



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Διευθυντής: Καθηγητής Γεράσιμος Φιλιππάτος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Συσχέτιση των καρδιακών δεικτών του
υπερηχοκαρδιογραφήματος με τους διαλυτούς
υποδοχείς των προοδευτικά μη-ενζυματικώς
γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων (soluble receptor
for advanced glycation end products_sRAGE) σε
ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του αναπνευστικού**

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΝΔ. ΓΚΑΒΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 10/02/2014

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 18/03/2014

Ημερομηνία έγκρισης θέματος από τη Γενική Συνέλευση Τμήματος Ιατρικής: 07/07/2014

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 05/06/2015

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 17/9/2018

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 01/09/2023

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 01/11/2023

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

Καθηγητής Νικόλαος Αρκαδόπουλος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Ιωάννης Ρίζος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας με αντικατάστασή του λόγω αφυπηρέτησης, από τον Λουκιανό Ραλλίδη, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων Διατριβής.
- Μαρία Αναστασίου-Νανά, Ομότιμη Καθηγήτρια Καρδιολογίας με αντικατάσταση της λόγω αφυπηρέτησης, από τον Καθηγητή Καρδιολογίας Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη.
- Σωτήριος Τσιόδρας, Καθηγητής Παθολογίας.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Λουκιανός Ραλλίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Σωτήριος Τσιόδρας, Καθηγητής Παθολογίας
- Ιωάννης Ρίζος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
- Χρήστος Κρούπης, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας
- Ιωάννης Τούμπουλης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής

**ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΑΡΙΣΤΑ**

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα (νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί μου τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ Ο ΚΩΟΣ (460-370 π.Χ.)

Στους γονείς μου..

Στη σύζυγο μου, Αθηνά..

Στα παιδιά μου..

Στους δασκάλους μου..

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I) Ευχαριστίες.....	10
II) Βιογραφικό σημείωμα	11
III) Πρόλογος	16
IV) Γενικό μέρος	22
1) Άσθμα	23
1.1 Ορισμός-Επιδημιολογία Άσθματος	23
1.2 Φαινότυποι άσθματος	25
1.3 Αρχική Διάγνωση Άσθματος	26
1.4 Ορισμός: «έλεγχος άσθματος».....	28
1.5 Αξιολόγηση Ελέγχου Συμπτωμάτων Άσθματος	28
1.6 Αξιολόγηση Βαρύτητας Άσθματος.....	29
1.7 Ταξινόμηση της σοβαρότητας του άσθματος σε επιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμές.....	30
1.8 Διάκριση αρρυθμιστου άσθματος από το σοβαρό άσθμα	30
1.9 Θεραπεία άσθματος	31
2) Κλασματικό εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (FeNO)	34
2.1 Εισαγωγή	34
2.2 Σχηματισμός NO	34
2.3 Ρύθμιση του NOS	36
2.4 Πηγή εκπνεόμενου NO.....	36
2.5 Επίδραση του NO στους αεραγωγούς	37
2.6 Μέτρηση Εκπνεόμενου NO	38

2.7	Κλινική χρήση του FeNO στο άσθμα.....	38
2.8	Ερμηνεία του εκπνεόμενου NO στο άσθμα	39
2.9	Το FeNO ως βιοδείκτης για την έναρξη εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς	40
2.10	Χρήση στην κλινική έρευνα	40
3)	Σπιρομέτρηση	42
3.1	Εισαγωγή	42
3.2	FEV1 και FVC	43
3.2.1	Ορισμός	43
3.2.2	Απαιτήσεις εξοπλισμού.....	44
3.2.3	Επικύρωση	46
3.2.4	Έλεγχος ποιότητας	46
3.2.5	Έλεγχος ποιότητας για συσκευές μέτρησης όγκου.....	47
3.2.6	Ποιοτικός έλεγχος για συσκευές μέτρησης ροής.....	48
3.3	Διαδικασία Εξέτασης.....	49
3.4	Άλλοι δείκτες.....	51
3.5	FEF25-75%	52
3.6	PEF	52
4)	Δερματικές Δοκιμασίες δια νυγμού για έλεγχο αναπνευστικών αλλεργιών	53
4.1	Ορισμός.....	53
4.2	Ένδειξη για SPT	53
4.3	Γενική αρχή στο SPT.....	54
4.4	Διαδικασία SPT	54
4.5	Αξιολόγηση του SPT	56
4.6	Εκχυλίσματα αλλεργιογόνων.....	57
4.7	Ερμηνεία αποτελεσμάτων ΔΔΝ.....	59

5) Υπερηχοκαρδιογράφημα	61
5.1 Εισαγωγή	61
5.2 Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (LV)	62
5.3 Τμηματική έναντι διάχυτης δυσλειτουργίας LV	63
5.4 Διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων	64
5.5 Αιμοδυναμικές παράμετροι	65
6) Άσθμα και καρδιολογικές παθήσεις	67
7) Τελικά προϊόντα προοδευτικής γλυκοζυλίωσης (AGEs)	69
7.1 AGEs	69
7.2 RAGE	71
7.3 Εκκρινόμενη ισομορφή RAGE – sRAGE	74
8) Πρωτεΐνες S100/καλγκρανουλίνες	77
8.1 Εισαγωγή	77
8.2 S100B	77
8.3 S100A12	78
8.4 S100A8/A9	79
9) Πρωτεΐνη DJ-1	81
9.1 Εισαγωγή	81
9.2 DJ-1 και αλλεργικές παθήσεις	82
10) Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	85
10.1 Εισαγωγή	85
10.2 IL6 και άσθμα	86
10.3 IL6 και καρδιαγγειακά νοσήματα	87

11) Ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)	88
11.1 Εισαγωγή	88
11.2 IL1β και άσθμα	88
V) Ειδικό Μέρος	90
1) Εισαγωγή – Σκοπός της Μελέτης.....	91
2) Υλικό – Μέθοδοι – Πληθυσμός της μελέτης	98
3) Έντυπο Συμμετοχής στη Μελέτη.....	109
4) Βιοχημικές μετρήσεις – προσδιορισμοί	111
5) Στατιστική ανάλυση	113
6) Αποτελέσματα Ερευνητικής Εργασίας	114
6.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού αναφοράς	114
6.2 Καρδιακά Ευρήματα (Ηλεκτροκαρδιογράφημα και Υπερηχοκαρδιογράφημα) και συσχετίσεις	129
6.3 Επίπεδα ορού IL-6, IL-1 β, RAGE Ligands και DJ-1.....	122
6.4 Συσχετίσεις φλεγμονωδών δεικτών και παραμέτρων σπιρομέτρησης	125
7) Συζήτηση	127
8) Πλεονεκτήματα – Περιορισμοί – Προτάσεις.....	140
9) Συμπέρασμα	141
10) Περίληψη	142
11) Abstract	144
VI) Βιβλιογραφικές Αναφορές	146
VII) Συντομογραφίες	173

I) ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι πόνημα της ερευνητικής δραστηριότητας της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» σε συνεργασία με την Αλλεργιολογική Μονάδα “Δ.Καλογερομήτρος” του ΠΓΝ «Αττικόν» και με το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St. Michael’s του Τορόντο όπου και έλαβε χώρα η επεξεργασία των δειγμάτων. Με την παρουσίαση της διατριβής μου θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με βοήθησαν σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, από την έναρξη μέχρι και την ολοκλήρωσή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, καθηγητή Κο. Γεράσιμο Φιλιππάτο και τον Υπεύθυνο της Αλλεργιολογικής Μονάδας “Δ.Καλογερομήτρος” Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Κο. Μιχαήλ Μακρή και όλους τους Επιμελητές αυτής για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και για τη δυνατότητα που μου προσέφεραν να ολοκληρώσω την παρούσα μελέτη αλλά και να συμμετέχω σε άλλες σημαντικές ερευνητικές δραστηριότητες και δρώμενα της πανεπιστημιακής κλινικής σε όλη την διάρκεια της ειδικότητάς μου.

Ιδιαίτερως θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στους καθηγητές μου Κο. Ιωάννη Ρίζο, που ήταν και ο εμπνευστής αυτής της προσπάθειας και τον Κο. Λουκιανό Ραλλίδα. Η ορθή καθοδήγησή τους υπήρξε σημείο αναφοράς της ερευνητικής και κλινικής μου δραστηριότητας. Τα επιστημονικά τους ενδιαφέροντα και η εν γένει συμπεριφορά τους ως ιατροί και ως άνθρωποι αποτέλεσαν για μένα ένα φωτεινό παράδειγμα. Θα ήταν παράλειψή μου να μην αναφερθώ στον απεριόριστο χρόνο που μου αφιέρωσαν και στη μεγάλη τους προθυμία να μου προσφέρουν τη βοήθειά τους σε όλες τις δυσκολίες της έρευνάς μου, καθοδηγώντας με ακούραστα σε κάθε μου βήμα. Κοντά τους έμαθα να δουλεύω μεθοδικά, συστηματικά, με σεβασμό, υπομονή και επιμονή έχοντας ως γνώμονα τον άνθρωπο. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Mr. Jim Tsorporis του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου St. Michael’s του Τορόντο. Με τις πολύτιμες γνώσεις του έπαιξε σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό, την έναρξη και ολοκλήρωση της εργασίας.

II) ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: **ΓΚΑΒΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

Επάγγελμα: **ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ | ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΣ**

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

- Επίταρος | Ειδικός Αλλεργιολόγος, Επιμελητής Τμήματος Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας 401 ΓΣΝΑ (από 31 Αυγ 2020)
- Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (από Μαρ 2014).
- ΔΙΔΑΣΚΩΝ στο ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ «Διαγνωστικές Μέθοδοι στη Δερματολογία & Αλλεργιολογία» στο ΠΓΝΑ "Αττικών"/Νοσοκομείο "Α.Συγγρός απο Μαρ 2016.
- Συνεργάτης Ειδικού Ιατρείου Μαστοκυττάρωσης της Αλλεργιολογικής Μονάδας "Δ.Καλογερομήτρος" ΠΓΝΑ "Αττικών"
- Διπλωματούχος European Academy of Allergy & Clinical Immunology (Certificate of excellence, Vienna 11 June 2016)

ΣΠΟΥΔΕΣ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- ✓ 2017, Προκεχωρημένο Σχολείο Εφαρμογής Υγειονομικού, Ιαν 18- Μαρ18
- ✓ 2014, Good Clinical Practice and Regulatory Requirements for Clinical Trials" by Cambridge University Hospitals NHS
- ✓ 2012-2016 Ειδικευόμενος Αλλεργιολογίας&Κλινικής Ανοσολογίας
- ✓ 2010-2012 Ειδικευόμενος Παθολογίας('Α ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ, 401 ΓΣΝΑ)
- ✓ 2007, Βασικό Σχολείο, Σχολή Εκπαίδευσης Εφαρμογής Υγειονομικού
- ✓ 2007, Σχολείο Εκπαίδευσης Ειδικών Όπλων Ενόπλων Δυνάμεων
- ✓ 2000-2006 ΣΣΑΣ-Ιατρική Σχολή ΑΠΘ [Βαθμός πτυχίου: "ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ – ΕΠΤΑ"]
- ✓ 1997-2000 Λύκειο Αγ.Γεωργίου Βοιωτίας (βαθμός Απολυτηρίου 19,6).

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Επίταρος, Ειδικός Αλλεργιολόγος, Δντης Ιατρείου Κέντρου Εκπαίδευσης Εφοδιασμού Μεταφορών, Σπάρτη (16Ιαν18-30Αυγ20)
- Λοχαγός Ιατρός, Επιμελητής Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας, Τμήμα Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών.(03Μάη 2016-15Ιαν2018)
- JM representative IG of Aerobiology & Air pollution 2015-2017,European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- 2013-2016 Ειδικευόμενος Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας ΠΓΝΑ «Αττικόν»
- 2012 Έναρξη ειδικού μέρους Αλλεργιολογίας στο ΓΝΑ ΄Λαϊκό΄
- 2010-2012 Έναρξη ειδικότητας Αλλεργιολογίας με επιτυχή συμπλήρωση δύο ετών Παθολογίας στο 401 ΓΣΝΑ και σύνολο εφημεριών 120.
- 2008-2010 Υποδιευθυντής Ιατρείου 79 Τάγματος Υγειονομικού Εθνοφυλακής (Σάμος)
- 2007 Εκπαιδευόμενος Σχολής Εκπαίδευσης Υγειονομικού, με συμμετοχή σε εφημερίες του ΤΕΠ (401 ΓΣΝΑ)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Tsilochristou O, **Gkavogiannakis NA**, Ioannidou EN, Makris M. "Successful rapid desensitization to imiglucerase in an adult patient with Gaucher disease and documented IgE-mediated hypersensitivity". **J Allergy Clin Immunol Pract.** 2015 Jul-Aug;3(4):624-6
- Nikolaos Papadopoulos , **Nikolaos Gkavogiannakis**, Stella Panagakou, Gerasimos Papadatos, Evangelos Panagoulis, Melanie Deutsch, Konstantinos Liaskonis and Vasilios German."Prevalence of Hepatitis B Serum Markers in Young Military Recruits in Greece: A Comparison Study between 2005 and 2019 Cohorts".**Livers** 2021, 1, 230–235. doi:10.3390/livers1040018.

- George Tsirebolos, James N. Tsoporis , Ioannis-Alexandros Drosatos, Shehla Izhar, **Nikolaos Gkavogiannakis**, Eleftherios Sakadakis, Andreas S. Triantafyllis, Thomas G. Parker, Loukianos S. Rallidis, Ioannis Rizos. “Emerging markers of inflammation and oxidative stress as potential predictors of coronary artery disease”. **International Journal of Cardiology** **2023**, doi.:10.1016/j.ijcard.2023.02.005.
- **Nikolaos A. Gkavogiannakis**, James N. Tsoporis, Ioannis-Alexandros Drosatos, George Tsirebolos, Shehla Izhar, Eleftherios Sakadakis, Andreas S. Triantafyllis, Thomas G. Parker, Lampros A. Kalogiros, Howard Leong-Poi, Loukianos S. Rallidis and Ioannis Rizos. “Emergent Inflammatory Markers and Echocardiographic Indices in Patients with Bronchial Asthma”. **Biomolecules** **2023**, **13**, 955.
<https://doi.org/10.3390/biom13060955>

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ

- **2^ο Βραβείο** για αναρτημένη ανακοίνωση, 2023 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 12-15/10, Καλαμπάκα, «Επίκτητο Αγγειοοίδημα από ανεπάρκεια c1-εστεράση», **Νικόλαος Γκαβογιαννάκης**, Τριανταφύλλου Φαίδρα, Καρράς Ιωάννης, Καλόγηρος Λάμπρος, Τσιρκινίδης Παντελεήμων, Πουλακίδας Ηλίας, Παρασκευόπουλος Ιωάννης.
- **2^ο Βραβείο** για αναρτημένη ανακοίνωση, 2020 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 24-27/09, Αθήνα, «Φαινοτυπική εκδήλωση ασθενών με ΧΑΚ μετά από υποτροπή και επαναχορήγηση ομαλιζουμάμπης», **Νικόλαος Γκαβογιαννάκης**¹, Καλόγηρος Λάμπρος, Παρασκευόπουλος Ιωάννης.
- **1^ο Βραβείο** για πρωτότυπη εργασία, 2014 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 16-19/10, Αθήνα, «ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ», **Νικόλαος Γκαβογιαννάκης**, Ξενοφών Αγγελίδης, Αμάντα Ψυρρή, Μυρτώ Ποτικά, Κατερίνα Χλίβα, Κατερίνα Τυλιγάδα, Νικόλαος Ξηρός, Δημήτριος Ρηγόπουλος, Μιχαήλ Μακρής.

ΚΡΙΤΙΚΟΣ(Reviewer) ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ => 4

Πρόεδρος σε Διεθνή Συνέδρια (Chairperson International Meetings)

- ✓ 2016 EAACI, Poster Discussion Session: “Air pollution and environmental allergies”, 13 June (15:45-17:15).
- ✓ 2017, Poster Thematic Session: “Education and public Health” 19 June(20:00-21:15)

ΔΙΔΑΣΚΩΝ στο ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ «Διαγνωστικές Μέθοδοι στη Δερματολογία & Αλλεργιολογία» στο ΠΓΝΑ “Αττικόν”/Νοσοκομείο “Α.Συγγρός”. (από 10Νοε2016-29Μαη2023)=> 14 μαθήματα

Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής Ιατρικών Συνεδριών=>1

Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής Ιατρικών Συνεδριών=>7

Ομιλητής/Παρουσιάσεις ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (Διεθνή) =>17

Ομιλητής/Παρουσιάσεις ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (Ελληνικά)=>53

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ (ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ): ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ=>75

ΕΘΕΛΟΝΤΙΣΜΟΣ

- JM representative IG of Aerobiology & Air pollution 2015-2017,European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- Ιατρός Χαμόγελο του παιδιού (Κινητό ιατρείο), Ολυμπιακό χωριό, 22 Φεβ 2013

ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

- Ιατρικός Σύλλογος Λιβαδειάς
- Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας
- European Academy of Allergy & Clinical Immunology

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Άριστη γνώση Αγγλικών (IELTS)

III) ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το άσθμα είναι γνωστό εδώ και 3000 έτη από την αρχαία Αίγυπτο (1), αλλά μόλις τα τελευταία 50 χρόνια έχει γίνει ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας. Ο όρος άσθμα προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη ἄσθμα που σημαίνει «λαχάνιασμα, κοντανασαίνω». Πολλοί ιατροί και μη, συνήθιζαν να χρησιμοποιούν τον όρο «άσθμα» για να περιγράψουν κάθε κατάσταση που χαρακτηριζόταν από οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Ιστορικά, ο Αρεταίος το 2^ο αι. μ.Χ. και ο Floyer's το 1698 περιέγραψαν το άσθμα με όρους που προσεγγίζουν τη σημερινή πραγματικότητα.

Επιδημιολογικώς, το άσθμα είναι μια συχνή χρόνια πάθηση, με τη συχνότητα να ποικίλλει παγκοσμίως, από 2% στο Βιετνάμ έως 27% στην Αυστραλία (2). Η νόσος έχει επίπτωση σε όλες τις ηλικίες και κυρίως επηρεάζει τους ασθενείς στα πιο παραγωγικά τους χρόνια.

Σύμφωνα με τις παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό και την πρόληψη του άσθματος (GINA-Global Initiative for Asthma), το άσθμα ορίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών κατά την οποία πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο. Η χρόνια φλεγμονή συσχετίζεται με βρογχική υπεραπαντητικότητα, έχοντας ως συνέπεια τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, αίσθημα βάρους στο στήθος και βήχα, ιδίως το βράδυ ή τις πρώτες πρωινές ώρες. Αυτά τα επεισόδια, συχνά συνοδεύονται από εκτεταμένη αλλά μεταβλητή απόφραξη της ροής του αέρα δια μέσου των πνευμόνων, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη, είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία.

Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος, που αποτελείται από πολλαπλά διαφορετικά παθογενετικά μονοπάτια με διαφορετικά κυτταρικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Ποικίλα φλεγμονώδη κύτταρα συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων, ηωσινοφίλων, μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων (3). Οι μεσολαβητές των φλεγμονωδών κυττάρων (μεσολαβητές λιπιδίων, φλεγμονώδη πεπτιδία, χημειοκίνες, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες) επάγουν τον οξύ βρογχόσπασμο, το

οίδημα των αεραγωγών, την αυξημένη παραγωγή βλέννας καθώς και τη βλάβη του επιθηλίου και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών (4).

Ιστορικά, το άσθμα είχε διαχωριστεί σε δύο ξεχωριστούς φαινότυπους, το ενδογενές και εξωγενές άσθμα (5). Μελέτες των Agache et al. (6) καθόρισαν τους φαινότυπους που ανταποκρίνονται στους ενδότυπους σε πέντε κατηγορίες: (i) αλλεργικό άσθμα, (ii) ενδογενές (μη ατοπικό) άσθμα, (iii) ουδετεροφιλικό άσθμα, (iv) άσθμα από δυσανεξία στην ασπιρίνη, (v) άσθμα με εκτενή αναδιαμόρφωση (6). Έχει αναφερθεί πως η επιγενετική και η προγεννητική επιρροή αναδιαμορφώνει και ρυθμίζει το γενετικό υπόβαθρο προς την κατεύθυνση ενός ενδότυπου (7). Η νόσος είναι κληρονομούμενη με μη-Μεντελικό τρόπο και ο γενετικός πολυμορφισμός απαντά σε περισσότερα από 100 γονίδια.

Όσον αφορά τη συσχέτιση του άσθματος με καρδιαγγειακά νοσήματα κάποιες μελέτες δείχνουν σημαντική συσχέτιση, αλλά υπάρχουν ακόμη αντικρουόμενες αναφορές στη βιβλιογραφία που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης (8). Φαίνεται, πως οι γυναίκες υπερέχουν σε αυτή τη συσχέτιση λόγω των ορμονών του φύλου (οιστρογόνα), που τροποποιούν την ανοσολογική απάντηση (8). Επίσης, η συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται στο άσθμα ασκεί ανεπιθύμητη δράση στην καρδιακή λειτουργία (8). Σε μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό με άσθμα, η υποτροπιάζουσα υποξαιμία και υπερκαπνία σε συνδυασμό με την απελευθέρωση ποικίλων μεσολαβητών και κυτταροκινών λόγω της χρόνιας φλεγμονής οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων (9,10). Στους ασθματικούς, ωστόσο, το υπερβάλλον αναπνευστικό έργο, οδηγεί στην αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης και εν συνεχεία στην αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Ακολούθως, αναπτύσσεται πνευμονική υπέρταση που οδηγεί στην υπερτροφία/διάταση της δεξιάς κοιλίας (9–11). Τέλος, σε μία πρόσφατη μελέτη η ζωτική χωρητικότητα, η μέγιστη εκπνευστική ροή σε 1 δευτερόλεπτο, ο δείκτης Tiffeneau (FEV1/FVC) και η μερική πίεση του O₂ στο αρτηριακό αίμα απεδείχθησαν ισχυροί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με άσθμα (12).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1910 ο χημικός Louis Maillard περιέγραψε για πρώτη φορά την χημική αντίδραση μεταξύ αμινοξέων και υδατανθράκων για τη δημιουργία μελανοιδινών

(ετερογενή πολυμερή υψηλού μοριακού βάρους που σχηματίζονται σε υψηλές θερμοκρασίες 145-160 ° C), μια σημαντική αντίδραση, που δίνει στα μαγειρεμένα τρόφιμα τη χαρακτηριστική τους γεύση (13). Η αντίδραση Maillard παρατηρήθηκε και *in vivo*, οδηγώντας στην ανάπτυξη των *Advanced Glycation End Products*(AGEs), με πλειάδα επιπτώσεων σε παθολογικές καταστάσεις (13).

Το 1992 οι Nepper et al. ανακάλυψαν τους υποδοχείς για τα "advanced glucation end products" (Rreceptor for Advnaced Glycation End products_RAGE) τα οποία υπάρχουν σε διαλυτή και μεμβρανική μορφή (14).

Τα RAGE είναι «υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων» (Pattern Recognition Receptors-PRR), μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών (υποδοχείς τύπου I) και κεντρικοί μεσολαβητές της φυσικής ανοσιακής απάντησης. Στους ανθρώπους και στα ποντίκια, το γονίδιο που κωδικοποιεί το RAGE εκφράζεται στο χρωμόσωμα 6 πλησίον του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης III (*MHC III*) και εγγύς των γονιδίων για τη λεμφοτοξίνη, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (*TNF α*) και το HOX12 (Homeobox-leucine zipper protein) (15,16). Μετάφραση του mRNA από το ανθρώπινο γονίδιο του RAGE (1,4kb) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που αποτελείται από 404 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 55 kDa (14). Εκφράζονται σε B-λεμφοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα αποτελώντας ένα νέο σύνδεσμο μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσιακής απάντησης. Η ενεργοποίησή τους συμπίπτει με την άμεση φλεγμονώδη απάντηση, ενώ η διαιώνιση του σήματος οδηγεί στην εγκαθίδρυση χρόνιας φλεγμονής (17). Αποτελούνται από τρία μείζονα πεδία: ένα εξωκυττάριο τμήμα που επιτελείται η σύνδεση (V-C1-C2), μια μονή διαμεμβρανική έλικα και ένα C-τελικό άκρο χωρίς ενζυματική δραστηριότητα που συνεισφέρει όμως στη μεταγωγή του σήματος (17).

Σύμφωνα με μελέτη των Demling et al., ανευρέθει πολύ υψηλή έκφραση του mRNA RAGE στον πνευμονικό ιστό υγιών ατόμων και μόλις ανιχνεύσιμο σε άλλους ιστούς, πράγμα το οποίο αποτελούσε δείκτη των πνευμονοκυττάρων τύπου I (18). Τα RAGE ως PRRs αναγνωρίζουν τρισδιάστατες μοριακές διαμορφώσεις ενός συνδέτη όπως η β -πτυχή ή δομές ινικής, παρά ειδικές αλληλουχίες αμινοξέων(19). Ποικίλοι οι συνδέτες πέραν από τα AGEs (20), όπως Αβ

κ β-πτυχές ινικής (21), καλγκρανουλίνη/S100 οικογένεια (22), υψηλής κινητικότητας πρωτεϊνικό μόριο 1 (HMGB1) (23), μη μεθυλιωμένο DNA, λιποπολυσακχαρίδη (LPS), β2-ιντεγκρίνη *Mac1*, παράγων συμπληρώματος C1q, πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (*hsp70*) και λυσοφωσφατιδικό οξύ (LPA).

Ποικίλες και αντικρουόμενες μελέτες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια συσχετίζοντας τα sRAGE (soluble RAGE)/RAGE με την παθογένεια καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως οι Yang et al. που αναδεικνύουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ sRAGE και αγγειακής φλεγμονής (24), οι Fujisawa et al. που παρατήρησαν πως τα υψηλά επίπεδα sRAGE σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε Ιάπωνες με ΣΔ τύπου II (25), ενώ οι Lindsey et al. κάνουν λόγο για ανάστροφη σχέση μεταξύ των sRAGE και της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων (26), οι Ramasamy et al. συσχέτισαν τα sRAGE με το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας (27), οι Colhoun et al. αναφέρουν πως τα ψηλά επίπεδα των sRAGE συσχετίζονται με επικείμενη ΣΝ (28) και τέλος οι Falcone et al. υποστηρίζουν πως το sRAGE είναι ένα σημαντικό κλινικό μόριο που σχετίζεται με τη ΣΝ (29). Επιπροσθέτως, στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων οι Matsui et al. μελέτησαν τη δράση της νιφεδιπίνης ως αντιφλεγμονώδη παράγοντα εναντίον των AGE (30), οι Liu et al. μελέτησαν το γενετικό πολυμορφισμό του RAGE και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ (31), οι Lanati et al. στο άρθρο ανασκόπησης αναφέρονται σε φάρμακα για καρδιαγγειακές νόσους που τροποποιούν τον άξονα των RAGE(32) και τέλος οι Quade-Lyssy et al. αναφέρονται στην αύξηση του sRAGE μέσω της χορήγησης των στατινών (33).

Από την άλλη μεριά, για το άσθμα και τα sRAGE/RAGE υπάρχουν λίγες μελέτες. Οι Sukkar et al. συσχετίζουν τα RAGE με τις χρόνιες αναπνευστικές νόσους (34) και καταδεικνύουν τη μείωση των sRAGE σε ασθενείς με ουδετεροφιλικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (35). Οι Milutinovic et al. αναφέρουν πως σε πειραματικό μοντέλο άσθματος από ακάρεα οικιακής σκόνης παρατηρήθηκε μείωση της φλεγμονής μέσω αναστολής των RAGE (36). Οι Zhou et al. συσχετίζουν τα HMGB1 και RAGE στα επαγόμενα πτύελα αναλόγως της σοβαρότητας του άσθματος (37). Παθογενετικώς, οι Shim et al. αναφέρουν πως το HMGB1 (συνδέτης των RAGE) παίζει σημαντικό ρόλο επάγοντας την

ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών (38), ενώ οι Halayko et al. Αναφέρουν πως τα S100A8/A9 (συνδέτης των RAGE) συμβάλλουν επίσης στην παθογένεια (39). Οι Lee et al. Παρατήρησαν πως τα S100A9 ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με αρρυθμιστο ουδετεροφιλικό άσθμα εν συγκρίσει με ρυθμισμένο ουδετεροφιλικό, ρυθμισμένο ή αρρυθμιστο ηωσινοφιλικό και ΧΑΠ (40).

Σκοπός Μελέτης

Στη μελέτη που θα εκπονηθεί θα διερευνήσουμε τα επίπεδα δεικτών που σχετίζονται με το φλεγμονώδες φορτίο στο πλάσμα ασθενών με βρογχικό άσθμα και συνοδά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα. Μεταξύ των δεικτών που θα μελετηθούν βρίσκονται οι κάτωθι: sRAGE, AGEs, IL-6, IL1 β , S100A8/A9, S100A12, S100B, DJ1, FeNO (κλασματικό εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου), CRP.

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν δύο ομάδες ασθενών. Στην πρώτη ομάδα θα συμπεριληφθούν ασθενείς με βρογχικό άσθμα προ- και μετά χορήγησης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (ICS) και β_2 διεγέρτη μακράς δράσης (LABA). Στη δεύτερη ομάδα θα συμπεριληφθούν άτομα χωρίς βρογχικό άσθμα (ομάδα ελέγχου). Οι προαναφερθείσες ομάδες δε θα παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος. Η διάγνωση του βρογχικού άσθματος θα γίνεται με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από τη GINA (αναφερόμενα επεισοδιακά συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής ή βρογχικής υπεραπαντητικότητας και ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: αποφρακτική διαταραχή που είναι αναστρέψιμη μετά τη χρήση εισπνεόμενου βραχείας δράσης β_2 –αγωνιστή (SABA) και αύξηση της FEV1 (forced expiratory volume in 1") $\geq 12\%$ από τη βασική τιμή ή αύξηση της PEF (peak expiratory flow) $\geq 20\%$ (ή60L/min) ή ημερήσια μεταβλητότητα της PEF $\geq 10\%$. Όλοι οι συμμετέχοντες θα υποβληθούν σε φλεβοκέντηση για λήψη φλεβικού αίματος, σε μέτρηση FeNO, σε δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού ($\Delta\Delta N$), σε σπιρομέτρηση με βρογχοδιαστολή και αναλόγως των χαρακτηριστικών (ημερήσια συμπτώματα, περιορισμός δραστηριοτήτων, νυκτερινά συμπτώματα/αφυπνίσεις, ανάγκη χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων και λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων) θα

χαρακτηρίζονται ως καλώς ρυθμισμένοι, μερικώς ρυθμισμένοι ή αρρυθμιστοι και τέλος σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Ακολούθως θα λαμβάνουν θεραπεία αναλόγως σταδίου του άσθματος και μετά παρέλευση 12 εβδομάδων θα επανεκτιμώνται με μέτρηση FeNO, σπιρομέτρηση και λήψη φλεβικού αίματος για περαιτέρω ανάλυση των φλεγμονωδών βιοδεικτών.

IV) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΑΣΘΜΑ

1.1 Ορισμός-Επιδημιολογία Άσθματος

Το άσθμα είναι μια συχνή, ετερογενής, συνήθως χρόνια φλεγμονώδης αναπνευστική νόσος που επηρεάζει το 1-18% του γενικού πληθυσμού (41). Στην Ελλάδα από πρόσφατη μελέτη με ερωτηματολόγια αναφοράς διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός του άσθματος είναι 9,1% [(95% CI:8.14%-9.94%)] εκ των οποίων το 63% είναι καλώς ρυθμισμένο (42). Το άσθμα χαρακτηρίζεται από μεταβλητά συμπτώματα συριγμού, δύσπνοιας, σφίξιμο στο στήθος και/ή βήχα και από μεταβλητό περιορισμό της εκπνευστικής ροής του αέρα. Τόσο τα συμπτώματα όσο και ο περιορισμός της ροής του αέρα διαφέρουν χαρακτηριστικά στην πορεία του χρόνου όπως και στη σοβαρότητα. Αυτές οι παραλλαγές συχνά προκαλούνται από παράγοντες όπως η άσκηση, η έκθεση σε αλλεργιογόνα ή ερεθιστικούς παράγοντες, κλιματικές αλλαγές ή οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Τα συμπτώματα και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής μπορεί να αποδράμουν αυτόματα ή απαντώντας στην κατάλληλη θεραπεία, ενώ έχει παρατηρηθεί να απουσιάζουν εντελώς για εβδομάδες ή μήνες. Από την άλλη πλευρά, πάντα υπάρχει ο κίνδυνος της παρόξυνσης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και επηρεάζει εντόνως τον ασθενή. Το άσθμα συνήθως χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και από βρογχική υπεραπαντητικότητα σε άμεσους και έμμεσους παράγοντες. Αυτά τα γνωρίσματα εμμένουν, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ή με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία.

Η φλεγμονή των αεραγωγών, παθοφυσιολογικά προκαλείται από διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς (43). Ως εκ τούτου, μια πρόσφατη προσέγγιση τείνει να προσδιορίσει τα υποκείμενα ανοσοπαθολογικά χαρακτηριστικά σε τρία είδη κυτταρομεσολαβούμενων ανοσοαποκρίσεων (τύπου 1, τύπου 2 και τύπου 3) με βάση την παρουσία συγκεκριμένων T-κυττάρων και έμφυτων λεμφοκυττάρων [(innate lymphoid cells(ILC)] (44). Η ανοσία τύπου 1 περιλαμβάνει την ιντερφερόνη (IFN)- γ και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) που παράγονται από κύτταρα Th1, Tc1 και ILC1 και εστιάζει κυρίως

σε ενδοκυτταρικά μικρόβια. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσία τύπου 2 (Th2, Tc2 και ILC2) εκκρίνουν ιντερλευκίνη (IL)-4, IL-5 και IL-13 και έχουν συνδεθεί με προστασία από παράσιτα, αλλεργιογόνα και ποικίλους ερεθιστικούς παράγοντες. Η ανοσοαπόκριση τύπου 3 βασίζεται σε κύτταρα που παράγουν IL-17 (Th17, Tc17 και ILC3) και στοχεύει εξωκυττάρια μικρόβια, όπως βακτήρια και μύκητες.

Η φλεγμονή τύπου 2 (T2) είναι κυρίαρχη στο άσθμα (Εικόνα1) και χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική διήθηση των αεραγωγών και υπερέκφραση κυτταροκίνης που εξαρτάται από την Th2 (IL-4, IL-5 και IL-13) (45). Η IL-5 μεσολαβεί στη διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινόφιλων, ενώ η IL-4/13 είναι απαραίτητη για την επαγωγή των B κυττάρων να παράγουν IgE. Αυτό το αποκαλούμενο άσθμα T2^{high} περιλαμβάνει τον αλλεργικό και τον μη αλλεργικό φαινότυπο (46,47). Στον αλλεργικό φαινότυπο, η IL-5 και η IL-13 παράγονται από τα Th2 κατά την επαφή με αλλεργιογόνα και από τα ILC2 ως απόκριση στην παραγωγή αλαρμινών (IL-25, IL-33 και λεμφοποιητίνη θυμικού στρώματος - TSLP), που παράγονται λόγω επίδρασης του αλλεργιογόνου σε επιθηλιακά κύτταρα (48). Αυτός ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται από πρόωμη έναρξη και παραγωγή ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE (ευαισθητοποίηση). Διαφορετικά, στον μη αλλεργικό φαινότυπο T2^{high}, η φυσική ανοσία διαμεσολαβείται με μη ειδικούς μηχανισμούς (47), καθώς οι ρύποι, τα παράσιτα και τα παθογόνα μπορούν να προκαλέσουν υπερανταπόκριση των αεραγωγών και ηωσινοφιλία μέσω της ενεργοποίησης του ILC2 με τη μεσολάβηση αλαρμινών. Κλινικά, οι μη αλλεργικοί ηωσινοφιλικοί ασθενείς έχουν όψιμης έναρξης άσθμα και συχνά συνυπάρχει και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP) (48).

όπως έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, τροφική ή φαρμακευτική αλλεργία. Σε εξέταση προκλητών πτυέλων σε αυτούς τους ασθενείς, πριν από τη θεραπεία, συχνά ανευρίσκεται ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Οι ασθενείς με αυτόν τον φαινότυπο άσθματος συνήθως ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS).

- **Μη αλλεργικό άσθμα:** ορισμένοι ασθενείς έχουν άσθμα ενώ δεν είναι αλλεργικοί. Τα προκλητά πτύελα των ασθενών αυτών μπορεί να είναι ουδετεροφιλικά, ηωσινοφιλικά/ ουδετεροφιλικά ή να περιέχουν σπάνια φλεγμονώδη κύτταρα (ακοκκιοκυτταρικό). Οι ασθενείς με μη αλλεργικό άσθμα συχνά δεν ανταποκρίνονται σε ICS.
- **Άσθμα ενηλίκων (όψιμης έναρξης):** ορισμένοι ενήλικες, ιδιαίτερα γυναίκες, παρουσιάζουν άσθμα για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή. Αυτοί οι ασθενείς τείνουν να είναι μη αλλεργικοί και συχνά απαιτούν υψηλότερες δόσεις ICS ή παρουσιάζουν κορτικοανθεκτικότητα. Το επαγγελματικό άσθμα (δηλαδή άσθμα λόγω εκθέσεων στην εργασία) πρέπει να αποκλειστεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν άσθμα ενηλίκων.
- **Άσθμα με σταθερή απόφραξη:** κάποιοι ασθενείς με πολλών ετών άσθμα παρουσιάζουν εμμένουσα ή ατελώς αναστρέψιμη βρογχοδιαστολή και αυτό συνήθως οφείλεται σε αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (remodelling).
- **Άσθμα με παχυσαρκία:** κάποιοι παχύσαρκοι ασθματικοί έχουν προεξάρχοντα αναπνευστικά συμπτώματα χωρίς ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη φυσική πορεία του άσθματος μετά τη διάγνωση και μόνο μία μελέτη ανέδειξε ότι 16% με νεοδιαγνωσθέν άσθμα ενηλίκων θα παρουσιάσει υποτροπή τα επόμενα 5 έτη (51).

1.3 Αρχική Διάγνωση Άσθματος

Η διάγνωση του άσθματος, βασίζεται στα χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως συριγμός, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος ή βήχα και μεταβλητός περιορισμός της εκπνευστικής ροής αέρα (52). Το μοτίβο των συμπτωμάτων είναι σημαντικό, καθώς τα αναπνευστικά συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε οξείες ή χρόνιες παθήσεις διαφορετικές από το άσθμα. Εάν είναι δυνατόν, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη διάγνωση του άσθματος θα πρέπει να

τεκμηριώνονται όταν ο ασθενής παρουσιάζεται για πρώτη φορά, καθώς τα γνωρίσματα που είναι χαρακτηριστικά του άσθματος μπορεί να βελτιωθούν αυτόματα ή μετά από θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, είναι πιο δύσκολο να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος μόλις ο ασθενής ξεκινήσει την ενδεικνυόμενη θεραπεία.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά είναι τυπικά του άσθματος και αν ο ασθενής τα παρουσιάζει αυξάνεται η πιθανότητα να πάσχει από άσθμα (52):

Αναπνευστικά συμπτώματα όπως συριγμός, δύσπνοια, βήχας και/ή βάρος στο στήθος:

- Οι ενήλικες συνήθως αναφέρουν περισσότερο από ένα από τα παραπάνω συμπτώματα
- Τα συμπτώματα είναι χειρότερα τη νύχτα ή τις πρώτες πρωινές ώρες
- Τα συμπτώματα ποικίλλουν στο χρόνο και σε ένταση
- Τα συμπτώματα πυροδοτούνται από ιογενείς λοιμώξεις, άσκηση, έκθεση σε αλλεργιογόνα, κλιματικές αλλαγές, γέλιο ή ερεθιστικούς παράγοντες όπως καυσαέρια αυτοκινήτων, καπνό τσιγάρου ή έντονες οσμές.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά μειώνουν την πιθανότητα τα συμπτώματα να οφείλονται σε άσθμα:

- Βήχας χωρίς άλλα αναπνευστικά συμπτώματα
- Χρόνια παραγωγή πτυέλων
- Δύσπνοια συνοδευόμενη από ζάλη, κεφαλαλγία ή παραισθησία
- Στηθάγχη
- Δύσπνοια από άσκηση με θορυβώδη αναπνοή

Για κάθε ασθενή, η αξιολόγηση του άσθματος θα πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος (τόσο ο έλεγχος των συμπτωμάτων όσο και ο μελλοντικός κίνδυνος παροξύνσεων), θέματα θεραπείας, ιδιαίτερα η τεχνική και η συμμόρφωση στην αγωγή, και τυχόν συννοσηρότητες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επιβάρυνση των συμπτωμάτων και στην κακή ποιότητα ζωής. Η πνευμονική λειτουργία, ιδιαίτερα ο δυναμικός εκπνευστικός όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV 1'') ως ποσοστό του προβλεπόμενου, είναι ένα σημαντικό μέρος της εκτίμησης του μελλοντικού κινδύνου για εκδήλωση παρόξυνσης.

1.4 Ορισμός: «έλεγχος άσθματος»

Το επίπεδο ελέγχου του άσθματος είναι ο βαθμός στον οποίο οι εκδηλώσεις του άσθματος μπορούν να παρατηρηθούν στον ασθενή ή να αφαιρεθούν με τη θεραπεία (53), (54). Καθορίζεται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στο γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς, την παθοφυσιολογία της νόσου, τη χορηγούμενη θεραπεία, το περιβάλλον και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (54).

Ο έλεγχος του άσθματος έχει δύο τομείς: τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τον μελλοντικό κίνδυνο παροξύνσεων, όπου και τα δύο πρέπει πάντα να αξιολογούνται. Η λειτουργία του πνεύμονα είναι ένα σημαντικό μέρος της εκτίμησης του μελλοντικού κινδύνου παροξύνσεων και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην αρχή της θεραπείας, μετά από 3-6 μήνες θεραπείας (για την ανεύρεση της καλύτερης τιμής του ασθενή) και περιοδικά στη συνέχεια για συνεχή εκτίμηση κινδύνου.

1.5 Αξιολόγηση Ελέγχου Συμπτωμάτων Άσθματος

Τα συμπτώματα του άσθματος (συριγμός, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια, βήχας) συνήθως διαφέρουν ως προς τη συχνότητα και την ένταση και συμβάλλουν στην επιβάρυνση του άσθματος για τον ασθενή. Ο κακός έλεγχος των συμπτωμάτων σχετίζεται επίσης έντονα με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων άσθματος (55–57). Ο έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε ευκαιρία, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής συνταγογράφησης. Για την αξιολόγηση του ελέγχου των συμπτωμάτων εκτιμούμε τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες: συχνότητα συμπτωμάτων άσθματος (ημέρες ανά εβδομάδα), τυχόν νυχτερινή αφύπνιση λόγω άσθματος ή περιορισμός δραστηριότητας και συχνότητα χρήσης βήτα₂ αγωνιστών βραχείας δράσης (SABA) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Παραδείγματα αριθμητικών εργαλείων ελέγχου του άσθματος για την αξιολόγηση του ελέγχου των συμπτωμάτων είναι:

- Ερωτηματολόγιο Ελέγχου Άσθματος (ACQ) (58,59): Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 0–6 (το υψηλότερο είναι χειρότερο). Η βαθμολογία 0,0-0,75 ταξινομείται ως καλά ελεγχόμενο άσθμα. 0,75-1,5 ως «γκρίζα ζώνη». και > 1,5 ως κακώς ελεγχόμενο

άσθμα. Η βαθμολογία ACQ υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των 5, 6 ή 7 στοιχείων: όλες οι εκδόσεις του ACQ περιλαμβάνουν πέντε ερωτήσεις συμπτωμάτων. Το ACQ-6 περιλαμβάνει χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων και στο ACQ-7, η βαθμολογία για τον προ-βρογχοδιασταλτικό FEV₁ υπολογίζεται κατά μέσο όρο με στοιχεία συμπτωμάτων και ανακουφιστικών φαρμάκων. Η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά είναι 0,5 (60).

- Δείκτης Ελέγχου Άσθματος (ACT) (61–63): οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 5-25 (υψηλότερες είναι καλύτερες). Οι βαθμολογίες 20-25 ταξινομούνται ως καλά ελεγχόμενο άσθμα, 16-19 ως μη καλά ελεγχόμενο, και 5-15 ως πολύ κακώς ελεγχόμενο άσθμα. Το ACT περιλαμβάνει τέσσερις ερωτήσεις για συμπτώματα/ανακουφιστικά συν ένα επίπεδο ελέγχου που έχει αξιολογηθεί από τον ασθενή. Η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά είναι 3 μονάδες (63).

1.6 Αξιολόγηση Βαρύτητας Άσθματος

Η αξιολόγηση της σοβαρότητας του άσθματος στην κλινική πράξη, επί του παρόντος, εκτιμάται αναδρομικά από το επίπεδο θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και των παροξύνσεων (53,54), (64). Μπορεί να εκτιμηθεί μόλις ο ασθενής έχει λάβει θεραπεία ελέγχου για αρκετούς μήνες και, εάν είναι σκόπιμο, έχει γίνει προσπάθεια μείωσης της θεραπείας για να βρεθεί το ελάχιστο αποτελεσματικό επίπεδο θεραπείας του ασθενούς. Η σοβαρότητα του άσθματος δεν είναι στατικό χαρακτηριστικό και μπορεί να αλλάξει σε μήνες ή χρόνια. Η σοβαρότητα του άσθματος μπορεί να εκτιμηθεί όταν ο ασθενής έχει λάβει θεραπεία ελέγχου για αρκετούς μήνες: (7),(64).

Το **ήπιο** άσθμα είναι άσθμα που ελέγχεται καλά με τη θεραπεία Βήματος 1 ή Βήματος 2 δηλαδή με την ICS-φορμοτερόλη μόνο κατά περίπτωση ή με θεραπεία ελέγχου συντήρησης χαμηλής δόσης, όπως χαμηλής δόσης ICS ή ανταγωνιστές υποδοχέα λευκοτριενίων.

- **Μέτριο** άσθμα είναι το άσθμα που ελέγχεται καλά με θεραπεία Βήματος 3 π.χ. χαμηλή δόση ICS-LABA.

- Το **σοβαρό** άσθμα είναι άσθμα που απαιτεί θεραπεία Βήματος 4 ή 5, π.χ. υψηλή δόση ICS-LABA, για να αποτραπεί η παρόξυνση ή άσθμα που παραμένει «αρρυθμιστο» παρά τη θεραπεία. Ενώ πολλοί ασθενείς με ανεξέλεγκτο άσθμα μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευτούν λόγω ανεπαρκούς ή ακατάλληλης θεραπείας ή επίμονων προβλημάτων ή συννοσηρότητας όπως χρόνια ρινοκολπίτιδα ή παχυσαρκία, η ERS/ATS για το Σοβαρό Άσθμα θεώρησε ότι ο ορισμός του «Το σοβαρό άσθμα» πρέπει να προορίζεται για ασθενείς με ανθεκτικό άσθμα και για εκείνους στους οποίους η ανταπόκριση στη θεραπεία των συννοσηροτήτων είναι ελλιπή (64).

1.7 Ταξινόμηση της σοβαρότητας του άσθματος σε επιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμές.

Για επιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές, είναι προτιμότερο να κατηγοριοποιούνται οι ασθενείς με βάση το είδος της θεραπείας που τους χορηγείται, χωρίς να συνάγεται σοβαρότητα. Συγκεκριμένα, για να αποφευχθεί η σύγχυση, η θεραπεία μόνο με SABA δεν πρέπει να περιγράφεται ως θεραπεία "Βήμα 1". Το «σοβαρό» συχνά χρησιμοποιείται επίσης για να περιγράψει την ένταση των συμπτωμάτων του άσθματος, το μέγεθος του περιορισμού της ροής του αέρα ή τη φύση μιας έξαρσης. Σε παλαιότερη βιβλιογραφία για το άσθμα, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές διαφορετικές ταξινομήσεις σοβαρότητας. Πολλά από αυτά ήταν παρόμοια με τις τρέχουσες έννοιες του ελέγχου του άσθματος (54).

1.8 Διάκριση αρρυθμιστου άσθματος από το σοβαρό άσθμα.

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με άσθμα μπορούν να επιτύχουν καλό έλεγχο των συμπτωμάτων και ελάχιστες παροξύνσεις με τακτική θεραπεία ελέγχου, ορισμένοι ασθενείς δεν θα επιτύχουν έναν ή και τους δύο αυτούς στόχους ακόμη και με τη μέγιστη θεραπεία. Σε μερικούς ασθενείς αυτό οφείλεται σε πραγματικά ανθεκτικό σοβαρό άσθμα, αλλά σε πολλούς

άλλους, οφείλεται σε συννοσηρότητες, επίμονες περιβαλλοντικές εκθέσεις σε ερεθιστικούς παράγοντες ή ψυχοκοινωνικά αίτια.

1.9 Θεραπεία άσθματος

Σε σύγκριση με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για άλλες χρόνιες ασθένειες, τα περισσότερα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος έχουν πολύ ευνοϊκές θεραπευτικές αναλογίες. Οι φαρμακολογικές επιλογές για τη μακροχρόνια θεραπεία του άσθματος εμπίπτουν στις ακόλουθες τρεις κύριες κατηγορίες:

- **Φάρμακα ελέγχου:** χρησιμοποιούνται για τη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών, τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη μείωση μελλοντικών κινδύνων, όπως παροξύνσεις και μείωση της πνευμονικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπιο άσθμα, η θεραπεία ελέγχου μπορεί να χορηγηθεί μέσω της απαιτούμενης χαμηλής δόσης ICS-φορμοτερόλης, η οποία λαμβάνεται όταν εμφανίζονται συμπτώματα και πριν από την άσκηση.
- **Φάρμακα ανακούφισης (διάσωσης):** αυτά παρέχονται σε όλους τους ασθενείς για την ανακούφιση που απαιτείται από τα πρωτοφανή συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος ή των παροξύνσεων. Συνιστώνται επίσης για βραχυπρόθεσμη πρόληψη του βρογχόσπασμου που προκαλείται από την άσκηση. Η μείωση και, ιδανικά, η εξάλειψη της ανάγκης για ανακουφιστικό SABA είναι ένας σημαντικός στόχος στη διαχείριση του άσθματος και ένα μέτρο της επιτυχίας της θεραπείας του άσθματος.
- **Πρόσθετες θεραπείες για ασθενείς με σοβαρό άσθμα:** αυτές μπορεί να ληφθούν υπόψη όταν οι ασθενείς έχουν επίμονα συμπτώματα ή/και παροξύνσεις παρά τη μέγιστη θεραπεία με φάρμακα ελέγχου υψηλής δόσης (συνήθως υψηλή δόση ICS συν LABA) και θεραπεία τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.

Για τα καλύτερα αποτελέσματα, η θεραπεία με ρυθμιστικό φάρμακο που περιέχει ICS (πίνακας 1) θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του άσθματος, καθώς τα στοιχεία δείχνουν ότι:

- Η πρώιμη έναρξη χαμηλής δόσης ICS σε ασθενείς με άσθμα οδηγεί σε μεγαλύτερη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας από ό,τι εάν τα συμπτώματα ήταν παρόντα για περισσότερα από 2-4 χρόνια (65,66). Μια μελέτη έδειξε ότι μετά από αυτό το διάστημα, απαιτούνταν υψηλότερες δόσεις ICS και επιτεύχθηκε χαμηλότερη πνευμονική λειτουργία (67).
- Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν ICS και παρουσιάζουν σοβαρή έξαρση έχουν μεγαλύτερη μακροχρόνια μείωση της πνευμονικής λειτουργίας από εκείνους που έχουν ήδη ξεκινήσει ICS (68).
- Για ασθενείς με επαγγελματικό άσθμα, η έγκαιρη απομάκρυνση από την έκθεση στον ενοχοποιητικό παράγοντα και η έγκαιρη θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές αυξάνουν την πιθανότητα υποχώρησης των συμπτωμάτων και υπεραπαντητικότητας των αεραγωγών (69).

Οι συνιστάμενες επιλογές για αρχική θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ρυθμιστικό φάρμακο_Πίνακας 1) σε ενήλικες και εφήβους, με βάση στοιχεία (όπου υπάρχουν) και συναίνεση, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Η ανταπόκριση του ασθενούς θα πρέπει να επανεξεταστεί και η θεραπεία να σταματήσει μόλις επιτευχθεί καλός έλεγχος.

Πίνακας 1. Δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών

Ενήλικες και έφηβοι ≥12ετών			
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS)	Συνολική ημερήσια δόση ICS (mcg)		
	Χαμηλή	Μέτρια	Υψηλή
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (pMDI, extrafine particle*, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle*, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate (DPI)	200		400
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

DPI: συσκευή εισπνοής ξηρής σκόνης. HFA: προωθητικό υδροφθοροαλκανίου. ICS: εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. n.a. Δεν εφαρμόζεται; pMDI: εισπνεόμενο μετρημένης δόσης υπό πίεση (συνθέσεις χωρίς χλωροφθοράνθρακα).

Πίνακας 2. Κλινική εικόνα και προτεινόμενη θεραπεία

Συμπτώματα	Προτεινόμενη ΑΡΧΙΚΗ θεραπεία
Συμπτώματα λιγότερο απο 2 φορές το μήνα και χωρίς παράγοντες κινδύνου.	Κατ'επίκληση χαμηλή δόση ICS/φορμοτερόλη (Evidence B) Άλλες επιλογές περιλαμβάνουν τη λήψη ICS κάθε φορά που λαμβάνεται SABA, σε συνδυασμό ή με ξεχωριστές συσκευές εισπνοής (Evidence B)
Συμπτώματα άσθματος ή χρήση ανακουφιστικού φαρμάκου >2 φορές το μήνα.	Χαμηλή δόση ICS μαζί με όσο χρειάζεται SABA (Evidence A), ή όσο χρειάζεται χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη (Evidence A). Άλλες επιλογές περιλαμβάνουν LTRA (λιγότερο αποτελεσματικό από το ICS_Evidence A) ή λήψη ICS όποτε το SABA λαμβάνεται σε συνδυασμό ή με ξεχωριστές συσκευές εισπνοής (Evidence B).
Ενοχλητικά συμπτώματα άσθματος τις περισσότερες μέρες ή νυχτερινές αφυπνίσεις λόγω άσθματος μία φορά την εβδομάδα ή περισσότερο, ειδικά εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου.	Χαμηλή δόση ICS-LABA σε θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης με ICS-φορμοτερόλη (Evidence A) ή συντήρησης μόνο με ICS-LABA με όσο χρειαστεί SABA (Evidence A), ή μέτρια δόση ICS με όσο χρειαστεί SABA (Evidence A).
Αρχική παρουσίαση με συμπτωματολογία σοβαρού αρύθμιστου άσθματος ή παρόξυνση άσθματος.	Έναρξη τακτικής θεραπείας με υψηλή δόση ICS (Evidence A) ή μεσαία δόση ICS-LABA (Evidence D). Μπορεί επίσης να χρειαστεί σύντομη θεραπεία από του στόματος κορτικοστεροειδών
Πριν την αρχική θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	
<ul style="list-style-type: none">• Καταγράψτε στοιχεία για τη διάγνωση του άσθματος.• Καταγράψτε το επίπεδο ελέγχου των συμπτωμάτων του ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής λειτουργίας.• Εξετάστε τους παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή μεταξύ των διαθέσιμων επιλογών θεραπείας.• Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιήσει σωστά τη συσκευή εισπνοής.• Κλείστε ένα ραντεβού για μια επόμενη επίσκεψη.	
Μετά την έναρξη της αρχικής θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	
<ul style="list-style-type: none">• Επανεξέταση της ανταπόκρισης του ασθενούς μετά από 2-3 μήνες ή νωρίτερα ανάλογα με την κλινική εικόνα.• Σταματήστε τη θεραπεία μόλις διατηρηθεί ο καλός έλεγχος για 3 μήνες	

2. Κλασματικό εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (FeNO)

2.1 Εισαγωγή

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένα αέριο μόριο που αρχικά θεωρήθηκε ότι συμβάλει στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Ωστόσο, αυτή η άποψη έχει αναθεωρηθεί από την ανακάλυψη του 1987 ότι η ελεύθερη ρίζα NO δεν είναι άλλος από τον χαλαρωτικό παράγοντα του ενδοθηλίου.

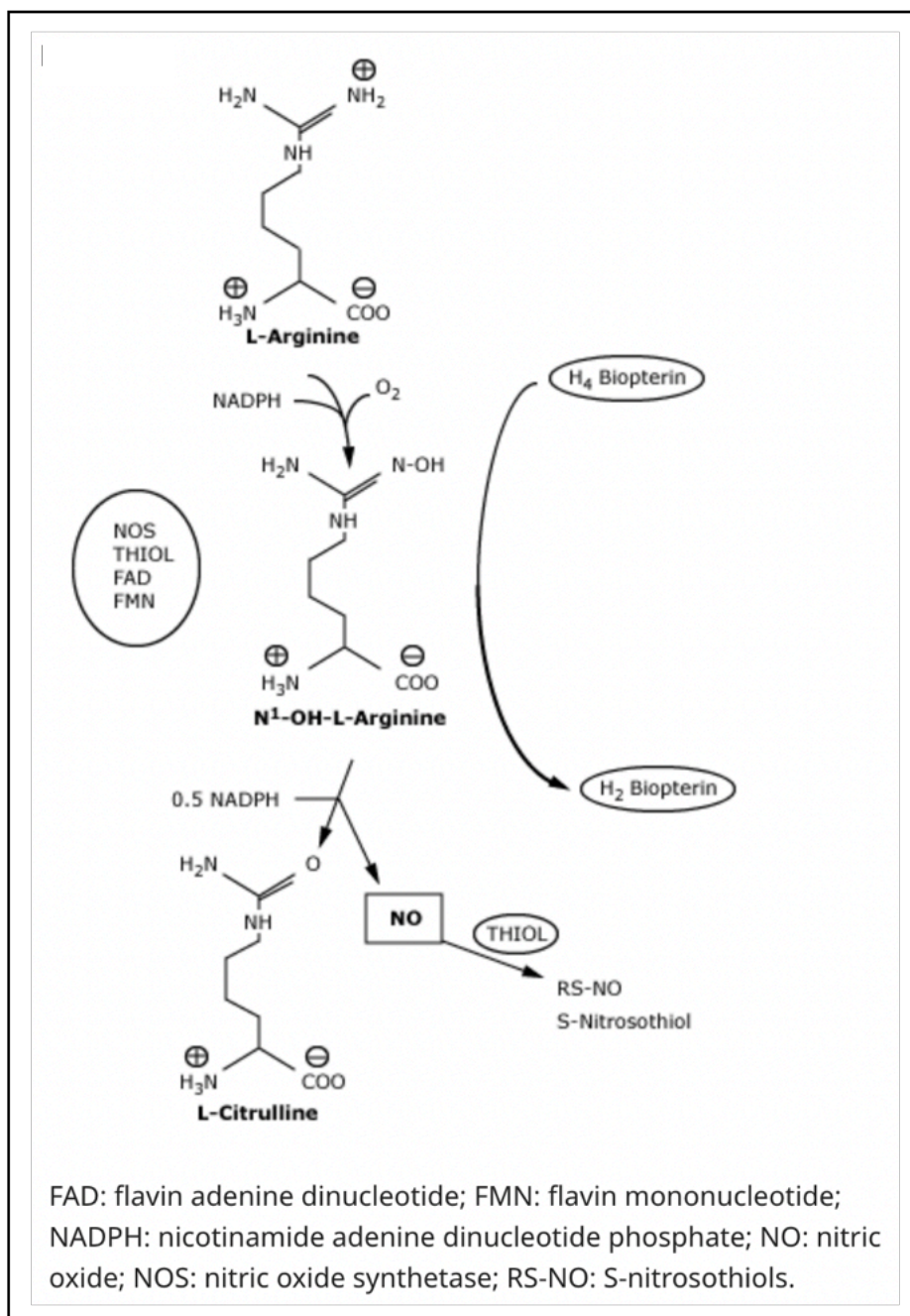
Στο αναπνευστικό σύστημα, το NO ρυθμίζει τόσο τον αγγειακό όσο και βρογχικό τόνο (προάγοντας τη διαστολή τόσο των αγγείων όσο και των αεραγωγών), διευκολύνοντας τη συντονισμένη κίνηση των βλεφαρίδων των επιθηλιακών κυττάρων των βρόγχων (70–77). Αυτό το μόριο μπορεί να ανιχνευθεί στον εκπνεόμενο αέρα ως το κλασματικό εκπνεόμενο NO (FeNO), το οποίο όμως ποικίλλει.

2.2 Σχηματισμός NO

Σε κάθε βιολογικό σύστημα, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) σχηματίζεται από τη δράση μιας από τις ισομορφές του ενζύμου συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Τρεις τέτοιες ισομορφές έχουν ταυτοποιηθεί και ονομάζονται NOS τύπου I ή νευρικών κυττάρων (nNOS), τύπου II ή επαγωγή NOS (iNOS) και τύπου III ή NOS ενδοθηλιακών κυττάρων (eNOS) (πίνακας 3) (78,79). Αν και αυτά τα ένζυμα είναι διακριτές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από γονίδια σε διαφορετικά χρωμοσώματα, και τα τρία καταλύουν την προσαγωγή του αζώτου της γουανιδίνης του αμινοξέος αργινίνη στο μοριακό οξυγόνο, αποδίδοντας NO και νερό (εικόνα 2) (80).

Πίνακας 3. Ισομορφές NO

Enzyme designation	Gene designation	Chromosomal location and gene size (kbp)	Cell type where first identified	Regulated by Ca ⁺⁺ flux
Type I, (nNOS)	nos1	12q; >100	Nerve	Yes
Type II, (iNOS)	nos2	17cen-q; 37	Macrophage	No
Type III, (eNOS)	nos3	7q; 21	Vascular endothelium	Yes



Εικόνα 2. Σχηματισμός NO

2.3 Ρύθμιση του NOS

Ενώ οι τρεις ισομορφές του NOS καταλύουν την ίδια αντίδραση, η ρύθμιση της δραστηριότητας αυτών των ισοενζύμων λαμβάνει χώρα μέσω διακριτών διεργασιών. Τόσο το nNOS όσο και το eNOS είναι συνήθως ενεργά και παράγουν χαμηλές ποσότητες NO, με την παραγωγή να ποικίλλει ανάλογα με τις αλλαγές στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου. Αντίθετα, το iNOS δεσμεύει το ασβέστιο τόσο έντονα που η λειτουργία του δεν επηρεάζεται από ροές ασβεστίου εντός του φυσιολογικού εύρους. Αν και δεν είναι ενεργό στις περισσότερες ρυθμίσεις, το iNOS εκφράζεται στο επιθήλιο των αεραγωγών φυσιολογικών και ασθματικών ατόμων (81,82). Το iNOS έχει επίσης την ικανότητα να παράγει μεγάλες ποσότητες NO όταν ρυθμίζεται μεταγραφικά από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-άλφα, η ιντερλευκίνη 1 (IL-1)-βήτα, η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η IL-4, και IL-13 (78,79,83). Τα στοιχεία *in vitro* υποδηλώνουν ότι αυτή η θετική ρύθμιση μπορεί να καταργηθεί με γλυκοκορτικοειδή τόσο *in vitro* (84) όσο και *in vivo* (81).

Η παρατήρηση ότι το iNOS επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και αναστέλλεται από γλυκοκορτικοειδή παρέχει περιστασιακές ενδείξεις ότι η δραστηριότητα του iNOS στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών είναι η πηγή του αυξημένου NO που συναντάται στο άσθμα.

2.4 Πηγή εκπνεόμενου NO

Η ακριβής ανατομική πηγή του εκπνεόμενου NO δεν ήταν αρχικά ξεκάθαρη, επειδή το μονοξειδίο του αζώτου σχηματίζεται με πολλαπλούς μηχανισμούς και σε διάφορους τύπους κυττάρων. Οι πρώτες μελέτες πρότειναν ότι το NO στον εκπνεόμενο αέρα ήταν πιθανό να αντιπροσωπεύει το NO που προέρχεται από τα ιγμόρεια, καθώς οι ρινικοί κόλποι περιέχουν πολύ υψηλά επίπεδα NO (>1000 ppb) (85–87). Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες που χρησιμοποιούν βρογχοσκοπικές τεχνικές για την απομόνωση του κατώτερου αεραγωγού από το ανώτερο αναπνευστικό έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις NO στο αέριο που προέρχεται αποκλειστικά από τον κατώτερο αεραγωγό είναι συγκρίσιμες με εκείνες που λαμβάνονται στην εκπνοή (88–90). Έτσι, είναι πλέον αποδεκτό ότι η πλειονότητα του εκπνεόμενου NO

προέρχεται από τους κατώτερους αεραγωγούς. Μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούν ταυτόχρονες καταγραφές υψηλής ανάλυσης του FeNO και του ρυθμού ροής υποδηλώνουν ότι το μεγαλύτερο μέρος του NO εκκρίνεται από τους μεγαλύτερους κεντρικούς αεραγωγούς και ότι το NO του κεντρικού αεραγωγού προέρχεται σε μεγάλο βαθμό από επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών.

2.5 Επίδραση του NO στους αεραγωγούς

Ο εκπνεόμενος αέρας των ασθματικών ατόμων περιέχει υψηλότερα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα υγιή άτομα που δεν καπνίζουν (91,92), αλλά ο ακριβής ρόλος του NO στο άσθμα είναι λιγότερο σαφής και πιθανότατα πολύπλευρος. Ορισμένες μελέτες προτείνουν ότι το αυξημένο NO χαλαρώνει τους λείους μυς των βρόγχων οδηγώντας σε βρογχοδιαστολή και αναστέλλει τα προφλεγμονώδη συμβάντα σηματοδότησης (93,94), ενώ άλλες προτείνουν ότι συμβάλλει στη φλεγμονή και τον τραυματισμό των αεραγωγών μέσω του σχηματισμού τοξικών αντιδραστικών ειδών αζώτου (RNS) (95).

Το NO είναι εξαιρετικά δραστικό και μόλις παραχθεί μπορεί γρήγορα να οδηγήσει στον σχηματισμό αρκετών τελικών προϊόντων που σχετίζονται με το μονοξείδιο του αζώτου με διαφορετικά αποτελέσματα (89,96). Η αυξημένη παραγωγή NO ή RNS μπορεί να αυξήσει τη νίτρωση των υπολειμμάτων τυροσίνης στις πρωτεΐνες ή να μειώσει τη νιτροζυλίωση των υπολειμμάτων θειόλης στις πρωτεΐνες, η οποία με τη σειρά της μειώνει τις βρογχοδιασταλτικές S-νιτροσοθειόλες (SNO) (89,96). Ένα μοντέλο δυναμικής του NO που προέρχεται από μελέτες πρόκλησης αλλεργιογόνων σε ανθρώπους δείχνει ότι το NO μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις μέσω του σχηματισμού υπεροξυνιτρώδους (ένα από τα αντιδρώντα είδη αζώτου), αλλά μπορεί επίσης να έχει αντιοξειδωτικό ρόλο καταναλώνοντας ενεργά είδη οξυγόνου κατά την άμεση ασθματική απόκριση (89). Τελικά, ο λειτουργικός ρόλος του NO, όπως και με κάθε μόριο, εξαρτάται τόσο από τη συγκέντρωσή του όσο και από τη συσχέτισή του με άλλα βιομόρια και πρωτεΐνες (90).

2.6 Μέτρηση Εκπνεόμενου NO

Η ανάλυση χημειοφωταύγειας επιτρέπει τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην αέρια φάση με την αντίδραση του NO στο δείγμα με το όζον για την παραγωγή διοξειδίου του αζώτου σε διεγερμένη κατάσταση (97). Καθώς το διοξείδιο του αζώτου μετακινείται σε μια χαλαρή κατάσταση, το φως εκπέμπεται σε μια στοιχειομετρική σχέση με την ποσότητα του NO που υπάρχει στο δείγμα αερίου. Οι περισσότερες αρχικές μελέτες που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία χρησιμοποίησαν χημειοφωταύγεια όζοντος για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του εκπνεόμενου NO και αυτή η τεχνολογία χρησιμοποιήθηκε στις πρώτες συσκευές που εγκρίθηκαν από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) (98). Στη συνέχεια, συσκευές που βασίζονται σε άλλες τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένων συσκευών χειρός που χρησιμοποιούν ηλεκτροχημικές μεθόδους, έχουν επίσης εγκριθεί (99,100) και χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην κλινική πράξη. Οι μέθοδοι χημειοφωταύγειας εξακολουθούν να είναι το χρυσό πρότυπο και χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε ερευνητικά κέντρα.

Τυποποιημένες μέθοδοι για τη μέτρηση του εκπνεόμενου NO αναπτύχθηκαν από κοινού από την American Thoracic Society (ATS) και την European Respiratory Society (ERS) το 1999 και αναθεωρήθηκαν το 2005 (101,102). Οι οδηγίες συνιστούν τη χρήση του όρου FeNO (κλασματική συγκέντρωση εκπνεόμενου NO) για να περιγράψει το επίπεδο του NO κατά την εκπνοή. Το FeNO εκφράζεται σε μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb) που είναι ισοδύναμα με νανόλιτρα ανά λίτρο.

2.7 Κλινική χρήση του FeNO στο άσθμα

Ένας μεγάλος όγκος ερευνών έχει εξετάσει τον πιθανό ρόλο του FeNO ως μη επεμβατικού βιοδείκτη στο άσθμα. Ευελπιστούσαν, ότι η χρήση του FeNO, αντί απλώς των συμπτωμάτων ή του περιορισμού της ροής του αέρα, θα βοηθούσε στη διάγνωση του άσθματος, στον χαρακτηρισμό του άσθματος σε μεμονωμένους ασθενείς (π.χ. ηωσινοφιλικό ή μη), καθοδήγηση σχετικά με την επιλογή και προσαρμογή της θεραπείας άσθματος και την κατανόησή μας των επιδράσεων των φαρμάκων στη φλεγμονή των αεραγωγών (103–114).

2.8 Ερμηνεία του εκπνεόμενου NO στο άσθμα

Οι αρχικές μελέτες του FENO στο άσθμα χρησιμοποιούσαν εύρη αναφοράς για τον καθορισμό φυσιολογικών και μη φυσιολογικών τιμών. Ωστόσο, είναι δύσκολο να καθοριστούν τα κατάλληλα εύρη αναφοράς, καθώς τα υγιή άτομα μερικές φορές βρίσκονται εκτός του «φυσιολογικού» εύρους και τα άτομα με άσθμα περιστασιακά εμπίπτουν εντός του εύρους αυτού (115–119).

- Προτεινόμενα σημεία καμπής για την ερμηνεία FeNO

Αντί να αναπτύσσονται εύρη αναφοράς με βάση τους ποικίλους συνδυασμούς μεμονωμένων χαρακτηριστικών, έχει προταθεί μια απλούστερη μέθοδος χρήσης των σημείων καμπής στην κατευθυντήρια γραμμή κλινικής πρακτικής της American Thoracic Society για την ερμηνεία του FeNO (103,120), ως εξής:

- FeNO μικρότερο από 25 ppb στους ενήλικες και λιγότερο από 20 ppb σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών υποδηλώνει την απουσία ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών.

- FeNO μεγαλύτερο από 50 ppb στους ενήλικες ή μεγαλύτερο από 35 ppb στα παιδιά υποδηλώνει ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

- Τιμές του FeNO μεταξύ 25 και 50 ppb σε ενήλικες (20 έως 35 ppb στα παιδιά) θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε σχέση με την κλινική εικόνα.

- Ένα αυξανόμενο FeNO με μεταβολή μεγαλύτερη από 20 τοις εκατό και περισσότερα από 25 ppb (20 ppb στα παιδιά) από ένα προηγούμενως σταθερό επίπεδο υποδηλώνει αύξηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών, αλλά υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ατόμων.
- Μία μείωση του FENO μεγαλύτερη από 20% για τιμές πάνω από 50 ppb ή περισσότερες από 10 ppb για τιμές μικρότερες από 50 ppb μπορεί να είναι κλινικά σημαντική.

2.9 Το FeNO ως βιοδείκτης για την έναρξη εισπνεόμενου

κορτικοστεροειδούς (ICS)

Σε μελέτες που περιορίζονται κυρίως σε μη καπνιστές ασθενείς, το FeNO >50 μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb) έχει συσχετιστεί με καλή βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση σε ICS (103,121). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν εξέτασαν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο παροξύνσεων.

Ως εκ τούτου, τα στοιχεία δεν σημαίνουν ότι είναι ασφαλές όσον αφορά τις παροξύνσεις να διακοπεί το ICS σε ασθενείς με χαμηλό αρχικό FeNO. Πιο πρόσφατα, σε δύο μελέτες διάρκειας 12 μηνών στο ήπιο άσθμα, οι σοβαρές παροξύνσεις μειώθηκαν με ICS/formoterol όπως απαιτείται έναντι SABA κατ' επίκληση και ICS σταθερά, ανεξάρτητα από τα αρχικά φλεγμονώδη χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του FeNO (122,123).

Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με διάγνωση ή υποψία διάγνωσης άσθματος, η μέτρηση του FeNO μπορεί να υποστηρίξει την απόφαση έναρξης ICS, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναντίον αυτής. Με βάση προηγούμενα και τρέχοντα στοιχεία, η GINA συνιστά θεραπεία με ημερήσια χαμηλή δόση ICS ή όπως απαιτείται χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλης για όλους τους ασθενείς με ήπιο άσθμα, για τη μείωση του κινδύνου σοβαρών παροξύνσεων (124).

2.10 Χρήση στην κλινική έρευνα

Το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου έχει σημαντικό ρόλο στην κλινική έρευνα και πιθανότατα θα βοηθήσει στην επέκταση της κατανόησής μας για το άσθμα, όπως τους παράγοντες που ευθύνονται για τις παροξύνσεις του άσθματος (125), τις θέσεις και τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων για το άσθμα (126). Επιπλέον, χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό του φαινοτύπου άσθματος των ατόμων σε κλινικές δοκιμές (113). Ως παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο τα επίπεδα FeNO μπορούν να βελτιώσουν την κατανόησή μας για τη θεραπεία του άσθματος, τα επίπεδα FeNO, τα οποία πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν τη φλεγμονή των αεραγωγών που προκαλείται από την ιντερλευκίνη IL-4 και την IL-13, φαίνεται να είναι καλός δείκτης για την απόκριση στα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή, το lebrikizumab (anti-IL-13) και omalizumab (anti-IgE), σύμφωνα με την IL-

4 και την IL-13 που μεσολαβούν στις επιδράσεις αυτών των παραγόντων (125,127,128). Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα FeNO δεν συσχετίζονται με τις ανταποκρίσεις στη μεπολιζουμάμπη (anti-IL-5), η οποία πιστεύεται ότι επηρεάζει τη συστηματική (και όχι την τοπική αναπνευστική οδό) παραγωγή και κινητοποίηση ηωσινοφίλων (129).

3. Σπιρομέτρηση

3.1 Εισαγωγή

Η σπιρομέτρηση είναι μια δοκιμασία που υπολογίζει τον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο εισπνέει ή εκπνέει όγκους αέρα ως συνάρτηση του χρόνου. Η βασική μεταβλητή που μετράται στη σπιρομέτρηση μπορεί να είναι ο όγκος ή η ροή.

Η σπιρομέτρηση είναι ανεκτίμητη ως εξέταση ελέγχου γενικής αναπνευστικής υγείας με τον ίδιο τρόπο που η αρτηριακή πίεση παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη γενική καρδιαγγειακή υγεία. Ωστόσο, από μόνη της, δεν οδηγεί άμεσα σε αιτιολογική διάγνωση. Ορισμένες ενδείξεις για τη σπιρομέτρηση δίνονται στον κάτωθι Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Ενδείξεις Σπιρομέτρησης

Διαγνωστικός
Για την αξιολόγηση συμπτωμάτων, σημείων ή μη φυσιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων
Για τη μέτρηση της επίδρασης της νόσου στην πνευμονική λειτουργία
Για τον έλεγχο ατόμων που κινδυνεύουν να έχουν πνευμονική νόσο
Για την εκτίμηση του προεγχειρητικού κινδύνου
Για την εκτίμηση της πρόγνωσης ενός αναπνευστικού νοσήματος
Για την αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας πριν ξεκινήσετε προγράμματα έντονης σωματικής δραστηριότητας
Παρακολούθηση
Για την αξιολόγηση της θεραπευτικής παρέμβασης
Να περιγράψει την πορεία ασθενειών που επηρεάζουν τη λειτουργία των πνευμόνων
Για την παρακολούθηση ατόμων που εκτίθενται σε επιβλαβείς παράγοντες
Παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σε φάρμακα με γνωστή πνευμονική τοξικότητα
Αξιολόγηση αναπηρίας / αποζημίωσης
Για την αξιολόγηση των ασθενών ως μέρος ενός προγράμματος αποκατάστασης
Για την εκτίμηση των κινδύνων στο πλαίσιο μιας ασφαλιστικής αξιολόγησης
Για την αξιολόγηση ατόμων για νομικούς λόγους
Δημόσια Υγεία
Επιδημιολογικές έρευνες
Παραγωγή εξισώσεων αναφοράς
Κλινική έρευνα

Οι πιο σημαντικές πτυχές της σπιρομέτρησης είναι η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) και ο δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1). Η σπιρομέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολλούς διαφορετικούς τύπους εξοπλισμού και απαιτεί συνεργασία μεταξύ του ασθενή και του εξεταστή, ενώ τα αποτελέσματα που θα ληφθούν θα εξαρτηθούν από τεχνικούς και παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή. Εάν η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μπορεί να μειωθεί και η ακρίβεια της μέτρησης μπορεί να βελτιωθεί, το εύρος των φυσιολογικών τιμών για τους πληθυσμούς μπορεί να περιοριστεί και τα λάθη να εντοπιστούν ευκολότερα. Η πρώτη δήλωση της American Thoracic Society (ATS) σχετικά με την τυποποίηση της σπιρομέτρησης έγινε στο εργαστήριο Snowbird το 1979 (130). Αυτό επικαιροποιήθηκε το 1987 και ξανά το 1994 (131,132). Μια παρόμοια πρωτοβουλία ανέλαβε η Ευρωπαϊκή Κοινότητα, με αποτέλεσμα το πρώτο ευρωπαϊκό έγγραφο τυποποίησης να λάβει χώρα το 1983 (133). Στη συνέχεια επικαιροποιήθηκε το 1993 ως η επίσημη δήλωση της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS) (134). Γενικά υπάρχουν μόνο μικρές διαφορές μεταξύ των δύο πιο πρόσφατων δηλώσεων ATS και ERS, εκτός από το ότι η δήλωση ERS περιλαμβάνει απόλυτους όγκους πνευμόνων και το ATS όχι.

3.2 FEV1 ΚΑΙ FVC

3.2.1 Ορισμός

Η FVC είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται με μέγιστη εξαναγκασμένη-δυναμική προσπάθεια από μια μέγιστη εισπνοή, δηλαδή ζωτική χωρητικότητα που εκτελείται με μια μέγιστη δυναμική προσπάθεια εκπνοής, εκφρασμένη σε λίτρα, σε θερμοκρασία σώματος και πίεση περιβάλλοντος κορεσμένη με υδρατμούς (BTPS). Ο FEV1 είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται στο πρώτο δευτερόλεπτο μιας αναγκαστικής εκπνοής από μια θέση πλήρους εισπνοής, εκφρασμένος σε λίτρα υπό συνθήκες BTPS (135).

3.2.2 Απαιτήσεις εξοπλισμού.

Το σπιρόμετρο πρέπει να είναι ικανό να συγκεντρώνει όγκο για 15 δευτερόλεπτα (συνιστώνται μεγαλύτεροι χρόνοι) και να μετρά όγκους >8 L (BTPS) με ακρίβεια τουλάχιστον $\pm 3\%$ της ανάγνωσης ή $\pm 0,050$ L -όποιος είναι μεγαλύτερος- με ροές μεταξύ 0 και $14 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$. Η συνολική αντίσταση στη ροή του αέρα στα $14,0 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$ πρέπει να είναι, $1,5 \text{ cmH}_2\text{O}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0,15 \text{ kPa}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Η ολική αντίσταση πρέπει να μετρηθεί με σωλήνες, βαλβίδες, προφίλτρο κ.λπ. που μπορούν να βρίσκονται μεταξύ του ασθενή και του σπιρομέτρου. Ορισμένες συσκευές μπορεί να παρουσιάζουν αλλαγές στην αντίσταση λόγω συμπύκνωσης υδρατμών και οι απαιτήσεις ακρίβειας πρέπει να πληρούνται υπό συνθήκες BTPS για έως και οκτώ διαδοχικές μετρήσεις FVC που εκτελούνται σε περίοδο 10 λεπτών.

Για βέλτιστο έλεγχο ποιότητας, τόσο οι εικόνες ροής όσο και ο όγκος είναι χρήσιμες και οι τεχνικοί που διεξάγουν τη σπιρομέτρηση θα πρέπει να επιθεωρούν οπτικά την απόδοση κάθε μέτρησης για διασφάλιση ποιότητας πριν προχωρήσουν σε άλλη μέτρηση. Αυτός ο έλεγχος απαιτεί ιχνηλάτηση για να πληροί τις ελάχιστες απαιτήσεις μεγέθους και ανάλυσης που καθορίζονται σε αυτό το πρότυπο.

Οι εικόνες ροής έναντι όγκου παρέχουν περισσότερες λεπτομέρειες για το αρχικό τμήμα (πρώτο δευτερόλεπτο) της FVC. Δεδομένου ότι αυτό το τμήμα της προσπάθειας, ιδιαίτερα η αιχμή της εκπνευστικής ροής (PEF), συσχετίζεται με την υπεζωκοτική πίεση κατά τη διάρκεια της μέτρησης, η ένδειξη ροής-όγκου είναι χρήσιμη για την εκτίμηση του μεγέθους της προσπάθειας κατά τα αρχικά τμήματα της μέτρησης. Η ικανότητα επικάλυψης μιας σειράς καμπυλών ροής-όγκου καταχωρημένων στο σημείο της μέγιστης εισπνοής μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της επαναληψιμότητας και τον εντοπισμό ατελών προσπαθειών. Ωστόσο, εάν το σημείο της μέγιστης εισπνοής ποικίλλει μεταξύ των εκπνοών, τότε η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων είναι δύσκολη επειδή οι ροές σε ίδιους μετρημένους όγκους επιτυγχάνονται σε διαφορετικούς απόλυτους όγκους πνευμόνων. Αντίθετα, η εμφάνιση της FVC ως γράφημα έντασης ροής-χρόνου παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες για το τελευταίο μέρος της προσπάθειας. Ο εντοπισμός όγκου-χρόνου επαρκούς μεγέθους επιτρέπει επίσης την ανεξάρτητη μέτρηση και υπολογισμό των παραμέτρων από τις μετρήσεις FVC. Σε μια

εμφάνιση πολλαπλών δοκιμασιών, η αλληλουχία των εκπνοών θα πρέπει να είναι εμφανής στον χρήστη.

Για την έναρξη της δοκιμασίας, η ένδειξη ένταση ροής-χρόνου πρέπει να περιλαμβάνει 0,05 δευτερόλεπτα, και κατά προτίμηση 1 δευτερόλεπτο, πριν ξεκινήσει η εκπνοή (μηδενικός όγκος). Αυτή η χρονική περίοδος πριν από οποιαδήποτε αλλαγή στον όγκο απαιτείται για τον υπολογισμό του όγκου και για την αξιολόγηση της προσπάθειας κατά το αρχικό της μέρος. Ο χρόνος μηδέν, όπως ορίζεται από τον ελεύθερο όγκο (EV_extrapolated volume), πρέπει να εμφανίζεται ως το σημείο μηδέν στην έξοδο γραφικών.

Τα τελευταία 2 δευτερόλεπτα της προσπάθειας πρέπει να εμφανίζονται για να υποδηλώνουν ικανοποιητικό τέλος της δοκιμής. Όταν μια καμπύλη όγκου-χρόνου απεικονίζεται σε έντυπη μορφή, η κλίμακα όγκου πρέπει να είναι $\geq 10 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$ (BTPS) ενώ σε προβολή οθόνης μια τιμή $5 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$ είναι ικανοποιητική (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Συνιστάμενοι ελάχιστοι συντελεστές κλίμακας για το χρόνο, τον όγκο και τη ροή στην έξοδο γραφικών απεικονίσεων.

Parameter	Instrument display		Hardcopy graphical output	
	Resolution required	Scale factor	Resolution required	Scale factor
Volume [#]	0.050 L	$5 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$	0.025 L	$10 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$
Flow [#]	$0.200 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$	$2.5 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$	$0.100 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$	$5 \text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
Time	0.2 s	$10 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$	0.2 s	$20 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$

[#]: the correct aspect ratio for a flow versus volume display is two units of flow per one unit of volume.

Η χρονική κλίμακα πρέπει να είναι $\geq 20 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ και προτιμώνται μεγαλύτερες χρονικές κλίμακες ($\geq 30 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$) όταν γίνονται χειροκίνητες μετρήσεις (130,136,137). Όταν το διάγραμμα έντασης ροής-χρόνου χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καμπύλη ροής-όγκου, η απαίτηση χρονικής κλίμακας μειώνεται στα $10 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ από το συνήθως απαιτούμενο ελάχιστο

20 mm•s⁻¹ (Πίνακας 5). Το σκεπτικό αυτής της εξαίρεσης, είναι ότι η καμπύλη ροής-όγκου μπορεί να παρέχει τα μέσα για την αξιολόγηση της ποιότητας κατά το αρχικό τμήμα της FVC. Η καμπύλη έντασης-χρόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του τελευταίου μέρους της FVC, καθιστώντας την κλίμακα χρόνου λιγότερο κρίσιμη.

3.2.3 Επικύρωση

Συνιστάται ανεπιφύλακτα, ότι τα συστήματα σπιρομέτρησης πρέπει να αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μηχανική σύριγγα με υπολογιστή ή το ισοδύναμό της, προκειμένου να ελεγχθεί το εύρος των εκπνοών που είναι πιθανό να συναντηθούν στον πληθυσμό της δοκιμασίας. Ο έλεγχος της απόδοσης του εξοπλισμού δεν αποτελεί μέρος των συνηθισμένων εργαστηριακών διαδικασιών.

3.2.4 Έλεγχος ποιότητας

Η προσοχή στον έλεγχο ποιότητας και τη βαθμονόμηση του εξοπλισμού είναι ένα σημαντικό μέρος της ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Τουλάχιστον, οι απαιτήσεις είναι οι εξής: 1) τηρείται αρχείο καταγραφής των αποτελεσμάτων βαθμονόμησης, 2) τεκμηρίωση των επισκευών ή άλλων αλλαγών που επιστρέφουν τον εξοπλισμό σε αποδεκτή λειτουργία, 3) ημερομηνίες ενημέρωσης ή αλλαγών λογισμικού και υλικού και 4) εάν ο εξοπλισμός αλλάξει ή μεταφερθεί, οι έλεγχοι βαθμονόμησης και οι διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου πρέπει να επαναληφθούν πριν ξεκινήσουν οι περαιτέρω δοκιμές. Η βαθμονόμηση είναι η διαδικασία για τον καθορισμό της σχέσης μεταξύ των τιμών ροής ή όγκου που καθορίζονται από τον αισθητήρα και της πραγματικής ροής ή όγκου.

Ο έλεγχος βαθμονόμησης διαφέρει από την ίδια τη βαθμονόμηση και είναι η διαδικασία που χρησιμοποιείται για την επικύρωση ότι η συσκευή βρίσκεται εντός των ορίων βαθμονόμησης ($\pm 3\%$). Εάν μια συσκευή αποτύχει στον έλεγχο βαθμονόμησης της, τότε απαιτείται νέα διαδικασία βαθμονόμησης ή συντήρησης εξοπλισμού. Οι έλεγχοι βαθμονόμησης πρέπει να διενεργούνται καθημερινά ή συχνότερα, εάν καθορίζεται από τον κατασκευαστή. Η σύριγγα που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της βαθμονόμησης όγκου των

σπιρομέτρων πρέπει να έχει ακρίβεια ± 15 mL ή $\pm 0,5\%$ της πλήρους κλίμακας (15 ml για σύριγγα 3 L) και ο κατασκευαστής πρέπει παρέχει συστάσεις σχετικά με τα κατάλληλα διαστήματα μεταξύ των ελέγχων βαθμονόμησης της σύριγγας. Οι χρήστες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι μια σύριγγα με ρυθμιζόμενη ή μεταβλητή διακοπή ενδέχεται να είναι εκτός βαθμονόμησης εάν η στάση επαναρυθμιστεί ή μετακινηθεί κατά λάθος. Οι σύριγγες βαθμονόμησης θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά (λ.χ. μηνιαία) σε περισσότερους από έναν όγκους μέχρι το μέγιστο. Όσον αφορά τον χρόνο, η αξιολόγηση της ακρίβειας της χρονικής κλίμακας της μηχανικής συσκευής καταγραφής με χρονόμετρο πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον ανά τρίμηνο. Πρέπει να επιτευχθεί ακρίβεια εντός 2%.

3.2.5 Έλεγχος ποιότητας για συσκευές μέτρησης όγκου.

Η ακρίβεια όγκου του σπιρομέτρου πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον καθημερινά, με μία μόνο εκκένωση βαθμονομημένης σύριγγας 3 L. Ο καθημερινός έλεγχος βαθμονόμησης συνιστάται ιδιαίτερα, έτσι ώστε η έναρξη ενός προβλήματος να μπορεί να προσδιοριστεί μέσα σε 1 ημέρα, και επίσης να βοηθήσει στον καθορισμό της καθημερινής εργαστηριακής μεταβλητότητας. Ενδέχεται να απαιτούνται συχνότεροι έλεγχοι σε ειδικές περιστάσεις, όπως: 1) κατά τη διάρκεια εργοστασιακών ερευνών από τον κατασκευαστή ή άλλων μελετών στις οποίες πραγματοποιείται μεγάλος αριθμός αντικειμενικών δοκιμασιών, η βαθμονόμηση του εξοπλισμού πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από ό, τι καθημερινά (138) και 2) όταν αλλάζει η θερμοκρασία περιβάλλοντος, η ακρίβεια της έντασης πρέπει να ελέγχεται συχνότερα από την καθημερινή και ο συντελεστής διόρθωσης BTPS να ενημερώνεται κατάλληλα.

Η ακρίβεια του όγκου της σύριγγας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον προσδιορισμό του εάν ο μετρημένος όγκος βρίσκεται εντός αποδεκτών ορίων. Για παράδειγμα, εάν η σύριγγα έχει ακρίβεια 0,5%, είναι κατάλληλη ένδειξη $\pm 3,5\%$.

Η σύριγγα βαθμονόμησης θα πρέπει να αποθηκεύεται και να χρησιμοποιείται με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρείται η ίδια θερμοκρασία και υγρασία του τόπου που πραγματοποιείται η σπιρομέτρηση. Αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα, κρατώντας τη σύριγγα σε κοντινή απόσταση από το σπιρόμετρο, αλλά μακριά από το άμεσο ηλιακό φως και μακριά από πηγές θερμότητας.

Τα συστήματα σπιρομέτρου τύπου όγκου πρέπει να αξιολογούνται για διαρροές κάθε μέρα (136,139). Οι διαρροές μπορούν να ανιχνευθούν εφαρμόζοντας μια σταθερή θετική πίεση $\geq 3,0$ cmH₂O με την έξοδο του σπιρομέτρου κλειστή (κατά προτίμηση ή περιλαμβανομένου του επιστομίου). Οποιαδήποτε παρατηρούμενη απώλεια όγκου >30 mL μετά από 1 λεπτό υποδηλώνει διαρροή (136,139) και πρέπει να διορθωθεί.

Τουλάχιστον ανά τρίμηνο, τα σπιρόμετρα όγκου πρέπει να ελέγχονται όσον αφορά τη βαθμονόμησή τους σε ολόκληρο το εύρος όγκου τους, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη σύριγγα ή ισοδύναμο πρότυπο όγκου. Ο μετρημένος όγκος, πρέπει να είναι $\pm 3,5\%$ της ένδειξης ή 65 mL, όποιο είναι μεγαλύτερο. Αυτό το όριο περιλαμβάνει το όριο ακρίβειας 0,5% για σύριγγα 3 λίτρων. Η διαδικασία ελέγχου γραμμικότητας που παρέχεται από τον κατασκευαστή μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν είναι ισοδύναμη με μία από τις ακόλουθες διαδικασίες: 1) διαδοχικές προσθήκες αυξήσεων όγκου 1-L ενώ συγκρίνεται ο παρατηρούμενος όγκος με τον αντίστοιχο σωρευτικό μετρημένο όγκο, π.χ. 0–1, 1–2, 2–3,... 6–7 και 7–8 λίτρα, για σπιρόμετρο 8 λίτρων και 2) έγχυση όγκου 3-L ξεκινώντας από ελάχιστο όγκο σπιρομέτρου, επαναλαμβάνοντας στη συνέχεια αυτό με προσαύξηση 1-L στην αρχική θέση, π.χ. 0–3, 1–4, 2–5, 3–6, 4–7 και 5-8 λίτρα, για σπιρόμετρο 8 λίτρων.

Ο έλεγχος γραμμικότητας θεωρείται αποδεκτός εάν το σπιρόμετρο πληροί τις απαιτήσεις ακρίβειας όγκου για όλους τους όγκους που δοκιμάστηκαν.

3.2.6 Ποιοτικός έλεγχος για συσκευές μέτρησης ροής.

Όσον αφορά την ακρίβεια του όγκου, πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι βαθμονόμησης τουλάχιστον καθημερινά, χρησιμοποιώντας σύριγγα 3-L που αδειάζει τουλάχιστον τρεις φορές για να δώσει εύρος ροών που κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 12 L • S⁻¹ (με χρόνους έγχυσης 3 L/6,5s). Ο όγκος σε κάθε ροή πρέπει να πληροί την απαίτηση ακρίβειας $\pm 3,5\%$. Για συσκευές που χρησιμοποιούν αισθητήρες ροής μίας χρήσης, ένας νέος αισθητήρας από την παροχή που χρησιμοποιείται για έλεγχο των ασθενών πρέπει να δοκιμάζεται κάθε μέρα.

Για τον έλεγχο της γραμμικότητας, θα πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίος έλεγχος βαθμονόμησης όγκου με σύριγγα 3-L για να παρέχονται τρεις σχετικά σταθερές ροές σε

χαμηλή ροή, στη συνέχεια τρεις σε ροή μεσαίου εύρους και τέλος τρεις σε υψηλή ροή. Οι όγκοι που επιτυγχάνονται σε κάθε μία από αυτές τις ροές θα πρέπει ο καθένας να πληροί την απαίτηση ακρίβειας $\pm 3,5\%$.

3.3 Διαδικασία Εξέτασης

Υπάρχουν τρεις διαφορετικές φάσεις της FVC, ως εξής: 1) μέγιστη εισπνοή 2) «δυναμική» εκπνοή και 3) συνέχιση της πλήρους εκπνοής μέχρι το τέλος της δοκιμασίας. Ο τεχνικός πρέπει να επιδείξει την κατάλληλη τεχνική και να ακολουθήσει τη διαδικασία που περιγράφεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Διαδικασία Σπιρομέτρησης

Διαδικασία καταγραφής δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC)
Ελέγξτε τη βαθμονόμηση του σπιρόμετρου
Εξηγήστε το τεστ
Προετοιμάστε τον/την ασθενή
Ρωτήστε για κάπνισμα, πρόσφατη ασθένεια, χρήση φαρμάκων κ.λπ.
Μετρήστε βάρος και ύψος χωρίς παπούτσια
Καθαρισμός χεριών
Καθοδηγήστε και δείξτε τη διαδικασία στον/στην ασθενή, περιλαμβάνοντας:
Σωστή στάση με το κεφάλι ελαφρώς ανυψωμένο
Εισπνεύστε γρήγορα και πλήρως
Σωστή θέση του επιστόμιου
Εκπνεύστε με τη μέγιστη δύναμη
Εκτέλεση διαδικασίας
Βάλτε τον/την ασθενή να πάρει τη σωστή στάση
Προσαρμόστε το κλιπ μύτης, τοποθετήστε το επιστόμιο στο στόμα και κλείστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο ώστε να μην υπάρχει διαρροή
Εισπνεύστε πλήρως και γρήγορα με μια παύση <1 δευτερολέπτου σε TLC
Εκπνεύστε στο μέγιστο έως ότου δεν μπορεί να αποβληθεί άλλος αέρας ενώ διατηρείτε μια όρθια στάση
Επαναλάβετε τις οδηγίες όπως χρειάζεται, δείχνοντας παραστατικά τη διαδικασία
Επαναλάβετε για τουλάχιστον τρεις προσπάθειες (συνήθως δεν απαιτούνται περισσότερα από οκτώ)

Ελέγξτε την επαναληψιμότητα της δοκιμασίας και εκτελέστε περισσότερες προσπάθειες όπως απαιτείται.

Το άτομο πρέπει να εισπνεύσει γρήγορα και πλήρως από τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), μέσω του επιστομίου, με τα χείλη να είναι σφραγισμένα γύρω από το επιστόμιο και η γλώσσα να μην το φράζει και στη συνέχεια η έναρξη της δοκιμασίας FVC πρέπει να ξεκινήσει με ελάχιστο δισταγμό. Οι μειώσεις στις PEF και FEV1 έχουν αποδειχθεί όταν η εισπνοή είναι αργή ή/και υπάρχει παύση 4-6 δευτερολέπτων στη συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων (TLC) πριν από την έναρξη της εκπνοής (140). Επομένως είναι σημαντικό, η προηγούμενη εισπνοή να είναι γρήγορη και κάθε παύση σε πλήρη εισπνοή να είναι ελάχιστη (δηλαδή μόνο για 1-2 δευτερόλεπτα).

Η δοκιμασία προϋποθέτει πλήρη εισπνοή, πριν ξεκινήσει η δυναμική εκπνοή και είναι επιτακτική ανάγκη το άτομο να κάνει μια πλήρη εισπνοή πριν ξεκινήσει η προσπάθεια. Το άτομο θα πρέπει να παροτρυνθεί να φυσήξει όσο πιο απότομα και δυνατά μπορεί και όχι απλώς να «φυσάει» τον αέρα από τους πνεύμονές του και στη συνέχεια θα πρέπει να ενθαρρυνθεί να εκπνεύσει πλήρως μέχρι ολοκλήρωσης της διαδικασίας. Καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας, η ενθουσιώδης παρότρυνση του ασθενή με τη χρήση της κατάλληλης γλώσσας του σώματος και φράσεων, όπως «συνεχίστε», απαιτείται για την τελεσφόρηση της σπιρομέτρησης. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, να παρατηρήσουμε τον ασθενή περιστασιακά για να ελέγξουμε για δυσφορία και να παρατηρήσουμε την οθόνη του υπολογιστή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ώστε να διασφαλίσουμε τη μέγιστη προσπάθεια.

Εάν ο ασθενής αισθάνεται «ζαλισμένος», η δοκιμασία πρέπει να διακοπεί, καθώς μπορεί να ακολουθήσει συγκοπή λόγω παρατεταμένης διακοπής της φλεβικής επιστροφής. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε γηραιότερα άτομα και σε άτομα με περιορισμό της ροής του αέρα. Η εκτέλεση δοκιμασιών ζωτικής χωρητικότητας (VC), αντί για λήψη της FVC, μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή συγκοπής σε ορισμένα άτομα. Οι τεχνικές οδοντοστοιχίες, εφόσον είναι καλά τοποθετημένες δεν πρέπει να αφαιρούνται, καθώς διατηρούν τη στοματοφαρυγγική γεωμετρία και τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης είναι γενικά καλύτερα με αυτές στη θέση τους (141).

Συνιστάται η χρήση κλιπ μύτης ή χειροκίνητης απόφραξης των ρωθώνων και για λόγους ασφάλειας, οι προσπάθειες θα πρέπει να γίνονται κατά προτίμηση σε καθιστή θέση, χρησιμοποιώντας μια καρέκλα με χέρια και χωρίς τροχούς.

Η FVC και ο FEV₁ πρέπει να μετρηθούν από μια σειρά τουλάχιστον τριών καμπύλων εκπνοής που έχουν αποδεκτή έναρξη και είναι απαλλαγμένες από τεχνικά σφάλματα, όπως ο βήχας. Η μεγαλύτερη FVC και ο μεγαλύτερος FEV₁ (BTPS) πρέπει να καταγράφονται μετά την εξέταση των δεδομένων από όλες τις καμπύλες, ακόμη και αν δεν προέρχονται από την ίδια καμπύλη.

3.4 Άλλοι δείκτες.

FEV_t είναι ο μέγιστος όγκος που εκπνέεται από το χρόνο t δευτερόλεπτα (χρονισμένος από το χρόνο μηδέν που ορίζεται από τον EV) μιας αναγκαστικής εκπνοής από μια θέση πλήρους εισπνοής, εκφρασμένη σε λίτρα υπό συνθήκες BTPS.

Όταν το άτομο δεν εκπνέει εντελώς, ο όγκος που συσσωρεύεται για μικρότερο χρονικό διάστημα (π.χ. 6 δευτερόλεπτα) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατά προσέγγιση υποκατάστατο της FVC. Όταν χρησιμοποιούνται τέτοια υποκατάστατα, η ετικέτα έντασης θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τον μικρότερο χρόνο εκπνοής (π.χ. FEV₆ για εκπνοή 6 δευτερολέπτων). Ο FEV₆ θεωρείται ολοένα και πιο αξιόπιστο υποκατάστατο της FVC (142) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξομάλυνση του FEV₁ (π.χ. FEV₁/ FEV₆)

3.5 FEF_{25-75%}.

Η μέση αναγκαστική εκπνευστική ροή μεταξύ 25% και 75% του FVC (FEF_{25-75%}) είναι επίσης γνωστή ως η μέγιστη μέση εκπνευστική ροή. Αυτός ο δείκτης λαμβάνεται από την εκπνοή με το μεγαλύτερο άθροισμα FEV₁ και FVC. Το FEF_{25-75%} πρέπει να μετρηθεί με ακρίβεια τουλάχιστον $\pm 5\%$ της ανάγνωσης ή $\pm 0.200 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$ όποιο είναι μεγαλύτερο, σε εύρος έως $7 \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$. Πρέπει να σημειωθεί ότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εγκυρότητα της μέτρησης FVC και το επίπεδο της εκπνευστικής προσπάθειας. Πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την παράμετρο FEF_{25-75%} για τον έλεγχο των μικρών αεραγωγών (143,144).

3.6 PEF

Το PEF λαμβάνεται συνήθως από δεδομένα καμπύλης ροής-όγκου. Είναι η μέγιστη εκπνευστική ροή που επιτυγχάνεται από μια μέγιστη δυναμική εκπνοή, ξεκινώντας χωρίς δισταγμό από το σημείο της μέγιστης εισπνοής, εκφρασμένη σε $\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$. Όταν το PEF καταγράφεται χρησιμοποιώντας φορητό μετρητή PEF που χορηγείται στον ασθενή, συχνά εκφράζεται σε $\text{L} \cdot \text{Min}^{-1}$.

4. Δερματικές Δοκιμασίες δια νυγμού (ΔΔΝ) για έλεγχο αναπνευστικών αλλεργιών

4.1 Ορισμός

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (ΔΔΝ) [Skin prick test (SPT)] είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση αλλεργικής νόσου που προκαλείται από IgE σε ασθενείς με ρινοεπιπεφυκίτιδα, άσθμα, κνίδωση, αναφυλαξία, ατοπικό έκζεμα, τροφική, φαρμακευτική αλλεργία και αλλεργία σε νυγμό υμενοπτέρων. Παρέχει στοιχεία για ευαισθητοποίηση και μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση μιας ύποπτης αλλεργίας τύπου I. Είναι ελάχιστα επεμβατική, οικονομική, τα αποτελέσματα είναι άμεσα διαθέσιμα και όταν πραγματοποιούνται από εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας, αναπαραγώγιμα. Από την πρώτη δημοσίευση σχετικά με τις ΔΔΝ από τον Helmtraud Ebruster το 1959 (145), ο οποίος ερεύνησε εκτενώς αυτό το διαγνωστικό τεστ, χρησιμοποιήθηκε ως κύριο διαγνωστικό εργαλείο για τον εντοπισμό αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I.

4.2 Ένδειξη για ΔΔΝ

Οι ΔΔΝ ενδείκνυται εάν υπάρχει υποψία αλλεργίας τύπου I (άμεσου τύπου), με βάση το ιατρικό ιστορικό και τα κλινικά συμπτώματα. Οι ΔΔΝ μπορούν να προσδιορίσουν την ευαισθησία σε εισπνεόμενα, τροφικά, φαρμακευτικά, δηλητήρια υμενοπτέρων ή επαγγελματικά αλλεργιογόνα. Οι ΔΔΝ παρέχουν επομένως αντικειμενική επιβεβαίωση της ευαισθησίας, ενώ η συνάφεια μιας τέτοιας ευαισθησίας στα αλλεργιογόνα θα πρέπει πάντα να ερμηνεύεται προσεκτικά υπό το πρίσμα του κλινικού ιστορικού, ώστε να μπορούν να δοθούν οι κατάλληλες συμβουλές σχετικά με μέτρα αποφυγής και ανάλογα με την περίπτωση, να συνταγογραφηθούν τα σωστά αλλεργιογόνα για ειδική ανοσοθεραπεία (SIT). Τα αποτελέσματα των ΔΔΝ συσχετίζονται με αυτά της ρινικής πρόκλησης, τα οποία μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα για τον έλεγχο κλινικής ευαισθητοποίησης (146).

Μια άλλη ένδειξη των ΔΔΝ είναι ο έλεγχος για προδιάθεση ανάπτυξης ατοπικών νοσημάτων, οι οποίες μπορούν να γίνουν με περιορισμένο αριθμό αλλεργιογόνων, ή ο εντοπισμός όλων των ευαισθητοποιημένων ατόμων σε έναν δεδομένο πληθυσμό. Οι ΔΔΝ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν σε επιδημιολογικές μελέτες για τον προσδιορισμό των τάσεων στα ποσοστά ευαισθητοποίησης ή τις διαφορές ανά γεωγραφική περιφέρεια και για την τυποποίηση εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων.

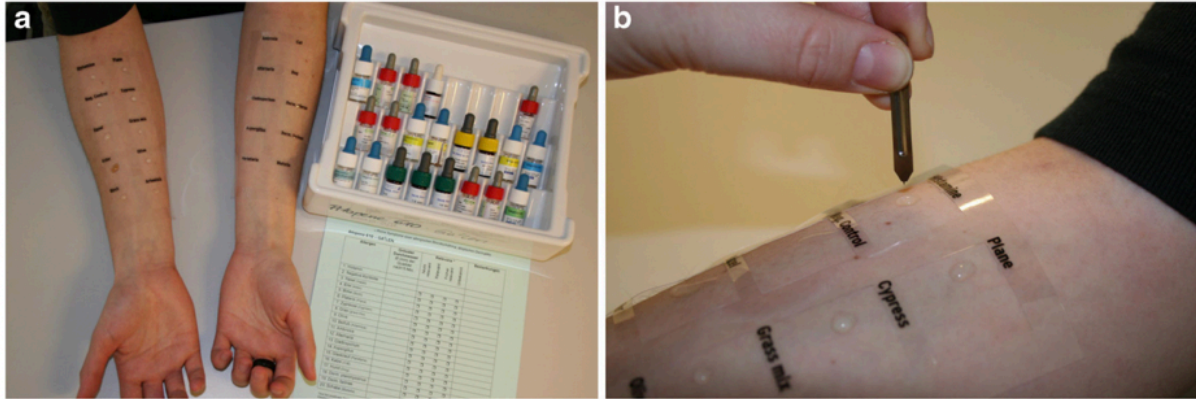
4.3 Γενική αρχή στις ΔΔΝ

Η ερμηνεία των ΔΔΝ χρησιμοποιεί την παρουσία και τον βαθμό δερματικής αντίδρασης ως υποκατάστατο δείκτη ευαισθητοποίησης εντός των οργάνων στόχων, δηλαδή, μάτια, μύτη, πνεύμονα, γαστρεντερικό και δέρμα. Όταν εισάγονται κατάλληλα αλλεργιογόνα στο δέρμα, η ειδική IgE που συνδέεται με τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς (FcεRI) στα μαστοκύτταρα προκαλεί την αποκοκκίωση αυτών και η ισταμίνη και οι άλλοι μεσολαβητές που απελευθερώνονται οδηγούν στην αντίδραση Lewis (147). Πολλά διαφορετικά αλλεργιογόνα μπορούν να ελεγχθούν ταυτόχρονα επειδή η προκύπτουσα αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο εντοπίζεται στην άμεση περιοχή των ΔΔΝ.

4.4 Διαδικασία ΔΔΝ

Οι ασθενείς εξετάζονται κλινικά και διακόπτουν τα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της διαδικασίας (Πίνακας 7). Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων σε τρόφιμα ή φάρμακα, μπορεί να προταθεί η τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα για να υπάρχει διαθέσιμη ενδοφλέβια γραμμή για άμεση πρόσβαση. Τιμή PEFR μικρότερη από 70% σε ασθενείς με άσθμα είναι σχετική αντένδειξη. Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συνιστάται η τιτλοποίηση δόσης, χρησιμοποιώντας πρώτα αραιωμένα εκχυλίσματα. Οι ΔΔΝ θα πρέπει ιδανικά να πραγματοποιούνται τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες μετά από συστηματική αλλεργική αντίδραση, ιδιαίτερα, για υπερευαισθησία σε υμενόπτερα, καθώς η αντιδραστικότητα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική για εβδομάδες μετά από μια τέτοια αντίδραση (148,149).

Η θέση κάθε αλλεργιογόνου μπορεί να επισημανθεί με ένα στυλό για τον σωστό προσδιορισμό των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας (Εικόνα 3α).



Εικόνα 3. Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού. *a)* Προετοιμασία του τεστ στο αντιβράχιο, *b)* Διενέργεια με λανσέτα

Τα τεστ θα πρέπει να εφαρμόζονται στην εσωτερική επιφάνεια του αντιβραχίου, σε απόσταση τουλάχιστον 2 - 3 cm από τον καρπό και τον αγκωνιαίο βόθρο (150).

Η απόσταση μεταξύ των αλλεργιογόνων (≥ 2 cm) είναι κρίσιμη για την αποφυγή ψευδώς θετικών αντιδράσεων λόγω άμεσης “επιμόλυνσης” ενός κοντινού αλλεργιογόνου ή δευτερογενούς από ένα νευρογενές αντανακλαστικό (151). Μια σταγόνα κάθε διαλύματος πρέπει να τοποθετείται στο δέρμα με την ίδια σειρά για κάθε εξεταζόμενο άτομο και να γίνεται αμέσως ο νυγμός.

Υπάρχει μια ποικιλία συσκευών για τη διενέργεια δερματικών δοκιμών σε όλο τον κόσμο, που αναπτύχθηκαν σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου των ΔΔΝ. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται γενικά έχουν σχεδιαστεί με αιχμηρή καρφίδα (0,9 ή 1 mm) και ένα τμήμα για να αποτρέπεται η υπερβολική διείσδυση στο χόριο. Τα πιο δημοφιλή όργανα είναι ο τυποποιημένος σκαριφιστήρας Morrow Brown, η «Greer Pick® (DKL)», η Stallerpoint® και η Phazet® (152). Μία μεταλλική καρφίδα (λανσέτα) παρουσιάζει εξαιρετική αναπαραγωγικότητα με λίγα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και επομένως είναι το προτιμώμενο όργανο δοκιμής για ΔΔΝ (153–155). Πιέζεται σε γωνία 45-60° μέσω της σταγόνας εκχυλίσματος αλλεργιογόνου και συγκρατείται στο δέρμα για τουλάχιστον 1 δευτερόλεπτο (Εικόνα 3β), με ίση πίεση που εφαρμόζεται για κάθε δοκιμή. Το επιθηλιακό

στρώμα του δέρματος πρέπει να διεισδύσει χωρίς να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Για κάθε αλλεργιογόνο θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα νέος σκαριφιστήρας, καθώς το σκούπισμα ενός προηγούμενου χρησιμοποιημένου μεταξύ των τεστ θα μπορούσε να οδηγήσει σε διασταυρούμενη “επιμόλυνση” από το προηγούμενο αλλεργιογόνο που δοκιμάστηκε (156). Το σκούπισμα των σκαριφιστήρων θα μπορούσε να αποτελέσει έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου για τον επαγγελματία υγείας που εκτελεί το τεστ. Η περίσσεια διαλύματος από σταγόνες στο δέρμα μπορεί να σκουπιστεί χρησιμοποιώντας καθαρό χαρτομάντηλο. Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη “επιμόλυνση” μεταξύ σταγόνων διαφορετικών εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων, δηλαδή ότι οι σταγόνες δεν τρέχουν μαζί. Ένας χρονοδιακόπτης, με ειδοποίηση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται έτσι ώστε όλα τα τεστ, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της ισταμίνης και του αρνητικού ελέγχου, να διαβάζονται 15-20 λεπτά μετά την εφαρμογή. Ένας τέτοιος χρόνος για τα αποτελέσματα των ΔΔΝ συνιστάται ακόμη και αν ο έλεγχος ισταμίνης μπορεί να κορυφωθεί νωρίτερα (8-10 λεπτά) (157).

4.5 Αξιολόγηση των ΔΔΝ

Θα πρέπει πρώτα να μετρηθούν ο θετικός και ο αρνητικός μάρτυρας. Ο αρνητικός έλεγχος αποκλείει την παρουσία δερμογραφισμού που, όταν υπάρχει, καθιστά δύσκολη την ερμηνεία των τεστ. Ο έλεγχος ισταμίνης θα πρέπει να είναι θετικός για την αξιοπιστία της δοκιμασίας ότι διενεργείται ορθά και να αποκλείονται αρνητικά αποτελέσματα ΔΔΝ λόγω πιθανών λήψεων φαρμάκων που λαμβάνονται από το εξεταζόμενο άτομο και επηρεάζουν την αντιδραστικότητα του δέρματος (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Οδηγίες για διενέργεια ΔΔΝ

Οδηγίες προ διαδικασίας ΔΔΝ
Διακοπή Η1-αντιισταμινικών τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από τη διενέργεια δερματικών εξετάσεων
Διακοπή Η2-αντιισταμινικών για 24 ώρες πριν τις δερματικές εξετάσεις
Διακοπή αντικαταθλιπτικών με Η1-αντιισταμινική δράση 1 εβδομάδα πριν από τις ΔΔΝ (ρωτήστε τον θεράποντα εάν είναι δυνατόν).
Δεν είναι απαραίτητη η διακοπή των ανταγωνιστών λευκοτριενίων
Εάν είναι δυνατόν, αποφύγετε τη χρήση τοπικών στεροειδών υψηλής ισχύος, ιδανικά τρεις εβδομάδες πριν από τις ΔΔΝ, σε περιοχές του σώματος όπου πρόκειται να εφαρμοστούν οι ΔΔΝ

Μετριέται η μεγαλύτερη διάμετρος κάθε συγκεκριμένου τεστ: θετική είναι η διάμετρος πομφού ≥ 3 mm (158). Ο αρνητικός έλεγχος δεν χρησιμοποιείται πλέον για την αφαίρεση του μεγέθους του από τα θετικά τεστ. Η αναφορά στην παρουσία ψευδοπόδων δεν αυξάνει την ευαισθησία για τον προσδιορισμό του βαθμού ευαισθητοποίησης.

Δεδομένου ότι η αντιδραστικότητα ισταμίνης στο δέρμα ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, ανεξάρτητα από τη δραστικότητα του δέρματος σε αλλεργιογόνα (150), τα αποτελέσματα του δερματικού τεστ σε αλλεργιογόνα δεν πρέπει να σχετίζονται με το μέγεθος της αντίδρασης ισταμίνης (159). Το μέγεθος του πομφού δεν οφείλεται μόνο στην ισταμίνη καθώς ορισμένα άτομα με θετική αντίδραση ΔΔΝ δεν δείχνουν σημαντική απελευθέρωση ισταμίνης σε αυτά τα αλλεργιογόνα όπως εκτιμήθηκε με την τεχνική της μικροδιύλισης (160). Η αναπαραγωγικότητα είναι μεγαλύτερη όταν μετριέται μόνο η διάμετρος του πομφού και όχι το σχετικό ερύθημα (161). Προκειμένου να επιτευχθεί μόνιμη καταγραφή, το μέγεθος του πομφού μπορεί να σκιαγραφηθεί με ένα στυλό, να αποτυπωθεί σε ταινία σελοφάν και να μεταγραφεί σε χαρτί ή/και να αποθηκευτεί ηλεκτρονικά.

4.6. Εκχυλίσματα αλλεργιογόνων

Τα εκχυλίσματα θα πρέπει ιδανικά να τυποποιηθούν με βάση το περιεχόμενο των μείζονων και ελάσσονων αλλεργιογόνων, καθώς δεν είναι όλοι οι ασθενείς αλλεργικοί σε κάθε αντιγόνο εντός ενός μεμονωμένου εκχυλίσματος. Θα πρέπει να έχουν συνοχή κατά παρτίδες και τα αποτελέσματα των ΔΔΝ θα πρέπει να είναι συγκρίσιμα όταν χρησιμοποιούνται τα ίδια

εκχυλίσματα από διαφορετικούς κατασκευαστές. Δεδομένου ότι τα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων είναι βιολογικά μίγματα που περιέχουν μια ποικιλία διαφορετικών πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών και πολυσακχαριτών, αυτό είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

Στην πραγματικότητα, τα αποτελέσματα ΔΔΝ που λαμβάνονται με το ίδιο αλλεργιογόνο με εκχυλίσματα από διαφορετικούς κατασκευαστές ποικίλλουν (162–167). Έτσι, όταν συγκρίνονται τα αποτελέσματα ΔΔΝ, το χρησιμοποιούμενο εκχύλισμα αλλεργιογόνου θα πρέπει να προέρχεται από τον ίδιο κατασκευαστή. Ομοίως, η αποτελεσματική ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων απαιτεί συγκεκριμένες ποσότητες αλλεργιογόνων συστατικών στα εκχυλίσματα που χρησιμοποιούνται για ανοσοθεραπεία. Το γεγονός ότι η ακριβής τυποποίηση των εκχυλισμάτων έχει μεγάλη σημασία για την ποιότητά τους, οδήγησε τους κατασκευαστές να εφαρμόσουν εκτεταμένα πρωτόκολλα τυποποίησης. Κάθε εταιρεία χρησιμοποιεί το δικό της εσωτερικό υλικό αναφοράς και μοναδικές μονάδες για να εκφράσει τη δυναμικότητα αυτών. Μια τέτοια μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών κατασκευαστών οδηγεί σε αδυναμία σύγκρισης διαφορετικών προϊόντων και αποτελεσμάτων δοκιμασιών.

Ωστόσο, δεδομένου ότι τα περισσότερα σημαντικά αλλεργιογόνα των σχετικών αλλεργιογόνων έχουν εντοπιστεί τις τελευταίες δεκαετίες, η έννοια που εισάγεται είναι η ποσοτικοποίηση των κυριότερων αλλεργιογόνων σε καθένα από τα μεμονωμένα εκχυλίσματα. Αυτή η ποσοτικοποίηση θα επιτρέψει τη σύγκριση μεταξύ προϊόντων από διαφορετικούς κατασκευαστές. Το 2001, ένα έργο χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ, το έργο CREATE, εισήχθη για να ενθαρρύνει την τυποποίηση των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων με βάση την περιεκτικότητά τους σε μείζονα αλλεργιογόνα. Το έργο αξιολόγησε τη χρήση ανασυνδυασμένων αλλεργιογόνων ως υλικά αναφοράς για σημαντικές μετρήσεις αλλεργιογόνων (168).

Μια άλλη προσπάθεια τυποποίησης εκχυλισμάτων, αφορούσε την ανάπτυξη ανασυνδυασμένων εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων. Παρόλο που ορισμένα από αυτά τα ανασυνδυασμένα αλλεργιογόνα δείχνουν συγκρισιμότητα με εκχυλίσματα αλλεργιογόνων που προέρχονται από το υλικό προέλευσης (169–171), καλύπτουν μόνο έναν περιορισμένο αριθμό αλλεργιογόνων και είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Τα εκχυλίσματα δεν πρέπει να

περιέχουν συντηρητικά που μπορούν να προκαλέσουν ψευδώς θετικές αντιδράσεις, λ.χ. μερθειολικό νάτριο. Ούτε πρέπει να αναμειγνύονται με άλλα αλλεργιογόνα, π.χ. ακάρεα οικιακής σκόνης με εκχύλισμα από επιθήλιο σκύλου.

Η Πανευρωπαϊκή επιτροπή για αλλεργιογόνα του αναπνευστικού, με βάση τη μελέτη GA²LEN, συστήνει τη χρήση σε όλη την Ευρώπη ενός τυπικού πάνελ ΔΔΝ για εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (172). Αυτό το πάνελ περιλαμβάνει τα ακόλουθα 18 αλλεργιογόνα: φουντουκιά (*Corylus avellana*), σκλήθρα (*Alnus incana*), σημύδα (*Betula alba*), πλάτανος (*Platanus vulgaris*), κυπαρίσσι (*Cupressus sempervirens*), μείγμα χόρτου (*Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, πολυετές *Lolium perenne*, Timothy/*Phleum pratense*, *Festuca pratensis*, *Helictotrichon pratense*), γκαζόν (*Cynodon dactylon*), Ελιά (*Olea europaea*), αρτεμισία (*Artemisia vulgaris*), περδικάκι (*Parietaria officinalis*), *Alternaria alternata* (*tenuis*), *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, επιθήλιο γάτας, επιθήλιο σκύλου, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* και κατσαρίδα (*Blatella germanica*).

4.7 Ερμηνεία αποτελεσμάτων ΔΔΝ

Τα αποτελέσματα των ΔΔΝ πρέπει να ερμηνεύονται κατάλληλα με βάση τα κλινικά συμπτώματα, το ιατρικό ιστορικό και, όπου είναι απαραίτητο, άλλων δοκιμασιών (συγκεκριμένες μετρήσεις αντισωμάτων IgE), προκειμένου να εκτιμηθεί πιθανή αλλεργία σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο. Η πιθανότητα μιας δεδομένης ευαισθητοποίησης να είναι κλινικά σημαντική εξαρτάται από τον τύπο του αλλεργιογόνου και τη χώρα όπου ζει ο ασθενής (173). Η κλινική συνάφεια τυχόν ανιχνεύσιμης ευαισθητοποίησης θα πρέπει να καθοριστεί από έναν αλλεργιολόγο μετά τη λήψη πλήρους ιστορικού και τη φυσική εξέταση.

Όταν τα αποτελέσματα των ΔΔΝ και το ιστορικό είναι ασαφή, τα τεστ πρόκλησης μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της κλινικής συνάφειας της ευαισθητοποίησης των ΔΔΝ, λ.χ. πριν από την έναρξη SIT. Η δοκιμασία SPT είναι εξαιρετικά ειδική και ευαίσθητη μέθοδος, 70-95% και 80-97%, αντίστοιχα, για τη διάγνωση αναπνευστικών αλλεργιών (171). Η θετική προγνωστική αξία για τη διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας με βάση μόνο το κλινικό ιστορικό

είναι 77% για επίμονη ολοετή αλλεργία και 82-85% για διαλείπουσα εποχική (174). Αυτό αυξάνεται στο 97-99% εάν χρησιμοποιηθούν οι ΔΔΝ (174). Η αρνητική προγνωστική αξία μιας αρνητικής ΔΔΝ και η in vitro ανίχνευση IgE για αλλεργιογόνο γάτας είναι πανομοιότυπες στο 72-75% για την αλλεργία στη γάτα (175). Ο αρνητικός έλεγχος με ΔΔΝ για το *Dermatophagoides pteronyssinus* έχει αρνητική προγνωστική αξία σε ηλικιωμένους ενήλικες 90%-95%. Ωστόσο, η θετική προγνωστική αξία κυμαίνεται από 29% έως 43% σε γηραιότερα άτομα και 77% έως 100% για νεότερα άτομα (176).

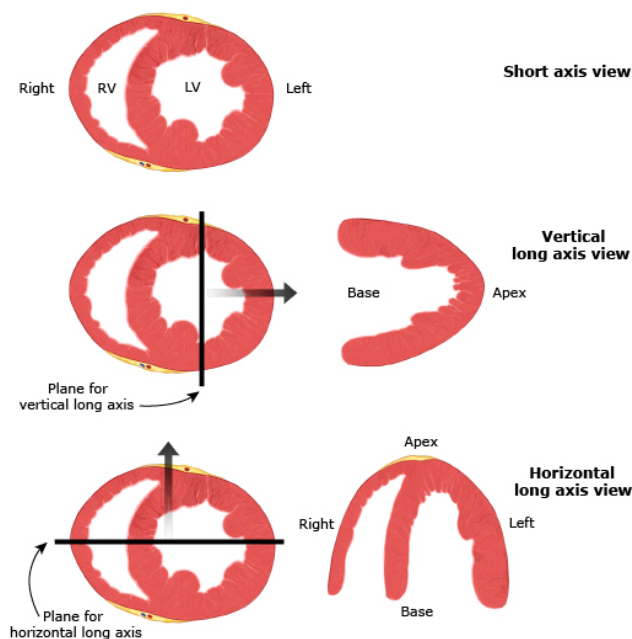
Ευαισθητοποιήσεις σε αεροαλλεργιογόνα, όπως μετρήθηκαν με ΔΔΝ, μπορεί να προηγούνται της συμπτωματικής αλλεργίας. Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι το 30-60% αυτών των ατόμων γίνονται αλλεργικοί ανάλογα με τον τύπο του αλλεργιογόνου που δοκιμάστηκε και τον χρόνο παρακολούθησης (177,178). Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνο που δεν είναι πλέον κλινικά σημαντικό.

5. Υπερηχοκαρδιογράφημα

5.1.Εισαγωγή

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (ΤΤΕ) είναι μια ευρέως διαθέσιμη, αναπαραγώγιμη, μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης για ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της καρδιακής ανατομίας και λειτουργίας. Η ικανότητά του να επιτρέπει ολοκληρωμένη αξιολόγηση της καρδιακής δομής και λειτουργίας σε συνδυασμό με την ασφάλεια, την ευρεία διαθεσιμότητα και την ευκολία εφαρμογής του, το καθιστούν απαραίτητο για τη διαχείριση των περισσότερων ασθενών με ύποπτη ή γνωστή καρδιακή νόσο. Η δισδιάστατη (2D) υπερηχοκαρδιογραφία παρέχει απεικόνιση καρδιακών δομών σε πολλούς άξονες (Εικόνα 4). Η ολοκληρωμένη υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση τυπικά περιλαμβάνει την ενσωμάτωση της απεικόνισης της καρδιάς από πολλαπλά «παράθυρα παρακολούθησης» προκειμένου να απεικονιστούν πλήρως οι καρδιακές δομές. Η απεικόνιση Doppler χρησιμοποιείται στην ΤΤΕ για τη λήψη πληροφοριών σχετικά με την καρδιακή αιμοδυναμική και τη βαλβιδική λειτουργία. Η ΤΤΕ χρησιμοποιείται συχνά ως μέθοδος καρδιακής απεικόνισης πρώτης γραμμής λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς του, της μη επεμβατικής του ικανότητας και της έλλειψης έκθεσης σε ακτινοβολία. Επομένως, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας, όταν εκτελείται για κατάλληλες κλινικές ενδείξεις, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μειωμένες πιθανότητες ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας (179).

Εικόνα 4. Άξονες απεικόνισης υπερηχοκαρδιογραφήματος (179).



5.2 Συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (LV)

Η συστολική λειτουργία της LV, που παραδοσιακά εκτιμάται με τη χρήση του κλάσματος εξώθησης LV (LVEF), είναι μια βασική πληροφορία που αναζητείται από την υπερηχοκαρδιογραφία. Το LVEF είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση όλων των ασθενών με καρδιακή δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από το εάν αυτή η δυσλειτουργία οφείλεται σε πρωτοπαθή καρδιακή νόσο ή είναι δευτερογενής λόγω συστηματικής νόσου.

Μερικές από τις αποφάσεις που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη συστολική λειτουργία της LV και επομένως από το LVEF είναι η ομοιοστασία του ισοζυγίου υγρών και η ινóτροπη υποστήριξη, οι αποφάσεις σχετικά με τις θεραπείες επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (181), η επιλογή χρονικού διαστήματος και το είδος επέμβασης στις βαλβίδες (182) και τέλος η ανάγκη για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) ή/και εμφυτεύσιμου καρδιακού απινιδωτή (ICD) (183). Επιπρόσθετα, η αναγνώριση της διαταραχής της συστολικής λειτουργίας της LV σε ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια, αιμοδυναμική διαταραχή, εγκεφαλικό κ.λπ., βοηθά στη διαλογή τους για την καλύτερη αντιμετώπισή τους.

Ενώ υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για την εκτίμηση του LVEF με υπερηχοκαρδιογράφημα, η χρήση της τροποποιημένης μεθόδου των δίσκων σε δύο προβολές κατά Simpson, είναι η πλέον ενδεδειγμένη (184,185). Όταν είναι διαθέσιμη, η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία παρέχετε μια πιο ακριβή εκτίμηση του LVEF και των όγκων της LV (186).

Δύο σημαντικά σημεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία του LVEF. Πρώτον, η υπερηχοκαρδιογραφία έχει κάποιο βαθμό εγγενούς μεταβλητότητας μέτρησης. Αν και στους περισσότερους ασθενείς, αυτή η μεταβλητότητα της μέτρησης έχει μικρή πρακτική σημασία, καθίσταται σημαντική όταν η τιμή του LVEF βρίσκεται κοντά στο κατώφλι για τον καθορισμό της ανάγκης για συγκεκριμένη καρδιολογική παρέμβαση [π.χ. LVEF \approx 50% σε ασθενείς με στένωση αορτής (AS) ή ανεπάρκεια αορτής (AR), \approx 60% σε ασθενείς με ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR), \approx 35% σε ασθενείς που πιθανώς χρειάζονται CRT]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται το LVEF με άλλα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και τη συνολική κλινική εικόνα. Η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, όπως προαναφέρθηκε, παρέχει ακριβέστερες και αναπαραγώγιμες μετρήσεις, (186,187) αλλά εάν η αβεβαιότητα εξακολουθεί να υφίσταται, μπορεί να διενεργηθεί μαγνητική τομογραφία καρδιάς για την επιβεβαίωση του EF και των όγκων της LV.

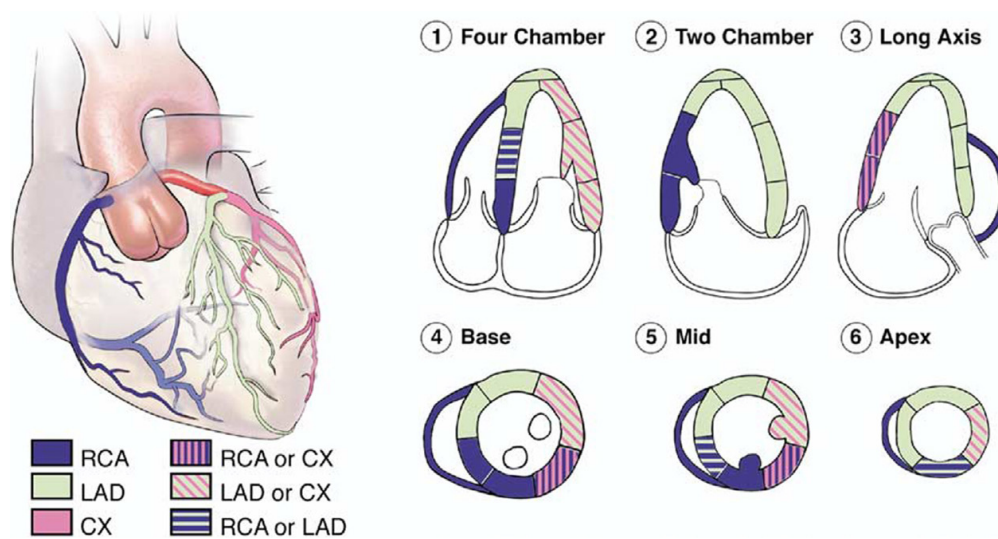
Δεύτερον, καθώς το LVEF είναι ο πλέον καθιερωμένος δείκτης της συστολικής λειτουργίας της LV, δεν είναι αρκετά ευαίσθητος για να ανιχνεύσει ανεπαίσθητες διαταραχές της συσταλτικής λειτουργίας της LV κατά τα πρώτα στάδια των νοσημάτων.

5.3 Τμηματική έναντι διάχυτης δυσλειτουργίας LV

Σε ασθενείς με μειωμένο το LVEF, η διάκριση μεταξύ διάχυτης και τμηματικής συστολικής δυσλειτουργίας της LV έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Η διάχυτη υποκινησία της LV χωρίς καμία σημαντική τμηματική διακύμανση υποδηλώνει γενικά μη ισχαιμική αιτιολογία, ενώ οι τμηματικές διαταραχές θεωρούνται ενδεικτικές υποκείμενης στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, οι εξαιρέσεις δεν είναι ασυνήθιστες, καθώς οι ασθενείς με σοβαρή ισχαιμική συστολική δυσλειτουργία της LV μπορεί να εμφανίσουν διάχυτη υποκινησία, ενώ οι τμηματικές διαταραχές είναι γνωστό ότι συμβαίνουν ακόμη και επί απουσίας στεφανιαίας νόσου. Σε

ασθενείς με τμηματική συστολική δυσλειτουργία της LV, η θέση των ανωμαλιών της κίνησης του τοιχώματος παρέχει χρήσιμη ένδειξη για την υπαίτια αρτηρία (Εικόνα 5), η οποία έχει προγνωστικές και θεραπευτικές επιπτώσεις. Επιπλέον, οι υπερηχοκαρδιογράφοι συχνά σχολιάζουν το τμηματικό πάχος του μυοκαρδίου. Μια περιοχή με λέπτυνση του τοιχώματος, είναι πιθανό να έχει ουλές και είναι απίθανο να ανακάμψει ανεξάρτητα από τη θεραπεία (180).

Εικόνα 5. Στεφανιαίες αρτηρίες (180).



LAD: αριστερά πρόσθια κατιούσα, LCx: αριστερή περισπωμένη, RCA: δεξιά στεφανιαία αρτηρία

5.4 Διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων

Οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων αναφέρονται σε εκθέσεις υπερηχοκαρδιογραφίας. Στην περίπτωση των κοιλιών, οι τελοδιαστολικές μετρήσεις παρέχουν μια εκτίμηση της διάτασης της κοιλίας, ενώ οι τελοσυστολικές μετρήσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν επικουρικά για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας. Αντίθετα, το μέγεθος του κόλπου μετριέται γενικά στο τέλος της κοιλιακής συστολής μόνο, επειδή αυτός είναι ο χρόνος στον καρδιακό κύκλο που οι κόλποι βρίσκονται στο μεγαλύτερο μέγεθός τους. Για ακριβή ερμηνεία, όλες οι μετρήσεις μεγέθους κοιλοτήτων θα πρέπει κατά προτίμηση να αναπροσαρμόζονται στο εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος και να συγκρίνονται με τα

προκαθορισμένα φυσιολογικά όρια ηλικίας, φύλου και φυλής (188). Οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων παρέχουν χρήσιμα υποστηρικτικά στοιχεία για τη σοβαρότητα άλλων καρδιακών βλαβών. Έτσι, σημαντική διάταση της LV σε έναν ασθενή με ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας υποδηλώνει ότι η βλάβη της βαλβίδας είναι σοβαρή, εκτός εάν υπάρχει κάποια άλλη αιτία. Ομοίως, η διάταση του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας σε έναν ασθενή με φαινομενικά φυσιολογικές δομές της αριστερής καρδιάς αυξάνει την πιθανότητα σημαντικής αιμοδυναμικά μεσοκολπικής επικοινωνίας.

5.5 Αιμοδυναμικές παράμετροι

Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PASP) είναι μια από τις πιο δημοφιλείς αιμοδυναμικές παραμέτρους που υπολογίζεται μέσω της υπερηχοκαρδιογραφίας. Είναι ίση με τη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP) επί μη αξιόλογης στένωσης στην πνευμονική βαλβίδα ή τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Η RVSP υπολογίζεται μέσω της εξίσωσης Bernoulli από τη μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας (TR) από το συνεχές Doppler και την πίεση στο δεξιό κόλπο. Με τον τρόπο αυτό, η εκτιμώμενη PASP έχει αποδειχθεί χρήσιμος δείκτης της ενδοκαρδιακής αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών. Σε ασθενείς με βλάβες δεξιάς καρδιάς, η PASP βοηθά στη διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ σε περιπτώσεις αριστερών καρδιακών βλαβών όπως η συστολική δυσλειτουργία της LV, παθήσεις αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, μυοκαρδιοπάθειες κ.λπ., η PASP χρησιμεύει ως μέτρο της συνολικής αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που προκαλείται από αυτές τις βλάβες και ως εκ τούτου έχει προγνωστικές και θεραπευτικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα, μία αυξημένη PASP, είτε σε ηρεμία είτε κατά τη διάρκεια της άσκησης, αποτελεί από μόνη της ένδειξη για παρέμβαση στη μιτροειδή βαλβίδα σε ασθενή με σημαντική στένωση μιτροειδούς ή ανεπάρκεια μιτροειδούς (182). Η αναγνώριση αυτής της οντότητας είναι κλινικά σημαντική καθώς η μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών δεν είναι απαραίτητα καλοήθης (189,190). Αυτοί οι ασθενείς θα χρειαστούν πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση και θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό.

Η εκτίμηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο (RA) πραγματοποιείται με αξιολόγηση του μεγέθους και της εισπνευστικής διακύμανσης της κάτω κοίλης φλέβας (IVC) (191). Επιπλέον, η διατεταμένη IVC είναι επίσης χρήσιμη στη διάγνωση ορισμένων καρδιακών διαταραχών, όπως η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM) ή η συμπιεστική περικαρδίτιδα. Ωστόσο, το μέγεθος της IVC και η αναπνευστική διακύμανση της διαμέτρου δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει επίσης την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της LV και την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της LV. Η Αμερικανική Εταιρεία υπερηχοκαρδιογραφίας έχει συστήσει έναν απλοποιημένο αλγόριθμο για το σκοπό αυτό. Από κλινική άποψη ωστόσο, ο περιορισμός της ροής στη μιτροειδή που υποδηλώνει προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία της LV είναι η πιο χρήσιμη. Επιπλέον, όταν παρατηρείται σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της LV είναι ένας κακός προγνωστικός δείκτης και απαιτεί πιο επιθετική παρέμβαση και περαιτέρω βελτιστοποίηση των θεραπειών καρδιακής ανεπάρκειας. Όταν παρατηρείται σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία της LV, έχει σημαντική διαγνωστική αξία καθώς συμβάλει στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο EF.

6. Άσθμα και καρδιολογικές παθήσεις

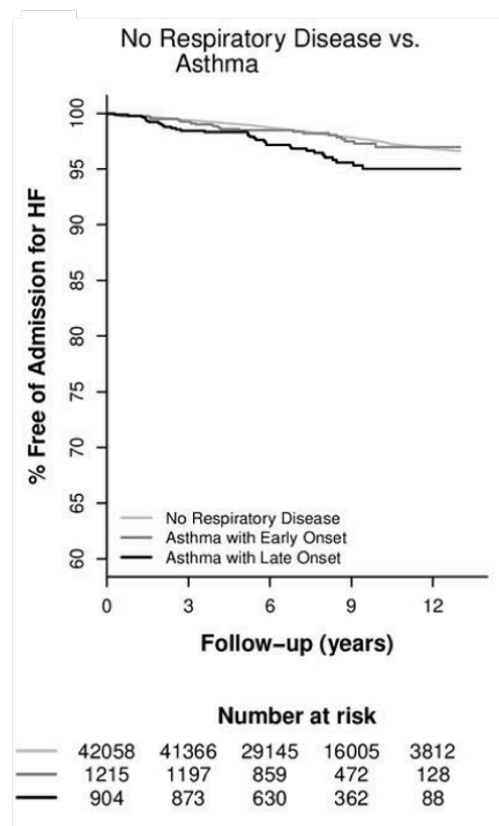
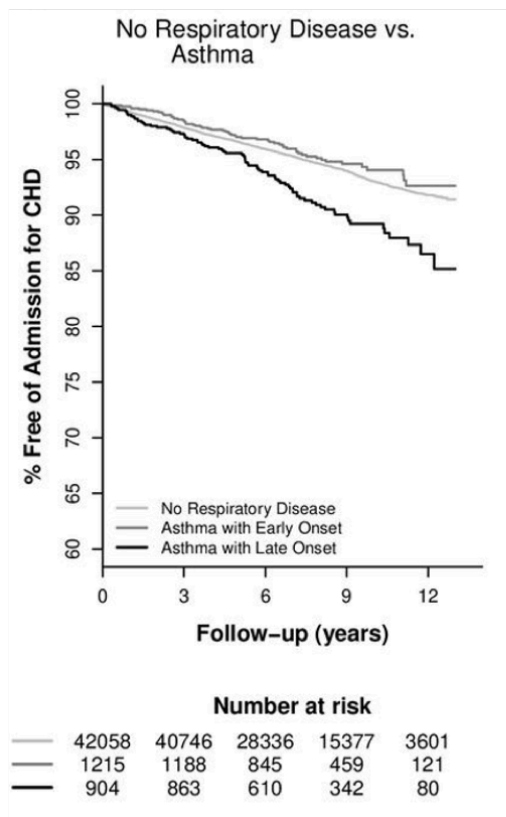
Φλεγμονώδη νοσήματα του αναπνευστικού όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελούν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής συννοσηρότητας (192,193). Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις υποδηλώνουν ότι υπάρχει περίπου διπλάσιος κίνδυνος διάγνωσης στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα με άσθμα και ακόμη υψηλότερη στη ΧΑΠ (194–196).

Σε ασθενείς με άσθμα, οι παρατηρούμενες συσχετίσεις με καρδιαγγειακή νόσο είναι ελάχιστα κατανοητές, αντικρουόμενες (197–199), και πρόσφατα έχει προταθεί ότι ο κίνδυνος μπορεί να εξαρτάται από την ηλικία έναρξης του άσθματος (200–202). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αλλεργία σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (203). Δεδομένου ότι η αλλεργία σχετίζεται με το άσθμα (204), αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει τις παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ του άσθματος και του κινδύνου καρδιαγγειακής συννοσηρότητας. Σε πρόσφατη μελέτη στην Κοπεγχάγη με 91 692 συμμετέχοντες (205) το μη αλλεργικό άσθμα δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, HR (hazard ratio)=1,1 (95% CI 0,7 έως 1,6, $p=0,73$), εν αντιθέσει με το αλλεργικό άσθμα το οποίο είχε σημαντική συσχέτιση με το HR να είναι 1,4 (95% CI 1,1 έως 1,6, $p=0,002$) για στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με άτομα χωρίς αναπνευστική νόσο.

Ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στεφανιαίας νόσου, επηρεάζεται από την ηλικία έναρξης του άσθματος σε σχέση με άτομα χωρίς αναπνευστική νόσο (205) (Γράφημα 1).

Άσθμα με ή χωρίς αλλεργία και αλληλεπικαλυπτόμενο άσθμα με ΧΑΠ (ACO) με ή χωρίς αλλεργία σχετίζονται σημαντικά με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Στο άσθμα, ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου εξαρτιόταν από την ύπαρξη ή όχι αλλεργίας (205).

Γράφημα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier συγκρίνοντας τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στεφανιαίας νόσου σε φαινότυπους άσθματος (πρώιμης και όψιμης έναρξης) εν συγκρίσει με πληθυσμό χωρίς αναπνευστικό νόσημα (205).



7. Τελικά προϊόντα προοδευτικής γλυκοζυλίωσης (AGEs)

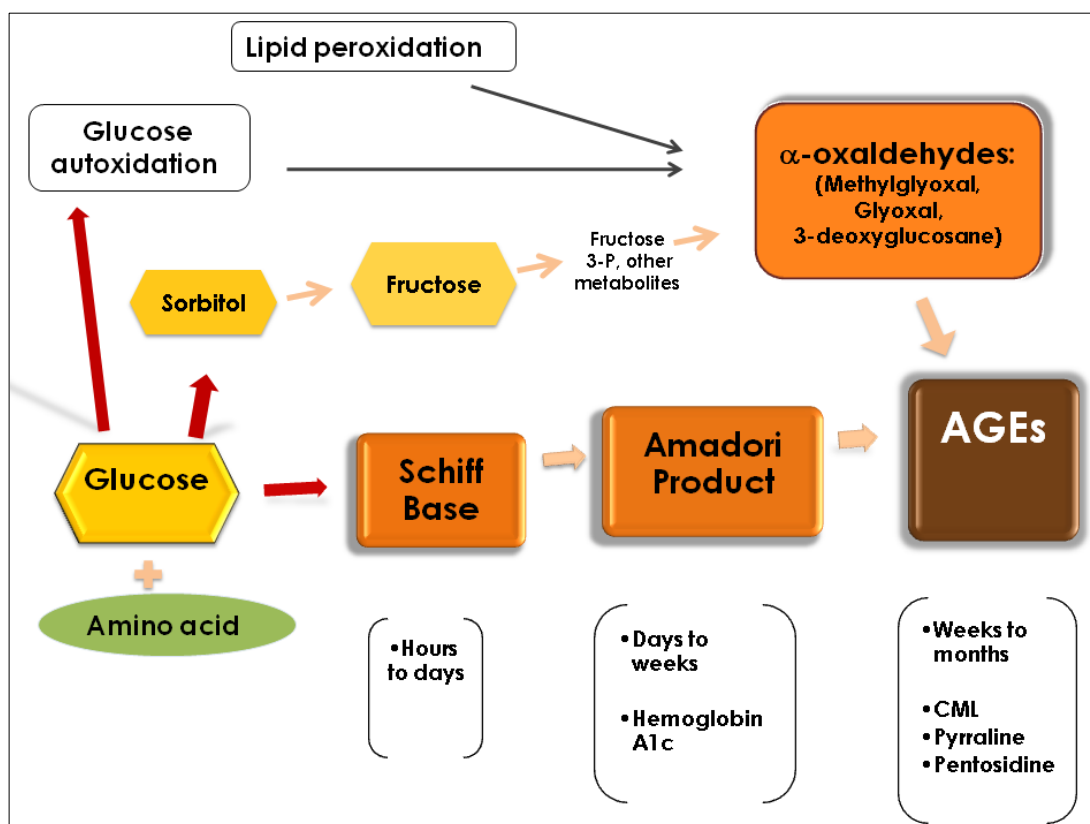
7.1. AGEs

Τα τελικά προϊόντα προοδευτικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) είναι μόρια υψηλής δραστηριότητας, τα οποία προκύπτουν από τη μη ενζυμική αντίδραση της γλυκόζης με βιομόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια ή τα νουκλεϊκά οξέα (γλυκοζυλίωση). Πιο συγκεκριμένα, η καρβοξυλική ομάδα της γλυκόζης συνδέεται μη ενζυματικά με τις αμινομάδες των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων προκαλώντας μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία τους. Η διεργασία αυτή εξελισσόμενη, δίνει γένεση σε όλο και πιο σταθερά, αλλά μη αναστρέψιμα προϊόντα, καταλήγοντας στα AGEs. Ενδιάμεσα στάδιο στη δημιουργία των AGEs είναι ο σχηματισμός ενδιάμεσων, μη σταθερών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, όπως η βάση Schiff και τα σωματίδια Amadori (Εικόνα 6) (206).

Τα AGEs, πέραν των διεργασιών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, παράγονται μέσω μηχανισμών που ενεργοποιούνται στα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα μέσω της δράσης του ενζύμου της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO). Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων σε περιβάλλον φλεγμονής προκαλεί την επαγωγή της δράσης της MPO, η οποία συμμετέχει στην παραγωγή υποχλωρικού οξέος από υπεροξειδιο του υδρογόνου και χλώριο. Το προϊόν της αντίδρασης αυτής σχετίζεται με την παραγωγή ενεργών αλδεϋδών από ελεύθερα αμινοξέα (οξειδωση αμινοξέων) καθώς και AGEs από πρωτεϊνικά μόρια, επί παρουσίας ελεύθερων αμινοξέων (207). Η σύνθεση των AGEs από τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα ενισχύει την άποψη για στενή σχέση μεταξύ των διαδικασιών της φλεγμονής, των AGEs και πιθανόν των επιπλοκών του ΣΔ.

Η ενδογενής σύνθεση των AGEs αυξάνεται σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως η γήρανση αλλά και σε διάφορες παθολογικές όπως η υπεργλυκαιμία (ΣΔ), η νόσος Alzheimer ή η νεφρική δυσλειτουργία (208). Πλην της ενδογενούς σύνθεσης, τα AGEs μπορεί να ληφθούν και εξωγενώς, μέσω του καπνού των τσιγάρων και διαφόρων τροφών (ιδίως

πλούσιων σε λιπαρά, το κρέας και τα υποκατάστατα αυτού, τα τηγανητά κ.ά.) (209,210). Τα AGEs που λαμβάνονται μέσω τροφής διαθέτουν τις ίδιες προ-οξειδωτικές και προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες με τα ενδογενώς συντιθέμενα AGEs (211), για το λόγο αυτό θεωρείται πως συσχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων σε κατά τα άλλα υγιή άτομα (212). Επίσης, έχει βρεθεί πως η υπέρμετρη διατροφική χρήση θερμικά επεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να επιφέρει στον οργανισμό διαβητογόνα και νεφροτοξικά αποτελέσματα, ήπια φλεγμονώδη αντίδραση και επαγωγή της αθηροσκλήρυνσης (213).



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση της παραγωγής των τελικών προϊόντων προοδευτικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) έπειτα από τη μη ενζυματική σύνδεση της γλυκόζης με υποστρώματα (πρωτεΐνες, λιπίδια, νουκλεοτίδια). Απεικονίζονται τα ενδιάμεσα στάδια παραγωγής των AGEs - βάση Schiff, σωμάτια Amadori. Σε παρένθεση αναγράφεται το χρονικό διάστημα που απαιτείται για κάθε στάδιο και οι συντελεστές κάθε σταδίου (206).

Το καλύτερο μελετημένο AGE είναι η N^ε-(καρβοξυμεθυλ)-λυσίνη (CML) και θεωρείται ως κυρίαρχη μορφή των AGEs που συσσωρεύεται in vivo. Έχει συσχετισθεί ισχυρά με διαδικασίες γήρανσης, φλεγμονής, οξειδωτικού stress, καθώς και νησς όπως ο ΣΔ, η αθηρωμάτωση και η νόσος

Alzheimer. Φαίνεται πως αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής της παραγωγής του NO και την ενεργοποίηση του NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (214–218).

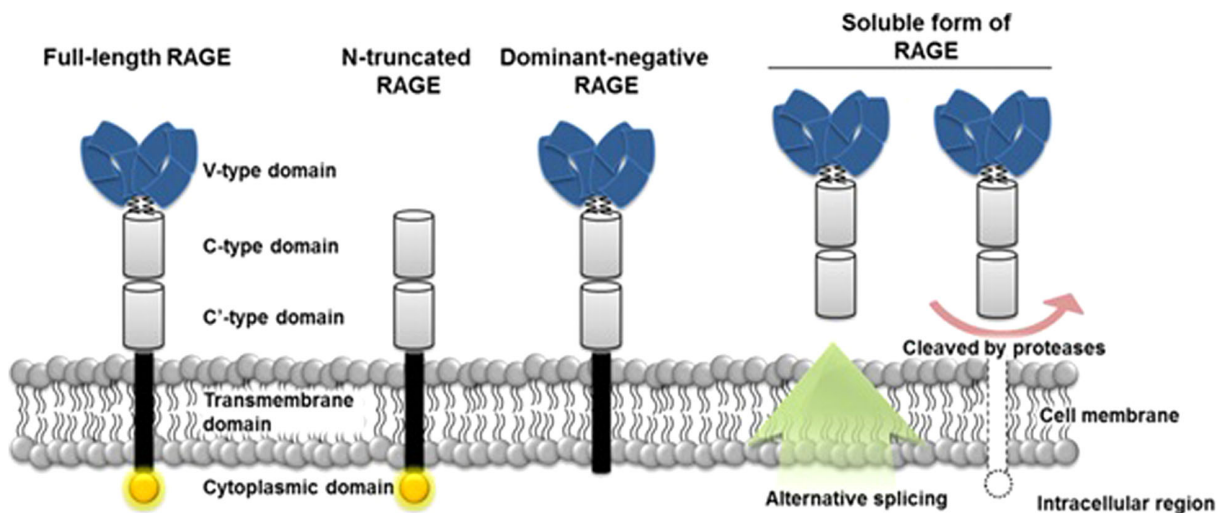
7.2. RAGE

Τα AGEs που αναφέρθηκαν παραπάνω, επιδρούν σε πλήθος μορίων που κυκλοφορούν στο αίμα, με αποτέλεσμα την τροποποίηση στη δομή και τη λειτουργικότητά τους. Παράδειγμα τέτοιων ουσιών είναι τα λιπίδια, οι ορμόνες, οι κυτταροκίνες και οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Αποτέλεσμα αυτών των επιδράσεων είναι η εμφάνιση οξειδωτικού stress σε πλήθος ιστών και η συνεπακόλουθη ενεργοποίηση ενδοκυττάρων θρομβωτικών και φλεγμονωδών διαδικασιών. Η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση αυτών των διεργασιών γίνεται διαμέσου του μεμβρανικού υποδοχέα των AGEs, τον RAGE (Receptor of Advanced Glycation End products).

Ο RAGE αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο υποδοχέα των AGEs. Είναι ένας υποδοχέας της κυτταρικής μεμβράνης και ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στην ενήλικη ζωή ο RAGE εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα, τις λείες μυϊκές ίνες, τα μονοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα νευρικά κύτταρα ενώ παρατηρείται φυσιολογικά αυξημένη έκφραση του στα τύπου I πνευμονοκύτταρα και στα εμβρυϊκά κύτταρα (18,219). Η έκφραση του RAGE αυξάνεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με τις διαδικασίες της φλεγμονής όπως οι αγγειακές νόσοι, ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης (220–223). Είναι ενδιαφέρον πως, σε αντίθεση με άλλους υποδοχείς, η έκφραση του RAGE αυξάνεται από την παραγωγή των προσδετών του. Αυτό σημαίνει πως όσο αυξάνονται οι προσδέτες τόσο αυξάνονται οι RAGE στην κυτταρική μεμβράνη και κατ' επέκταση τόσο ενεργοποιούνται τα εμπλεκόμενα μεταγωγικά μονοπάτια (224).

Υπάρχουν 4 μορφές του RAGE:

- 1) Πλήρους μήκους RAGE (full-length RAGE)
- 2) RAGE χωρίς N-τελικό άκρο (N-truncated RAGE)
- 3) RAGE χωρίς κυτταροπλασματική ουρά (dominant-negative RAGE)
- 4) Διαλυτές μορφές RAGE (soluble RAGE, sRAGE) (Εικόνα 7)



Εικόνα 7: Σχηματική απεικόνιση του πλήρους μήκους RAGE και των ισόμορφών του. Από αριστερά προς δεξιά: ο πλήρους μήκους RAGE, ο RAGE που στερείται N-τελικό άκρο, RAGE χωρίς κυτταροπλασματική ουρά και οι διαλυτές μορφές του RAGE (sRAGE) που προκύπτουν 1) μέσω ενζυματικής (MMP-9 και ADAM-10) διατομής του RAGE (cleaved RAGE - cRAGE) και 2) μετά από εναλλακτική συναρμογή (alternative splicing) του RAGE γονιδίου (endogenous secretory RAGE - esRAGE). Όλες οι μορφές RAGE, πλην αυτού χωρίς N-τελικό άκρο, διαθέτουν κοινό εξωκυττάριο τμήμα, με αποτέλεσμα να μοιράζονται κοινούς προσδέτες (225).

Ο πλήρους μήκους RAGE αποτελείται από 404 αμινοξέα (αα) και μέγεθος ~55kDa. Συνίσταται από μια εξωκυτάρια υπομονάδα (1-342αα), μια υδρόφοβη διαμεμβρανική α-έλικα (343-363αα) και μια μικρή ενδοκυτάρια ουρά (364-404αα). Το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα αποτελείται από 3 δομές που ομοιάζουν με ανοσοσφαιρίνες: 2 σταθερές C-δομές (C1, C2) και μια μεταβλητή V δομή στο αμινοτελικό άκρο (N). Οι V και C1 δομές δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους και αποτελούν μια ενιαία δομική μονάδα. Αντίθετα, η C2 είναι πλήρως ανεξάρτητη δομή και συνδέεται με τη V-C1 μέσω ενός εύκαμπτου συνδέτη. Η κυρίως υπεύθυνη δομή για τη σύνδεση των προσδετών στον RAGE είναι η V-δομή, ωστόσο συνεργιστικό αλλά δευτερεύοντα ρόλο διαδραματίζει και η C1-δομή (14,226). Στους προσδέτες των RAGEs περιλαμβάνονται, εκτός των AGEs, οι πρωτεΐνες της ομάδας

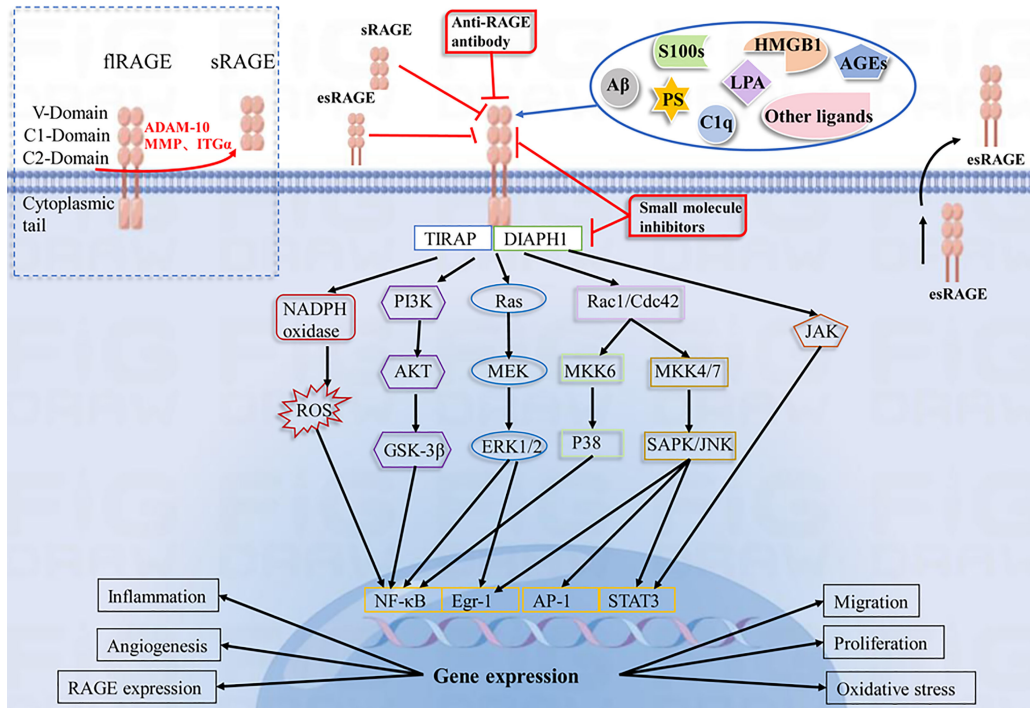
S100/καλγκρανουλίνες (μέλη της οποίας αποτέλεσαν αντικείμενο και της δικής μας μελέτης), η πρωτεΐνη HMGB-1, τα β-αμυλοειδή πεπτιδία και οι ίνες β-πτυχωτής επιφάνειας που ενέχονται στη νόσο Alzheimer και την αμυλοείδωση, η ιντεγκρίνη Mac-1 και το λυσοφωσφατιδικό οξύ (LPA) που εμπλέκεται σε παθήσεις των αγγείων και κακοήθειες (227–229). Όπως φαίνεται, οι περισσότεροι προσδέτες του RAGE εκκρίνονται από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος (π.χ. μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα), γεγονός που ισχυροποιεί τον ρόλο του συγκεκριμένου υποδοχέα στις διαδικασίες της φλεγμονής (230,231).

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προκαλεί την ενεργοποίηση μορίων που ανήκουν σε διαφορετικά μεταγωγικά μονοπάτια μεταξύ των οποίων είναι το μονοπάτι των MAP κινασών [mitogen activated protein kinases (MAPK)] των (ERK)-1/2 (extracellular regulated kinase), p38 και c-Jun N-terminal kinase (JNK), το μονοπάτι JAK/STAT, phosphoinositol 3-kinase (PI3K) καθώς και το μονοπάτι της Rho GTPase με τα μόρια Cdc42 και Rac-1 (221–223,232–235). Επιπλέον όμως, η ενεργοποίηση του RAGE επάγει το σχηματισμό ROS μέσω της ενεργοποίησης της NAD(P)H οξειδάσης και άλλων ενδοκυττάρων πηγών ROS, όπως η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (236).

Τελικό αποτέλεσμα της κινητοποίησης αυτών των μεταγωγικών μορίων / μονοπατιών (Εικόνα 8) είναι η ενεργοποίηση πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-κB και η μεταβολή στην έκφραση πλήθους γονιδίων όπως: κάποια αντιαποπτωτικά (π.χ. Bcl) επηρεάζοντας την κυτταρική επιβίωση, γονίδια της ενδοθηλίνης-1, του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF), της θρομβομοδουλίνης, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-1α, IL-6 και TNF-α καθώς και των μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1) (208,218,223,224,237–240). Τέλος, η ενεργοποίηση του RAGE επάγει την περαιτέρω έκφραση του γονιδίου του ίδιου καθώς και ορισμένων από τους υπόλοιπους υποδοχείς των AGEs (όπως οι εκκαθαριστικοί υποδοχείς SR-A & CD36).

Συνοψίζοντας, η ενεργοποίηση του RAGE συμβάλλει στην ανάπτυξη αγγειοπάθειας μέσω 1) αύξησης στην έκφραση προ-φλεγμονωδών και προσκολλητικών μορίων και 2) παραγωγής βλαπτικών οξειδωτικών παραγώγων σε κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά και τα μονοκύτταρα. Αυτό οδηγεί σε ήπια χρόνια φλεγμονώδη διήθηση των αγγείων από ενεργοποιημένα

μονοκύτταρα και διαταραχή στη διαπερατότητά τους. Επίσης, λόγω της αυξημένης έκφρασης των εκκαθαριστικών υποδοχέων των AGEs (SR-A & CD36) στα μονοκύτταρα - μακροφάγα παρατηρείται αυξημένη ενδοκυττάρωση της oxLDL (που είναι AGE) και δημιουργία των αφρωδών κυττάρων που σχετίζονται στενά με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας.



Εικόνα 8 : Σχηματική απεικόνιση των ενδοκυττάρων μεταγωγικών μονοπατιών που συνδέονται με την ενεργοποίηση του RAGE. PI3K: 3-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη κινάση, MAPK: ενεργοποιημένη από μιτογόνα πρωτεϊνική κινάση, NF-κB: πυρηνικός παράγοντας-κB, ICAM-1: διακυτταρικό προσκολλητικό μόριο-1, VCAM-1: ενδοθηλιακό προσκολλητικό μόριο-1, VEGF: αγγειακός αυξητικός παράγοντας, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α, MCP-1: χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1, SR: εκκαθαριστικός υποδοχέας, IL: ιντερλευκίνη (222).

7.3. Εκκρινόμενη ισομορφή RAGE – sRAGE

Ο RAGE, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, έχει μια εκκρινόμενη ισομορφή, που ονομάζεται **soluble RAGE (sRAGE)**. Επειδή από αυτή την ισομορφή λείπει η διαμεμβρανική περιοχή, το sRAGE εκκρίνεται και είναι διαλυτό (Εικόνα 7). Η διαλυτή αυτή μορφή του RAGE (sRAGE) ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα και αποτελείται: 1) από ένα ενδογενές εκκρινόμενο μόριο (**endogenous secretory RAGE - esRAGE**) που αποτελεί προϊόν της εναλλακτικής συναρμογής του RAGE και δεν έχει τη διαμεμβρανική περιοχή του υποδοχέα, και 2) από

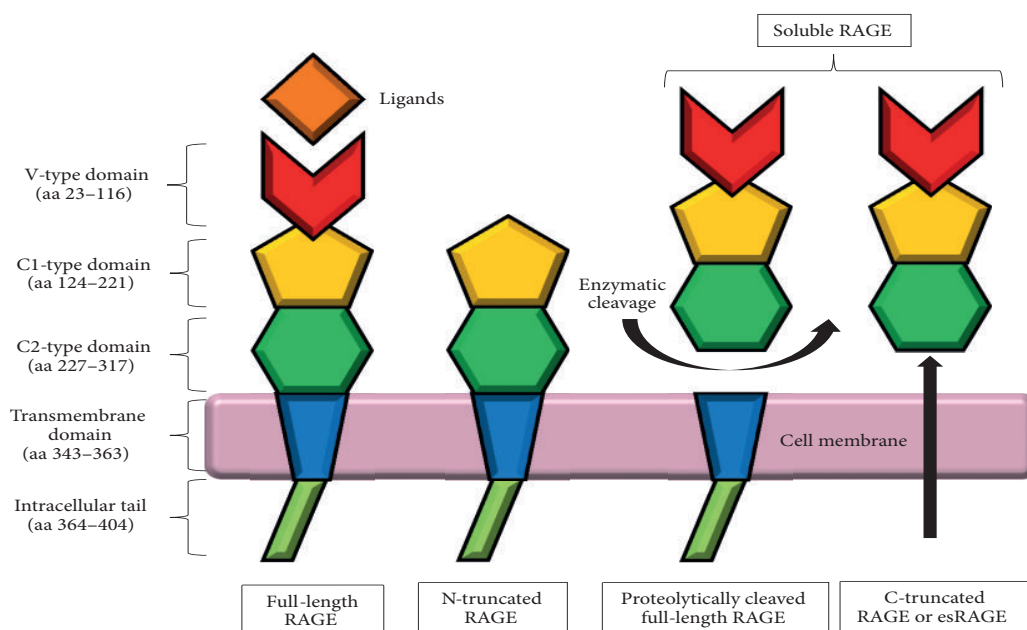
πρωτεολυτικά διασπασμένες μορφές (**cleaved RAGE – cRAGE**) που αποβάλλονται στην κυκλοφορία κατόπιν ενζυμικής διατομής του πλήρους μήκους RAGE από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (Matrix Metalloproteinases, MMPs), (241,242). Ο όρος sRAGE χρησιμοποιείται στην πράξη για τον προσδιορισμό όλων των υδατοδιαλυτών / κυκλοφορούντων μορφών του RAGE (προερχόμενων από εναλλακτική συναρμογή & από ενζυμική διατομή του πλήρους υποδοχέα) και για να αποφευχθεί κάποια σύγχυση, συχνά προσδιορίζεται με τον όρο "ολικό sRAGE". Τόσο ο esRAGE όσο και ο cRAGE μπορούν να συνδεθούν με τα AGEs στην κυκλοφορία, αποτρέποντας κατ' αυτό τον τρόπο τις βλαπτικές δράσεις του AGEs-RAGEs άξονα ενδοκυτταρίως (222,241), αν και σε γενικές γραμμές, ο esRAGE αποτελεί το 20-25% του ολικού sRAGE, γεγονός που δείχνει ότι η ενζυμική διατομή είναι ο πιο συχνός τρόπος παραγωγής διαλυτών μορφών του RAGE (239). Επιπλέον, σημειώνεται ότι τα επίπεδα του sRAGE που υπολογίζονται στο ανθρώπινο περιφερικό αίμα με τη συνηθισμένη τεχνική ELISA αναφέρονται στο "ολικό sRAGE", χωρίς να επιτρέπεται ο διαχωρισμός του esRAGE από το cRAGE.

Πιο αναλυτικά, ο **esRAGE**, το προϊόν εναλλακτικής συναρμογής των αντιγράφων του pre-mRNA του RAGE, είναι γνωστός και ως RAGEv1 και εκκρίνεται εξωκυτταρίως. Αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα, στερείται του διαμεμβρανικού και ενδοκυττάριου τμήματος του RAGE, ενώ χαρακτηρίζεται από μια ειδική καρβοξυτελική αλληλουχία 16 αμινοξέων (16aa) (241,243). Το esRAGE εκφράζεται κυρίως στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα νευρικά κύτταρα, τα β-παγκρεατικά κύτταρα, τα αδρενεργικά κύτταρα και τα ηπατικά κύτταρα (163). Παράγεται ανεξάρτητα από το cRAGE αλλά επιτελεί παρόμοιες λειτουργίες με αυτό (244).

Από την άλλη, ο **cRAGE** είναι προϊόν δράσης των ενζύμων ADAM-10 (A Disintegrin And Metalloprotease-10) και MMP-9 (Metalloproteinase-9) στο εξωκυττάριο τμήμα του RAGE (245,246) με ενίσχυση από τα ισοένζυμα της πρωτεϊνικής κινάσης C, PKCa και PKCβ1 (244). Ο RAGE κόβεται ενζυματικά μεταξύ της C2 δομής και του διαμεμβρανικού τμήματος και το τελικό προϊόν (ο cRAGE) περιλαμβάνει τη V-C1-C2 δομή (Εικόνα 9). Οι πλήρους μήκους

υποδοχείς που είναι αγκιστρωμένοι στη μεμβράνη αποτελούν το υπόστρωμα για την παραγωγή των cRAGE.

Φαίνεται λοιπόν, ότι το ολικό sRAGE (esRAGE + cRAGE) αποτελεί ένα κυτταροπροστατευτικό μόριο, καθώς μετά την έκκριση του εξωκυτταρίως συνδέεται με τους φλεγμονώδεις προσδέτες του RAGE και τους απομακρύνει από την κυκλοφορία μέσω αποδόμησης τους στο σπλήνα και το ήπαρ. Με τον τρόπο αυτό, δρα ως «παγίδα» για τα AGEs, τα «αιχμαλωτίζει» και τα οδηγεί προς αποδόμηση εξουδετερώνοντας τη δράση τους, αποτρέποντας την ανάπτυξη κυτταρικής δυσλειτουργίας αφού πλέον εμποδίζεται η ενεργοποίηση και η επαγωγή της ενδοκυττάριας σηματοδότησης, τόσο του RAGE, όσο και των λοιπών μεμβρανικών υποδοχέων των AGEs (222,247).



Εικόνα 9 : Σχηματική απεικόνιση του RAGE και των διαλυτών μορφών του (soluble RAGE, sRAGE)(248).

8. Πρωτεΐνες S100/καλγκρανουλίνες

8.1. Εισαγωγή

Η οικογένεια των πολυπεπτιδίων S100/καλγκρανουλίνες είναι μία ξεχωριστή οικογένεια μορίων που περιλαμβάνει τουλάχιστον 25 μέλη. Οι S100/καλγκρανουλίνες είναι πρωτεΐνες συνδεδεμένες με το ασβέστιο που γενικά λειτουργούν ως διμερή και έχουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, μέσα κι έξω από το κύτταρο. Κάθε μία από αυτές εμφανίζει διαφορετική έκφραση σε διαφορετικά κύτταρα. Εκτός από τη διαχείριση του ασβεστίου εμφανίζουν ποικίλες δράσεις σε υγιείς καταστάσεις και τις ασκούν στον πυρήνα ή το κυτταρόπλασμα αλληλοεπιδρώντας με άλλα μόρια-στόχους. Έτσι λοιπόν, εμπλέκονται σε ένα μεγάλο αριθμό κυτταρικών δραστηριοτήτων όπως η μεταγωγή σήματος, η διαφοροποίηση των κυττάρων, η ρύθμιση της κυτταρικής κινητικότητας, η μεταγραφή και η πρόοδος του κυτταρικού κύκλου (249). Επιπρόσθετα, διάφορες S100 πρωτεΐνες, όπως οι S100B, S100A12 και το ετεροδιμερές S100A8/A9, εκκρίνονται στον εξωκυττάριο χώρο μέσω ενός σήματος ασβεστίου, όπου παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων Ca^{2+} και Zn^{2+} σχηματίζουν πολυμερή και δεσμεύονται στον υποδοχέα RAGE, παίζοντας σημαντικό ρόλο σε διάφορες φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές διεργασίες (250,251).

8.2. S100B

Πιο συγκεκριμένα, η S-100B ανήκει στην οικογένεια των συνδεδεμένων με Ca^{+2} πρωτεϊνών και εκφράζεται πρωτίστως σε κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (κυρίως αστροκύτταρα-ολιγοδενδροκύτταρα) αλλά και αλλού όπως μελανοκύτταρα, κύτταρα Langerhans, δενδριτικά κύτταρα, σε υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων, στους μυς και στο λιπώδη ιστό (250). Σε φυσιολογικά μυοκαρδιοκύτταρα είναι μη ανιχνεύσιμη, ωστόσο εντοπίζεται στο μυοκάρδιο μετά από οξύ έμφραγμα (252).

Εμφανίζει τόσο ενδοκυττάριας όσο και εξωκυττάριας δράσεις. Ενδοκυττάρια συμμετέχει στη ρύθμιση της λειτουργίας του κυτταροσκελετού, ενώ η εξωκυττάρια δράση της S100B

καθορίζεται από τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης. Σε συγκεντρώσεις nM (νανομοριακά επίπεδα) εμφανίζει ευεργετικές-τροφικές ιδιότητες συμβάλλοντας στην αύξηση των κυττάρων, σε συγκεντρώσεις όμως μM (μικρομοριακά επίπεδα) σχετίζεται με επιβλαβείς επιδράσεις και προάγει την απόπτωση (253). Μάλιστα, φαίνεται να αποτελεί ένα από τα μόρια της φλεγμονής και να συμμετέχει στη φλεγμονώδη διεργασία είτε ως αυτούσια κυτταροκίνη είτε ως μόριο DAMP (Damage-associated Molecular Pattern molecule-alarmins). Οι τελευταίες ουσίες, συντηρούν την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής οδηγώντας σε ενίσχυση της φλεγμονής και κατά συνέπεια της ιστικής βλάβης (254). Η δράση αυτή της S100B στα νευρικά και σε άλλα κύτταρα (τόσο η τροφική όσο και η τοξική) φαίνεται να ασκείται κυρίως μέσω του RAGE (255).

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις από τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, ότι η S100B πρωτεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοχημικός προγνωστικός δείκτης σε νευρολογικές και μη νόσους. Τόσο η S100B στο ΕΝΥ, όσο και στο αίμα, αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη, σε περιπτώσεις οξείας νευρικής βλάβης από τραύμα ή άλλη νευρολογική νόσο (256). Παράλληλα, η S100B θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους βιοχημικούς δείκτες που αυξάνεται πρώιμα σε ΑΕΕ και μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση, συμπληρώνοντας τον απεικονιστικό έλεγχο (257). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί και ως βιοχημικός δείκτης εγκεφαλικής βλάβης μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (258), ενώ αποτελεί πρώιμο και ευαίσθητο δείκτη υποξαιμικής εγκεφαλικής βλάβης μετά από καρδιακή ανακοπή (259).

8.3. S100A12

Η S100A12, γνωστή και ως καλγκρανουλίνη C ή EN-RAGE (extracellular newly identified receptor for Advanced glycation end products binding protein), αποτελεί ένα άλλο μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών S100 που εκκρίνεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και σε πολύ μικρότερο βαθμό από άλλους τύπους κυττάρων όπως τα μονοκύτταρα (260).

Η εξωκυττάρια έκκριση της πυροδοτεί μια προ-φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση μέσω της σύνδεσης της με τον RAGE που οδηγεί σε ενεργοποίηση των ενδοκυττάρων μεταγωγικών οδών που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπως το μονοπάτι των MAP κινασών και του πυρηνικού παράγοντα NF-κB. Με τον τρόπο αυτό, η S100A12 προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1β, και επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1), με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού stress και την κινητοποίηση μηχανισμών φλεγμονής σε λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, και μονοκύτταρα (261). Μάλιστα, οι δράσεις αυτές της προσδίδουν και κλινική αξία, αφού χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για την αξιολόγηση σε μια σειρά από φλεγμονώδη νοσήματα (262).

8.4 S100A8/A9

Τα S100A8 και S100A9 προέρχονται κυρίως από ανοσοκύτταρα, όπως ουδετερόφιλα και μακροφάγα, τα οποία περιέχουν σε αφθονία S100A8/A9 και συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία. Οι πρωτεΐνες S100A8 και S100A9 αποτελούν περίπου το 45% των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών στα ουδετερόφιλα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει επαρκής αποθήκευση του S100A8/A9 σε ουδετερόφιλα και από μυελοειδή προερχόμενα δενδριτικά κύτταρα, ενώ χαμηλά επίπεδα S100A8/A9 εκφράζονται συνέχεια στα μονοκύτταρα. Το S100A8/A9 αυξάνεται έντονα κατά τη διάρκεια τραύματος, λοίμωξης, αυξημένης θερμότητας, στρες και πολλών άλλων φλεγμονωδών διεργασιών (263). Εκτός από την ικανότητα να διεγείρει την προσέλκυση λευκοκυττάρων και την έκκριση κυτταροκίνης, το εξωκυτταρικό S100A8/A9 παρουσιάζει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες υπό συγκεκριμένες συνθήκες, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι πρωτεΐνες συμβάλλουν στην ομοιοστασία κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Επιπλέον, το S100A8/A9 ασκεί αντιμικροβιακή λειτουργία και συμμετέχει στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης τους (263).

Το S100A8/A9 έχει χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης του σακχαρώδους διαβήτη (264) και τα υψηλά επίπεδα αυτού του συμπλέγματος πρωτεΐνης μπορεί να σχετίζονται με αθηροσκλήρυνση σε διαβητικούς ασθενείς(265).

Όσον αφορά αλλεργικά νοσήματα, το επίπεδο του S100A8/9 στα κόπρανα σε βρέφη με τροφική αλλεργία είναι διπλάσιο από αυτό των βρεφών χωρίς τροφική αλλεργία και το S100A8/A9 μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά σε έναν προγνωστικό βιοδείκτη για την ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας στα παιδιά (266).

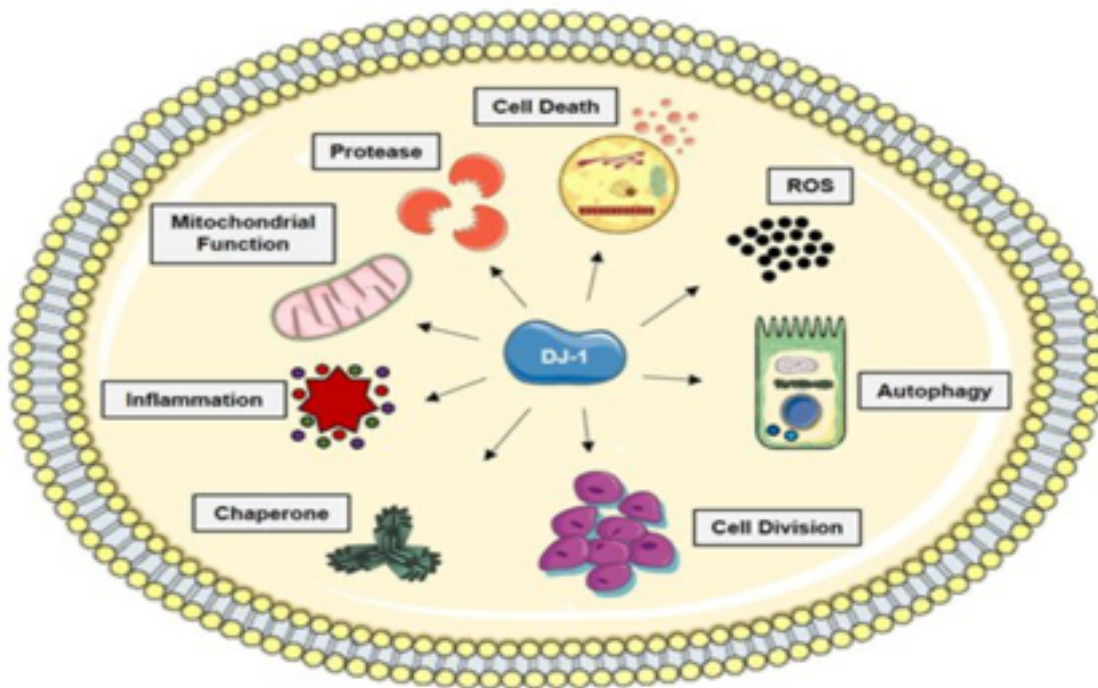
9. Πρωτεΐνη DJ-1

9.1 Εισαγωγή

Η DJ-1 είναι μία ευρέως εκφραζόμενη πρωτεΐνη που αποτελείται από 189 αμινοξέα και αρχικά αναγνωρίστηκε ως παράγωγο ενός ογκογονιδίου, εμπλεκόμενη σε μία οδό μετάδοσης σήματος σχετιζόμενη με την πρωτεΐνη Ras (267). Το 2003 οι Bonifati et al. ανέφεραν ότι, μεταλλάξεις που οδηγούσαν σε απώλεια της λειτουργίας της DJ-1 συσχετιζόνταν με την PARK7, μία μορφή πρώιμης νόσου του Parkinson που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των νευρώνων (268). Αυτά τα ευρήματα υπονόησαν έναν κεντρικό ρόλο της DJ-1 στη διατήρηση της ομοιοστασίας των κυττάρων και στην αντίδραση τους σε διάφορα ερεθίσματα. Η μειωμένη έκφραση της θα μπορούσε να οδηγήσει σε απόπτωση (όπως στη νόσο Parkinson) και υπερέκφραση αυτής σε ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή (όπως στις νεοπλασματικές νόσους). Η DJ-1 συμμετέχει σε ποικίλες βιολογικές διαδικασίες, όπως η ρύθμιση της μεταγραφής, της λειτουργίας των μιτοχονδρίων ενώ εμφανίζει και δραστηριότητες πρωτεάσης αλλά και συνοδευτικής πρωτεΐνης (chaperone). Η κύρια όμως και πιο καλά μελετημένη λειτουργία της φαίνεται ότι είναι η συμμετοχή στην αντίδραση των κυττάρων έναντι του οξειδωτικού stress (Εικόνα 10).

Αντιοξειδωτικά είναι τα μόρια που μπορούν α) να απομακρύνουν απευθείας (εκκαθαρίσουν) τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, β) να επιταχύνουν μονοπάτια αποδόμησης των ελευθέρων ριζών και γ) να εμποδίσουν μονοπάτια δημιουργίας των ελευθέρων ριζών. Η DJ-1 δρα σαν αντιοξειδωτικό και με τους τρεις μηχανισμούς. Η έκφραση της DJ-1 αυξάνεται μετά από οξειδωτική προσβολή και ωθεί το κύτταρο να προσπαθήσει να μειώσει το οξειδωτικό stress. Ακόμα, εμφανίζει δράσεις τύπου περοξειρεδοξίνης (peroxiredoxine-like) ελέγχοντας τα προκαλούμενα από κυτταροκίνες επίπεδα του υπεροξειδίου του υδρογόνου, ενώ ασκεί θετική ρυθμιστική δράση στον Nrf2 (NF-E2 related factor-2), ο οποίος είναι ένας κεντρικός μεταγραφικός παράγοντας στην οργάνωση των αντιοξειδωτικών γονιδίων και στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας του κυττάρου. Επιπλέον, σε συνθήκες οξειδωτικού stress η DJ-

1 έχει επίδραση και στον κυτταρικό θάνατο, αναστέλλοντας μονοπάτια που σχετίζονται με την κυτταρική απόπτωση και συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην αποτροπή του (269).



Εικόνα 10. Σχηματική απεικόνιση των λειτουργιών της πρωτεΐνης DJ-1. Η DJ-1 διαθέτει δραστηριότητες συνοδού πρωτεΐνης και πρωτεάσης και ρυθμίζει τις οδούς που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο, την παραγωγή ROS, την αυτοφαγία, την κυτταρική διαίρεση και τη φλεγμονή (269).

9.2 DJ-1 και αλλεργικές παθήσεις.

Οι αλλεργικές παθήσεις που προκαλούνται από IgE, όπως το άσθμα, η ρινίτιδα και η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ), οφείλονται κυρίως σε μαστοκύτταρα (MC) (270,271). Όταν ο υψηλής συγγένειας IgE υποδοχέας FcεRI της επιφάνειας των MC συσσωρεύεται από πολυδύναμο αντιγόνο, ενεργοποιούνται οι κινάσες τυροσίνης της οικογένειας Src, συγκεκριμένα η Lyn, οδηγώντας στην στρατολόγηση και ενεργοποίηση της σπληνικής τυροσινικής κινάσης (Syk) και ενεργοποιείται ο καταρράκτης σηματοδότησης που τελικά οδηγεί στην απελευθέρωση βιοδραστικών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών (271,272). Επιπλέον, άλλες κινάσες της οικογένειας Src, όπως η Fyn, εμπλέκονται επίσης στην ενεργοποίηση του MC με αντιγόνο (273).

Το ROS παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του MC τόσο στην φυσική όσο και στην ειδική ανοσολογική απόκριση, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών φλεγμονωδών αντιδράσεων (274). Τα ενεργοποιημένοι MC προάγουν τη δημιουργία ROS και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών μέσω FcεRI διασταυρούμενης σύνδεσης ως απάντηση στη διέγερση αντιγόνου (275,276). Μειωμένα επίπεδα DJ-1 και αυξημένα επίπεδα ROS έχουν βρεθεί σε αλλεργικούς ασθενείς με ΑΔ (277). Πρόσθετες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποντίκια DJ-1 KO (knockout) παρουσιάζουν ενισχυμένες παθητικές δερματικές αντιδράσεις αναφυλαξίας και αποκοκκίωση MC, σε σύγκριση με τα ποντίκια WT (wild type) (277). Επιπλέον, η έλλειψη DJ-1 αυξάνει την παραγωγή ROS και την παραγωγή κυτταροκινών σε MCs που διεγείρονται από αντιγόνο (277). Έχει προταθεί ότι η ανεπάρκεια της DJ-1 προκαλεί υπερβολικά επίπεδα ROS στα MCs, τα οποία ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των Fyn και Syk (277). Ως εκ τούτου, η DJ-1 ρυθμίζει την ενεργοποίηση του MC που προκαλείται από αντιγόνο και τις αλλεργικές αποκρίσεις μέσω των καταρακτών μεταγωγής σήματος που εξαρτώνται από ROS.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η DJ-1 ρύθμιζε τη σηματοδότηση ανθρώπινου MC με μερικώς ανεξάρτητους μηχανισμούς ROS (278). Η μελέτη αποκάλυψε ότι η μη οξειδωμένη DJ-1 μετατοπίστηκε και αλληλοεπιδρούσε απευθείας με τη Lyn σε λιπιδικές στοιβάδες μετά τη δέσμευση FcεRI, ξεκινώντας την ενεργοποίηση της Lyn και τις πορείες σηματοδότησης καταρράκτη, αλλά ήταν συγκεκριμένη μόνο για τον άνθρωπο (278). Στη συνέχεια, η κυτταρική DJ-1 οξειδώθηκε μαζί με τη μείωση των επιπέδων ROS, εμποδίζοντας έτσι την απενεργοποίηση του Syk να διαιωνίσει τη σηματοδότηση του MC (278). Με βάση αυτά τα ευρήματα, η DJ-1 παίζει έναν μοναδικό διπλό ρόλο στην λειτουργία του ανθρώπινου MC ενεργοποιημένου με FcεRI, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι απολύτως σαφείς. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η τροποποίηση λιπιδίων, ιδίως η παλμιτοϋλίωση τριών υπολειμμάτων κυστεΐνης (C46/53/106) μπορεί να απαιτηθεί για ανακατανομή της DJ-1 σε λιπιδικές στοιβάδες και ο C-τερματικός τομέας της DJ-1 μπορεί να απαιτηθεί για αλληλεπίδραση με τη Lyn.

Συνολικά, μέσω εξαρτώμενων από ROS μηχανισμών, η DJ-1 είναι ζωτικός ρυθμιστής των αλλεργικών διαταραχών που προέρχονται από τα MCs. Όσον αφορά τον ανεξάρτητο

μηχανισμό ROS, η ένωση DJ-1/Lyn θα μπορούσε να προσφέρει νέες θεραπευτικές επιλογές για τις αλλεργικές παθήσεις.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ρίχνουν νέο φως στη ρύθμιση των αποκρίσεων του ανθρώπινου MC μετά από εμπλοκή του FcεRI, προσδιορίζοντας την DJ-1 ως ενεργοποιητή της Lyn. Αυτή η λειτουργία της DJ-1 απαιτεί μη οξειδωμένα υπολείμματα κυστεΐνης, καθώς και μετατόπιση της DJ-1 σε λιπιδικές στοιβάδες και άμεση αλληλεπίδραση με τη Lyn, που διευκολύνει τη δραστηριότητα κινάσης του και την έναρξη του καταρράκτη σηματοδοτικών μορίων. Έτσι, ο περαιτέρω χαρακτηρισμός της αλληλεπίδρασης DJ-1/Lyn μπορεί να ανοίξει νέους δρόμους θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με νοσήματα μαστοκυτταρικής αρχής. Η εύρεση της DJ-1 ως ουσιαστικής ρυθμιστή της Lyn μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλους υποδοχείς ανοσοσφαιρίνης ή/και ανθρώπινα κύτταρα του ανοσοποιητικού στα οποία η λειτουργία της Lyn είναι κρίσιμη.

10. Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

10.1 Εισαγωγή

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια πολύπλευρη κυτταροκίνη που παίζει τόσο προφλεγμονώδη όσο και αντιφλεγμονώδη ρόλο στους ανθρώπους (279). Συμβατικά, είναι γνωστό με διαφορετικά ονόματα ανάλογα με τους βιολογικούς ρόλους και τις πηγές τους. Η IL-6 είναι αυτή που όχι μόνο προκαλεί αντιδράσεις οξείας φάσης αλλά οδηγεί επίσης στην ανάπτυξη ειδικών κυτταρικών και χυμικών ανοσοαποκρίσεων μέσω διαφοροποίησης Β-κυττάρων τελικού σταδίου, έκκρισης ανοσοσφαιρίνης και ενεργοποίησης Τ-κυττάρων. Έτσι, η IL-6 είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής για τη μετάβαση από την οξεία φάση στη χρόνια φάση της φλεγμονής.

Η IL-6 συμμετέχει ενεργά σε φλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικούς μηχανισμούς. Διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (APP) που προκαλούν τις αντίστοιχες αντιδράσεις (280), δρα ως παράγοντας ωρίμανσης των Β-λεμφοκυττάρων (281), διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση διαφόρων ανοσοσφαιρινών (282), και επάγει τον πολλαπλασιασμό των θυμικών και περιφερικών Τ-κυττάρων (283). Σε συνδυασμό με την IL-1, προκαλεί διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων σε κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα (284) που ενεργοποιούν περαιτέρω τα φυσικά κύτταρα φονείς (NK) (285). Αυτά τα NK συμμετέχουν σε αιτιολογικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για συγκεκριμένες ασθένειες που σχετίζονται με το φλεγμονώδες φορτίο ή το ανοσοποιητικό σύστημα. Στο αναπαραγωγικό σύστημα, η IL-6 συμμετέχει στην έμμηνο ρύση (286) και στη σπερματογένεση (287). Η IL-6 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών μέσω της επαγωγής οστεοκλαστογένεσης και δραστηριότητας των οστεοκλαστών (288,289). Στα ποντίκια, η αναστολή της έκφρασης του γονιδίου IL-6 είναι, εν μέρει, υπεύθυνη για την αναστολή της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (290,291). Αυτός ο ρόλος της IL-6 στην ενδυνάμωση των οστών υποστηρίζεται από μια άλλη αναφορά όπου τα ποντίκια που δεν εξέφραζαν το γονίδιο της IL-6 βρέθηκαν (292) προστατευμένα από την σπογγώδη απώλεια οστού που σχετίζεται με την ωοθηκεκτομή.

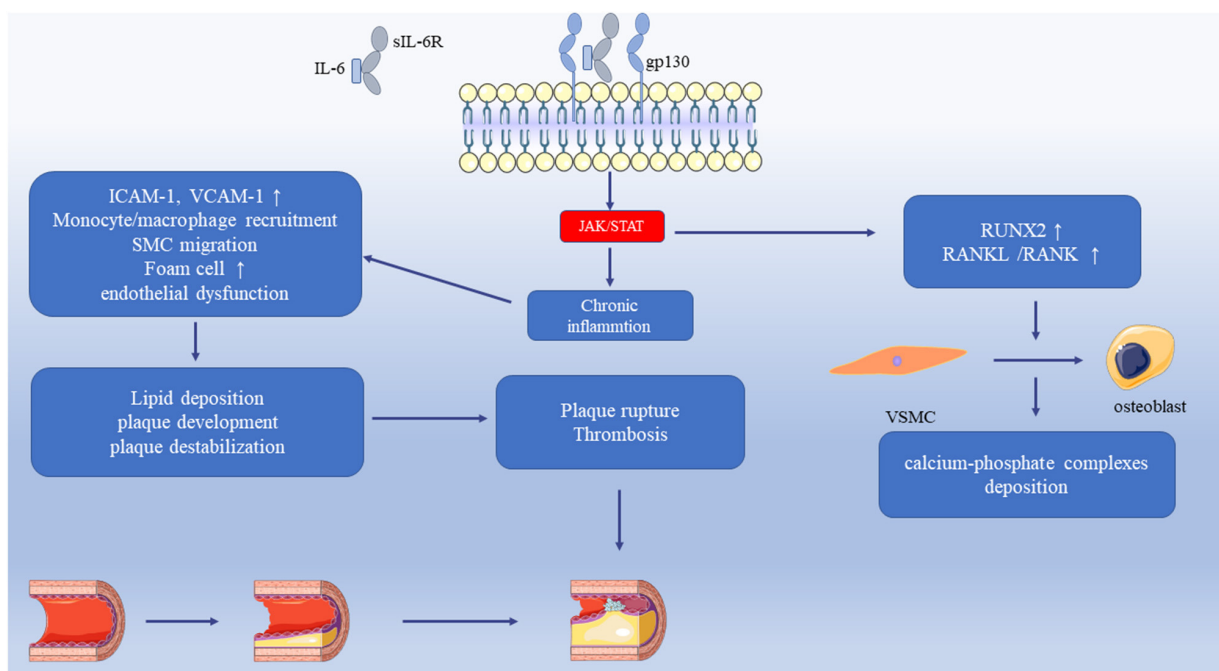
Η IL-6 έχει ευεργετική επίδραση σε πολλές παθολογίες του ήπατος λόγω του ρόλου της στην αναγέννηση του ήπατος και στην προώθηση μιας αντιφλεγμονώδους απόκρισης σε ορισμένες καταστάσεις. Εκτός από αυτές τις δραστηριότητες, παίζει επίσης λειτουργικούς ρόλους σε μια ποικιλία άλλων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού του δέρματος (293), της μεγακαρυοκυττάρωσης (294), της διαφοροποίησης των μακροφάγων (295,296), και της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των νευρικών κυττάρων (297,298).

10.2 IL-6 και άσθμα

Στο άσθμα και άλλες φλεγμονώδεις πνευμονικές παθήσεις, η IL-6 παράγεται από επιθηλιακά κύτταρα, διάμεσους ινοβλάστες, μακροφάγα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα σε απόκριση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων που περιλαμβάνουν αλλεργιογόνα, αναπνευστικούς ιούς, άσκηση, περιβαλλοντικά σωματίδια όπως λ.χ. εισπνεόμενα τοξικά σωματίδια. Εδώ, ρυθμίζει τις αποκρίσεις που προκαλούνται από CD4+ T κύτταρα που περιλαμβάνουν παραγωγή κυτταροκίνης (IL-4, IL-13, IL-17 και IL-21), παραγωγή sIL-6R και κατασταλτική δραστηριότητα στα ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg). Αυτοί οι μεσολαβητές ή οι αποκρίσεις, με τη σειρά τους, συμβάλλουν στη βλάβη των πνευμόνων μέσω των επιπτώσεών τους στην παραγωγή βλέννας, την εναπόθεση στη θεμέλιο ουσία και την απελευθέρωση πρωτεασών από τα κοκκιοκύτταρα μεταξύ άλλων (299–302). Μια αυστραλιανή μελέτη συσχέτισης με ευρύ γονιδίωμα (GWAS) σε περισσότερα από 2000 ασθματικά άτομα και 4000 άτομα ελέγχου αποκάλυψε ότι ένας μεμονωμένος πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου (SNP, rs4129267) στο ιντρόνιο-8 του γονιδίου IL-6R στο χρωμόσωμα 1q21.3 σχετίζεται με κίνδυνο άσθματος. Αυτή η πολυμορφική μορφή της IL-6 SNP αναφέρεται επίσης ότι σχετίζεται με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Η μελέτη έχει προτείνει ότι η SNP IL-6 δεν επηρεάζει το επίπεδο της IL-6 στον ορό και η συσχέτισή της με τη ΧΑΠ μπορεί να οφείλεται στην επίδραση των παραλλαγών της IL-6 στα γονίδια που επηρεάζουν άλλους μηχανισμούς της ΧΑΠ (303).

10.3 Ιντερλευκίνη 6 και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η σύνδεση της IL-6 στον υποδοχέα της, (Εικόνα 11) ενεργοποιεί την οδό JAK/STAT που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή. Αυξάνει τα μόρια προσκόλλησης στα αγγεία, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την προσέλκυση μονοκυττάρων/μακροφάγων και τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων (SMC) στο σημείο της φλεγμονής. Τα μονοκύτταρα προσλαμβάνουν την LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα που επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης. Αυτές οι παθολογικές διεργασίες προκαλούν εναπόθεση λιπιδίων, ανάπτυξη πλάκας με επακόλουθο την αποσταθεροποίηση της. Με την επιδείνωση της αθηροσκλήρυνσης, η πλάκα σπάει και η θρόμβωση οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η IL-6 προκαλεί την αύξηση του RUNX2 και το RANKL/RANK, το οποίο επάγει τη διαφοροποίηση του VSMC σε οστεοβλάστες και στη συνέχεια οδηγεί στην εναπόθεση συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου (304).



Εικόνα 11. Η σχέση μεταξύ της IL-6 και της αθηροσκλήρυνσης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ασβεστοποίησης των αγγείων(304).

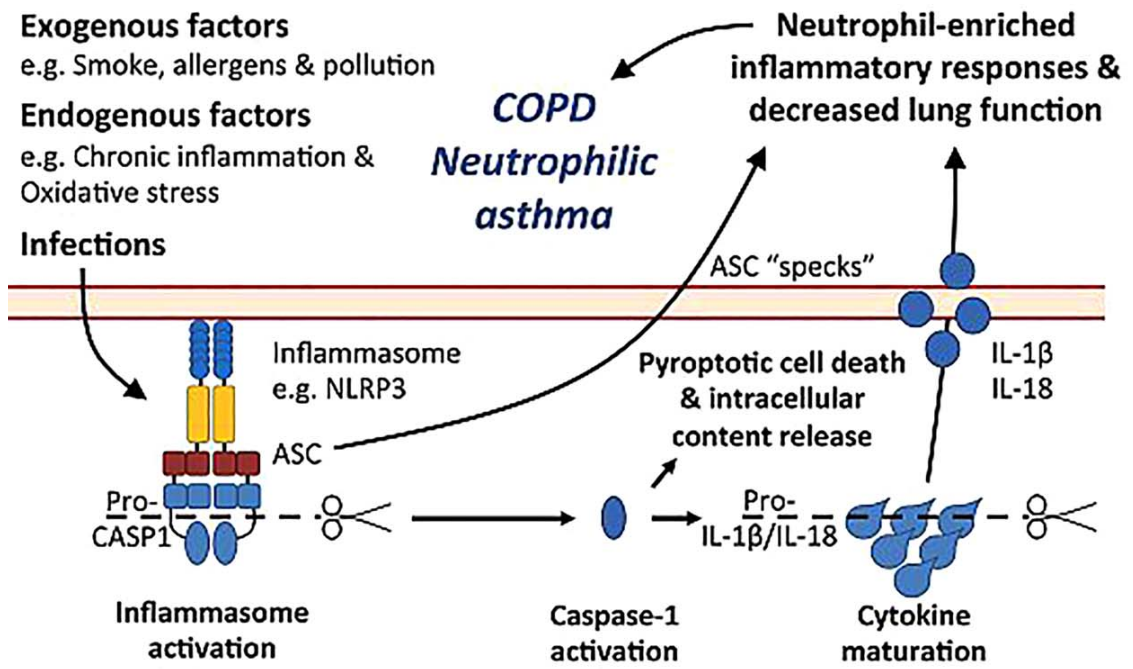
11.Ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)

11.1 Εισαγωγή

Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) είναι ο κύριος ρυθμιστής της φλεγμονής μέσω του ελέγχου μιας ποικιλίας έμφυτων ανοσολογικών διεργασιών (305). Από ιστορική άποψη, η IL-1 έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών, οι οποίες περιλαμβάνουν τη δράση ως πυρετογόνο, ενδογενή λευκοκυτταρικό μεσολαβητή, επαγωγέα αρκετών συστατικών της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης και ενεργοποιητικό παράγοντα λεμφοκυττάρων (LAF) (306,307). Η IL-1 αποτελείται από δύο διακριτούς συνδέτες (IL-1α και IL-1β) με υψηλή ομολογία αλληλουχίας και δυσδιάκριτες βιολογικές δραστηριότητες (308–312). Και οι δύο (IL-1α και IL-1β) συντίθενται ως μεγάλες πρόδρομες πρωτεΐνες. Το pro-IL-1β είναι βιολογικά ανενεργό μέχρι να διασπαστεί ενζυματικά από το ένζυμο μετατροπής IL-1β (ICE, κασπάση-1) για τη δημιουργία της ενεργού πρωτεΐνης 17,5 kDa (313). Αν και το μεγαλύτερο μέρος του προδρόμου IL-1β εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, ένα κλάσμα μετατοπίζεται σε εκκριτικά λυσοσώματα όπου συνεντοπίζεται με την προκασπάση-1.

11.2 IL1β και άσθμα

Το φλεγμονόσωμα (inflammasome) είναι πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο σηματοδότησης που ελέγχει την ωρίμανση και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών ως απόκριση σε πολυάριθμα εξωγενή, ενδογενή και παθογόνα σήματα κινδύνου (Εικόνα 12). Μεσολαβεί στις αποκρίσεις του ξενιστή, ιδιαίτερα στην απελευθέρωση της ιντερλευκίνης IL-1β και στην ουδετεροφιλική φλεγμονή, η οποία είναι απαραίτητη για την προστασία έναντι της λοίμωξης. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η υπερβολική ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος είναι χαρακτηριστικό πολλών φλεγμονωδών ασθενειών, όπως η ΧΑΠ, το ουδετεροφιλικό άσθμα, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η κυστική ίνωση, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και οι αναπνευστικές λοιμώξεις.



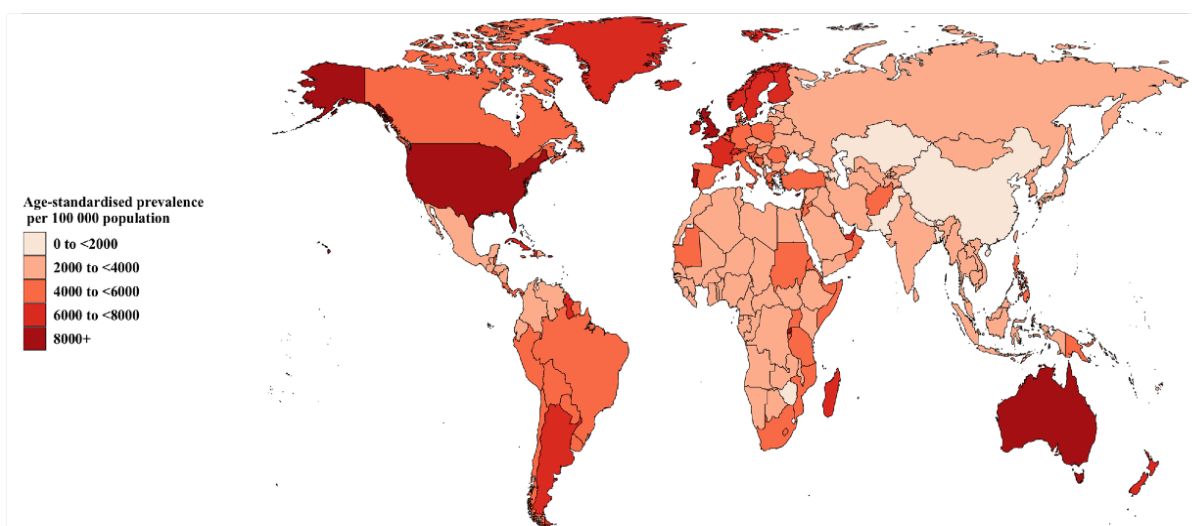
Εικόνα 12. Πιθανός ρόλος για την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος στη ΧΑΠ και το ουδετεροφιλικό άσθμα (314).

V) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

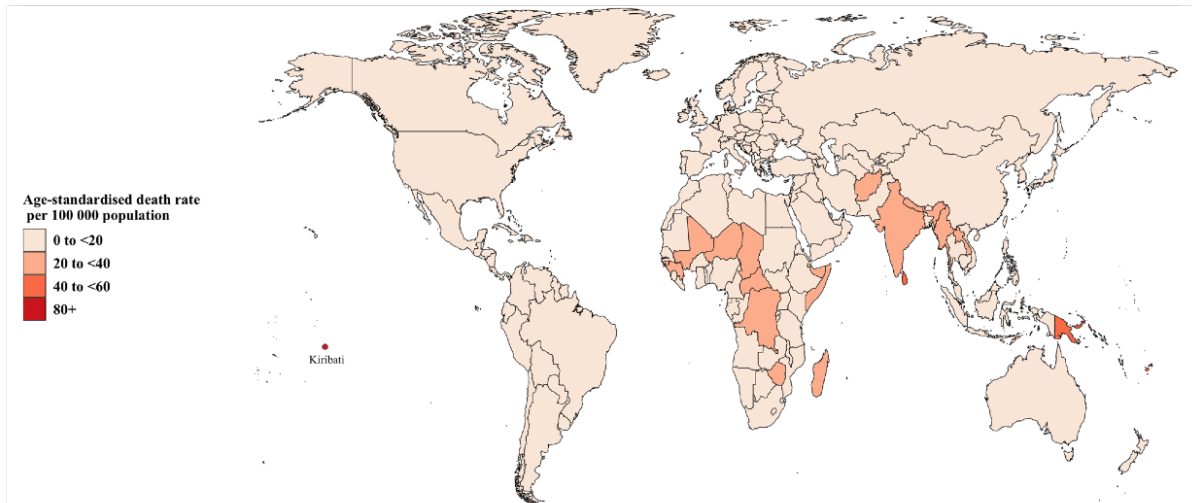
1. Εισαγωγή - Σκοπός της μελέτης

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του αναπνευστικού συστήματος όπως το άσθμα, η χρόνια ρινοκολπίδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με φλεγμονή τύπου 2 και η αλλεργική ρινίτιδα, είναι αυξανόμενης συχνότητας και έχουν αντίκτυπο στην υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο, δημιουργώντας σημαντική κλινική και κοινωνικο-οικονομική επιβάρυνση (315). Το άσθμα είναι μια από τις σημαντικότερες μη μεταδοτικές ασθένειες (Εικόνα 13), που επηρεάζει το 1-18% του πληθυσμού παγκοσμίως (41) και σύμφωνα με εκτιμήσεις του ΠΟΥ (Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας), περίπου 250.000 άνθρωποι πεθαίνουν πρόωρα κάθε χρόνο από άσθμα ιδίως στις χώρες με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο (Εικόνα 14) (316).

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από μεταβλητή απόφραξη της ροής του αέρα και αναπνευστικά συμπτώματα όπως δύσπνοια, συριγμό, σφίξιμο στο στήθος και μη παραγωγικό βήχα τα οποία ποικίλλουν στην ένταση και στη συχνότητα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικής έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες στους ασθματικούς οδηγεί σε χρόνια, ετερογενή φλεγμονή των αεραγωγών.

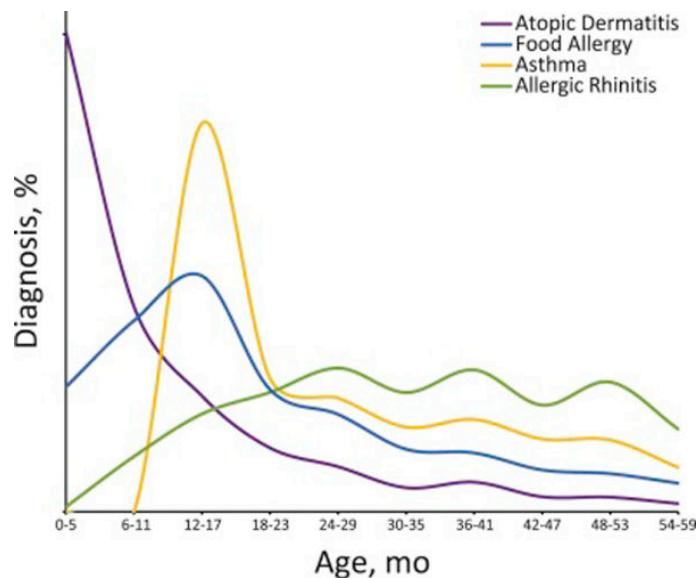


Εικόνα 13: Επίπτωση άσθματος / 100.000 το 2019



Εικόνα 14: Θνησιμότητα άσθματος / 100.000 το 2019

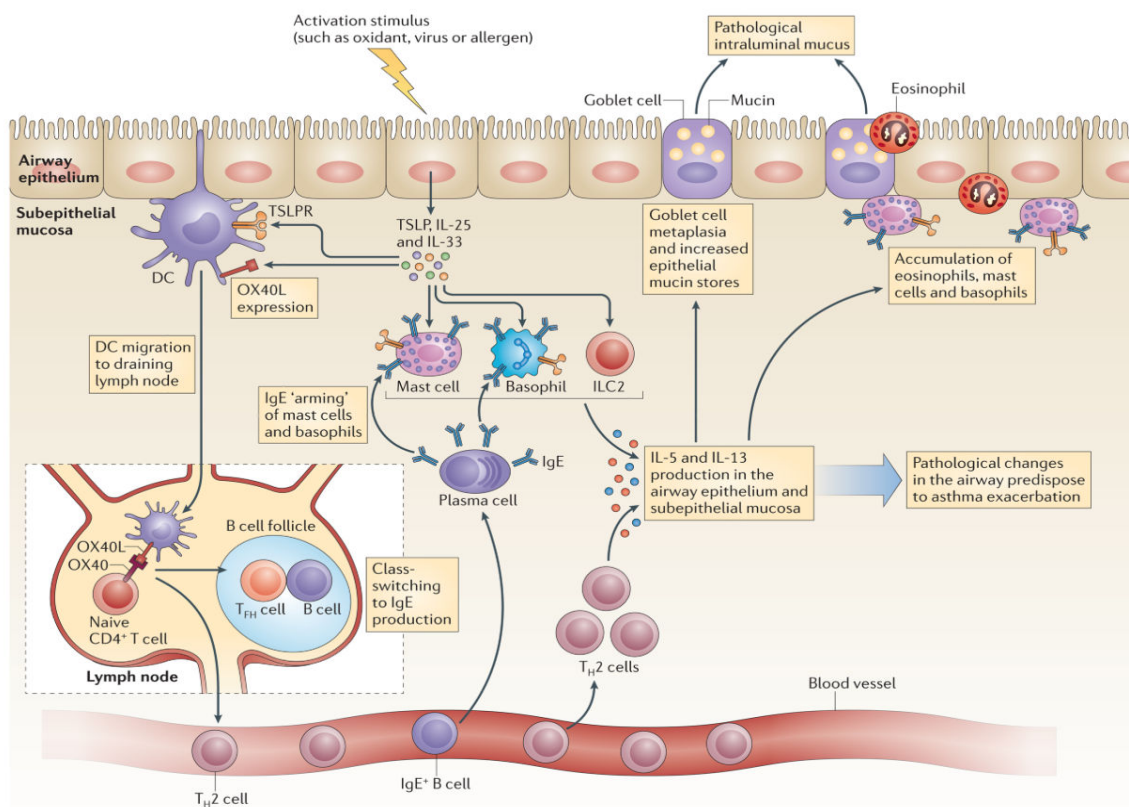
Το αλλεργικό άσθμα που προκαλείται από την επαφή με ένα αλλεργιογόνο είναι η πιο κοινή μορφή άσθματος, επηρεάζοντας το 75% των νέων ενηλίκων και παιδιών και το ~65% των γηραιότερων (>55 ετών) ενηλίκων ασθενών (317). Ο επιπολασμός των αλλεργικών ασθενειών αυξάνεται, με το αλλεργικό άσθμα, την ατοπική δερματίτιδα και την αλλεργική ρινίτιδα να περιγράφονται ως ορόσημα μιας «ατοπικής πορείας» (Εικόνα 15) (318).



Εικόνα 15.Ατοπική πορεία(318).

Επιπλέον, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με άσθμα, η αλλεργία διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο και η έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες, όπως η γύρη, τα ακάρεα

της οικιακής σκόνης, τα επιθήλια των οικόσιτων ζώων και οι μύκητες να παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση αυτού (319). Στους περισσότερους ασθματικούς, η υψηλή φλεγμονή T2 (Εικόνα 16) είναι εμφανής και οι IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13 παίζουν σημαντικό ρόλο. Η εμμένουσα φλεγμονή τύπου 2 -που είναι και η συχνότερη στο άσθμα- καταστρέφει συνεχώς το επιθήλιο, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο, όπου η φλεγμονώδης απόκριση κλιμακώνεται, επιδεινώνοντας τα ήδη εξουθενωτικά συμπτώματα (320).



Εικόνα 16. Η απελευθέρωση κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα, ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) και της θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης (TSLP), επάγει την έκφραση του συνδέτη OX40 (OX40L· επίσης γνωστός ως TNFSF4) στα δένδρικά κύτταρα (DCs) για την προώθηση της τοπικής κινητοποίησής τους στους λεμφαδένες όπου ενεργοποιούν τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα σε κατάσταση ικανή για παραγωγή IL-4. Αυτά τα T-λεμφοκύτταρα που παράγουν IL-4 στους λεμφαδένες μεταναστεύουν σε ζώνες B κυττάρων όπου διαφοροποιούνται σε βοηθητικά θυλακικά κύτταρα T (TFH) και κινούνται στην κυκλοφορία για να ολοκληρώσουν την ωρίμανση ως βοηθητικά κύτταρα T 2 (TH2). Τα κύτταρα TFH που εκκρίνουν IL-4 σε περιοχές παραθυλακικών B κυττάρων μεσολαβούν στην ιστοτυπική μεταστροφή IgE στα B κύτταρα, ενώ τα κύτταρα TH2 που μεταναστεύουν στο επιθήλιο των αεραγωγών και στον υποεπιθηλιακό βλεννογόνο εκκρίνουν IL-5 και IL-13 για να μεσολαβήσουν στη φλεγμονή και στην αναδιαμόρφωση του βλεννογόνου των αεραγωγών προδιαθέτοντας ένα άτομο σε άσθμα και μεταγενέστερα σε παροξύνσεις άσθματος. ILC2, έμφυτο λεμφικό κύτταρο ομάδας 2. TSLPR, υποδοχέας TSLP (320).

Υπάρχουν ωστόσο, ασθενείς με άσθμα που χαρακτηρίζονται από μη-T2 φλεγμονή, που οδηγούνται από την IL-6, την IL-1 β και την IL23 (321). Εκτός από τη φλεγμονή, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και τα ενεργά είδη αζώτου που προέρχονται από NO (RNS) έχουν αναφερθεί ότι μεσολαβούν στο οξειδωτικό στρες και έχουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή των αεραγωγών και στην παθογένεση του άσθματος (322).

Ο RAGE είναι μέλος της υπερικογένειας ανοσοσφαιρινών, των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας που δρα ως υποδοχέας αναγνώρισης προτύπων (323). Οι συνδέτες RAGE περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες S100/καλγκρανουλίνη, τα AGEs, το Mac-1, την πρωτεΐνη υψηλής κινητικότητας box-1 (HMGB-1), το πεπτιδίο αμυλοειδούς-β, τα ινίδια με β-πτυχώσεις, το λυσοφωσφατιδικό οξύ και την ευαίσθητη στην οξειδοαναγωγή πρωτεΐνη DJ-1 (324–327). Η δέσμευση του RAGE επάγει τα προφλεγμονώδη μονοπάτια, μέσω σηματοδότησης του NF-κB (324–326). Η έκφραση RAGE είναι υψηλότερη στους πνεύμονες και έχει ενοχοποιηθεί ως η κινητήρια δύναμη της φλεγμονής στην πνευμονική παθοφυσιολογία (328). Το RAGE συμβάλλει σε πολλές πνευμονικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του άσθματος.

Η διαλυτή ισομορφή του RAGE (sRAGE) δρα ως «δόλωμα» για τη δέσμευση των μορίων προσκόλλησης του RAGE και έτσι εμποδίζει τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα (323). Αρκετές αναφορές έχουν συνδέσει την ανεπάρκεια του sRAGE με τη σοβαρότητα της νόσου και την έκβαση διαφόρων ασθενειών με τη συσχέτιση από παραλλαγές RAGE G82S (329).

Ωστόσο μέχρι σήμερα, έχουν υπάρξει λίγες μελέτες που έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ sRAGE και άσθματος. Αυτές οι μελέτες είχαν μικρά μεγέθη δείγματος και τα αποτελέσματά τους ήταν αντιφατικά (35,37,330). Για παράδειγμα, οι Sukkar et al. (35) ανέφεραν ότι το sRAGE ήταν ανεπαρκές στο ουδετεροφιλικό άσθμα. Άλλες μελέτες, ωστόσο, ανέφεραν αυξημένα επίπεδα sRAGE σε ασθματικούς (37,330). Η πιθανή αιτία της διαφοράς μπορεί να αποδοθεί στους διαφορετικούς φλεγμονώδεις φαινοτύπους άσθματος, οι οποίοι ταξινομούνται ως ουδετεροφιλικό και μη ουδετεροφιλικό με βάση τα κύτταρα των προκλητών πτυέλων (35) και σχετίζονται με γενετικές παραλλαγές του RAGE. Όσον αφορά τους συνδέτες RAGE και το άσθμα, υπάρχουν σπάνια διαθέσιμα δεδομένα.

Υπάρχουν λίγες αναφορές που διερευνούν τη σχέση μεταξύ άσθματος και καρδιακής νόσου. Προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, έχουν αναφέρει υψηλότερα ποσοστά καρδιακών οργανικών βλαβών σε ασθενείς με άσθμα από εκείνους χωρίς άσθμα (200,331). Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής νόσου και του άσθματος (200) και τα ευρήματα του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι σπάνια σε ασθενείς με άσθμα.

Όσον αφορά την έγκαιρη αναγνώριση και εξέλιξη διαφόρων παθήσεων, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, ότι οι βιοδείκτες έχουν σημαντική κλινική αξία. Υπάρχουν πολλές καρδιακές παθήσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, οι ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις και η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, στις οποίες η σοβαρότητα της καρδιακής παθολογίας μπορεί να αντικατοπτριστεί μέσω αυτών των καρδιακών βιοδεικτών (27,332,333). Μια πληθώρα βιοδεικτών μπορεί να αντανακλούν τους υποκείμενους μηχανισμούς/οδούς της καρδιακής ανεπάρκειας όπως και την εξέλιξή της. Συναφώς, οι προαναφερθέντες βιοδείκτες δυνατόν να επισημαίνουν συγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές. Εναλλακτικά, μπορεί να αντανακλούν συνυπάρχουσες ή μεμονωμένες εκδηλώσεις ασθένειας από διαφορετικά συστήματα οργάνων εκτός του καρδιαγγειακού συστήματος. Αν και τα επίπεδα των συνδετών του RAGE, όπως: S100B, S100A8/A9, S100A1, S100A6, AGEs μπορεί να έχουν ρόλο βιοδείκτη στην καρδιαγγειακή νόσο (27,332,333), αυτό δεν μπορεί να τεκμηριωθεί για το άσθμα όπως προαναφέραμε.

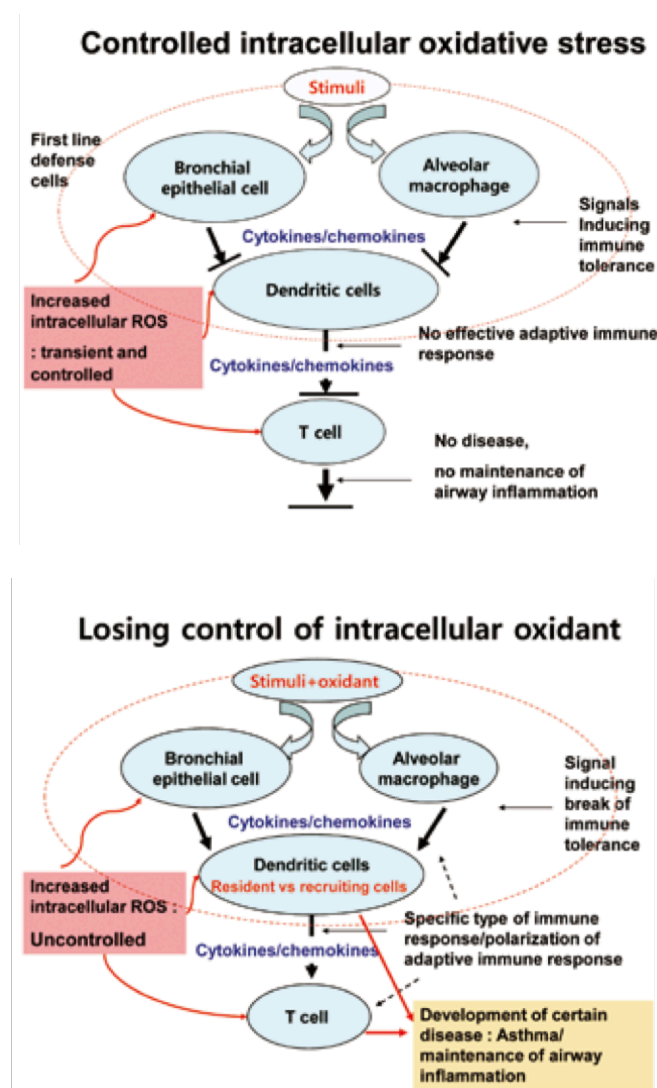
Ο RAGE εκφράζεται στο μυοκάρδιο, στο ενδοθήλιο, σε ινοβλάστες και σε διηθητικά φλεγμονώδη κύτταρα (323). Πειράματα σε μοντέλα βλαβών σε ποντίκια, αρουραίους και χοίρους υποδηλώνουν ότι ο RAGE και οι συνδέτες του RAGE επάγουν την επιβάρυνση του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένου της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, του διαβήτη και της φλεγμονής εν γένει (323). Ο φαρμακολογικός ανταγωνισμός του RAGE ή η γενετική διαγραφή του υποδοχέα σε ποντίκια είναι εντυπωσιακά προστατευτικός σε αυτά τα μοντέλα (27). Δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι η μέτρηση των επιπέδων των συνδετών του RAGE ή του sRAGE στο πλάσμα ή τον ορό μπορεί να συσχετιστεί με το βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας (27,332,333). Συνολικά, ο άξονας συνδέτη-RAGE εμπλέκεται στην καρδιακή ανεπάρκεια και ο θεραπευτικός ανταγωνισμός του RAGE

μπορεί να είναι ένας μοναδικός στόχος για θεραπευτική παρέμβαση. Μολονότι έχουν αναπτυχθεί διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες τόσο για το άσθμα όσο και για την καρδιακή ανεπάρκεια, τα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορεί να έχουν ανταγωνιστική δράση ανάμεσα στις δυο παθήσεις, όπως για παράδειγμα οι β-αναστολείς για την καρδιακή ανεπάρκεια και οι β-αγωνιστές για το άσθμα.

Πραγματοποιήσαμε μια συγχρονική, προοπτική μελέτη παρατήρησης για να διευκρινίσουμε εάν η συνύπαρξη του άσθματος είναι ένας κακός προγνωστικός παράγοντας για ασθένειες που σχετίζονται με την καρδιά. Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνήσει την έκφραση στο πλάσμα των νέων (sRAGE, RAGE συνδέτες, και DJ-1) σε σύγκριση με τους πιο κοινούς (IL-6, IL-1 β) φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθματικούς ασθενείς με διαφορετικούς φλεγμονώδεις φαινότυπους, και τον καρδιακό αντίκτυπο μέσω των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων. Μεταξύ των δεικτών που μελετήθηκαν βρίσκονται οι κάτωθι: 1) AGEs, sRAGE και ο λόγος τους (AGEs/sRAGE), 2) πρωτεΐνες της ομάδας S100 όπως η S100B, S100A8/A9, S100A12 και 3) η πρωτεΐνη DJ-1 που παίζει σημαντικό ρόλο στο οξειδωτικό stress.

Το οξειδωτικό στρες, πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στην ανάπτυξη παθήσεων όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές νόσοι, και ανοσολογικά νοσήματα. Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών και το οξειδωτικό στρες μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένειά του (334,335). Παρά την αδιευκρίνιστη συζήτηση σχετικά με το εάν προκαλείται ενισχυμένο οξειδωτικό στρες που παρατηρείται σε άτομα με άσθμα από φλεγμονή ή αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεση του, πολλές πρόσφατες αναφορές έχουν υποστηρίξει τον κρίσιμο ρόλο του οξειδωτικού στρες στην ανάπτυξη διαφόρων χρόνιων ανοσολογικών ασθενειών. Αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), μεταφέρει διεγερτικά σήματα ως κρίσιμος ενδοκυτταρικός δεύτερος αγγελιοφόρος, με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση των ανοσοαποκρίσεων (336). Στο βρογχικό άσθμα, το οξειδωτικό στρες επιδεινώνει τη φλεγμονή των αεραγωγών επάγοντας διάφορους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, ενισχύοντας τη βρογχική υπεραπαντητικότητα, επάγοντας τον βρογχόσπασμο και αυξάνοντας την έκκριση βλέννας (337–341). Αν και πολλές μελέτες

έχουν διερευνήσει τον κεντρικό ρόλο του ενισχυμένου οξειδωτικού στρες στην ανάπτυξη και διατήρηση της φλεγμονής των αεραγωγών, τα θεραπευτικά αποτελέσματα πολλών αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι μέτρια στην καλύτερη περίπτωση για την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών (337,338). Αυτές οι παρατηρήσεις, ωστόσο, δεν υποδηλώνουν απαραίτητα αμελητέα δράση του οξειδωτικού στρες στην παθογένεση του άσθματος. Πιθανώς, αυτοί αντικατοπτρίζουν την ανάγκη διερεύνησης των κατάλληλων αντιοξειδωτικών για τον κάθε τύπο ανοσολογικής νόσου όπως και τις ιδανικές καταστάσεις όπου αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ανάπτυξη του άσθματος (Εικόνα 17) (342).



Εικόνα 17. Ρύθμιση ενδοκυττάριου οξειδωτικού στρες. Αποτελέσματα σωστά ελεγχόμενου και επιπτώσεις ανεπαρκώς ελεγχόμενου στην παθογένεση του άσθματος (342).

2. Υλικό – Μέθοδοι – Πληθυσμός της μελέτης

Συνολικά 25 άτομα, 13 με νέο-διαγνωσμένο άσθμα και 12 μη ασθματικά άτομα (υγιής ομάδα), συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Τα ασθματικά άτομα επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια όπως φαίνεται και στον πίνακα 8: (1) ιστορικό συμπτωμάτων που σχετίζονται με το άσθμα όπως βήχας, συριγμός, δύσπνοια ή σφίξιμο στο στήθος (2) απόφραξη στη σπιρομέτρηση και θετική βρογχοδιασταλτική απόκριση μετά από εισπνοή 400 mcg σαλβουταμόλης (Aerolin®), η οποία ορίζεται ως 200 mL και 12% αύξηση του FEV1.

Πίνακας 8. Κριτήρια Διάγνωσης Άσθματος.

Διαγνωστικά γνωρίσματα	Κριτήρια Διάγνωσης Άσθματος
1. Ιστορικό ποικίλων αναπνευστικών συμπτωμάτων	
Συριγμός, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και βήχας. Οι περιγραφές μπορεί να διαφέρουν αναλόγως πολιτισμικών παραγόντων και ηλικίας.	<ul style="list-style-type: none"> • Γενικά παρατηρούνται περισσότερα από ένα αναπνευστικό σύμπτωμα (στους ενήλικες, ο μεμονωμένος βήχας σπάνια οφείλεται σε άσθμα). • Τα συμπτώματα ποικίλουν τόσο στη χρονική διάρκεια όσο και στην ένταση. • Τα συμπτώματα είναι συχνά χειρότερα τη νύχτα ή κατά την πρωινή αφύπνιση. • Τα συμπτώματα πυροδοτούνται συχνά από την άσκηση, το γέλιο, τα αλλεργιογόνα ή τον κρύο αέρα. • Τα συμπτώματα συχνά εμφανίζονται ή επιδεινώνονται με ιογενείς λοιμώξεις.
2. Επιβεβαίωση της μεταβλητότητας του περιορισμού της εκπνοής.	
Τεκμηριωμένη υπερβολική μεταβλητότητα στην πνευμονική λειτουργία (μία ή περισσότερες από τις παρακάτω εξετάσεις)	Όσο μεγαλύτερες είναι οι διακυμάνσεις ή σε όσο περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται υπερβολική διακύμανση, τόσο πιο αξιόπιστη είναι η διάγνωση.
ΚΑΙ τεκμηριωμένος περιορισμός της εκπνευστικής ροής. Θετική δοκιμασία βρογχοδιαστολής (BD) (πιο πιθανό να είναι θετικό εάν διακοπεί η λήψη του βρογχοδιασταλτικού πριν από τη σπιρομέτρηση: SABA ≥4 ώρες, LABA ≥15 ώρες)	Όταν ο FEV 1 είναι μειωμένος, επιβεβαιώστε ότι ο λόγος FEV 1/FVC είναι μειωμένος (συνήθως είναι >0,75–0,80 στους ενήλικες). Θετική δοκιμασία νοείται η αύξηση του FEV 1 >12% και >200 mL από την αρχική τιμή, 10–15 λεπτά μετά από 200–400 mcg σαλβουταμόλης (αλβουτερόλη) ή ισοδύναμο (μεγαλύτερη ειδικότητα εάν η αύξηση είναι >15% και >400 mL).
Υπερβολική μεταβλητότητα στο PEF δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες	Μέση ημερήσια μεταβλητότητα PEF >10%
Σημαντική αύξηση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από 4 εβδομάδες αντιφλεγμονώδους θεραπείας.	Αύξηση του FEV 1 κατά >12% και >200 mL (ή PEF κατά >20%) μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, εκτός αναπνευστικών λοιμώξεων.
Θετική δοκιμασία άσκησης	Πτώση του FEV 1 >10% και >200 mL από την αρχική τιμή
Θετική βρογχική πρόκληση	Πτώση του FEV 1 από την αρχική τιμή ≥20% με τυπικές δόσεις μεταχολίνης ή ισταμίνης ή ≥15% με ευκαπνικό εκούσιο υπεραερισμό, υπερτονικό ορό ή πρόκληση με μανιτόλη.
Υπερβολική διακύμανση της πνευμονικής λειτουργίας μεταξύ των επισκέψεων (καλή ειδικότητα αλλά κακή ευαισθησία)	διακύμανση του FEV 1 >12% και >200mL μεταξύ των επισκέψεων, εκτός αναπνευστικών λοιμώξεων.

Σύμφωνα με τα συμπτώματά τους, τον περιορισμό στην ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης, το άσθμα χαρακτηρίστηκε ως ήπιο, μέτριο ή σοβαρό (Εικόνα 18) και η χορήγηση ICS/LABA συνταγογραφήθηκε για 12 εβδομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA (Εικόνα 19).

Ταξινόμηση Σοβαρότητας Άσθματος (>12 ετών)				
	Διαλείπον	Επίμονο		
		Ήπιο	Μέτριο	Σοβαρό
Συμπτώματα	<2 ημέρες/εβδομάδα	>2 ημέρες/εβδομάδα αλλά όχι καθημερινά	καθημερινά	όλη την ημέρα
Νυχτερινές αφυπνίσεις	<2/μήνα	3-4/μήνα	>1/ εβδομάδα αλλά όχι καθημερινά	Κάθε μέρα
Κατ'επίκληση χρήση Aegolin	<2 ημέρες/εβδομάδα	>2 ημέρες/εβδομάδα αλλά όχι καθημερινά και όχι >1/ημέρα	καθημερινά	πολλές φορές την ημέρα
Επίδραση στην καθημερινότητα	καμία	ήπιος περιορισμός	μέτριος περιορισμός	σοβαρός περιορισμός
Πνευμονική λειτουργία Φυσιολογικό FEV1"/FVC 20-39 ετών: 80% 40-59 ετών: 75% 60-80 ετών: 70%	FEV1">80% pred FEV1"/FVC: κφ	FEV1">80% pred FEV1"/FVC: κφ	FEV1">60% pred αλλά <80% FEV1"/FVC: κφ	FEV1"<60% pred FEV1"/FVC μείωση >5%
Εξάρσεις που απαιτούνται p.o. κορτικοστεροειδή	0-1/έτος	>2/ετός	>2/ετός	>2/ετός
	Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	Βήμα 4-5
	επανελέγχος σε 2-6 βδομάδες			

Εικόνα 18. Ταξινόμηση Άσθματος.



2019 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA. <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed 12 Oct2019).

Εικόνα 19. Θεραπεία άσθματος (ενήλικες & παιδιά >12ετών)

Ενώ με βάση τους βιοδείκτες των ΔΔΝ, της ολικής IgE ορού, του FeNO και των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος χαρακτηρίστηκαν T2^{high} ή T2^{lo} ενδότυπο. Ο καρδιολογικός έλεγχος με ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογράφημα ανέδειξε την παρουσία ή όχι παθολογίας.

Για τη διενέργεια της παραπάνω μελέτης με τίτλο «Συσχέτιση των καρδιακών δεικτών του υπερηχοκαρδιογραφήματος με τους διαλυτούς υποδοχείς των προοδευτικά μη-ενζυματικών γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων (soluble receptor for advanced glycation end products-sRAGE) σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του αναπνευστικού» δόθηκε η έγκριση από την επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας και το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου «Αττικόν» (246/27-5-14). Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά για την ένταξη τους στη μελέτη και το σκοπό αυτής και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης το οποίο παρατίθεται κάτωθι.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

2^η Δ.Υ.Π.Ε Πειραιώς & Αιγαίου



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΑΤΤΙΚΟΝ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Ο/Η υπογεγραμμένος/η..... και ΑΜ.....
του..... με ΑΔΤ.....
δίνω τη συγκατάθεση μου στο επιστημονικό προσωπικό της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής και της Αλλεργιολογικής Μονάδας για να με υποβάλλουν σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, σπιρομέτρηση, δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού και αιμοληψία, προκειμένου να διερευνηθεί τυχόν υποκείμενη συσχέτιση φλεγμονωδών δεικτών με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα του αναπνευστικού. Ενημερώθηκα ότι η μελέτη θα διεξαχθεί από την Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική σε συνεργασία με την Αλλεργιολογική Μονάδα και εγώ θα συμμετέχω όπως αναγράφεται παρακάτω. Αρχικά θα ερωτηθώ λεπτομερώς για το ιατρικό μου ιστορικό και θα υποβληθώ σε κλινική εξέταση. Ανάλογα με το νόσημα από το οποίο πάσχω, θα υποβληθώ στον ειδικό καρδιολογικό και αλλεργιολογικό έλεγχο. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα (σπιρομέτρηση), μέτρηση εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) και δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Στη συνέχεια θα πρέπει να ληφθεί ορός και πλάσμα αίματος για προσδιορισμό ειδικών μεσολαβητών.

Όλες οι παραπάνω εξετάσεις στις οποίες θα υποβληθώ δεν είναι επικίνδυνες και είναι το ίδιο ή λιγότερο επώδυνες από μια απλή αιμοληψία. Επιπλέον ενημερώθηκα ότι δεν θα έχω απαραίτητα κάποιο άμεσο όφελος με τη συμμετοχή μου στη μελέτη, αλλά θα υπάρχει όφελος τόσο επιστημονικό, όσο και προσωπικό μακροπρόθεσμα, ανάλογα με τα αποτελέσματα της μελέτης, αφού ενδεχομένως να υπάρξουν ευκαιρίες για νέους θεραπευτικούς σχεδιασμούς για τη βασική νόσο μου.

Αποδέχομαι τέλος, η διαχείριση των βιολογικών υγρών και των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν να γίνει κατά την κρίση του επιστημονικού προσωπικού της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής και της Αλλεργιολογικής Μονάδας, για ερευνητικούς σκοπούς.

Ο ασθενής (ή πρόσωπο νομίμως εξουσιοδοτημένο να συναινέσει)

Ο Ιατρός

Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα προκαθορισμένο ερωτηματολόγιο (το οποίο και παρατίθεται στις επόμενες σελίδες) όπου πέραν της ηλικίας, κατεγράφησαν σωματομετρικά στοιχεία (ύψος και βάρος) ενώ έγινε αναλυτική καταγραφή των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία,) καθώς και της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής. Ακολούθησε φυσική εξέταση κατά σύστημα, έλεγχος FeNO αφού

λήφθηκαν υπόψιν οι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέταση (Πίνακας 9), σπιρομέτρηση προ και 15' μετά βρογχοδιαστολή υπό 400mcg σαλβουταμόλης μετά τις κατάλληλες οδηγίες που περιγράφονται στον Πίνακα 6, ΔΔΝ σε κοινά άερο-αλλεργιογόνα για έλεγχο ατοπίας με καρφίδα Morrow-Brown και καρδιολογικός έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και υπερηχοκαρδιογράφημα από συνάδελφο καρδιολόγο.

Πίνακας 9. Παράγοντες που επηρεάζουν το FeNO

Παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το FeNO	Παράγοντες οι οποίοι μειώνουν το FeNO
Ηλικία >12 ετών	Κατανάλωση αλκοόλ, καφεΐνης
Άσθμα	Βρογχιεκτασίες
Ατοπία	Κάπνισμα
Φάρμακα	Έκθεση σε χημικούς παράγοντες
Εναλαπρίλη	Υδρατμοί
Παρόξυνση ΧΑΠ	Nitrous oxide
Έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση	Heptane
Κατανάλωση τροφίμων πλουσίων σε αργινίνη και νιτρικά/νιτρώδη	100% oxygen
Έκθεση σε χημικούς παράγοντες	Φάρμακα
Chlorine dioxide	Αντιλευκοτριένια
Fluoride	Γλυκοκορτικοειδή
Formaldehyde	Οξυμεταζολίνη
Latex	Αναστολείς NOS
Ozone	Άσκηση
Μη ασθματική ηωσινοφιλική βρογχίτιδα	Υποθερμία
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Έμμηνος ρύση
	Μέτριο υψόμετρο
	Επαναλαμβανόμενες σπιρομετρήσεις
	Προκλητά πτύελα

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1) Αρτηριακή υπέρταση (AY): αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg άνευ αγωγής ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ανεξάρτητα επίτευξης του παραπάνω στόχου.

2) Δυσλιπιδαιμία: ολική χοληστερόλη >200 mg/dL ή/και τριγλυκερίδια >150 mg/dL ή/και HDL-C < 40 mg/dL ή λήψη οποιασδήποτε υπολιπιδαιμικής αγωγής.

3) Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ): τιμή γλυκόζης νηστείας >125 mg/dL, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) \geq 6,5% άνευ αγωγής ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

4) Κάπνισμα: κατανάλωση ενός τουλάχιστον τσιγάρου ημερησίως.

5) Θετικό οικογενειακό ιστορικό: ιστορικό άσθματος σε συγγενή α' ή/και β' βαθμού, ιστορικό ατοπικής νόσου (αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργικό άσθμα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, τροφική αλλεργία, ατοπική δερματίτιδα σε συγγενή α' ή/και β' βαθμού).

6) ΔΜΣ(δείκτης μάζας σώματος): Σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα(kgr) διαιρούμενο με τη τετραγωνική δύναμη του ύψους σε όρθια θέση σε μέτρα(m), δηλαδή $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{Βάρος}/(\text{Υψος})^2$.

7) Σοβαρή Έξαρση άσθματος: επεισόδια που χαρακτηρίζονται από προοδευτική αύξηση των συμπτωμάτων (δύσπνοια, βήχα, συριγμός ή σφίξιμο στο στήθος) και προοδευτική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας με κλινική σημειολογία την ομιλία με λέξεις, σύγχυση, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αναπνοές/min >30, περιφερικές σφύξεις >120/min, SaO₂ <90%, PEF \leq 50% του προβλεπόμενου. Αντιπροσωπεύει ουσιαστικά μια αλλαγή από τη συνήθη κατάσταση του ασθενή που αρκεί για να απαιτηθεί συστηματική θεραπεία με εκ του στόματος κορτικοστεροειδών και ίσως εισαγωγή στο νοσοκομείο.

✓ Κριτήρια Εισαγωγής

- ✓ Ενήλικοι ασθενείς(>18 ετών) με συμπτωματολογία εκ του αναπνευστικού.
- ✓ Νέο-διάγνωση άσθματος

ο Κριτήρια αποκλεισμού

- Σοβαρή έξαρση άσθματος τους τελευταίους δύο μήνες
- Αντιασθματική αγωγή τον τελευταίο μήνα (ειδικά ICS+LABA)
- Δείκτης Μάζας Σώματος(ΔΜΣ) >30
- Λήψη αγωγής για αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Κάπνισμα
- Έμμηνος ρύση

- Κύηση-Θηλασμός
- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Βαλβιδοπάθειες μετρίου ή σοβαρού βαθμού
- Ενεργός φλεγμονή
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Κακοήθειες
- Πρόσφατη λοίμωξη τον τελευταίο μήνα
- Αυτοάνοσα νοσήματα

Το ιατρικό ιστορικό, ιδίως τα αναπνευστικά συμπτώματα και το τεστ ελέγχου άσθματος (Εικόνα 20), καθώς και η χρήση καπνίσματος και αλκοόλ επιβεβαιώθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο. Το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ ταξινομήθηκαν ως τρέχουσα συνήθεια ή όχι χρήση. Μετρήθηκαν το ύψος και το βάρος και ο ΔΜΣ υπολογίστηκε ως δείκτης παρουσίας ή απουσίας παχυσαρκίας. Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μετρήθηκε σε καθιστή θέση χρησιμοποιώντας ένα τυπικό πιεσόμετρο. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε με σπιρόμετρο Viasys JAEGER τύπου APS-Pro (Εικόνα 21) ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ορθή διενέργεια της εξέτασης (Πίνακας 6). Οι τιμές μετά τη βρογχοδιαστολή μετρήθηκαν μετά από εισπνοή 400 mcg σαλβουταμόλης (Aerolin®).

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων, πόσο συχνά σας εμπόδιζε το άσθμα σας στη δουλειά, στο σχολείο, ή στις δουλειές στο σπίτι;				
ΣΥΝΕΧΩΣ 1	ΠΟΛΥ ΣΥΧΝΑ 2	ΣΥΧΝΑ 3	ΣΠΑΝΙΑ 4	ΠΟΤΕ 5

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων, πόσο συχνά νιώσατε δύσπνοια;				
> 1 ΦΟΡΑ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 1	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ 5	3 - 6 ΦΟΡΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 5	1 - 2 ΦΟΡΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 5	ΠΟΤΕ 5

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων, πόσο συχνά τα συμπτώματα του άσθματος (αναπνευστικός συριγμός, βήχας, δύσπνοια, σφίξιμο ή πόνος στο στήθος) σας ξύπνησαν κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίτερα από το κανονικό το πρωί;				
≥ 4 ΝΥΧΤΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 1	2 - 3 ΝΥΧΤΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 2	ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ 3	1 - 2 ΝΥΧΤΕΣ ΣΥΝΟΛΙΚΑ 4	ΠΟΤΕ 5

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων, πόσο συχνά χρησιμοποιήσατε το ανακουφιστικό σας φάρμακο ή τον νεφελοποιητή σας (πχ Aerolin®, Salbunova®) εκτάκτως;				
>3 ΦΟΡΕΣ / ΗΜΕΡΑ 1	1 - 2 ΦΟΡΕΣ/ ΗΜΕΡΑ 2	2 - 3 ΦΟΡΕΣ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 3	≤ 1 ΦΟΡΑ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ 4	ΠΟΤΕ 5

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 4 εβδομάδων, θεωρείτε πως το άσθμα σας ήταν:				
ΕΚΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ 1	ΠΟΛΥ ΛΙΓΟ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ 2	ΛΙΓΟ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ 3	ΣΧΕΤΙΚΑ ΚΑΛΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ 4	ΠΛΗΡΩΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ 5

Εικόνα 20. Τεστ ελέγχου άσθματος (ACT)

Το εκπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου μετρήθηκε με τη συσκευή NO CLD88 SP-ECOMEDICS (Εικόνα 22) πριν τη διενέργεια της σπιρομέτρησης και εφόσον ο ασθενής δεν είχε καταναλώσει τροφές, ή είχε κάνει οποιαδήποτε μορφή άσκησης που θα επηρέαζε το αποτέλεσμα την εξέταση (Πίνακας 9). Η συσκευή βασίζεται στην τεχνολογία χημιοφωταύγειας, που είναι μέθοδος αναφοράς, προσφέροντας γρήγορα αποτελέσματα και είναι ανεξάρτητη από ακριβά αναλώσιμα. Έχει λάβει έγκριση για κλινική χρήση στην Ευρώπη

και είναι πλήρως συμβατή με τις συστάσεις ATS (American Thoracic Society) / ERS (European Respiratory Society) (101).



Εικόνα 21. Σπιρόμετρο Viasys JAEGER τύπου APS-Pro



Εικόνα 22. Συσκευή NO CLD88 SP-ECOMEDICS για μέτρηση FeNO

Πραγματοποιήθηκαν ΔΔΝ εφόσον ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια του Πίνακα 7 στα κοινά αεροαλλεργιογόνα, σύμφωνα με τη μελέτη GA²LEN (172). Αυτό το πάνελ περιλαμβάνει τα ακόλουθα 18 αλλεργιογόνα: ελιά (*olea europaea*), φουντουκιά (*Corylus avellana*), σκλήθρα (*Alnus incana*), σημύδα (*Betula alba*), πλάτανο (*Platanus vulgaris*), κυπαρίσσι (*Cupressus sempervirens*), μείγμα γρασιδιού (*Poa pratensis*, *Grass/dactylis/lolium perenne*, Timothy Grass/*Phleum Pratense*, *Fescue/Festuca Pratensis*), αγριάδα (*cynodon dactylus*), αμβροσία (*ambrosia artemisiifolia*) *Alternaria alternata* (*tenuis*), *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Parietaria*(wall pellitory), επιθήλιο γάτας, επιθήλιο σκύλου, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* και επιθήλιο κατσαρίδας (*Blatella germanica*) (Εικόνα 23).

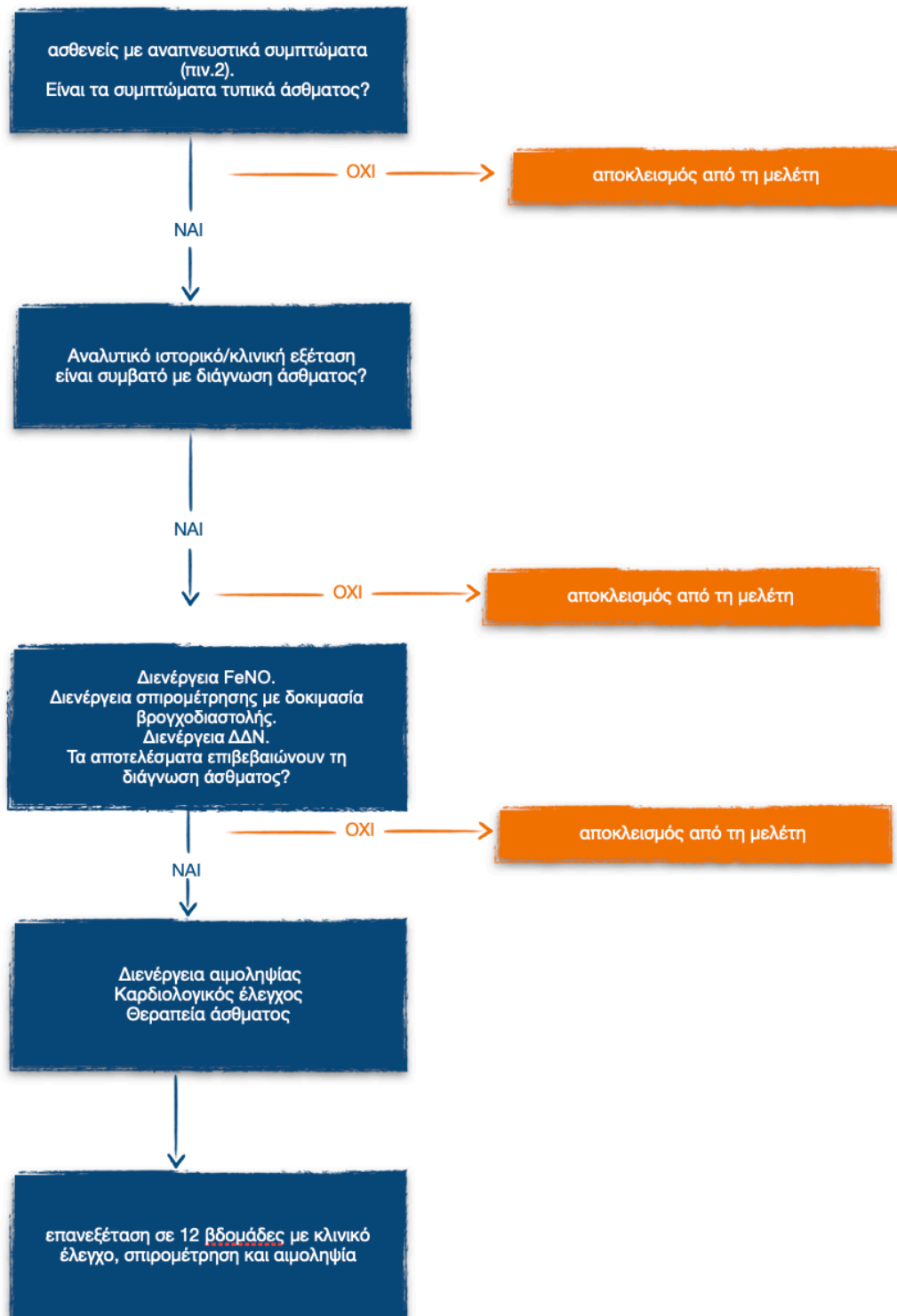


Εικόνα 23. ΔΔΝ στα κοινά άερο-αλλεργιογόνα

Στη συνέχεια σε συνεργασία με συνάδελφο καρδιολόγο της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του ΠΓΝΑ "Αττικόν" πραγματοποιήθηκε ΗΚΓ 12 απαγωγών και διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα στο οποίο και προσδιορίστηκε το LVEF με τη χρήση της τροποποιημένης μεθόδου των δίσκων σε δύο προβολές κατά Simpson, ενώ ταυτόχρονα αποκλείστηκε η παρουσία οργανικής καρδιοπάθειας που αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη εστιάζοντας στα ακόλουθα δεδομένα: κλάσμα εξώθησης, όγκος δεξιού

κόλπου, διάμετρος δεξιάς κοιλίας και συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας. Όλα τα άνωθεν καταγράφονται στο ειδικό έντυπο που παραθέτουμε.

Συνολικά στο κάτωθι διάγραμμα ροής φαίνεται η διαδικασία ένταξης ή όχι στη μελέτη μας.



3. Έντυπο Συμμετοχής στη Μελέτη

Ημ/νία:.....

Όνοματεπώνυμο: Κωδικός: A/Θ
Τηλ: Ύψος: Βάρος: BMI:
Ημ/νία γέννησης:

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΑΥ:ΝΑΙ/ΟΧΙ Φάρμακα για ΑΥ:ΝΑΙ/ΟΧΙ
ΣΔ: ΝΑΙ/ΟΧΙ Φάρμακα για ΣΔ: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Δυσλιπιδαιμία: ΝΑΙ/ΟΧΙ Φάρμακα για δυσλιπιδαιμία: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Κάπνισμα: ΝΑΙ/ΟΧΙ Αν ΟΧΙ, καπνίζατε ποτέ στο παρελθόν: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Pack years:.....
Κακήθες νόσημα: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Αυτοάνοσα νοσήματα: ΝΑΙ/ΟΧΙ Φάρμακα για αυτοάνοσα: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Έμμηνος ρύση: ΝΑΙ/ΟΧΙ Κύηση/γαλουχία: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Πρόσφατη λοίμωξη: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Φάρμακα για κάποιο λόγο: ΝΑΙ/ΟΧΙ Αν ΝΑΙ προσδιορίστε:
Άλλο πρόβλημα υγείας(λ.χ. ΓΟΠ):
Ρινίτιδα: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Τροφική αλλεργία: ΝΑΙ/ΟΧΙ ΟΑΣ: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Φαρμακευτική αλλεργία: ΝΑΙ/ΟΧΙ Venom allergy: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Δυσανεξία σε ασπιρίνη: ΝΑΙ/ΟΧΙ Ρινικοί πολύποδες: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Έναρξη συμπτωμάτων(χρονική διάρκεια):
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγή για άσθμα (στο παρελθόν) :ΝΑΙ/ΟΧΙ
Ανταπόκριση :ΝΑΙ/ΟΧΙ
Αλλεργικό άσθμα: ΝΑΙ/ΟΧΙ
Μελέτη εντός εποχής γυρεοφορίας: ΝΑΙ/ΟΧΙ

Ζωτικά Σημεία / Κλινική Εξέταση

ΑΠ: Σφύξεις: SaO₂: θ:
PEFR(pre): PEFR(post): ACT(initial): ACT(follow):
Κεφαλή-τράχηλος:
Λεμφαδένες: Δέρμα:
Αναπνευστικό:
Καρδιαγγειακό:
Γαστρεντερικό:
Νευρολογικό: Μυοσκελετικό:
Λοιπά:
Θετικά SPT:

Εργαστηριακός έλεγχος

Ht: Hb: WBC: EOS: PLT: TKE:
CRP: Urea: Cre: SGOT: SGPT: γGT:
ALP:

HbA1c: T-chol: LDL-C: HDL: TG:
 Ολική IgE:

(initial) FeNO: FEV1: FVC: MEF(25-75):

(initial bronchodilator) FEV1: FVC: MEF(25-75):

Δ(μεταβολή) FEV1: FVC: MEF(25-75):

(follow) FeNO: FEV1: FVC: MEF(25-75):

ΗΚΓ:

U/S καρδιάς

PASP:

EFV:

Όγκος (δε) κόλπου:

Διάμετρος (δε) κοιλίας:

(initial)Στάδιο άσθματος:

(follow)Στάδιο άσθματος:

Φάρμακευτική αγωγή 3μηνου: ICS+SABA (.....)

Samples(initial):

Samples(follow):

Έντυπο καταγραφής Υπερηχοκαρδιογραφήματος

ΕΠΩΝΥΜΟ:	ΟΝΟΜΑ:	ΗΛΙΚΙΑ:
ΤΗΛ:	Υ=	B=
ΗΜ.ΕΞΕΤΑΣΗΣ:		CODE:

Initial

	φ.τ.	results	
Αορτική ρίζα(AO) [Valsava]	20-38		E= A= dT=
Ανιούσα αορτή(εγγύς τμήμα)	<35		TAPSE= S(RV)=
Αρ κόλπος (LA)	10-39		e'(πλάγιο)= e'(ΜΣΚ)=
(IVS)	6-11		Ταχύτης χώρου εξόδου αρ.κοιλίας(m/s)=
(PW)	6-11		Μεγιστη ταχυτητα αορτικης βαλβιδας(m/s)=
Τελοδιαστολικη διάμετρος ΑΡ κοιλίας	36-56		TRVmax= a'='
Τελοσυστολικη διάμετρος ΑΡ κοιλίας	24-40		Αορτικό στόμιο(cm ²)=
S ΜΣΚ	29-37		Μέγιστη ταχ. Ανεπ. Τριγλώχινας=
Κλάσμα εξωθήσεως ΑΡ κοιλίας	60-80		Συστολική πίεση ΔΕ κοιλίας (mmHg)=
Διάμετρος ΔΕ κοιλίας: επιμήκης	<30		Όγκος ΔΕ κοιλίας(RV)=
Τομή 4 κοιλοτήτων			
Παρουσία περικαρδιακού υγρού			Όγκος ΔΕ κόλπου(RA)=
S πλάγιου=			Όγκος ΑΡ κόλπου(LA)=
Πίεση πνευμονικής αρτηρίας(mmHg)=			ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ AR: TR: ΒΑΛΒΙΔΩΝ MR: PR:

4. Βιοχημικές μετρήσεις - προσδιορισμοί

Μετά την υπογραφή του έντυπου συγκατάθεσης και τη συμπλήρωση του προαναφερθέντος έντυπου καταγραφής, έγινε αιμοληψία στους επιλεγμένους ασθενείς από την βασιλική φλέβα τις πρωινές ώρες, μετά από αποχή από φαγητό, ρόφημα καφέ ή τσάι και αλκοολούχο ποτό για τουλάχιστον 12 ώρες για τον προσδιορισμό γενικής αίματος, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και χοληστερόλη HDL), γλυκόζη ορού, HbA1c, κρεατινίνη ορού, ουρία ορού, και αμινοτρανσφεράση αλανίνης και ασπαρτικού οξέος (ALT/AST), ολικής IgE ορού. Προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις από τη σπιρομέτρηση και τη χορήγηση σαλβουταμόλης για τη δοκιμασία της βρογχοδιαστολής, όλες οι αιμοληψίες έγιναν πριν την σπιρομέτρηση. Αμέσως μετά τη λήψη αίματος, προσδιορίστηκαν την ίδια ημέρα τα επίπεδα των βασικών εργαστηριακών εξετάσεων (γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, λιπίδια ορού, CRP) ενώ ο υπόλοιπος ορός τοποθετήθηκε σε EDTA φιαλίδια, φυγοκεντρήθηκε στις 3500 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά και αποθηκεύτηκε σε βαθιά κατάψυξη στους -70 °C εν αναμονή της περαιτέρω ανάλυσης. Τα επίπεδα στον ορό της ολικής χοληστερόλης, της HDL-C και των τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο προσδιορισμού σε έναν αυτόματο αναλυτή (Dimension RXL, Dade Behring, Marburg, Germany). Η LDL-C υπολογίστηκε εμμέσως με τη χρήση της φόρμουλας Friedewald (εφόσον τα τριγλυκερίδια ορού <400 mg/dl) ως εξής:

$$LDL - C \left(\frac{mg}{dL} \right) = \text{χοληστ.} \left(\frac{mg}{dL} \right) - \left[\frac{(HDL - C \left(\frac{mg}{dL} \right) + \text{τριγλυκερίδια} \left(\frac{mg}{dL} \right))}{5} \right]$$

Για τον προσδιορισμό των AGEs, S100B, S100A12, S100A8/A9, sRAGE, DJ-1, IL-6 και IL-1 β, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος σε σωλήνες που περιείχαν EDTA, φυγοκεντρήθηκαν στους 4 ° C και χωρίστηκαν αμέσως σε κλάσματα. Τα δείγματα πλάσματος αποθηκεύτηκαν στους -70 ° C μέχρι την ανάλυση στο Keenan Research Centre του St. Michael's Hospital στο Τορόντο του Καναδά. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος των S100A8/S100A9, sRAGE, DJ-1, S100B, IL-6, IL-1 β και S100A12 ποσοτικοποιήθηκαν με τη χρήση του ανθρώπινου ετεροδιμερούς S100A8/S100A9 (ευαισθησία-21,5 pg. /mL), DJ-1/Park7 (ευαισθησία—62,5 pg/mL), S100B (ευαισθησία—50 pg/mL), IL-6 (ευαισθησία—6,4 pg/mL), IL-1 β (ευαισθησία—

1 pg/ mL), S100A12 (ευαισθησία—7,8 pg/mL) Κιτ ELISA DuoSet, αντίστοιχα, μαζί με το κιτ 2 βοηθητικού αντιδραστηρίου DuoSet ELISA σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN). Η συγκέντρωση πλάσματος του AGE (Advanced Glycation End product) ποσοτικοποιήθηκε με το κιτ δοκιμασίας (ευαισθησία-0,5 mg/mL) (ab238539, abcam, Cambridge, UK). Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία τυφλά.

5. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 20.0 για Windows (Version 20.0, IBM SPSS, Markham, ON, Canada). Η υπόθεση της κανονικής κατανομής των δεδομένων υπό μελέτη ελέγχθηκε με βάση το Kolmogorov-Smirnov test. Δεδομένα με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, ενώ δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25%-75%). Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το t test ή την μέθοδο Mann-Whitney όπου δεν πληρούνταν τα κριτήρια του t test, ανάλογα με την περίπτωση. Οι διαφορές στα κατηγορικά δεδομένα αξιολογήθηκαν μέσω του χ^2 ή του ακριβούς τεστ Fisher. Οι περιορισμοί σχετικά με τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων ήταν ο κύριος λόγος που πραγματοποιήσαμε συσχετίσεις και όχι ανάλυση παλινδρόμησης. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με βάση τις μεθόδους Pearson και Spearman για παραμετρικές και μη παραμετρικές μεταβλητές αντίστοιχα. Οι τιμές του $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

6. Αποτελέσματα ερευνητικής εργασίας

6.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού αναφοράς

Συνολικά 13 ασθενείς με άσθμα συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη, με μέση ηλικία τα 36 έτη και διάμεσο χρονικό διάστημα έναρξης συμπτωμάτων τα 7^{1/2} έτη. Από την κοόρτη, εννέα (69%) ήταν αλλεργικοί, με τουλάχιστον ένα θετικό δερματικό τεστ στα εξεταζόμενα αεροαλλεργιογόνα ενώ από την ομάδα ελέγχου μόνο 15% είχαν αρνητικές ΔΔΝ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μας (93%) παρουσίαζαν ενδότευπο T2^{high} [όπως αυτός ορίζεται από το αυξημένο FeNO(>30ppb), την ύπαρξη ατοπίας ή αυξημένη ολικής IgE ορού (>100IU/ml) ή/και ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος >300cells/μL] (45) με εξαίρεση μόνο 1 ασθενή που είχε συμβατή συμπτωματολογία από δετία, με ένδειξη για T2^{lo} φλεγμονή (αρνητικές ΔΔΝ, tIgE 92.3 IU/ml, 165 ηωσινόφιλα cells/μL στο περιφερικό αίμα και FeNO 14ppb). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μας, η καταγραφή των ζωτικών σημείων και ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος φαίνονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και βασικός εργαστηριακός έλεγχος.

	Κοόρτη (n=25)	ασθματικοί ασθενείς (n=13)	ομάδα ελέγχου (n=12)	p value
Ηλικία	36±4,65	37±5,8	35±3,5	0,565
Φύλο(θύλη)	9	5	4	0,683
Ύψος(m)	1,72 ±0,1	1,70±0,10	1,77±0,71	0,191
Βάρος(kgr)	73,3±17,1	71,6±17,51	76,6±17,55	0,611
ΔΜΣ (kgr/m ²)	23,96±3,45	24,33±3,03	22,1±6,3	0,431
ΑΠ συστολική (mmHg)	120,82±14,4	122,66±9,87	125,2±4,81	0,597
ΑΠ διαστολική (mmHg)	57,46±38,14	79,75±6,83	84,4±7,79	0,238
Σφύξεις (beats/min)	74,83±7,63	77±9	72±5	0,123
SaO ₂ (%)	97,78±0,73	98±0,9	97,54±0,52	0,143
Θερμοκρασία (°C)	36,55±0,5	36,5	36,6	0,328
PEFR (L/min)	537,61±136,24	506,24±127,62	600,36±144,7	0,219
ACT	22,87±4,17	20,75±5,15	25	0,009
Ht (%)	43,02±2,67	42,11±2,65	45,13±1,2	0,103
Hb (g/dl)	14,29±0,83	14,14±0,93	14,63±0,51	0,426
WBC (Κ/μL)	7375±1068	7484±1277	7120±321	0,649
EOS (cells/μL)	368±333	416±392	253±100	0,510
EOS(%)	3,66±1,34	4,08±1,37	3,25±1,21	0,131
PLT (Κ/μL)	252,5±39,78	252,86±41,34	251,66±44,63	0,968
ESR (mm/hr)	6(2-11)	6,5(2 -23,75)	6(5-7)	0,542
CRP (mg/l)	2,73±1,66	2,60±2,09	3±0	0,761
Urea (mg/dl)	24,86±9,07	26,24±7,39	21,63±13,55	0,494
Cre (mg/dl)	0,76±0,14	0,73±0,15	0,8±0,1	0,545
SGOT (U/L)	18,1±3,57	18,71±3,59	16,66±3,78	0,439
SGPT (U/L)	11(5-18)	16(11-18)	17,5(5-30)	0,022
gGT (U/L)	17,88±13,45	17±15,39	21±1,41	0,737
ALP (U/L)	60,45±5,99	58,08±6,14	62,83±5,02	0,05
HbA1c(%)	5,08±0,26	5,24±0,15	4,8±0,1	0,410
TChol (mg/dl)	183,8±14,51	181±15,95	190,33±9,6	0,382
LDL-C (mg/dl)	88,44±36,15	80±40,38	105,33±22,59	0,355
HDL-C (mg/dl)	48,77±20,61	50±25,89	46,33±3,21	0,820
TG (mg/dl)	80,88±41,22	60,33±33,60	122±13,11	0,020
tIgE (IU/ml)	164,3±66,72	173,44±73,2	155,16±61,38	0,514

Επεξηγήσεις συντομογραφιών

ΑΠ:Αρτηριακή πίεση, SaO₂: κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, PEFR: μέγιστη δυναμική εκπνευστική ροή, PNIF: μέγιστη εισπνευστική ροή ρινός, SPTs:δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού, Ht:αιματοκρίτης, Hb: αιμοσφαιρίνη, WBC:Λευκά αιμοσφαίρια, EOS:ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος, PLT:αιμοπετάλια, ESR:ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Urea:ουρία ορού, Cre:κρεατινίνη ορού,SGOT: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση,SGPT:αλανική αμινοτρανσφεράση, γGT: γ-γλουταρυλ-τρανσπεπτιδάση, ALP: αλκαλική φωσφατάση, HbA1C: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TChol:ολική χοληστερόλη, LDL-C: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL.: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, TG: τριγλυκερίδια tIgE: ολική ανοσοσφαιρίνη Ε ορού

Ενώ τα κύρια ευρήματα από το υπερηχοκαρδιογράφημα, τη σπιρομέτρηση και το FeNO φαίνονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Υπερηχοκαρδιογραφικά και σπιρομετρικά ευρήματα και FeNO

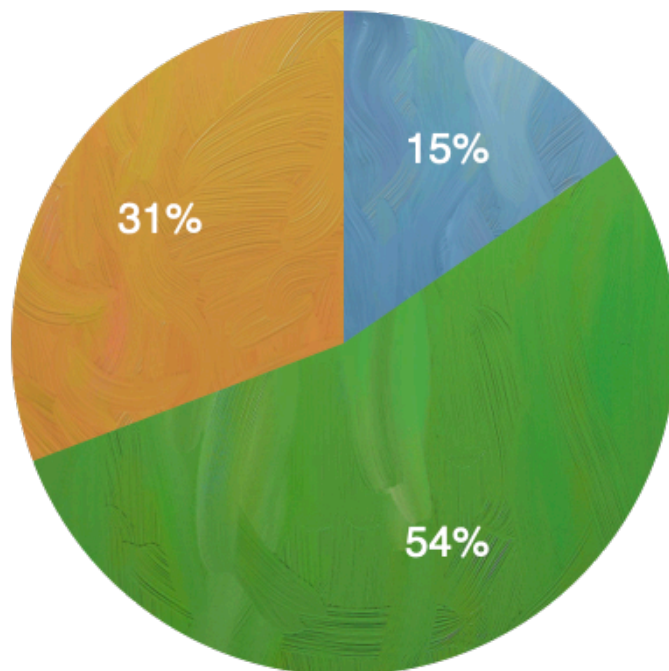
	Ασθματικοί	Υγιείς	p
n	13	12	N.S.
E (m/s)	0.77 ± 0.13	0.86 ± 0.15	N.S.
A (m/s)	0.51 (0.48, 0.56)	0.45 (0.44, 0.46)	N.S.
E/A	1.5 ± 0.2	1.7 ± 0.3	N.S.
RVD(4CHmid) (mm)	30.1 ± 4.2	29.3 ± 2.5	N.S.
LVEDD (mm)	45.3 ± 5.6	44.3 ± 3.2	N.S.
LVEDD (mm)	30.1 ± 4.1	26.7 ± 2.1	N.S.
Left atrium (mL/m ²)	33.5 ± 4.3	32.1 ± 2.1	N.S.
PASP (mmHg)	19.1 ± 6.2	14.2 ± 2.8	N.S.
Right atrium (mL/m ²)	30.75 ± 6.57	27.6 ± 5.8	N.S.
S(RV) (cm/s)	13.8 ± 2.1	14.3 ± 2.5	N.S.
TAPSE (mm)	24.3 ± 2.8	26.7 ± 2.7	N.S.
EF (%)	62.8 ± 3.6	65.1 ± 3.5	N.S.
FeNO (ppb)	65.5 (18.2, 184.52)	32.5 (18.4, 50.95)	N.S.
FEV1 (L)	3.3 ± 0.6	4.0 ± 0.8	N.S.
FEV1 (%)	96.0 ± 11.4	99.5 ± 9.9	N.S.
FVC (L)	4.7 ± 0.9	5.2 ± 1.1	N.S.
FVC (%)	113.4 ± 14.3	108.0 ± 7.2	N.S.
MEF ₂₅₋₇₅ (%)	55.8 ± 11.1	75.7 ± 28.6	N.S.

Συντομογραφίες: E: mitral inflow early diastolic velocity, A: mitral inflow late diastolic velocity, RDV(4CHmid): διάμετρος δεξιάς κοιλίας (4 chambers mid), LVEDD: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, PASP: συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, S(RV): systolic excursion velocity, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, EF: κλάσμα εξώθησης, tlgE: ολική IgE ορού, FeNO: fractional exhaled nitric oxide, FEV1: βίαιος εκπνεόμενος όγκος σε 1", FVC: δυναμική ζωτική χωρητικότητα, MEF₂₅₋₇₅: μεσοεκπνευστική ροή, N.S.: μη στατιστικά σημαντικό.

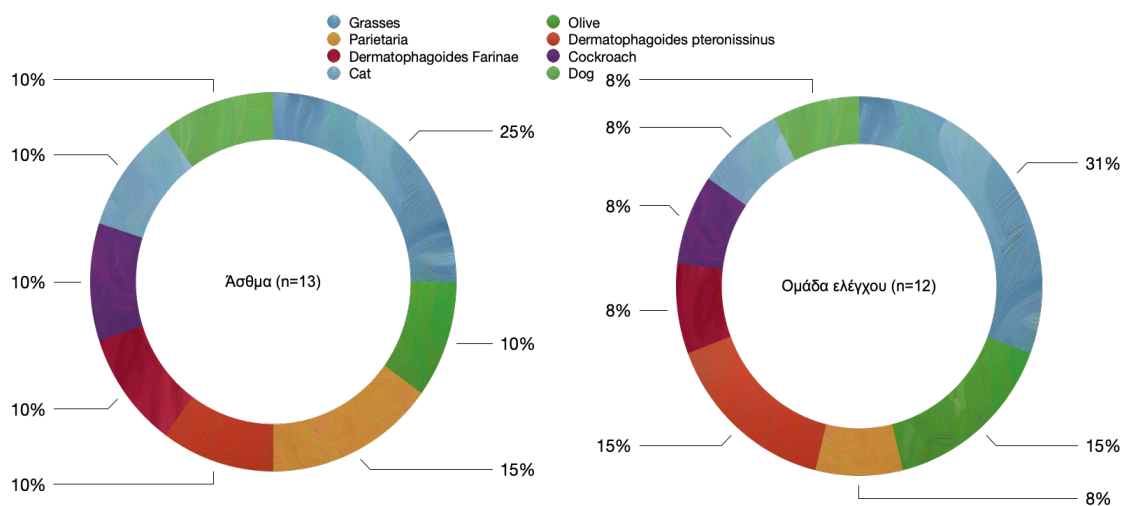
Οι ασθενείς με άσθμα, ήταν ως επί το πλείστον άνδρες, είχαν μειωμένα επίπεδα ελέγχου άσθματος όπως αυτό αποτυπώνονταν από το ACT-αναμενόμενο μιας και είχαν τη συμβατή συμπτωματολογία άσθματος-ενώ η σοβαρότητα του άσθματος κατά GINA απεικονίζεται στο Γράφημα 2.

Γράφημα 2.Σοβαρότητα Ασθματος (n=13)

● Σοβαρό άσθμα ● Μέτριο άσθμα ● Ήπιο άσθμα



Γράφημα 3. Ευαισθητοποιήσεις σε κοινά άερο-αλλεργιογόνα

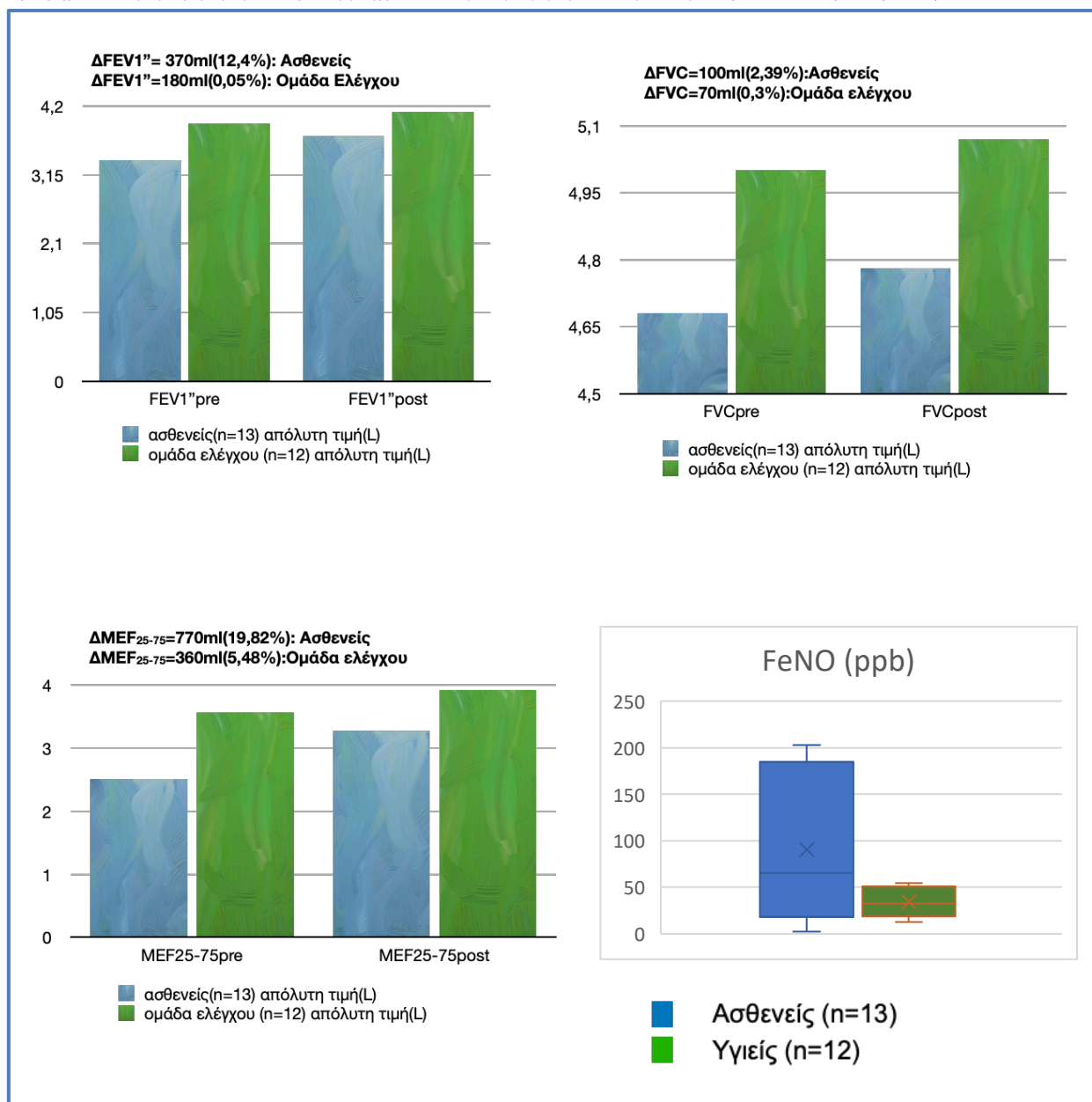


Παρατηρήσαμε ότι, η γύρη από γρασίδια (*phleum pratensis*) και η γύρη από το περδικάκι (*parietaria officinalis*) είναι τα προεξάρχοντα στους ασθματικούς ενώ στην ομάδα ελέγχου η γύρη από γρασίδια, το άκαρι της οικιακής σκόνης (*dermatophagoides pteronissinus*) και η γύρη της ελιάς(*olea europa*) λαμβάνουν τον πρωτεύοντα ρόλο (Γράφημα 3).

Αναλόγως της βαρύτητας του άσθματος (Γράφημα 2), 31% των ασθματικών έλαβαν θεραπεία σταδίου 2 με χαμηλή δόση ICS/LAB, 54% έλαβε θεραπεία σταδίου 3 με μέτρια/υψηλή δόση ICS/LABA και 15% έλαβε θεραπεία σταδίου 4/5 με υψηλές δόσεις ICS/LAB (εικόνα 19). Δυστυχώς 5 ασθενείς δεν προσήλθαν ή δεν συμμορφώθηκαν με τη χορήγηση της ενδεικνυόμενης θεραπείας στην επανεκτίμηση βάσει πρωτοκόλλου στις 12 εβδομάδες με αποτέλεσμα μόλις οκτώ να ολοκληρώσουν τη μελέτη με τον πλήρη έλεγχο.

Όλες οι ομάδες μελέτης ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το ΔΜΣ, τα επίπεδα κοινών βιοχημικών μετρήσεων και CRP εκτός του SGPT, της ALP και των TG που ήταν όμως εντός φυσιολογικών ορίων. Όλοι οι ασθματικοί ασθενείς είχαν θετική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση μετά από 400 mcg σαλβουταμόλης (Aerolin[®]) με μέση αύξηση του FEV1 κατά 370 mL (12,4%) έναντι 180 mL (0,5%) στην ομάδα ελέγχου που αποτελούσε και το προαπαιτούμενο κριτήριο διάγνωσης άσθματος (Πίνακας 8) για τη συμμετοχή στη μελέτη (Γράφημα 4).

Γράφημα 4. Σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή και μέτρηση εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO)



Συνομογραφίες: FeNO: εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, FEV1pre:προ-βρογχοδιαστολής δυναμική εκπνευστική ροή σε 1", FEV1post:μετά-βρογχοδιαστολής δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε 1", ΔFEV1:μεταβολή δυναμική εκπνευστική ροή σε 1", ΔFVC: μεταβολή δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας FVCpre:προ-βρογχοδιαστολής δυναμική ζωτική χωρητικότητα, FVCpost:μετά-βρογχοδιαστολής δυναμική ζωτική χωρητικότητα, MEF₂₅₋₇₅pre:προ-βρογχοδιαστολής μεσοεκπνευστική ροή, MEF₂₅₋₇₅post:μετά-βρογχοδιαστολής μεσοεκπνευστική ροή, ΔMEF₂₅₋₇₅:μεταβολή μεσοεκπνευστικής ροής.

Επιπλέον, οι ασθενείς με άσθμα είχαν αυξημένη διάμεση τιμή FeNO σε σύγκριση με τους μάρτυρες [65,5(18,2-184,52) ppb έναντι 32,5 (18,4-50,95) ppb, αντίστοιχα] χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Το FeNO χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατος βιοδείκτης για τη φλεγμονή τύπου 2 και τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα

FeNO ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με ICS (343). Η παρουσία αλλεργίας (θετικών ΔΔΝ) ή η σοβαρότητα του άσθματος δεν είχε καμία επίδραση στους μετρούμενους φλεγμονώδεις / οξειδωτικούς δείκτες, εκτός από την IL-6, η οποία ήταν υψηλότερη στα αλλεργικά άτομα με άσθμα έναντι της ομάδας ελέγχου (26,08 pg/mL έναντι 9,92 pg/mL, $p = 0,043$).

Μετά τη θεραπεία με ICS/LABA βάσει GINA παρουσίασαν βελτίωση του ACT (8%), μείωση του FeNO (33%) και βελτίωση των σπυρομετρικών παραμέτρων [4% βελτίωση της FEV1(%pred) και 12% αύξηση του MEF₂₅₋₇₅%].

6.2 Καρδιακά Ευρήματα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

- Υπερηχοκαρδιογράφημα και συσχετίσεις

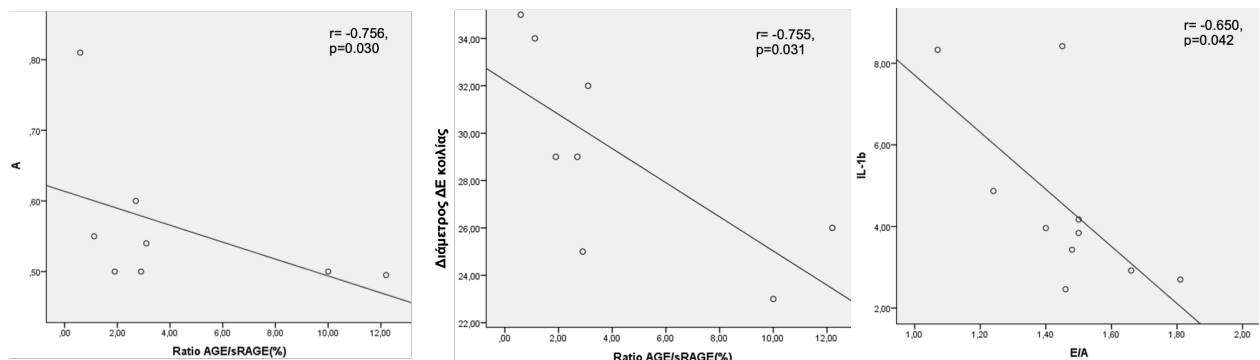
Όλα τα άτομα (μάρτυρες και ασθματικοί) ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό με φυσιολογικό LVEF > 50% υπολογιζόμενο σύμφωνα με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson (344). Οι ασθματικοί δεν είχαν οργανική καρδιακή νόσο όπως βαλβιδοπάθειες ή άλλες δομικές δυσλειτουργίες και οι μετρήσεις του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους (Πίνακας 10). Τόσο οι μάρτυρες όσο και οι ασθματικοί είχαν φυσιολογικές διαστάσεις LV και μετρήσεις Doppler (Πίνακας 10). Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήσαμε μια τάση για αυξημένη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με άσθμα, παρά ταύτα εντός φυσιολογικών ορίων. Οι λοιπές συσχετίσεις του υπερηχοκαρδιογραφήματος με τους βιολογικούς δείκτες δεν ανέδειξαν κάτι αξιοσημείωτο παθολογικό πέραν από μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου AGE/sRAGE με το δείκτη «Α» και τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας από τομή 4 κοιλοτήτων. Επίσης αρνητική συσχέτιση αναδείχθηκε μεταξύ της IL1β με το λόγο E/A (Πίνακας 11, Γράφημα 5).

Πίνακας 11. Συσχετίσεις βιοδεικτών με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στους Ασθματικούς (n=13)

	sRAGE r	p	AGE/sRAGE (%) r	p	IL1β r	p
E (m/s)	0,188	0,603	-0,095	0,823	-0,067	0,855
A (m/s)	0,104	0,774	-0,756	0,030	0,374	0,287
E/A	0,079	0,828	0,611	0,108	-0,650	0,042
RVD(4CHmid) (mm)	-0,091	0,802	-0,755	0,031	0,341	0,334
LVESD (mm)	-0,061	0,867	-0,434	0,283	0,281	0,431
LVEDD (mm)	-0,498	0,143	0,263	0,528	-0,201	0,578
Left atrium (mL/m ²)	-0,274	0,443	-0,036	0,932	-0,177	0,625
PASP (mmHg)	-0,115	0,751	0,405	0,320	-0,236	0,511
Right atrium (mL)	-0,372	0,29	-0,144	0,734	0,159	0,662
S(RV) (cm/s)	0,627	0,096	0,265	0,612	-0,277	0,506
TAPSE (mm)	0,264	0,461	0,158	0,709	0,080	0,827

Συνομογραφίες: r: συντελεστής συσχέτισης E: mitral inflow early diastolic velocit, A: mitral inflow late diastolic velocity, RDV(4CHmid): διάμετρος δεξιάς κοιλίας (4 chambers mid), LVESD: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, PASP: συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, S(RV): systolic excursion velocity, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion.

Γράφημα 5. Στατιστικές σημαντικές συσχετίσεις βιοδεικτών με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στους ασθματικούς (n=13).



6.3. Επίπεδα ορού IL-6, IL-1 β, RAGE Ligands και DJ-1

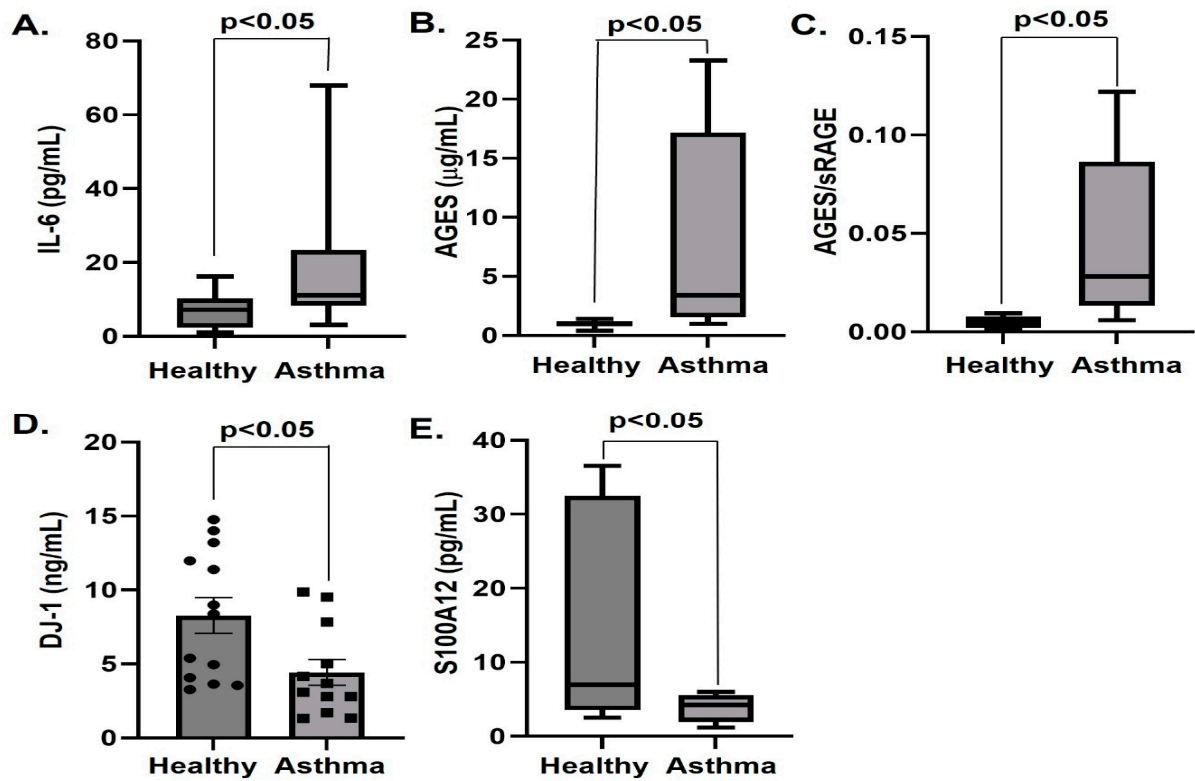
Τα επίπεδα IL-6, IL-1 β, sRAGE, AGEs, S100B, S100A8/A9, S100A12(EN-RAGE) και DJ-1 μαζί με τον βιοδείκτη του λόγου AGEs/sRAGE (345) προσδιορίστηκαν σε ασθματικούς ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα πλάσματος των IL-1 β, S100B, S100A8/A9 και sRAGE δεν μεταβλήθηκαν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 12). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθματικοί είχαν αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-6, των AGEs και της αναλογίας AGE/sRAGE (ανεξάρτητα από το αμετάβλητο sRAGE) (Πίνακας 12, Γράφημα 6) ενώ η CRP ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και στις δύο ομάδες. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της DJ-1 και του S100A12 στο πλάσμα ήτο μειωμένες στους ασθματικούς εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 12, Γράφημα 6). Οι συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών στην εξεταζόμενη ομάδα ήτο: αρνητική συσχέτιση του λόγου AGE/sRAGE(%) με την IL1β ($r=-0.583$, $p=0.018$), αρνητική συσχέτιση IL1β με τη DJ-1 ($r=-0.585$, $p=0.007$), θετική συσχέτιση DJ-1 με το sRAGE ($r=0.639$, $p=0.002$), θετική συσχέτιση AGEs με το sRAGE ($r=0.639$, $p=0.008$). Από την άλλη πλευρά, στους υγιείς μάρτυρες η συσχέτιση ανάμεσα στη DJ-1 και το sRAGE ήταν αρνητική αλλά μη στατιστικά σημαντική ($r=-0.035$, $p=0.914$).

Πίνακας 12. Συνδέτες RAGE, διαλυτά (s)RAGE και DJ-1 στο πλάσμα υγιών μαρτύρων και ασθματικών.

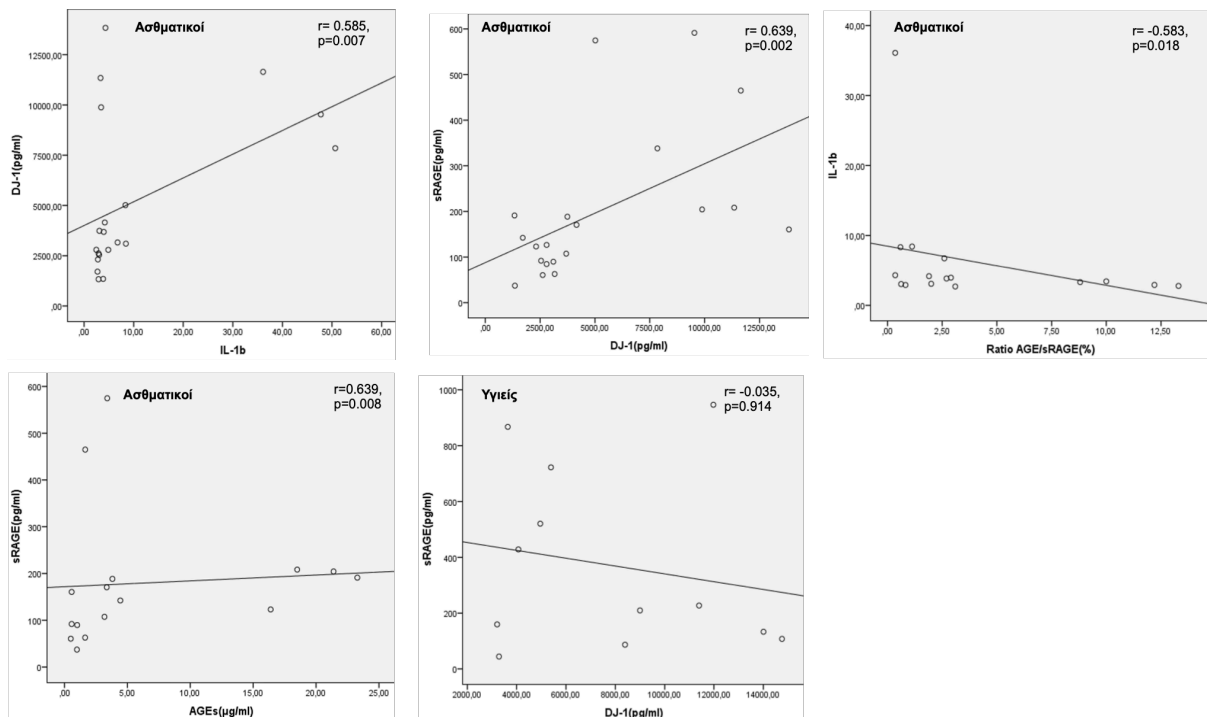
	Υγιείς	Ασθματικοί	<i>p</i>
<i>n</i>	12	13	
DJ-1 (ng/mL)	8.4 (3.9, 12.6)	3.4 (1.9, 7.1)	<0.05
S100A12 (ng/mL)	6.9 (3.6, 32.5)	4.3 (1.9, 5.6)	<0.05
IL-1β (pg/mL)	5.1 (3.1, 49.4)	4.1 (3.1, 8.4)	N.S.
IL-6 (pg/mL)	7.2 (2.4, 10.3)	11.1 (8.3, 23.4)	<0.05
AGE (μg/mL)	1.0 (0.8, 1.2)	3.4 (1.6, 17.2)	<0.05
Ratio AGE/sRAGE (%)	0.005 (0.002, 0.008)	0.028 (0.013, 0.086)	<0.05
S100A8/A9 (ng/mL)	1324.7 (171.8, 1884.2)	559.1 (288.3, 1599.7)	N.S.
S100B (pg/mL)	181.1 ± 38.6	216.7 ± 135.9	N.S.
sRAGE (pg/mL)	209.8 (120.7, 621.5)	156.4 (94.2, 304.7)	N.S.

AGE—advanced glycation end products; sRAGE—soluble receptor for advanced glycation end products. N.S.: μη στατιστικά σημαντικό.

Γράφημα 6. Επίπεδα πλάσματος IL-6 (pg/mL) (A), AGEs (μg/mL) (B), AGEs/sRAGE (C), DJ-1 (ng/mL) (D) and S100A12 (pg/mL) (E) στην ομάδα ελέγχου και στους ασθματικούς (n = 12–13).



Γράφημα 7. Συσχετίσεις βιοδεικτών σε ασθματικούς και υγιείς.



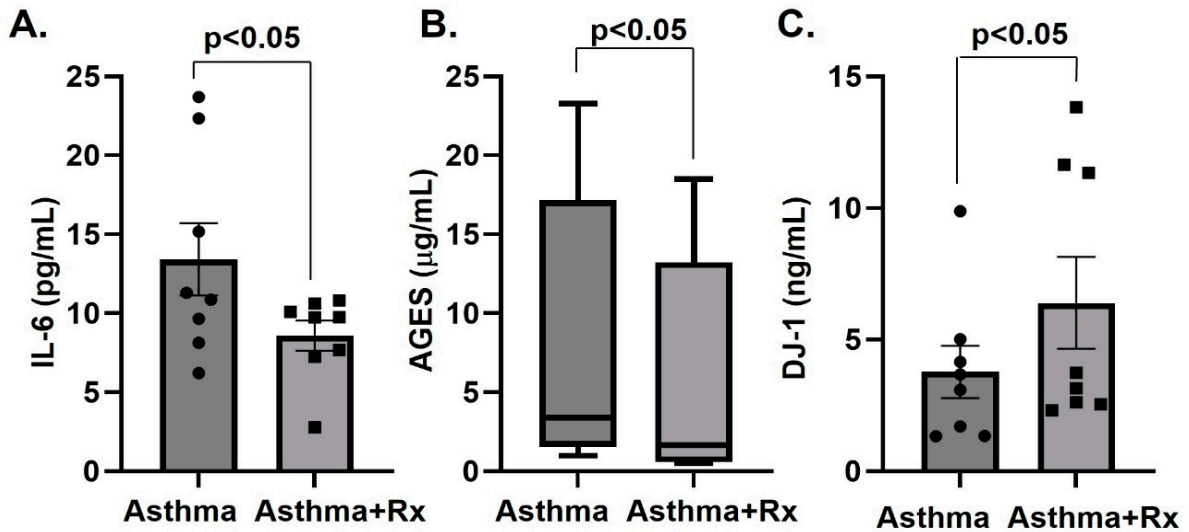
Συνταγογραφήθηκε θεραπεία ICS/LAB σε μια υποομάδα (n = 8) ασθματικών ασθενών (οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη βάσει πρωτοκόλλου) σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της GINA και αναλόγως της βαρύτητας του άσθματος. Διαπιστώθηκε, μετά την παρέλευση 12 εβδομάδων θεραπείας κλινική βελτίωση όπως αποτυπώνεται από την κλινική εξέταση, το ACT (23), τη βελτίωση των σπιρομετρικών δεικτών {FEV₁[3,33L(99,86%)], FVC[4,47L(113,05%)], MEF₂₅₋₇₅(67%)] και τη μείωση του FeNO κατά 50% καθώς και μείωση των επιπέδων IL-6 κατά 35,8% και των AGE κατά 50%, και αύξηση της DJ-1 κατά 68,4% που ήταν στατιστικώς σημαντική (Πίνακας 13, Γράφημα 8). Ενώ χωρίς να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα, παρατηρήθηκε μείωση του S100A12, της IL1b, του λόγου AGE/sRAGE(%), του S100B και του sRAGE κατά 53%, 18%, 18%, 33% και 10% αντίστοιχα.

Πίνακας 13. Συνδέτες RAGE, sRAGE και DJ1 στο πλάσμα ασθματικών προ και μετά θεραπείας

	Pre-Rx	Post-Rx	p
<i>n</i>	8	8	
DJ-1 (ng/mL)	3.8 + 0.9	6.4 + 1.7	<0.05
S100A12 (ng/mL)	5.2 (2.4, 5.6)	2.4 (1.9, 6.0)	N.S.
IL-1β (pg/mL)	3.9 (3.1, 7.3)	3.2 (2.9, 6.1)	N.S.
IL-6 (pg/mL)	13.4 + 2.3	8.6 + 2.7	<0.05
AGE (μg/mL)	3.4 (1.6, 17.2)	1.7 (0.6, 13.2)	<0.05
Ratio AGE/sRAGE (%)	0.044 + 0.015	0.036 + 0.017	N.S.
S100A8/A9 (ng/mL)	2362.9 + 1294.2	3654.6 + 1793.3	N.S.
S100B (pg/mL)	225.4 + 56.7	150.7 + 36.2	N.S.
sRAGE (pg/mL)	189.7 + 58.4	170.1 + 46.4	N.S.

AGE—advanced glycation end products; sRAGE—soluble receptor advanced glycation end products.

Γράφημα 8. Επίπεδα πλάσματος IL-6 levels (pg/mL) (A), (AGEs (A), (mg/mL) (B), DJ-1 (ng/mL) (C) σε ασθματικούς πριν και μετά τη θεραπεία (12 εβδομάδες) με ICS/LABA.



6.4. Συσχετίσεις φλεγμονωδών δεικτών και παραμέτρων σπιρομέτρησης

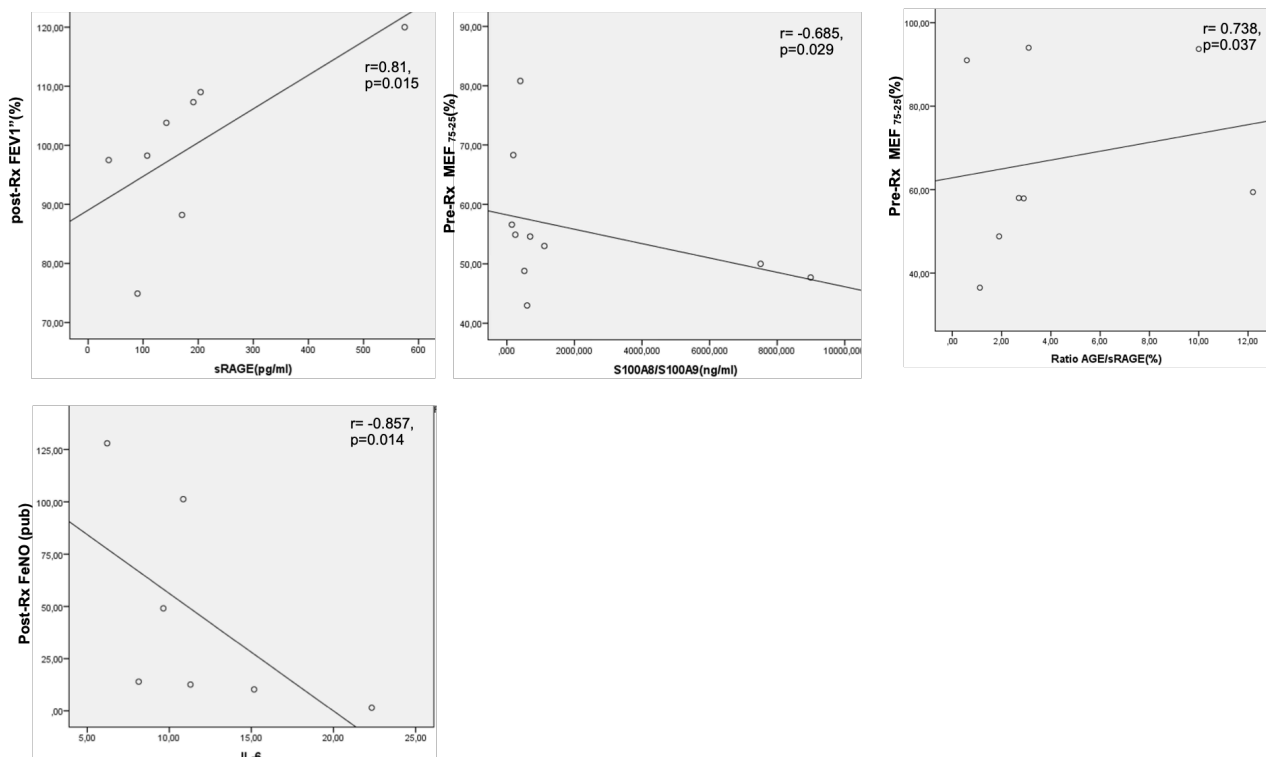
Παρατηρήσαμε στατιστικώς σημαντικές ($p < 0,05$) συσχετίσεις μεταξύ των S100B, S100A8/A9, DJ-1, IL-6 και των επιπέδων FEV1, FEV1/FVC και MEF₂₅₋₇₅ μετά τη θεραπεία (post-Rx). Διαπιστώσαμε αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του S100B και του post-Rx FEV1/FVC, S100B και post-Rx MEF₂₅₋₇₅, S100A8/A9 και post-Rx FEV1/FVC και S100A8/A9 και post-Rx MEF₂₅₋₇₅ (Πίνακας 14) . Από την άλλη πλευρά, ανευρέθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ DJ-1 και post-Rx MEF₂₅₋₇₅, IL-6 και post-Rx FEV1, και DJ-1 και sRAGE (Πίνακας 14). Επίσης διαπιστώσαμε θετική συσχέτιση επιπέδων sRAGE πριν τη θεραπεία (pre-Rx) με post-Rx FEV1 και επίπεδα λόγου AGE/sRAGE με pre-Rx MEF₂₅₋₇₅ και αρνητική συσχέτιση pre-Rx S100A8/A9 με pre-Rx MEF₂₅₋₇₅(%) (Γράφημα 9).

Πίνακας 14. Σημαντικές συσχετίσεις σπυρομετρικών παραμέτρων με βιοδείκτες.

	FEV1''(Post Rx) r	p	FEV1''/FVC (Post Rx) r	p	MEF ₂₅₋₇₅ (Post Rx) r	p	sRAGE _r	p
S100B					-0.737	<0.05		
S100A8/A9			-0.762	<0.05	-0.712	<0.05	0.403	<0.05
DJ-1			-0.787	<0.05	0.833	<0.05		
IL-6	0.714	<0.05						

Συντομογραφίες: pre-Rx: πριν τη θεραπεία post Rx: μετά τη θεραπεία, r: συντελεστής συσχέτισης, FEV1/FVC: (αναλογία της δυναμικής εκπνοής στο 1^ο δευτερόλεπτο έναντι της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας), MEF₂₅₋₇₅: μέσος ρυθμός ροής μεταξύ 25% και 75% του εκπνεόμενου όγκου.

Γράφημα 9. Σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ βιοδεικτών, σπυρομετρικών ευρημάτων και FeNO.



Συντομογραφίες: pre-Rx: πριν τη θεραπεία, post-Rx: μετά τη θεραπεία, FEV1: δυναμική εκπνοή στο 1^ο δευτερόλεπτο MEF₂₅₋₇₅(%): μέσος ρυθμός ροής μεταξύ 25% και 75% του εκπνεόμενου όγκου προ θεραπεία, FeNO: εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου.

7. Συζήτηση

Από όσο γνωρίζουμε, η μελέτη μας, είναι η πρώτη που αξιολόγησε βιοδείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με άσθμα και απουσία καρδιακής οργανικής νόσου όπως τεκμηριώθηκε εκ των φυσιολογικών ευρημάτων κατά την κλινική εξέταση, το ΗΚΓ, το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και τους βιοχημικούς δείκτες. Πρόσφατη μελέτη (346), είχε καταδείξει τη συσχέτιση βιοδεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο.

Στη μελέτη μας, ασθενείς με άσθμα, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής T2, υποβλήθηκαν σε μέτρηση εκπνεόμενου NO, σπιρομέτρηση, ΔΔΝ, υπερηχοκαρδιογραφία, ΗΚΓ και προσδιορισμό δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα. Έγινε κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου. Από την ομάδα των ασθματικών, οκτώ από τους δεκατρείς ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, έχοντας λάβει θεραπεία για 12 εβδομάδες με πλήρη συμμόρφωση στην αγωγή.

Αναφορικά με τα ευρήματα εκ του καρδιολογικού ελέγχου, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων, πλην μιας μέτριας αύξησης στη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, του όγκου του δεξιού κόλπου και της τελοδιαστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας στους ασθματικούς που δεν παρουσίαζαν όμως στατιστική σημαντικότητα. Από τις συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν όμως, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου AGE/sRAGE(%) τόσο με την παράμετρο «Α» ($r = -0.756$, $p = 0.030$, Γραφ.5), όσο και με τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας ($r = -0.755$, $p = 0.031$, Γραφ.5), και επίσης αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην IL1β και το δείκτη «E/A» ($r = -0.650$, $p = 0.042$, Γραφ.5). Οι ασθενείς μας όμως, είχαν φυσιολογικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, με συνέπεια περαιτέρω μελέτες να απαιτούνται για τη διερεύνηση των προαναφερθέντων συσχετίσεων που στην προκειμένη περίπτωση δεν μπορούμε να τεκμηριώσουμε αιτιότητα.

Το σύνολο των ασθενών μας είχε T2^{high} [υψηλά επίπεδα FeNO(>30ppb), ηωσινοφίλων(>300cells/μL) και ολικής IgE ορού(>100IU/ml) ή/και ατοπίας (θετική ΔΔΝ)] φλεγμονή, όπως αυτή ορίζεται από προηγούμενες μελέτες που έχουμε παραθέσει. Η φλεγμονή τύπου 2 καθοδηγείται τόσο από τη φυσική όσο και από την ειδική ανοσία του

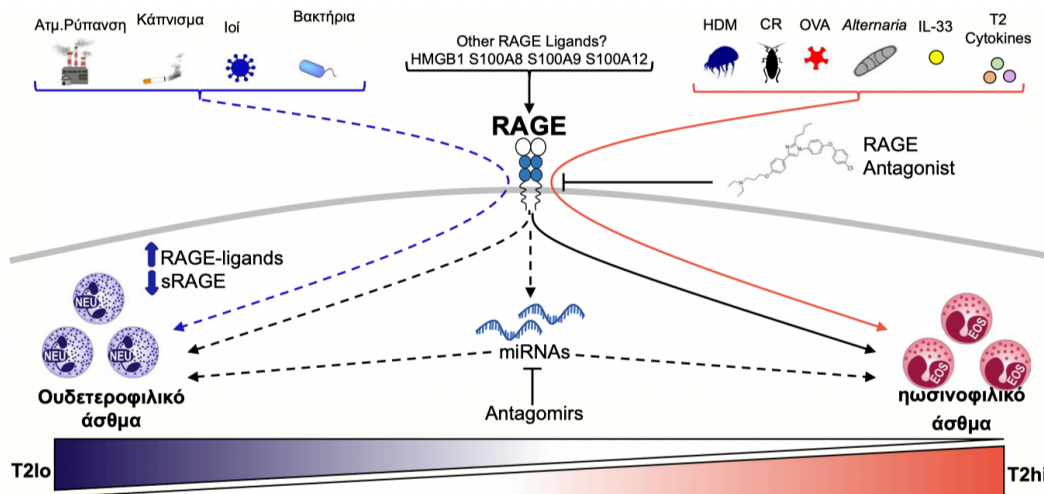
ανοσοποιητικού συστήματος και συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία αρκετών χρόνιων παθήσεων των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών, όπως το άσθμα, η ΧΑΠ, η χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες (CRSwNP) και η αλλεργική ρινίτιδα (320,347,348). Η φλεγμονή τύπου 2 προκαλείται από τα κύτταρα Th2 και τα έμφυτα λεμφοκύτταρα της ομάδας 2 (ILC2), τα οποία παράγουν τις κυτταροκίνες τύπου 2, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης IL-4, IL-5 και IL-13, καθώς και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (349–352).

Οι κυτταροκίνες τύπου 2 έχουν μια σειρά από ρόλους στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών νόσων των αεραγωγών. Η IL-5 παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των πρόγονων IL-5Rα⁺ ηωσινόφιλων στο μυελό των οστών, καθώς και στην κινητοποίηση και επιβίωσή τους. Επιπλέον, η IL-5 υποστηρίζει την ανάπτυξη άλλων κυττάρων τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων (353). Η IL-4 και η IL-13 παίζουν και οι δύο ρόλο στην ισχυτική μεταστροφή των Β-κυττάρων για την παραγωγή IgE, οδηγώντας στην αποκοκκίωση των βασεόφιλων και των μαστοκυττάρων και στην επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών καθώς και στη διάσπαση του φραγμού και στην αναδιαμόρφωση ιστού (320,349). Η IL-13 εμπλέκεται στην υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και στην παραγωγή βλέννας (7,39) καθώς και στη συστατικότητα και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών (354). Επιπλέον, η βλάβη των επιθηλιακών φραγμών που προκαλείται από την IL-13 σχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη βυσμάτων βλέννας ως συνέπεια της αυξημένης παραγωγής βλέννας (354).

Για να κατανοήσουμε καλύτερα τη φλεγμονώδη/οξειδωτική απάντηση στους ασθματικούς, προσδιορίσαμε ποσοτικά τα επίπεδα πλάσματος ενός νέου συνόλου βιοδεικτών, μορίων προσκόλλησης στο RAGE και της αντιοξειδωτικής DJ-1. Οι διαφορετικοί βιοδείκτες που αξιολογήθηκαν, μας παρέχουν νέες ευκαιρίες για την κατανόηση της φλεγμονώδους/οξειδωτικής απόκρισης σε ασθενείς με άσθμα. Οι συνδέτες RAGE που παρατείνουν τη φλεγμονώδη απόκριση μέσω εσωτερικών οδών καθώς και η DJ-1 μπορεί να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του άσθματος.

Ένα ευρύ φάσμα κλινικών και πειραματικών μελετών έχει βρει ότι ο RAGE παίζει σημαντικό φλεγμονώδη ρόλο στην παθογένεση της αλλεργικής νόσου των αεραγωγών

(355,356). Συνολικά, τα μέχρι στιγμής ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο RAGE είναι κρίσιμος σε πολλαπλά βήματα από την έναρξη έως τα παθολογικά τελικά σημεία παθογένεσης σε πειραματικά μοντέλα άσθματος. Ο RAGE μεσολαβεί στην αρχική απελευθέρωση των κυτταροκινών που ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση τύπου 2 (όπως IL-33), επίσης παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση και προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων τύπου 2 και, τέλος, προκαλεί τη διαιώνιση της σηματοδότησης κυτταροκίνης τύπου 2 που οδηγεί στο ανάπτυξη φλεγμονής των αεραγωγών και μεταπλασίας των κυττάρων που παράγουν βλέννα. Αυτός ο κρίσιμος ρόλος του RAGE σε όλη την ανάπτυξη της νόσου το καθιστά έναν ενδιαφέροντα πιθανό θεραπευτικό στόχο, όπως φαίνεται και στην εικόνα 24.



Εικόνα 24. Τρέχουσες κατανοήσεις και μελλοντικές επιπτώσεις για τον άξονα της σηματοδότησης RAGE στο άσθμα(355).

Γραφική απεικόνιση του ρόλου της σηματοδότησης RAGE στο ηωσινοφιλικό άσθμα T2-υψηλό (T2hi) και ο πιθανός ρόλος του στο ουδετεροφιλικό άσθμα T2-χαμηλό (T2lo). Οι συνδέτες RAGE συμπεριλαμβανομένων των HMGB1, S100A8, S100A9 και S100A12 έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στο πειραματικό άσθμα. Ενώ ορισμένοι μηχανιστικοί ρόλοι των συνδετών RAGE έχουν αποδειχθεί σε μοντέλα ηωσινοφιλικού άσθματος (συμπαγής μαύρη γραμμή), οι μηχανισμοί σε μοντέλα ουδετεροφιλικού άσθματος παραμένουν λιγότερο σαφείς (διακεκομμένη μαύρη γραμμή). Σε μοντέλα ηωσινοφιλικού άσθματος [δηλαδή από ακάρεα οικιακής σκόνης (HDM), κατασιρίδα (CR), οβαλβουμίνη (OVA), αλτερνάρια, IL-33, T2-κυτταροκίνες], το RAGE είναι κρίσιμο για την επαγωγή T2-hi ηωσινοφιλικού (συμπαγής κόκκινη γραμμή). Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος της σηματοδότησης RAGE στο ουδετεροφιλικό άσθμα (T2-lo) παραμένει ελάχιστα κατανοητός. Αυξημένα επίπεδα συνδετών RAGE και μειωμένα επίπεδα sRAGE συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου και τα ουδετερόφιλα σε ουδετεροφιλικούς ασθματικούς. Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, στον καπνό των τσιγάρων, καθώς και σε παθογόνους ιούς και βακτήρια συσχετίζονται επίσης με το ουδετεροφιλικό άσθμα και προκαλούν την ενεργοποίηση του RAGE. Τέτοιες εκθέσεις αντιπροσωπεύουν μια πιθανή σχέση μεταξύ της αυξημένης ενεργοποίησης RAGE και του σοβαρού ουδετεροφιλικού άσθματος (διακεκομμένη μπλε γραμμή). Επιπλέον, τα miRNA (τα οποία μπορούν να ανασταλούν από ανταγωνιστές αυτών) σχετίζονται τόσο με το ηωσινοφιλικό όσο και με το ουδετεροφιλικό άσθμα, καθώς και με την ενεργοποίηση RAGE, υποδηλώνοντας έναν άλλο πιθανό σύνδεσμο (διακεκομμένες μαύρες γραμμές). Η αναστολή του RAGE με ανταγωνιστές μικρών μορίων RAGE μπορεί δυνητικά να είναι μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στη θεραπεία του άσθματος.

Επιπλέον, αυτή η έκθεση καταδεικνύει ότι ο RAGE αποτελεί κεντρικό μόριο στη μεταγωγή σήματος κυτταροκίνης τύπου 2, που οδηγεί σε ένα αλλεργικό ασθματικό φαινότυπο. Επομένως, η στόχευση του RAGE μπορεί να είναι καινοτόμα προσέγγιση για την ευρεία αναστολή της σηματοδότησης κυτταροκίνης τύπου 2 σε ασθενείς με άσθμα τύπου 2, καθώς και άλλων παρόμοιων νοσημάτων με φλεγμονή τύπου 2. Ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει τους συνδέτες του RAGE με διάφορους τύπους άσθματος όπως φαίνεται από έναν συγκεντρωτικό πίνακα μελετών (πίνακας 15).

Πίνακας 15. Μελέτες συνδετών RAGE αναλόγως τύπου άσθματος

Ref.	RAGE/συνδέτης	Ευρήματα	Ουδετεροφιλικό ή μη-ουδετεροφιλικό
(35)	sRAGE	Το BALF και το sRAGE ορού μειώνονται στο ουδετεροφιλικό άσθμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες ή το μη ουδετεροφιλικό άσθμα	Ουδετεροφιλικό
(357)	sRAGE	Μειωμένα επίπεδα sRAGE ορού σε άτομα με άσθμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και χαμηλότερο σε αρρυθμιστο άσθμα. Χαμηλότερα επίπεδα sRAGE σε άτομα με >40% ουδετερόφιλα. Τα επίπεδα sRAGE είχαν θετική συσχέτιση με το FEV1% και αρνητική συσχέτιση με ηωσινόφιλα και IgE ορού.	Ουδετεροφιλικό και μη-ουδετεροφιλικό
(358)	sRAGE	Τα επίπεδα sRAGE στον ορό έχουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα FeNO σε παιδιά με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού.	Μη-ουδετεροφιλικό
(329)	sRAGE	Μειωμένα επίπεδα sRAGE στο πλάσμα σε άτομα με ουδετεροφιλικό άσθμα εν συγκρίσει με μη-ουδετεροφιλικό άσθμα ή υγιή άτομα. Το sRAGE πλάσματος είχε θετική συσχέτιση με τον προβλεπόμενο FEV1% και αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό των ουδετερόφιλων.	Ουδετεροφιλικό
(359)	S100A8	Αυξημένη έκφραση του S100A8 σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) από άτομα με άσθμα κατά τη διάρκεια παρόξυνσης.	Δε διακρίνεται
(360)	S100A9	Αυξημένα επίπεδα πτυέλων του S100A9 σε σοβαρό ουδετεροφιλικό άσθμα με θετική συσχέτιση με τον αριθμό των ουδετερόφιλων των πτυέλων.	Ουδετεροφιλικό
(40)	S100A9	Αυξημένο S100A9 στα πύελα του αρρυθμιστού σοβαρού ουδετεροφιλικού άσθματος.	Ουδετεροφιλικό
(361)	S100A8 S100A9	Θετικά μονοκύτταρα σε S100A8/S100A9 βρέθηκαν αυξημένα στους αεραγωγούς, τον βλεννογόνο των αεραγωγών και στα βύσματα βλέννας σε περιπτώσεις θανατηφόρου άσθματος.	Δε διακρίνεται
(362)	S100A9 RAGE	Η έκφραση S100A9 και RAGE αυξήθηκε στα κυκλοφορούντα ινώδη κύτταρα από άτομα κατά τη διάρκεια παροξύνσεων και χρόνιου αποφρακτικού άσθματος.	Δε διακρίνεται
(261)	S100A12	Αυξημένα επίπεδα S100A12 πτυέλων σε άτομα με ηωσινοφιλικό άσθμα εν συγκρίσει με άλλους υπότυπους άσθματος ή υγιείς μάρτυρες. Τα θετικά στο S100A12 ηωσινόφιλα αυξήθηκαν στον υποβλεννογόνο ιστό και στα βύσματα βλέννας ατόμων με ηωσινοφιλικό άσθμα.	Μη-ουδετεροφιλικό
(363)	S100A8 S100A9 S100A12	Αυξημένα επίπεδα S100A8, S100A9 και S100A12 στο BALF των ασθματικών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.	Δε διακρίνεται

Συντομογραφίες: BALF: βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, FeNO: Κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, FEV1: Δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο, FVC: Δυναμική ζωτική χωρητικότητα, IgE: Ανοσοσφαιρίνη E, PBMC: μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος.

Ο RAGE έχει αναγνωρισθεί ως υποδοχέας αναγνώρισης προτύπων και υποδοχέας σήματος κινδύνου (ή αλαρμίνης) (323). Εκτός από τη δέσμευση των AGEs, το RAGE δεσμεύει επίσης ένα πλήθος άλλων μη γλυκοζυλιωμένων συνδετών, η πλειονότητα των οποίων είναι μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με κυτταρική βλάβη (DAMPs) όπως η οικογένεια S100.

Στη μελέτη μας, δείξαμε ότι τα AGEs και, κυρίως, η αναλογία AGE/sRAGE ήταν αυξημένα σε ασθματικούς ασθενείς κατά 240% και 460% αντίστοιχα σε σχέση με τους υγιείς. Η αύξηση αυτή, μετριάστηκε μετά την ενδεικνυόμενη θεραπεία με εισπνεόμενα ICS/LABA. Ειδικά τα AGEs μειώθηκαν στο 50% μετά τη θεραπεία. Παρατηρήθηκε μια τάση για μειωμένο sRAGE (\downarrow 25%) στους ασθματικούς, εύρημα που αναμέναμε μιας και το sRAGE λειτουργεί ως «δόλωμα» των AGEs και τα μειωμένα επίπεδα του υποδηλώνουν διαίωνιση της φλεγμονής. Ωστόσο, δεν επετεύχθη στατιστική σημαντικότητα, πολύ πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Μάλιστα διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο sRAGE και τα AGEs (γράφημα 9) επιβεβαιώνοντας τον κρίσιμο ρόλο τους κατά την επάγωγή της φλεγμονής και τη διατήρηση της ομοιοστασίας.

Συνολικά, οι τάσεις δείχνουν ότι τα επίπεδα sRAGE μειώνονται στα ασθματικά άτομα, γεγονός που συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη σοβαρότητα της νόσου (35,355,357,358). Δεδομένου ότι το sRAGE δεσμεύει τους συνδέτες RAGE, μειώνοντας τις ισχυρές φλεγμονώδεις αποκρίσεις που διαιωνίζονται μέσω της ανατροφοδότησης (364), τα χαμηλότερα επίπεδα sRAGE μπορεί να αυξήσουν την ανάπτυξη και/ή την εξέλιξη του άσθματος. Ένα ενδιαφέρον εύρημα που παρατηρήσαμε ήταν η θετική συσχέτιση του sRAGE pre-Rx με τις τιμές post-FEV1 ($r=0.81$, $p=0.015$, Γράφημα 9), γεγονός που δηλώνει πως ασθενείς με αυξημένα επίπεδα sRAGE θα ωφεληθούν περισσότερο μετά την κατάλληλη θεραπεία.

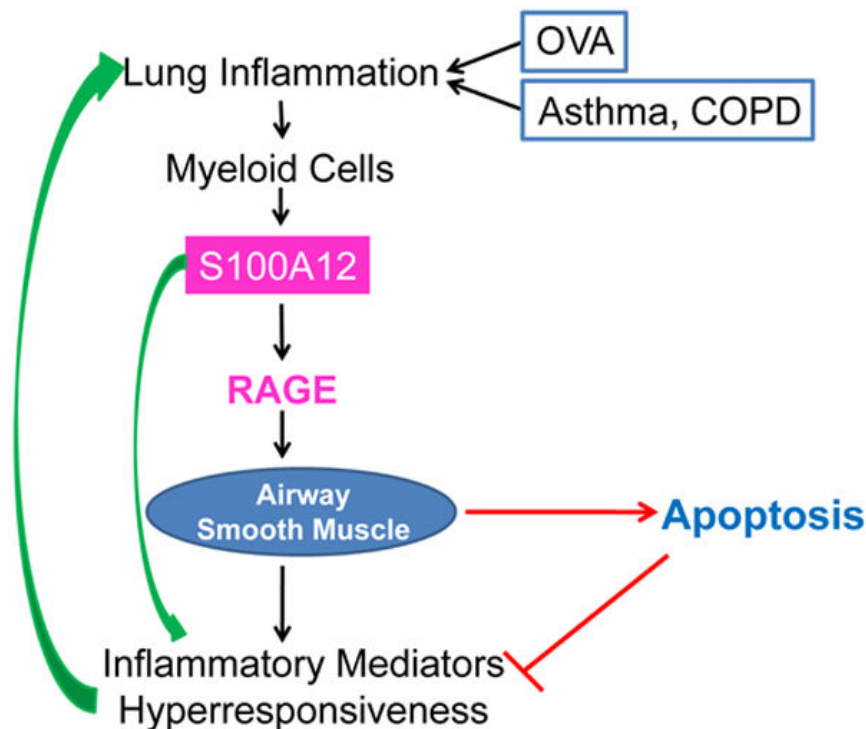
Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τον προσδιορισμό τυχόν διαφορών στα συνολικά επίπεδα έκφρασης και στον κυτταρικό εντοπισμό του RAGE και του sRAGE στους ασθματικούς σε σύγκριση με τους μη ασθματικούς. Όσον αφορά τους άλλους βιοδείκτες που συνδέονται με το RAGE, δεν ανιχνεύσαμε καμία αλλαγή στο S100B και στο S100A8/A9, αλλά παρατηρήσαμε μείωση του S100A12 (\downarrow 38%) σε ασθματικούς, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι τα επίπεδα του S100B είναι αμετάβλητα στους ασθματικούς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε αντίθεση με το εύρημα μας, αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει αύξηση S100A8 και S100A9 σε ασθματικούς και δείχνουν ισχυρή συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου (40,360), ενώ μια μελέτη διαπίστωσε ότι τα S100A8/A9 μειώνονται στα πτύελα των ήπιων ασθματικών χωρίς ενδείξεις αυξημένης φλεγμονής σε σύγκριση με άτομα ελέγχου (363). Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων στο S100A8 ή S100A9 ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική δεν είχε καμία επίδραση στην υπεραπαντητικότητα των αεραγωγών ενώ είχε ελάχιστη επίδραση στη φλεγμονή του πνευμονικού ιστού και μείωσε ελαφρώς μόνο τον αριθμό των ηωσινοφίλων ή των ουδετερόφιλων στο BALF (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) (365,366). Παράλληλα, διαπιστώσαμε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του S100A8/A9 με το pre-Rx MEF₂₅₋₇₅ (Γράφημα 9), συμφωνώντας με τις προηγηθείσες αναφορές για επίδραση του S100A8/A9 στους μικρούς αεραγωγούς, αλλά και θετική συσχέτιση του λόγου AGE/sRAGE με το pre-Rx MEF₂₅₋₇₅ (Γράφημα 9).

Επιπροσθέτως, αναδείξαμε μειωμένα επίπεδα του S100A12 (↓38%) στο πλάσμα ανεξάρτητα από τη θεραπεία σε ασθματικούς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, έχει αναφερθεί αυξημένο S100A12 στο BALF των ασθματικών ασθενών μετά από πειραματική έκθεση σε αλλεργιογόνο και στα πτύελα ασθενών με ουδετεροφιλικό ή ηωσινοφιλικό άσθμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (363,367). Ωστόσο, σύμφωνα με τα δεδομένα μας που δείχνουν μειωμένο S100A12 στο πλάσμα των ασθματικών, μελέτη σε ποντίκια, έδειξε ότι η διαγονιδιακή έκφραση του ανθρώπινου S100A12 σε πνευμονικό λείο μυϊκό ιστό πνευμόνων ποντικών οδήγησε σε μειωμένη ανοσολογική απόκριση από αλλεργιογόνα χωρίς να παρουσιαστεί βρογχόσπασμος ή υπερπλασία λείων μυϊκών ινών σε σύγκριση με WT (wild type) ποντίκια (367) καταδεικνύοντας τον προστατευτικό ρόλο που ασκεί έναντι της αλλεργικής απάντησης τα υψηλά επίπεδα του S100A12.

Οι πρωτεΐνες S100 μπορούν να ενεργοποιήσουν μονοπάτια που εξαρτώνται από RAGE και Toll Like Receptors (TLR) και επίσης είναι ικανές να προάγουν φλεγμονώδεις δράσεις. Παραδόξως, οι πρωτεΐνες S100 είναι επίσης ικανές να προκαλέσουν αποπτωτικά συμβάντα,

τα οποία τελικά θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν την προφλεγμονώδη δράση των πρωτεϊνών S100 (Εικόνα 25).



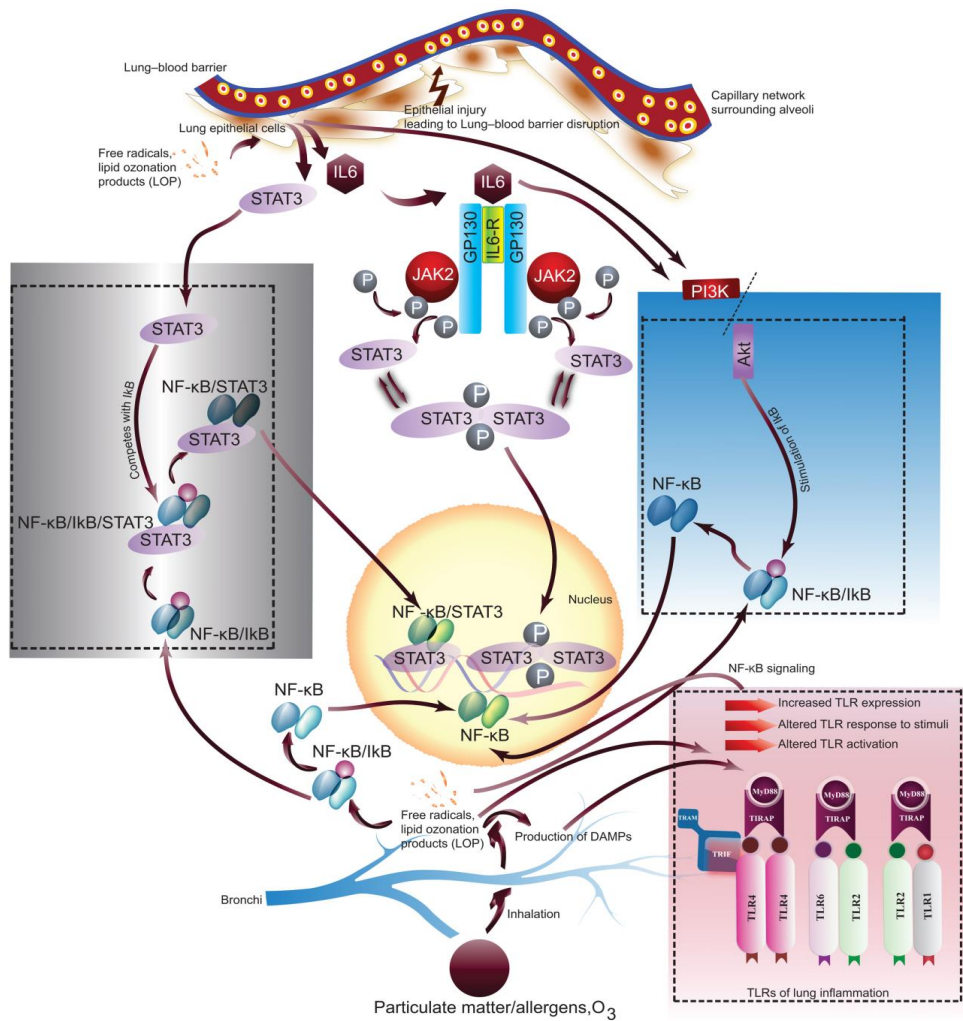
Εικόνα 25. Η φλεγμονή των πνευμόνων και η υπεραπαντητικότητα των αεραγωγών είναι βασικά χαρακτηριστικά του άσθματος και της ΧΑΠ. Προκαλούνται επίσης σε πειραματικό μοντέλο της ευαισθητοποίησης και της πρόκλησης με OVA. Η ενισχυμένη έκφραση του S100A12 στον πνεύμονα θα μπορούσε να μεσολαβήσει στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις ή να χρησιμεύσει ως δείκτης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Επιπρόσθετα, η διέγερση των λείων μυϊκών μυών των αεραγωγών (ASM) με το S100A12 προκάλεσε τον κυτταρικό θάνατο των μυϊκών κυττάρων, ο οποίος με τη σειρά του θα περιορίζε την υπερπλασία της λείας μυϊκής μάζας με την ταυτόχρονη μείωση της συσταλτικής ικανότητας και την παραγωγή ανοσοτροποποιητών. ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. OVA, οβαλβουμίνη; RAGE, Receptor for Advanced Glycation τελικά προϊόντα.

Επομένως, μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων και λειτουργιών των S100 πρωτεϊνών με τους λείους μυς των αεραγωγών κατά το αλλεργικό άσθμα είναι σαφώς απαραίτητο. Η προσέγγιση με πειραματικά μοντέλα και συστήματα βιοπληροφορικής όπως επίσης και η χρήση από ερευνητές, ανθρώπινων και ζωικών δειγμάτων πνευμόνων με φλεγμονώδη νόσο και αναδιαμόρφωση μπορούν να επιτύχουν το στόχο. Έτσι, η θεραπευτική χορήγηση της πρωτεΐνης S100A12 στους λείους μυς των αεραγωγών θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της μυϊκής μάζας των λείων μυϊκών ινών και, κατά συνέπεια, τη βελτίωση της χρόνιας φλεγμονής των πνευμόνων και τη βελτίωση του βρογχόσπασμου, όπως παρατηρείται στους ασθματικούς. Σε αντίθεση, μια

αντικρουόμενη μελέτη (367) έδειξε ότι αν και η S100A12 είναι η προφλεγμονώδη πρωτεΐνη που υπάρχει σε αφθονία στον φλεγμονώδη πνεύμονα δεν την καθιστά αυτόματα στόχο για αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Αντιθέτως, οι συγγραφείς προτείνουν, οι θεραπείες να στοχεύουν στη μείωση του υπερπλαστικού λείου μυ των αεραγωγών, για περισσότερα ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθματικούς (368,369).

Το άσθμα έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες (370). Ωστόσο, καμία λειτουργία δεν έχει αποδοθεί απευθείας στη DJ-1. Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του άσθματος έχουν μελετηθεί ευρέως σε πολλούς πληθυσμούς και ζωικά μοντέλα και έχουν αποκαλύψει την εμπλοκή διαφόρων τύπων κυττάρων και την ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης που έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών γονιδίων. Οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) και οι μεταγραφικοί παράγοντες, όπως ο NF-κB, έχουν αναφερθεί ως κύριοι μεσολαβητές της φλεγμονής. Αυτά έχουν επίσης συσχετιστεί πρόσφατα με μηχανισμούς οξειδωτικής βιολογίας. Αυτό έχει σημαντική κλινική σημασία, καθώς η παρατηρούμενη αναποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών για το σοβαρό άσθμα αποδίδεται ευρέως στο οξειδωτικό στρες. Επομένως, η στόχευση οξειδωτικών μορίων σε συνδυασμό με φλεγμονώδεις μεσολαβητές και μεταγραφικούς παράγοντες μπορεί να παρουσιάσει μια νέα θεραπευτική στρατηγική για το άσθμα (εικόνα 26).

Στη μελέτη μας, παρατηρήσαμε πως η προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-6 ήταν αυξημένη (\uparrow 54%) στους ασθματικούς έναντι της ομάδας ελέγχου και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, τα επίπεδα μειώθηκαν (\downarrow 36%). Ο πλειοτροπικός ρόλος της IL-6 (371) που προάγει τη διαφοροποίηση Th2 και Th17, παίζει ρυθμιστικό ρόλο για το άσθμα και στη μελέτη μας, η οποία έχει ως επί το πλείστον ασθενείς με φλεγμονή T2^{high}, φαίνεται να είναι σύμφωνος ενώ δεν υπάρχει καμία κλινική μελέτη έως σήμερα που να έχει χρησιμοποιήσει αναστολέα της IL-6 σε φλεγμονώδες νόσημα του αναπνευστικού. Επιπλέον, διαπιστώσαμε πως ασθματικοί που είχαν υψηλότερες τιμές προ της θεραπείας μείωναν περισσότερο το FeNO 12 βδομάδες μετά τη φαρμακευτική αγωγή, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή της IL6 στην T2 φλεγμονή (γράφημα 7).

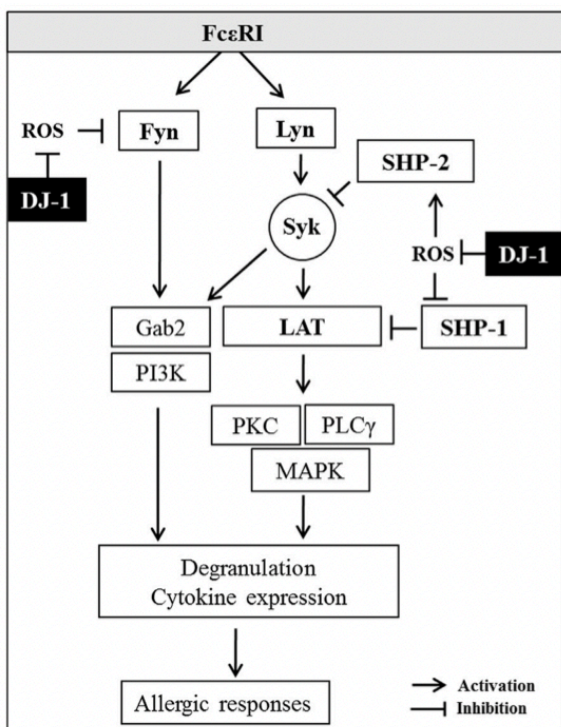


Εικόνα 26. Σχηματική απεικόνιση της φλεγμονής των πνευμόνων, που προκαλείται από οξειδωτικό στρες και ο ρόλος των μονοπατιών σηματοδότησης της IL-6 σε συνδυασμό με TLRs και NF-κB (58). Το οξειδωτικό στρες οδηγεί στη δημιουργία προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων, ROS, ελεύθερων ριζών στους τύπους κυττάρων του πνεύμονα. Αυτά τα οξειδωτικά μόρια μπορούν να μεσολαβήσουν περαιτέρω στην ενεργοποίηση των βιοχημικών γεγονότων, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης και αλλοιωμένης έκφρασης TLR και ενεργοποίησης ως απόκριση σε αλλεργιογόνα. Τα οξειδωτικά και το οξειδωτικό στρες προσδίδουν επίσης άμεση επίδραση στο NF-κB καθώς και στα μόρια του μονοπατιού NF-κB που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων και βλάβη στους πνεύμονες.

Η πρωτεΐνη DJ-1 φαίνεται να διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο έναντι ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων ελεύθερων ριζών οξυγόνου, για τα οποία δεν έχει αναφερθεί κανένας ρόλος στα μαστοκύτταρα και εν γένει στις αλλεργικές παθήσεις. Ωστόσο, αυτή η πρωτεΐνη παίζει κρίσιμο ρόλο στη δραστηριότητα του αντιοξειδωτικού στρες, μειώνοντας τα επίπεδα ROS και τη μεταγραφική ρύθμιση. Η απώλεια της λειτουργίας της DJ-1 σχετίζεται με ορισμένους τύπους νευροεκφυλιστικών ασθενειών και καρκίνου. Η αντιοξειδωτική δράση της DJ-1 επιτυγχάνεται μέσω πολλών μηχανισμών, συγκεκριμένα της αυτοοξειδωσης στα υπολείμματα κυστεΐνης 46,

53 και 106 (C46, C53, και C106, αντίστοιχα) για την εξάλειψη του ROS και την αλληλεπίδραση με την υπεροξειδική δισμουτάση, την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και τις καταλάσες για την ενίσχυση της ικανότητάς τους να αφαιρούν ROS.

Τα μαστοκύτταρα είναι βασικοί μεσολαβητές των αλλεργικών νοσημάτων που προκαλούνται από IgE, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος. Η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων μέσω της διασύνδεσης του συνδεδεμένου FcεRI με αντιγόνο έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση 3 κατηγοριών μεσολαβητών: μεσολαβητές που σχετίζονται με κοκκία, κυτταροκίνες και φλεγμονώδη λιπίδια. Το συμβάν έναρξης σηματοδότησης (Εικόνα 27) είναι η ενεργοποίηση των κινάσων τυροσίνης της οικογένειας Src, συμπεριλαμβανομένου της Lyn. Η Lyn στη συνέχεια φωσφορυλιώνει τα μοτίβα ενεργοποίησης με βάση την τυροσίνη του ανοσοϋποδοχέα των υπομονάδων b και g των παρακείμενων υποδοχέων FcεRI. Η επακόλουθη στρατολόγηση και ενεργοποίηση της σπληνικής τυροσινικής κινάσης (Syk) από τον φωσφορυλιωμένο ανοσοϋποδοχέα με βάση την τυροσίνη έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μορίων σηματοδότησης, όπως ο συνδέτης για την ενεργοποίηση των T κυττάρων (LAT) και ο καταρράκτης σηματοδότησης οδηγεί στην απελευθέρωση των μεσολαβητών. Επιπλέον, άλλες κινάσες της οικογένειας Src, συμπεριλαμβανομένων των Fyn, Hck και Fgr, εκκινούν σήματα που απαιτούνται για τη βέλτιστη ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων (277).



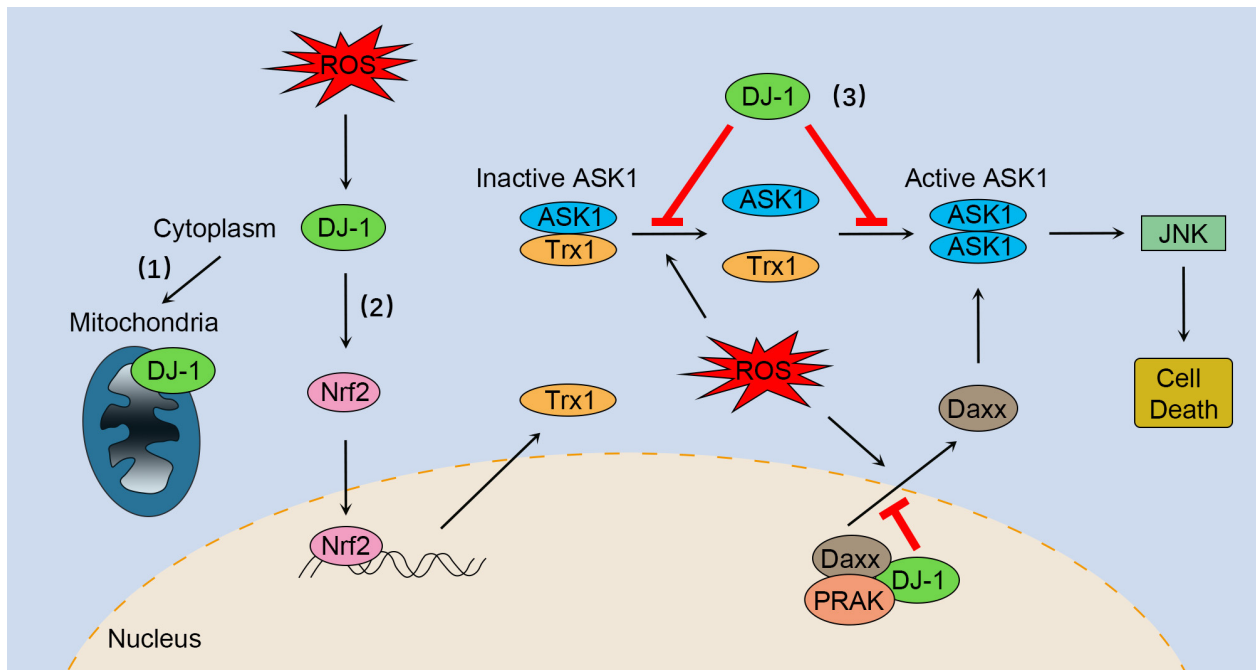
Εικόνα 27. Η απουσία DJ-1 οδηγεί σε υπερβολικά επίπεδα ROS, τα οποία αναστέλλουν το SHP-1 και ενισχύουν τη φωσφορυλίωση των σημάτων LAT και εξαρτώμενων από LAT ενώ αναστέλλουν το Fyn και, μέσω της ενεργοποίησης του SHP-2, το Syk. Ωστόσο, η ενίσχυση της φωσφορυλίωσης LAT είναι αρκετή για να αυξήσει τελικά την απελευθέρωση μεσολαβητή σε BMMC με ανεπάρκεια DJ-1 και PCA σε ποντίκια με έλλειψη DJ-1(277).

Συντομογραφίες: BMMC: Bone marrow-derived mast cell, SHP: Src homology domain 2-containing protein tyrosine phosphatase, LAT: Linker for activation of T cells, PKC: Phospholipase C, MAPK: Mitogen-activated protein kinase

Μετρήσαμε τα επίπεδα της DJ-1 στο πλάσμα και δείξαμε ότι οι ασθματικοί είχαν χαμηλότερα επίπεδα DJ-1 (\downarrow 59%) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και θετική ανταπόκριση στη DJ-1 μετά από θεραπεία με ICS/LABA (αύξηση επιπέδων μετά από 12 εβδομάδες κατά 68%). Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με μια προηγούμενη μελέτη που έδειχνε σημαντικά μειωμένα επίπεδα της DJ-1 στον ορό με αντίστοιχες αυξήσεις στα επίπεδα ROS σε ασθματικούς σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα (277). Η DJ-1 δρα ως αντιοξειδωτικό που είναι ικανό να εξαλείψει την παραγωγή ROS (372,373). Στο άσθμα, η παραγωγή ROS συνοδεύει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και θεωρείται ότι προάγει αυτήν την ενεργοποίηση με επακόλουθο την έκλυση μεσολαβητών και την αλλεργική φλεγμονή (370,373). Ωστόσο, η έκταση και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η DJ-1 θα μπορούσε να ρυθμίσει το ROS σε αυτές τις δραστηριότητες είναι άγνωστη.

Λαμβάνοντας υπόψη το κομβικό και πολύπλευρο ρόλο (Εικόνα 28) της DJ-1 που σχετίζεται με την ενεργοποίηση των μακροφάγων, των MCs και των T κυττάρων, είναι ένας πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για διάφορα ανοσολογικά και φλεγμονώδη νοσήματα όπως το άσθμα. Αν και δεν υπάρχει κλινικό φάρμακο που να στοχεύει τη DJ-1 για ανοσοτροποποιητική αγωγή, μπορούμε να ευελπιστούμε σε μελλοντικές δράσεις.

Αυτό που εμείς παρατηρήσαμε για πρώτη φορά και ίσως βοηθήσει στο μέλλον τους ερευνητές, είναι η θετική συσχέτιση της DJ1 με το sRAGE (Γράφημα 7) στους ασθματικούς και όχι στην ομάδα ελέγχου, πιστεύοντας ότι τα μονοπάτια του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής που επάγεται από το RAGE να έχουν κάποια κοινά σηματοδοτικά μόρια και να συμβάλλουν με αυτόν τον τρόπο στην παθογένεση του άσθματος. Επίσης διαπιστώσαμε θετική συσχέτιση (Γράφημα 7) της DJ1 και με μια άλλη πλειοτρόπο κυτταροκίνη που ενέχεται κυρίως στο φλεγμονόσωμα και στο ουδετεροφιλικό τύπου άσθματος (314), την IL1 β η οποία είναι χαμηλότερη στους ασθματικούς, εν συγκρίσει με μάρτυρες, αλλά δε μεταβάλλεται μετά τη θεραπεία. Ίσως ο ρόλος αυτός στο μέλλον να αναδείξει ενδότυπους με διαφορετικά φλεγμονώδη μονοπάτια πέραν του ηωσινοφιλικού/αλλεργικού φαινοτύπου.



Εικόνα 28. Οι πολύπλευροι ρόλοι της DJ-1 ως αντιοξειδωτικού υπό οξειδωτικό στρες. (1) Η DJ-1 μετατοπίζεται στα μιτοχόνδρια και διατηρεί τη μιτοχονδριακή ομοιόσταση. (2) Η DJ-1 ασκεί αντιοξειδωτική λειτουργία ρυθμίζοντας θετικά την ενεργοποίηση Nrf2. (3) Η DJ-1 αποτρέπει τα μονοπάτια σηματοδότησης ASK1 που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της σταθεροποίησης του συμπλέγματος Trx1–ASK1, της αύξησης της έκφρασης του Trx1, της διακοπής του ομοδιμερισμού του ASK1 μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης, καθώς και της απομόνωσης του ενεργοποιητή ASK1 Daxx στον πυρήνα. Nrf2: NF-E2 related factor-2, ASK1: apoptosis signal-regulating kinase 1, Trx1: thioredoxin 1, Daxx: death-associated protein 6, PRAK: p38-regulated/activated kinase, JNK: c-Jun N-terminal kinase.

Άλλο ένα ενδιαφέρον εύρημα αποτέλεσε η αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου AGE/sRAGE με την IL1b (Γράφημα 7), πιθανότατα εξαιτίας της ανάστροφης σχέσης που υπάρχει ανάμεσα σε T2^{high} και T2^{lo} φλεγμονή καθόσον η ενεργοποίηση του καταρράκτη οδηγεί σε επιθυμητή αύξηση του sRAGE προς όφελος της ομοιοστασίας.

Τα επίπεδα AGE στο πλάσμα και η αναλογία AGE/sRAGE ήταν υψηλότερα σε ασθματικούς ασθενείς ανεξάρτητα από το αμετάβλητο sRAGE στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Ο λόγος AGE/sRAGE απεικονίζει έναν υποκατάστατο βιοδείκτη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του άσθματος και η επακόλουθη διαχείριση και θεραπεία που επηρεάζουν την αναλογία θα μπορούσαν να αποφέρουν οφέλη για τους ασθματικούς.

Μετά τη θεραπεία του άσθματος με ICS/LABA, παρατηρήσαμε μείωση της IL-6 και των AGEs και αύξηση των επιπέδων DJ-1. Επιπλέον, η DJ-1 συσχετίστηκε θετικά με νόσο των μικρών αεραγωγών όπως απεικονίζεται από το post-Rx MEF₂₅₋₇₅. Παράλληλα, τα S100B και

S100A8/A9 συσχετίστηκαν αντιστρόφως με το post-Rx Tiffeneau (FEV1/FVC) και το post-Rx MEF 25–75, υποδηλώνοντας ότι, όταν το άσθμα είναι υπό έλεγχο, η φλεγμονή μειώνεται. Ένα απροσδόκητο εύρημα ήταν η θετική συσχέτιση της IL-6 με το post-FEV1. Ωστόσο, μπορεί να αντικατοπτρίζει την καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με υψηλότερο φορτίο φλεγμονής.

Στην παρούσα χρονική περίοδο, λόγω της διαθεσιμότητας νέων βιολογικών θεραπειών που στοχεύουν στις T2 κυτταροκίνες (όπως μονοκλωνικά αντισώματα έναντι IgE, IL5, IL5r, IL4/IL13, TSLP) και της αναγνώρισης σχετικά απλών βιοδεικτών που σχετίζονται με τη φλεγμονή T2, η ανεύρεση νέων βιοδεικτών αποτελεί μείζονα σημασία για την εξατομικευμένη παρακολούθηση και θεραπεία των ασθματικών. Συνεχίζουν να υπάρχουν κρίσιμα αναπάντητα ερωτήματα στο σοβαρό άσθμα κυρίως, αφού η κατανόησή μας για το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον στον κατώτερο αεραγωγό και τη συμβολή στην κλινική έκφραση της νόσου παραμένει ελλιπή.

Η επίπτωση του άσθματος σε παγκόσμιο επίπεδο αυξάνεται συνεχώς και αναμένεται να συνεχιστεί με αυτή την τάση (374,375). Παρόλο που τα ποσοστά θνησιμότητας από άσθμα στον αναπτυγμένο κόσμο έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες (376), το άσθμα εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική επιβάρυνση για την υγεία του γενικού πληθυσμού, συμβάλλοντας σε δραματικές αυξήσεις στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης, απώλεια εργάσιμων ημερών σε ενήλικες, απώλεια σχολικών ημερών στα παιδιά και συνολική μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (377–380).

8. Πλεονεκτήματα – Περιορισμοί - Προτάσεις

Αυτή η μελέτη έχει ορισμένα δυνατά σημεία και περιορισμούς. Η ποικιλομορφία των μετρούμενων φλεγμονωδών δεικτών (AGEs, sRAGE, πρωτεΐνες S100, DJ-1, ιντερλευκίνες) μαζί με τη μέτρηση των παραμέτρων της καρδιακής λειτουργίας που προέρχονται από την υπερηχογραφία μπορούν να χαρακτηριστούν ως ισχυρά σημεία της παρούσας μελέτης και καινοτόμες, μιας και δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες. Θα πρέπει επίσης να αναγνωριστούν αρκετοί περιορισμοί. Αρχικά ο σχετικά μικρός αριθμός συμμετεχόντων, καθόσον ήταν προαπαιτούμενο η διάγνωση του άσθματος να τίθεται από εμάς και ο περιορισμός όσον αφορά το σχεδιασμό μιας συγχρονικής μελέτης, καθώς αξιολογήσαμε τη συσχέτιση και όχι την προοπτική πρόβλεψη ή αιτιότητας. Το σύστημα ανίχνευσης ELISA που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη μπορούσε να μετρήσει μόνο τα συνολικά επίπεδα sRAGE και δεν μπορεί να κάνει διάκριση μεταξύ παραλλαγών των ειδικών διαλυτών RAGE (cRAGE και esRAGE). Επομένως, τα μειωμένα επίπεδα sRAGE όπως προσδιορίζονται από αυτή τη δοκιμασία μπορεί να προκληθούν από μια μείωση σε διακριτές κυκλοφορούσες ισομορφές sRAGE. Έπρεπε να αποκλείσουμε φλεγμονώδεις δείκτες με πολύ χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Ωστόσο, οι επιλεγμένοι βιοδείκτες έχουν πληρότητα μετρήσεων, υποδεικνύοντας αποδεκτή ποιότητα ποσοτικού προσδιορισμού. Ο πληθυσμός μας είναι <40 ετών. Επομένως, η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε μια μεγαλύτερη ηλικιακή κατηγορία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η μελέτη μας δείχνει μόνο συσχέτιση και πιστεύουμε ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί ο αιτιώδης ρόλος της DJ-1, του RAGE και των συνδετών του στην παθογένεση του άσθματος.

Παρά αυτούς τους περιορισμούς, τα ευρήματα που συζητούνται εδώ, δείχνουν ότι το σύστημα AGEs-RAGE και η DJ-1 σχετίζονται στενά με την παθοφυσιολογία του άσθματος και η αναλογία AGEs/sRAGE, S100A12 και DJ-1 θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως νέοι βιοδείκτες για την πρόγνωση της θεραπείας του άσθματος. Είναι δελεαστικό να υποθέσουμε ότι, τα επόμενα χρόνια, η στόχευση των AGEs, RAGE, S100A12 και DJ-1 μπορεί να είναι μια αποτελεσματική, βιώσιμη θεραπεία σε ασθενείς με επίμονο άσθμα.

9. Συμπέρασμα

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει το ρόλο που διαδραματίζει στην παθογένεια του άσθματος (σε σχετικά νέο πληθυσμό (<40 ετών) με φυσιολογικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα), η πρωτεΐνη DJ1, ο άξονας AGE-RAGE, οι συνδέτες του RAGE καθώς και η IL-6. Μάλιστα η IL-6, φαίνεται να ενέχεται στον αλλεργικό φαινότυπο. Επίσης, ειδικά οι βιοδείκτες IL-6, AGEs και DJ1 αποτέλεσαν στη μελέτη μας προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην ενδεικνυόμενη θεραπεία του άσθματος κατά GINA (Εικόνα 19) με αντίστοιχη κλινική και εργαστηριακή βελτίωση (σπιρομέτρηση και FeNO).

Εν κατακλείδι, προτείνουμε ότι η μέτρηση των προαναφερθέντων βιοδεικτών στο πλάσμα παρέχει μια πολλά υποσχόμενη και μη επεμβατική τεχνική που συνεπικουρεί στην ανίχνευση της φλεγμονής και τον έλεγχο της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας σε ασθματικούς. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες απαιτούνται να διεξαχθούν για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους στο άσθμα και να διερευνηθεί εάν η τροποποίηση των κυκλοφορούντων επιπέδων των προφλεγμονωδών/αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών μπορεί να τροποποιήσει τη σοβαρότητα της νόσου και εν γένει τη φλεγμονή αυτού.

10.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχουσα γνώση και σκοπός: Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος, που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό στρες των αεραγωγών. Στην πορεία της νόσου έχουν περιγραφεί αρκετές φλεγμονώδεις οδοί, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του υποδοχέα για τα μη-ενζυματικώς τελικά προϊόντα προοδευτικής γλυκοζυλίωσης (RAGE). Η DJ-1 είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο, ευαίσθητη στην οξειδοαναγωγή, με πολύπλευρους ρόλους στην ομοιοστασία των μαστοκυττάρων και έναν αναδυόμενο ρόλο στην παθογένεση του άσθματος. Βιβλιογραφικά, περιορισμένες είναι οι μελέτες που έχουν διερευνήσει διαταραχές καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με άσθμα μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος. Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπέδων του sRAGE στο πλάσμα, των μορίων προσκόλλησης στο RAGE, της IL-1β, της IL-6 και της DJ-1 σε ασθματικούς ασθενείς πριν και μετά τη θεραπεία σε συνδυασμό με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες.

Μέθοδοι και αποτελέσματα: Ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε δύο ομάδες. Η ομάδα A περιελάμβανε 13 ασθενείς με νέο-διαγνωσθέν βρογχικό άσθμα που δεν ελάμβανε θεραπεία τουλάχιστον για 4 εβδομάδες και η ομάδα B που περιελάμβανε 12 ασθενείς χωρίς άσθμα. Όλος ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε κλινική εξέταση, βασικό εργαστηριακό έλεγχο, έλεγχο του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, σπιρομέτρηση, δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού και υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Μετρήθηκαν τα επίπεδα πλάσματος του sRAGE, των συνδετών του (AGEs, S100A12, S100B, S100A8/A9), των ιντερλευκινών (IL-6, IL-1β) και DJ-1. Δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για τα βασικά χαρακτηριστικά και τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καρδιακής λειτουργίας. Στην ομάδα A, το 31% έπασχε από ήπιο άσθμα, το 54% από μέτριο άσθμα και το 15% από σοβαρό άσθμα και το 92% των ασθενών είχε T2^{high} φλεγμονή. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα πλάσματος των ασθματικών της IL-6, των AGEs και της αναλογίας AGE/sRAGE ήταν αυξημένα σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ αυτά των S100A12 και DJ-1 ήταν μειωμένα

αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες εμφάνισαν μετά τον έλεγχο, 68% αύξηση της DJ1 και μείωση 36% και 50% των IL6 και AGEs αντιστοίχως με σύστοιχη κλινική ανταπόκριση και θετικές συσχετίσεις μεταξύ της IL6, του S100A8/A9, του sRAGE και της DJ1 με σπιρομετρικές παραμέτρους.

Συμπέρασμα: Η μέτρηση στο πλάσμα της IL-6, του λόγου AGE/sRAGE, του S100A12 και της DJ-1 παρέχει μια πολλά υποσχόμενη και μη επεμβατική μέθοδο που διευκολύνει την ανεύρεση της φλεγμονής και την καλύτερη παρακολούθηση/θεραπεία των ασθματικών χωρίς οργανική καρδιαγγειακή νόσο. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους στο άσθμα και να διερευνηθεί εάν η τροποποίηση των κυκλοφορούντων επιπέδων των προφλεγμονωδών/αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών μπορεί να τροποποιήσει τη σοβαρότητα της νόσου.

11. ABSTRACT

Background and aims: Asthma is a heterogeneous disease, characterized by chronic inflammation and oxidative stress of the airways. Several inflammatory pathways including activation of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) have been described in the course of the disease. DJ-1 is a redox-sensitive protein with multifaceted roles in mast cell homeostasis and an emerging role in the pathogenesis of asthma. Moreover, cardiac function abnormalities have been described via echocardiography in patients with asthma. The main aim of this study was to investigate the plasma levels of IL-1 β , IL-6, RAGE, its ligands and DJ-1 in asthmatic patients pre- and post-treatment along with echocardiographic indices of cardiovascular function.

Methods and Results: The study population was divided into two groups. Group A included 13 patients with newly diagnosed bronchial asthma who were free of treatment for at least two weeks and Group B included 12 patients without asthma. An echocardiography examination was performed on all patients. The plasma levels of RAGE, its ligands (AGEs, S100A12, S100B, S100A8/A9), the interleukins (IL-6, IL-1 β) and DJ-1 were measured. No differences were noted among the two groups for baseline characteristics and echocardiographic indices of cardiac function. In Group A, 31% suffered from mild asthma, 54% from moderate asthma and 15% from severe asthma. Plasma levels of IL-6, AGEs and AGE/RAGE ratio were increased and those of S100A12 and DJ-1 were decreased in asthmatics. Furthermore, pharmacotherapy with ICS/LABA decreased IL-6, and AGEs, and increased DJ-1 with a corresponding clinical response and positive correlations between IL6, S100A8/A9, sRAGE and of DJ1 with spirometry parameters.

Conclusion: In search of novel approaches in diagnosing and treating patients with asthma without organic cardiovascular disease, S100A12, ratio AGE/sRAGE, and DJ-1 in addition to IL-6 may prove to be useful tools. Further studies are needed to elucidate their role

in asthma and to investigate whether modifying circulating levels of pro-inflammatory/antioxidant proteins can modify disease severity.

VI) Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of Allergic Asthma: More Than the Th2 Hypothesis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(4):189.
2. Bel EH. Mild Asthma. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):549–57.
3. Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jun;38(6):872–97.
4. Koziol-White CJ, Panettieri Jr RA. Airway smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbations of airway disease. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):178–85.
5. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC. Allergic and Nonallergic Asthmatics Have Distinct Patterns of T-Cell Activation and Cytokine Production in Peripheral Blood and Bronchoalveolar Lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jul;146(1):109–15.
6. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012 Jul;67(7):835–46.
7. Martino D, Prescott S. Epigenetics and Prenatal Influences on Asthma and Allergic Airways Disease. *Chest.* 2011 Mar;139(3):640–7.
8. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012 Feb;106(2):249–56.
9. Davenport PW, Cruz M, Stecenko AA, Kifle Y. Respiratory-related Evoked Potentials in Children with Life-threatening Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun 1;161(6):1830–5.
10. Massoud MN, el-Nawawy AA, el-Nazar SY, Abdel-Rahman GM. Tumour necrosis factor-alpha concentration in severely asthmatic children. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2000;6(2–3):432–6.
11. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary Diseases and the Heart. *Circulation.* 2007 Dec 18;116(25):2992–3005.
12. Bellocchia M, Masoero M, Ciuffreda A, Croce S, Vaudano A, Torchio R, et al. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):58.
13. Alexiou P, Chatzopoulou M, Pegklidou K, Demopoulos VJ. RAGE: a multi-ligand receptor unveiling novel insights in health and disease. *Curr Med Chem.* 2010;17(21):2232–52.
14. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem.* 1992 Jul 25;267(21):14998–5004.
15. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto K, Mita K, Takahashi E, Ando A, et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics.* 1994 Sep 15;23(2):408–19.

16. Malherbe P, Richards JG, Gaillard H, Thompson A, Diener C, Schuler A, et al. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cells co-expressing cell-surface scavenger receptors and Swedish mutant amyloid precursor protein. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999 Aug 25;71(2):159–70.
17. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol*. 2013 Mar 29;94(1):55–68.
18. Demling N, Ehrhardt C, Kasper M, Laue M, Knels L, Rieber EP. Promotion of cell adherence and spreading: a novel function of RAGE, the highly selective differentiation marker of human alveolar epithelial type I cells. *Cell Tissue Res*. 2006 Mar;323(3):475–88.
19. Bopp C, Bierhaus A, Hofer S, Bouchon A, Nawroth PP, Martin E, et al. Bench-to-bedside review: The inflammation-perpetuating pattern-recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2007;12(1):201.
20. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Arguing for the motion: Yes, RAGE is a receptor for advanced glycation endproducts. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Sep;51(9):1111–5.
21. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Dec 20;1498(2–3):99–111.
22. Heizmann CW, Ackermann GE, Galichet A. Pathologies involving the S100 proteins and RAGE. *Subcell Biochem*. 2007;45:93–138.
23. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005 Apr;5(4):331–42.
24. Yang SJ, Kim S, Hwang SY, Kim TN, Choi HY, Yoo HJ, et al. Association between sRAGE, esRAGE levels and vascular inflammation: Analysis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):402–6.
25. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H, Naka T, Takahara M, Sakamoto F, et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):425–8.
26. Lindsey JB, De Lemos JA, Cipollone F, Ayers CR, Rohatgi A, Morrow DA, et al. Association Between Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1218–20.
27. Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Implications for the Pathophysiology of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012 Jun;9(2):107–16.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, et al. Total Soluble and Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products as Predictive Biomarkers of Coronary Heart Disease Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2011 Sep 1;60(9):2379–85.
29. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi MP, Belvito C, Cuccia M, et al. Plasma Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Artery Disease in Nondiabetic Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):1032–7.

30. Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S ichi. Nifedipine, a calcium channel blocker, inhibits inflammatory and fibrogenic gene expressions in advanced glycation end product (AGE)-exposed fibroblasts via mineralocorticoid receptor antagonistic activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May;396(2):566–70.
31. Liu L, Qiu X biao. Association between the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms and coronary artery disease. *Mol Biol Rep*. 2013 Nov;40(11):6097–105.
32. Lanati N, Emanuele E, Brondino N, Geroldi D. Soluble RAGE-modulating drugs: state-of-the-art and future perspectives for targeting vascular inflammation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010 Jan;8(1):86–92.
33. Quade-Lyssy P, Kanarek AM, Baiersdörfer M, Postina R, Kojro E. Statins stimulate the production of a soluble form of the receptor for advanced glycation end products. *J Lipid Res*. 2013 Nov;54(11):3052–61.
34. Sukkar MB, Ullah MA, Gan WJ, Wark PA, Chung KF, Hughes JM, et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(6):1161–76.
35. Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, Simpson JL, McDonald VM, Gibson PG, et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):721–9.
36. Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, Crum LT, Oury TD. The Receptor for Advanced Glycation End Products Is a Central Mediator of Asthma Pathogenesis. *Am J Pathol*. 2012 Oct;181(4):1215–25.
37. Zhou Y, Jiang Y qian, Wang W xiang, Zhou Z xiang, Wang Y gang, Yang L, et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. *Hum Immunol*. 2012 Nov;73(11):1171–4.
38. Shim EJ, Chun E, Lee HS, Bang BR, Kim TW, Cho SH, et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jun;42(6):958–65.
39. Halayko AJ, Ghavami S. S100A8/A9: a mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? This article is one of a selection of papers published in a special issue celebrating the 125th anniversary of the Faculty of Medicine at the University of Manitoba. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009 Oct;87(10):743–55.
40. Lee TH, Jang AS, Park JS, Kim TH, Choi YS, Shin H rim, et al. Elevation of S100 calcium binding protein A9 in sputum of neutrophilic inflammation in severe uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Oct;111(4):268-275.e1.
41. Gans MD, GavriloVA T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Nov;36:118–27.
42. Kourlaba G, Bakakos P, Loukides S, Vellopoulou K, Solakidi A, Maniadas N. The self-reported prevalence and disease burden of asthma in Greece. *J Asthma*. 2019 May 4;56(5):478–97.
43. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet*. 2018 Feb;391(10122):783–800.

44. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):626–35.
45. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;47(2):161–75.
46. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429–40.
47. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M, Ricciardolo FLM. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jul 3;13(7):715–21.
48. Jonckheere AC, Bullens DMA, Seys SF. Innate lymphoid cells in asthma: pathophysiological insights from murine models to human asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;19(1):53–60.
49. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15;181(4):315–23.
50. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May;18(5):716–25.
51. Westerhof GA, Coumou H, De Nijs SB, Weersink EJ, Bel EH. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):104-109.e3.
52. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausend T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006 Feb 1;15(1):20–34.
53. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59–99.
54. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008 Sep 1;32(3):545–54.
55. McCoy K, Shade D, Irvin C, Mastronarde J, Hanania N, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1226–33.
56. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):167–72.
57. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Crawford W, Sajjan S, et al. The Relationship of Asthma Impairment Determined by Psychometric Tools to Future Asthma Exacerbations. *Chest*. 2012 Jan;141(1):66–72.

58. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt G h, Ferrie P j, King D r. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):902.
59. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005 May;99(5):553–8.
60. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006 Apr;100(4):616–21.
61. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 2009 Feb 24;18(1):41–9.
62. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test☆A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jan;113(1):59–65.
63. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct;124(4):719-723.e1.
64. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343–73.
65. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 May;121(5):1167–74.
66. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of Early vs Late Intervention With Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Chest.* 1995 Nov;108(5):1228–34.
67. Selroos O. Effect of disease duration on dose–response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med.* 2008 Jul;102(7):1065–72.
68. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe Exacerbations and Decline in Lung Function in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 1;179(1):19–24.
69. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):529–45.
70. Belvisi MG, Ward JK, Mitchell JA, Barnes PJ. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1995;329(1):97–110.
71. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Feb 26;191(1):83–8.
72. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol.* 1992 Jan 14;210(2):221–2.

73. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):591–6.
74. Combes X, Mazmanian M, Gourelain H, Hervé P. Effect of 48 hours of nitric oxide inhalation on pulmonary vasoreactivity in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):473–7.
75. Mélot C, Vermeulen F, Maggiorini M, Gilbert E, Naeije R. Site of pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide in microembolic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156(1):75–85.
76. Buga GM, Ignarro LJ. Electrical field stimulation causes endothelium-dependent and nitric oxide-mediated relaxation of pulmonary artery. *Am J Physiol*. 1992 Apr;262(4 Pt 2):H973-979.
77. Que LG, Yang Z, Stamler JS, Lugogo NL, Kraft M. S-nitrosoglutathione reductase: an important regulator in human asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 1;180(3):226–31.
78. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell*. 1994 Sep 23;78(6):927–30.
79. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994 Sep 23;78(6):915–8.
80. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb;149(2 Pt 1):538–51.
81. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FB, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 15;92(17):7809–13.
82. Guo FH, Uetani K, Haque SJ, Williams BR, Dweik RA, Thunnissen FB, et al. 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*. 1997 Aug 15;100(4):829–38.
83. Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med*. 2013 Jul;107(7):943–52.
84. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Dec;87(24):10043–7.
85. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J*. 1994 Aug;7(8):1501–4.
86. Lundberg JO, Weitzberg E, Rinder J, Rudehill A, Jansson O, Wiklund NP, et al. Calcium-independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa. *Eur Respir J*. 1996 Jul;9(7):1344–7.
87. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg F, Alving K, Lundberg JM. Heavy physical exercise decreases nitric oxide levels in the nasal airways in humans. *Acta Physiol Scand*. 1997 Jan;159(1):51–7.

88. Massaro AF, Mehta S, Lilly CM, Kobzik L, Reilly JJ, Drazen JM. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1510–4.
89. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 27;98(5):2622–7.
90. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Kaneko F, Hutte R, Stuehr DJ, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest*. 1998 Feb 1;101(3):660–6.
91. Persson MG, Zetterström O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jan 15;343(8890):146–7.
92. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jan 15;343(8890):133–5.
93. Sanders SP. Nitric oxide in asthma. Pathogenic, therapeutic, or diagnostic? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999 Aug;21(2):147–9.
94. Raychaudhuri B, Dweik R, Connors MJ, Buhrow L, Malur A, Drazba J, et al. Nitric oxide blocks nuclear factor-kappaB activation in alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999 Sep;21(3):311–6.
95. van der Vliet A, Eiserich JP, Shigenaga MK, Cross CE. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):1–9.
96. Ghosh S, Erzurum SC. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov;1810(11):1008–16.
97. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Dec 16;181(2):852–7.
98. Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ogren E, Szeffler SJ. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1241–56.
99. Gill M, Graff GR, Adler AJ, Dweik RA. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2006 Dec;43(10):731–4.
100. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högman M, Olin AC, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. 2017 Apr;49(4):1600965.
101. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8):912–30.

102. Baraldi E, Carrá S, Dario C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):262–6.
103. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):602–15.
104. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005 May;60(5):383–8.
105. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005 Mar;60(3):215–8.
106. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31(3):539–46.
107. Pavord ID, Shaw D. The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2008 Sep;45(7):523–31.
108. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr*. 2009 Aug;155(2):211–6.
109. Guida G, Rolla G, Badiu I, Marsico P, Pizzimenti S, Bommarito L, et al. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest*. 2010 Mar;137(3):658–64.
110. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010 Sep;138(3):682–92.
111. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):645–50.
112. Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):256–62.
113. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3 Suppl):S9–23.
114. Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality; 2017 [cited 2023 Oct 14]. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research/>
115. Smith AD, Cowan JO, Taylor DR. Exhaled nitric oxide levels in asthma: Personal best versus reference values. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):714–718.e4.
116. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 1;176(3):238–42.
117. Michils A, Louis R, Peché R, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide as a marker of asthma control in smoking patients. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1295–301.

118. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax*. 2010 Mar;65(3):258–62.
119. Gelb AF, George SC, Camacho F, Fraser C, Flynn Taylor C, Shakkottai S. Increased nitric oxide concentrations in the small airway of older normal subjects. *Chest*. 2011 Feb;139(2):368–75.
120. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, et al. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Nov 15;204(10):e97–109.
121. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Jan;6(1):29–39.
122. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2020–30.
123. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Sep 14;394(10202):919–28.
124. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019 Jun;53(6):1901046.
125. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):821-827.e1-5.
126. Pavord ID, Bafadhel M. Exhaled nitric oxide and blood eosinophilia: independent markers of preventable risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):828–9.
127. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JDM, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002 May;57(5):383–7.
128. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):738–43.
129. Nair P, Kjarsgaard M, Armstrong S, Efthimiadis A, O’Byrne PM, Hargreave FE. Nitric oxide in exhaled breath is poorly correlated to sputum eosinophils in patients with prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):404–6.

130. Renzetti AD. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis.* 1979 May;119(5):693–4.
131. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Nov;136(5):1285–98.
132. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Sep;152(3):1107–36.
133. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983 Jul;19 Suppl 5:1–95.
134. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:5–40.
135. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug 1;26(2):319–38.
136. The assessment of ventilatory capacity. Statement of the Committees on Environmental Health and Respiratory Physiology, American College of Chest Physicians. *Chest.* 1975 Jan;67(1):95–7.
137. Gardner RM, Crapo RO, Billings RG, Shigeoka JW, Hankinson JL. Spirometry: what paper speed? *Chest.* 1983 Aug;84(2):161–5.
138. Gardner RM, Clausen JL, Crapo RO, Epler GR, Hankinson JL, Johnson JL, et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Sep;134(3):625–7.
139. Townsend MC. The effects of leaks in spirometers on measurements of pulmonary function. The implications for epidemiologic studies. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* 1984 Nov;26(11):835–41.
140. D'Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Sep;75(3):1155–9.
141. Bucca CB, Carossa S, Colagrande P, Brussino L, Chiavassa G, Pera P, et al. Effect of edentulism on spirometric tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(4):1018–20.
142. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):917–9.
143. Knox-Brown B, Mulhern O, Amaral AFS. Spirometry parameters used to define small airways obstruction in population-based studies: systematic review protocol. *BMJ Open.* 2021 Oct;11(10):e052931.
144. Ding Q, Mi BB, Wei X, Li J, Mi JY, Ren JT, et al. Small Airway Dysfunction in Chronic Bronchitis with Preserved Pulmonary Function. Pye A, editor. *Can Respir J.* 2022 Aug 24;2022:1–7.
145. Ebruster H. [The prick test, a recent cutaneous test for the diagnosis of allergic disorders]. *Wien Klin Wochenschr.* 1959 Jul 31;71:551–4.

146. Bousquet J, Lebel B, Dhivert H, Bataille Y, Martinot B, Michel FB. Nasal challenge with pollen grains, skin-prick tests and specific IgE in patients with grass pollen allergy. *Clin Allergy*. 1987 Nov;17(6):529–36.
147. Lewis T, Zotterman Y. Vascular reactions of the skin to injury: Part VIII. The resistance of the human skin to constant currents, in relation to injury and vascular response¹. *J Physiol*. 1927 Jan 12;62(3):280–8.
148. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Aug;100(2):182–4.
149. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumol Stuttg Ger*. 2011 Aug;65(8):484–95.
150. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
151. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Feb;97(2):596–601.
152. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020 Feb;13(2):100080.
153. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L, Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Aug;116(2):341–6.
154. Nelson HS, Kolehmainen C, Lahr J, Murphy J, Buchmeier A. A comparison of multiheaded devices for allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1218–9.
155. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Nov;88(5):758–62.
156. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy*. 2002 Oct;57(10):940–2.
157. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2006 Feb;96(2 Suppl 1):S6-12.
158. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(4):343–5.
159. de Weck AL, Derer T. Critical evaluation of the use of skin tests and cellular tests in standardization of allergens. *Arb Aus Dem Paul-Ehrlich-Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Zu Frankf AM*. 1994;(87):89–114; discussion 114-117.
160. Horsmanheimo L, Harvima IT, Harvima RJ, Ylönen J, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Histamine release in skin monitored with the microdialysis technique does not

- correlate with the weal size induced by cow allergen. *Br J Dermatol.* 1996 Jan;134(1):94–100.
161. Dirksen A, Malling HJ, Mosbech H, Søborg M, Biering I. HEP versus PNU standardization of allergen extracts in skin prick testing. A comparative randomized in vivo study. *Allergy.* 1985 Nov;40(8):620–4.
 162. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;33(10):1429–38.
 163. Rhodius R, Wickens K, Cheng S, Crane J. A comparison of two skin test methodologies and allergens from two different manufacturers. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2002 Apr;88(4):374–9.
 164. Nielsen NH, Dirksen A, Mosbech H, Launbjerg J, Biering I, Søborg M. Skin prick testing with standardized extracts from 3 different manufacturers. A comparative randomized study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1992;20(6):246–8.
 165. Eichler I, Götz M, Jarisch R, Eichler HG, Moss R. Reproducibility of skin prick testing with allergen extracts from different manufacturers. *Allergy.* 1988 Aug;43(6):458–63.
 166. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;38(8):1400–8.
 167. Focke M, Marth K, Valenta R. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur J Clin Invest.* 2009 May;39(5):429–36.
 168. van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy.* 2008 Mar;63(3):310–26.
 169. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 May;97(5):1100–9.
 170. Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Recombinant allergens for skin testing. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001 Jun;125(2):96–111.
 171. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In Vivo Methods for the Study of Allergy. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice [Internet]. Elsevier; 2009 [cited 2023 Sep 10]. p. 1267–79. Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
 172. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009 Oct;64(10):1498–506.
 173. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy.* 2009 Oct;64(10):1507–15.
 174. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of

- radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care*. 1998 Mar;16(1):30–6.
175. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May;103(5 Pt 1):773–9.
 176. King MJ, Tamulis T, Lockey RF. Prick puncture skin tests and serum specific IgE as predictors of nasal challenge response to *dermatophagoides pteronyssinus* in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jul;101(1):12–7.
 177. Hagy GW, Settipleane GA. Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. *J Allergy Clin Immunol*. 1971 Oct;48(4):200–11.
 178. Horak F. The allergen quick test: a simple allergy test to prove existing sensitization. *Arch Otorhinolaryngol*. 1985;242(3):233–8.
 179. Papolos A, Narula J, Bavishi C, Chaudhry FA, Sengupta PP. U.S. Hospital Use of Echocardiography: Insights From the Nationwide Inpatient Sample. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 9;67(5):502–11.
 180. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1152–61.
 181. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541–619.
 182. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
 183. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
 184. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol*. 2005 May 25;101(2):209–12.
 185. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Höjer J, Ruiz H, Hulting J, Samad B, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 1998 Mar 1;81(5):538–44.

186. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):77–84.
187. Hare JL, Jenkins C, Nakatani S, Ogawa A, Yu CM, Marwick TH. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart Br Card Soc*. 2008 Apr;94(4):440–5.
188. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
189. Pibarot P, Clavel MA. Management of Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jan;65(1):67–71.
190. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):235–43.
191. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685–713; quiz 786–8.
192. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Jun;5(3):377–93.
193. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Oct;5(5):647–62.
194. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(22):e3459.
195. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163–78.
196. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631–9.
197. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Jun;35(6):1520–5.
198. Schanen JG. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax*. 2005 Aug 1;60(8):633–8.
199. Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, Willeit J, Poewe W, Wick G. Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the Bruneck and ARMY studies. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2521–6.

200. Tattersall MC, Barnet JH, Korcarz CE, Hagen EW, Peppard PE, Stein JH. Late-Onset Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events: The Wisconsin Sleep Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016 Aug 24;5(9):e003448.
201. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClellan WM, Vaccarino LV. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol.* 2008 May 1;101(9):1247–52.
202. Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. Ahuja SK, editor. *PLOS ONE.* 2017 Jun 13;12(6):e0179335.
203. Kim J, Purushottam B, Chae YK, Chebrolu L, Amanullah A. Relation between common allergic symptoms and coronary heart disease among NHANES III participants. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 1;106(7):984–7.
204. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov;106(5):S201–5.
205. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Feb;7(1):e000470.
206. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients.* 2010 Dec;2(12):1247–65.
207. Anderson MM, Heinecke JW. Production of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine is impaired in mice deficient in NADPH oxidase: a role for phagocyte-derived oxidants in the formation of advanced glycation end products during inflammation. *Diabetes.* 2003 Aug;52(8):2137–43.
208. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001 Feb;44(2):129–46.
209. Nicholl ID, Bucala R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cell Mol Biol Noisy-Gd Fr.* 1998 Nov;44(7):1025–33.
210. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 9;94(25):13915–20.
211. Cai W, Gao QD, Zhu L, Peppas M, He C, Vlassara H. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. *Mol Med Camb Mass.* 2002 Jul;8(7):337–46.
212. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1043:461–6.
213. Sebeková K, Somoza V. Dietary advanced glycation endproducts (AGEs) and their health effects--PRO. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Sep;51(9):1079–84.
214. Kislinger T, Fu C, Huber B, Qu W, Taguchi A, Du Yan S, et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem.* 1999 Oct 29;274(44):31740–9.

215. Ikeda K, Higashi T, Sano H, Jinnouchi Y, Yoshida M, Araki T, et al. N (epsilon)-(carboxymethyl)lysine protein adduct is a major immunological epitope in proteins modified with advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Biochemistry*. 1996 Jun 18;35(24):8075–83.
216. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest*. 1997 Feb 1;99(3):457–68.
217. Berg TJ, Clausen JT, Torjesen PA, Dahl-Jørgensen K, Bangstad HJ, Hanssen KF. The advanced glycation end product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Nov;21(11):1997–2002.
218. Gironès X, Guimerà A, Cruz-Sánchez CZ, Ortega A, Sasaki N, Makita Z, et al. N epsilon-carboxymethyllysine in brain aging, diabetes mellitus, and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2004 May 15;36(10):1241–7.
219. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol*. 1993 Dec;143(6):1699–712.
220. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med Berl Ger*. 2009 Mar;87(3):235–47.
221. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect*. 2004 Nov;6(13):1219–25.
222. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davì G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2009 Oct;4(5):389–401.
223. Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, Tang D, Amin N, Im J, et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *J Transl Med*. 2009 Dec;7(1):17.
224. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med Berl Ger*. 2005 Nov;83(11):876–86.
225. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretzky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med*. 2018 Dec;24(1):59.
226. Dattilo BM, Fritz G, Leclerc E, Kooi CWV, Heizmann CW, Chazin WJ. The extracellular region of the receptor for advanced glycation end products is composed of two independent structural units. *Biochemistry*. 2007 Jun 12;46(23):6957–70.
227. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circ Res*. 2010 Mar 19;106(5):842–53.
228. Schmidt AM, Sahagan B, Nelson RB, Selmer J, Rothlein R, Bell JM. The role of RAGE in amyloid-beta peptide-mediated pathology in Alzheimer's disease. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. 2009 Jul;10(7):672–80.

229. Rai V, Touré F, Chitayat S, Pei R, Song F, Li Q, et al. Lysophosphatidic acid targets vascular and oncogenic pathways via RAGE signaling. *J Exp Med*. 2012 Dec 17;209(13):2339–50.
230. Chuah YK, Basir R, Talib H, Tie TH, Nordin N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int J Inflamm*. 2013;2013:403460.
231. Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Oct;48(10):1190–6.
232. Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways. *J Biol Chem*. 1999 Jul 9;274(28):19919–24.
233. Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem*. 1997 Jul 11;272(28):17810–4.
234. Ishihara K, Tsutsumi K, Kawane S, Nakajima M, Kasaoka T. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) directly binds to ERK by a D-domain-like docking site. *FEBS Lett*. 2003 Aug 28;550(1–3):107–13.
235. Hudson BI, Kalea AZ, Del Mar Arriero M, Harja E, Boulanger E, D'Agati V, et al. Interaction of the RAGE cytoplasmic domain with diaphanous-1 is required for ligand-stimulated cellular migration through activation of Rac1 and Cdc42. *J Biol Chem*. 2008 Dec 5;283(49):34457–68.
236. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 May;280(5):E685-694.
237. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jan;67(1):3–21.
238. Bierhaus A, Schiekhofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes*. 2001 Dec;50(12):2792–808.
239. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest*. 1995 Sep;96(3):1395–403.
240. Xie J, Méndez JD, Méndez-Valenzuela V, Aguilar-Hernández MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal*. 2013 Nov;25(11):2185–97.

241. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J.* 2003 Mar 15;370(Pt 3):1097–109.
242. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Matsuoka TA, Sakamoto K, Nakatani Y, et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2716–21.
243. Hudson BI, Carter AM, Harja E, Kalea AZ, Arriero M, Yang H, et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2008 May;22(5):1572–80.
244. Zhang L, Bukulin M, Kojro E, Roth A, Metz VV, Fahrenholz F, et al. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases. *J Biol Chem.* 2008 Dec 19;283(51):35507–16.
245. Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, Barabino SM, Monti L, Bierhaus A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2008 Oct;22(10):3716–27.
246. Parkin E, Harris B. A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-mediated ectodomain shedding of ADAM10. *J Neurochem.* 2009 Mar;108(6):1464–79.
247. Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S259-263.
248. Chuah YK, Basir R, Talib H, Tie TH, Nordin N. Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Involvement in Inflammatory Diseases. *Int J Inflamm.* 2013;2013:1–15.
249. Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci.* 1996 Apr;21(4):134–40.
250. Donato R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2007 Dec;7(8):711–24.
251. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jun;1793(6):993–1007.
252. Tsoporis JN, Marks A, Kahn HJ, Butany JW, Liu PP, O’Hanlon D, et al. S100 β Inhibits α 1-Adrenergic Induction of the Hypertrophic Phenotype in Cardiac Myocytes. *J Biol Chem.* 1997 Dec;272(50):31915–21.
253. Donato R, Sorci G, Riuizi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B’s double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jun;1793(6):1008–22.
254. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007 Jan;81(1):1–5.

255. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem*. 2000 Dec 22;275(51):40096–105.
256. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TMJC, Lamers KJB, Borm GF, Beems T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1786–93.
257. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem*. 2003 Oct;49(10):1733–9.
258. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jun;67(6):1721–5.
259. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2694–8.
260. Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino Acids*. 2009 Mar;36(3):381–9.
261. Yang Z, Yan WX, Cai H, Tedla N, Armishaw C, Di Girolamo N, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;119(1):106–14.
262. Meijer B, Geary RB, Day AS. The role of S100A12 as a systemic marker of inflammation. *Int J Inflamm*. 2012;2012:907078.
263. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018 Jun 11;9:1298.
264. Bouma G, Lam-Tse WK, Wierenga-Wolf AF, Drexhage HA, Versnel MA. Increased Serum Levels of MRP-8/14 in Type 1 Diabetes Induce an Increased Expression of CD11b and an Enhanced Adhesion of Circulating Monocytes to Fibronectin. *Diabetes*. 2004 Aug 1;53(8):1979–86.
265. Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Hiuge-Shimizu A, Funahashi T, Shimomura I. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jul;97(1):82–90.
266. Zhu Q, Li F, Wang J, Ma J, Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. *Oncotarget*. 2017 Jun 6;8(23):37342–54.
267. Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Arigo SM, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Feb 13;231(2):509–13.
268. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003 Jan 10;299(5604):256–9.
269. Tsoporis JN, Drosatos IA, Gupta S, Amatullah H, Izhar S, Dos Santos CC, et al. Cytoprotective Mechanisms of DJ-1: Implications in Cardiac Pathophysiology. *Molecules*. 2021 Jun 22;26(13):3795.

270. Gilfillan AM, Beaven MA. Regulation of Mast Cell Responses in Health and Disease. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(6):475–530.
271. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol*. 2008 Nov;9(11):1215–23.
272. Gilfillan AM, Rivera J. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev*. 2009 Mar;228(1):149–69.
273. Parravicini V, Gadina M, Kovarova M, Odom S, Gonzalez-Espinosa C, Furumoto Y, et al. Fyn kinase initiates complementary signals required for IgE-dependent mast cell degranulation. *Nat Immunol*. 2002 Aug;3(8):741–8.
274. Swindle EJ, Metcalfe DD. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes. *Immunol Rev*. 2007 Jun;217(1):186–205.
275. Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T, Inoue T, Niide O, Nunomura S, et al. FcεRI Signaling of Mast Cells Activates Intracellular Production of Hydrogen Peroxide: Role in the Regulation of Calcium Signals. *J Immunol*. 2003 Dec 1;171(11):6119–27.
276. Brooks AC, Whelan CJ, Purcell WM. Reactive oxygen species generation and histamine release by activated mast cells: modulation by nitric oxide synthase inhibition: Reactive oxygen species generation by mast cells. *Br J Pharmacol*. 1999 Oct;128(3):585–90.
277. Kim DK, Kim HS, Kim AR, Kim JH, Kim B, Noh G, et al. DJ-1 regulates mast cell activation and IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1653-1662.e1.
278. Kim DK, Beaven MA, Metcalfe DD, Olivera A. Interaction of DJ-1 with Lyn is essential for IgE-mediated stimulation of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):195-206.e8.
279. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 2011 May;1813(5):878–88.
280. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Oct 1;6(10):a016295–a016295.
281. Takatsuki F, Okano A, Suzuki C, Chieda R, Takahara Y, Hirano T, et al. Human recombinant IL-6/B cell stimulatory factor 2 augments murine antigen-specific antibody responses in vitro and in vivo. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1988 Nov 1;141(9):3072–7.
282. Ambrosino DM, Delaney NR, Shamberger RC. Human polysaccharide-specific B cells are responsive to pokeweed mitogen and IL-6. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1990 Feb 15;144(4):1221–6.
283. Helle M, Brakenhoff JPJ, Groot ERD, Aarden LA. Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities. *Eur J Immunol*. 1988 Jun;18(6):957–9.
284. Renauld JC, Vink A, Van Snick J. Accessory signals in murine cytolytic T cell responses. Dual requirement for IL-1 and IL-6. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1989 Sep 15;143(6):1894–8.

285. Luger TA, Krutmann J, Kirnbauer R, Urbanski A, Schwarz T, Klappacher G, et al. IFN-beta 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1989 Aug 15;143(4):1206–9.
286. Tabibzadeh S, Kong QF, Babaknia A, May LT. Progressive rise in the expression of interleukin-6 in human endometrium during menstrual cycle is initiated during the implantation window. *Mol Hum Reprod*. 1995;1(8):407–13.
287. Hakovirta H, Syed V, Jégou B, Parvinen M. Function of interleukin-6 as an inhibitor of meiotic DNA synthesis in the rat seminiferous epithelium. *Mol Cell Endocrinol*. 1995 Feb;108(1–2):193–8.
288. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GD. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1990 Jun 1;144(11):4226–30.
289. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, Miyaura C, Tanaka S, Yamada Y, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci*. 1993 Dec 15;90(24):11924–8.
290. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest*. 1992 Mar 1;89(3):883–91.
291. Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, Chaki O, Onoe Y, Aoyagi M, et al. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency: Cooperative effects of IL-1 and IL-6. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 3;10(9):1365–73.
292. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J*. 1994 Mar 1;13(5):1189–96.
293. Yoshizaki K, Nishimoto N, Matsumoto K, Tagoh H, Taga T, Deguchi Y, et al. Interleukin 6 and expression of its receptor on epidermal keratinocytes. *Cytokine*. 1990 Sep;2(5):381–7.
294. Hill RJ, Warren MK, Stenberg P, Levin J, Corash L, Drummond R, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis in mice by human recombinant interleukin-6. *Blood*. 1991 Jan 1;77(1):42–8.
295. Chiu CP, Lee F. IL-6 is a differentiation factor for M1 and WEHI-3B myeloid leukemic cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1989 Mar 15;142(6):1909–15.
296. Lotem J, Shabo Y, Sachs L. Clonal variation in susceptibility to differentiation by different protein inducers in the myeloid leukemia cell line M1. *Leukemia*. 1989 Nov;3(11):804–7.
297. Hama T, Miyamoto M, Tsukui H, Nishio C, Hatanaka H. Interleukin-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured basal forebrain cholinergic neurons from postnatal rats. *Neurosci Lett*. 1989 Oct;104(3):340–4.
298. Keller ET. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. *Front Biosci*. 1996;1(4):d340-357.

299. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1065–72.
300. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, Hamada H, Inoue Y, Fujioka S, et al. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151(5):1354–8.
301. Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, et al. The IL-6R α chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. *J Clin Invest*. 2005 Feb 1;115(2):313–25.
302. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281–90.
303. He JQ, Foreman MG, Shumansky K, Zhang X, Akhbar L, Sin DD, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*. 2009 Aug 1;64(8):698–704.
304. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 23;9:818890.
305. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol*. 2009 Apr 1;27(1):519–50.
306. Gery I, Gershon RK, Waksman BH. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. I. The responding cell. *J Exp Med*. 1972 Jul 1;136(1):128–42.
307. Rosenstreich DL, Vogel SN, Jacques AR, Wahl LM, Oppenheim JJ. Macrophage sensitivity to endotoxin: genetic control by a single codominant gene. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1978 Nov;121(5):1664–70.
308. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol*. 2005 Aug;5(8):629–40.
309. Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, Mucci SF, Rich A, Wolff SM, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984 Dec;81(24):7907–11.
310. Huising MO, Stet RJM, Savelkoul HFJ, Verburg-van Kemenade BML. The molecular evolution of the interleukin-1 family of cytokines; IL-18 in teleost fish. *Dev Comp Immunol*. 2004 May 3;28(5):395–413.
311. Lomedico PT, Gubler U, Hellmann CP, Dukovich M, Giri JG, Pan YC, et al. Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature*. 1984 Dec 29;312(5993):458–62.
312. March CJ, Mosley B, Larsen A, Cerretti DP, Braedt G, Price V, et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*. 1985 Jun 20;315(6021):641–7.
313. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature*. 1992 Apr 30;356(6372):768–74.
314. Kim RY, Pinkerton JW, Gibson PG, Cooper MA, Horvat JC, Hansbro PM. Inflammasomes in COPD and neutrophilic asthma. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1199–201.

315. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023 Jun 23;24(1):169.
316. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. In: *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach.* 2007. p. vii–146.
317. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Apr;110(4):247–52.
318. Hill DA, Spergel JM. The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb;120(2):131–7.
319. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021 Dec 18;21(12):46.
320. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):57–65.
321. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity.* 2019 Apr 16;50(4):778–95.
322. Qu J, Li Y, Zhong W, Gao P, Hu C. Recent developments in the role of reactive oxygen species in allergic asthma. *J Thorac Dis.* 2017 Jan;9(1):E32–43.
323. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29;69(1):349–64.
324. Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, Ramirez LS, Reverdatto S, Gugger PF, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights From Human Subjects and Animal Models. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Mar 10;7:37.
325. Schmidt AM. Soluble RAGEs - Prospects for treating & tracking metabolic and inflammatory disease. *Vascul Pharmacol.* 2015 Sep;72:1–8.
326. Rai V, Touré F, Chitayat S, Pei R, Song F, Li Q, et al. Lysophosphatidic acid targets vascular and oncogenic pathways via RAGE signaling. *J Exp Med.* 2012 Dec 17;209(13):2339–50.
327. Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, et al. Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. *PLoS Biol.* 2021 May;19(5):e3000939.
328. Perkins TN, Oury TD. The perplexing role of RAGE in pulmonary fibrosis: causality or casualty? *Ther Adv Respir Dis.* 2021 Jan;15:175346662110160.
329. Lyu Y, Zhao H, Ye Y, Liu L, Zhu S, Xia Y, et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol Med Rep.* 2018 Mar;17(3):4131–7.

330. Watanabe T, Asai K, Fujimoto H, Tanaka H, Kanazawa H, Hirata K. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):519–25.
331. Nakayama M, Konishi M, Akiyama E, Morita Y, Fukutomi Y, Nakayama N, et al. Prognostic role of bronchial asthma in patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2020 Jun;35(6):808–16.
332. Cai XY, Lu L, Wang YN, Jin C, Zhang RY, Zhang Q, et al. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. *Atherosclerosis*. 2011 Aug;217(2):536–42.
333. Grauen Larsen H, Yndigegn T, Marinkovic G, Grufman H, Mares R, Nilsson J, et al. The soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) has a dual phase-dependent association with residual cardiovascular risk after an acute coronary event. *Atherosclerosis*. 2019 Aug;287:16–23.
334. Sugiura H, Ichinose M. Oxidative and nitrative stress in bronchial asthma. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Apr;10(4):785–97.
335. Riedl MA, Nel AE. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;8(1):49–56.
336. Stone JR, Yang S. Hydrogen peroxide: a signaling messenger. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(3–4):243–70.
337. Omenaas E, Fluge O, Buist AS, Vollmer WM, Gulsvik A. Dietary vitamin C intake is inversely related to cough and wheeze in young smokers. *Respir Med*. 2003 Feb;97(2):134–42.
338. Grievink L, Smit HA, Ocké MC, van 't Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax*. 1998 Mar;53(3):166–71.
339. Brown DI, Griendling KK. Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med*. 2009 Nov 1;47(9):1239–53.
340. Terada LS. Specificity in reactive oxidant signaling: think globally, act locally. *J Cell Biol*. 2006 Aug 28;174(5):615–23.
341. Li N, Nel AE. Role of the Nrf2-mediated signaling pathway as a negative regulator of inflammation: implications for the impact of particulate pollutants on asthma. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(1–2):88–98.
342. Cho YS, Moon HB. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(3):183.
343. Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völkl M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 2017 Feb;72(2):109–16.
344. Otterstad JE. Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method. *Heart Br Card Soc*. 2002 Dec;88(6):559–60.
345. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Mol Cell Biochem*. 2019 Jan;451(1–2):139–44.

346. Tsirebolos G, Tsoporis JN, Drosatos IA, Izhar S, Gkavogiannakis N, Sakadakis E, et al. Emerging markers of inflammation and oxidative stress as potential predictors of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2023 Apr;376:127–33.
347. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet Lond Engl.* 2015 Sep 12;386(9998):1086–96.
348. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May;13(5):425–37.
349. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35–50.
350. Ahern S, Cervin A. Inflammation and Endotyping in Chronic Rhinosinusitis-A Paradigm Shift. *Med Kaunas Lith.* 2019 Apr 5;55(4):95.
351. Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. *Chest.* 2019 Jul;156(1):141–9.
352. Naik SR, Wala SM. Inflammation, allergy and asthma, complex immune origin diseases: mechanisms and therapeutic agents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2013 Jan 1;7(1):62–95.
353. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr;56(2):219–33.
354. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):997–1009.
355. Perkins TN, Donnell ML, Oury TD. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy.* 2021 May;76(5):1350–66.
356. Perkins TN, Oczypok EA, Dutz RE, Donnell ML, Myerburg MM, Oury TD. The receptor for advanced glycation end products is a critical mediator of type 2 cytokine signaling in the lungs. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Sep;144(3):796-808.e12.
357. El-Seify MYH, Fouda EM, Nabih ES. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin Lab.* 2014;60(6):957–62.
358. Li Y, Wu R, Tian Y, Bao T, Tian Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017 Mar;35(1):33–7.
359. Aoki T, Matsumoto Y, Hirata K, Ochiai K, Okada M, Ichikawa K, et al. Expression profiling of genes related to asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;39(2):213–21.
360. Lee TH, Chang HS, Bae DJ, Song HJ, Kim MS, Park JS, et al. Role of S100A9 in the development of neutrophilic inflammation in asthmatics and in a murine model. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2017 Oct;183:158–66.
361. Eguíluz-Gracia I, Malmstrom K, Dheyauldeen SA, Lohi J, Sajantila A, Aaløkken R, et al. Monocytes accumulate in the airways of children with fatal asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;48(12):1631–9.

362. Dyer KD, Rosenberg HF. Physiologic Concentrations of HMGB1 Have No Impact on Cytokine-Mediated Eosinophil Survival or Chemotaxis in Response to Eotaxin-2 (CCL24). *Bandeira De Melo C, editor. PLOS ONE.* 2015 Mar 16;10(3):e0118887.
363. Wu J, Kobayashi M, Sousa EA, Liu W, Cai J, Goldman SJ, et al. Differential proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatics following segmental antigen challenge. *Mol Cell Proteomics MCP.* 2005 Sep;4(9):1251–64.
364. Sharma A, Kaur S, Sarkar M, Sarin BC, Changothra H. The AGE-RAGE Axis and RAGE Genetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Apr;60(2):244–58.
365. Greenlee KJ, Corry DB, Engler DA, Matsunami RK, Tessier P, Cook RG, et al. Proteomic Identification of In Vivo Substrates for Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Reveals a Mechanism for Resolution of Inflammation. *J Immunol.* 2006 Nov 15;177(10):7312–21.
366. Gharib SA, Nguyen EV, Lai Y, Plampin JD, Goodlett DR, Hallstrand TS. Induced sputum proteome in healthy subjects and asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;128(6):1176-1184.e6.
367. Camoretti-Mercado B, Karrar E, Nuñez L, Bowman MAH. S100A12 and the Airway Smooth Muscle: Beyond Inflammation and Constriction. *J Allergy Ther.* 2012 Apr 20;3(Suppl 1):S1-007.
368. Camoretti-Mercado B. Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2009 Oct;154(4):165–74.
369. Xia YC, Redhu NS, Moir LM, Koziol-White C, Ammit AJ, Al-Alwan L, et al. Pro-inflammatory and immunomodulatory functions of airway smooth muscle: emerging concepts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Feb;26(1):64–74.
370. Mishra V, Banga J, Silveyra P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacol Ther.* 2018 Jan;181:169–82.
371. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2020 Mar 1;28(5):115327.
372. Neves M, Grãos M, Anjo SI, Manadas B. Modulation of signaling pathways by DJ-1: An updated overview. *Redox Biol.* 2022 May;51:102283.
373. Zhang L, Wang J, Wang J, Yang B, He Q, Weng Q. Role of DJ-1 in Immune and Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:994.
374. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):691–706.
375. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;795:17–29.
376. Pennington E, Yaqoob ZJ, Al-Kindi SG, Zein J. Trends in Asthma Mortality in the United States: 1999 to 2015. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 15;199(12):1575–7.

377. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1700765.
378. Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2018 Dec;68(12):1823–7.
379. Sharek PJ, Mayer ML, Loewy L, Robinson TN, Shames RS, Umetsu DT, et al. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):797–804.
380. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 1;200(9):1102–12.

VII) Συντομογραφίες

A	mitral inflow late diastolic velocity
ACO	αλληλοεπικαλυπτόμενο άσθμα με ΧΑΠ
ACT	Δείκτης Ελέγχου Άσθματος
ADAM-10	A Disintegrin And Metalloprotease-1
AGEs	Advanced Glycation End Products
ALP	αλκαλική φωσφατάση
APPs	acute phase proteins
AR	ανεπάρκεια αορτής
ARDS	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
AS	στένωση αορτής
ASK1	apoptosis signal-regulating kinase 1
ASM	airway smooth muscle
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid
BD	βρογχοδιαστολή
BMI	δείκτης μάζας σώματος
BMMC	bone marrow-derived mast cell
BTPS	body temperature, pressure, water vapor saturated
CML	N ^ε -(καρβοξυμεθυλ)-λυσίνη
CR	κατσαρίδα
Cre	κρεατινίνη ορού
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CRSwNP	χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες
CRT	Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού
DAMPs	danger associated molecular patterns
Daxx	death-associated protein 6
DCs	δενδριτικά κύτταρα
DPI	συσκευή εισπνοής ξηρής σκόνης
E	mitral inflow early diastolic velocity
EF	κλάσμα εξώθησης
EN-RAGE	extracellular newly identified receptor for Advanced glycation end products binding protein
eNOS	NOS ενδοθηλιακών κυττάρων
EOS	ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος
ERK	extracellular regulated kinase
ESR	ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
EV	Extrapolated Volume
FAD	flavin adenine dinucleotide
FcεRI	υψηλής συγγένειας υποδοχέας για την IgE
FDA	Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων
FEF25-75%	μέση δυναμική εκπνευστική ροή μεταξύ 25% και 75% του FVC

FeNO	Κλασματικό εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου
FEV1	δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο
FMN	flavin mononucleotide
FRC	λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
FVC	δυναμική ζωτική χωρητικότητα
Fyn	Src-family of kinases
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GWAS	genome wide association study
Hb	αιμοσφαιρίνη
HbA1c	γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
HDM	house dust mites
HFA	προωθητικό υδροφοροαλκανίου
HOX12	Homeobox-leucine zipper protein
HR	hazard ratio
hsp70	heat shock protein 70
Ht	αιματοκρίτης
HMGB-1	High mobility group box-1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICD	εμφυτεύσιμος απινιδωτής
ICE	interleukin-1 converting enzyme (caspase-1)
ICS	εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
IgE	Ανοσοσφαιρίνη E
IL1	ιντερλευκίνη 1
IL13	ιντερλευκίνη 13
IL1b	interleukin 1β
IL33	interleukin 33
IL4	ιντερλευκίνη 4
IL5	ιντερλευκίνη 5
IL5r	receptor of interleukin 5
IL6	ιντερλευκίνη 6
IL9	ιντερλευκίνη 9
ILC1	innate lymphocyte cell type1
ILC2	innate lymphocyte cell type2
ILC3	innate lymphocyte cell type3
iNOS	επαγωγίμα NOS
IVC	inferior vena cava
JAK	Janus Kinase
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KO	knockout
LABA	β2 αγωνιστής μακράς δράσης
LAF	ενεργοποιητικός παράγοντας λεμφοκυττάρων

LAT	Linker for activation of T cells
LDL	χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LOP	lipid ozonation products
LPA	λυσωφωσφατιδικό οξύ
LPS	λιποπολυσακχαρίδη
LV	αριστερή κοιλία
LVEDD	τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVESD	τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVEF	κλάσμα εξώθησης LV
Lyn	Src-family of kinases
MAPK	mitogen activated protein kinases
MC	μαστοκύτταρο
MEF	μεσοεκπνευστική ροή
MHC	μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
miRNA	micro RNA
MMP	Metalloproteinase-9
MPO	μυελοϋπεροξειδάση
MR	ανεπάρκεια μιτροειδούς
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
nNOS	NOS νευρικών κυττάρων
NOS	συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου
Nrf2	NF-E2 related factor-2
OVA	ovalbumin
PASP	συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας
PBMC	μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος
PCA	principal component analysis
PEF	μέγιστη εκπνευστική ροή
PI3K	phosphoinositol 3-kinase
PKC	Phospholipase C
PLT	αιμοπετάλια
pMDI	εισπνεόμενο μετρημένης δόσης υπό πίεση (συνθέσεις χωρίς χλωροφθοράνθρακα)
Post-Rx	Μετά θεραπεία
ppb	parts per billion
PRAK	p38-regulated/activated kinase
Pre-Rx	Προ θεραπεία
PRRs	Pattern Recognition Receptors
RA	Δεξιός κόλπος
RAGE	Receptor of Advanced Glycation Endproducts
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand
RCM	περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

RDV(4CHmid)	διάμετρος δεξιάς κοιλίας (4 chambers mid)
RNS	τοξικά αντιδραστικά ειδών αζώτου
ROS	reactive oxygen species
RS-NO	S-nitrosothiols
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
RV	Δεξιά κοιλία
RVSP	συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας
S(RV)	systolic excursion velocity
S100A12	καλγκρανουλίνη C ή EN-RAGE
SABA	β2 αγωνιστής βραχείας δράσης
SaO ₂	κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης
SGOT	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
SGPT	αλανική αμινοτρανσφεράση
SHP	Src homology domain 2-containing protein tyrosine phosphatase
sIL-6R	serum Interleukin-6 receptor
SIT	ειδική ανοσοθεραπεία
SMC	Smooth muscle cell
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
SPT	Skin prick testing
sRAGE	soluble receptor for advanced glycation end products.
Src	Src-family of kinases
SRV	systolic excursion velocity RV
STAT	Signal transducers and activators of transcription
Syk	σπληνική τυροσινική κινάση
T2	φλεγμονή τύπου 2
T2high	T2 υψηλό
T2lo	T2 χαμηλό
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
Tchol	ολική χοληστερόλη
TF	Tissue Factor
TFH	T-follicular helper cell
TG	τριγλυκερίδια
Th1	T helper 1
Th17	T helper 17
Th2	T helper 2
tIgE	ολική ανοσοσφαιρίνη E ορού
TLC	συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων
TLRs	Toll Like Receptors
Treg	T ρυθμιστικά κύτταρα
Trx1	thioredoxin 1
TSLP	λεμφοποιητίνη θυμικού στρώματος

TSLPR	υποδοχέας TSLP
TTE	trasthoracic echocardiogram
TNF-a	tumor necrosis factor-a
Urea	ουρία ορού
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VSMC	Vascular smooth muscle cell
WBC	λευκά αιμοσφαίρια
WT	wild type
ΑΔ	ατοπική δερματίτιδα
ΑΕΕ	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
γGT	γ-γλουταρυλ-τρανσπεπτιδάση
ΔΔΝ	δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού
NO	μονοξείδιο του αζώτου
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΔ	σακχαρώδης διαβήτης
ΣΝ	στεφανιαία νόσο
ΧΑΠ	χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια