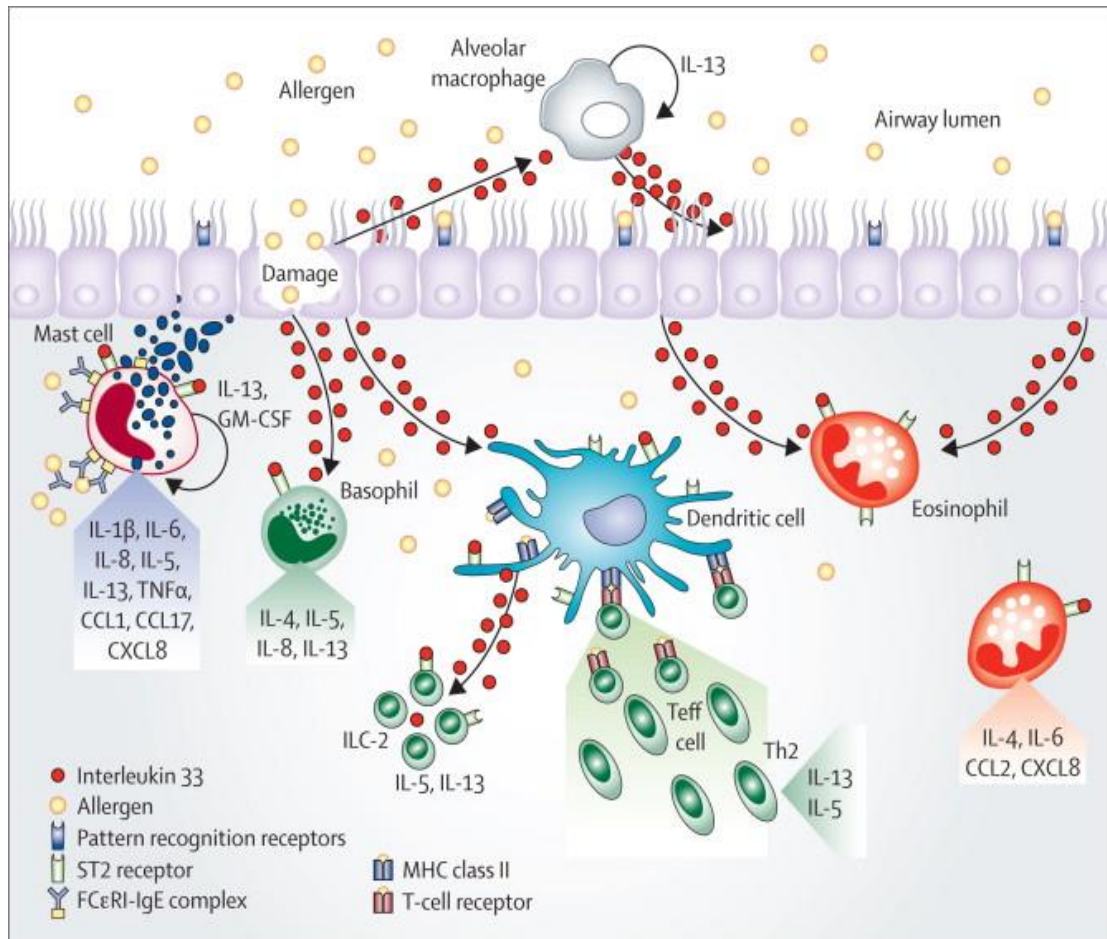
Τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα είναι επιφορτισμένα με το ρόλο της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στον οργανισμό και το περιβάλλον και αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των εισπνεόμενων μικροοργανισμών και των αλλεργιογόνων (Lambrecht BN, Hammad H, 2012). Σε αυτό το πλαίσιο, τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν ένα πλήθος αναγνωριστικών υποδοχέων (pattern recognition receptors -PRRs) που ανιχνεύουν τα περιβαλλοντολογικά ερεθίσματα, απαντώντας σε PAMPs που βρίσκονται στα μικρόβια ή σε DAMPs που απελευθερώνονται μετά από κυτταρικό στρες, κυτταρικό θάνατο ή ιστική καταστροφή. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στα επιθηλιακά κύτταρα, οδηγεί στην απελευθέρωση διαλυτών διαμεσολαβητών, όπως οι κυτταροκίνες και οι χυμοκίνες, που ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι κάθε πιθανής απειλής. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι η κύρια πηγή της IL-33, ως μέρος μιας απάντησης του αναπνευστικού επιθηλίου στην επίδραση των βλαπτικών παραγόντων, με την ενεργοποίηση ενός αμυντικού ανοσολογικού μηχανισμού διαφορετικού από την Th1 απάντηση. Η IL-33 υπερεκκρίνεται ως ανταπόκριση στα αλλεργιογόνα, με τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων και των μικρών αεραγωγών να παρουσιάζουν συνεχή έκφραση του mRNA της IL33, ιδιαίτερα στους ασθματικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς (Willart et al, 2012; Kouzaki et al, 2011; Prefontaine et al, 2010).

Τα επιθηλιακά κύτταρα σε φάση ηρεμίας αποθηκεύουν την IL33 εντός του πυρήνα (Moussion et al, 2008). Με τον τραυματισμό όμως ή τη νέκρωση των κυττάρων από την επίδραση εξωτερικών παραγόντων όπως οι ιοί, τα αεροαλλεργιογόνα, ο καπνός ή από ενδογενείς, η IL33 απελευθερώνεται από τα τραυματισμένα κύτταρα. Με την επίδραση των ανωτέρω παραγόντων ενεργοποιούνται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων υποδοχείς όπως οι Toll like receptors, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση βιολογικά δραστικής IL33 (Lloyd et al, 2010).

Η σημασία των TLR4 στην επαγωγή της απελευθέρωσης της IL33 από τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα καταδεικνύεται στη μελέτη των Willart και συνεργατών, όπου η πρόκληση αλλεργικού άσθματος σε μοντέλα ποντικών με την επίδραση ακάρεων οικιακής σκόνης, προκαλεί την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης 1α μέσω της σύνδεσης του αλλεργιογόνου με τους TLR4 υποδοχείς στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Η ιντερλευκίνη 1α με τη σειρά της δρα αυτοκρινώς στα επιθηλιακά κύτταρα επάγοντας την απελευθέρωση της IL33 και την ενεργοποίηση της Th2 οδού αλλεργικής ευαισθητοποίησης.

Μια διαφορετική οδός απελευθέρωσης της IL33 από τα επιθηλιακά κύτταρα με την επίδραση του αλλεργιογόνου, που είναι ανεξάρτητη από την ενεργοποίηση των TLR, αφορά την άμεση συγκέντρωση εξωκυτταρίως ATP, που επάγει με αυτοκρινικό μηχανισμό, μέσω των P2 πουρινεργικών υποδοχέων, την απελευθέρωση και εξωκυττάρια απέκκριση της IL33 (Kouzaki et al, 2011).

1.6.5 Αλληλεπίδραση της IL33/ST2 με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού στο βρογχικό άσθμα (Εικόνα 14)



Εικόνα 5. Ο ρόλος της IL- 33 στην αναπνευστική αλλεργία και στο άσθμα

(Makrinioti H et al, 2014)

1.6.5.1 Μαστοκύτταρα

Τα μαστοκύτταρα ανευρίσκονται σε όλους τους ιστούς και υπερεκφράζονται σε αυτούς που έρχονται σε άμεση επαφή με το περιβάλλον, όπως το επιθήλιο.

Κατά την ενεργοποίησή τους, γρήγορα παράγουν και εκκρίνουν πλήθος διαλυτών διαμεσολαβητών, απαντώντας άμεσα στην ιστική καταστροφή ή στον κυτταρικό τραυματισμό, εκκινώντας και διατηρώντας τη φλεγμονώδη ανταπόκριση.

Τα μαστοκύτταρα εκφράζουν τον υψηλής συγγένειας IgE υποδοχέα (FCεRI) και επάγουν την εξαρτώμενη από την IgE ανοσολογική απάντηση.

Τα μαστοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του βρογχικού άσθματος και είναι ιδιαίτερα απαντητικά στην επίδραση της IL33 που απελευθερώνεται από τα νεκρωμένα δομικά κύτταρα (Enoksson et al, 2011).

Τόσο τα ανθρώπινα μαστοκύτταρα, όσο και των ποντικών, εκφράζουν λειτουργικούς υποδοχείς της IL33 (ST2). Στα ανθρώπινα μαστοκύτταρα, ο μεταγραφικός παράγοντας GATA2 είναι ευοδωτικός παράγοντας της ST2 έκφρασης (Baba et al, 2012).

Η ιντερλευκίνη 33 άμεσα διεγείρει τα ανθρώπινα μαστοκύτταρα στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL1β,IL6,IL8,IL13,TNFα), χυμοκινών (CCL1,CXCL8) και αυξητικών παραγόντων (GMCSF) μέσω ενεργοποίησης του NF-kB μονοπατιού (Allakhverdi et al,2007).

Στους ευαισθητοποιημένους ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις της IgE, η IL33 φαίνεται να ευοδώνει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Komai-Koma et al, 2012). Σε συνδυασμό με τη TSLP, που είναι ενεργοποιητής των μαστοκυττάρων, επιταχύνει την *in vivo* ωρίμανση των πρόδρομων CD34+ μορφών των μαστοκυττάρων και διεγείρει την έκκριση των Th2 κυτταροκινών και ανάλογων χυμοκινών.

Άρα φαίνεται να διαδραματίζει καίριο ρόλο στην αλλεργική φλεγμονώδη διεργασία των πνευμόνων που επάγεται κυρίως από τα μαστοκύτταρα.

1.6.5.2 Βασεόφιλα κύτταρα

Στην αλλεργική φλεγμονώδη διεργασία, τα βασεόφιλα μεταναστεύουν από το αίμα στα περιφερικά όργανα όπου απελευθερώνουν ταχύτατα διαμεσολαβητές, όπως τις ιντερλευκίνες 4,5,8 και 13 με ταυτόχρονη συντήρηση της Th2 οδού.

Εκφράζουν μικρό αριθμό ST2 υποδοχέων στην επιφάνειά τους, κυρίως λόγω της υπερέκφρασης του GATA1, που είναι αρνητικός ρυθμιστής της ST2 μεταγραφής. (Lambrecht BN, Hammad H,2012; Suzukawa et al, 2008).

Στα ανθρώπινα βασεόφιλα, η έκφραση του ST2 ενισχύεται παρουσία της ιντερλευκίνης 3, που αποτελεί αυξητικό και διαφοροποιητικό παράγοντα των ανθρωπίνων βασεόφιλων (Oh et al,2010).

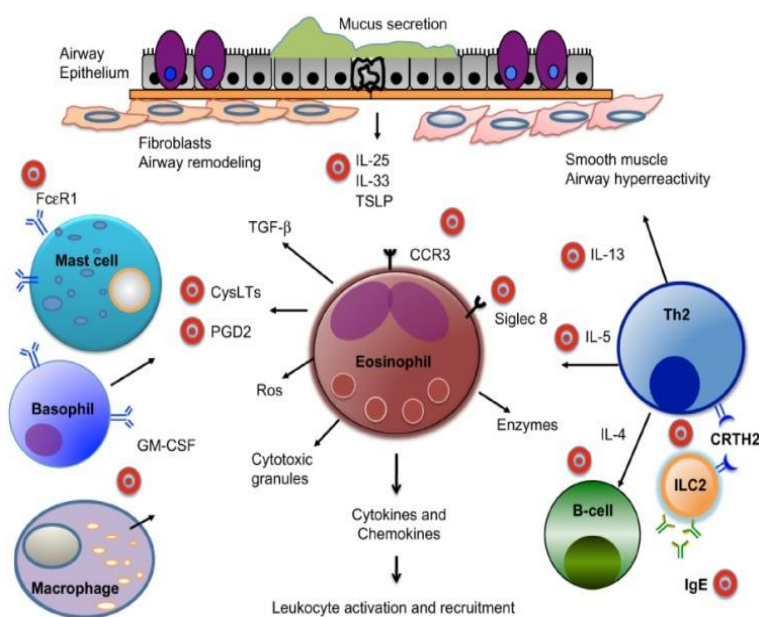
Η ιντερλευκίνη 33 αυξάνει την παραγωγή της ιντερλευκίνης 4 από τα βασεόφιλα (Oh et al, 2010), όπως και των IL5, IL8, IL13 (Smithgall et al, 2008). Ενισχύει την αποκοκκίωση των βασεόφιλων και τη μετανάστευση με τη διαμεσολάβηση της ηωταξίνης (Oh et al,2010). Επιπλέον συνεργάζεται με την IL3 ώστε να αυξηθεί η παραγωγή της IL4 και η έκφραση του CD11β στα ανθρώπινα βασεόφιλα (Oh et al,2010).

Οι Salter et al διαπίστωσαν, μετά από δοκιμασία πρόκλησης με εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, αυξημένο ποσοστό βασεόφιλων κυττάρων που εκφράζουν τα IL-17RB, ST2 και την ενδοκυττάρια IL-25, είτε αυτά προέρχονται από τον μυελό των οστών, είτε βρίσκονται στο περιφερικό αίμα ή στα πτύελα. Η in vitro διέγερση με IL-25 και IL-33 αύξησε το ποσοστό των βασεόφιλων που εκφράζουν ενδοκυττάριας τύπου 2 κυτταροκίνες και επιφανειακούς ενεργοποιητικούς παράγοντες και ενίσχυσε την επαγόμενη από την ηωταξίνη μεταναστευτική δυναμική των βασεοφίλων (Salter et al, 2016).

1.6.5.3 Ηωσινόφιλα

Τα ηωσινόφιλα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του βρογχικού άσθματος (Rosenberg et al, 2013)(*Εικόνα 15*). Ανευρίσκονται πρωτογενώς στους βλεννογόνους καθώς και στην κυκλοφορία. Όπως στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα, έτσι και στα ηωσινόφιλα εκφράζονται το ST2 mRNA και η αντίστοιχη πρωτεΐνη (Chow et al, 2010).

Η ιντερλευκίνη 33 φαίνεται ότι ενεργοποιεί τα ανθρώπινα ηωσινόφιλα ανεξάρτητα από την παρουσία των IL3, IL5, GM-CSF με επακόλουθη παραγωγή και απελευθέρωση φλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως οι CCL2/MCP-1, CXCL8/IL8, λόγω της ST2 ενεργοποίησης. Επιπλέον ευνοεί την επιβίωση και προσκόλληση των ηωσινοφίλων, την αποκοκκίωση και παραγωγή της περοξειδάσης, επάγει την έκφραση του CD11b και ρυθμίζει την απόπτωση με τη διαμεσολάβηση του Siglec-8 (Na et al, 2012). Οι Dyer et al έδειξαν ότι η συστηματική χορήγηση IL33 στα ποντίκια προκαλεί εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία εξαρτώμενη από την IL5 (Dyer et al, 2013).



Εικόνα 15. Τα ηωσινόφιλα στην αναπνευστική φλεγμονώδη διεργασία και θεραπευτικοί στόχοι.

(Walford HH, Doherty TA.2014)

1.6.5.4 Μακροφάγα

Τα μακροφάγα είναι κύτταρα με φαγοκυτταρική δράση που ανευρίσκονται σε ποικίλους ιστούς και όργανα και διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην ομοιόσταση, την ιστική επανόρθωση και την άμυνα του ξενιστή.

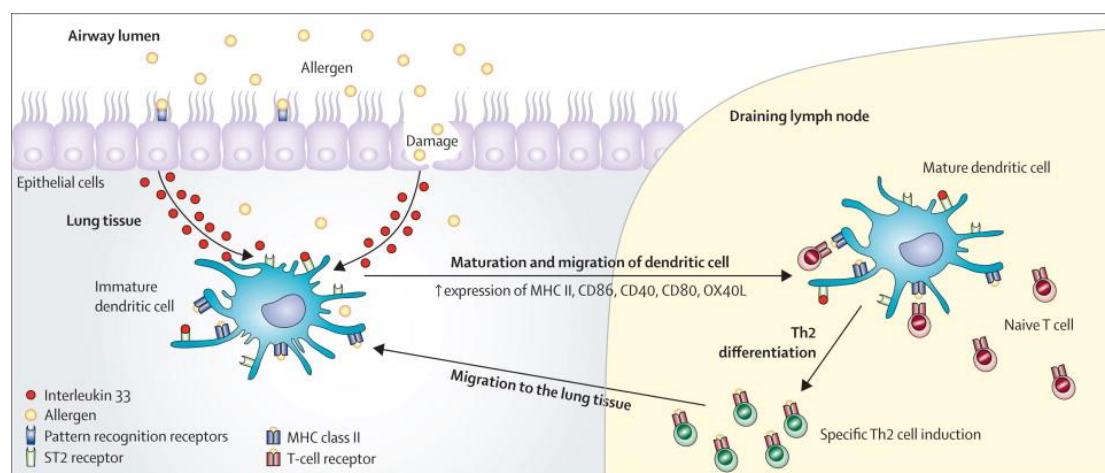
Ο φαινότυπος των μακροφάγων, που είναι ενεργοποιημένα μέσω της εναλλακτικής οδού (M2), φαίνεται ότι προάγει και ρυθμίζει την τύπου 2 ανοσολογική απάντηση. Η μελέτη των Yang et al σε ποντίκια, έδειξε ότι τα μακροφάγα από τον μυελό των οστών των ποντικών στην *in vitro* διέγερσή τους με την ιντερλευκίνη 33, αυξάνουν την έκφραση της ιντερλευκίνης 13 με χρόνο και δόσοεξαρτώμενο χαρακτήρα. Η

παραγωγή της ιντερλευκίνης 13 με τη σειρά της διεγείρει περαιτέρω τα μακροφάγα με αυτοκρινή μηχανισμό (Yang et al, 2013).

Οι Kurowska-Stolarska et al επιβεβαίωσαν ότι η IL-33 μετατρέπει τα κυψελιδικά μακροφάγα σε ένα εναλλακτικό φαινότυπο ενεργοποιημένων μακροφάγων (M2) με την απαιτούμενη παρουσία της IL-13 καθώς και ότι η εξαφάνιση των κυψελιδικών μακροφάγων οδήγησε σε μείωση της φλεγμονής που επάγεται από την IL33 (Kurowska-Stolarska et al, 2009).

Τα μακροφάγα παράγουν αλλά και ταυτόχρονα ανταποκρίνονται στην IL33, και η αναστολή της δράσης των IL33/ST2, φαίνεται να απομειώνει την τύπου 2 φλεγμονή που επάγεται από τα μακροφάγα.

1.6.5.5 Δενδριτικά κύτταρα



Εικόνα 16. Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 33 στην αναπνευστική αλλεργία και στο άσθμα. Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων.

(Makrinioti H et al,2014)

Τα δενδριτικά κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον επίκτητο μηχανισμό άμυνας και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι είναι κύριοι ρυθμιστές του μονοπατιού της IL33 (Εικόνα 16). Σε αριθμό μελετών, περιγράφεται η έκφραση του υποδοχέα της IL33 στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων και με τη σύνδεσή τους, αυτά πολλαπλασιάζονται, ωριμάζουν και ενεργοποιούν τα T κύτταρα να παράγουν μεγάλες ποσότητες IL5 και IL13, επάγοντας την Th2 φλεγμονή στους αεραγωγούς. Ο ST2 υποδοχέας είναι ο κύριος ρυθμιστής αυτών των διαδικασιών καθώς η χρήση

πειραματικών ζωικών μοντέλων χωρίς ST2 ή το αντίστοιχο μπλοκάρισμα του στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων, οδηγεί σε μείωση της ηωσινοφιλίας των πνευμόνων και της επακόλουθης φλεγμονής.

Ο ST2 εκφράζεται στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων και το μπλοκάρισμα του υποδοχέα αυτού στην μελέτη των Lambercht et al, οδήγησε σε πλήρη αναστολή της ευαισθητοποίησης στο εισπνεόμενο αλλεργιογόνο, δείχνοντας ότι η παρουσία και δράση του ST2 στα δενδριτικά κύτταρα είναι κριτικής σημασίας για την ανοσολογική απαντητικότητα (Lambrecht et al,2000).

Οι Besnard et al έδειξαν ότι in vitro, η IL33 επάγει την ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων προερχόμενων από τον μυελό των οστών με αύξηση της έκφρασης των διεγερτικών μορίων CD40,CD80 και OX40L χωρίς δράση στα MHC τάξης II μόρια ή στην έκφραση του CD86 (Besnard et al, 2011). Οι Chu et al έδειξαν ότι το μπλοκάρισμα του OX40L μειώνει τις αλλεργικές αντιδράσεις τόσο στην οικιακή σκόνη όσο και στα φιστίκια και ότι η IL33 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επαγωγής της αλλεργικής αντίδρασης (Chu et al,2013). Οι Rank et al αντιθέτως έδειξαν ότι η IL33 αυξάνει την έκφραση των μορίων MCHII τάξης και του CD86 στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων και όχι του CD40, CD80 (Rank et al,2009). Ένα in vivo μοντέλο αλλεργίας έδειξε ότι το φυσικό αλλεργιογόνο ρυθμίζει τη βιολογική δραστηριότητα των δενδριτικών κυττάρων με άμεση επαγωγή της έκφρασης του ST2 υποδοχέα, αυξάνοντας την απαντητικότητα στην IL33 με ενεργοποίηση της Th2 οδού (Gabriele et al, 2013).

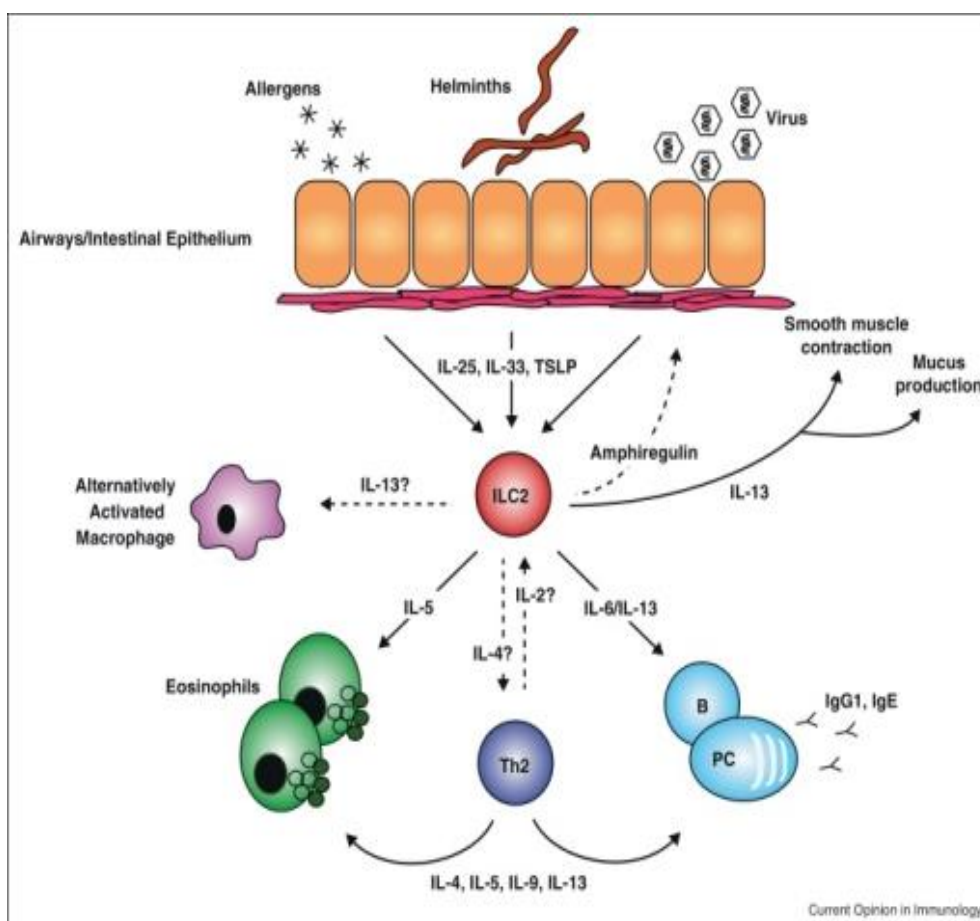
Οι Su et al έδειξαν ότι η μικροβιακή επιμόλυνση προκαλεί την παραγωγή IL33 από τα δενδριτικά κύτταρα μέσω της οδού TLR/NF-κB και με αυτοκρινή μηχανισμό, η προερχόμενη IL33 από τα δενδριτικά κύτταρα, ευοδώνει την αλλεργική φλεγμονώδη διεργασία (Su et al, 2013).

1.6.5.6 Φυσικά λεμφοειδή κύτταρα

Οι αρχικές μελέτες των ILC2 πραγματοποιήθηκαν όλες σε ποντίκια, όπως έχει γίνει και για τις λοιπές κατηγορίες ανοσοκυττάρων. Οι αντίστοιχες μελέτες στα ποντίκια επεκτάθηκαν και στους ανθρώπους, φανερώνοντας ότι τα ILC2 διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην ανθρώπινη αναπνευστική οδό (Εικόνα 17). Κύτταρα nonT nonB με χαρακτηριστικά των ILC2 που παράγουν IL5, IL13 ανευρέθηκαν στα πύελα ασθματικών ατόμων, όχι όμως και υγιών (Allakhverdi et al, 2009).

Τα τύπου 2 λεμφοειδή κύτταρα της φυσικής ανοσίας (ILCs), ανταποκρινόμενα στην δράση της ιντερλευκίνης 33, παράγουν μεγάλες ποσότητες IL5 και IL13 (Neill et al, 2010) (Εικόνα 17). Ο GATA3, ένας ρυθμιστής της Th2 οδού, είναι ο μεταγραφικός παράγοντας που σχετίζεται με τη διαφοροποίηση, διατήρηση και λειτουργία τους (Zhou L, 2012).

Πλήθος μελετών σε ζωικά μοντέλα φανερώνουν ότι η παρουσία της IL-33 μεγιστοποιεί την παραγωγή των IL5 και IL13 από τα τύπου 2 ILCs στους αεραγωγούς και όλες μαζί συντελούν στη φλεγμονή στους αεραγωγούς (Kim et al, 2012).



Εικόνα 17. Τα ILC2 και η Th2 οδός

(Walker JA, McKenzie AN, 2013)

Οι Barnig et al επιβεβαίωσαν την παρουσία κυττάρων που μοιάζουν με τα ILC2 στον ανθρώπινο πνεύμονα και που εκφράζουν τα c-Kit, CD161 αλλά όχι τον FcεR1 και ανταποκρίνονται στις IL25, IL33 και προσταγλανδίνη D2 (Barnig et al, 2013).

Ταυτόχρονα γονιδιακές μελέτες (Moffatt et al, 2010; Hirota et al, 2011) έχουν συσχετίσει τα γονίδια των IL33, ST2, RORa, TSPL με την εκδήλωση βρογχικού άσθματος και τα παράγωγά τους με τη λειτουργία των ILC2, επιβεβαιώνοντας τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στους παραπάνω παράγοντες και την αλλεργική νόσο.

1.6.6 Κλινική σημασία του ρόλου της IL33 στο βρογχικό άσθμα

Γενετικές μελέτες του άσθματος (Moffatt et al,2010; Li et al, 2013), έχουν καταδείξει ότι οι πολυμορφισμοί στα γονίδια των IL33 και IL1RL1 (ST2) συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος. Σε μια αντίστοιχη μελέτη στη Γερμανία, μελετήθηκαν οι πολυμορφισμοί στα γονίδια IL33, IL1RL1, IL18R1, IL18RaP και οι πολυμορφισμοί τους συσχετίστηκαν με αυξημένη βρογχική υπεραπαντητικότητα και αυξημένη συγκέντρωση ολικής IgE στον ορό (Reijmerink et al, 2008).

Σε βρογχικές βιοψίες και σε καλλιέργειες βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων ασθενών με άσθμα, τα επίπεδα του IL33 mRNA ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα μη ατοπικών μη ασθματικών ατόμων. Στην ίδια μελέτη η IL33 ήταν υψηλότερη στο BAL ασθενών με μέτριο άσθμα σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιο άσθμα και στα υγιή άτομα.

Στα παιδιά, πολυμορφισμοί στα γονίδια IL1RL1, IL33 και τα αυξημένα επίπεδα διαλυτού ST2 στον ορό, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος και ατοπίας με αυξημένη περιφερική ηωσινοφιλία κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (Savenije et al, 2011; Belpinati et al,2011). Οι πολυμορφισμοί της IL33 έχουν θετική συσχέτιση με την παρουσία οικογενειακού ιστορικού άσθματος (πατέρας, μητέρα, παιδί με άσθμα) ενώ οι πολυμορφισμοί στο IL1RL1 σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση άσθματος στην ηλικία των 8 ετών.

Οι Oshikawa et al έδειξαν ότι η IL33 σχετίζεται με τις εξάρσεις του άσθματος σε ενήλικες ασθενείς (Oshikawa et al,2001). Τα αυξημένα επίπεδα ορού του ST2 υποδοχέα σχετίζονται με αυξημένη βαρύτητα των κρίσεων του άσθματος και εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τον PEF (p 0.004) (Liew et al,2010).

Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν και στη μελέτη των Azazi et al, όπου στους ασθματικούς ασθενείς που βρίσκονταν σε φάση έξαρσης της νόσου, υπήρχε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον FEV1 και τα επίπεδα των IL33 και ολικής IgE ενώ

στους σταθερούς ασθενείς υπήρχε θετική συσχέτιση ανάμεσα στις διακυμάνσεις της PEFr και στα επίπεδα του ST2 στον ορό (Azazi et al,2014).

Σε μια πρόσφατη μελέτη των Hamzaoui A et al, τα επίπεδα των IL33 και ST2 (τόσο γονιδίωμα όσο και πρωτεΐνη) ανευρέθηκαν αυξημένα στα προκλητά πτύελα ασθενών με μέτριο άσθμα σε σχέση με αυτά των ασθενών με ήπιο άσθμα (Hamzaoui et al, 2013).

Στην μελέτη των Zhi Guo et al μετρήθηκαν τα επίπεδα της IL-33 στον ορό ενηλίκων ασθματικών ασθενών. Οι ασθματικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-33 σε σχέση με τα υγιή άτομα ($p < 0.01$). Τα επίπεδα της IL33 σχετιζόνταν αρνητικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τα επίπεδα της FEV1($r = -0.571$, $p < 0.01$) και θετικά με τη βαρύτητα του άσθματος ($r = 0.691$, $p < 0.01$). Επιπλέον η έκφραση της IL33 ήταν σημαντικά υψηλότερη στο επιθήλιο των ασθματικών ασθενών σε σχέση με τα υγιή άτομα και υπήρχε άμεση σχέση ανάμεσα στα επίπεδά της και την πάχυνση της βασικής μεμβράνης στους ασθματικούς ασθενείς ($r = 0.831$, $p < 0.05$). Επίσης φάνηκε ότι η IL33 διεγείρει την έκφραση του ST2 υποδοχέα στους ινοβλάστες του ανθρώπινου πνευμονικού ιστού, προάγοντας το remodeling των αεραγωγών. Φαίνεται βέβαια ότι η επίδραση της IL33 στο remodeling είναι αναστρέψιμη, για αυτό και η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο του άσθματος (Zhi Guo et al ,2014).

Οι Pasbjerg et al επιχειρούν στη μελέτη τους να περιγράψουν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-33 των αεραγωγών και στους δείκτες ηωσινοφιλικής φλεγμονής όπως είναι το εκπνεόμενο NO (eNO) και ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο BAL και στα πτύελα σε 23 ασθενείς με ήπιο άσθμα και χωρίς χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδων. Το επίπεδο του IL-33 mRNA ήταν σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς με άσθμα σε σχέση με τα υγιή άτομα ($p = 0.04$). Υπήρξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση του IL-33 mRNA και της τιμής του eNO ($r = 0.56$, $p = 0.01$), ενώ δεν βρέθηκε σχέση με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο αίμα ή στο BAL. Η έκφραση της IL-33 σχετιζόταν με την αυξημένη έκφραση των TLR2 and TLR4 (TLR2: $r = 0.47$, $p = 0.04$; TLR4: $r = 0.68$, $p < 0.001$), καθώς και με την παρουσία αλλεργίας στα ακάρεα της οικιακής σκόνης (Pasbjerg , 2016).

Οι Mahneh et al μελέτησαν τα επίπεδα ορού της IL-33 σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 14 ετών και επιχειρήθηκε η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων της με τη βαρύτητα του άσθματος. Τα επίπεδα ορού της IL-33 ανευρέθηκαν σημαντικά

υψηλότερα στα παιδιά με άσθμα σε σχέση με τα υγιή και αυξανόντουσαν αναλογικά με τη βαρύτητα του άσθματος (Mahneh et al,2015).

Στη μελέτη των Chauhan et al μελετάται η σχέση των TSLP and IL-33 με τα Tregs (CD4+CD25+FOXP3+) σε 65 ασθματικά παιδιά και 15 υγιή. Η μέση τιμή της TSLP και της IL-33 ήταν σημαντικά υψηλότερη στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή. Η έκφραση των FOXP3+T reg cells ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών και η έκφραση των Treg cells σχετιζόταν αρνητικά με την TSLP (Chauhan et al, 2015).

Οι Bianchetti et al έδειξαν ότι τα κυκλοφορούντα ινοκύτταρα στον ορό ασθενών με ατοπικό άσθμα εκφράζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις του ST2 υποδοχέα σε σχέση με των υγιών ατόμων, με την χορηγούμενη ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL33 να επάγει τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των ινοκυττάρων στους πνεύμονες (Bianchetti et al, 2012).

Οι Saglani et al έδειξαν ότι η IL33 διεγείρει τη σύνθεση του κολλαγόνου στους ινοβλάστες παιδιατρικών ασθενών με άσθμα καθώς και σε πειραματικά μοντέλα ποντικών μετά από ενδορινική χορήγηση ακάρεων οικιακής σκόνης. Επιπλέον υπήρχε άμεση συσχέτιση των επιπέδων της με την αυξημένη πάχυνση της βασικής μεμβράνης που διαπιστώθηκε σε βρογχικές βιοψίες παιδιών με κορτικοανθεκτικό άσθμα. Το remodeling απουσίαζε στα μοντέλα αλλεργικής πρόκλησης με οικιακή σκόνη ποντικών χωρίς ST2 υποδοχέα (Saglani et al, 2013).

Οι Shan et al έδειξαν σε πειραματικό μοντέλο άσθματος με ποντίκια, ότι η IL-33 έχει την ικανότητα να επάγει την αγγειογένεση, κύριο στοιχείο του remodeling των αεραγωγών, αυξάνοντας την τοπική έκφραση πολλαπλών αγγειογενετικών παραγόντων (Shan et al, 2016).

Μελέτες στις οποίες έγινε χρήση του anti-ST2 antibody (clone E310) (Kearly et al,2009), του anti-IL-33 antibody (Liu et al,2009) ή της διαλυτής ST2-Fc fusion protein (Oshikawa et al,2002) έχουν δείξει ότι η επεξεργασία των δειγμάτων με τα παραπάνω, αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό την φλεγμονή στους αεραγωγούς και την Th2 ανοσολογική απάντηση. Επίσης αυτά τα αντισώματα προκαλούν μείωση των επιπέδων της IgE στον ορό των ασθενών και στη συγκέντρωση των ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε ένα μοντέλο αλλεργικού άσθματος σε ποντίκια.

Στην μελέτη του Lian Dong, επιχειρείται διερεύνηση του ρόλου της IL-33 στο remodeling των αεραγωγών ασθματικών ασθενών. Σε ιστικά δείγματα από τους

αεραγωγούς ασθματικών ασθενών διαπιστώθηκε η αυξημένη έκφραση των IL-33 και ST2. Οι μελετητές κατέδειξαν σε δείγμα ινοβλαστών από ανθρώπινο πνεύμονα *in vitro*, ότι η IL-33 επάγει την παραγωγή α-SMA (alpha smooth muscle actin) και κολλαγόνου τύπου 1 μέσω της οδού ST2-ERK1/2-MSK1. Επίσης με χρήση πειραματικού μοντέλου ποντικών, η ουδετεροποίηση της IL-33 με χρήση της sST2 παρεμπόδισε το παραπάνω σηματοδοτικό μονοπάτι και το remodeling *in vivo* (Dong, 2016).

Οι Lee et al. μελέτησαν τον ρόλο των anti-IL-33 antibodies και sST2 στην παρεμπόδιση της φλεγμονής των αεραγωγών σε ένα πειραματικό μοντέλο άσθματος και επιβεβαίωσε ότι και οι δύο θεραπείες είναι αποτελεσματικές στην μείωση της φλεγμονής αποτελώντας πιθανούς θεραπευτικούς παράγοντες για το αλλεργικό βρογχικό άσθμα (Lee et al, 2014).

1.7 Ο ρόλος της ιντερλευκίνης-17 (IL-17) στο βρογχικό άσθμα.

Η οικογένεια των IL17 κυτταροκινών θεωρείται ένα ξεχωριστό σύστημα σηματοδότησης μέσω ειδικών υποδοχέων (Yao et al,1995). Η IL-17A πρωτοπεριγράφηκε το 1993 και έκτοτε ανακαλύφθηκαν άλλα 5 μέλη της ομάδας, οι IL-17B,IL-17C,IL-17D,IL-17E (γνωστή και ως IL-25) και η IL-17F (Moseley et al, 2003).

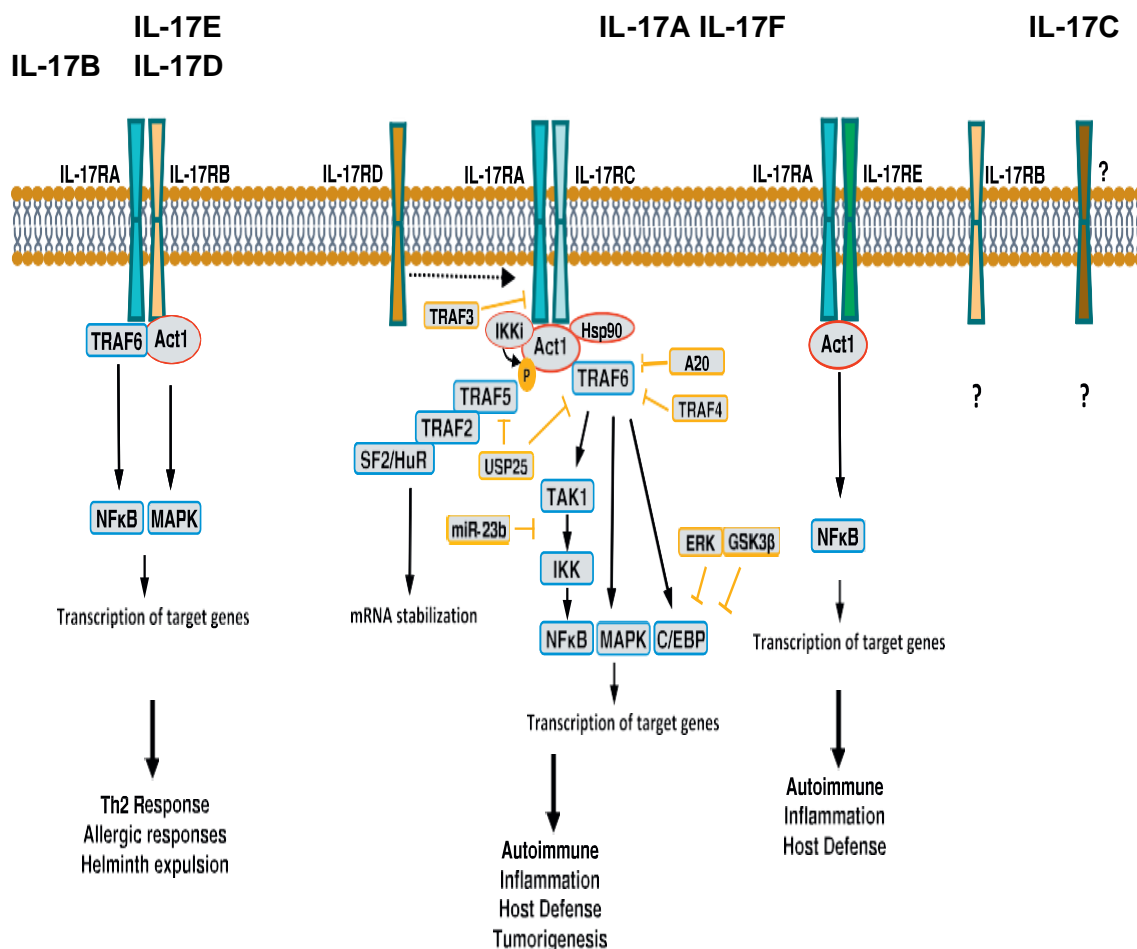
Δομικά δεν μοιάζει με καμία άλλη κυτταροκίνη και ο υποδοχέας της IL-17RA-RE δεν σχετίζεται με τους υποδοχείς των λοιπών κυτταροκινών. Ανάμεσα στα μέλη της οικογενείας, η IL-17F έχει τη μεγαλύτερη ομολογία στην διαδοχή των αμινοξέων (50%) με την IL-17A (Moseley et al, 2003).

Η IL-17 εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων CD4+ T κυττάρων, στα βασεόφιλα, στα μαστοκύτταρα (Kawaguchi et al, 2001). Επίσης παράγεται από τα Th17 κύτταρα (Betelli et al,2006), μια σειρά κυττάρων διακριτή από τα Th1 και Th2 κύτταρα καθώς και από πλήθος άλλων κυττάρων όπως τα CD4+ T κύτταρα μνήμης, τα CD8+ Τκύτταρα, τα γδΤ κύτταρα, τα NKT κύτταρα, Β κύτταρα, τα ILCs και τα LTI κύτταρα (Yang et al,2008; D. J. Cua and C. M. Tato 2010; Vazquez-Tello et al, 2012). Τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα περιγράφηκαν πρόσφατα ως μια επιπλέον πηγή της IL-17 με την επίδραση της IL-33 (Fujita et al, 2012).

1.7.1 Οι υποδοχείς και το μονοπάτι σηματοδότησης της IL-17

Ο υποδοχέας της IL-17 είναι ένα ετεροδιμερές σύμπλεγμα των υποδοχέων IL-17RA και IL-17RC (Toy et al, 2006). Και οι 2 αυτοί υποδοχείς είναι απαραίτητοι για τη βιολογική δράση της IL-17.

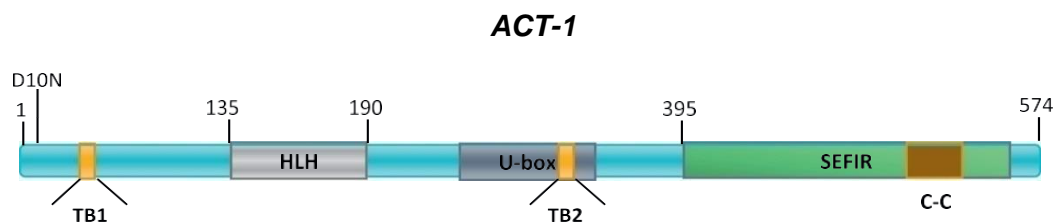
Η IL-17 ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα NF-κB και τις οδούς των MAPK (Gaffen SL, 2008). Οι Schwander et al έδειξαν ότι οTNF-α υποδοχέας 6 (TRAF6) είναι σημαντικός για την επαγόμενη από την IL-17 ενεργοποίηση του NF-κB και την έκφραση της IL-6 και του ICAM-1 (Schwander et al ,2000). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα από την IL-17 οδηγεί σε αλληλεπίδραση με την Act-1 μέσω των SEFIR και IL-17Rs περιοχών των IL-17R (Qian et al ,2007) (Εικόνα 19).



Εικόνα 18. Οι υποδοχείς των IL-17 κυτταροκινών και η σηματοδότηση τους (signaling)

Η οικογένεια αποτελείται από 6 μέλη, τις IL-17 A-F, ενώ οι υποδοχείς είναι 5, από IL-17RA έως και IL-17RE. Ο IL-17RA είναι ο κοινός υποδοχέας που σχηματίζει ετεροδιμερή συμπλέγματα με τις IL-17RB, IL-17RC, και IL-17RE. Όλοι οι IL-17 υποδοχείς χρησιμοποιούν την Act1 πρωτεΐνη ως το μόριο προσκόλλησης για την περαιτέρω σηματοδότηση. Οι IL-17A και IL-17F δρουν μέσω του IL-17RA-RC συμπλέγματος και επάγουν τη γονιδιακή μεταγραφή μέσω του TRAF6 και τη σταθεροποίηση του mRNA που δεν εξαρτάται από τον TRAF6 αλλά από τον IKK, φαινόμενα απαραίτητα για την άμυνα του ξενιστή αλλά και για την παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων και του καρκίνου. Οι TRAFs, όπως οι TRAF3 και TRAF4, δρουν ανασταλτικά στην οδό. Ο TRAF3 συνδέεται με τον IL-17R ώστε να αποτραπεί η στρατολόγηση των Act1 και TRAF6. Ο TRAF4 ανταγωνίζεται τον TRAF6 στη σύνδεση με την Act1. Τα ένζυμα USP25 και A20 δρουν ανασταλτικά. Ακολουθεί η ενεργοποίηση των οδών NF-κB, MAPK και C/EBP με ακόλουθη επαγωγή της μεταγραφής των γονιδίων στόχων.

(ChunfangGu a, Ling Wua,b, Xiaoxia Li, 2013)

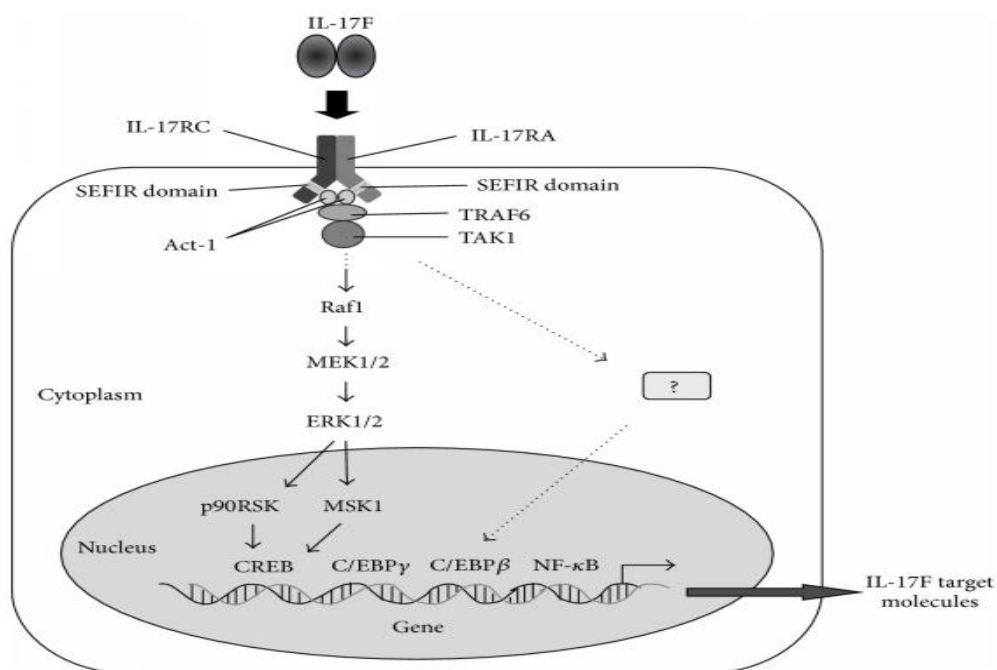


Εικόνα 19. Η δομή της Act1

Η Act1 διαθέτει 2 περιοχές σύνδεσης των TRAF (TB1 και TB2), όπου συνδέονται οι TRAF6 και TRAF4 μετά την επίδραση της IL-17. Η περιοχή SEFIR της Act1 είναι απαραίτητη για τη σύνδεσή της με τον IL-17 υποδοχέα μετά από διέγερση με την IL-17.

(ChunfangGu a, Ling Wua,b, Xiaoxia Li,2013)

Αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί τον TRAF6 με ακόλουθη ενεργοποίηση της TGF β κινάσης (TAK)1 (Rong et al,2007) και IL-1RAcP, με ενεργοποίηση του ERK1/2-MSK1 μονοπατιού.



Εικόνα 20. Τα μονοπάτια σηματοδότησης που επάγονται από την IL-17F

(Kyoko Ota et al,2014)

Το μονοπάτι Raf1-MEK1/2-ERK1/2 είναι η κύρια σηματοδοτική οδός για την επαγόμενη από την IL-17 παραγωγή χυμοκινών και κυτταροκινών στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβικών αγγείων. Στη συνέχεια της σηματοδοτικής οδού, εντός του πυρήνα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι MSK1, η CREB και η p90RSK-CREB. Επιπλέον η IL-17

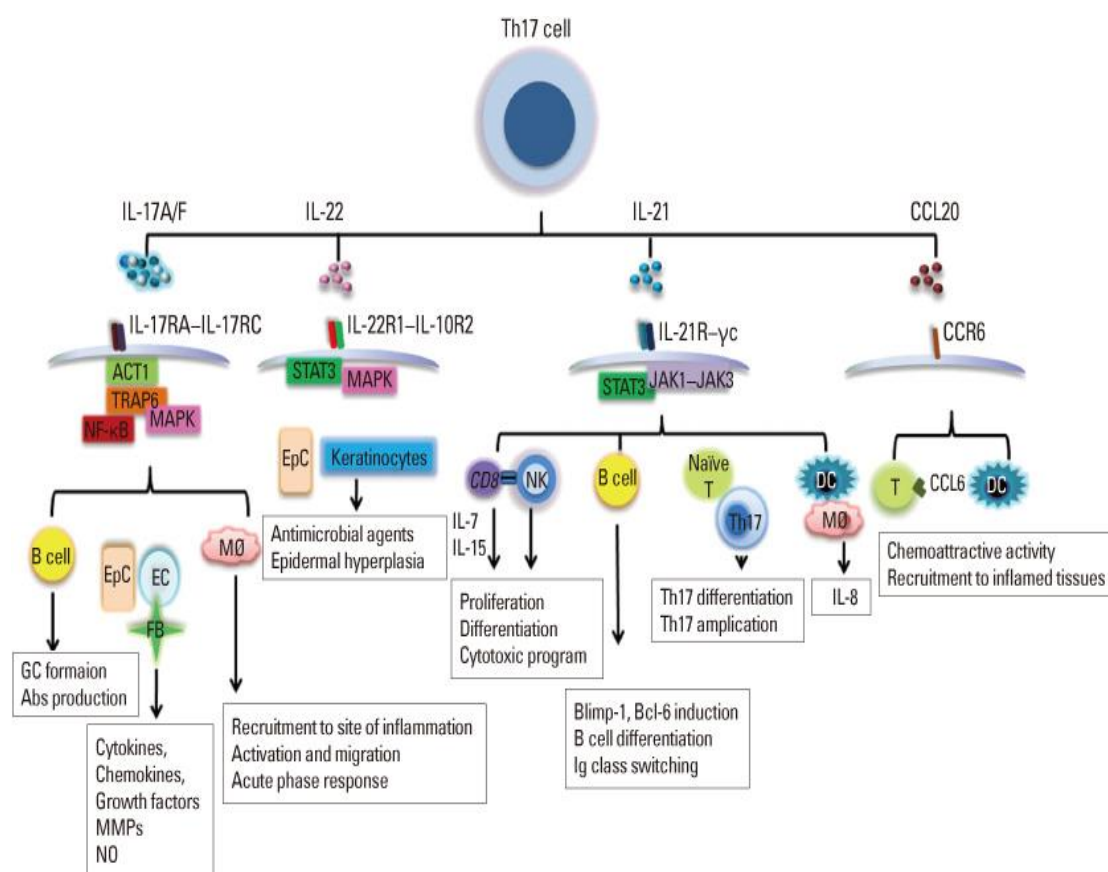
ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες όπως οι C/EBPβ, C/EBPγ και NF-Κβ. Αυτή η οδός ακολουθείται και στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα για την έκφραση της IL-17 ως ανταπόκριση στη δράση της IL-33 μέσω των υποδοχέων ST2 (Εικόνα 20).

Η IL-17 επάγει την έκκριση των IL-6, CXCL8(IL-8), G-CSF και της προσταγλανδίνης E2 από πλήθος κυττάρων διαφόρων ιστών, ανάμεσα σε αυτά και από τους πνευμονικούς ινοβλάστες και τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (Fossiez et al, 1996). Όταν οι ινοβλάστες καλλιεργούνται παρουσία της IL-17 διατηρούν τον επαγόμενο πολλαπλασιασμό των CD34 αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και την προτιμώμενη ωρίμανση τους σε ουδετερόφιλα, εύρημα που φανερώνει την επίδραση της IL-17 στη βιολογία των ουδετεροφίλων. Κύριοι γονιδιακοί στόχοι της δράσης της IL-17 είναι οι χυμοκίνες που προσελκύουν τα ουδετερόφιλα όπως οι CXCL1 (Gro-α), CXCL2(Gro-β), CXCL5, CXCL6 (GCP-2), CXCL8, και CCL2 (MCP-1) (Shen et al, 2008). Άρα η δράση κλειδί της IL-17 έχει σχέση με την φλεγμονώδη διεργασία όπου κυριαρχούν τα ουδετερόφιλα, με επαγωγή της γένεσής τους, της άθροισής τους και της ενεργοποίησής τους. Επιπλέον η IL-17 επάγει την έκφραση χυμοκινών που σχετίζονται άμεσα με τη δράση των ηωσινοφίλων όπως οι CCL5 (RANTES) και CCL11 (eotaxin) και άλλους διαμεσολαβητές όπως οι ICAM-1 και COX-2 (Kao et al, 2005; Rahman et al, 2006).

1.7.2 Th 17 κύτταρα

Τα Th17 κύτταρα (Εικόνα 21) είναι μια υποκατηγορία των CD4+ T βοηθητικών κυττάρων που δημιουργούνται όταν ένα T κύτταρο ενεργοποιείται παρουσία των TGF-β, IL-6, IL-1β και IL-23 με επακόλουθη ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT-3 και RORγt.

Τα Th17 κύτταρα έχουν απομονωθεί στον βρογχικό ιστό ασθενών με σοβαρό άσθμα κατά τη φάση της κρίσης (Pene et al, 2008). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό των Th17 κυττάρων είναι υψηλότερο στους αλλεργικούς ασθματικούς σε σχέση με τα υγιή άτομα και τείνει να αυξάνει με τη βαρύτητα της νόσου (Zhao et al, 2010).



Εικόνα 21. Κύριες δράσεις των Th17 κυτταροκινών

(Mi Ra Cho, 2013)

Η IL-17 επάγει την έκφραση του CCL20 στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (Nozato et al, 2011), που είναι ικανός να προσελκύει τα Th17 κύτταρα στην περιοχή της φλεγμονής των αεραγωγών, μέσω του CCR6 (Annunziato et al, 2007) που εκφράζεται κατεξοχήν στα Th17 κύτταρα. Έτσι θεωρείται ότι τα κύτταρα που παράγουν την IL-17F προάγουν την έκφραση του CCL20 στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια την προσέλκυση των Th17 κυττάρων μέσω του CCR6. Φαίνεται ότι ο άξονας IL-17F/CCL20 είναι σημαντικός στη φλεγμονώδη διεργασία του άσθματος.

1.7.3 Δράση της IL-17 στους κυριότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του άσθματος

1.7.3.1 Βρογχική υπεραπαντητικότητα και στένωση των αεραγωγών

Στην μελέτη των Agache et al επιχειρήθηκε μια προσπάθεια αξιολόγησης της προγνωστικής αξίας των αυξημένων επιπέδων της IL-17 στον ορό των ασθματικών ασθενών, και φάνηκε ότι τα επίπεδα της είναι αυξημένα στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα και ότι τιμή της άνω των 20pg/ml είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση σοβαρού άσθματος. Είναι ενδιαφέρον ότι βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-17 και στη στένωση των μικρών αεραγωγών (Agache et al, 2010). Οι ερευνητές θεωρούν ότι η IL-17 αυξάνεται σε μια υποομάδα ασθενών με σοβαρό άσθμα που διατηρούν καλύτερη αναπνευστική λειτουργία, και ότι ίσως χαρακτηρίζει μια ιδιαίτερη μορφή remodeling με αύξηση των λείων μυϊκών των βρόγχων και λιγότερη ίνωση.

Στην μελέτη των Bullens et al μελετήθηκε η παραγωγή της IL-17 στους αεραγωγούς των ασθματικών σε επίπεδο mRNA με προσδιορισμό της στα πτύελα και ανευρέθηκε αυξημένη στα άτομα με άσθμα σε σχέση με τα υγιή, ακόμα και σε αυτά που λάμβαναν αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-17 και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη δοκιμασία με ισταμίνη (Bullens et al, 2013).

Οι Barczyk et al διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της IL-17 στα προκλητά πτύελα ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθματικούς και χρόνιους βρογχιτιδικούς ασθενείς με έντονη βρογχική υπεραπαντητικότητα (Barczyk et al, 2003).

Οι Kaminska et al έδειξαν ότι στους ασθματικούς ασθενείς με ήπια και πιθανά αναστρέψιμη στένωση επικρατούν οι IL-9, IL-17 και RANTES ενώ στους ασθενείς με επίμονη βρογχοστένωση οι IL-12, IL-13 και INF γ (Kaminska et al,2009).

Η μελέτη των Doe et al βρήκε μια ασθενή συσχέτιση ανάμεσα στην υποβλεννογόνια έκφραση της IL-17 και στη συγκέντρωση της στα πτύελα με τον FEV1 (Doe et al, 2010).

1.7.3.2 IL-17 και IgE

Οι Milavanovic et al, σε δείγματα 3 ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, έδειξαν ότι η IL-17 αυξάνει την παραγωγή της IgE in vitro σε δείγμα μονοπύρηνων κυττάρων του

περιφερικού αίματος τους. Η δράση αυτή ήταν ειδική για την IgE αφού δεν υπήρχε καμία επίδραση στην παραγωγή των IgA, IgM, IgG. Όταν η IL-17 προστέθηκε σε B κύτταρα υγιών ατόμων διεγερμένων με anti-CD40/IL-4, αυτό οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των IgE πλασματοκυττάρων, επισημαίνοντας ότι η επαγόμενη από την IL-17 παραγωγή της IgE, είναι φαινόμενο που συμβαίνει τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ατοπικά άτομα (Milavanovic et al, 2010).

1.7.3.3 Ηωσινοφιλία

Η IL-17 επιδεικνύει δράση ευόδωσης της έκφρασης της ηωσινοφιλικής χημειοτακτικής πρωτεΐνης CCL11 στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, τόσο σε ότι αφορά την έκφραση του mRNA της όσο και στην απελευθέρωση της πρωτεΐνης (Saleh et al, 2009). Οι Bullens et al, στη μελέτη τους που περιλάμβανε ασθματικούς ασθενείς με και χωρίς αγωγή κορτικοστεροειδών, έδειξαν ότι τα επίπεδα στα πτύελα του IL-17 mRNA σχετίζονται θετικά με τα αντίστοιχα επίπεδα του IL-5 mRNA. Δεν βρέθηκε όμως σχέση ανάμεσα στην IL-17 και του αριθμού των ηωσινοφίλων (Bullens et al, 2013).

Οι Agache et al έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα και υψηλά επίπεδα ορού της IL-17 (>20pm/ml) είχαν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα σε σχέση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα και χαμηλότερα επίπεδα IL-17(<20pm/ml) (Agache et al, 2010).

Η μελέτη των Doe et al, σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό άσθμα, απέτυχε να δείξει σχέση ανάμεσα στον αριθμό των ηωσινοφίλων των πτυέλων ή στα ηωσινόφιλα του βρογχικού βλεννογόνου και το αριθμό των κυττάρων που παράγουν IL-17 (Doe et al, 2010).

Όλα τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν στο ότι η IL-17 επάγει τις κυτταροκίνες που σχετίζονται με τα ηωσινόφιλα in vitro και στο ότι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα που έχουν υψηλά επίπεδα IL-17 έχουν περισσότερα ηωσινόφιλα σε σχέση με αυτούς που έχουν χαμηλότερα επίπεδα IL-17.

1.7.3.4 Remodeling αεραγωγών

Η IL-17 θεωρείται ότι μπορεί να συντελεί στην αναδιαμόρφωση των ασθματικών αεραγωγών μέσω της απελευθέρωσης των κυτταροκινών IL-6, IL-8, IL-11, του GM-CSF και του VEGF από τα κύτταρα των αεραγωγών (Linden A, 2006; Laan et al, 2003).

1.7.3.5 Υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων και πάχυνση των λείων μυϊκών ινών

Οι Kaminska et al διαπίστωσαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πάχυνση των λείων μυών σε δείγματα βιοψίας ασθματικών ασθενών με τα επίπεδα των IL-5, IL-12, IFN- γ και IL-13 στα πτύελα τους αλλά όχι και με την IL-17 (Kaminska et al, 2009).

Οι Inoue et al έδειξαν ότι η προσθήκη IL-17 in vitro επάγει την υπερπλασία των ανθρωπίνων επιθηλιακών τραχειακών κυττάρων και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο χαρακτήρα, υποδηλώνοντας ρόλο στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (Inoue et al, 2006).

Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών τόσο ασθματικών όσο και υγιών ατόμων, με την επίδραση των IL-17A και IL-17F, πολλαπλασιάζονται με τρόπο εξαρτώμενο από το ERK1/2 μονοπάτι και μεταναστεύουν με τρόπο εξαρτώμενο από το p38 μονοπάτι (Chang et al, 2011; Chang et al, 2012).

Η IL-17A αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της α ακτίνης των λείων μυϊκών ινών στα ινοκύτταρα, αλλά δεν αυξάνει την έκφραση του κολλαγόνου (Bellini et al, 2012).

Ο σπασμός των λείων μυϊκών ινών αυξάνει τις αντιστάσεις των πνευμόνων και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η ανασυνδυασμένη IL-17A, και όχι οι IL-17F και IL-22, αυξάνει τη σύσπασση των λείων μυϊκών ινών (Kudo et al, 2012). Σε αυτή τη μελέτη, ποντίκια χωρίς την ανβ8 integrin στα δενδριτικά κύτταρα δεν παρήγαγαν Th17 κύτταρα και ήταν προστατευμένα έναντι της προκλητής από αλλεργιογόνο βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Οι λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών από ποντίκια χωρίς ανβ8 integrin παρουσίαζαν μειωμένη συσπαστικότητα που αποκαθίστατο με την εξωγενή χορήγηση IL-17A.

Η IL-17 επάγει την παραγωγή προινωτικών κυτταροκινών όπως οι IL-11 και ο IGF-1 στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Η IL-11 επάγει την υποεπιθηλιακή ίνωση, τη

συσσώρευση των ινοβλαστών, μυοινοβλαστών και μυοκυττάρων καθώς και την εναπόθεση του κολλαγόνου τύπου I και II (Tang et al,1996).

Ο IGF-I επάγει τη σύνθεση κολλαγόνου και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και είναι πιθανός μιτογόνος παράγοντας των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών κυττάρων (Noveral et al,1994).

Σε μια άλλη μελέτη η IL-17 φαίνεται να ευνοεί την έκφραση του TGF-β, που είναι μια προινωτική κυτταροκίνη και οδηγεί στην ίνωση στα φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα (Starnes et al,2001).

1.7.3.6 Παραγωγή βλέννας

Οι Chen et al έδειξαν ότι οι IL-6 και IL-17 αυξάνουν την έκφραση των (MUC)5AC και (MUC)5B γονιδίων και την παραγωγή των αντίστοιχων πρωτεϊνών στα ανθρώπινα τραχειοβρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (Chen et al,2003).

Ομοίως οι Inoue et al έδειξαν αυξημένη ενδοκυττάρια παραγωγή και απελευθέρωση της (MUC)5AC πρωτεΐνης μετά από διέγερση των τραχειακών επιθηλιακών κυττάρων με IL-17 (Inoue et al,2006).

Ανάλογη δράση αύξησης της έκφρασης του MUC5AC mRNA και της αντίστοιχης πρωτεΐνης επάγει και στα φυσιολογικά βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (Fujisawa et al, 2009).

Η IL-17A προκάλεσε σε πειραματικά μοντέλα ποντικών μεταπλασία των βλεννοπαραγωγών κυττάρων στο επιθήλιο των αεραγωγών τους .

1.7.4 IL-17 και άσθμα - Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους

Η IL-17 υπερεκφράζεται στον πνευμονικό ιστό, στο BAL, στα πτύελα και στο περιφερικό αίμα ασθενών με αλλεργικό βρογχικό άσθμα.

Τα αυξημένα επίπεδα του IL-17 mRNA στα πτύελα ασθματικών ασθενών σχετίζονται με τον αριθμό των ουδετεροφίλων (Bullens et al,2006).

Η IL-17 φαίνεται να συντελεί στη συσσώρευση των ουδετεροφίλων στο άσθμα, αν ληφθεί υπόψη και η βιολογική δράσης της στην ουδετεροφιλική φλεγμονή (Sun et al, 2005).

Ο αριθμός των ουδετεροφίλων στους αεραγωγούς αυξάνεται σε περιπτώσεις σοβαρού άσθματος (Jatakanon et al, 1999), με αποτέλεσμα η IL-17 να θεωρείται ότι παίζει ρόλο στο ουδετεροφιλικό άσθμα, ορίζοντας και την βαρύτητά του.

Το ποσοστό των Th17 κυττάρων και της IL-17 στους αεραγωγούς και στο πλάσμα ασθματικών ασθενών αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (Zhao et al, 2009; Barczyk et al, 2003).

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα του IL-17mRNA σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα του IL-5 mRNA στα πτύελα ασθματικών ασθενών (Saleh et al, 2009). Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρξει σχέση ανάμεσα στην IL-17 και την Th2 ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα. Τόσο στον ορό όσο και στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθματικών ατόμων, η αύξηση των επιπέδων της IL-17, ακολουθείται από αύξηση των επιπέδων της IL-23 που είναι βασικός ρυθμιστής της IL-17. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αυξημένη έκφραση και του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t (Inoue et al, 2006). Η αυξημένη έκφραση των IL-23 και ROR γ t συντελεί στην αυξημένη έκφραση της IL-17 στους ασθενείς με άσθμα.

Οι Kun Jiang et al, στη μελέτη που πραγματοποίησαν σε 56 παιδιά με άσθμα, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των ουδετεροφίλων, των ηωσινοφίλων και των επιθηλιακών κυττάρων στο BALF ήταν σημαντικά υψηλότερο στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή ($p < 0.05$). Οι δύο ασθματικές κατηγορίες είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-17 και TGF- β 1, τόσο στον ορό όσο και στο BALF σε σχέση με τα υγιή ($p < 0.05$), και αυτά με μέτριο-επίμονο άσθμα είχαν υψηλότερες τιμές από αυτά με ήπιο άσθμα ($p < 0.05$). Τα επίπεδα ορού των IL-17 και TGF- β 1 σχετίζονταν θετικά με τα αντίστοιχα στο BALF ($r = 0.935$ και 0.943 , $p < 0.05$). Στα παιδιά με άσθμα τα επίπεδα ορού της IL-17 σχετίζονταν θετικά με τον αριθμό των ουδετεροφίλων, των ηωσινοφίλων και των επιθηλιακών κυττάρων στο BALF ($r = 0.802$, 0.799 και 0.674 , $p < 0.05$), καθώς και με τον TGF- β 1 στον ορό ($r = 0.878$, $p < 0.05$) (Kun Jiang et al, 2013).

Οι Chien et al διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα ορού της IL-17 και το FeNO ήταν αυξημένα στα παιδιά με επίμονο σοβαρό άσθμα σε σχέση με τα παιδιά που είχαν διαλείπον άσθμα και τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.05$). Το ποσοστό των CD4+ IL-17A κυττάρων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με μέτριο-σοβαρό άσθμα σε σχέση με

αυτούς που είχαν ήπιο άσθμα ($p < 0.01$) (Chien et al, 2013). Η IL-17 ορού σχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα του eNO, του οποίου οι υψηλές τιμές σχετίζονται με το σοβαρό άσθμα και με ενδεχόμενη αντίσταση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Aytekin and Dweik, 2012).

Οι Jahromi et al προσδιόρισαν τα επίπεδα ορού των IL-10, IL-33 και IL-17 σε 44 ασθματικούς ασθενείς και 44 μάρτυρες. Η IL-10 βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη ενώ οι IL-33 και IL-17 σημαντικά αυξημένες στον ορό των ασθματικών ασθενών σε σχέση με τα υγιή άτομα ($p < 0.001$). Φάνηκε ότι τα επίπεδα ορού της IL-17 σχετίζονται αρνητικά την FVC και την FEV1 και θετικά με τον αριθμό των αλλεργιογόνων που είναι ευαισθητοποιημένος ο ασθενής και με την απαντητικότητα του FEV1 στη βρογχοδιαστολή (Jahromi et al, 2014).

Η μελέτη των Nygaard et al πραγματοποιήθηκε σε 58 ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 18 με 70 ετών με ανεπαρκή έλεγχο του άσθματός τους και διαπιστώθηκε ότι οι παράγοντες που προσδιορίστηκαν και σχετίζονται με χαμηλότερη βαθμολογία στο Asthma Control Test ανήκουν στην Th1 οδό (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2) και στην Th17 οδό (IL-17, IL-12p40), επιβεβαιώνοντας το ρόλο τους στο σοβαρό άσθμα με δύσκολη ανταπόκριση στη θεραπεία (Nygaard et al, 2014).

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα η μελέτη των Choy et al στους ιστούς 51 ασθματικών ασθενών που επέτρεψε τον καθορισμό 3 κυρίως φαινοτύπων: Th2 high, Th17 high και Th2/17 low. Προσδιορίζοντας το εκπνεόμενο NO, τα ηωσινόφιλα στα πτύελα, στο αίμα, στα δείγματα ιστού από τη βασική μεμβράνη καθώς και την περιουστίνη ορού, φάνηκε ότι τόσο στο Th2 όσο και στο Th17 high άσθμα υπήρχε ηωσινοφιλική φλεγμονή. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στους δείκτες ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο περιφερικό αίμα και στους πνεύμονες με τον μοριακό φαινότυπο της Th2 και Th17 φλεγμονής. Στο πειραματικό τους μοντέλο στα ποντίκια φάνηκε ότι η έντονη διέγερση της Th2 οδού ακολουθείται και από αύξηση της IL-17. Όμως οι επακόλουθες συνέπειες αυτής της αύξησης είναι αμβληχρές, χωρίς μεταβολή των ουδετεροφίλων των αεραγωγών. Το μπλοκάρισμα όμως των IL-13 και IL-4/13 οδήγησε σε αυξημένη έκφραση της IL-17 και των επαγόμενων από αυτή κυτταροκινών – χυμοκινών και σε ουδετεροφιλία των πνευμόνων. Αυτό επιβεβαιώνει ότι οι Th2 κυτταροκίνες είναι ισχυροί αναστολείς της φλεγμονής που επάγεται από την IL-17. Έτσι είναι πιθανό η θεραπευτική στοχοποίηση της Th2 οδού να οδηγεί σε επικράτηση της κορτικοανθεκτικής ουδετεροφιλικής φλεγμονής των πνευμόνων που ελέγχεται από την IL-17. Τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ότι η ταυτόχρονη θεραπευτική παρέμβαση στις IL-13 και IL-17 στους ασθενείς που

εκφράζουν είτε Th2 είτε Th17 φλεγμονή στο άσθμα θα είναι πιο αποτελεσματική από τη μεμονωμένη θεραπεία έναντι των παραπάνω παραγόντων (Choy et al,2015).

1.7.4.1 Σχέση IL-17 με το ουδετεροφιλικό άσθμα

Οι Douwes et al στη μελέτη τους επισήμαναν ότι το μη ηωσινοφιλικό άσθμα αφορά το 51% των ασθματικών ασθενών και εκτός από το σοβαρό άσθμα απαντάται και στις περιπτώσεις του ήπιου και μέτριου άσθματος (Douwes et al,2002).

Σε ένα πειραματικό μοντέλο με ποντίκια φάνηκε ότι η υπερέκφραση της IL-17F στους αεραγωγούς οδηγεί σε αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων στο BAL (Hurst et al, 2002).

Ομοίως σε μια άλλη μελέτη, η υπερέκφραση της IL-17 με ενδοτραχειακή μεταφορά του γονιδίου της IL-17 οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων (Oda et al, 2005).

Ποντίκια χωρίς IL-17F έδειξαν ότι η παρουσία της είναι πιο ζωτικής σημασίας από την IL-17A στην ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών από τον *Aspergillus oryzae* (Yang et al, 2008).

Τα CD4+ T κύτταρα ρυθμίζουν την ουδετεροφιλία στους αεραγωγούς αφού η αναστολή τους με CD4 abs ή IL-2 abs παρεμποδίζει την επαγόμενη από το αλλεργιογόνο επιστράτευση των ηωσινοφίλων και των ουδετεροφίλων. Η IL-17 πιθανολογείται ότι μετέχει σε αυτό τον μηχανισμό (Gavett et al,1994).

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η IL-17 επάγει και τις C-X-C χυμοκίνες που είναι χημειοτακτικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων (Kawaguchi et al,2001; Kawaguchi et al,2003). Αντιθέτως, οι C-C χυμοκίνες, όπως η ηωταξίνη και RANTES, που προσελκύουν τα ηωσινόφιλα, δεν παράγονται από την IL-17F, υποδηλώνοντας εκλεκτική δράση της IL-17F στη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων.

Η μελέτη των Fogli et al έδειξαν, σε ένα πειραματικό μοντέλο ποντικών, ότι η υπερδραστηριότητα της STAT3 που εκφράζεται στα T λεμφοκύτταρα οδηγεί σε αυξημένο αριθμό Th17 κυττάρων με επακόλουθη αύξηση της IL-17 και έντονη ουδετεροφιλία στους πνεύμονες, με αυξημένη παραγωγή βλέννης και αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις (Fogli et al, 2013). Η Th17 φλεγμονώδης διεργασία

λαμβάνει χώρα ακόμα και παρουσία αυξημένων επιπέδων λειτουργικών Tregs στους πνεύμονες.

Οι Agache et al βρήκαν αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της IL-17 στον ορό ασθενών με σοβαρό άσθμα με τα επίπεδα των ουδετεροφίλων στο αίμα τους. Η μείωση των ουδετεροφίλων στο αίμα μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη συσσώρευσή τους στους αεραγωγούς (Agache et al,2010).

Ομοίως οι Molet et al σε ασθματικούς ασθενείς διαπίστωσαν αυξημένο αριθμό κυττάρων IL-17 στο BAL και στα πτύελα χωρίς αντίστοιχη αύξηση των ουδετεροφίλων (Molet et al,2001).

Οι Bullens et al σημειώνουν ότι τα επίπεδα του IL-17 mRNA σχετίζονται με το ποσοστό των ουδετεροφίλων στα πτύελα σε ότι αφορά το σύνολο των ασθματικών, πράγμα όπως που δεν ισχύει και τους ασθματικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτικοστεροειδή (Bullens et al, 2006).

Οι Sun et al έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-17 στα πτύελα ασθενών με σοβαρό άσθμα συνοδεύονται από αντίστοιχη αύξηση των ουδετεροφίλων στα πτύελα τους σε σχέση με τους υγιείς (Sun et al, 2005).

1.7.5 Η πλαστικότητα των T κυττάρων

Σε αντίθεση με το αρχικό στεγανό μοντέλο που είχε προταθεί για τον προγραμματισμό των T κυττάρων, φαίνεται ότι τα T κύτταρα δεν είναι προσκολλημένα σε μια συγκεκριμένη κατηγορία μετά από την επίδραση ενός αντιγόνου, αλλά επιδεικνύουν μια πλαστικότητα, μια ευελιξία. Και αυτή η μεταβολή καθορίζεται κάθε φορά από το μικροπεριβάλλον που επικρατεί.

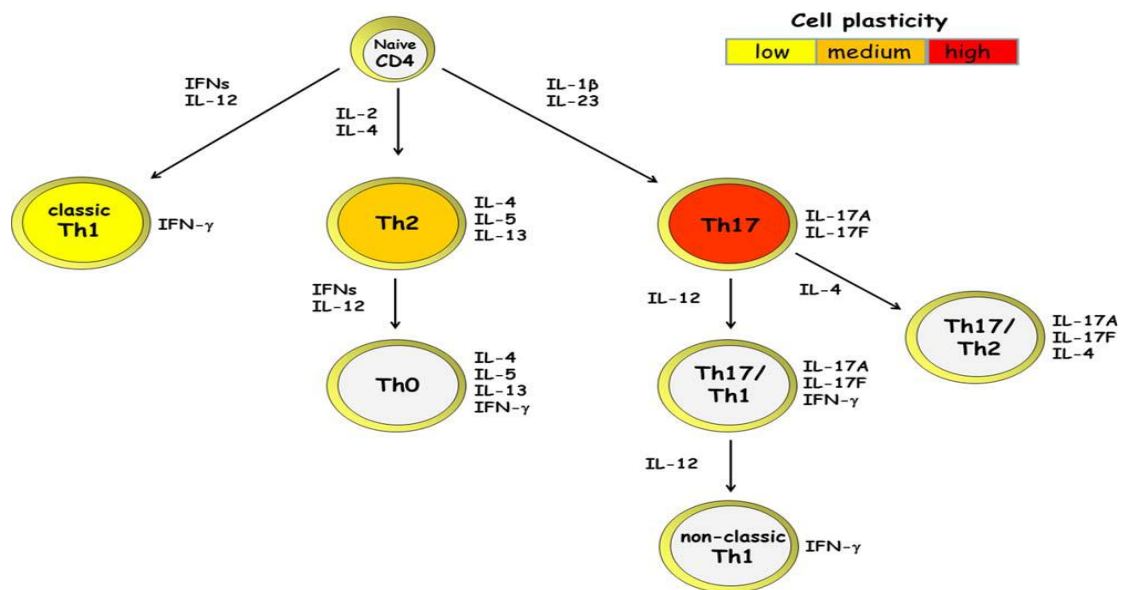
Ο φαινότυπος των T κυττάρων μετά από την έκθεση σε ένα αλλεργιογόνο επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων όπως η αλλεργική έκθεση/ατοπία, το γενετικό υπόστρωμα, η ηλικία, οι λοιμώξεις, η ρύπανση ή η διατροφή. Και αυτός ο φαινότυπος δεν είναι σταθερός αλλά μεταβάλλεται ανάλογα με τις συνθήκες. (Εικόνα 22)

Η περιγραφή για πρώτη φορά μιας υποκατηγορίας Th2-τύπου κυττάρων μνήμης/ενισχυτικά που εκφράζουν τόσο τον Th2 μεταγραφικό παράγοντα GATA-3 και τον Th17 μεταγραφικό παράγοντα RORγt και παράγουν τόσο Th2 όσο και Th17

κυτταροκίνες, κυρίως τις IL-17A και IL-4, δείχνει την πλαστικότητα των αλλεργικών ανοσοποιητικών αντιδράσεων.

Σε σχέση με τα κλασσικά Th2 και Th17 κύτταρα, αυτός ο πληθυσμός κυττάρων προάγει την ενεργοποίηση ενός πιο ποικιλόμορφου, φλεγμονώδους διηθήματος στους πνεύμονες που απαρτίζεται τόσο από ηωσινόφιλα όσο και από ουδετερόφιλα.

Εκτενής ανάλυση της έκφρασης των μεταγραφικών παραγόντων στα κυκλοφορούντα CD4 βοηθητικά κύτταρα, έδειξε ότι τόσο τα υγιή άτομα όσο και αυτά με ήπιο-μέτριο άσθμα, έχουν Th κύτταρα που εκφράζουν τόσο ένα, όσο και πολλαπλούς μεταγραφικούς παράγοντες. Αυτό υποδηλώνει ότι ενώ ένα T κύτταρο εκφράζει ένα μεταγραφικό παράγοντα κατά τη φάση ύφεσης και σταθεροποίησης της νόσου, κατά την αλλεργική ευαισθητοποίηση ή κατά τις εξάρσεις της νόσου, μπορεί να εκφράζει πολλαπλούς μεταγραφικούς παράγοντες. Δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτό αντικατοπτρίζει την μετάβαση από τον ένα υποτύπο άσθματος στον άλλο ή αν είναι η σταθερή ταυτόχρονη έκφραση διαφορετικών υποτύπων που συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο.



Εικόνα 22 Προέλευση και πλαστικότητα των υποκατηγοριών των T βοηθητικών κυττάρων. (Cosmi et al, 2014)

1.8 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Ο όρος «παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον τρόπο διατροφής των αγροτικών κοινωνιών τις δεκαετίες 1950-1960, ιδιαίτερα στη Νότια Ιταλία και στην Ελλάδα (κυρίως στην Κρήτη), πριν τη μαζική μετανάστευση του πληθυσμού στα αστικά κέντρα, τον αυξανόμενο πλούτο και τις τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα των τροφίμων (Εικόνα 23).

Ένας ποιητικός, αλλά χρήσιμος καθορισμός του όρου μεσογειακός ,αναφέρεται από τον Γάλλο ποιητή Georges Duhamel, ο οποίος λέει ότι: «Ο μεσογειακός τελειώνει εκεί που δεν φυτρώνουν πια ελαιόδεντρα». Αυτή η αρχή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστούν και τα βορειότερα σύνορα της μεσογειακής κουζίνας (Εικόνες 24).



Εικόνα 23. Πολιτικός χάρτης της Μεσογείου με τις χώρες που την περιβάλλουν



Εικόνα 24. Η κατανομή των ελαιόδεντρων στη λεκάνη της Μεσογείου, - ο καλύτερος δείκτης των χωρών της Μεσογείου και των συνόρων της μεσογειακής διατροφής (Oteros, 2014)

Ο ορισμός της μεσογειακής διατροφής όπως διατυπώθηκε το 2004 από την ερευνητική ομάδα του MedDiet 2004 International Conference (Trichopoulos et al, 2004), περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους
- Καθημερινή κατανάλωση λαχανικών
- Καθημερινή κατανάλωση φρούτων
- Καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών
- Κατανάλωση δις εβδομαδιαίως οσπρίων
- Καρπούς και ελιές ως σνακς (καταναλώνονται κυρίως πριν το γεύμα)
- Κατανάλωση δις εβδομαδιαίως ψαριού
- Καθημερινή κατανάλωση τυριού ή γιαουρτιού
- Μηνιαία ή εβδομαδιαία κατανάλωση κρέατος και παραγώγων του
- Καθημερινή μέτρια κατανάλωση κρασιού, αν το επιτρέπει η θρησκεία

Ο όρος **μεσογειακή διατροφή** δεν αφορά μόνο ένα καθορισμένο διατροφικό μοντέλο αλλά αντικατοπτρίζει ένα συγκεκριμένο τρόπο ζωής, τόσο σε κοινωνικό όσο και διατροφικό επίπεδο.

Είναι το κληροδότημα στην ανθρωπότητα του αποτελέσματος χιλιετιών αλληλεπίδρασης ανθρώπων, πολιτισμών και τρόπων μαγειρικής από το σύνολο των χωρών που περιβάλλουν τη Μεσόγειο Θάλασσα.

Συμπεριλαμβάνει την τοπική αγροτική παραγωγή με τα προϊόντα της, τις συνταγές και την παραδοσιακή κουζίνα κάθε χώρας που βρίσκεται στην Μεσόγειο, σε συνδυασμό με την τακτική, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα.

Ο παραδοσιακός τρόπος μεσογειακής διατροφής χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη τροφών φυτικής προέλευσης όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, το ψωμί και τα δημητριακά(κυρίως ολικής αλέσεως), τα καρύδια, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια. Αυτά καταναλώνονται στην εποχή τους και φρέσκα, με μικρή ή καθόλου επεξεργασία, γεγονός που ευοδώνει την πλήρη πρόσληψη και αξιοποίηση των μικροσυστατικών και των αντιοξειδωτικών παραγόντων που εμπεριέχουν.

Το ελαιόλαδο, μέχρι και σήμερα, αποτελεί την κορωνίδα της μεσογειακής διατροφής και είναι η κύρια πηγή λίπους. Αποτελεί το μόνο κοινό στοιχείο στη διατροφή όλων των μεσογειακών χωρών και των πληθυσμών τους, ανεξαρτήτως εθνικών, πολιτισμικών, θρησκευτικών διαφορών.

Τα γαλακτοκομικά καταναλώνονται σε μέτριες ποσότητες, κυρίως τυρί και γιαούρτι.

Η κατανάλωση κρέατος είναι σποραδική, μόνο λίγες φορές τον μήνα, με μεγαλύτερη κατανάλωση αρνιού, πουλερικών, κουνελιών και ψαριού.

Τα αυγά περιλαμβάνονται στη διατροφή λίγες φορές την εβδομάδα.

Η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες και λιπαρά είναι περιορισμένη τόσο σε ποσότητα όσο και σε συχνότητα.

Θεωρείται δεδομένη η επαρκής πρόσληψη ύδατος και στους ενήλικες η ημερήσια κατανάλωση μικρής ποσότητας οίνου που συνοδεύει κυρίως τα γεύματα.

Άλλα τυπικά χαρακτηριστικά του μεσογειακού τρόπου διατροφής είναι η κατανάλωση των τροφών κατά την εποχή που ευδοκιμούν καθώς και η μεγάλη ποικιλία τους αφού υπάρχει διαφοροποίηση ανάλογα με το τοπικό επίπεδο που παράγονται, με πληθώρα τοπικών παραδοσιακών προϊόντων.

Στο μεσογειακό τρόπο διαβίωσης ξεχωρίζουν, εκτός από τον συγκεκριμένο τρόπο διατροφής και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της καθημερινότητας όπως η φυσική δραστηριότητα, ο κοινωνικός τρόπος διαβίωσης και διασκέδασης, η ίδια ενασχόληση του ατόμου με την προετοιμασία του φαγητού και η επαρκής ξεκούραση.

Η σημασία αυτού του διατροφικού μοντέλου έγκειται ότι η δίαιτα είναι ισορροπημένη και με μεγάλη ποικιλία και παρέχει τα απαραίτητα συστατικά στη σωστή αναλογία. Έχει μικρή αναλογία κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και υψηλή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, φυτικών ινών, σύμπλοκων υδατανθράκων και αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Η κατανάλωση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων επικρατεί (MUFA) και η αναλογία μονοακόρεστων / κεκορεσμένων λιπαρών οξέων είναι υψηλότερη σε σχέση με τα υπόλοιπα διατροφικά μοντέλα. Η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών, το χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο, το πλήθος των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών παραγόντων που καταναλώνονται, είναι παράγοντες που δρουν συνεργιστικά στην προστασία του οργανισμού.

Έτσι πλήθος μελετών καταδεικνύουν τη σχέση του μεσογειακού τρόπου διατροφής με τη μακροβιότητα και τη μειωμένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (Trichopoulou et al, 2003), με τη μικρότερη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου (Trichopoulou et al, 2000; Sofi et al, 2010), του Διαβήτη τύπου 2 (Koloverou et al, 2014), συγκεκριμένων μορφών καρκίνου (Trichopoulou et al, 2000) και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων

(Sofi et al, 2010). Η μεσογειακή διατροφή θεωρείται σε παγκόσμιο επίπεδο ως ένα από τα καλύτερα διατροφικά μοντέλα, που εξασφαλίζουν μακροβιότητα, προστατεύοντας την υγεία των ατόμων που διατρέφονται με βάση τις αρχές της. Πρόκειται για έναν τρόπο ζωής που πλήθος ερευνών μας παροτρύνουν να υιοθετήσουμε προς όφελος της υγείας μας.

Παρόλα αυτά, τα τελευταία 40 χρόνια, οι κάτοικοι των μεσογειακών χωρών, ιδιαίτερα στις μικρές ηλικίες, έχουν αρχίσει να μεταβάλλουν τον παραδοσιακό τρόπο διατροφής τους.

Σε αυτό έχει συντελέσει η επικράτηση της δυτικής οικονομίας, ο αστικοποιημένος τρόπος ζωής με ραγδαία εισβολή της τεχνολογίας στον χώρο των τροφίμων και γενικότερα στην καθημερινή διαβίωση των ατόμων, η παγκοσμιοποίηση της τροφικής παραγωγής και κατανάλωσης, σε συνδυασμό με την ομογενοποίηση του τρόπου διατροφής των ανθρώπων στην σύγχρονη εποχή. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η λιγότερη ενασχόληση με την προετοιμασία και παρασκευή του γεύματος με αποτέλεσμα την κατανάλωση έτοιμων γευμάτων και επεξεργασμένων τροφίμων, η αυξημένη κατανάλωση κρέατος και παραγώγων του, η αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένων υδατανθράκων, κεκορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης, η εισαγωγή τροφών χαμηλής διατροφικής αξίας (όπως τα αναψυκτικά, τα γλυκά, τα σνακς, τα προϊόντα φούρνου) και η αλλαγή του τρόπου επεξεργασίας των τροφών με αποτέλεσμα ένα πιο ανθυγιεινό τρόπο διατροφής.

1.8.1 Η Σύγχρονη Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής: Ένας σύγχρονος τρόπος ζωής

Ταυτόχρονα έγινε εμφανές στην επιστημονική κοινότητα, ότι το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής με τις συστάσεις της, θα πρέπει να αναπροσαρμοστεί ώστε να συμβαδίσει με τον νέο τρόπο διαβίωσης και τις διαιτητικές, κοινωνικοοικονομικές, περιβαντολογικές και ιατρικές προκλήσεις της εποχής.

Τα κύρια ζητήματα που έπρεπε να ληφθούν υπόψη ήταν

- i. η ανάγκη για κατανάλωση φρέσκων, χωρίς ιδιαίτερη επεξεργασία, τοπικών και εποχικών προϊόντων
- ii. η εξασφάλιση ισορροπίας ανάμεσα στην προσλαμβανόμενη ενέργεια και στην απαραίτητη ποικιλία θρεπτικών συστατικών, δεδομένης της ολοένα μειούμενης σωματικής άσκησης των ατόμων και της αυξανόμενης

παχυσαρκίας

- iii. η σημασία της επαρκούς διαθεσιμότητας, της προσβασιμότητας και του κόστους των προτεινόμενων τροφών
- iv. η κατανόηση ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ένα πεδίο έντονης δημιουργικότητας και διαπολιτισμικού διαλόγου, μια κοινή κληρονομιά των μεσογειακών λαών (Reguant-Aleix et al,2009).

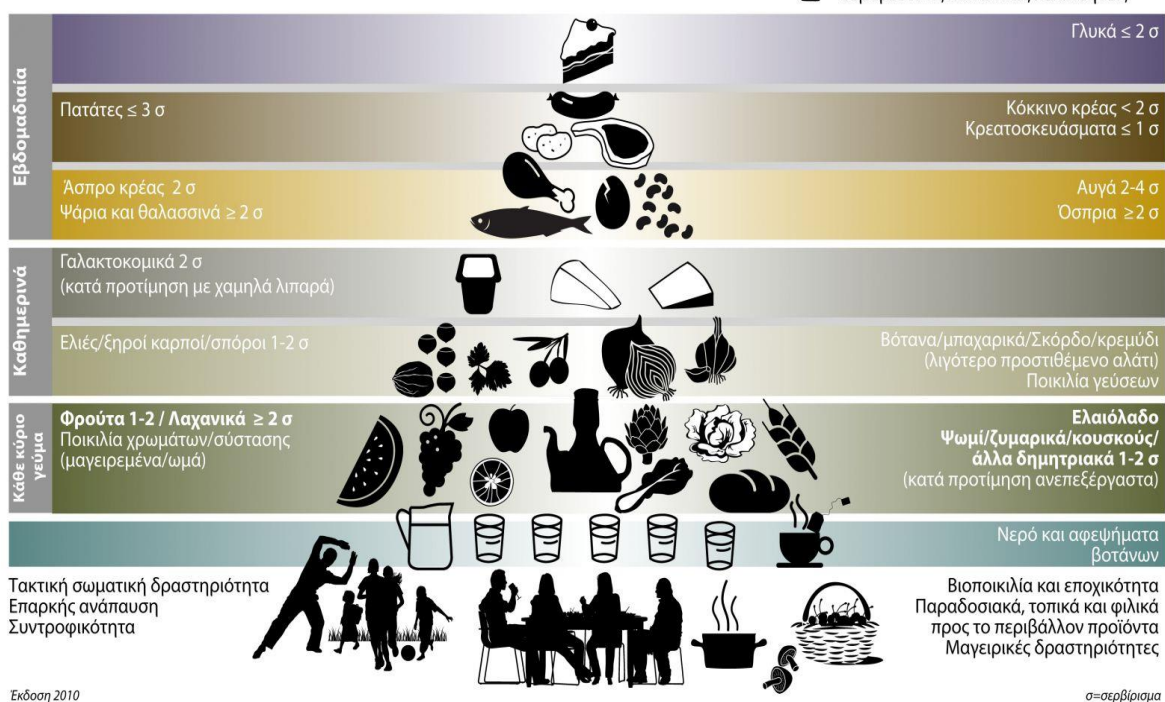
Ως αποτέλεσμα του διεπιστημονικού διαλόγου, οι επιστήμονες δημιούργησαν μια νέα πυραμίδα μεσογειακής διατροφής ως ένα κοινό επικοινωνιακό εργαλείο ανάμεσα στο κοινό και τους επαγγελματίες υγείας, ευελπιστώντας ότι θα συντελέσει στην καλύτερη συμμόρφωση με αυτόν τον τρόπο διατροφής και τρόπο ζωής τόσο στις Μεσογειακές χώρες όσο και αλλού (Bach-Faig et al, 2011).

Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα
 Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο



Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea
 Η διάθεση της πυραμίδας δεν έχει περιορισμούς, συνιστάται η διανομή της.



Εικόνα 24. Η νέα πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής

Η νέα Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής προσφέρει στοιχεία για την επιλογή των τροφών, τόσο σε ποσότητα όσο και σε ποιότητα, υποδεικνύοντας την κατάλληλη

μερίδα και την ιδανική συχνότητα κατανάλωσης των κυριότερων ομάδων τροφίμων στα πλαίσια της ισορροπημένης μεσογειακής διατροφής. Περιλαμβάνονται όλες οι ομάδες τροφίμων: είναι η ποσότητα και η συχνότητα κατανάλωσης που καθιστά τη διατροφή ενός ατόμου υγιεινή ή ανθυγιεινή. Αφορά άτομα ηλικίας 18-65 ετών και θα πρέπει να προσαρμόζεται στις διατροφικές ανάγκες των παιδιών, των εγκύων και άλλων ειδικών καταστάσεων.

Δίνει κατευθυντήριες οδηγίες για την ημερήσια, εβδομαδιαία και μηνιαία κατανάλωση τροφίμων ώστε το άτομο να ακολουθεί μια ισορροπημένη διατροφή που προάγει την υγεία του.

Καθημερινά:

Τα **τρία κύρια γεύματα** θα πρέπει να εμπεριέχουν τα ακόλουθα τρία βασικά στοιχεία

- i. **Δημητριακά:** ένα ή δύο σερβιρίσματα σε κάθε γεύμα με τη μορφή ψωμιού, ζυμαρικών, ρυζιού, πλιγουριού κλπ. Κατά προτίμηση ολικής αλέσεως αφού η επεξεργασία τους μπορεί να σημαίνει την απώλεια φυτικών ινών και χρήσιμων ιχνοστοιχείων όπως P,Mg κλπ (Slavin J ,2004)
- ii. **Λαχανικά:** στο γεύμα και στο δείπνο. Περισσότερα από 2 σερβιρίσματα σε κάθε γεύμα, το ένα ωμό ιδανικά. Από όλα τα χρώματα, ώστε να εξασφαλίζεται η πρόσληψη ποικιλίας αντιοξειδωτικών παραγόντων και προστατευτικών συστατικών (Tang et al,2008)
- iii. **Φρούτα:** ένα ή δύο σερβιρίσματα ανά γεύμα και να επιλέγονται ως το πιο συχνό επιδόρπιο (Khoo et al,2001)

Καθημερινά πρέπει να καταναλώνονται **1.5 με 2 lt νερό** ώστε να εξασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση παρά το γεγονός ότι οι ανάγκες σε νερό ενός ατόμου ποικίλουν ανάλογα την ηλικία, τη φυσική δραστηριότητα, τις καιρικές συνθήκες. Εκτός από νερό, ενυδατικά μπορούν να προσλαμβάνονται και αφεψήματα βοτάνων –τσάι χωρίς προσθήκη ζάχαρης όπως και ζωμοί (με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και λιπαρά)

Γαλακτοκομικά προϊόντα: δύο σερβιρίσματα την ημέρα. Προτιμώνται γιαούρτια και τυριά χαμηλών λιπαρών. Συμβάλλουν στην καλή υγεία των οστών, αλλά θέλει προσοχή η κατανάλωσή τους αφού είναι σημαντική πηγή κορεσμένων λιπαρών. (Ascherio A ,2002)

Ελαιόλαδο: τοποθετείται στο κέντρο της πυραμίδας. Συνιστάται να είναι η κύρια μορφή των διατροφικών λιπιδίων λόγω της υψηλής διατροφικής του αξίας (Perez-Jimenez et al, 2006; La Vecchia C,2009). Η μοναδική του σύσταση του επιτρέπει να επιδεικνύει ανθεκτικότητα στις υψηλές θερμοκρασίες που δημιουργούνται κατά το μαγείρεμα (Casal et al, 2010) και γι' αυτό το λόγο καλό είναι να προτιμάται η χρήση του στο μαγείρεμα αλλά και ως βάση για τις σάλτσες στις σαλάτες (μια κουταλιά της σούπας ανά άτομο).

Μπαχαρικά, βότανα, σκόρδο και κρεμμύδι: Αποτελούν ένα καλό τρόπο εισαγωγής νέων γεύσεων και μυρωδιών, ενώ προσδίδουν μια ιδιαίτερη νοστιμιά στα πιάτα και συμβάλλουν στη μείωση της κατανάλωσης αλατιού.

Οι ελιές, οι ξηροί καρποί και οι σπόροι είναι άριστες πηγές υγιεινών λιπιδίων, πρωτεϊνών, βιταμινών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων και φυτικών ινών (Sabate et al,2006). Μια λελογισμένη κατανάλωση αυτών (όσο μια χούφτα) αποτελεί την καλύτερη επιλογή για κολατσιό.

Σεβόμενοι τα θρησκευτικά και κοινωνικά πιστεύω, συνιστάται η μέτρια κατανάλωση **κρασιού και άλλων ποτών ζύμωσης** (Vilavalur et al, 2006) (ένα ποτήρι την ημέρα για τις γυναίκες και 2 ποτήρια την ημέρα για τους άνδρες) κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Εβδομαδιαία:

Μια μεγάλη ποικιλία σε πρωτεΐνες φυτικής και ζωικής προέλευσης πρέπει να καταναλώνεται. Τα μεσογειακά παραδοσιακά πιάτα δεν περιλαμβάνουν συνήθως τροφές που περιέχουν πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης ως τα κύρια συστατικά, αλλά ως συνοδευτικά.

Ψάρια (δύο ή περισσότερες μερίδες), **λευκό κρέας** (δύο μερίδες) και **αυγά** (δύο με τέσσερις μερίδες, μαζί με αυτά που χρησιμοποιούμε στην μαγειρική και ζαχαροπλαστική) είναι μια καλή επιλογή πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης. Προσφέρουν πρωτεΐνη υψηλής διατροφικής αξίας. Ποικίλη κατανάλωση λιπαρών, μικρών και μεγάλων ψαριών και οστρακοειδών είναι η ιδανική συνθήκη (Kris-Etherton et al, 2002). Τα ψάρια και τα θαλασσινά έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ω3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου.

Η κατανάλωση **κόκκινου κρέατος** (λιγότερες των δύο μερίδων, και προτιμώμενα τα άπαχα μέρη) και **επεξεργασμένων κρεάτων** (το πολύ μια μερίδα) θα πρέπει να

είναι σε μικρές ποσότητες και σε αραιή συχνότητα αφού έχουν συσχετισθεί με καρκίνους και καρδιαγγειακή νόσο (Micha et al,2010).

Ο συνδυασμός των **οσπρίων** (περισσότερες των δύο μερίδων) και των δημητριακών είναι μια πολύ υγιεινή πηγή πρόσληψης πρωτεϊνών και λιπιδίων (Bazzano et al,2001).

Οι πατάτες περιέχονται σε αυτή την ομάδα της εβδομαδιαίας κατανάλωσης, καθώς είναι μέρος των παραδοσιακών συνταγών με κρέας και ψάρι (δύο με τρεις μερίδες την βδομάδα, με προτίμηση στις φρέσκιες πατάτες).

Περιστασιακά:

Στην κορυφή της πυραμίδας αναπαριστώνται τροφές πλούσιες σε σάκχαρα και ανθυγιεινά λιπαρά, όπως τα γλυκά. Η ζάχαρη, τα γλυκά, οι σοκολάτες, οι καραμέλες, οι χυμοί φρούτων με ζάχαρη και τα αναψυκτικά, θα πρέπει να καταναλώνονται σε μικρές ποσότητες και σε ειδικές περιπτώσεις. Συμβάλλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους (Mozaffarian et al, 2011) και στην καταστροφή των δοντιών λόγω τερηδόνας (WHO,2003).

Πολιτισμικά χαρακτηριστικά και ιδανικός προτεινόμενος τρόπος ζωής

Εκτός από την προτεινόμενη ποσότητα και συχνότητα των γευμάτων, η ενσωμάτωση του τρόπου ζωής και των πολιτιστικών στοιχείων είναι μια από τις καινοτομίες της πυραμίδας αυτής. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και η διατήρηση των πολιτιστικών στοιχείων θα πρέπει να ενσωματωθούν ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος από την μεσογειακή διατροφή και να εξασφαλιστεί η διατήρηση της πολιτιστικής κληρονομιάς. Αυτά τα στοιχεία είναι:

Λιτότητα: Το μέγεθος των μερίδων θα πρέπει να βασίζονται στη λιτότητα, καλύπτοντας τις ενεργειακές ανάγκες του αστικού και μοντέρνου καθιστικού τρόπου ζωής.

Μαγείρεμα: Μια σημαντική δραστηριότητα, η οποία θέλει το χρόνο και το χώρο της. Το μαγείρεμα μπορεί να είναι χαλαρωτικό, διασκεδαστικό και μπορεί όλη η οικογένεια να συμμετάσχει, αλλά και οι φίλοι κι άλλα αγαπημένα πρόσωπα.

Κοινωνικοποίηση: Το στοιχείο του γλεντιού και του κεφιού είναι σημαντικό για την κοινωνική και πολιτιστική αξία του γεύματος, πέρα από τα διατροφικά στοιχεία. Το

μαγείρεμα, η συνεύρεση όλων γύρω από το τραπέζι και η ανταλλαγή φαγητού στη συντροφιά μιας οικογένειας ή φίλων συντηρεί τον κοινωνικό ιστό και η χαρά που εισπράττει το άτομο επηρεάζει θετικά την τροφική συμπεριφορά και την κατάσταση της υγείας του.

Εποχικότητα: Η προτίμηση εποχιακών, φρέσκων και ελαχίστως επεξεργασμένων τροφών μεγιστοποιεί την περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά της διατροφής. Όταν καθίσταται εφικτό καλό είναι να επιλέγονται παραδοσιακά, τοπικά, φιλικά προς το περιβάλλον και με βιοποικιλότητα προϊόντα, που συμβάλλουν στη διατήρηση του περιβάλλοντος και των τοπίων της Μεσογείου.

Άσκηση: Η τακτική άσκηση μέτριας έντασης (τουλάχιστον 30 λεπτών κάθε μέρα) είναι βασικό συμπλήρωμα για την ισορροπία του ενεργειακού ισοζυγίου, για τη διατήρηση καλής φυσικής κατάστασης και ιδανικού σωματικού βάρους, με πολλά οφέλη για την υγεία του ατόμου. Το περπάτημα, το ανεβοκατέβασμα σκαλοπατιών έναντι χρήσης ανελκυστήρα, οι δουλειές του νοικοκυριού κι άλλες καθημερινές ασχολίες είναι απλοί και εύκολοι τρόποι άσκησης. Οι υπαίθριες δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο (Thompson et al, 2011) οι οποίες μπορούν εύκολα να περικλύσουν και τη συμμετοχή φίλων για να γίνουν πιο διασκεδαστικές, οδηγούν στην ενδυνάμωση των σχέσεων της κοινότητας.

Ξεκούραση: Η ξεκούραση (τόσο η μεσημεριανός ύπνος μετά το γεύμα όσο και ο επαρκής βραδινός ύπνος) είναι επίσης κομμάτι ενός υγιεινού και ισορροπημένου τρόπου ζωής (Ficca et al,2010).

1.8.2 Ένταξη της μεσογειακής διατροφής στον Αντιπροσωπευτικό Κατάλογο Άυλης Πολιτιστικής Κληρονομιάς της UNESCO (INTANGIBLE CULTURAL HERITAGE OF UNESCO)

Ορμώμενοι από την επιθυμία να προστατεύσουν το παραδοσιακό μοντέλο της μεσογειακής διατροφής από την εισβολή του παγκοσμιοποιημένου τρόπου σίτισης, οι χώρες της Ισπανίας, Ιταλίας, Ελλάδας και Μαρόκου υπέβαλλαν αίτημα στην Unesco να εντάξουν τη μεσογειακή διατροφή στον Αντιπροσωπευτικό Κατάλογο Άυλης Πολιτιστικής Κληρονομιάς της UNESCO (INTANGIBLE CULTURAL HERITAGE OF UNESCO). Η μεσογειακή διατροφή συμπεριλήφθη τον Νοέμβριο του 2010 στη

ανώτερη λίστα, ως πολιτιστική κληρονομιά της Ελλάδας, της Ιταλίας, της Ισπανίας και του Μαρόκου (απόφαση 5.COM 6.41)(UNESCO 2003). Στόχος της κίνησης αυτής είναι η διάσωση, προβολή και διάδοση του παραδοσιακού μοντέλου μεσογειακής διατροφής ως πολιτιστικού αγαθού με πολύπλευρη σημασία.

Παρακάτω παρατίθεται το πρωτότυπο κείμενο της απόφασης της UNESCO για τη μεσογειακή διατροφή (UNESCO 2010).

The Mediterranean diet involves a set of skills, knowledge, rituals, symbols and traditions concerning crops, harvesting, fishing, animal husbandry, conservation, processing, cooking, and particularly the sharing and consumption of food. Eating together is the foundation of the cultural identity and continuity of communities throughout the Mediterranean basin. It is a moment of social exchange and communication, an affirmation and renewal of family, group or community identity. The Mediterranean diet emphasizes values of hospitality, neighborliness, intercultural dialogue and creativity, and a way of life guided by respect for diversity. It plays a vital role in cultural spaces, festivals and celebrations, bringing together people of all ages, conditions and social classes. It includes the craftsmanship and production of traditional receptacles for the transport, preservation and consumption of food, including ceramic plates and glasses. Women play an important role in transmitting knowledge of the Mediterranean diet: they safeguard its techniques, respect seasonal rhythms and festive events, and transmit the values of the element to new generations. Markets also play a key role as spaces for cultivating and transmitting the Mediterranean diet during the daily practice of exchange, agreement and mutual respect.

1.8.3 Διατροφική επάρκεια στα παιδιά και μεσογειακή διατροφή

Ο όρος διατροφική επάρκεια χρησιμοποιείται για να καθορισθεί ο κίνδυνος τόσο από την ανεπαρκή πρόσληψη, όσο και την αυξημένη πρόσληψη ενός συστατικού. Η πολυπλοκότητα όμως της σχέσης ανάμεσα στην διατροφή και στην παθολογία ενός νοσήματος δεν μπορεί να αποδοθεί σε ένα μόνο διατροφικό συστατικό αλλά στην κατανάλωση πλήθους τροφών και μικροσυστατικών. Έτσι είναι μείζονος σημασίας η καταγραφή της διατροφής των ατόμων, όχι μόνο σε επίπεδο μικροσυστατικών αλλά και συγκεκριμένων τροφών, ώστε να ανιχνευθεί ο μηχανισμός συσχετισμού τους με την εκδήλωση ή μη ενός νοσήματος.

Ο μεσογειακός τρόπος διατροφής αξιολογείται με τη δημιουργία και χρήση ερωτηματολογίων που βασίζονται στο παραδοσιακό μοντέλο μεσογειακής διατροφής και χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για την ποιοτική εκτίμηση του τρόπου διατροφής. Αυτά θεωρούνται ότι *a priori* έχουν διαμορφωθεί ώστε να αξιολογούν με ακρίβεια την επάρκεια συγκεκριμένων συστατικών (Bach et al, 2006). Για τα παιδιά και τους εφήβους δημιουργήθηκε από τους Serra Majem et al, το Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED INDEX), για την αξιολόγηση της επαρκούς συμμόρφωσης με το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής αυτής της ηλικιακής ομάδας (Serra Majem et al, 2003).

Στον παιδικό πληθυσμό ο μεσογειακός τρόπος διατροφής σχετίζεται με διατροφική επάρκεια πλήθους θρεπτικών συστατικών.

Η enKid μελέτη (Serra Majem et al, 2001) που διενεργήθηκε στην Ισπανία, αφορούσε 3.166 παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 με 24 ετών. Έγινε συλλογή πληροφοριών για τις διατροφικές συνήθειες, τον τρόπο ζωής και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η συμμόρφωση στο μεσογειακό διατροφικό μοντέλο αξιολογήθηκε με τη χρήση του KIDMED ερωτηματολογίου, που επιτρέπει την κατηγοριοποίηση των ατόμων που συμμετέχουν ως προς την ποιότητα μεσογειακής διατροφής σε: υψηλή, μέτρια και χαμηλή.

Η ανεπαρκής πρόσληψη των συστατικών ορίστηκε ως το ποσοστό του πληθυσμού με πρόσληψη κατώτερη των 2/3 της συνιστώμενης πρόσληψης των συγκεκριμένων συστατικών.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης καταδεικνύουν ότι η κατανάλωση ινών, ασβεστίου, σιδήρου, μαγνησίου, καλίου, φώσφορου και πρακτικά όλων των βιταμινών με εξαίρεση την βιταμίνη Ε, αυξήθηκε με βάση το KIDMED index. Επίσης φάνηκε ότι όσο υψηλότερη ήταν η βαθμολογία στο KIDMED, τόσο μικρότερο ήταν το ποσοστό των παιδιών με ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου, σιδήρου (στα κορίτσια), του μαγνησίου, της βιταμίνης Β6 (με την εξαίρεση των αρρένων ηλικίας 6-14 ετών), της βιταμίνης C και Α (στα κορίτσια).

Η Μεσογειακή διατροφή είναι ένα μοντέλο διατροφής υψηλής διατροφικής αξίας. Εκτός από την καλύτερη ποιότητα προσλαμβανόμενων λιπαρών (Serra-Majem et al, 2009), την αντιφλεγμονώδη δράση της (Estruch et al, 2006) και την υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών παραγόντων (Saura-Calixto et al, 2009), θα πρέπει στα οφέλη της να προστεθεί και η εξασφάλιση διατροφικής επάρκειας στα απαραίτητα συστατικά. Καταδεικνύεται από μελέτες ότι η μεγάλη συμμόρφωση με το μεσογειακό

μοντέλο διατροφής σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανεπαρκούς πρόσληψης μικροσυστατικών. Έτσι επιβάλλεται, μέσα στα πλαίσια προαγωγής υγείας, να παροτρύνεται η υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου διατροφής, ιδιαίτερα σε εκείνες τις πληθυσμιακές ομάδες που κινδυνεύουν από έλλειψη μικροσυστατικών.

1.8.4 KIDMEDTEST

Το ερωτηματολόγιο KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index for children and teenagers) (Serra-Majem et al, 2004) είναι ένα ερευνητικό εργαλείο για την αξιολόγηση του βαθμού συμμόρφωσης στο μεσογειακό μοντέλο διατροφής των παιδιών και των εφήβων. Δημιουργήθηκε και στανταρίστηκε από τους Serra-Majem et al.

Η βαθμολόγησή του κυμαίνεται από το 0 έως το 12 και βασίζεται σε ένα ερωτηματολόγιο 16 στοιχείων που το συμπληρώνουν μόνο τους τα άτομα ή με τη βοήθεια του ερευνητή. Οι ερωτήσεις που σχετίζονται αρνητικά με τον μεσογειακό τρόπο διατροφής βαθμολογούνται με -1 ενώ αυτές που συνάδουν με +1. Το άθροισμα αυτών των τιμών αξιολογείται και κατατάσσεται σε μια από τις 3 ακόλουθες κατηγορίες:

- i. >8 , ιδανικός μεσογειακός τρόπος διατροφής
- ii. 4-7, απαιτείται παρέμβαση βελτιωτική, ώστε να υπάρξει συμμόρφωση με τον μεσογειακό τρόπο διατροφής
- iii. <3 , χαμηλή ποιότητα διατροφής και μικρή συμμόρφωση με το μοντέλο μεσογειακής διατροφής.

Συγκεκριμένα ο δείκτης KIDMED προϋποθέτει την ημερήσια κατανάλωση ενός τουλάχιστον σερβιρίσματος φρούτων και λαχανικών, ενώ είναι προτιμότερη η κατανάλωση δυο σερβιρισμάτων από κάθε ομάδα. Η συνιστώμενη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων είναι τουλάχιστον τρία σερβιρίσματα ημερησίως: ένα σερβίρισμα για πρωινό και τα υπόλοιπα δύο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Συνιστάται επίσης η κατανάλωση σιτηρών και δημητριακών για πρωινό ενώ τα ζυμαρικά και το ρύζι θα πρέπει να καταναλώνονται τουλάχιστο πέντε φορές εβδομαδιαία. Είναι επίσης επιθυμητή η εβδομαδιαία κατανάλωση τουλάχιστον 2-3 σερβιρισμάτων ξηρών καρπών και ψαριών. Το ελαιόλαδο συστήνεται για χρήση στο μαγείρεμα αλλά δεν αναφέρεται συχνότητα. Διαιτητικές συμπεριφορές οι οποίες θεωρούνται επιζήμιες για την Μεσογειακή διατροφή είναι η συχνή κατανάλωση γλυκών και ζαχαρωτών (η

οποία προσδιορίζεται ως περισσότερο από δύο φορές ημερησίως), η κατανάλωση κέικ, κρουασάν και άλλων τυποποιημένων αρτοσκευασμάτων για πρωινό όπως και η μη πρόσληψη πρωινού γεύματος.

1.8.5 Βαθμός συμμόρφωσης του σύγχρονου ελληνικού πληθυσμού στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής

Ο Αλέξης Κυριακού et al, μελετούν τα ερευνητικά δεδομένα που υπάρχουν ως προς τη συμμόρφωση του ελληνικού και κυπριακού πληθυσμού στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής. Συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 15 εργασίες, που διενεργήθηκαν όλες στην Ελλάδα, εκτός από μια που είχε μεικτό κυπριακό και ελληνικό πληθυσμό. Στο σύνολο τους οι μελέτες, έδειξαν αποτελέσματα συμβατά με μέτριο βαθμό συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διατροφή, ανεξάρτητα από το μέγεθος του πληθυσμού. Η ανασκόπηση επιβεβαιώνει την επιδείνωση στη συμμόρφωση σταδιακά σε σχέση με τις δεκαετίες του 1950-1960, όπου ήταν υψηλή. Το μεγαλύτερο μέρος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν κατέδειξε διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Τέσσερις μελέτες έδειξαν καλύτερη συμμόρφωση στους άντρες και μόνο μια στις γυναίκες (Panagiotakos et al, 2007; Arvaniti et al, 2006). Επιπλέον στο ερώτημα για πιθανή διαφορά ανάμεσα στους νέους και στα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα, φάνηκε ότι η συμμόρφωση των νέων ήταν ελαφρά χειρότερη σε σχέση με τους μεγαλύτερους (51.9% έναντι 52,5%). Επιπλέον στα παιδιά φάνηκε ότι η μεγαλύτερη συμμόρφωση ήταν στα παιδιά ηλικίας 3-12 ετών σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 13-18 ετών (Kontogianni et al, 2008). Γεγονός που εξηγείται από το ότι η διατροφή των μικρότερων παιδιών επηρεάζεται άμεσα από τις επιλογές των γονέων (Birch et al, 2007). Η φθίνουσα πορεία της συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής, αν λάβουμε υπόψη μας τα οφέλη της, κρούει τον κώδωνα κινδύνου και απαιτεί ενεργοποίηση ώστε να βελτιωθεί.

Ανάλογα αποτελέσματα μέτριας συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής έχουν δημοσιευτεί και για άλλες χώρες της Μεσογείου, όπως η Ισπανία η Ιταλία, η Γαλλία αλλά και αλλού στην Ευρώπη .

1.8.6 Επίδραση μεμονωμένων συστατικών και τροφών της μεσογειακής διατροφής στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα

Ο μεσογειακός τρόπος διατροφής, διεθνώς αναγνωρισμένος ως ένα μοντέλο υγιεινού τρόπου διατροφής, σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα θνησιμότητας από χρόνια νοσήματα των μεσογειακών λαών, σε σχέση με τους Αμερικανούς και την Βόρεια Ευρώπη. Μια ανάλογη αποκλιμάκωση παρατηρείται και στο άσθμα από Βορρά προς Νότο, με χώρες όπως η Ελλάδα και η Αλβανία να παρουσιάζουν την χαμηλότερη επίπτωση.

Η εκσεσημασμένη διαφορά στον επιπολασμό του άσθματος ανάμεσα στις διάφορες χώρες ή σε γεωγραφικά γειτονικές περιοχές, καταδεικνύουν ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο τόσο στην συχνότητα, όσο και στην βαρύτητα του άσθματος. Αυτή η διαπίστωση είναι η κύρια αιτία για το αυξανόμενο ενδιαφέρον που παρατηρείται στην επιστημονική κοινότητα για το ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση, στη βαρύτητα και στον ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος .

Οι έντονες μεταβολές στον τρόπο διατροφής τις τελευταίες δεκαετίες, πχ. η μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών διατροφικών παραγόντων από τα φρούτα και τα λαχανικά και οι αλλαγές στα λιπαρά οξέα, μπορούν να εξηγήσουν μέρος αυτής της διαφορετικότητας.

Η μεγαλύτερη συμμόρφωση στον μεσογειακό τρόπο διατροφής και η πρόσληψη φρέσκων φρούτων συντελούν στον καλύτερο έλεγχο του άσθματος όπως αυτό αποτυπώνεται από τα συμπτώματα, την αναπνευστική λειτουργία και τους δείκτες φλεγμονής.

Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις ενεργές ρίζες οξυγόνου και τους προστατευτικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού αναγνωρίζεται ως μια από τις κύριες παραμέτρους της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας του άσθματος.

Οι ενδογενείς μηχανισμοί άμυνας, που είναι παρόντες τόσο στους πνεύμονες όσο και στην κυκλοφορία για την εξουδετέρωση του οξειδωτικού stress, φαίνεται να δυσλειτουργούν στο άσθμα με αποτέλεσμα την οξειδωτική βλάβη των αεραγωγών (Naddem et al,2008; Misso et al,2005). Πλήθος επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύουν ευεργετική επίδραση της αυξημένης πρόσληψης θρεπτικών

συστατικών που σχετίζονται άμεσα με τον μηχανισμό των ελευθέρων ριζών και την ανοσορρύθμιση, όπως οι βιταμίνες Α, D, Ε, το σελήνιο, το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος και τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) καθώς και τροφών όπως τα ψάρια, τα φρούτα και τα λαχανικά που είναι πλούσιες σε αυτά τα μικροσυστατικά. Η αυξημένη πρόσληψη καρυδιών σχετίζεται με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και η επιπρόσθετη πρόσληψη ω-3 PUFA, κοινώς α-λινολειακού οξέως, συνδέεται με καλύτερο έλεγχο του άσθματος. Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, κυρίως Βιταμίνης Α, C, Ε και των καροτενοειδών καθώς και άλλων αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως το σελήνιο και τα φλαβονοειδή μπορεί να συνεπικουρεί στην οξειδωτική βλάβη των πνευμόνων. Η ικανοποιητική πρόσληψη τους μπορεί να ασκεί ευεργετική επίδραση στο άσθμα, στα επεισόδια συριγμού και να διασφαλίζει την ομαλή λειτουργικότητα των πνευμόνων (McKeever et al,2004).

Μελέτη έδειξε τάση προς ελάττωση του επιπολασμού της αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε σχέση με την αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Α, C και φρούτων (Chatzi et al,2007). Η διεθνής μελέτη ISAAC αναφέρει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση λαχανικών και στο άσθμα (Ellwood et al,2001).

Δύο μελέτες σε παιδιά ηλικίας 6-7 ετών από την Ιταλία βρήκαν αρνητική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση ακτινιδίου κατά τη διάρκεια του χειμώνα και στο άσθμα (Forastiere et al, 2000) καθώς και ανάμεσα στην κατανάλωση λαχανικών και στα επεισόδια συριγμού (Farchi et al,2003).

Μελέτη σε παιδιά ισπανικής καταγωγής ηλικίας 6-7 ετών αναφέρει αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων με την αλλεργική επιπεφυκίτιδα και ρινίτιδα, και των λαχανικών με το άσθμα (Garcia Marcos et al, 2007). Οι Pastorino et al αναφέρουν ότι η λήψη λαχανικών ασκεί προστατευτική δράση έναντι τους άσθματος σε εφήβους στη Βραζιλία (Pastorino et al,2006).

1.8.7 Μελέτες που διερευνούν το ρόλο της μεσογειακής διατροφής, σαν σύνολο, στον παιδικό πληθυσμό με άσθμα.

Οι προηγούμενες μελέτες που διερευνούσαν τη σχέση του άσθματος με τη διατροφή, επικεντρώθηκαν είτε σε μεμονωμένα συστατικά (πχ. πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, βιταμίνη D, αντιοξειδωτικά) ή σε συγκεκριμένες κατηγορίες τροφών (π.χ φρούτα, λαχανικά, ψάρι). Όμως η διατροφή ενός ατόμου είναι ένα σύμπλοκο

συνδυασμών τροφών και συστατικών από διάφορες κατηγορίες, που αλληλεπιδρούν με μοναδικό τρόπο μεταξύ τους. Η κατανόηση αυτή ώθησε τους ερευνητές στην διερεύνηση της σχέσης του συνόλου του μεσογειακού τρόπου διατροφής των ατόμων με το άσθμα .

Μελέτη των Castro Rodriguez et al σε 1784 παιδιά προσχολικής ηλικίας έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο προστατευτικό παράγοντα έναντι των επεισοδίων πρόσφατου συριγμού (OR 0.54, 95% CI 0.33-0.88), ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας και από το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (Castro Rodriguez et al,2008).

Ανάλογη προστατευτική δράση διαπιστώθηκε και από τους Chatzi L. et al σε 690 παιδιά ηλικίας 7-18 ετών που διαβιούν στην Κρήτη (Chatzi et al,2007). Στην ίδια μελέτη η κατανάλωση τροφίμων ταχείας εστίασης, γλυκών και μαργαρίνης σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα ατοπικής ευαισθητοποίησης και άσθματος προάγοντας, μέσω της αυξημένης πρόσληψης λινολεϊκού οξέος, την παραγωγή των προσταγλανδινών

Μελέτη των Αντωνογεώργου et al σε 1.125 παιδιά έδειξε ότι η συμμόρφωση με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται αρνητικά με το άσθμα ($p < 0.001$), ασκώντας προστασία έναντι της βλαβερής επίδρασης του αστικοποιημένου τρόπου ζωής (Antonogeorgos et al,2014).

Η μετά ανάλυση των Nan et al, σε ότι αφορά την επίδραση του τρόπου διατροφής στο άσθμα, έδειξε ότι η συμμόρφωση στον μεσογειακό τρόπο διατροφής σχετίζεται αρνητικά με τον υποτροπιάζοντα συριγμό (OR 0.79,95% CI 0.66-0.94, p 0.009) και τον σοβαρό υποτροπιάζοντα συριγμό (OR 0.66, 95% CI 0.48-0.90 p 0.008) στις μεσογειακές περιοχές και με το άσθμα (OR 0.86, 95%CI 0.75-0.98, p 0.027) στις μη μεσογειακές περιοχές. Σε ότι αφορούσε το σύνολο των περιοχών, οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο μεσογειακός τρόπος διατροφής προστατεύει έναντι του υποτροπιάζοντος συριγμού και του άσθματος αλλά όχι έναντι του πρόσφατου σοβαρού συριγμού (Nan et al, 2014).

Η μελέτη των Arvaniti et al που διενεργήθηκε στην Ελλάδα, αφορά την επίδραση του μεσογειακού τρόπου διατροφής, όπως αυτή αξιολογήθηκε από ένα ερωτηματολόγιο FFQ, 63 στοιχείων, στο ιστορικό άσθματος, στα ασθματικά συμπτώματα, στο ιστορικό συριγμού και στον συριγμό στην άσκηση, σε δείγμα 700 παιδιών ηλικίας 10-12 ετών. Το αποτέλεσμα κατέδειξε ότι η καλύτερη συμμόρφωση

στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται με μικρότερο επιπολασμό όλων των παραπάνω (όλα $p < 0.005$) (Arvaniti et al, 2011).

Οι Nagel et al μελετούν την επίδραση του τρόπου διατροφής στο άσθμα και στην αλλεργική ευαισθητοποίηση στα πλαίσια της ISAAC (International Study on Allergies and Asthma in Childhood). Αφορά 50.004 παιδιά ηλικίας 8-12 ετών και ο μεσογειακός τρόπος διατροφής αξιολογήθηκε με FFQ. Και σε αυτή τη μελέτη, όσο πιο πιστή είναι η συμμόρφωση στο μεσογειακό μοντέλο διατροφής, τόσο μικρότερη η συχνότητα του άσθματος (OR 0.95, 95% CI 0,92-0,99) και του ενεργού συριγμού (OR 0.97, 95% CI 0.94-0.99) (Nagel et al, 2010).

Οι Battle et al, στη μελέτη τους που αφορούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στο άσθμα σε 1.476 παιδιά ηλικίας 6-7 ετών, κατέδειξαν αρνητική συσχέτιση του βαθμού συμμόρφωσης με το ιστορικό άσθματος (OR 0.60, 95% CI 0.40-0.91) και το ιστορικό συριγμού (OR 0.64, 95% CI 0.47-0.87) (De Battle et al, 2008).

Η μελέτη των Sanchez-Solis et al σε 683 παιδιά ηλικίας 6-8 ετών, με αξιολόγηση της διατροφής με χρήση FFQ ερωτηματολογίου μεσογειακής διατροφής, έδειξε και αυτή ότι η μεσογειακή διατροφή λειτουργεί προστατευτικά στο κλινικά σημαντικό άσθμα, ανεξάρτητα από το ποσοστό σωματικού λίπους (OR 0.78, 95% CI 0.61-0.97) (Sanchez-Solis et al, 2006).

Η μελέτη των Garcia Marcos et al σε 20.106 παιδιά ηλικίας 6-7 ετών στην Ισπανία, διερευνά την συσχέτιση ανάμεσα στο άσθμα και στην αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα με την παχυσαρκία, την άσκηση και το μεσογειακό τρόπο διατροφής. Η μελέτη κατέδειξε προστατευτική επίδραση του μεσογειακού μοντέλου διατροφής στην εκδήλωση ενεργού σοβαρού άσθματος σε κορίτσια ηλικίας 6-7 ετών (10% προστασία για κάθε μονάδα στο mediterranean diet score)(Garcia-Marcos et al, 2007).

Η μελέτη των Grigoriopoulou et al σε 1.125 παιδιά ηλικίας 10 με 12 ετών, έδειξε ότι για κάθε βαθμό αυξανόμενης συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής στο ερωτηματολόγιο Kidmed, η πιθανότητα ύπαρξης ασθματικών συμπτωμάτων μειωνόταν κατά 16% (CI 95%, 0.77-0.91). Αυτή η συσχέτιση ίσχυε τόσο για τις αστικές όσο και τις μη αστικές περιοχές, αν και τα άτομα που κατοικούν σε αστικό περιβάλλον έχουν υψηλότερο επιπολασμό ασθματικών συμπτωμάτων (Grigoriopoulou et al, 2011).

Στην μελέτη των Garcia-Marcos et al επιχειρείται μια ανασκόπηση της υπάρχουσας

επιστημονικής γνώσης και των ευρημάτων σε ότι αφορά την επίδραση του μεσογειακού τρόπου διατροφής στο παιδικό άσθμα. Διερευνάται η πιθανότητα της επίδρασης του βαθμού συμμόρφωσης στον μεσογειακό τρόπο διατροφής στην διάγνωση του άσθματος, του πρόσφατου συριγμού και του σοβαρού πρόσφατου συριγμού. Επίσης αναλύεται η διάκριση ανάμεσα στις μεσογειακές χώρες και μη.

Στην τελική ανάλυση μετείχαν 8 μελέτες, που πληρούσαν τα κριτήρια των ερευνητών και που έχουν αναφερθεί και μεμονωμένα παραπάνω. Οι 5 από αυτές διενεργήθηκαν σε μεσογειακές χώρες (Arvaniti et al,2011; Chatzi et al,2007;Castro-Rodriguez et al,2008, Chatzi et al,2008, Sanchez Solis et al,2006), οι άλλες δύο περιλάμβαναν κέντρα τόσο στη Μεσόγειο όσο και σε μη μεσογειακές χώρες (Garcia-Marcos et al,2007; Nagel et al,2010) και μόνο μια έγινε σε μη μεσογειακό κέντρο (De Battle et al,2008).

Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική, ανάμεσα στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης τροφών με βάση το μεσογειακό μοντέλο διατροφής (σε σχέση με το χαμηλότερο) με τη συχνότητα πρόσφατου συριγμού (OR 0.85; 95%CI 0.75-0.98; p 0.02). Το συμπέρασμα αυτό βγαίνει κυρίως από τις μελέτες των μεσογειακών κέντρων (OR 0.79; 95%CI 0.66-0.94; p 0.009), αν και η διαφορά με τα μη μεσογειακά κέντρα δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p 0.241).

Σε ότι αφορά το σοβαρό πρόσφατο συριγμό, τα αποτελέσματα ήταν αντίστοιχα, με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική για τα μεσογειακά κέντρα (OR 0.66; 95%CI 0.48-0.90; p 0.008) αλλά όχι και για τα μη μεσογειακά κέντρα (OR 0.99; 95%CI 0.79-1.25; p 0.95). Ο συνολικός συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος ήταν μη στατιστικά σημαντικός (OR 0.82; 95% CI 0.55-1.22; p 0.330).

Επιπρόσθετα, σε ότι αφορά την οποιαδήποτε και οποτεδήποτε εκδήλωση άσθματος, στα μη μεσογειακά κέντρα, βρέθηκε άμεση συσχέτιση του χαμηλού επιπολασμού με την υψηλότερη συμμόρφωση στο μεσογειακό τρόπο διατροφής (OR 0.86; 95% CI 0.75-0.98; p 0.027). Ανάλογο ήταν το αποτέλεσμα και στα μεσογειακά κέντρα, αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (OR 0.86; 95% CI 0.74-1.01; p 0.063). Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των κέντρων, η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό του ιστορικού άσθματος (OR 0.86; 95% CI 0.78-0.95, p 0.004) (Garcia-Marcos et al, 2013).

Στη μελέτη των Rice et al, που αφορούσε 287 ασθματικά παιδιά και νεαρούς ενήλικες και 96 μάρτυρες ηλικίας 9-19 ετών, φάνηκε ότι η καλύτερη συμμόρφωση στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής σχετιζόταν με μειωμένη πιθανότητα άσθματος

(OR 0.55; 95 % CI 0.33-0.92, p 0.02). Στα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν ανώτερο μορφωτικό επίπεδο, η κατάταξή τους πάνω από τον μέσο όρο στη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, μείωνε σημαντικά την πιθανότητα άσθματος (OR 0.31; 95 % CI 0.14-0.71, p < 0.01), ενώ στα παιδιά με μητέρες χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου δεν υπήρχε προστατευτική δράση (OR 0.86; 95 % CI 0.43-1.7, p 0.66). Φάνηκε έτσι, ότι όσο υψηλότερο το μορφωτικό επίπεδο, τόσο καλύτερη η συμμόρφωση στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής. Δεν βρέθηκε σχέση ανάμεσα στα MDS scores και στον έλεγχο του άσθματος, την FEV₁, την αλλεργική ρινίτιδα ή την ατοπία (Rice et al, 2015).

Η μελέτη των Romieu et al σε 158 ασθματικά και 50 μη ασθματικά παιδιά, αφορούσε την πιθανότητα προστατευτικής επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στην επίδραση των αέριων ρύπων στην αναπνευστική λειτουργία των ασθματικών παιδιών. Η μεσογειακή διατροφή φάνηκε να μην σχετίζεται με τα ρινικά επίπεδα της IL-8 ή το εκπνεόμενο NO. Υπήρξε όμως σημαντική συσχέτιση με την FEV₁ και την FVC. Τα παιδιά που ανήκαν στην υψηλότερη κατηγορία συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής είχαν κατά 15.3% υψηλότερη FEV₁ (p 0.045) και κατά 16.5% υψηλότερη FVC (p 0.018) σε σχέση με τα παιδιά που ανήκαν στην κατώτερη κατηγορία. Επίσης η μεσογειακή διατροφή υπήρξε προστατευτικός ρυθμιστής της επίδρασης του όζοντος στην FVC (p 0.02), δηλαδή η προστατευτική δράση της ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, όταν η έκθεση στο όζον ήταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο. Στα υγιή άτομα, δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στους φλεγμονώδεις παράγοντες, την αναπνευστική λειτουργία και τη μεσογειακή διατροφή (Romieu et al, 2009).

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες που καταδεικνύουν μια προστατευτική επίδραση της μεσογειακής διατροφής τόσο στην εκδήλωση άσθματος όσο και στη βαρύτητα της ίδιας της νόσου, η μελέτη των Gonzalez-Barcala et al στην Ισπανία, κατέληξε σε υψηλότερο επιπολασμό άσθματος στα κορίτσια με καλύτερη συμμόρφωση στο μοντέλο μεσογειακής διατροφής (Gonzalez-Barcala et al, 2010).

Οι μελέτες των Akcay et al (Akcay et al, 2014) και Silveira et al (Silveira et al, 2015) απέτυχαν να δείξουν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη μεσογειακή διατροφή και στη βαρύτητα του άσθματος.

1.8.8 Μελέτες παρέμβασης με χρήση της μεσογειακής διατροφής στον ενήλικο και στον παιδιατρικό πληθυσμό με άσθμα.

Για πρώτη φορά, οι Sexton et al πραγματοποίησαν σε 38 ενηλίκους με βρογχικό άσθμα μια μελέτη παρέμβασης διάρκειας 12 εβδομάδων με οδηγίες μεσογειακής διατροφής. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε ομάδα υψηλής παρέμβασης, ομάδα χαμηλής παρέμβασης και σε μάρτυρες. Μελετήθηκε η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα συμπτώματα του άσθματος, στην ποιότητα ζωής και στη συστηματική φλεγμονή. Διαπιστώθηκαν βελτιώσεις μη στατιστικά σημαντικές στη σπειρομετρία και στην ποιότητα ζωής στις ομάδες παρεμβάσεις και δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στον έλεγχο του άσθματος ή στους φλεγμονώδεις δείκτες (Sexton et al, 2013).

Οι Catalayud-Saez et al πραγματοποίησαν μια μελέτη παρέμβασης σε 50 κορίτσια και 54 αγόρια με άσθμα, ηλικίας 1 έως 5 ετών, στα πλαίσια του μονοετούς προγράμματος “Learning to Eat from the Mediterranean”, με στόχο την προαγωγή του παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Το 32.2% των ασθενών παρέμεινε χωρίς κρίση, το 35.3% των ασθενών βίωσαν μόνο μια κρίση στη διάρκεια του έτους και το 24.9% είχαν 2 επεισόδια, σε σχέση με τα 4.73 επεισόδια κατά μέσο όρο του προηγούμενου έτους. Η χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ελαττώθηκε από 3.92 ± 1.61 σε 1.11 ± 1.09 φορές ανά ασθενή το έτος ($p < 0.001$) και αυτή των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μειώθηκε από 4.14 ± 1.61 σε 1.12 ± 1.40 ($p < 0.001$). Το αποτέλεσμα ήταν οι οικογένειες που μετείχαν στη μελέτη να είναι ιδιαίτερα ικανοποιημένες. Το συμπέρασμα ήταν ότι η υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου διατροφής μπορεί να συντελέσει σημαντικά στη βελτίωση των ασθενών με παιδικό άσθμα (Calatayud-Sáez et al, 2016).

1.8.9 Ο πιθανός μηχανισμός δράσης της Μεσογειακής Διατροφής

Ένας πιθανός προτεινόμενος μηχανισμός για τον ρόλο της διατροφής στην εκδήλωση άσθματος αφορά τον ρόλο των λιπαρών οξέων. Ο σύγχρονος τρόπος διατροφής χαρακτηρίζεται από μεταβολή στα προσλαμβανόμενα λιπαρά οξέα, με αύξηση της πρόσληψης των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και μείωση της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων, γεγονός που ευνοεί την αύξηση της παραγωγής της προσταγλανδίνης E2. Η προσταγλανδίνη τύπου 2 (PGE2) καταστέλλει την Th1 οδό και ενισχύει την Th2 οδό, με επακόλουθη μείωση της ιντερφερόνης γ. Ο Th2 φαινότυπος σχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος και λοιπων ατοπικών νοσημάτων.

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός αφορά στην έκπτωση των αντιοξειδωτικών προστατευτικών μηχανισμών των πνευμόνων με την κατανάλωση τροφών που είναι πτωχές σε αντιοξειδωτικά συστατικά, με επακόλουθη εκσεσημασμένη οξειδωτική βλάβη των αεραγωγών. Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά συστατικά και *cis* μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα ολικής αλεσεως δημητριακά είναι πλούσια σε βιταμίνη D, φαινολικό οξύ και φυτικό οξύ. Τα φρούτα, τα λαχανικά, οι ξηροί καρποί είναι πλούσια σε βιταμίνη C, E καροτενοειδή, σελήνιο και φλαβονοειδή. Το ελαιόλαδο είναι αναπόσπαστο χαρακτηριστικό του μεσογειακού τρόπου διατροφής, αφού είναι το κύριο έλαιο στο μαγείρεμα. Τα κύρια δραστικά συστατικά του όπως το ολικό οξύ, οι πολυφαινόλες (υδροξυτυροσόλη, τυροσόλη, ελαιουρωπείνη, λιγκστροσίδη) και το σκουαλένιο, είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά. Η ικανότητα της διατροφής να αντιμάχεται το οξειδωτικό στρες μπορεί να προστατεύει έναντι και του άσθματος.

Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Wood et al που μελετά τη σχέση του φλεγμονώδους διατροφικού δείκτη (Dietary inflammatory index DII) με τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος, την αναπνευστική λειτουργία και τη συστηματική φλεγμονή στο άσθμα. Ο δείκτης αυτός βασίστηκε στην εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1950 έως το 2010, συνδέοντας 1943 άρθρα με ένα σύνολο 45 διατροφικών παραμέτρων που περιλαμβάνουν μακροσυστατικά, μικροσυστατικά, φλαβονοειδή και μεμονωμένες τροφές. Η φλεγμονώδης δράση καθεμίας από αυτές τις παραμέτρους έλαβε μια τιμή ανάλογα με το αν προκαλούσε αύξηση (+1), μείωση (-1) ή δεν ασκούσε καμία επίδραση (0) σε 6 βιοδείκτες φλεγμονής (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α and C-reactive protein). Όσο υψηλότερο το σκορ, τόσο πιο ευδωτική της φλεγμονής η διατροφή του ατόμου. Το σκορ κυμαίνεται από -8.87 (μέγιστη αντιφλεγμονώδης) το +7.98 (μέγιστη προ-φλεγμονώδης).

Από την μελέτη τους φάνηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης στο DII score, οι πιθανότητες εκδήλωσης άσθματος αυξάνονταν κατά 70% (OR 1.70; 95% CI 1.03-2.14, *p* 0.040). Η FEV1 σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με το DII score ($\beta = -3.44$, 95% CI: - 6.50, - 0.39; *p* 0.020), όπου για κάθε 1 μονάδα αύξησης στο DII score, η FEV1 ελαττωνόταν κατά 3.44 φορές. Η συγκέντρωση πλάσματος της IL-6 σχετιζόταν θετικά με το DII score ($\beta = 0.13$, 95% CI 0.05- 0.21, *p* 0.002) (Wood et al, 2015).

Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε σε 678 παιδιά πορτορικανικής καταγωγής ηλικίας 6 με 14 ετών (351 με άσθμα έναντι 327 υγιών), οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα

ερωτηματολόγιο 75 στοιχείων καταγραφής του τρόπου διατροφής τους την προηγούμενη εβδομάδα της συμμετοχής τους στη μελέτη, και προσδιορίστηκαν η συχνότητα του άσθματος και τα επίπεδα ορού της IL-17. Φάνηκε ότι η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου διατροφής σχετιζόταν με κατά 36% μικρότερη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος (aOR 0.64, 95%CI 0.53-0.77) και με χαμηλότερα επίπεδα των επιπέδων της IL-17. Η IL-17F ελαττωνόταν από το επίπεδο των 22.9 pg/ml στην ομάδα με την πιο ανθυγιεινή διατροφή, στα 4.8 pg/ml στην ομάδα με τον πιο υγιεινό τρόπο διατροφής ($\beta = -1.48 \text{ pg/ml}$, 95%CI = -1.78 to -1.20 , $p < 0.001$). Πρόκειται για την πρώτη και μοναδική, μέχρι στιγμής μελέτη, που ανακοινώνει ότι ο υγιεινός τρόπος διατροφής σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα IL-17F στα παιδιά με και χωρίς άσθμα (Han et al, 2015).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι :

1. Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος παιδιών ηλικίας 6-10 ετών, και των δύο φύλων, τόσο ασθματικών όσο και υγιών, και ο έλεγχος του βαθμού συμμόρφωσης τους με τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής, όπως αυτή αξιολογείται με την εφαρμογή του ερωτηματολογίου KIDMED.
2. Ο εντοπισμός πιθανών σημαντικών διαφορών στις διατροφικές συνήθειες των ασθματικών και μη παιδιών.
3. Η αξιολόγηση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στον έλεγχο του άσθματος.
4. Ο προσδιορισμός των IL-4, IL-33, IL-17 στον ορό ασθματικών και υγιών παιδιών, η αξιολόγηση τυχόν διαφορών στα επίπεδά τους και η συσχέτιση των ευρημάτων με το βαθμό συμμόρφωσης στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής .
5. Η διερεύνηση και στοιχειοθέτηση του πιθανού μηχανισμού προστατευτικής δράσης του μεσογειακού τρόπου διατροφής στο παιδικό άσθμα μέσω ρύθμισης των επιπέδων κυτταροκινών που διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη και επαγωγή του βρογχικού άσθματος.
6. Η εξαγωγή απώτερων συμπεράσματος για την πιθανή καθολική υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου διατροφής από τα ασθματικά άτομα, ως θεραπευτική παρέμβαση συμπληρωματική της φαρμακευτικής αγωγής που δίνεται.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτελούν ασθματικά παιδιά (n:44) ηλικίας 6-15 ετών που παρακολουθούνται στο Αλλεργιολογικό και Παιδοπνευμονολογικό Τμήμα της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν». Η ομάδα των μαρτύρων (μη ασθματικών παιδιών-n:26) αποτελείται από παιδιά ανάλογης ηλικίας και φύλου που συναινούν στη συμμετοχή στη μελέτη.

3.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Προκειμένου να αποκλεισθεί η επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων στην εξαγωγή συμπερασμάτων, αποκλείστηκαν και από τις δύο ομάδες: ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης, τραυματισμού, χειρουργικής επέμβασης (εντός ενός μηνός πρό της συμμετοχής), που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, που ακολουθούν ειδικό διαιτολόγιο για ιατρικούς και μη λόγους καθώς και με δυσλιπιδαιμία.

3.3 Στατιστική ισχύς

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0.05$.

3.4 Κοινωνικο-δημογραφικές και ανθρωπομετρικές παράμετροι.

Οι γονείς όλων των παιδιών της μελέτης συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που αναπτύχθηκε ειδικά για τη μελέτη και σχεδιάστηκε με σκοπό να συγκεντρώσει πληροφορίες για:

- την ηλικία (σε έτη)
- το φύλο
- το ατομικό αναμνηστικό- βάρος γέννησης- μητρικός θηλασμός (διάρκεια)
- την οικογενειακή κατάσταση (αριθμός μελών της οικογένειας)
- το μορφωτικό επίπεδο των γονέων
- το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως αυτό προσδιορίζεται με το επάγγελμα των γονέων, το εισόδημα, την ιδιοκτησία, τον αριθμό των αυτοκινήτων στην οικογένεια, το ατομικό δωμάτιο του παιδιού.

Τα παιδιά υπεβλήθησαν σε πλήρη φυσική εξέταση. Το ανάστημα των παιδιών μετρήθηκε με τη χρήση του μέτρου Raven Minimater (Raven Equipment Limited,

Essex, United Kingdom) στο πλησιέστερο 0,1 εκ., αφού είχαν αφαιρέσει τα ρούχα και τα παπούτσια τους, και το βάρος τους στο πλησιέστερο 0,1 kgf με το ζυγό Seca (Seca, Hanover, MD). Οι μετρήσεις έγιναν στο Παιδοπνευμονολογικό Ιατρείο της Γ Παιδιατρικής Κλινικής, στο Αττικόν Νοσοκομείο.

3.5 Συνήθειες του ελεύθερου χρόνου

Πρόσθετες ερωτήσεις που περιείχε το ερωτηματολόγιο αφορούσαν τις ώρες που παρακολουθούσε το παιδί τηλεόραση ή ασχολούνταν με ηλεκτρονικά παιχνίδια, τις ώρες που διάβαζε, τις ώρες που ασχολούνταν με αθλητικές δραστηριότητες την εβδομάδα εκτός σχολείου, τις ώρες ενασχόλησης με μη αθλητικές δραστηριότητες π.χ με την εκμάθηση ξένων γλωσσών, τις φορές ελεύθερου παιχνιδιού ή βόλτας την εβδομάδα.

3.6 Εκτίμηση των ασθματικών συμπτωμάτων

Όλοι οι συμμετέχοντες γονείς συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο ανίχνευσης άσθματος και αλλεργικών παθήσεων στα παιδιά, που αποτελεί την ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου της μελέτης ISAAC.

Τα παιδιά της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ότι πάσχουν από άσθμα εάν είχαν

- σφύριγμα στο στήθος
- συριγμό κατά τη διάρκεια άσκησης
- συμπτώματα την νύχτα (συριγμός-δύσπνοια-βήχας-πόνος στο στήθος)
- κρίση άσθματος

ιδιαίτερα τους τελευταίους 12 μήνες.

Επίσης τα ασθματικά παιδιά συμπλήρωσαν ένα επιπλέον ερωτηματολόγιο που αφορούσε την συχνότητα των επεισοδίων άσθματος με αξιολόγηση των συμπτωμάτων ημέρας και νύχτας καθώς και των παροξυσμών. Επίσης καταγράφηκε η θεραπευτική αγωγή τους τόσο στις εξάρσεις όσο και στην χρόνια φάση.

Να σημειωθεί ότι κανένα από τα συμμετέχοντα παιδιά δεν λάμβανε προφυλακτική αγωγή (εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή –εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με β2 διεγέρτη μακράς δράσης –σαλβουταμόλη- αντιλευκοτριένια-κορτικοστεροειδή από τους στόματος) τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη και διενέργειας της αιμοληψίας και του λοιπού εργαστηριακού ελέγχου, κανένα δεν

βρισκόταν σε φάση ασθματικού παροξυσμού και ήταν κλινικά σταθερά για διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων.

3.7 Εκτίμηση του βαθμού ελέγχου του άσθματος

Ο έλεγχος του άσθματος των συμμετεχόντων παιδιών αξιολογήθηκε με βάση το ιστορικό και με τη συμπλήρωση του Ερωτηματολογίου Ελέγχου του Άσθματος (Asthma Control Test, ACT).

3.8 Εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών

Ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας τροφίμων ΕΣΚΤ (Food Frequency Questionnaire-FFQ), το οποίο συγκέντρωνε πληροφορία για τα ημερήσια ή τα εβδομαδιαία χαρακτηριστικά, συμπληρώθηκε από όλα τα παιδιά της μελέτης.

Τα διάφορα ποτά και τρόφιμα που καταναλώνονται συχνά στην Ελλάδα και οι συνήθειες που προσδιορίζουν τη συμπεριφορά στα γεύματα, καταγράφηκαν με την χρήση 63 λεπτομερών περιγραφικών ερωτήσεων.

Συγκεκριμένα, καταγράφηκε

- η ημερήσια ή εβδομαδιαία λήψη διάφορων διατροφικών στοιχείων με το πρωινό
- η συχνότητα της κατανάλωσης πρωινού
- η συχνότητα κατανάλωσης δημητριακών με το πρωινό
- η ημερήσια κατανάλωση γευμάτων συμπεριλαμβανομένων και των μικρογευμάτων (snacks)
- η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων εκτός του σπιτιού (συμπεριλαμβανομένων των σχολικών κυλικείων και των γευμάτων που δεν ετοιμάζονται στο σπίτι)
- η μέθοδος μαγειρέματος που συνήθως χρησιμοποιεί η οικογένεια,
- ο τύπος των ελαίων/λίπους που καταναλώνεται,
- η συχνότητα των μικρογευμάτων (snacks) που καταναλώνονται και
- η συχνότητα κατανάλωσης διαφόρων τροφών όπως:

ψάρι, πουλερικά, κόκκινο κρέας, αυγά, λευκό ψωμί, ψωμί ολικής αλέσεως, πατάτες, ρύζι, φρούτα, λαχανικά, χυμοί φρούτων, ανθρακούχα ποτά, αναψυκτικά χαμηλής θερμιδικής αξίας (light), διάφορα ροφήματα και παραδοσιακά Ελληνικά μαγειρεμένα φαγητά.

Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου συχνότητας καταγραφής τροφίμων έχουν διαπιστωθεί σε προηγούμενες αναλύσεις και ανακοινώθηκαν πρόσφατα (Antonogeorgos, 2010).

3.9 Αποτίμηση της Μεσογειακής διατροφής

Η αποτίμηση της τήρησης της Μεσογειακής διατροφής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του διατροφικού δείκτη KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents) (Serra-Majem, 2004).

3.10 Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος

Το σύνολο των παιδιών, ασθματικών και υγιών, υπεβλήθη την ίδια μέρα, ταυτόχρονα, στον ακόλουθο εργαστηριακό έλεγχο, που περιλάμβανε τα εξής:

- Δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε 14 εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, με βάση την συχνότητά τους στην Ελλάδα
- Σπυρομετρία
- Μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO)
- Αιμοληψία νηστείας, διενεργηθείσα στις 08.00 πμ, με προσδιορισμό των ακόλουθων παραμέτρων: Γενική αίματος, CRP, Glu, U, Cr, Κορτιζόλη, Ινσουλίνη, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL

Τα δείγματα υπεβλήθησαν σε φυγοκέντρηση στις 2000 g για 10λεπτά και ελήφθη ο ορός. Τα δείγματα ορού τοποθετήθηκαν σε αποστειρωμένα Eppendorf σωληνάρια και ψύχθηκαν στους -80°C για την μελλοντική ανάλυση των ιντερλευκινών.

Για τον προσδιορισμό των ιντερλευκινών χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα Elisa αντιδραστήρια και οι αναλύσεις έγιναν εφαρμόζοντας επακριβώς τη μεθοδολογία του κατασκευαστή.

- Προσδιορισμός της Ιντερλευκίνης 17 (IL-17) με χρήση του Human IL-17 Quantikine ELISA Kit (R&D SYSTEMS, Minneapolis, MN, USA; Catalog Number: D1700)
- Προσδιορισμός των ιντερλευκινών 33 (IL-33) και 4 (IL-4) με χρήση του Human IL-33 PicoKine™ ELISA Kit και Human IL-4 PicoKine™ ELISA Kit (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA, Catalog Number: EK0404 και EK0929)

Βιοηθική

Η συμμετοχή των παιδιών ήταν εθελοντική. Πριν την συμμετοχή τους, οι κηδεμόνες των παιδιών ενημερώθηκαν γραπτώς για τους σκοπούς της μελέτης και υπέγραψαν το έντυπο γραπτής συναίνεσης για τη συμμετοχή των παιδιών τους σε αυτή.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (ΤΑ). Ο συντελεστής μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκε για την έκφραση της διασποράς των τιμών. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση έγινε χρήση των δοκιμασιών χ^2 , t-test και του συντελεστή συσχέτισης Pearson (r). Για την πολυπαραγοντική ανάλυση δημιουργήθηκαν 3 διαδοχικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Κάθε ένα από αυτά είχε μια από τις 3 προσδιοριζόμενες ιντερλευκίνες, IL-4, IL-17, IL-33 ως εξαρτημένη μεταβλητή ενώ οι άλλες δύο χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές. Οι τιμές του KIDMED score, το ποσοστό επί της προβλεπόμενης (FEV1), το BMI z-score, η αλλεργική ευαισθητοποίηση σε οποιοδήποτε αεροαλλεργιογόνο και η παρουσία άσθματος χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξαρτητες μεταβλητές. Τα τρία μοντέλα αρχικά εφαρμόστηκαν στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και στη συνέχεια στην ομάδα μόνο των ασθματικών παιδιών. Επιλέχθηκε η έκφραση των αποτελεσμάτων με τη χρήση των τυποποιημένων συντελεστών παλινδρόμησης (Beta), προκειμένου να ερμηνευτούν καλύτερα τα μοντέλα παλινδρόμησης.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά στοιχεία

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η κατανομή κατά φύλο και ηλικία των συμμετεχόντων παιδιών της μελέτης (παιδιά υγιή /παιδιά με άσθμα)

Πίνακας 1.			
	ΥΓΙΗ ΠΑΙΔΙΑ (n= 26)	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ (n= 44)	p
ΦΥΛΟ, ΑΡΡΕΝΑ/ ΘΗΛΕΑ	18/8	26/18	0.39
ΗΛΙΚΙΑ,ΕΤΗ	8.6±2.1	8.9±2.4	0.70

Η μελέτη αφορούσε 44 ασθματικά παιδιά (26 αγόρια και 18 κορίτσια, με μέση ηλικία τα 8.9±2.4 έτη, από 5.6 ετών έως 14.9 ετών) και 26 υγιή (18 αγόρια και 8 κορίτσια με μέση ηλικία τα 8.6±2.1 έτη, από 5.5 ετών έως 12 ετών).

.9 ετών)

Στον **Πίνακα 2** αναπτύσσονται τα κοινωνικά-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης.

Και οι δύο ομάδες έχουν BMI z-scores εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ομάδα όμως των ασθματικών είχε μεγαλύτερη τιμή (BMI z-scores 1.20±0.93) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (BMI z-score 0.53± 1,02) (p 0.008).

Το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας ήταν υψηλότερο στην ομάδα των υγιών παιδιών σε σχέση με την ομάδα των ασθματικών (84% έναντι 58%, p 0.025). Το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των 2 ομάδων, όπως αυτό αποτυπώνεται από το εισόδημα, την ιδιόκτητη κατοικία, τον αριθμό των αυτοκινήτων, εμφάνιζε ομοιογένεια στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού και είναι ενδεικτική ικανοποιητικού εισοδήματος.

Πίνακας 2. Κοινωνικά-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης (Ποσοστά ή μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση)			
	ΥΓΙΗ ΠΑΙΔΙΑ (n= 26)	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ (n= 44)	p
BMI z-score	0.53±1.02	1.20±0.93	0.008
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΠΑΤΕΡΑΣ	18/26 (69%)	27/41 (65%)	0.774
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΗΤΕΡΑ	22/26 (84%)	24/41 (58%)	0.025
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΥΤΟΚΙΝΗΤΩΝ ΑΝΑ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ	1,88± 0,5	1,55 ±0,5	0.487
ΙΔΙΟΚΤΗΤΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑ	22/26 (84%)	35/39 (89%)	0.537
ΜΕΣΟ ΕΤΗΣΙΟ ΕΙΣΟΔΗΜΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 3 ΕΤΩΝ > 15.000 ΕΥΡΩ	22/27 (81%)	25/36 (69%)	0.277
ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	3300 ± 640	3100 ± 600	0.899
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΗΛΑΣΜΟΥ >3 ΜΗΝΩΝ	14/24 (58%)	18/41 (43%)	0.261

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των παιδιών της μελέτης.

Σε ότι αφορά τα χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των 2 μελετώμενων ομάδων, τα υγιή παιδιά ασχολούνταν σε υψηλότερο ποσοστό με δραστηριότητες αθλητικές εκτός σχολείου (92% έναντι 72%, p 0.048) και αθλούσαν περισσότερες ώρες την εβδομάδα (3.94±2.34 ώρες/εβδ έναντι 2.84±1.96, p 0.043).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των παιδιών της μελέτης (Ποσοστά ή μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση)					
	ΥΓΙΗ ΠΑΙΔΙΑ		ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ		p-value
	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	
ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΕΚΤΟΣ ΣΧΟΛΕΙΟΥ (% ΝΑΙ)	92,30%		72,50%		0.048
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ TV/ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΠΑΙΧΙΔΙΑ(ΩΡΕΣ / ΗΜΕΡΑ)	1,67	0,65	2,01	1,05	0.144
ΜΕΛΕΤΗ (ΩΡΕΣ / ΗΜΕΡΑ)	1,61	0,77	1,9	0,99	0.220
ΑΘΛΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ (ΩΡΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ)	3,94	2,34	2,84	1,96	0.043
ΜΗ ΑΘΛΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ (ΩΡΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ)	1,85	1,62	2,38	2,28	0.298

Στον **Πίνακα 4**, παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της διατροφής των παιδιών της μελέτης, με βάση το Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Συχνότητας Τροφίμων (ΕΚΣΤ-FFQ)

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά της διατροφής των παιδιών της μελέτης με βάση το ΕΚΣΤ (FFQ)					
(Ποσοστά ή μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση)					
	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ		ΥΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ		p value
	ΜΤ	ΤΑ	ΜΤ	ΤΑ	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ					
1 με 2 γεύματα ημερησίως	4%		0%		0,039
3 γεύματα ημερησίως	15,40%		8,40%		
Περισσότερα από 3	80,60%		91,60%		
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΠΡΩΙΝΟΥ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ					
7 φορές την εβδομάδα	74%		100%		0,141
3-4 φορές την εβδομάδα	4%				
1-2 φορές την εβδομάδα	11%				
ποτέ/σχεδόν ποτέ	11%				
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑ ΦΑΓΗΤΟΥ ΑΠΟ ΕΞΩ					
Ποτέ/σπάνια	55%		61%		0,065
1-2 φορές την εβδομάδα	45%		39%		
3-4 φορές την εβδομάδα	0%		0%		
5ή περισσότερες φορές την εβδομάδα	0%		0%		
ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΤΡΩΝΕ ΓΕΥΜΑΤΑ ΣΤΟ ΚΥΛΙΚΕΙΟ					
	26%		4%		0,03

Τα υγιή παιδιά κατανάλωναν, σε υψηλότερο ποσοστό, περισσότερα από τρία γεύματα ημερησίως σε σχέση με τα παιδιά με άσθμα (ολικό $p = 0.039$) και το σύνολό τους κατανάλωνε καθημερινά πρωινό, γεγονός που δεν ίσχυε στην ομάδα των ασθματικών (100% έναντι 74%). Επίσης τα ασθματικά παιδιά λάμβαναν σε υψηλότερο ποσοστό γεύματα από το κυλικείο του σχολείου σε σχέση με τα υγιή. (26% έναντι 4%, $p = 0.03$). Τα υγιή παιδιά κατανάλωναν περισσότερες μερίδες λαχανικών την εβδομάδα σε σχέση με τα παιδιά με άσθμα (18 ± 10.8 μερ/εβδ έναντι 11.9 ± 10.9 , $p = 0.03$) ενώ και η εβδομαδιαία κατανάλωση μερίδων φρούτου ήταν υψηλότερη στα υγιή παιδιά σε σχέση με τα ασθματικά, σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό (32.27 ± 20.32 έναντι 22.22 ± 15.55 , $p = 0.52$). Τα υγιή παιδιά κατανάλωναν συχνότερα ψάρια ($p = 0.008$), λευκό κρέας- κοτόπουλο ($p = 0.01$), όσπρια ($p = 0.033$) αλλά και κόκκινο κρέας ($p = 0.015$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση γλυκών/ αλμυρών σνακ σε εβδομαδιαία βάση.

Πίνακας 4 (συνέχεια) . Χαρακτηριστικά της διατροφής των παιδιών της μελέτης με βάση το ΕΚΣΤ (FFQ)					
(Ποσοστά ή μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση)					
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΕΡΙΔΩΝ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ	11,9	10,9	18	10,8	0,03
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΕΡΙΔΩΝ ΦΡΟΥΤΩΝ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ	22,22	15,55	32,27	20,32	0,524
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΦΡΕΣΚΩΝ ΧΥΜΩΝ					0,169
2-3 την ημέρα	4%		0,00%		
1 την ημέρα	44%		38%		
2-6 την εβδομάδα	28%		43%		
1 την εβδομάδα	24%		14%		
Καθόλου ή λιγότερο από 1 τον μήνα	0%		5%		
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΣΠΡΙΩΝ					0,033
Καθόλου ή λιγότερο από 1 τον μήνα	11%		0%		
1-3 φορές τον μήνα	18%		14%		
1 φορά την εβδομάδα	49%		78%		
> 2 φορές την εβδομάδα	22%		8%		
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΨΑΡΙΟΥ					0,008
Καθόλου ή λιγότερο από 1 τον μήνα	30%		22%		
1-3 φορές τον μήνα	35%		13%		
1 φορά την εβδομάδα	30%		65%		
> 2 φορές την εβδομάδα	5%		0%		
ΧΡΗΣΗ ΣΠΟΡΕΛΑΙΟΥ ΣΤΟ ΤΗΓΑΝΙΣΜΑ	50%		40%		
ΧΡΗΣΗ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ ΣΤΟ ΜΑΓΕΙΡΕΜΑ	100%		100%		
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΟΤΟΠΟΥΛΟΥ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ					0,01
Καθόλου ή λιγότερο από 1 τον μήνα	4%		0%		
1-3 φορές τον μήνα	24%		8%		
1 φορά την εβδομάδα	57%		86%		
> 2 φορές την εβδομάδα	15%		6%		
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΡΕΑΤΟΣ (ΧΟΙΡΙΝΟ,ΜΟΣΧΑΡΙ,ΜΠΙΦΤΕΚΙΑ)					0,015
Καθόλου ή λιγότερο από 1 τον μήνα	4%		0%		
1-3 φορές τον μήνα	36%		9%		
1 φορά την εβδομάδα	16%		17%		
> 2 φορές την εβδομάδα	44%		74%		
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΕΡΙΔΩΝ ΓΛΥΚΩΝ/ΑΛΜΥΡΩΝ ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΕΝΩΝ ΣΝΑΚ/ΕΒΔ.	8,7	4,2	10,3	6,5	0,315

Στον **Πίνακα 5**, παρουσιάζεται ο βαθμός συμμόρφωσης των παιδιών της μελέτης στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής με βάση τη βαθμολογία του KIDMED.

Η τιμή του KIDMED στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 5.70 ± 1.94 (ΜΤ± ΤΑ) και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 34.0%. Η αντίστοιχη μέση τιμή του KIDMED στα παιδιά με άσθμα ήταν 5.60 ± 1.94 (ΣΜ 34%) και στα υγιή παιδιά ήταν 5.87 ± 1.96 (ΣΜ 33%) (p 0.79).

Διαπιστώνουμε ότι δεν υπήρχε διαφορά στον βαθμό συμμόρφωσης ανάμεσα στα υγιή και στα ασθματικά παιδιά και τόσο οι επιμέρους ομάδες, όσο και το σύνολο του πληθυσμού, εμφανίζουν μέτριο βαθμό συμμόρφωσης με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής.

Πίνακας 5. KIDMED SCORE στα παιδιά της μελέτης (ποσοστά ή μέση τιμή± τυπική απόκλιση)					
KIDMED SCORE	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ		ΥΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ		p
	ΜΤ	ΤΑ	ΜΤ	ΤΑ	
	5,6	1,94	5,87	1,96	0,599
Ανεπαρκής συμμόρφωση (<3)	8%		12%		
Μέτρια συμμόρφωση (4-7):	80%		71%		total p = 0.791
Καλή συμμόρφωση (>8):	12%		17%		

Στον **Πίνακα 6**, παρουσιάζονται τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των παιδιών της μελέτης.

Σε ότι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα στις 2 ομάδες, και οι δύο μελετώμενοι πληθυσμοί, είχαν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, με τα ασθματικά παιδιά να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό στην γενική αίματος (7533 ± 2256 έναντι 6399 ± 1538 αντίστοιχα, p 0.031) και υψηλότερο απόλυτο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα (413 ± 198 έναντι 290 ± 140 αντίστοιχα, p 0.009), σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Και η τιμή της IgE ανοσοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή (396 ± 692 IU/ml έναντι 82 ± 222 IU/ml αντίστοιχα, p 0.041). Σε ότι αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL, HDL), και οι δύο πληθυσμοί, παρουσίαζαν ολική χοληστερόλη εντός των φυσιολογικών ορίων και τα υγιή παιδιά είχαν υψηλότερα επίπεδα της HDL σε σχέση με τα ασθματικά (69 ± 16 έναντι 58 ± 15 , p 0.013).

Από τις τρεις προσδιοριζόμενες ιντερλευκίνες, τα επίπεδα της IL-17 ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθματικών παιδιών σε σχέση με τα υγιή σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό (3.1 ± 2.52 pg/ml έναντι 1.1 ± 1.75 pg/ml, p 0.002). Αντίθετα οι τιμές των IL-33 (313.7 ± 324.2 pg/ml και 320.5 ± 310.2 pg/ml, p 0.93) και IL-4 (23.7 ± 54.4 pg/ml και 27.9 ± 39.3 pg/ml, p 0.73) δεν είχαν διαφορά ανάμεσα στα ασθματικά και υγιή παιδιά αντίστοιχα.

Πίνακας 6 .Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος των παιδιών της μελέτης
(Ποσοστά ή μέση τιμή \pm Τυπική απόκλιση)

	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ		ΥΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ		p
	ΜΤ	ΤΑ	ΜΤ	ΤΑ	
ΛΕΥΚΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (απόλυτος αριθμός)	7.533	2256	6399	1538	0.031
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ ΟΡΟΥ (απόλυτος αριθμός)	413	198	290	140	0.009
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ (απόλυτος αριθμός)	3480	1790	2790	1045	0.087
IgE IU/ml	396	682	82	222	0.041
IgG g/L	10,97	2,21	10,14	1,75	0.130
IgM g/L	0,91	0,49	0,81	0,3	0.386
IgA g/L	1,33	0,61	1,24	0,56	0.565
C3 g/L	1,17	0,16	1,17	0,2	0.921
C4 g/L	0,21	0,06	0,21	0,04	0.696
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ µg/dl	11,8	4,3	11,64	4,85	0.901
IL-17 pg/ml	3,13	2,52	1,1	1,75	0.003
IL-4 pg/ml	23,79	54,46	27,98	39,9	0.753
IL33 pg/ml	313,77	324,2	320.5	310,2	0.790
CHOLESTEROL mg/dl	156,5	23,8	167,5	28,1	0.100
LDL mg/dl	93	19	91	26	0.805
HDL mg/dl	58	15	69	16	0.013
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ µU/ml	10	19	7	2	0.528
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΝΥΓΜΟΥ, % ΘΕΤΙΚΩΝ	61,30%		4,00%		<0.001
FEV1 %	100	11,9	100,9	13,2	0.811
FVC %	96,7	14,4	95,3	8,4	0.726
FEV1/FVC	93,5	9,4	93	4	0.186
eNO ppb	23,4	14	12,5	4,4	0.010

Να σημειωθεί ότι στους ακόλουθους πίνακες το r αντιστοιχεί στον συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson

Στον **Πίνακα 7**, παρουσιάζεται το αποτέλεσμα της σύγκρισης των τιμών των ηωσινοφίλων, IgE, eNO, IL-17, IL-33 και IL-4 στα ατοπικά και μη ατοπικά ασθματικά παιδιά.

Η περαιτέρω διάκριση των ασθματικών παιδιών της μελέτης σε ατοπικά και μη ατοπικά κατέδειξε, στα ατοπικά ασθματικά παιδιά, στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές των IgE (531.94 ± 807.32 IU/ml έναντι 121.83 ± 272.27 IU/ml, $p = 0.005$), των ηωσινοφίλων (451.69 ± 209.75 έναντι 303.54 ± 141.52 , $p = 0.001$) και του eNO (26.26 ± 14.52 έναντι 12.59 ± 4.11 , $p = 0.0004$). Οι τιμές των IL-17, IL-33 και IL-4 δεν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στα ατοπικά και στα μη ατοπικά ασθματικά παιδιά.

Πίνακας 7. Σύγκριση των τιμών των ηωσινοφίλων, IgE, NO και των ιντερλευκινών στα ατοπικά και μη ατοπικά ασθματικά παιδιά					
	Ασθματικά παιδιά				p
	Ατοπικά		Μη ατοπικά		
	ΜΓ	ΤΑ	ΜΓ	ΤΑ	
Ηωσινόφιλα	451,692	209,751	303,541	141,520	0,0014
IgE IU/ml	531,946	807,322	121,838	272,278	0,0058
IL-17 pg/ml	2,794	2,589	2,142	2,386	0,3449
IL-33 pg/ml	289,563	326,146	316,988	299,983	0,7343
IL-4 pg/ml	22,810	52,002	26,900	47,970	0,7570
eNO ppb	26,263	14,521	12,600	4,114	0,0005

Στον **Πίνακα 8**, παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των IL-17, IL-4 και IL-33 με τις μελετώμενες μεταβλητές στο σύνολο των παιδιών της μελέτης.

Πίνακας 8. Συσχετίσεις των IL-17,IL-33, IL-4 με τις μελετώμενες παραμέτρους στα παιδιά της μελέτης

	IL-17		IL4		IL-33	
	r	p	r	p	r	p
ΗΛΙΚΙΑ	-0,049	0,731	0,168	0,200	-0,093	0,477
BMI z score	-0,090	0,529	-0,13199	0,323	-0,079	0,553
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ (Απόλυτος αριθμός)	0,244	0,091	-0,090	0,517	0,006	0,963
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ (απόλυτος αριθμός)	0,039	0,783	0,022	0,874	0,089	0,510
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ mg/dl	-0,088	0,544	-0,051	0,712	-0,059	0,665
LDL-C mg/dl	0,031	0,837	-0,019	0,891	-0,006	0,966
HDL-C mg/dl	-0,136	0,357	-0,022	0,875	-0,007	0,959
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	0,026	0,865	0,033	0,827	-0,160	0,277
IgE IU/ml	-0,011	0,937	0,220	0,117	0,061	0,662
IL-17 pg/ml	1	N/A				
IL-4 pg/ml	0,157	0,286	1	N/A		
IL-33 pg/ml	0,070	0,635	0,534	<0,0001	1	N/A
FEV1/FVC	-0,104	0,507	0,073	0,647	0,117	0,454
FEV1 %	-0,252	0,112	-0,177	0,276	-0,062	0,699
FVC %	-0,273	0,084	-0,268	0,095	-0,119	0,460
eNO ppb	0,093	0,606	-0,275	0,127	-0,241	0,177

Στον **Πίνακα 9**, παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των IL-17, IL-4 και IL-33 με τις μελετώμενες μεταβλητές στα υγιή παιδιά της μελέτης.

Πίνακας 9. Συσχετίσεις των IL-17,IL-33, IL-4 με τις μελετώμενες παραμέτρους στα υγιή παιδιά

	IL-17		IL4		IL33	
	r	p	r	p	r	p
ΗΛΙΚΙΑ	0,032	0,900	0,261	0,241	0,138	0,541
BMI z score	-0,296	0,232	-0,403	0,063	-0,570	0,006
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ	0,088	0,720	-0,394	0,069	-0,308	0,164
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ	-0,052	0,832	-0,04303	0,849	0,030	0,893
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ mg/dl	0,044	0,856	-0,124	0,584	-0,146	0,517
LDL-C mg/dl	0,200	0,442	0,003	0,990	0,033	0,889
HDL-C mg/dl	-0,034	0,896	-0,056	0,816	-0,088011	0,712
IgE IU/ml	-0,098	0,699	-0,118	0,630	0,011	0,964
IL-17 pg/ml	1	n/a				
IL-4 pg/ml	0,178	0,495	1	n/a		
IL-33 pg/ml	0,135	0,618	0,549	0,010	1	n/a
FEV1/FVC	-0,769	0,001	0,251	0,331	0,143	0,597
FEV1 %	0,266	0,319	-0,271	0,310	-0,182	0,516
FVC %	0,270	0,312	-0,298	0,261	-0,300	0,278
eNO ppb	0,187	0,540	-0,357	0,231	-0,487986	0,108

Στον **Πίνακα 10**, παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των IL-17, IL-4 και IL-33 με τις μελετώμενες μεταβλητές στο παιδιά με άσθμα.

Πίνακας 10. Συσχετίσεις των IL-17,IL-33, IL-4 με τις μελετώμενες παραμέτρους στα ασθματικά παιδιά						
	IL-17		IL4		IL-33	
	r	p	r	p	r	p
ΗΛΙΚΙΑ	-0,120	0,501	0,138	0,410	-0,192	0,242
BMI z score	-0,286	0,107	0,000	0,998	0,179	0,288
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ (Απόλυτος αριθμός)	0,120	0,527	0,018	0,923	0,100	0,573
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ (απόλυτος αριθμός)	-0,045	0,809	0,048	0,792	0,099	0,571
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ mg/dl	-0,102	0,585	-0,032	0,859	0,003	0,986
LDL-C mg/dl	-0,079	0,673	-0,033	0,855	-0,034	0,848
HDL-C mg/dl	-0,039	0,836	-0,042	0,818	0,033	0,853
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	-0,026	0,894	0,043	0,822	-0,191	0,294
IgE IU/ml	-0,146	0,424	0,301	0,089	0,051	0,773
IL-17 pg/ml	1	n/a				
IL-4 pg/ml	0,191	0,304	1,000	n/a		
IL-33 pg/ml	0,049	0,785	0,534	0,001	1,000	n/a
FEV1/FVC	0,242	0,234	-0,070	0,738	0,099	0,622
FEV1 %	-0,477	0,016	-0,139	0,516	0,009	0,964
FVC %	-0,441	0,027	-0,263	0,214	-0,085	0,680
eNO ppb	-0,142	0,550	-0,283	0,241	-0,263	0,249

Από την ανάλυση των **Πινάκων 8,9,10** διαπιστώθηκε ότι η IL-4 σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την IL-33, τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο και στις επιμέρους ομάδες των ασθματικών και των υγιών παιδιών, με σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση ($r=0.53$, $p<0.0001$; $r=0.53$, $p 0.0005$; $r=0.54$, $p 0.009$ αντίστοιχα).

Αναλύοντας τη σχέση της IL-33 με τον BMI τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στις επιμέρους ομάδες των ασθματικών και των υγιών, βρέθηκε αρκετά ισχυρή, στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον BMI και στα επίπεδα της IL-33 στα υγιή παιδιά ($r= -0.57$ $p 0.005$).

Στην κατηγορία των υγιών παιδιών, βρέθηκε ταυτόχρονα αρκετά ισχυρή, σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-17 και του λόγου FEV1/FVC ($r = -0.76$, $p<0.001$). Ανάλογο εύρημα υπήρξε και στα παιδιά με άσθμα, με σημαντική

αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην IL-17 και τις FEV1, FVC ($r = -0.477$, $p = 0.016$ και $r = -0.441$, $p = 0.027$)

Στον **Πίνακα 11**, παρουσιάζονται οι μελετώμενες παράμετροι ανάλογα με τον βαθμό ελέγχου του άσθματος.

Πίνακας 11. Σύγκριση των μελετώμενων παραμέτρων με το επίπεδο ελέγχου του άσθματος					
	Πλήρης έλεγχος		Μερικός-ελλιπής έλεγχος		p
	ACT >19 (33/43 - 76%)		ACT < 19 (10/43-24%)		
	MT	TA	MT	TA	
ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ (Απόλυτος αριθμός)	356,8	98,2	443,0	230,6	0,209
IgE IU/ml	521,2	1031,3	339,2	385,6	0,439
IL-17 pg/ml	2,2	2,2	3,5	2,6	0,182
IL-4 pg/ml	9,9	16,6	29,4	64,5	0,333
IL-33 pg/ml	295,3	317,5	331,8	334,5	0,751
FEV1/FVC	95,8	8,9	92,4	9,7	0,350
FEV1 %	100,6	11,1	99,7	12,6	0,850
FVC %	96,5	11,3	96,9	16,1	0,944
eNO ppb	23,8	11,2	24,1	15,1	0,968
KIDMED SCORE	6,9	1,8	5,0	1,7	0,001

Στα ασθματικά παιδιά, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βαθμολογία του KIDMED ανάμεσα στα ασθματικά παιδιά με καλό έλεγχο της νόσου και τα ασθματικά παιδιά με ελλιπή έλεγχο. Τα ασθματικά παιδιά με ACT>19 (76%), ενδεικτικό ικανοποιητικού ελέγχου του άσθματος, εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή στο KIDMED (6.92 ± 1.81) ενώ τα ασθματικά παιδιά με ACT <19 (24%) εμφάνιζαν χαμηλότερη τιμή (4.96 ± 1.68) ($p = 0.0014$). Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι τα άτομα με καλύτερο έλεγχο της νόσου διατρέφονταν πιο εναρμονισμένα με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής.

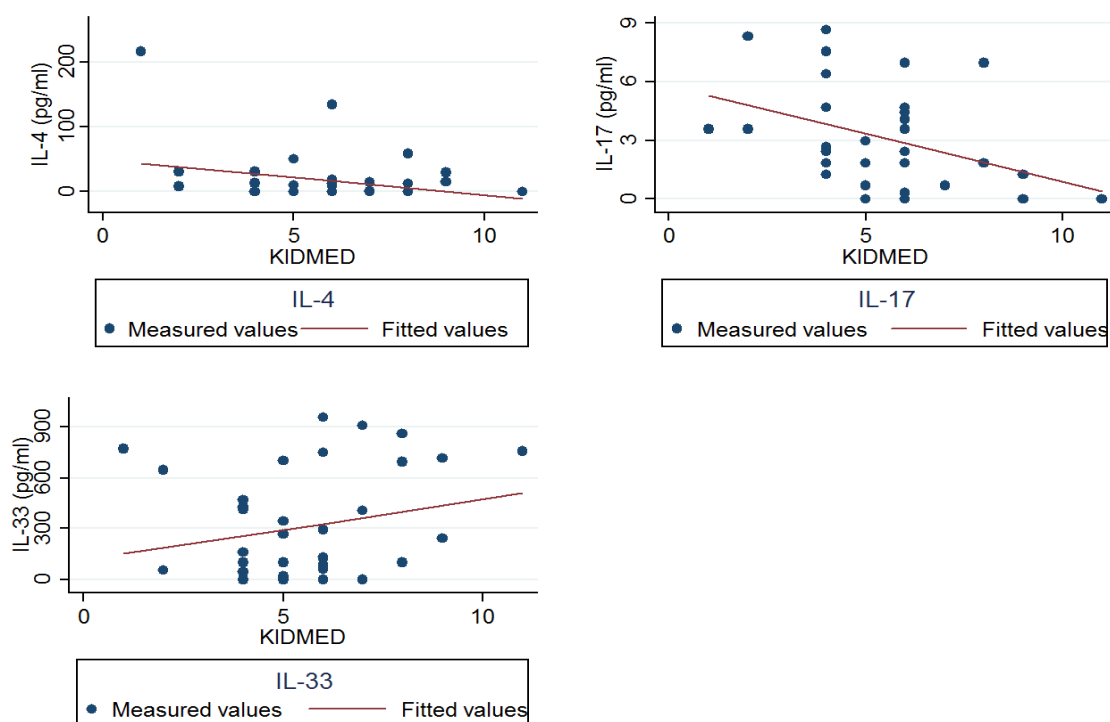
Να σημειωθεί ότι και οι τρεις ιντερλευκίνες (IL-17, IL-4, IL-33) έχουν υψηλότερη τιμή στα άτομα με ανεπαρκή έλεγχο του άσθματος, αν και σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό.

Στον **Πίνακα 12**, παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά, κοινωνικά και τα χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των παιδιών της μελέτης ανά κατηγορία υιοθέτησης του προτύπου της μεσογειακής διατροφής.

	KIDMED SCORE		
	Χαμηλή ή μέτρια υιοθέτηση (<8)	Καλή υιοθέτηση (≥8)	p
	(N=54)	(N=11)	
ΦΥΛΟ (ΑΡΡΕΝ/ΘΗΛΥ- n%)	61,1%/31,9%	72,7%/27,3%	0,467
ΗΛΙΚΙΑ (ΜΤ-ΤΑ)	8,8±2,3	8,2±1,7	0,493
BMI(ΜΤ-ΤΑ)	0,99±1,04	0,76±0,92	0,493
Καθημερινό πρωινό (n%)	83,80%	100%	0,119
Φυσική δραστηριότητα εκτός σχολείου(n%)	76,80%	100%	0,077
Ώρες μελέτης/ημ	1,875±0,964	1,5±0,67	0,225
Ώρες ενασχόλησης με TV/video games/ημ	1,90±0,87	1,90±1,04	0,986
Ώρες αθλητικών δραστηριοτήτων/εβδ	3,11±2,24	4,09±1,51	0,175
Τριτοβάθμια εκπαίδευση μητέρας	64,80%	90%	0,114

Σε ότι αφορά τα χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης με βάση τον βαθμό συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής (τιμή KIDMED > 8 έναντι <8), φάνηκε ότι τα παιδιά με καλύτερη συμμόρφωση, είχαν μικρότερο BMI, αν και σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό (0.76±0.92 έναντι 0.99±1.04, αντίστοιχα p 0.49). Η μέση ηλικία των παιδιών και στις δύο κατηγορίες ήταν αντίστοιχη (8.2±1.7 έναντι 8.8±2.3, p 0.49) με λίγο μεγαλύτερη την ηλικία των παιδιών με τη χειρότερη συμμόρφωση. Το σύνολο των παιδιών με την καλύτερη συμμόρφωση λάμβαναν πρωινό (100% έναντι 83,8%, p 0.11) σε καθημερινή βάση και ασχολιόντουσαν με αθλητικές δραστηριότητες εκτός σχολείου(100% έναντι 76,8%, p 0.7) για τις οποίες δαπανούσαν περισσότερο χρόνο καθημερινά (4.09±1.51 έναντι 3.11±2.24, p 0.175). Και οι δύο ομάδες ασχολιόντουσαν ανάλογο χρόνο με την τηλεόραση και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια. Τέλος το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας ήταν υψηλότερο στην ομάδα των παιδιών με καλή συμμόρφωση (τριτοβάθμια εκπαίδευση μητέρας: 90% έναντι 64.8%).

Στα **διαγράμματα 1,2,3** αποτυπώνονται οι συσχετίσεις των IL-4, IL-17, IL-33 με το KIDMED στα ασθματικά παιδιά, όπου για την πολυπαραγοντική ανάλυση έγινε χρήση 3 διαφορετικών γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης. Για τη σύγκριση αυτών των μοντέλων επελέγη η χρήση των τυποποιημένων συντελεστών παλινδρόμησης (Beta). Πρόκειται για διαγράμματα διασποράς των συσχετίσεων των IL-4, IL-17 και IL-33 με την τιμή του KIDMED στα παιδιά με άσθμα, με υπερκείμενες ευθείες γραμμικής πρόβλεψης.



Όταν εφαρμόστηκαν τα πολυπαραγοντικά μοντέλα στο σύνολο του πληθυσμού, η μόνη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση που αναδείχθηκε ήταν ανάμεσα στην IL-17 και την παρουσία άσθματος (Beta:0.52, p 0.010). Όταν όμως η ανάλυση περιορίστηκε στον ασθματικό πληθυσμό, η βαθμολογία στο KIDMED βρέθηκε να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και με τις τρεις ιντερλευκίνες, IL-4, IL-33 και IL-17 (Beta: -0.56, p 0.007; Beta: 0.57, p 0.010; Beta: -0.62, p 0.017, αντίστοιχα). Σε ότι αφορά τις IL-4 και IL-17 βρέθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές και τον βαθμό συμμόρφωσης στην μεσογειακή διατροφή. Αντίθετα με την IL-33 φαίνεται να υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση με την συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στις τρεις ιντερλευκίνες και τις λοιπές συμμεταβλητές των μοντέλων παλινδρόμησης.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Επίπεδο συμμόρφωσης του μελετώμενου πληθυσμού στο πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής

Η αξιολόγηση του βαθμού συμμόρφωσης του μελετώμενου πληθυσμού στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής έγινε με την χρήση του ερωτηματολογίου KIDMED. Δημιουργήθηκε από τους Serra-Majem et al το 2004 για την εκτίμηση του βαθμού συμμόρφωσης με την Μεσογειακή διατροφή σε άτομα ηλικίας 2-24 ετών.

Η τιμή του KIDMED στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 5.70 ± 1.94 (MT± TA) και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 34.0%. Η αντίστοιχη μέση τιμή του KIDMED στα παιδιά με άσθμα ήταν 5.60 ± 1.94 (ΣΜ 34%) και στα υγιή παιδιά ήταν 5.87 ± 1.96 (ΣΜ 33%) (p 0.79).

Διαπιστώνουμε ότι δεν υπήρχε διαφορά στον βαθμό συμμόρφωσης ανάμεσα στα υγιή και στα ασθματικά παιδιά και τόσο οι επιμέρους ομάδες, όσο και το σύνολο του πληθυσμού, εμφανίζουν μέτριο βαθμό συμμόρφωσης με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό με την απομάκρυνση από την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια. Η μικρή διασπορά του KIDMED score (όπως αυτό υποδηλώνεται από την χαμηλή τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας) υποδεικνύει σχετική ομοιογένεια των διαιτητικών συνηθειών των παιδιών της μελέτης. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο κοινό εθνικό και πολιτιστικό υπόβαθρο και στην υιοθέτηση παρόμοιων διαιτητικών συνηθειών του πληθυσμού.

Ο Αλέξης Κυριακού κ.α (Kyriacou et al, 2015), στην εργασία τους, μελετούν τα ερευνητικά δεδομένα που υπάρχουν ως προς τη συμμόρφωση του ελληνικού και κυπριακού πληθυσμού στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής. Συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 15 εργασίες, που διενεργήθηκαν όλες στην Ελλάδα εκτός από μια που είχε μεικτό κυπριακό και ελληνικό πληθυσμό (Tyronolas et al, 2011; Tyronolas et al, 2009). Σε όλες τις παιδιατρικές μελέτες (5 τον αριθμό) έγινε χρήση του KIDMED Index. Στο σύνολο τους οι μελέτες, έδειξαν αποτελέσματα συμβατά με μέτριο βαθμό συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διατροφή, ανεξάρτητα από το μέγεθος του πληθυσμού. Η ανασκόπηση επιβεβαιώνει τη σταδιακή επιδείνωση στη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή σε σχέση με τις δεκαετίες του 1950-1960 όπου ήταν υψηλή (Trichoroulou et al, 2000). Ανάλογα αποτελέσματα μέτριας συμμόρφωσης στο

μοντέλο της μεσογειακής διατροφής έχουν δημοσιευτεί και για άλλες χώρες της Μεσογείου όπως η Ισπανία (Alvarez et al,2006), η Ιταλία (Pelucchi et al,2010), η Γαλλία (Dedoussis et al, 2008) αλλά και αλλού στην Ευρώπη.

5.2 Σχέση του KIDMED με το BMI z-score, το φύλο, την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων

Τα ευρήματα στην διεθνή βιβλιογραφία σε ότι αφορά τη σχέση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή με το φύλο, την ηλικία και το σωματικό βάρος εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια.

Στην μελέτη μας και οι δύο ομάδες έχουν BMI z-scores εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ομάδα όμως των ασθματικών είχε μεγαλύτερη τιμή (BMI z-scores 1.20 ± 0.93) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων (BMI z-score 0.53 ± 1.02) ($p = 0.008$) Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τα επιδημιολογικά δεδομένα που δείχνουν υψηλότερο BMI στα ασθματικά παιδιά (Ekström et al, 2017). Δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του KIDMED με το BMI z-score. Η βιβλιογραφία δεν είναι ομόφωνη ως προς τον ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην αποτροπή της αύξησης του σωματικού βάρους στο επίπεδο του υπέρβαρου και του παχύσαρκου παιδιού παρά τις αντίστοιχες ενδείξεις στους ενήλικες. Φαίνεται ότι η σχέση ανάμεσα στις δυο αυτές παραμέτρους είναι σύνθετη και επειδή το σύνολο σχεδόν των μελετών είναι συγχρονικές, δεν στοιχειοθετείται η αιτιολογική συσχέτισή τους

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα σε ότι αφορά τον βαθμό συμμόρφωσης στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής. Το μεγαλύτερο μέρος των μελετών δεν καταδεικνύει διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα (Chrysohoou et al,2011; Lydakis et al,2012; Farajian et al,2011; Van Diepen et al,2011; Arvaniti et al,2011).

Η διεθνής βιβλιογραφία δεν συνηγορεί υπέρ της σημαντικής μεταβολής του επιπέδου συμμόρφωσης στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής με την πρόοδο της ηλικίας και το ίδιο ισχύει και στην παρούσα μελέτη.

Η ποιότητα και η επάρκεια της διατροφής, όπως έχει φανεί από μελέτες, σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και ιδιαίτερα με το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, με μεγαλύτερη σημασία του επιπέδου μόρφωσης της μητέρας. Το ίδιο διαπιστώθηκε και στη δικιά μας μελέτη ανάμεσα στο μορφωτικό επίπεδο της μητέρας και στην τιμή του KIDMED ($r=0.288$, $p = 0.02$).

5.3 Σχέση του KIDMED με τα κοινωνικά-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης.

Σε ότι αφορά τα χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης με βάση τον βαθμό συμμόρφωσης στο μοντέλο της μεσογειακής διατροφής (τιμή KIDMED > 8 έναντι <8), φάνηκε ότι τα παιδιά με καλύτερη συμμόρφωση είχαν μικρότερο BMI, αν και σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό (0.76 ± 0.92 έναντι 0.99 ± 1.04 , αντίστοιχα $p = 0.49$). Η μέση ηλικία των παιδιών και στις δύο κατηγορίες ήταν αντίστοιχη (8.2 ± 1.7 έναντι 8.8 ± 2.3 , $p = 0.49$) με λίγο μεγαλύτερη την ηλικία των παιδιών με τη χειρότερη συμμόρφωση, συνηγορώντας υπέρ του εντονότερου ελέγχου της διατροφής των παιδιών από τους γονείς στις μικρότερες ηλικίες. Το σύνολο των παιδιών με την καλύτερη συμμόρφωση λάμβαναν πρωινό (100% έναντι 83.8%, $p = 0.11$) σε καθημερινή βάση και ασχολιόντουσαν με αθλητικές δραστηριότητες εκτός σχολείου (100% έναντι 76.8%, $p = 0.7$) για τις οποίες δαπανούσαν περισσότερο χρόνο καθημερινά (4.09 ± 1.51 έναντι 3.11 ± 2.24 , $p = 0.133$). Και οι δύο ομάδες ασχολιόντουσαν ανάλογο χρόνο με την τηλεόραση και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια. Τέλος το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας ήταν υψηλότερο στην ομάδα των παιδιών με καλή συμμόρφωση (τριτοβάθμια εκπαίδευση μητέρας: 90% έναντι 64,8%). Αξιολογώντας το KIDMED συνολικά, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε με τη φυσική δραστηριότητα εκτός σχολείου ($r=0.248$, $p = 0.049$) και με το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας ($r=0.288$, $p = 0.020$).

Το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας ήταν υψηλότερο στην ομάδα των υγιών παιδιών σε σχέση με την ομάδα των ασθματικών (84% έναντι 58%, $p = 0.025$). Το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των 2 ομάδων, όπως αυτό αποτυπώνεται από το εισόδημα, την ιδιόκτητη κατοικία, τον αριθμό των αυτοκινήτων, εμφάνιζε ομοιογένεια στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού, αντικατοπτρίζοντας το αντίστοιχο βιοτικό επίπεδο του πληθυσμού που απευθύνεται στο νοσοκομείο μας .

5.4 Σχέση του KIDMED με τον βαθμό ελέγχου του άσθματος

Στα ασθματικά παιδιά, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, ανάμεσα στο επίπεδο ελέγχου του άσθματος και στη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή. Τα ασθματικά παιδιά με ACT>19 (76%), ενδεικτικού ικανοποιητικού ελέγχου του άσθματος, εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή στο KIDMED 6.92 ± 1.81 ενώ τα ασθματικά παιδιά με ACT <19 (24%) εμφάνιζαν αντίστοιχη τιμή 4.96 ± 1.68 ($p = 0.0014$). Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι τα άτομα με καλύτερο έλεγχο της νόσου διατρέφονταν πιο εναρμονισμένα με το πρότυπο της μεσογειακής

διατροφής. Όπως και η παρούσα μελέτη, έτσι και η μελέτη των Barros R. et al, που πραγματοποιήθηκε σε 174 ασθματικούς ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 40 έτη και αφορούσε την αξιολόγηση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στον έλεγχο του άσθματος, κατέδειξε ότι οι ασθενείς με καλύτερο έλεγχο της νόσου (23%), όπως αυτό αξιολογείται με βάση τα συμπτώματα, την αναπνευστική λειτουργία και το εκπνεόμενο NO (FEV1 \geq 80% του αναμενόμενου, NO \leq 35ppb, και Asthma Control Questionnaire score <1), είχαν σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση με το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν καλό έλεγχο της νόσου (77%). Η υψηλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή μειώνει κατά 78% τον κίνδυνο μη ελεγχόμενου άσθματος (OR 0.22; 95% CI 0.05–0.85; p 0.028) (Barros et al, 2008).

5.5 Χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των συμμετεχόντων παιδιών

Σε ότι αφορά τα χαρακτηριστικά της δραστηριότητας των 2 μελετώμενων ομάδων, τα υγιή παιδιά ασχολούνταν σε υψηλότερο ποσοστό με δραστηριότητες αθλητικές εκτός σχολείου (92% έναντι 72%, p 0.048) και αθλούσαν περισσότερες ώρες την εβδομάδα (3.94 \pm 2.34 ώρες/εβδ έναντι 2.84 \pm 1.96, p 0.043). Έχει φανεί στις μελέτες ότι τα παιδιά με άσθμα αθλούνται λιγότερο σε σχέση με τους υγιείς συνομηλίκους τους (Williams B, 2008) και αυτά με σοβαρό άσθμα περιορίζουν ακόμα περισσότερο τη φυσική τους δραστηριότητα σε σχέση με αυτά με ήπιο άσθμα (Lam K et al, 2016).

5.6 Ανάλυση του Ερωτηματολογίου Καταγραφής Συχνότητας Τροφίμων

(ΕΣΚΤ-FFQ)

Η ανάλυση του ερωτηματολογίου καταγραφής συχνότητας τροφίμων που συμπληρώθηκε από όλα τα παιδιά της μελέτης οδήγησε στα ακόλουθα χρήσιμα συμπεράσματα.

Τα υγιή παιδιά καταναλώνουν, σε υψηλότερο ποσοστό, περισσότερα από τρία γεύματα ημερησίως σε σχέση με τα παιδιά με άσθμα (ολικό p 0.039) και το σύνολό τους καταναλώνει καθημερινά πρωινό, γεγονός που δεν ίσχυε στην ομάδα των ασθματικών (100% έναντι 74%). Επίσης τα ασθματικά παιδιά λάμβαναν σε υψηλότερο ποσοστό γεύματα από το κυλικείο του σχολείου σε σχέση με τα υγιή (26% έναντι 4%, p 0.03). Στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι η ταυτόχρονη καθημερινή κατανάλωση πρωινού και η κατανάλωση πολλών μικρών γευμάτων την ημέρα σχετίζεται με μια ισορροπημένη διαίτα, με χαμηλότερο επιπολασμό της παχυσαρκίας (Antonogeorgos G et al, 2011) και με μια ισορροπημένη ενεργειακή

κατανάλωση σε όλη τη διάρκεια της ημέρας (Dubois et al, 2009) με χαμηλότερες τιμές μεταγευματικής γλυκόζης και ινσουλίνης. Τα υγιή παιδιά κατανάλωναν περισσότερες μερίδες λαχανικών την εβδομάδα σε σχέση με τα παιδιά με άσθμα (18 ± 10.8 μερ/εβδ έναντι 11.9 ± 10.9 , $p 0.03$) ενώ και η εβδομαδιαία κατανάλωση μερίδων φρούτου ήταν υψηλότερη στα υγιή παιδιά σε σχέση με τα ασθματικά, σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό (32.27 ± 20.32 έναντι 22.22 ± 15.55 , $p 0.52$). Τα υγιή παιδιά κατανάλωναν συχνότερα ψάρια ($p 0.008$), λευκό κρέας- κοτόπουλο ($p 0.01$), όσπρια ($p 0.033$) αλλά και κόκκινο κρέας ($p 0.015$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση γλυκών/ αλμυρών σνακ σε εβδομαδιαία βάση.

5.7 Κριτήρια επιλογής των τριων κυτταροκινών.

Η θεώρηση του ηωσινοφιλικού άσθματος ως μια αποκλειστικά Th2 υποκείμενης διαταραχής και του ουδετεροφιλικού άσθματος ως μια αποκλειστικά Th1 διαταραχής δεν ισχύει, αφού στον ίδιο ασθενή μπορούν να εκφράζονται ταυτόχρονα πλήθος κυτταροκινών, διαφόρων υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών.

Στην βιβλιογραφία αναγνωρίζεται η πλαστικότητα των T κυττάρων και της υποκείμενης έκφρασης των κυτταροκινών στον ίδιο ασθενή, με την ανακάλυψη υβριδικών πληθυσμών Th κυττάρων in vivo που συνεκφράζουν τις χαρακτηριστικές κυτταροκίνες και μεταγραφικούς παράγοντες διαφόρων σειρών. Τα Th17 και Treg κύτταρα επιδεικνύουν ιδιαίτερη πλαστικότητα (Tumes et al, 2017). Πρόσφατα περιγράφηκε η παρουσία μιας υποκατηγορίας T κυττάρων που εκφράζουν τόσο τον Th2 μεταγραφικό παράγοντα GATA-3 όσο και τον Th17 μεταγραφικό παράγοντα ROR γ t και παράγουν τόσο Th2 όσο και Th17 κυτταροκίνες, κυρίως τις IL-17A και IL-4, και η παρουσία αυτών των κυττάρων σχετίζεται με τις πιο βαριές μορφές άσθματος (Irvin et al, 2014). Η χορήγηση in vitro δεξαμεθαζόνης κατέστειλε την Th2 κυτταρική λειτουργία, αλλά δεν άσκησε καμία επίδραση στα IL-4/IL-17 T κύτταρα. Επιπλέον τα IL-4 /IL-17 T παραγωγά κύτταρα φάνηκε ότι προκαλούν ταυτόχρονα έντονη ηωσινοφιλική και ουδετεροφιλική φλεγμονή σε πειραματικά μοντέλα άσθματος με ποντίκια (Wang et al, 2010). Σε μελέτες, διαπιστώνεται θετική συσχέτιση των επιπέδων της IL-17 με την ολική IgE και τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα ατοπικά ασθματικά παιδιά (Mansour et al, 2017). Είναι συχνή η ατοπία στο σοβαρό ουδετεροφιλικό άσθμα και στο άσθμα με μεικτό κυτταρικό πληθυσμό, καταδεικνύοντας ότι η παρουσία της ατοπίας δεν αποκλείει τον ουδετεροφιλικό φαινότυπο (Nagasaki et al, 2014).

Αυτός είναι και ο λόγος για την επιλογή των μελετώμενων κυτταροκινών IL-33, IL-4 IL-17, σε κάθε ένα από τα ασθματικά παιδιά και στον υγιή πληθυσμό της μελέτης, αφού θεωρείται ότι ο προσδιορισμός τους ελέγχει τους κυριότερους υποκείμενους μηχανισμούς του βρογχικού άσθματος (Th2, Th17).

5.8 Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος των παιδιών της μελέτης

Σε ότι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα στις 2 ομάδες, και οι δύο μελετώμενοι πληθυσμοί, είχαν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, με τα ασθματικά παιδιά να εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό στην γενική αίματος (7533 ± 2256 έναντι 6399 ± 1538 , $p = 0.031$) και υψηλότερο απόλυτο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα (413 ± 198 έναντι 290 ± 140 , $p = 0.009$), σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Και η τιμή της IgE ανοσοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στα ασθματικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή (396 ± 692 IU/ml έναντι 82 ± 222 IU/ml, $p = 0.041$). Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με τη σημαντικά εντονότερη αλλεργική ευαισθητοποίηση των παιδιών με άσθμα, όπως καταδεικνύεται και από τις θετικές δοκιμασίες νυγμού (61% θετικές δοκιμασίες στα παιδιά με άσθμα έναντι 4% στα υγιή παιδιά, $p < 0.001$). Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με τη γνώση ότι η ατοπική προδιάθεση είναι σημαντικός παράγοντας επιμονής του άσθματος με την πρόοδο της ηλικίας .

Η περαιτέρω διάκριση των ασθματικών παιδιών της μελέτης σε ατοπικά και μη ατοπικά κατέδειξε, στα ατοπικά ασθματικά παιδιά, στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές των IgE (531.94 ± 807.32 IU/ml έναντι 121.83 ± 272.27 IU/ml, $p = 0.005$), των ηωσινοφίλων (451.69 ± 209.75 έναντι 303.54 ± 141.52 , $p = 0.001$) και του eNO (26.26 ± 14.52 έναντι 12.59 ± 4.11 , $p = 0.0004$). Ο ατοπικός φαινότυπος είναι γνωστό ότι εργαστηριακά συνοδεύεται από αντίστοιχα ευρήματα. Οι τιμές των IL-17, IL-33 και IL-4 δεν διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στα ατοπικά και στα μη ατοπικά ασθματικά παιδιά.

5.9 Επίπεδα των IL-17, IL-33, IL-4 στο σύνολο του πληθυσμού, στα παιδιά με άσθμα και στα υγιή παιδιά.

Όταν εφαρμόστηκαν τα τρία προαναφερόμενα πολυπαραγοντικά μοντέλα στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού, η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση που ανιχνεύθηκε ήταν ανάμεσα στην IL-17 και στην παρουσία άσθματος (Beta: 0.52, $p = 0.010$). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στην ομάδα των ασθματικών παιδιών, η τιμή του KIDMED συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και με τις τρεις ιντερλευκίνες IL-4, IL-33 και IL-17 (Beta: -0.56, $p = 0.007$; Beta: 0.57, $p = 0.010$; Beta: -0.62, $p = 0.017$) αντίστοιχα.

Από τις τρεις προσδιοριζόμενες ιντερλευκίνες, τα επίπεδα της IL-17 ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθματικών παιδιών σε σχέση με τα υγιή σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό (3.1 ± 2.52 pg/ml έναντι 1.1 ± 1.75 pg/ml, $p < 0.002$). Το εύρημα μας είναι συμβατό με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν αυξημένα επίπεδα της IL-17 στον ορό των ασθματικών παιδιών και ενηλίκων, με συσχέτιση των επιπέδων της με τη βαρύτητα του άσθματος, τον βαθμό ελέγχου του και τη σοβαρότερη ουδετεροφιλική διήθηση των πνευμόνων (Newcomb DC, Peebles RS Jr, 2013).

Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-17 και στην βαθμολογία του KIDMED στα ασθματικά παιδιά (Beta: -0.62, $p < 0.017$), γεγονός που επιβεβαιώνει την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στον φλεγμονώδη μηχανισμό του άσθματος μέσω της μείωσης των επιπέδων της IL-17. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με μια πρόσφατη μελέτη σε Πορτορικανούς (Han YY et al, 2015), όπου φάνηκε ότι η καλύτερη συμμόρφωση με το μοντέλο της «υγιεινής διατροφής» (όχι μεσογειακής), σχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα της IL-17 στον ορό και με μειωμένες πιθανότητες εκδήλωσης άσθματος. Μέχρι στιγμής μόνο αυτή και η παρούσα μελέτη σχετίζουν τον τρόπο διατροφής με τα επίπεδα της IL-17 στον ασθματικό πληθυσμό, με μόνο την παρούσα να επικεντρώνεται στον μεσογειακό τρόπο διατροφής συγκεκριμένα.

Αντίθετα οι τιμές των IL-33 (313.7 ± 324.2 pg/ml και 320.5 ± 310.2 pg/ml, $p < 0.93$) και IL-4 (23.7 ± 54.4 pg/ml και 27.9 ± 39.3 pg/ml, $p < 0.73$) δεν είχαν διαφορά ανάμεσα στα ασθματικά και υγιή παιδιά αντίστοιχα.

Η IL-4 σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την IL-33, τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο και στις επιμέρους ομάδες των ασθματικών και των υγιών παιδιών ($r=0.53$, $p < 0.0001$; $r=0.53$, $p < 0.0005$; $r=0.54$, $p < 0.009$) αντίστοιχα. Η IL-33 αποτελεί μια από τις κυριότερες κυτταροκίνες επαγωγείς της Th2 οδού μέσω ενεργοποίησης των Th2 κυττάρων και η IL-4, με τη σειρά της, διαδραματίζει ρόλο κλειδί, αφού ελέγχει και συντηρεί την Th2 διαφοροποίηση και επάγει την έκκριση της IgE από τα Β λεμφοκύτταρα των μαστοκυττάρων (Shahid et al, 2002). Δεδομένου ότι και οι δύο αυτές κυτταροκίνες εμπλέκονται σε κοινούς μηχανισμούς, παρατηρούμε ότι και τα αποτελέσματά μας παρουσιάζουν μια αντιστοιχία, αντικατοπτρίζοντας την συσχέτιση των δύο κυτταροκινών. Το ενδιαφέρον είναι ότι η σχέση τους αυτή διατηρείται και στον υγιή πληθυσμό, σε συνθήκες δηλαδή ομοίωσης του οργανισμού και όχι μόνο σε συνθήκες νόσου.

Η απουσία διαφοράς αυτών των ιντερλευκινών στους δύο πληθυσμούς, θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα παιδιά που μετείχαν στην μελέτη έπασχαν από ήπιο άσθμα και παρουσίαζαν ως επί το πλείστον ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων τους (76% με ικανοποιητικό έλεγχο ACT > 19 έναντι 24% με ανεπαρκή έλεγχο άσθματος με ACT < 19). Η FEV₁ (% προβλ) δεν παρουσίαζε διαφορά ανάμεσα στις ασθματικά και στα υγιή παιδιά (100.0±11.9 και 100.9±13.2, $p = 0,81$ αντίστοιχα) καταδεικνύοντας και αυτή τον ήπιο ασθματικό φαινότυπο των συμμετεχόντων στην ομάδα των ασθενών. Αντίστοιχα η τιμή του eNO στα ασθματικά παιδιά (23.4±14 ppb) κυμαινόταν σημαντικά χαμηλότερα των 36ppb, που αντιστοιχεί στην 95^η ΕΘ της τιμής στα μη ασθματικά παιδιά ηλικίας < 12 ετών άνωθεν της οποίας υπάρχει σοβαρή ένδειξη αναπνευστικής φλεγμονής (Srinivas R.M, Hahn P, 2016).

Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην IL-4 και στην τιμή του KIDMED στα ασθματικά παιδιά (Beta: -0.56, $p = 0.007$), υποδηλώνοντας αρνητική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην παραγωγή IL-4. Σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα έχει φανεί ότι η διαιτητική παρέμβαση ασκεί προστατευτική επίδραση στην φλεγμονώδη διεργασία των αεραγωγών και μέσα από την τροποποίηση των επιπέδων της IL-4 (Yeh et al, 2004; Bargut et al, 2013; Silveira et al, 2016). Είναι η πρώτη φορά που καταδεικνύεται αντίστοιχη δράση της μεσογειακής διατροφής, μέσω της IL-4, σε ασθματικά άτομα.

Σε αντίθεση με τις άλλες δύο ιντερλευκίνες, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της IL-33 και στον βαθμό συμμόρφωσης με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής (KIDMED) στον ασθματικό πληθυσμό (Beta: 0.57, $p = 0.010$). Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η μεσογειακή διατροφή προκαλεί αύξηση των επιπέδων της IL-33 στον ορό των ασθματικών ατόμων.

Είναι γεγονός ότι τα επίπεδα της IL-33 έχουν συσχετισθεί με τη βαρύτητα του κλινικού άσθματος (Prefontaine et al, 2009) και η έκφραση πολυμορφισμών του γονιδίου της IL-33 συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης άσθματος (Moffatt et al, 2010). Ταυτόχρονα, η χορήγηση IL-33 σε ποντίκια ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη διεργασία των αεραγωγών μέσω των ILC2s, με παραγωγή των Th2 κυτταροκινών (Bartemes et al, 2012) και με τη συσσώρευση ηωσινοφίλων (Stolarski et al, 2010) και M2 μακροφάγων (Kurowska-Stolarska et al, 2009).

Μια πρόσφατη μελέτη όμως έρχεται να καταδείξει έναν προστατευτικό, αντιφλεγμονώδη ρόλο της IL-33 έναντι της φλεγμονώδους διεργασίας στο άσθμα. Τα ευρήματα των Morita et al υποδηλώνουν ότι η IL-33 και τα μαστοκύτταρα

διαδραματίζουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικό ρόλο μέσω της οδού IL33-ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα-IL2, η οποία οδηγεί σε αυξημένη παρουσία των IL10- CD4+ CD25+ Foxp3+ ρυθμιστικών Τ κυττάρων (Treg). Αυτά με τη σειρά τους καταστέλλουν τη φλεγμονή στους αεραγωγούς. Επιπλέον η χορήγηση IL-33 αύξησε την παρουσία των Treg στην συγκαλλιέργεια ανθρώπινων μαστοκυττάρων και ανθρώπινων Τ κυττάρων in vitro, με την τελευταία να εξαρτάται από την παρουσία των μαστοκυττάρων (Morita et al,2015).

Η IL-33 αυξάνει την παρουσία των Treg στους πνεύμονες ως ανταπόκριση και στη λοίμωξη από το παράσιτο *Nippostrongylus brasiliensis*, μέσω της ενεργοποίησης των ILC2 και της άμεσης επίδρασής της στα Tregs (Molofsky et al, 2015).

Και στην περίπτωση του αναπνευστικού επιθηλίου, μια σημαντική πτυχή της δράσης της τύπου 2 ανοσολογικής διεργασίας, είναι ο περιορισμός και η αποκατάσταση της άμεσης ιστικής βλάβης. Η IL-33 είναι ισχυρός επαγωγέας της επιδιόρθωσης της ιστικής βλάβης των πνευμόνων μέσω της ενίσχυσης της διαφοροποίησης και της αυξημένης συγκέντρωσης των τύπου M2 μακροφάγων, που δρουν και αυτά προστατευτικά στους ιστούς, καθώς και μέσω της ενεργοποίησης των ILC2s, που μαζί με τα Treg είναι ενδογενείς πηγές του μορίου της Αμφιρεγκουλίνης (Epidermal Growth Factor (EGF)-like molecule Amphiregulin -AREG) που παίζει σημαντικό ρόλο στην ιστική αποκατάσταση. Η συνεχής ανεξέλεγκτη απελευθέρωση της IL-33, λόγω της μη επιδιόρθωσης της ιστικής βλάβης, είναι αυτή που καταλήγει στην ίνωση που προκαλείται από την τύπου 2 οδό, στις σοβαρότερες και ατελώς ελεγχόμενες μορφές άσθματος.

Αντίστοιχο προστατευτικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και σε άλλα φλεγμονώδη νοσήματα. Στην καρδιαγγειακή νόσο, τα αυξημένα επίπεδα ορού των sST2 μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση (Shimpro et al,2004), η IL-33 μειώνει την καρδιακή υπερτροφία και την ίνωση (Sanada et al,2007) και αποτρέπει την αθηρωμάτωση στα Apo e^{-/-} mice που βρίσκονταν σε διατροφή με αυξημένα λίπη, προκαλώντας την εκτροπή από την προαθηρωματική τύπου 1 ανοσολογική ανταπόκριση στην προστατευτική τύπου 2 (Miller et al,2008).

Αναλύοντας την σχέση της IL-33 με τον BMI, τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης όσο και στις επιμέρους ομάδες των ασθματικών και των υγιών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον BMI και στα επίπεδα της IL-33 στα υγιή παιδιά ($r = -0.57$, $p = 0.005$). Ο λιπώδης ιστός στα υγιή άτομα με φυσιολογικό βάρος χαρακτηρίζεται από ένα προφίλ κυτταροκινών και αδιποκινών με

αντιφλεγμονώδη δράση (IL-4, IL-10, IL-33, αδιπονεκτίνη) που παράγονται από τα M2 μακροφάγα και Tregs, ενώ τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν επικράτηση των CD8+ T κυττάρων με την παρουσία μακροφάγων που παράγουν ένα προφίλ κυτταροκινών ευδωτικού της φλεγμονής (Th1/Th17, TNF α , IL-1 β , IL-6 και M1). (Lyons et al,2016). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται να συμφωνήσουν με αυτά τα ευρήματα, που καταδεικνύουν τον προστατευτικό αντιφλεγμονώδη ρόλο της IL-33 στον υγιή οργανισμό με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Επιπρόσθετα στη μελέτη των Hasan et al, όπως και στην παρούσα, φάνηκε ότι το υψηλότερο BMI σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα της IL-33 στους ανθρώπους (Hasan et al,2014). Σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια που βρίσκονται σε δίαιτα με αυξημένα λίπη, η IL-33 μειώνει τη συσσώρευση λίπους και το σωματικό βάρος (Miller et al,2010). Η προστατευτική δράση της σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή των τύπου 2 κυτταροκινών, τη συσσώρευση των M2 μακροφάγων και την διατήρηση των Treg κυττάρων στον λιπώδη ιστό. Επιπλέον είναι σημαντική για τη διατήρηση των ILC2s στον λευκό λιπώδη ιστό και για τον περιορισμό της παχυσαρκίας στα ποντίκια μέσω της αυξημένης κατανάλωσης θερμίδων κατά την μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε καφέ λιπώδη ιστό, προστατεύοντας έτσι έναντι μεταβολικών διαταραχών, όπως ο διαβήτης τύπου 2 (Brestoff et al,2015).

Αυτά τα ευρήματα φανερώνουν ότι η IL-33 είναι μια πλειοτρόπος κυτταροκίνη, με σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, τόσο στον υγιή οργανισμό όσο και στη νόσο. Η θετική επίδραση της καλής συμμόρφωσης με το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής στα επίπεδα της IL-33 στα ασθματικά παιδιά, καταδεικνύει για πρώτη φορά, έναν άλλο πιθανό προστατευτικό μηχανισμό της μεσογειακής διατροφής στο άσθμα, μέσω της IL-33 και των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της που περιγράψαμε παραπάνω. Αυτό φαίνεται να ισχύει ιδιαίτερα στις ήπιες περιπτώσεις, όπως τα παιδιά της μελέτης μας, όπου πιθανότατα οι ελεγχόμενοι από την IL-33 ρυθμιστικοί και επανορθωτικοί μηχανισμοί (Treg κύτταρα, ILC2s και M2 μακροφάγα) μπορούν ακόμα να ισορροπούν την ευωδοτική της φλεγμονής ιδιότητα της IL-33, καθιστώντας τη νόσο πιο ήπια και πιο ελεγχόμενη.

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το σχέδιο της μελέτης είναι συγχρονικό, με αποτέλεσμα να έχει τους περιορισμούς των μελετών παρατήρησης, όπως την απουσία δυνατότητας τεκμηρίωσης αιτιολογικών συσχετίσεων μεταξύ των μελετώμενων παραμέτρων.

Αν και το δείγμα της μελέτης είναι σχετικά μικρό, δεν διαφέρει από το μέγεθος των δειγμάτων των περιορισμένων σε αριθμό διεθνών μελετών που αφορούν τον προσδιορισμό των μελετώμενων ιντερλευκινών στον ορό ασθματικών παιδιών. Στην μετανάλυση των Wang et al για την IL-33 στα παιδιά με άσθμα, συμπεριλαμβάνονται 8 μελέτες που αφορούν συνολικά μόλις 330 ασθματικά παιδιά και 248 υγιή, με τις περισσότερες από αυτές να έχουν ανάλογο αριθμό ασθενών και μαρτύρων με την παρούσα (Wang et al, 2017). Πρόκειται για μια νέα κυτταροκίνη, με πολλαπλή δράση και οι μέχρι τώρα μελέτες εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια ως προς τον πληθυσμό-χώρα προέλευσης, τα χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια και την βαρύτητα της νόσου. Ανάλογα ισχύουν και για το μέγεθος των πληθυσμών και στις μελέτες για τον προσδιορισμό της IL-17 και της IL-4 στον ορό των παιδιών με άσθμα, όπως φαίνεται και στην προαναφερθείσα βιβλιογραφία στα αντίστοιχα κεφάλαια του γενικού μέρους της μελέτης.

Στην προσιτή μας βιβλιογραφία μέχρι τώρα, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη όπου διερευνάται ο αντιφλεγμονώδης ρόλος της μεσογειακής διατροφής στο παιδικό άσθμα μέσω της σχέσης της με τα επίπεδα των ιντερλευκινών IL-4 και IL-33 στον ορό των ασθματικών παιδιών, και είναι η δεύτερη όπου μελετάται η αντίστοιχη σχέση με την IL-17, παρά το γεγονός ότι η άλλη μελέτη αφορά σε «υγιεινή διατροφή» και όχι σε μεσογειακή διατροφή. Η εύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων και ισχυρών θετικών και αρνητικών συσχετίσεων ανάμεσα στον βαθμό συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή και τις μελετώμενες ιντερλευκίνες, σε συνδυασμό με την πρωτοτυπία της μελέτης, δίνουν αξία στα αποτελέσματά της και ιδιαίτερη ισχύ στα συμπεράσματά της.

Η συλλογή του δείγματος, αφορά παιδιά που προσέρχονται στο νοσοκομείο μας, αντανακλώντας το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ατόμων που απευθύνονται σε αυτό, γεγονός που καθιστά το δείγμα μη αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Η ομάδα των υγιών μετείχε εθελοντικά και αυτό ενδεχομένως να συνάδει με το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο των μητέρων. Παρόλα αυτά, τα παιδιά και των δύο

ομάδων είναι αντίστοιχου επιπέδου και ανήκουν στη μεσαία κοινωνικο οικονομική τάξη, που είναι και η πολυπληθέστερη στον γενικό πληθυσμό.

Η αξιολόγηση του βαθμού συμμόρφωσης του μελετώμενου πληθυσμού στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής έγινε με τη χρήση του ερωτηματολογίου KIDMED.

Τα ερωτηματολόγια που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι στιγμής στην βιβλιογραφία για τον προσδιορισμό του βαθμού συμμόρφωσης των παιδιών και των εφήβων στην μεσογειακή διατροφή είναι α) το KIDMED β) οι ειδικές εκδοχές του Mediterranean Diet Score (MDS) βασισμένες στο πρωτότυπο που δημιουργήθηκε από την Τριχοπούλου και τους συνεργάτες της (Trichopoulou et al,1995) γ) το food frequency based Mediterranean Diet Score (fMDS) (Tognon et al,2013).

Από την δημιουργία του KIDMED (2004) έχει γίνει αυξανόμενη χρήση του και αποτελεί τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο τρόπο βαθμολόγησης στις μελέτες που αφορούν τον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. Στην ανασκόπηση των Idelson et al φάνηκε ότι το ερωτηματολόγιο KIDMED είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο από τα προαναφερθέντα εργαλεία (KIDMED: 43 μελέτες από το σύνολο των 58, MDS:14/58, fMDS:1/58) (Idelson et al,2017). Έχει γίνει χρήση του σε μελέτες αποκλειστικά διενεργηθείσες σε Μεσογειακές χώρες. Είναι εύκολο στη συμπλήρωση, ολοκληρώνεται γρήγορα και είναι αξιόπιστο εργαλείο αφού διαθέτει ικανοποιητική επαναληψιμότητα (Stefan et al, 2017). Επιπλέον έχει φανεί ότι η υψηλή βαθμολογία των ατόμων στο KIDMED, που αντιστοιχεί σε ιδανική συμμόρφωση, σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα προσλαμβανόμενων λιπαρών οξέων, αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών και με διατροφική επάρκεια στο σύνολο των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων (Serra Majem et al,2003). Παρά το γεγονός ότι έχει δημιουργηθεί για να εκτιμά τη διατροφή του παιδικού-εφηβικού πληθυσμού για επιδημιολογικούς σκοπούς, ανήκει σε εκείνα τα 11 ερευνητικά εργαλεία που αναφέρονται από τους δημιουργούς τους ως κατάλληλα για την ταυτόχρονη χρήση τους στην αξιολόγηση της διατροφής κάθε ατόμου ξεχωριστά (Marshall et al,2014), με αυξανόμενη τη χρήση του προς αυτό τον σκοπό. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά του το κατέστησαν το ιδανικό εργαλείο για να χρησιμοποιηθεί στην παρούσα έρευνα.

Τέλος να αναφερθεί ότι τα ασθματικά παιδιά της μελέτης, στην πλειονότητά τους, είχαν ήπια νόσο και θα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η επέκταση της μελέτης και στις περιπτώσεις σοβαρού άσθματος, του οποίου βέβαια η συχνότητα στην Ελλάδα είναι μικρή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή διερευνήθηκε η σχέση της μεσογειακής διατροφής με τις τρεις μελετώμενες ιντερλευκίνες στα παιδιά με βρογχικό άσθμα. Τα ευρήματά έρχονται να επιβεβαιώσουν, για πρώτη φορά, την αντιφλεγμονώδη δράση της μεσογειακής διατροφής στο άσθμα μέσω της μείωσης των επιπέδων των IL-17 και IL-4 στον ορό των ασθματικών ασθενών. Η αύξηση των επιπέδων της IL-33 που παρατηρήθηκε με την καλύτερη συμμόρφωση στο μοντέλο τη μεσογειακής διατροφής, σχετίζεται με την πλειοτρόπο δράση αυτής της κυτταροκίνης, που φαίνεται ότι στο ήπιο άσθμα ο ρόλος της είναι προστατευτικός, μετέχοντας στην αποκατάσταση της ιστικής βλάβης, ενώ στις περιπτώσεις του σοβαρού άσθματος, η δράση της είναι ακριβώς αντίθετη, ενεργοποιώντας και επιτείνοντας την βλαπτική δράση της φλεγμονώδους διεργασίας.

Τα αποτελέσματά της υποδηλώνουν, για πρώτη φορά, ότι η μεσογειακή διατροφή εξασκεί έναν προστατευτικό ανοσορυθμιστικό ρόλο, ελέγχοντας την παραγωγή κυτταροκινών (IL-17,IL-33,IL-4) που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον φλεγμονώδη μηχανισμό του άσθματος. Ταυτόχρονα είναι συμβατά με τα επιδημιολογικά δεδομένα που προαναφέρθηκαν και φανερώνουν ευεργετικό ρόλο της μεσογειακής διατροφής στον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος στα παιδιά.

Έρχεται να επιβεβαιώσει και να υποστηρίξει τον ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην δευτερογενή πρόληψη του άσθματος, που αποσκοπεί με βάση τον ορισμό της από τον Π.Ο.Υ, στην ύφεση ή επιβράδυνση της υπάρχουσας νόσου μέσω έγκαιρης διάγνωσης και κατάλληλης θεραπείας και στη μείωση των υποτροπών και την εγκατάσταση χρόνιας βλάβης με δυσμενείς μακροπρόθεσμα συνέπειες (Health promotion glossary, WHO,1998). Άλλωστε η τελευταία GINA ενθαρρύνει τους νεαρούς ασθματικούς να εφαρμόζουν μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά και φρούτα ώστε να τύχουν της ευεργετικής επίδρασης της τόσο στη νόσο και στη γενικότερη υγεία τους (GINA, 2018).

Η πρακτική εφαρμογή των πορισμάτων της παρούσας μελέτης θα μπορούσε να συνίσταται στη χορήγηση του ερωτηματολογίου KIDMED στην καθημερινή πρακτική του Παιδοπνευμονολογικού ιατρείου. Έτσι, γρήγορα και εύκολα, δίνεται η δυνατότητα να αξιολογηθεί άμεσα ο βαθμός συμμόρφωσης του μικρού ασθενούς στο μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής. Στην περίπτωση παιδιών με ελλιπή συμμόρφωση, θα μπορούσε να δίνονται οδηγίες, σε αυτά και στους γονείς, ώστε να επιτυγχάνεται

καλύτερη ταύτιση με το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής. Η σύσταση για συμμόρφωση με τον μεσογειακό τρόπο διατροφής θα ήταν δόκιμο να συμπεριληφθεί στις οδηγίες που τους δίνονται κατά την παρακολούθησή τους από τους θεράποντες ιατρούς τους και να είναι συμπληρωματική της φαρμακευτικής αγωγής. Έτσι θα μπορούν να καρπωθούν τα οφέλη της ως προς την υποκείμενη φλεγμονώδη διεργασία στους αεραγωγούς, όπως αυτά καταδεικνύονται από την παρούσα μελέτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agache I et al. (2012). “Untangling asthma phenotypes and endotypes.” *Allergy* 67:835-846.
- Agache I et al. (2010). “Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma.” *Respir Med.* 104(8):1131-1137.
- Ahmad F et al.(1999). “IL-3 and IL-4 activate cyclic nucleotide phosphodiesterases 3 (PDE3) and 4(PDE4) by different mechanisms in FDCP2 myeloid cells.” *J Immunol* 162: 4864-4875.
- Akcay A et al. (2014). “Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey.” *Allergol Immunopathol (Madr)* 42(5):449-58.
- Alexis Kyriacou, Josie M.M.et al. (2015). “Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: a systematic review.” *European Journal of Public Health*, 25 (6):1012–1018.
- Allakhverdi Z, et al. (2009). “CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation.” *J Allergy Clin Immunol* 123:472–478.
- Allakhverdi Z, Smith DE et al. (2007). “Cutting edge: the ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells.” *J Immunol* 179: 2051–54.
- Alvarez LE, Henriquez P, Serra-Majem L (2006). “ Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands.” *Public Health Nutr* 9:1089–98.
- Amira Ibrahim Mansour, Eman Rateb Abd Almonaem et al. (2017). “Predictive value of IL-35 and IL-17 in diagnosis of childhood asthma”. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 77:373-378.
- Anderson GP. (2008). “Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex , heterogeneous disease.” *Lancet* 372:1107-1119.
- Andrews A. et al. (2006). “IL-4 Receptor a is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: Implications for the development of therapeutic targets.” *J Immun* 176:7456-7461.
- Annunziato F,Cosmi L et al. (2007). “Phenotypic and functional features of human Th17 cells.” *Journal of Experimental Medicine* 204(8):1849–1861.
- Anthracopoulos M et al. (2011). “Sex-specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece.” *Acta Pædiatrica* 100(7): 1000-1005.
- Anthracopoulos M et al. (2007). “Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003.” *Arch Dis Child* 92:209–212.

- Anthracopoulos M, Karatza A et al.(2001). "Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years." *Thorax* 56:569–71.
- Antonogeorgos G et al. (2014). "Investigating the associations between Mediterranean Diet, Physical Activity and Living Environment with childhood asthma using path analysis." *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 14:226–233.
- Arvaniti F et al. (2011). "Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study." *Pediatr Allergy Immunol* 22(3):283-289.
- Arvaniti F, Panagiotakos DB et al. (2006). "Dietary habits in a Greek sample of men and women: the ATTICA study." *Cent Eur J Public Health* 14:74–7.
- Ascherio A (2002). "Epidemiological studies on dietary fats and coronary heart disease." *Am J Med* 113, Suppl. 9B, 9S–12S.
- Aytekin M, Dweik RA (2012). "Nitric oxide and asthma severity: towards a better understanding of asthma phenotypes." *Clin Exp Allergy* 42:614–6.
- Azazi A, Ensaf , Elshora E Ashraf et al. (2014). "Serum levels of Interleukin-33 and its soluble receptor ST2 in asthmatic patients." *Egypt J of Chest Disease and Tuberculosis* 63:279-284.
- Baba Y, Maeda K et al. (2012). "GATA2 is a critical trans activator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL1RL1/ST2 gene expression." *J Biol Chem* 287:32689–96.
- Baba Y, Maeda K, et al. (2012) "Involvement of PU.1 in mast cell/ basophil- specific function of the human IL1RL1/ST2 promoter." *Allergo Int* 61: 461–67.
- Bach, A, Serra-Majem L. et al. (2006). "The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: A review." *Public Health Nutr.* 9:132–146.
- Bacharier LB et al. (1998). "Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation." *Int Arch Allergy Immunol* 115:257–269.
- Bach-Faig A et al. (2011). "Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates." *Public Health Nutrition* 14(12A):2274-84.
- Baekkevold ES et al. (2003). "Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules." *Am J Pathol* 163:69-79.
- Bagnasco D et al. (2016). "A critical evaluation of anti IL-13 and anti IL-4 strategies in severe asthma." *Int Arch Allergy Immunol* 170:122-131.
- Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97:726-733.

- Bargut TCL, Ferreira TPT et al. (2013). "Fish Oil Has Beneficial Effects on Allergen-Induced Airway Inflammation and Hyperreactivity in Mice." PLoS ONE. 8:e75059.
- Barnes P (2011). "Pathophysiology of allergic inflammation." Immunol Rev 25:31-50.
- Barnes P (2008). "The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease." J Clin Invest 118(11):3546–3556.
- Barnes P (2008). "Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease". Nature Reviews Immunology 8, 183-192.
- Barnig C, et al. (2013). "Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma." Sci Transl Med 5:174ra126.
- Bartemes K.R, Kephart G.M et al. (2014). "Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma." The Journal of Allergy and Clinical Immunology 134(3): 671.e4–678.e4.
- Bartemes, K. R. et al. (2012). "IL-33-responsive lineage-CD25+CD44hi lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs." J. Immunol. 188:1503–1513.
- Batra V, A.I. Musani et al. (2004). "Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta1, TGF-beta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts." Clin. Exp. Allergy 34 (2004):437–444.
- Bazzano L, He J et al. (2001). "Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study". Arch Int Med 161: 2573–2578.
- Bellini A, Marini MA, et al. (2012). "Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients." Mucosal Immunol 5:140-149.
- Belpinati F, Malerba G et al. (2011). "Association of childhood allergic asthma with markers flanking the IL33 gene in Italian families." J Allergy Clin Immunol 128:667–68.
- Bentley A.M, Hamid Q et al. (1996). "Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase -only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa." Am. J. Respir. Crit. Care Med. 153: 551–556.
- Besnard AG, Togbe D et al. (2011). "IL-33-activated dendritic cells are critical for allergic airway inflammation." Eur J Immunol 41:1675–86.
- Bettelli E, Carrier Y et al. (2006). "Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells." Nature 441 (7090):235–238.

- Bianchetti L, Marini MA, et al. (2012). "IL-33 promotes the migration and proliferation of circulating fibrocytes from patients with allergen-exacerbated asthma." *Biochem Biophys Res Commun* 426:116–21.
- Birch L, Savage SJ, Ventura A (2007). "Influences on the development of children's eating behaviours: from infancy to adolescence." *Can J Diet Pract Res* 68:s1–56.
- Bisgaard H et al. (2010). "Long term studies of the natural history of asthma in childhood." *J Allergy Clin Immunol* 126:187-197.
- Blom L et al. (2012). "IL-1 family members IL-18 and IL-33 upregulate the inflammatory potential of differentiated human Th1 and Th2 cultures." *J Immunol* 189:4331-37.
- Bousquet J et al (2000). "From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling". *Am J Respir Crit Care Med* 16:1720-1745.
- Brestoff, J. R. et al. (2015). "Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity." *Nature* 519: 242–246.
- Brusselle G.G, Maes T and K. R. Bracke (2013). "Eosinophilic airway inflammation in non allergic asthma." *Nature Medicine* 19(8): 977–979.
- Bullens, DM, Decraene A., Seys S.& Dupont LJ (2013). "IL-17A in Human Respiratory Diseases: Innate or Adaptive Immunity?" *Clinical Implications. Clinical and Developmental Immunology*, 840315.
- Bullens DM, Truyen E, et al. (2006). "IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx?" *Respir Res* 7:135.
- Carpagnano G.E, Foschino Barbaro M.P et al. (2005). "Exhaled markers in the monitoring of airways inflammation and its response to steroid treatment in mild persistent asthma." *Eur. J. Pharmacol.* 519:175–181.
- Casal S, Malheiro R &Sendas A (2010). "Olive oil stability under deep-frying conditions". *Food Chem Toxicol* 48, 2972–2979.
- Castro-Rodriguez J et al. (2008). "Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children". *J Pediatr* 152:823-8.
- Calatayud-Sáez F.M et al. (2016). "Mediterranean diet and childhood asthma." *Allergologia et Immunopathologia* 44:99–105.
- Caubet JC et al (2014). "Potential non-T cells source of interleukin-4 in food allergy." *Pediatr Allergy Immunol* 25:243-49.
- Chan SC, Brown MA et al. (1996). "Abnormal IL-4 gene expression by atopic dermatitis T lymphocytes is reflected in altered nuclear protein interactions with IL-4 transcriptional regulatory element." *J Invest Dermatol.*106:1131–1136.

- Chang Y, Al Alwan L, et al.(2012). “Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation.” *FASEB J* 26:5152-5160.
- Chang Y, Al Alwan L, et al. (2011). “Th17 cytokines induce human airway smooth muscle cell migration.” *J Allergy Clin Immunol* 127:1046-1053.
- Chang Y.J, Kim H.Y et al. (2011). “Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity.” *Nature Immunology* 12(7):631–638.
- Chatzi L et al (2007). “Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete.” *Thorax* 62:677-83.
- Chatzi L et al (2008). “Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood.” *Thorax* 63:507-13.
- Chauhan A, Meenu S et al.(2015).“ Correlation of TSLP, IL-33, and CD4+CD25+FOXP3+T regulatory (Treg) in pediatric asthma” *J Asthma*. 52(9):868-72.
- Chen Y, Thai P, et al. (2003). “Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop.” *J Biol Chem* 278: 17036-17043.
- Cheng LE et al (2015). “IgE- activated basophils regulate eosinophilic tissue entry by modulating endothelial function.” *J Exp Med* 212: 513-524.
- Chien J.W, Lin C.Y et al. (2013). “Increased IL-17A secreting CD4+ T cells, serum IL-17 levels and exhaled nitric oxide are correlated with childhood asthma severity.” *Clinical & Experimental Allergy* 43: 1018–1026.
- Choy DF et al. (2015). “Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma.” *Sci Transl Med* 301ra129.
- Chrysohoou C, Skoumas J, et al. (2011). “Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: the Ikaria study.” *Maturitas* 70(1):58–64.
- Chu DK, Llop-Guevara A et al.(2013). “IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization.” *J Allergy Clin Immunol* 131: 187–200.
- Chu H.W, Trudeau J.B et al. (2000). “Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor beta by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects” *J. Allergy Clin. Immunol.* 106:1115–1123.
- Chunfang Gu, Ling Wua, Xiaoxia Li. (2013). “IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling” *.Cytokine*, 64(2): 10.1016/j.cyto.2013.07.022.
- Clare M. Lloyd & Edith M. Hessel. (2010). “Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells.” *Nature Reviews Immunology* 10: 838-848.

- Cohen P, Rajah R et al. (2000). "IGFBP-3 mediates TGF-beta1 induced cell growth in human airway smooth muscle cells." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278:L 545- 551.
- Cosmi L, Liotta F et al. (2011). "Th17 cells: new players in asthma pathogenesis." *Allergy* 66:989-98.
- Costarelli V, Koretsi E, Georgitsogianni E (2013). "Health-related quality of life of Greek adolescents: the role of the Mediterranean diet." *Qual Life Res* 22:951–6.
- Coyle A.J, Le Gros G, et al. (1995). "Interleukin-4 is required for the induction of lung Th2 mucosal immunity" *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 54–59.
- Cua D.J and C. M. Tato (2010). "Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system." *Nature Reviews Immunology* 10(7):479–489.
- Dabbagh K, Takeyama K, et al. (1999). "IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo." *J Immunol.*162:6233–6237.
- De Batlle J et al. (2008). "Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children." *Allergy* 63:1310-16.
- Dedoussis GV, Kanoni S et al. (2008). "Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study." *Clin Chem Lab Med* 46:990–6.
- Devenny A, Wassall H et al. (2004). "Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years." *Br Med J* 329: 489–90.
- Doe C et al. (2010). "Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD." *Chest* 138(5):1140-47.
- Doeing DC, Solway J. (2013). "Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma." *J Appl Physiol* 114(7): 834- 43.
- Dolganov G, Bort S et al.(1996). "Co expression of the interleukin-13 and interleukin-4 genes correlates with their physical linkage in the cytokine gene cluster on human chromosome 5q23-31." *Blood* 87:3316–3326.
- Dong L. (2016). "IL-33 Promotes Airway Remodeling in Asthma Through ST2/ERK1/2/MSK1 Signal Pathway". *Chest* 149, 4_S.
- Dorsey N.J, Chapoval S.P. (2013). "STAT6 controls the number of regulatory T cells in vivo, thereby regulating allergic lung inflammation" *J. Immunol.* 191:1517–1528.
- Doucet C, Brouty-Boye D, et al. (1998). "IL-4 and IL-13 specifically increase adhesion molecule and inflammatory cytokine expression in human lung fibroblasts." *Int Immunol* 10:1421–1433.

- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. (2002). "Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms." *Thorax*. 57(7):643-8.
- Durbin K, Casola S, et al. (2013). "T-cell derived IL-17 mediates epithelial changes in the Airway and drives pulmonary neutrophilia." *J Immunol* 191:3100-3111.
- Ekström S, Magnusson J et al. (2017). "Body Mass Index Development and Asthma Throughout Childhood." *Am J Epidemiol* 186:255-63.
- Ellwood P et al. (2001). "Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group." *Eur Respir J* 17:436-43.
- Enoksson M, Lyberg K, et al. (2011). "Mast cells as sensors of cell injury through IL-33 recognition." *J Immunol* 186: 2523–28.
- Erjefalt JS et al. (1997). "Airway epithelial repair: breathtakingly quick and multi potentially pathogenic." *Thorax* 52:1010-2.
- Estruch R, Martínez-González M.A et al. (2006). "Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial." *Ann. Intern. Med.* 145: 1–11.
- Farajian P, Risvas G et al. (2011). "Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: the GRECO study." *Atherosclerosis* 217:525–30.
- Farchi S et al. (2003). "Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinoconjunctivitis in children." *Eur Respir J*. 22:772-80.
- Felton J.M, Lucas C.D et al. (2014). "Eosinophils in the lung-modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation." *Frontiers in Immunology* 5, article 302.
- Ficca G, Axelsson J et al. (2010). "Naps, cognition and performance". *Sleep Med Rev* 14, 249–258.
- Finkelman FD, et al (2005). "Suppressive effect of IL-4 on IL-13-induced genes in mouse lung." *J Immunol*. 74(8):4630–4638.
- Fitzpatrick AM et al. (2011). "National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institutes. Severe Asthma Research Program .Progressive airflow limitation is a feature of children with severe asthma." *J Allergy Clin Immunol* 127:282-284.
- Forastiere F et al. (2000). "Consumption of fresh fruit rich in Vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment)." *Thorax* 55:283-8.
- Fossiez F, Djossou O et al. (1996). "T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce pro inflammatory and hematopoietic cytokines." *J Exp Med* 183:2593-2603.

- Fujisawa T, Velichko S et al. (2009). "Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1 beta and IL-17A; the NF-kappaB paradigm." *J Immunol* 183:6236-6243.
- Fujita J, Kawaguchi M et al. (2012). "Interleukin-33 induces interleukin-17F in bronchial epithelial cells." *Allergy* 67(6):744–750.
- Fulkerson P.C and Rothenberg M.E. (2013). "Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond." *Nature Reviews Drug Discovery* 12(2) :117–129.
- Gabriele L, Schiavoni G et al. (2013). "Novel allergic asthma model demonstrates ST2-dependent dendritic cell targeting by cypress pollen." *J Allergy Clin Immunol* 132: 686–695.
- Gaffen SL (2008). "An overview of IL-17 function and signaling". *Cytokine* 43:402-407.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017). "Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases." *Expert Rev Clin Immunol* 13:425–437.
- Garcia-Marcos L et al. (2013). "Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta analysis." *Pediatr Allergy Immunol* 24(4):330-8.
- Garcia Marcos L et al. (2007). "Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis withobesity,exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren." *Thorax* 62(6):503-08.
- Garden F et al. (2016). "Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis". *Eur Respir J* 47: 499-509.
- Gavett S.H, O’Hearn D.J et al. (1997). "Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice." *Am. J. Physiol.* 272 :L253–L261.
- Gavett S.H, Chen X, et al. (1994). "Depletion of murine CD4+ T lymphocytes prevents antigen- induced airway hyper reactivity and pulmonary eosinophilia." *The American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 10(6): 587–593.
- GINA 2018, Pocket Guide for Asthma Management and Prevention.
- GINA Report (2010). Global strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).Available from url:<http://www.ginasthma.org>.
- Gonzalez-Barzala et al. (2010). "Mediterranean diet and asthma in Spanish schoolchildren." *Pediatr Allergy Immunol.* 21(7):1021-7.
- Grainge CL, Lau LC, et al. (2011) "Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma." *N Engl J Med* 3 64: 2006- 15.
- Grigoropoulou D et al. (2011). "Urban environment adherence to the Mediterranean diet and prevalence of asthma symptoms among 10-12 year old children: the

Physical Activity, Nutrition, and Allergies in Children Examined in Athens study." *Allergy Asthma Proc Of J Reg State Allergy Soc* 32(5):351-8.

Guo F.H, Uetani K et al. (1997). "Interferon gamma and interleukin 4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators." *J. Clin. Invest.* 100:829–838.

Halland S, Agrawal D.K (2014). "Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma." *International Immunopharmacology* 23(1): 316–329.

Hallstrand T.S and Henderson W.R (2010). "An update on the role of leukotrienes in asthma." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10(1): 60–66.

Halwani R, Al-Muhsen S and Hamid Q (2013). "T helper 17 cells in airway diseases from laboratory bench to bedside." *Chest* 143(2):494–501.

Hammad H, M Chieppa et al. (2009). "House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells." *Nature Medicine* 15(4): 410–416.

Hamzaoui A, Berraies A et al. (2013). "Induced sputum levels of IL-33 and soluble ST2 in young asthmatic children." *J Asthma* 50: 803–09.

Han Y.Y, Forno E et al. (2015). "Diet, Interleukin 17, and Childhood Asthma in Puerto Ricans". *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 115(4):288-93.

Hasan A. et al. (2014). "IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects." *BMC Immunol.* 15:19.

Heller NM et al.(2012). "IL-4 engagement of the type I IL-4 receptor complex enhances mouse eosinophil migration to eotaxin-1 in vitro." *PLoS One.* 7(6):e39673.

Henderson W et al.(2000). "Soluble interleukin-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma". *J Immunol* 164:1086-1095.

Hirose K, Iwata A et al. (2017). "Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway." *Immunol Rev* 278(1):145-161.

Hirota T et al. (2011). "Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population." *Nat Genet* 43:893–896.

Hogan SP et al. (2008). "Eosinophils: biological properties and role in health and disease." *Clin Exp Allergy* 38:709-50.

Holgate ST (2011). "The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis." *Immune Rev* 242:205-219.

- Hsieh CS, Heimberger AB et al. (1992). "Differential regulation of T helper phenotype development by interleukins 4 and 10 in an $\alpha\beta$ T-cell-receptor transgenic system." *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6065–6069.
- Huang G, Y. Wang and H. Chi (2012). "Regulation of Th17 cell differentiation by innate immune signals." *Cellular & Molecular Immunology* 9(4):287–295.
- Humbert M, Durham S.R et al. (1996). IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and non atopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immune pathologic entity." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154:1497–1504.
- Humbles A.A , Lloyd C.M et al. (2004). "A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling." *Science* 305 (5691): 1776–1779.
- Hurst D, Muchamuel T et al. (2002). "New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25." *Journal of Immunology* 169(1): 443–453.
- Inoue et al. (2006). "IL-17A promotes the growth of airway epithelial cells through ERK-dependent signaling pathway." *Biochem Biophys. Res Commun* 347(4):852-858.
- Irvin C, Zafar I, Good J, et al. (2014). "Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma." *J Allergy Clin Immunol.* 134:1175-1186 e1177.
- Izycki MJ, Adelroth E et al. (1997). "Fibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma." *Am J Respir Cell Mol Biol* 16: 664- 73.
- Jacobsen E.A, Helmers R.A et al.(2012). "The expanding role(s) of eosinophils in health and disease." *Blood* 120(19):3882–3890.
- Jahromi R, Mahesh P,A et al.(2014). "Serum levels of IL-10, IL-17F and IL-33 in patients with asthma: a case–control study." *Journal of Asthma* 51(10):1004-1013.
- Jarjour NN et al. (2012). "Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program". *Am J Respir Crit Care Med* 185:356-362.
- Jatakanon A, Uasuf C et al. (1999). "Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 160:1532-1539.
- Jeffery PK et al. (2001). "Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease." *Am J Respir Crit Care Med* 165:S28-38.
- Jenkins HA et al. (2003). "A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma." *Chest* 124:1318-1324.
- Kaiko G.E and Foster P.S (2011). "New insights into the generation of Th2 immunity and potential therapeutic targets for the treatment of asthma." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11 (1): 39–45.

- Kallal LE, Schaller MA et al. (2010). "CCL20/CCR6 blockade enhances immunity to RSV by impairing recruitment of DC." *Eur J Immunol* 40(4):1042-52.
- Kallinich T, K.C.Beler et al. (2007). "T-cell co-stimulatory molecules: their role in allergic immune reactions." *European Respiratory Journal* 29(6):1246– 1255.
- Kaminska M et al. (2009). "Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction." *J Allergy Clin Immunol* 124(1):45-51.
- Kao CY, Huang F et al. (2005). "Upregulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK-independent but MEK-NF kappa B-dependent signaling pathway." *J Immunol* 175:6676-6685.
- Kaur D, Hollins F et al. (2006). "Mast cells express IL-13R alpha 1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and Fc epsilon RI expression." *Allergy* 61:1047–1053.
- Kawaguchi M, Kokubu F et al. (2003). "Induction of C-X-C chemokines, growth-related oncogene α expression, and epithelial cell-derived neutrophil-activating protein-78 by ML-1 (interleukin-17F) involves activation of Raf1-Mitogen- activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 307(3): 1213–1220.
- Kawaguchi M, Onuchic L.F et al. (2001). "Identification of a novel cytokine, ML-1, and its expression in subjects with asthma." *Journal of Immunology* 167(8):4430– 4435.
- Kearley J, Buckland KF et al. (2009). "Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway." *Am J Respir Crit Care Med.* 179(9):772–81.
- Khoo HE, Prasad KN et al. (2001). "Carotenoids and their isomers: color pigments in fruits and vegetables." *Molecules* 16: 1710–1738.
- Kim H (2014). "Innate immunity in asthma." *Allergy Asthma Respir Dis.* 2(5):317-325.
- Kita H et al. (2013). "Eosinophils: multifunctional and distinctive properties." *Int Arch Allergy Immunol* 161 (suppl 2):3-9.
- Koloverou E, Esposito K et al. (2014). "The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants." *Metabolism* 63:903–11.
- Komai-Koma M, Brombacher F et al. (2012). "Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice." *Allergy* 67: 1118–26.
- Kontogianni MD, Vidra N et al. (2008). "Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents." *J Nutr* 138:1951–6.

- Kopf M, Le Gros G et al. (1993). "Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses." *Nature* 362:245–248.
- Kotsimbos T.C, Ernst P, Hamid Q.A (1996). "Interleukin-13 and interleukin-4 are co expressed in atopic asthma." *Proc. Assoc. Am. Phys.* 108: 368–373.
- Kouzaki H, Iijima K et al. (2011). "The danger signal, extracellular ATP, is a sensor for airborne allergens and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses." *J Immunol* 186: 4375–87.
- Kris-Etherton PM, Harris WS & Appel LJ (2002). "American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease." *Circulation* 106: 2747–2757.
- Kudo M, Melton AC, et al.(2012). "IL-17A produced by alpha beta T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction." *Nat Med* 18:547-554.
- Kun Jiang et al. (2013). "Changes in interleukin-17 and transforming growth factor beta 1 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and their clinical significance among children with asthma." *Transl Pediatr* 2(4):154-159.
- Kuperman D, Schofield B et al. (1998). "Signal transducer and activator of transcription factor 6 (Stat6)-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyper responsiveness and mucus production." *J. Exp.Med.* 187: 939–948.
- Kurowska-Stolarska M, Stolarski B et al. (2009). "IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation." *J Immunol* 183: 6469–77.
- Kyoko Ota et al. (2014). "Potential Involvement of IL-17F in Asthma." *Journal of Immunology Research* 602846.
- La Porte SL, et al.(2008). "Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system." *Cell* 132(2):259–272.
- La Vecchia C (2009). "Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk: review." *Nutr Rev* 67, Suppl. 1, S126–S129.
- Laan M et al. (2003). "A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF- α ." *Eur Resp. J* 21(3): 387-393.
- Lafrancais E et al. (2012). "Mechanisms of IL-33 processing and secretion: differences and similarities between IL-1 family members." *Eur Cytokine Netw* 23:120-27.
- Lam K, Yang Y et al (2016). "Physical activity in school-aged children with asthma in an urban city of Taiwan." *Pediatrics and neonatology* 57(4): 333-7.
- Lambrecht B. N and H. Hammad.(2014). "The immunology of asthma." *Nature Immunology* 16(1): 45–56.

- Lambrecht BN, Hammad H.(2012). “Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma: from protection to immunopathology”. *Annu Rev Immunol* 30:243-70.
- Lambrecht BN, Coyle AJ et al. (2000). “Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation.” *J Clin Invest* 106: 551–59.
- Lambrecht BN, Hammad H (2012). “The airway epithelium in asthma.” *Nat Med* 18(5):684-92.
- Larche M, Robinson D.S and Kay A.B (2003). “The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111, (3):450–463.
- Le Cras et al. (2011). “Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma.” *M J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 300: L414-L421.
- Lee HY, Rhee CK et al. (2014). “Blockade of IL-33/ST2 ameliorates airway inflammation in a murine model of allergic asthma.” *Exp Lung Res* 40(2):66–76.
- Lee J et al. (2015). “Cyclic AMP concentrations in dendritic cells induce and regulate Th2 immunity and allergic asthma.” *Proc Natl Acad Sci USA* 112:1529-1534.
- Leung DYM, Hamid Q et al.(1997). “Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β .” *J Exp Med*.186:1567–1574.
- Levy B.D,De Sanctis G.T et al. (2002). “Multi prolonged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A4.” *Nature Medicine* 8(9):1018–1023.
- Li X, Hawkins GA, et al. (2013). “Genome-wide association study identifies T1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients.” *J Allergy Clin Immunol* 132: 313–20.
- Liew FY et al. (2010).“Disease associated functions of IL-33:the new kid in the IL-1 family.” *Nat Rev Immunol* 10:103-10.
- Linden A and Dahlen B. (2014). “Interleukin-17 cytokine signaling in patients with asthma.” *European Respiratory Journal* 44(5):1319–1331.
- Linden A. (2006). “Interleukin-17 and airway remodeling.” *Pulm Pharmacol Ther* 19(1):47-50.
- Liu X, Hammel M et al. (2013). “Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors”. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:14918–14923.
- Liu X, Li M et al. (2009). “Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma.” *Biochem Biophys Res Commun* 386(1):181–5.

M. I. Θανοπούλου, Διδακτορική Διατριβή

Lloyd C.M and Hessel E.M. (2010). "Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells." *Nature Reviews Immunology* 10(12) :838–848.

Lloyd CM (2010). "IL-33 family members and asthma—bridging innate and adaptive immune responses." *Curr Opin Immunol* 2: 800–06.

Locksley RM (2010). "Asthma and allergic inflammation" *Cell* 140:777-83.

Lorenzo Cosmi et al. (2014). "T Helper Cells Plasticity in Inflammation". *Cytometry Part A* 85A:36-42.

Luthi AU et al. (2009). "Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases." *Immunity* 31:84-98.

Luttmann W, Matthiesen T et al. (1999). "Synergistic effects of interleukin-4 or interleukin-13 and tumor necrosis factor-alpha on eosinophil activation in vitro." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:474–480.

Lydakis C, Stefanaki E et al. (2012). "Correlation of blood pressure, obesity, and adherence to the Mediterranean diet with indices of arterial stiffness in children." *Eur J Pediatr* 171:1373–82.

Lyons CL, Kennedy EB, Roche HM. (2016). "Metabolic inflammation-differential modulation by dietary constituents." *Nutrients* 8(5).

Maazi H, Lam J, et al. (2013) "Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma." *Allergy* 68(6):695-701.

Mahneh B, Masoud Movahedi, et al. (2015). Universal Scientific Education and Research Network (USERN) "Serum IL-33 Is Elevated in Children with Asthma and Is Associated with Disease Severity". *Int Arch Allergy Immunol* 168:193–196.

Makrinioti H et al. (2014). "Role of interleukin 33 in respiratory allergy and asthma". *The Lancet Respiratory medicine.* 3:226–237.

Manni M.L, Robinson K.M and Alcorn J.F. (2014). "A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection." *Expert Review of Respiratory Medicine* 8 (1):25–42.

Masoli M, Fabian D et al. (2004). "The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report." *Allergy* 59:469–478.

McKeever TM et al. (2004). "Diet and asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 170:725-9.

McKenzie A.N, Spits H and Eberl G.(2014). "Innate lymphoid cells in inflammation and immunity." *Immunity* 41(3) :366–374.

Meenu Sharma & Jagadeesh Bayry (2015). "Autoimmunity: Basophils in autoimmune and inflammatory diseases." *Nature Reviews Rheumatology* 11: 129–131.

M. I. Θανοπούλου, Διδακτορική Διατριβή

- Mi Ra Cho (2013). "Targeting Interleukin-17 and Th17 in Immune Inflammatory Diseases." *Hanyang Med Rev* 33(1):17-26.
- Micha R, Wallace SK & Mozaffarian D (2010). "Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." *Circulation* 121: 2271–2283.
- Milavanovic et al.(2010). "Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells." *J Invest Dermatol* 130(11): 2621-2628.
- Miller AM. (2011). "Role of IL-33 in inflammation and disease." *J Inflamm (Lond)* 8(1):22.
- Miller AM. et al. (2010). "Interleukin 33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice." *Circ. Res.* 107: 650–658.
- Miller AM. et al. (2008). "IL-33 reduces the development of atherosclerosis." *J. Exp. Med.* 205: 339–346.
- Misso NL et al. (2005). "Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet." *Redox Rep.* 10(5):247-55.
- Moffatt MF, et al. (2010). "A large-scale, consortium-based genome wide association study of asthma." *N Engl J Med* 363:1211–1221.
- Molet S et al. (2001). "IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines" *J Allergy Clin Immunol* 108(3): 430-38.
- Molofsky A.B, Van Gool F et al. (2015). "Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation." *Immunity* 43:161–174.
- Morita, H., Arae, K. et al (2015). "An Interleukin-33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by Promoting Regulatory T Cell Numbers." *Immunity*, 43(1):175–186.
- Moseley T.A., Haudenschild D.R et al. (2003). "Interleukin-17 family and IL-17 receptors". *Cytokine and Growth Factor Reviews* 14(2): 155–174.
- Moussion C, Ortega N, Girard JP.(2008). "The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'?" *PLoS One* 3 (10): e3331.
- Mozaffarian D, Hao T et al. (2011) "Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men." *New Engl J Med* 364:2392–2404.
- Munitz A, et al. (2008). "Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor alpha1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(20):7240–7245.

- Nadeem A et al. (2008). "Oxidant-antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options." *Ther Adv Respir Dis.* 2(4):215-35.
- Nagasaki T, Matsumoto H, et al. (2014). "Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes." *J Allergy Clin Immunol* 133:1474.
- Nagel G et al. (2010). "Effect of diet on asthma and allergic sensitization in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase two." *Thorax* 65(6):516-522.
- Nakamura Y, Azuma M et al. (1996). "Upregulatory effects of interleukin-4 and interleukin-13 but not interleukin-10 on granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production by human bronchial epithelial cells." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 15:680-687.
- Namita A. Gandhi et al. (2016). "Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease." *Nature Reviews Drug Discovery* 15:35–50.
- Nan Lv et al. (2014). "Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis." *J Asthma Allergy* 7:105-21.
- Newcomb DC, Peebles RS Jr (2013). "Th-17 mediated inflammation in asthma". *Curr Opin Immunol* 25(6):755-60.
- Noma Y, Sideras P et al (1986). "Cloning of cDNA encoding the murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter." *Nature* 319:640–646.
- Noveral J.P, Bhala A et al. (1994). "Insulin-like growth factor axis in airway smooth muscle cells" *The American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology* 267(6): L761–L765.
- Nozato K, Fujita J et al.(2011). "IL-7F induces CCL20 in bronchial epithelial cells." *Journal of Allergy*, 587204.
- Nutku E et al. (2003). "Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis." *Blood* 101:5014-20.
- Nygaard et al. (2014). "Inflammatory Th1, Th17 And Innate Immunity Serum Biomarkers Are Associated With Level Of Control Among Adults With Uncontrolled Asthma." *CYTOKINES AND ASTHMA MEDIATORS: A4250-A4250.*
- Obase Y, Shimoda T (2001). "Correlation between airway hyper responsiveness and airway inflammation in a young adult population: eosinophil, ECP, and cytokine levels in induced sputum." *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 86: 304–310.
- Oda N, Canelos P.B et al. (2005). "Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171(1): 12–18.

- Oh CK, Geba GP et al (2010). "Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma." *Eur Respir Rev* 19(115):46-54.
- Olin JT, Wechsler ME. (2014). "Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment." *BMJ* 24, 349: g 5517.
- Oshikawa K, Yanagisawa K et al. (2002). "Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation." *Clin Exp Allergy* 32(10):1520–6.
- Oshikawa K, Kuroiwa K et al. (2001). "Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation." *Am J Respir Crit Care Med* 164: 277–81.
- Osman M, Hansell AL et al. (2007). "Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care." *Prim Care Respir J* 16: 28–35.
- Osman M, Tagiyeva N et al.(2007). "Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever." *Pediatr Pulmonol* 42: 60–5.
- P. Barranco et al. (2017). "Dupilumab in the management of moderate to severe asthma: the data so far." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 13:1139–1149.
- Palomares O, Martin M et al. (2014). "Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases:roles of IL-10 and TGF- β ." *Genes and Immunity* 15 (8):511– 520.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. (2007). "Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore." *Prev Med* 44:335–40.
- Park Y.M and Bochner B.S (2010). "Eosinophil survival and apoptosis in health and disease." *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2(2):87–101.
- Parronchi P, De Carli M et al. (1992). "Aberrant interleukin (IL)-4 and IL-5 production in vitro by CD4+ helper T cells from atopic subjects." *Eur J Immunol.* 22:1615–1620.
- Pasbjerg C. (2016). "IL-33 is related to innate immune activation and sensitization to HDM in mild steroid-free asthma." *Clinical & Experimental Allergy* 46: 564–574.
- Pastorino AC et al. (2006). "Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil." *J Asthma* 43:695-700.
- Patel AC, Brett TJ et al. (2009) "The role of CLCA proteins in inflammatory airway disease." *Annu Rev Physiol* 71 (1): 425- 49.

- Paul WE, Zhu J. (2010) "How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified?" *Nat Rev Immunol.* 10(4):225–235.
- Pawankar R, M. Hayashi et al. (2015). "The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation," *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 15 (1) :41–48.
- Pearce, N., Aït-Khaled, N., Beasley, R., Mallol, J., Keil, U., Mitchell, E. The ISAAC Phase Three Study Group. (2007). "Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)". *Thorax* 62(9): 758–766.
- Pelucchi C, Galeone C et al. (2010). "Trends in adherence to the Mediterranean diet in an Italian population between 1991 and 2006." *Eur J Clin Nutr* 64:1052–6.
- Pene J, Chevalier S et al. (2008). "Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes". *Journal of Immunology* 180(11):7423– 7430.
- Perez-Jimenez F, Lista JD et al. (2006). "Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects." *Public Health Nutr* 9: 1083–1088.
- Pichavant M, Charbonnier AS et al.(2005). "Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p I increases selective dendritic cell recruitment." *J Allergy Clin Immunol* 115(4):771-8.
- Pichery M, Mirey E, et al. (2012). "Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel Il-33-LacZ gene trap reporter strain." *J Immunol.* 188(7):3488–95.
- Prefontaine D, Nadigel J et al. (2010). "Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma." *J Allergy Clin Immunol* 125: 752–54.
- Prefontaine D.et al. (2009). "Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells." *J. Immunol.* 183, 5094–5103.
- Prieto J, Van Der Ploeg I et al (2001). "Cytokine mRNA expression in patients with mild allergic asthma following low dose or cumulative dose allergen provocation." *Clin Exp Allergy* 31(5):791-800.
- Puddicombe SM et al. (2000). "Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma". *FASEB J* 14: 1362- 74.
- Qian Y, Liu C, et al. (2007). "The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease." *Nat Immunol* 8:247-256.
- Rahman MS, Yamasaki A et al. (2006). "IL-17A induces eotaxin-1/CC chemokine ligand 11 expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPK (Erk1/2, JNK, and p38) pathways." *J Immunol* 177:4064-4071.

Rank MA, Kobayashi T et al.(2009). "IL-33-activated dendritic cells induce an atypical T(H)2-type response." *J Allergy Clin Immunol* 123: 1047–1054.

Rankin J.A, Picarella D.E et al. (1996). "Phenotypic and physiologic characterization of transgenic mice expressing interleukin 4 in the lung: lymphocytic and eosinophilic inflammation without airway hyperreactivity." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7821–7825.

Reber L et al. (2006). "Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases." *Ur J Pharmacol* 533:327-50.

Reguant-Aleix J, Arbore R et al. (2009). "Mediterranean diet: an intangible cultural heritage." *Public Health Nutr* 12: 1591–1594.

Reijmerink NE, Postma DS et al. (2008). "Association of IL1RL1, IL18R1, and IL18RAP gene cluster polymorphisms with asthma and atopy." *J Allergy Clin Immunol* 122: 651–54.

Rice J et al. (2015). "Association between adherence to the Mediterranean Diet and Asthma in Peruvian Children." *Lung* 193(6): 893–899.

Robinson DS, Hamid Q et al.(1992). "Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma." *N Engl J Med* 326(5):298-304.

Romieu I et al. (2009). "Dietary intake, lung function and airway inflammation in Mexico City school children exposed to air pollutants." *Respir Res.*10(10):122.

Rong Z, Cheng L et al.(2007). "Interleukin-17F signaling requires ubiquitination of interleukin-17 receptor via TRAF6". *Cellular Signalling* 19(7):1514–1520.

Sabate J, Ros E & Salas-Salvado J (2006). "Nuts: nutrition and health outcomes. Preface." *Br J Nutr* 96, Suppl. 2, S1– S2.

Saffar A.S, Ashdown H and Gounni A.S (2011). "The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival." *Current Drug Targets* 12(4):556–562.

Saglani S, Lui S et al.(2013). "IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma." *J Allergy Clin Immunol* 132: 676–685.

Salazar F, Ghaemmaghami AM. (2013). "Allergen recognition by innate immune cells: critical role of dendritic and epithelial cells." *Front Immunol* 4:356.

Saleh A et al. (2009). "Critical role of STAT3 in I-17A mediated CCL11 expression in human airway smooth muscle cells." *J Immunol* 182(6):3357-3365.

Salter et al. (2016). "IL-25 and IL-33 induce Type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma." *Respiratory Research* 17:5.

Saluja R, Ketelaar ME et al. (2015). "The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders." *Mol Immunol* 63(1):80–5.

- Sanada S et al. (2007). "IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system." *J. Clin. Invest.* 117: 1538–1549.
- Sanchez –Solis M et al. (2006). "Mediterranean diet is a protective factor for asthma in children 6-8 years old." *EurResp J* 50 Suppl:850s.
- Saura-Calixto F, Goñi I (2009). "Definition of the Mediterranean diet based on bioactive compounds." *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 49: 145–152.
- Savenije OEM, Kerkhof M et al. (2011). "Interleukin-1 receptor-like 1 polymorphisms are associated with serum IL1RL1-a, eosinophils, and asthma in childhood." *J Allergy Clin Immunol* 127: 750–56.
- Schmitz J, Owyang A, et al. (2005). "IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines." *Immunity* 23(5):479–90.
- Schoenborn JR, Wilson CB. (2007). "Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses." *Adv Immunol* 96:41-101.
- Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z (2000). "Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)6 in interleukin 17 signal transduction." *J Exp Med* 191:1233-1240.
- Serafini N, Klein Wolterink R.G et al.(2014). "Gata 3 drives development of RORγt+ group 3 innate lymphoid cells." *Journal of Experimental Medicine* 211(2):199-208
- Serra-Majem L, Bes-Rastrollo M.et al. (2009). "Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country." *Br. J. Nutr.* 101: 21–28.
- Serra-Majem L, Ribas L et al.(2004). "Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean diet quality index in children and adolescents." *Public Health Nutr.* 7, 931–935211(2):199– 208.
- Serra-Majem L, Riba L et al. (2003). "Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents." *European Journal of Clinical Nutrition* 57, Suppl 1: S35–S39.
- Serra-Majem L, García-Closas R et al. (2001). "Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study" *Public Health Nutr.*4(6A):1433-8.
- Sexton P et al. (2013). "Influence of Mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized controlled trial." *J Asthma Of J Assoc Care of Asthma* 50(1):75-81.
- Shahid S.K, Kharitonov S.A et al. (2002). "Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma" *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165:1290–1293.

- Shan Shan et al. (2016). "Nasal administration of interleukin-33 induces airways angiogenesis and expression of multiple angiogenic factors in a murine asthma surrogate." *Immunology* 148:83-91.
- Shen F, Gaffen SL (2008). "Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy." *Cytokine* 41:92-104.
- Shi HZ, Deng JM ET AL. (1998). "Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics." *Am J Respir Crit Care Med.*157:1818–1821.
- Shimpo, M. et al.(2004). "Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction." *Circulation* 109, 2186–2190.
- Silveira DH et al. (2015). "Association between dietary habits and asthma severity in children." *Indian Pediatr.*52(1):25-30.
- Silveira V, Navarro-Xavier R et al.(2016). "Protective effect of soybean oil- or fish oil-rich diets on allergic airway inflammation." *Journal of Inflammation Research.* 9:79-89.
- Slavin J (2004). "Whole grains and human health".*Nutr Res Rev* 17: 99–110.
- Smithgall MD, Comeau MR et al. (2008). "IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells." *Int Immunol* 20: 1019–30.
- Sofi F, Abbate R,et al. (2010). "Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta analysis." *Am J Clin Nutr* 92:1189–96.
- Sorkness et al.(2011). "National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institutes .Severe Asthma Research Program. Sex dependence of airflow limitation and air trapping in children with severe asthma." *J Allergy Clin Immunol* 127:1073-1074.
- Srinivas R.M,Yahn P (2016). "Update on exhaled nitric oxide in clinical practice". *Chest* 149(5): 1340-44.
- Starnes T, Robertson M.J et al. (2001). "Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production," *Journal of Immunology* 167(8):4137–4140.
- Steinke JW, Borish L. (2001). "Th2 cytokines and asthma. Interleukin 4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists." *Respir Res.* 2(2):66–70.
- Stolarski B, Kurowska-Stolarska M.et al. (2010). "IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation." *J. Immunol.* 185, 3472–3480.

- Su Z, J. Lin, et al. (2013). "Potential autocrine regulation of interleukin-33/ST2 signaling of dendritic cells in allergic inflammation." *Mucosal Immunology* 6(5):921–930.
- Sun YC, Zhou QT, Yao WZ (2005). "Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma." *Chin Med J* 118:953-956.
- Suzukawa M, Iikura M et al. (2008). "An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor." *J Immunol* 181: 5981–89.
- Tang L, Zirpoli GR et al. (2008). "Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 938–944.
- Tang W, Geba G.P et al. (1996). "Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction." *Journal of Clinical Investigation* 98(12): 2845–2853.
- Thompson J, Boddy K et al. (2011). "Does participating in physical activity in outdoor natural environments have a greater effect on physical and mental wellbeing than physical activity indoors? A systematic review." *Environ Sci Technol* 45: 1761–1772.
- Toy D, D.Kugler M, Wolfson et al. (2006). "Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex." *Journal of Immunology* 177:1,36–39.
- Trichopoulou A et al. Minutes of the meeting on the definition of traditional Mediterranean Diet 2004. In the context of the MEDDIET 2004 International Conference, 21-22/04/2004, Athens, Greece.
- Trichopoulou A, Lagiou P et al. (2000). "Cancer and Mediterranean dietary traditions." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:869–73.
- Trichopoulou A, Costacou T, et al. (2003). "Adherence to a Mediterranean Diet and survival in a Greek population." *N Engl J Med* 348: 2599-608.
- Truyen E, Coteur L et al. (2006). "Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients." *Thorax* 61(3):202-8.
- Tumes DJ, M Papadopoulos et al. (2017). "Epigenetic regulation of T helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma." *Immunological Reviews*. 278(1):8–19.
- Tyrovolas S, Polychronopoulos E et al. (2009). "Level of adherence to the Mediterranean diet among elderly individuals living in Mediterranean islands: nutritional report from the Medis Study." *Ecol Food Nutr* 48:76–87.
- Tyrovolas S, Psaltopoulou T et al. (2011). "Nutrient intake in relation to central and overall obesity status among elderly people living in the Mediterranean islands: the MEDIS study." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21:438–45.

- UNESCO (2003). "Convention for the Safeguarding of the Intangible Cultural Heritage." <http://www.unesco.org/culture/ich/doc/src/01852-EN-pdf> (accessed April 2011).
- UNESCO (2010). "Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity". <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394> (accessed April 2011).
- Van Diepen S, Scholten AM, et al. (2011). "Greater Mediterranean diet adherence is observed in Dutch compared with Greek university students." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21:534–40.
- Van Dyken SJ, Locksley RM. (2013). "Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease." *Annu Rev Immunol.* 31:317–343.
- Vazquez-Tello A, Halwani R et al. (2012). "IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes." *International Archives of Allergy and Immunology* 157(4):406–416.
- Vella A, Teague TK et al.(1997). "Interleukin 4 (IL-4) or IL-7 prevents death of resting T cells: Stat-6 is probably not required for the effect of IL-4." *J Exp Med* 186 :325–330.
- Viksman MY et al. (2002). "Expression of activation markers on alveolar macrophages in allergic asthmatics after endobronchial or whole-lung allergen challenge." *Clin Immunol* 104(1):77–85.
- Vilavalur R, Otani H et al. (2006). "Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease French paradox revisited". *Exp Clin Cardiol* 11: 217–225.
- Villetti G et al. (2015). "CHF6001 II: a novel phosphodiesterase 4 inhibitor , suitable for topical pulmonary administration-in vivo preclinical pharmacology profile defines a potent anti-inflammatory compound with a wide therapeutic window." *J Pharmacol Exp Ther* 352:568-578.
- Virchow J.C Jr., Kroegel C et al.(1996). "Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma." *J. Allergy Clin. Immunol.* 98: S27–S33.
- Vroman H, van den Blink B and Kool M. (2015). "Mode of dendritic cell activation: the decisive hand in Th2/Th17 cell differentiation. Implications in asthma severity?" *Immunobiology* 220(2):254–261.
- Walford HH, Doherty TA (2014). "Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective." *Journal of Asthma and Allergy* 7: 53—65.
- Walker J.A, Barlow J.L and McKenzie A.N.J. (2013). "Innate lymphoid cells-how did we miss them?" *Nature Reviews Immunology* 13(2): 75–87.
- Walker JA, McKenzie AN. (2013). "Development and function of group 2 innate lymphoid cell." *Curr. Opin. Immunol.* 25(2):148-55.

- Walker G.E, Horvat J.C et al.(2008). “Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response?” *Immunology* 123(3): 326–338.
- Walker C, Bauer W, et al. (1994). “Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia”. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 1038–1048.
- Wang YH, Wang L, Hua S. (2017). “Interleukin-33 in children with asthma: A systematic review and meta-analysis.” *Allergol Immunopathol (Madr)* 45(4):387-392.
- Wang YH, Voo KS, et al. (2010). “A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma.” *J Exp Med* 207:2479-2491.
- Willart MA, Deswarte K et al. (2012). “Interleukin-1 α controls allergic sensitization to inhaled house dust mite via the epithelial release of GM-CSF and IL-33.” *J Exp Med* 209: 1505–17.
- Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. (2008). “Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: A review.” *BMC Family Practice* 9(1): 40-51.
- Wilson RH, Whitehead GS et al.(2009). “Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness.” *Am J Respir Crit Care Med* 180:720-30.
- Wood LG. (2015). “Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma.” *Clin Exp Allergy* 45(1):177-83.
- World Health Organization (2003). “Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases.” Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Geneva: WHO.
- Xiao C et al. (2011). “Defective epithelial barrier function in asthma.” *J Allergy Clin Immunol* 128:549-56.
- Xie H, Seward RJ, Huber BT. (1997). “Cytokine rescue from glucocorticoid induced apoptosis in T cells is mediated through inhibition of I κ B α mol.” *Immunol.*34:987–994.
- Xue L., M. Salimi et al. (2014). “Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(4):1184.e7–1194.e7.
- Yang X.O, Nurieva R, et al (2008). “Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs.” *Immunity* 29 (1)1:44–56.
- Yang X.O, Seon H.C et al.(2008). “Regulation of inflammatory responses by IL-17F.” *Journal of Experimental Medicine* 205(5):1063–1075.

- Yang Z, Grinchuk V, et al. (2013). "Macrophages as IL-25/IL-33-responsive cells play an important role in the induction of type 2 immunity." *PLoS One* 8: e59441.
- Yao Z, Fanslow W.C et al.(1995). "Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor." *Immunity* 3(6):.811–821.
- Yeh Y-F, Huang S-L. (2004). "Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation" *JBiomed Sci.* 11:599-606.
- Ying S, Durham S.R et al. (1995). " Phenotype of cells expressing mRNA for TH2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects." *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12:477–487.
- Yu S, Kim H.Y et al. (2014). "Innate lymphoid cells and asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(4): 943–950.
- Zangrilli J.G, Shaver J.R et al.(1995). "sVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late phase response." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151:1346–1353.
- Zhao Y, Yang J et al. (2010). "Th17 immunity in patients with allergic asthma". *International Archives of Allergy and Immunology* 151(4):297–307.
- Zhen et al. (2007). "IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production." *Am J Respir Cell Mol Biol* 36:244-253.
- Zhi Guo et al.(2014). "IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity." *Journal of Asthma* 51(8):863-869.
- Zhu J. (2015). "T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production." *Cytokine.* 75(1):14-24.
- Zimmermann N et al. (2008). "Singlec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils." *Allergy* 63:1156-63.

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ
ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ
ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 6-
10 ΕΤΩΝ**

Παιδοπνευμονολικό Τμήμα
Γ' Παιδιατρική Κλινική
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Αττικόν Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο

Αγαπητέ γονέα,

Το **βρογχικό άσθμα** θεωρείται παγκοσμίως το πιο συχνό χρόνιο νόσημα στα παιδιά επηρεάζοντας τόσο την επιβίωση τους όσο και την ποιότητα ζωής τους με δυσμενή τρόπο.

Πλήθος θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει ευτυχώς βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής, τη μακροβιότητα και την αναπνευστική λειτουργία αυτών των παιδιών. Ο έλεγχος όμως της νόσου εξακολουθεί να αποτελεί μια πρόκληση. Η αξιοσημείωτη διακύμανση στην συχνότητα του άσθματος ανάμεσα στις χώρες υποδηλώνει ότι υπεισέρχονται και περιβαλλοντικοί παράγοντες .

Ένας από τους παράγοντες που αρχίζει δειλά-δειλά να αξιολογείται από την επιστημονική κοινότητα είναι η **Μεσογειακή διατροφή** της οποίας θεματοφύλακες είμαστε όλοι εμείς. Πρόκειται για το **πιο υγιές μοντέλο διατροφής παγκοσμίως** με πλήθος συστατικών που λειτουργούν ως ασπίδα από σημαντικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο καρκίνος χαρίζοντας μακροβιότητα και υγεία στο λαό μας. Δυστυχώς τα τελευταία χρόνια αποτελεί θλιβερή διαπίστωση η **απομάκρυνση από τον παραδοσιακό τρόπο διατροφής** και η υιοθέτηση ενός δυτικοποιημένου μοντέλου πλούσιου σε συστατικά ζημιογόνων για την υγεία. Η εντονότερη μεταστροφή παρατηρείται **στα παιδιά και στους εφήβους μας** ναρκοθετώντας την υγεία τους ως ενήλικες.

Στην Γ΄Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών πραγματοποιείται μια μελέτη με τη δική σας συμμετοχή που στοχεύει στην αποτύπωση του βαθμού συμμόρφωσης παιδιών τόσο υγιών όσο και ασθματικών στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής. Οσον αφορά τα ασθματικά παιδιά αξιολογείται η επίδραση της διατροφής στο μηχανισμό, στη βαρύτητα και στο επίπεδο ελέγχου της νόσου. Με τη βοήθεια εξειδικευμένου επιστημονικού προσωπικού θα γίνεται πλήρης έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας των συμμετεχόντων παιδιών , αξιολόγηση της αλλεργικής προδιάθεσης με εφαρμογή δερματικών δοκιμασιών, αποτύπωση των διατροφικών συνθηκών με ερωτηματολόγιο και έλεγχος του μεταβολικού προφίλ και της φλεγμονώδους διεργασίας με αιμοληψία.

Η συμμετοχή σας κρίνεται πολύτιμη. Δίδεται η ευκαιρία αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας και της διατροφής του παιδιού σας καθώς και έγκαιρης αναγνώρισης μιας ύπουλης παθολογικής διεργασίας που μπορεί να αναστραφεί με την κατάλληλη παρέμβαση . Γνώμονας της επιστημονικής μας προσπάθειας είναι η πεποίθηση μας ότι θα εξαχθούν πολύτιμα συμπεράσματα που θα διαφωτίσουν το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στο παιδικό άσθμα και θα βοηθήσουν τόσο το δικό σας παιδί αλλά και τα άλλα παιδιά.. Η προάσπιση της υγείας των παιδιών μας και μετέπειτα ενηλίκων είναι ευθύνη και υπόθεση όλων μας.

Για οποιαδήποτε πληροφορία ή διευκρίνηση, θα ήταν χαρά μας να επικοινωνήσετε μαζί μας στα τηλέφωνα: 6974890477 Θανοπούλου

Με εκτίμηση,

Η ερευνητική ομάδα

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ

Ημ. / /

Συμφωνώ να συμμετέχει ο γιός μου/ η κόρη μου

.....
Στη «ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΗΛΙΚΙΑΣ 6-10 ΕΤΩΝ»

Ο Γονέας/ Κηδεμόνας

.....
.....
.....

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

Να συμπληρωθεί από το γονέα/ κηδεμόνα με τη βοήθεια του ιατρού-ερευνητή

1. ΓΕΝΙΚΑ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ παιδιού _____

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ γονέα/κηδεμόνα _____,

Διεύθυνση	(Οδός,	αριθμός,	Πόλη,	ΤΚ):

Τηλέφωνο	επικοινωνίας			:

2. Φύλο: Αγόρι Κορίτσι

3. ΗΛΙΚΙΑ: ΈΤΗ _____ ΜΗΝΕΣ _____

4. ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ _____ / _____ / _____

5. Τόπος Γέννησης: _____

6. Υπηκοότητα: Ελληνική Άλλη _____

7. Περιοχή μόνιμης διαμονής (βάλτε √ στο κουτί που σας ταιριάζει)
 Αθήνα Πειραιάς Περιφέρεια Αθηνών Υπόλοιπο Αττικής Δυτική Αττική
 Ανατολική Αττική Νήσοι

8. Έτη διαμονής στην παρούσα κατοικία _____

9. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΚΕΨΗ Ή ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ επίσκεψης _____ ΚΛΙΝΙΚΗ _____ ή ΕΞ.

ΙΑΤΡΕΙΟ _____

ΑΙΤΙΑ _____ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ _____ ή

ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ* _____

ΔΙΑΓΝΩΣΗ* _____

10. (31 ISAAC) Σπουδές γονέων, σημειώστε το πιο τελευταίο

	Μητέρα	Πατέρας
Σχολείο μέσης εκπαίδευση (Δημοτικό, Γυμνάσιο, Λύκειο)		
Πανεπιστήμιο, ΤΕΙ, Άλλη Σχολή)		

		ΠΑΤΕΡΑΣ		ΜΗΤΕΡΑ	
Επαγγελματική κατάσταση (βάλτε ✓ στο κουτί που σας ταιριάζει)		<input type="checkbox"/> Συνταξιούχος <input type="checkbox"/> Δημόσιος υπάλληλος <input type="checkbox"/> Ιδιωτικός υπάλληλος <input type="checkbox"/> Ελεύθερος επαγγελματίας <input type="checkbox"/> Άνεργος <input type="checkbox"/> Οικιακά		<input type="checkbox"/> Συνταξιούχος <input type="checkbox"/> Δημόσιος υπάλληλος <input type="checkbox"/> Ιδιωτικός υπάλληλος <input type="checkbox"/> Ελεύθερος επαγγελματίας <input type="checkbox"/> Άνεργος <input type="checkbox"/> Οικιακά	
Είδος επαγγέλματος πατέρα (βαθμολογείστε με ότι σας ταιριάζει καλύτερα)	Αποκλειστικά Χειρωνακτική εργασία	Κυρίως Χειρωνακτική εργασία	Κυρίως Πνευματική εργασία	Αποκλειστικά Πνευματική εργασία	
	1	2	3	4	
Έτη σπουδών πατέρα (π.χ. 6 για Δημοτικό, 12 για Λύκειο, 16 για Α.Ε.Ι. κ.λ.π.): _____					
Είδος επαγγέλματος μητέρας (βαθμολογείστε με ότι σας ταιριάζει καλύτερα)	Αποκλειστικά Χειρωνακτική εργασία	Κυρίως Χειρωνακτική εργασία	Κυρίως Πνευματική εργασία	Αποκλειστικά Πνευματική εργασία	
	1	2	3	4	
Έτη σπουδών μητέρας (π.χ. 6 για Δημοτικό, 12 για Λύκειο, 16 για Α.Ε.Ι. κ.λ.π.): _____					
Οικογενειακή κατάσταση					
Είστε ... (βάλτε ✓ στο κουτί που σας ταιριάζει)	<input type="checkbox"/> Άγαμος <input type="checkbox"/> Έγγαμος <input type="checkbox"/> Διαζευγμένος <input type="checkbox"/> Χήρος				
Αριθμός παιδιών: _____	Αριθμός προστατευόμενων μελών(εκτός από παιδιά): _____				
Οικονομική κατάσταση					
Μέσο ετήσιο ατομικό εισόδημα των τελευταίων 3 ετών			<input type="checkbox"/> < 9000 € ετησίως <input type="checkbox"/> 9 – 15000 € ετησίως <input type="checkbox"/> 15 – 20000 € ετησίως <input type="checkbox"/> > 20000 € ετησίως		
Πόσα άτομα κατοικούν στο σπίτι: _____					
Αριθμός αυτοκινήτων στην οικογένεια: _____					
Αριθμός τετραγωνικών			σπιτιού:		
_____			_____		
Κατοικείτε σε ιδιόκτητη κατοικία		1. ΝΑΙ		0. ΟΧΙ	

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- ΣΥΛΛΗΨΗ
ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΝΑΙ ΟΧΙ
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ/...../.....
- ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ
- ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
- ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΝΑΙ ΟΧΙ
Αν όχι, τι πρόβλημα παρουσίασε το παιδί

Θηλάσατε το παιδί σας: 1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ	
Για πόσο καιρό θηλάσατε το παιδί σας αποκλειστικά με μητρικό γάλα; _____	Το βρεφικό γάλα που χρησιμοποιούσατε είχε βάση το : <input type="checkbox"/> Αγελαδινό γάλα <input type="checkbox"/> Γάλα σόγιας
Για πόσο καιρό θηλάσατε το παιδί σας με μητρικό γάλα και με άλλο βρεφικό γάλα; _____	Αν θηλάσατε το παιδί, κατά τη διάρκεια του θηλασμού δώσατε συστηματικά χαμομήλια, τσάγια ή ζαχαρόνερο; <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Το βρεφικό γάλα που χρησιμοποιούσατε είχε βάση το : <input type="checkbox"/> Αγελαδινό γάλα <input type="checkbox"/> Γάλα σόγιας	

- Πάσχει το παιδί σας από κάποιο χρόνια νόσημα;
 ΝΑΙ ΟΧΙ
Αν ναι, ποιό
- Λαμβάνει το παιδί σας κάποιο φάρμακο;
 ΝΑΙ ΟΧΙ
Αν ναι, ποιό:
 Σκεύασμα Ουσία Ημ. Έναρξης Ημ. Λήξης
αγωγής
1.....
2.....
3.....
- Έχει το παιδί σας υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό τον τελευταίο 1 μήνα;
 ΝΑΙ ΟΧΙ
- Έχει το παιδί σας υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση τον τελευταίο 1 μήνα;
 ΝΑΙ ΟΧΙ
- Βρίσκεται το παιδί σας σε κάποιο ειδικό διατροφικό πρόγραμμα για ιατρικούς ή μη λόγους;

ΝΑΙ ΟΧΙ
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΜΑΤΟΣ : ΝΑΙ ΟΧΙ , αν όχι πηγαίνετε στο επόμενο
ερωτηματολόγιο

Αν, ναι:

ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ _____

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΣΥΝΗΘΗΣ

	Σκεύασμα 1	Σκεύασμα 2	Σκεύασμα 3
Εμπορική ονομασία			
Κατηγορία			
Δοσολογία			
Χρον. Περ. Χορήγ.			

ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΕΞΑΡΣΗΣ

	Σκεύασμα 1	Σκεύασμα 2	Σκεύασμα 3
Εμπορική ονομασία			
Κατηγορία			
Δοσολογία			
Χρον. Περ. Χορήγ.			

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΟΔΙΩΝ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΗΜΕΡΑΣ, ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ή ΚΥΚΛΩΣΤΕ ένα από όλα

Συμπτώματα	≤ 2 φορές/εβδομάδα	> 2 φορές/εβδομ αλλά < 1 φορά/ημ	Καθημερινά	Συνεχή	
Παροξύνσεις	Σύντομης διάρκειας (μερικές ώρες-μερικές μέρες)	≥ 2 φορές/εβδομ	Συχνές	Μπορεί να επηρεάζουν τη σωματική δραστηριότητα	Επηρεάζουν τη σωματική δραστηριότητα

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΥΚΤΑΣ, ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ή ΚΥΚΛΩΣΤΕ ένα από όλα

Συμπτώματα	≤ 2 φορές/μήνα	> 2 φορές/μήνα	>1 φορά/εβδομ	Συχνά
------------	----------------	----------------	---------------	-------

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Όνοματεπώνυμο παιδιού:.....

Ημερομηνία γέννησης Τόποςγέννησης.....

Ηλικία: χρονών..... μηνών..... Φύλο: Αγόρι Κορίτσι

Ημερομηνία συμπλήρωσης:.....

(Παρακαλώ σημειώστε τη σωστή απάντηση, μη σβήνετε αυτά που δεν ισχύουν)

1. Είχε ποτέ το παιδί σας στο παρελθόν «βράσιμο» ή σφύριγμα στο στήθος;

Ναι Όχι

Αν απαντήσατε «όχι» παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 6.

2. Είχε το παιδί σας «βράσιμο» ή σφύριγμα στο στήθος τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

Αν απαντήσατε «όχι» παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 6.

3. Πόσα επεισόδια με «βράσιμο» ή σφύριγμα στο στήθος είχε το παιδί σας τους τελευταίους 12 μήνες;

Κανένα 1 έως 3 4 έως 12 Περισσότερα από 12

4. Πόσο συχνά, κατά μέσο όρο, ξύπνησε το παιδί σας από «βράσιμο» ή σφύριγμα στο στήθος κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ποτέ Λιγότερο από μία την εβδομάδα Μια ή περισσότερες νύχτες την εβδομάδα

5. Ήταν ποτέ τόσο σοβαρό το «βράσιμο» ή το σφύριγμα, ώστε να δυσκολεύεται να μιλήσει κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

6. Είχε ποτέ το παιδί σας άσθμα;

Ναι Όχι

7. Ακούστηκε «βράσιμο» ή «σφύριγμα» στο στήθος του παιδιού σας κατά τη διάρκεια ή μετά από άσκηση (τρέξιμο, παιχνίδι) κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

8. Είχε ποτέ το παιδί σας ξηρό βήχα τη νύχτα, που δεν οφειλόταν σε κρυολόγημα ή λοίμωξη του αναπνευστικού κατά τους τελευταίους 12 μήνες,;

Ναι Όχι

9. Είχε ποτέ το παιδί σας πρόβλημα με φταρνίσματα, συνάχι ή «βουλωμένη» μύτη, ενώ δεν ήταν κρυωμένο ή με γρίπη;

Ναι Όχι

Αν απαντήσατε «όχι» παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 14.

10. Είχε ποτέ το παιδί σας πρόβλημα με φταρνίσματα, συνάχι ή «βουλωμένη» μύτη, ενώ δεν ήταν κρυωμένο ή με γρίπη κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

11. Μήπως μαζί με τα προβλήματα από τη μύτη υπήρχαν και συμπτώματα από τα μάτια όπως φαγούρα, κοκκινίλα, δάκρυα κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

12. Ποιο μήνα εμφανίστηκε αυτό το ρινικό πρόβλημα;

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟ <input type="checkbox"/>	ΜΑΙΟ <input type="checkbox"/>	ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟ <input type="checkbox"/>
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟ <input type="checkbox"/>	ΙΟΥΝΙΟ <input type="checkbox"/>	ΟΚΤΩΒΡΙΟ <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		
ΜΑΡΤΙΟ <input type="checkbox"/>	ΙΟΥΛΙΟ <input type="checkbox"/>	ΝΟΕΜΒΡΙΟ <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>		
ΑΠΡΙΛΙΟ <input type="checkbox"/>	ΑΥΓΟΥΣΤΟ <input type="checkbox"/>	
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟ <input type="checkbox"/>		

13. Πόσο επηρέασε τις καθημερινές δραστηριότητες του παιδιού σας αυτό το ρινικό πρόβλημα κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

ΚΑΘΟΛΟΥ ΛΙΓΟ ΑΡΚΕΤΑ ΠΟΛΥ

14. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική ρινίτιδα (την άνοιξη);

Ναι Όχι

15. Είχε ποτέ το παιδί σας εξάνθημα με φαγούρα που να έρχεται και να φεύγει, για τουλάχιστο 6 μήνες;

Ναι Όχι

Αν απαντήσατε «όχι» παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 21.

16. Είχε ποτέ το παιδί σας αυτό το εξάνθημα με τη φαγούρα κατά τους τελευταίους 12 μήνες;

Ναι Όχι

17. Εμφανίστηκε ποτέ αυτό το εξάνθημα με φαγούρα σε κάποια από τα παρακάτω σημεία: στους αγκώνες, πίσω από τα γόνατα, στους αστραγάλους, κάτω από τους γλουτούς, γύρο από το λαιμό, τα μάτια ή τα αυτιά;

Ναι Όχι

18. Σε ποια ηλικία πρωτοεμφανίστηκε αυτό το εξάνθημα με τη φαγούρα;

ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΤΩΝ 2 ΕΤΩΝ 2-4 ΕΤΩΝ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΩΝ 5 ΕΤΩΝ

19. Υπάρχει κάποιο διάστημα κατά τους τελευταίους 12 μήνες κατά το οποίο το εξάνθημα να εξαφανίστηκε εντελώς ;

Ναι Όχι

20. Τους τελευταίους 12 μήνες, πόσο συχνά, κατά μέσο όρο, έμεινε ξύπνιο το παιδί σας τη νύχτα εξαιτίας της φαγούρας από το εξάνθημα;

Ποτέ τους τελευταίους 12 μήνες
Λιγότερο από μία νύχτα την εβδομάδα
Μια ή περισσότερες νύχτες την εβδομάδα

21. Είχε ποτέ το παιδί σας έκζεμα;

Ναι Όχι

22. Το παιδί σας γεννήθηκε: Φυσιολογικά Με καισαρική τομή

Ήταν: Τελειόμηνο Πρόωρο Από δίδυμη κύηση

23. Πόσα κιλά ζύγιζε το παιδί σας όταν γεννήθηκε;

<1500 g 1500-2000 g 2000-2500 g 2500-3500 g
>3500 g

24. Νοσηλεύτηκε σε μονάδα προώρων;

Ναι Όχι

Εάν «ναι», για πόσο διάστημα;..... Προβλήματα που παρουσίασε.....

25. Θήλασε πότε το παιδί σας;

Ναι Όχι

Εάν «ναι», για πόσο καιρό:
Λιγότερο από 3 μήνες 3-6 μήνες Περισσότερο από 6 μήνες

26. Πήγε ποτέ το παιδί σας σε:

Βρεφονηπιακό Σταθμό Παιδικό Σταθμό Νηπιαγωγείο
Πουθενά

Εάν «ναι», σε ποια ηλικία και για πόσο καιρό.....

27. Έχει το παιδί σας άλλα αδέρφια;

Ναι Όχι

Εάν «ναι», αναφέρετε αναλυτικά τις ηλικίες των παιδιών σας και εάν έχουν / είχαν κάποια από τα ακόλουθα νοσήματα:

Παιδί	Ηλικία	Άσθμα	Αλλεργική ρινίτιδα	Έκζεμα
1ο				
2ο				
3ο				

28. Είχε ποτέ η μητέρα του παιδιού κάποια από τα ακόλουθα νοσήματα:

Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα

29. Είχε ποτέ ο πατέρας του παιδιού κάποια από τα ακόλουθα νοσήματα:

Άσθμα Αλλεργική ρινίτιδα Έκζεμα

30. Καπνίζει κάποιος αυτό το διάστημα μέσα στο σπίτι;

Ναι Όχι

Εάν «ναι», ποιος;

Μητέρα: μέχρι 10 τσιγάρα 10-20 τσιγάρα Περισσότερα από 20 τσιγάρα

Πατέρας: μέχρι 10 τσιγάρα 10-20 τσιγάρα Περισσότερα από 20 τσιγάρα

31. Σπουδές γονέων

	Μ Μητέρα	Π Πατέρας
Δημοτικό, Γυμνάσιο, Λύκειο		
Πανεπιστήμιο, ΤΕΙ, Άλλη Σχολή		

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ
(Συμπληρώνεται με τη συνεργασία των γονέων)

Αγαπητέ Φίλε,

διάβασε προσεκτικά ΟΛΕΣ τις ερωτήσεις, προσπάθησε να είσαι απόλυτα ειλικρινής και να θυμηθείς όσα περισσότερα μπορείς. Για οποιαδήποτε απορία μη διστάσεις να ρωτήσεις.

ΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	
Πόσο χρονών είσαι;	
Φύλο	1. ΑΓΟΡΙ 2. ΚΟΡΙΤΣΙ
Πόσο είναι το ύψος σου (μ);	
Πόσο είναι το βάρος σου (kg);	
Ποια η περιφέρεια της μέσης σου (εκ);	
Συστολική / Διαστολική αρτηριακή πίεση (ηρεμίας)	
ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ	
Πόσες ώρες διαβάζεις την ημέρα τα μαθήματα σου;	
Πόσες ώρες την ημέρα βλέπεις TV ή παίζεις ηλεκτρονικά παιχνίδια	
Ασχολείσαι με τα σπορ εκτός σχολείου	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
Πόσες ώρες την εβδομάδα γυμνάζεσαι (π.χ. ομάδα, γυμναστήριο, σχολή χορού)	
Πόσες ώρες την εβδομάδα έχεις εξωσχολικές δραστηριότητες (εκτός σπορ)	
Πόσο συχνά την εβδομάδα βγαίνεις έξω για παιχνίδι ή βόλτες;	
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ (κυκλώστε ένα σκορ ΜΟΝΟ αν η απάντηση είναι ΝΑΙ)	
Τρως ένα φρούτο ή πίνεις ένα χυμό ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ;	+1
Τρως και δεύτερο φρούτο ή χυμό ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ;	+1
Τρως λαχανικά μαγειρευτά ή ωμά ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ;	+1
Τρως και δεύτερη μερίδα λαχανικά μαγειρευτά ή ωμά ΚΑΘΕ ΗΜΕΡΑ;	+1
Τρως ψάρια ή θαλασσινά 2-3 φορές την εβδομάδα;	+1
Πηγαίνεις και τρως σε fastfood > από μια φορά την εβδομάδα;	-1
Τρως όσπρια > 1 φορά την εβδομάδα;	+1
Τρως ζυμαρικά ή και ρύζι σχεδόν κάθε ημέρα;	+1
Τρως δημητριακά στο πρωινό σου;	+1
Τρως ξηρούς καρπούς 2-3 φορές την εβδομάδα;	+1
Τρως ελιές και χρησιμοποιούν οι γονείς σου ελαιόλαδο;	+1
Ξεχνάς να πάρεις πρωινό;	-1
Τρως γαλακτοκομικά στο πρωινό (γάλα, τυρί);	+1
Τρως τυποποιημένα τρόφιμα στο πρωινό (πχ κρουασάν, τυρόπιτες κλπ);	-1
Τρως 2 γιαούρτια ή τυρί την ημέρα;	+1
Τρως γλυκά και ζαχαρωτά σε καθημερινή βάση;	-1
Συνολικό σκορ (να συμπληρωθεί από τον ιατρό ή τον διαιτολόγο)	

Οι σελίδες που ακολουθούν συμπληρώνονται από τον ιατρό
Σας ευχαριστούμε πολύ για την πολύτιμη συμμετοχή σας και για το
χρόνο σας.

Όνοματεπώνυμο παιδιού:

Ημερομηνία γέννησης:.....

Ημερομηνία Εξέτασης:

ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

Βάρος (kg)ΕΘ:.....

Υψος (cm) ΕΘ.....

Περίμετρος μέσης

Περίμετρος ισχίων

W/H Ratio.....

BMIΕΘ.....

ΑΠ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ.....mmHg(ΕΘ.....)

ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ.....mmHg (ΕΘ.....)

Αντικειμενική Εξέταση κατά συστήματα:

Δέρμα:.....

.....

Αναπνευστικό:.....

.....

Καρδιαγγειακό:.....

.....

Πεπτικό:.....

.....

Ουροποιογεννητικό:.....

.....

Μυοσκελετικό:.....

.....

.....

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ

(Συμπληρώνεται με τη συνεργασία των γονέων)

Αγαπητέ μαθητή,

διάβασε προσεκτικά **ΟΛΕΣ** τις ερωτήσεις, προσπάθησε να είσαι απόλυτα ειλικρινής και να θυμηθείς όσα περισσότερα μπορείς. Για οποιαδήποτε απορία μη διστάσεις να ρωτήσεις. Τα στοιχεία που θα μας δώσεις θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων που αφορά συνήθειες και συμπεριφορές των παιδιών στην Ελλάδα.

ΤΑΞΗ / ΣΧΟΛΕΙΟ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ
----------------	------------------------

ΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ					
Πόσο χρονών είσαι;					
Φύλο	1. ΑΓΟΡΙ 2. ΚΟΡΙΤΣΙ				
Πόσο είναι το ύψος σου (m);					
Πόσο είναι το βάρος σου (kg)					
Πόσο είναι το ύψος του πατέρα σου (m);					
Πόσο είναι το βάρος του πατέρα σου (kg);					
Πόσο είναι το ύψος της μητέρας σου (m);					
Πόσο είναι το βάρος της μητέρας σου (kg);					
Επάγγελμα του πατέρα σου					
Επάγγελμα της μητέρας					
Αριθμός αυτοκινήτων στην οικογένεια					
Μένεις στο δικό σου δωμάτιο;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ				
Πόσα αδέρφια έχεις;					
ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ					
Πόσες ώρες διαβάζεις την ημέρα τα μαθήματα σου;					
Πόσες ώρες την ημέρα βλέπεις TV ή παίζεις ηλεκτρονικά παιχνίδια;					
Ασχολείσαι με τα σπορ εκτός σχολείου;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ				
Πόσες ώρες την εβδομάδα γυμνάζεσαι (π.χ. ομάδα, γυμναστήριο, σχολή χορού);					
Πόσες ώρες την εβδομάδα έχεις εξωσχολικές δραστηριότητες (εκτός σπορ);					
Πόσο συχνά την εβδομάδα βγαίνεις έξω για παιχνίδι ή βόλτες;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ				
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ					
	Ποτέ / σχεδόν ποτέ	1 – 2 φορές την εβδομάδα	3 – 4 φορές την εβδομάδα	5 – 6 φορές την εβδομάδα	Κάθε μέρα
1α) Πόσο συχνά την εβδομάδα τρως πρωινό;					

β) Αν τρως πρωινό, τι επιλέγεις συνήθως (ΣΗΜΕΙΩΣΕ ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΑΠΑΝΤΗΣΗ):	α.	Γάλα	<input type="checkbox"/>
	β.	Γιαούρτι	<input type="checkbox"/>
	γ.	Δημητριακά	<input type="checkbox"/>
	δ.	Χυμό φρούτων	<input type="checkbox"/>
	ε.	Μέλι/ Μαρμελάδα	<input type="checkbox"/>
	στ.	Ψωμί/ φρυγανιές	<input type="checkbox"/>
	ζ.	Βούτυρο/ μαργαρίνη	<input type="checkbox"/>
	η.	Κέικ/ τσουρέκι/ κουλούρια	<input type="checkbox"/>

2. Πόσα γεύματα κάνεις συνήθως σε μία ημέρα, συμπεριλαμβανομένων και των μικρογευμάτων (σνακ);	1 – 2	3	Περισσότερα από 3		
--	-------	---	-------------------	--	--

Πόσες φορές την εβδομάδα (καθημερινές και σαββατοκύριακο):					
		Ποτέ/ σπάνια	1-2 φορές την εβδομάδα	3-4 φορές την εβδομάδα	5 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα
3	Τρώς <u>εκτός σπιτιού</u> (π.χ. εστιατόριο, φαστ φουντ);				
4	Παραγγέλνετε <u>φαγητό από έξω</u> ;				

5. Σημείωσε τους 2 πιο συχνούς τρόπους με τους οποίους είναι μαγειρεμένο το φαγητό που τρως:	α. Ψητό στο φούρνο	<input type="checkbox"/>
	β. Μαγειρεμένο στην κατσαρόλα	<input type="checkbox"/>
	γ. Τηγανιτό	<input type="checkbox"/>
	δ. Βραστό	<input type="checkbox"/>

6. Κατά τη διάρκεια του σχολείου τρως στο διάλειμμα από τη καντίνα;

α) **1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ**

Αν ναι, σημείωσε παρακάτω 2 από τα τρόφιμα που αγοράζεις περισσότερο από την καντίνα του σχολείου:

α. _____ β. _____

β) Αν όχι, παίρνεις κάτι από το σπίτι; **1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ**

7. Τι είδους γάλα πίνεις;

- α. Πλήρες
- β. Ημιαποβουτυρωμένο (1 - 2% λιπαρά)
- γ. Αποβουτυρωμένο (0% λιπαρά)
- δ. Δεν πίνω καθόλου γάλα

8. Πόσα ποτήρια άσπρο γάλα πίνεις (σκέτο ή με δημητριακά);

- α. Κανένα / 1 το μήνα
- β. 1 την εβδομάδα
- γ. 2 – 6 την εβδομάδα
- δ. 1 την ημέρα
- ε. 2 – 3 την ημέρα
- στ. 4 ή και περισσότερα την ημέρα

9. Πόσα ποτήρια σοκολατούχο γάλα πίνεις;

- α. Κανένα / 1 το μήνα
- β. 1 την εβδομάδα
- γ. 2 – 6 την εβδομάδα
- δ. 1 την ημέρα
- ε. 2 – 3 την ημέρα
- στ. Πάνω από 3 την ημέρα

Πόσο συχνά καταναλώνεις τις τροφές (ΣΗΜΕΙΩΣΕ ΜΙΑ ΑΠΑΝΤΗΣΗ):							
		Καθόλου/ < 1 φορά το μήνα	1-3 φορές το μήνα	1 φορά την εβδομάδα	2-6 φορές την εβδομάδα	1 φορά την ημέρα	>2 φορές την ημέρα
10	Γιαούρτι						
11	Άπαχο τυρί (κότατζ, άπαχη μυζήθρα) – (1 μερίδα/φορά ≈ 30 γραμ.)						
12	Κίτρινο τυρί (κασέρι, γραβιέρα, κεφαλοτύρι, ένταμ, χαλούμι) – (1 μερίδα/φορά ≈ 30 γραμ.)						
13	Φέτα (1 μερίδα/φορά ≈ 30 γραμ.)						
17	Μαγιονέζα (1 μερίδα = 1 κουταλάκι γλ.)						
19	Χάμπουργκερ (1 ολόκληρο)						
20	Πίτσα (2 κομμάτια)						
21	Χοτ ντογκ (1 ολόκληρο)						
22	Τοστ ή σάντουιτς (1 ολόκληρο)						
23	Τυρόπιτα (1 κομμάτι σπιτική ή έτοιμη)						
24	Σπανακόπιτα, χορτόπιτα (1 κομμάτι σπιτική ή έτοιμη)						
31	Σουβλάκια καλαμάκια χοιρινά, χωρίς πίτα (1 ολόκληρο)						
32	Σουβλάκια χοιρινά με πίτα (1 ολόκληρη)						
37	Αυγά (βραστά)						
38	Αυγά ομελέτα (1 ομελέτα με 2 αυγά)						
41	Δημητριακά προγεύματος						
42	Ρύζι (1 φλιτζάνι)						
43	Πατάτες βραστές ή ψητές (1 μεγάλη)						
44	Πατάτες τηγανιτές ή φούρνου (1 μερίδα = 1 μεγάλη πατάτα)						
45	Πουρές πατάτας (1 φλυτζάνι)						
54	Πατατόκια/ τσιπς/γαριδάκια/ντορίτος (1 σακκουλάκι)						
55	Μπισκότα (1 μπισκότο = 1 μερίδα)						
56	Κρουασάν, κέικ (1 τεμάχιο)						
57	Ποπ κορν (1 σακκουλάκι ή 1 κύπελλο)						
58	Σοκολάτα, γκοφρέτα (1						

	μεσαία)						
59	Παγωτό, μιλκ σέικ (1 μπάλα) – Αν το καταναλώνεις μόνο καλοκαίρι, σημείωσε με ένα αστεράκι στην ερώτηση						
60	Αναψυκτικά (1 κουτάκι)						
61	Αναψυκτικά λάιτ (1 κουτάκι)						
62	Αθλητικά ποτά (Gatorade, Isostar, Powerade, Lucozade)						
63	Αφεψήματα, τσάι, χαμομήλι, φασκόμηλο, κ.λ.π. (1 φλυτζάνι)						

14. Τι είδος λαδιού χρησιμοποιείτε στη σαλάτα;

- α. Ελαιόλαδο
- β. Σπορέλαιο
- γ. Τρώω σαλάτα χωρίς λάδι
- δ. Δε γνωρίζω

18. Όταν τρως κρέας, τι κάνεις με το ορατό λίπος (πέτσα);

- α. Το τρώω όλο
- β. Τρώω ένα μέρος
- γ. Αφαιρώ το περισσότερο
- δ. Το αφαιρώ όλο

27. Πόσο συχνά τρως θαλασσινά (γαρίδες, χταπόδι, καλαμαράκια, 1 μερίδα ≈ 150 γρ.)

- α. Καθόλου / λιγότερο από 1 φορά το μήνα
- β. 1 – 3 το μήνα
- γ. 1 την εβδομάδα
- δ. 2 – 6 την εβδομάδα

33. Πόσο συχνά τρως συκώτι (μοσχάρισιο, κοτόπουλο, αρνίσιο, 1 μέτριο κομμάτι ≈ 120 γρ.)

- α. Καθόλου / λιγότερο από 1 φορά το μήνα
- β. 1 – 3 το μήνα
- γ. 1 την εβδομάδα

53. Πόσο συχνά πίνεις χυμούς (φυσικούς ή τυποποιημένους, 1 ποτήρι)

- α. Καθόλου ή λιγότερο από 1 το μήνα
- β. 1 την εβδομάδα
- γ. 2 – 6 την εβδομάδα
- δ. 1 την ημέρα
- ε. 2 – 3 την ημέρα
- στ. 4 και περισσότερα την ημέρα

		Καθόλου/ <1 φορά το μήνα	1-3 φορές το μήνα	1 φορά την εβδομάδα	>2 φορές την εβδομάδα
34	Μακαρόνια με κιμά και τυρί τριμμένο (1 μερίδα)				
35	Μακαρόνια με σάλτσα ντομάτας και τυρί τριμμένο (1 μερίδα)				
36	Παστίτσιο /μακαρόνια του φούρνου (1 κομμάτι ≈ 200 γρ.)				
46	Όσπρια (φασόλια, φακές, ρεβίθια) – (2 φλυτζάνια)				

47	Φασολάκια, Αρακάς, Μπάμιες (1 μερίδα), Αγκινάρες (2 μέτριες)				
48	Γεμιστά (2 μέτρια κομμάτια)				
49	Μουσακάς, Παπουτσάκια, Μελιτζάνες (1 μερίδα ≈ 150 γρ.)				
50	Σπανακόρυζο, Λαχανόρυζο, Πρασόρυζο (2 φλυτζάνια)				
25	Κοτόπουλο ή γαλοπούλα (1 μερίδα ≈ 150 γρ.)				
26	Ψάρι (1 μερίδα ≈ 1 ψάρι 150 γρ.)				
28	Χοιρινό (1 μπριζόλα ή 1 κομμάτι, ≈ 150 γρ.)				
29	Μπιφτέκια (2 μέτρια μπιφτέκια ≈ 120 γρ.)				
30	Μοσχάρι (1 μπριζόλα/1 κομμάτι ≈ 150 γρ.)				

Τί είδος λίπους κυρίως χρησιμοποιείτε:						
		Βούτυρο	Μαργαρίνη	Ελαιόλαδο	Σπορέλαιο	Δε γνωρίζω
15	Στο μαγείρεμα					
16	Στο τηγάνισμα					

		Καθόλου/ < 1 φέτα το μήνα	1 φέτα την εβδομάδα	2-6 φέτες την εβδομάδα	1 φέτα την ημέρα	2-3 φέτες την ημέρα	> 3 φέτες
39	Λευκό ψωμί (1 φέτα)						
40	Μαύρο ψωμί (1 φέτα)						

7. ΛΑΧΑΝΙΚΑ ⇒ 1 μερίδα: ½-1 φλιτζάνι	Ποτέ ή 1 φορά/ ΜΗΝΑ	2-3 φορές/ ΜΗΝΑ	1 φορά/ ΕΒΔΟΜΑΔΑ	2-5 φορές/ ΕΒΔΟΜΑΔΑ	1 φορά/ ΗΜΕΡΑ	>2 φορές/ ΗΜΕΡΑ
A. Ντομάτα						
B. Αγγούρι						
Γ. Λάχανο						
Δ. Μαρούλι/ Σπανάκι						
Ε. Χόρτα						
στ. Κουνουπίδι/ Μπρόκολο						
Z. Καρότο						
Η. Κολοκυθάκια						
Θ. Πιπεριά						
Ι. Κρεμμύδι						
8. ΦΡΟΥΤΑ						
A. Μήλο/ Αχλάδι (1 μέτριο)						
B. Πορτοκάλι Μανταρίνι (2 μικρά)						
Γ. Βερίκοκο (2) Ροδάκινο						
Δ. Σταφύλι (10 ρόγες)						
Ε. Πεπόνι (1 φέτα)						
στ. Καρπούζι (1 φέτα)						
Z. Σύκο (2 μικρά)						
Η. Φράουλες (5 κομμ.)						
Θ. Κεράσια (10 κομμ.)						
Ι. Μπανάνα (1 μέτρια)						