

**Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

**Ιατρική Σχολή**

**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«Αποφρακτικά νοσήματα πνευμόνων, παράγοντες κινδύνου και  
συνοσηρότητες τους στον Ελληνικό πληθυσμό»**

**Γαγγάδη Μαρία**

**Ιατρός**

**Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος**

**Αθήνα 2024**



**Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

**Ιατρική Σχολή**

**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«Αποφρακτικά νοσήματα πνευμόνων, παράγοντες κινδύνου και  
συνοσηρότητες τους στον Ελληνικό πληθυσμό»**

**Γαγγάδη Μαρία**

**Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος**

**Αθήνα 2024**

# ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάζειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μαθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι νιόισι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Λιαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοῖνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιδῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ γρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον, παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τούτέων.

**Ημερομηνία κατάθεσης Θέματος και Πρωτοκόλλου: 16/07/2015**

**Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης προόδου: 08/04/2019**

**Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης προόδου: 20/03/2021**

**Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης προόδου: 18/01/2023**

**Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής και πρωτοκόλλου: 01/11/2023**

## **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΠΑΠΙΡΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ** Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ  
**ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗ ANNA** Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ)  
**ΤΟΥΛΟΥΜΗ ΓΙΩΤΑ** Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας ΕΚΠΑ

## **Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Φ. ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

## **Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΠΑΠΙΡΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ** Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ  
**ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗ ANNA** Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ)  
**ΤΟΥΛΟΥΜΗ ΓΙΩΤΑ** Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας ΕΚΠΑ  
**ΜΠΑΚΑΚΟΣ ΠΕΤΡΟΣ** Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ  
**ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ  
**ΜΑΝΑΛΗ ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ  
**ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ ΑΝΔΡΙΑΝΑ** Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ



*Στην κορούλα μου Τζωρτζίνα για την υπομονή που έδειξε όλα αυτά τα χρόνια.....*

*και*

*Στον Πατέρα μου Γιώργο που θα δει την ολοκλήρωση της από «ψηλά».....*

## Περιεχόμενα

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	16
<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	18
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	33
<b>ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ</b> .....	34
<b>Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια</b> .....	34
1. Ορισμός .....	34
2. Επιδημιολογία.....	34
3. Οικονομικό κόστος .....	37
4. Παράγοντες Κινδύνου.....	37
α) Κάπνισμα.....	37
β) Ενδο-οικιακή ρύπανση .....	39
<i>Παθητικό κάπνισμα</i> .....	39
<i>Καύση βιομάζας σε εσωτερικούς χώρους</i> .....	40
γ) Ατμοσφαιρική ρύπανση.....	41
δ) Επαγγελματική έκθεση.....	42
5. Διάγνωση .....	43
α) Συμπτώματα.....	44
<i>Δύσπνοια</i> .....	45
<i>Βήχας και παραγωγή πτυέλων</i> .....	46
<i>Συριγμός και θωρακαλγία</i> .....	46
β) Σπιρομέτρηση.....	46
6. Ποικιλομορφία ορισμών.....	49



7. Υποδιάγνωση και λανθασμένη διάγνωση της ΧΑΠ.....	52
8. Συννοσηρότητες.....	53
α) Αρτηριακή Υπέρταση.....	53
β) Καρδιοαγγειακά νοσήματα.....	54
<i>Ισχαιμική καρδιοπάθεια.....</i>	<i>54</i>
<i>Κολπική μαρμαρυγή.....</i>	<i>55</i>
γ) Σακχαρώδης Διαβήτης και Μεταβολικό Σύνδρομο.....	56
δ) Οστεοπόρωση.....	58
ε) Αγχώδης συνδρομή και κατάθλιψη.....	59
στ) Καχεξία και παχυσαρκία.....	60
ζ) Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο.....	62
<b>ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ.....</b>	<b>63</b>
1. Ορισμός.....	63
2. Επιδημιολογία.....	64
3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....	67
4. Κλινικοί φαινότυποι.....	71
5. Παράγοντες Κινδύνου.....	72
Παράγοντες του ξενιστή.....	75
α) Γενετικοί.....	75
γ) Παχυσαρκία.....	76
δ) Κατάθλιψη.....	76
Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	77
α) Κάπνισμα.....	77
β) Ατμοσφαιρική ρύπανση.....	78
γ) Ενδο-οικιακή ρύπανση.....	79
ε) Έκθεση σε λοιμώξεις.....	79
στ) Κοινωνικο-οικονομική κατάσταση.....	80

ζ) Άγχος.....	81
η) Επαγγελματική έκθεση.....	81
6. Διάγνωση.....	82
Συμπτώματα.....	82
Τεκμηρίωση της μεταβαλλόμενης απόφραξης της εκπνευστικής ροής.....	83
7. Συννοσηρότητες.....	84
α) Ρινίτιδα.....	85
β) Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση.....	87
γ) Ψυχιατρικά νοσήματα.....	88
δ) Παχυσαρκία.....	89
στ) Λοιμώξεις.....	91
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>92</b>
1. Σκοπός.....	93
2. Μεθοδολογία.....	93
2.1 Σχεδιασμός Μελέτης.....	93
2.2 Επιλογή του δείγματος.....	94
2.3 Δημιουργία ερωτηματολογίων και μεταβλητών.....	96
2.4 Συλλογή, καταχώρηση και χειρισμός πρωτογενών δεδομένων.....	97
2.5 Ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για τα αναπνευστικά συμπτώματα.....	98
2.6 Σωματομετρικές, Κλινικές και Βιοχημικές μετρήσεις.....	99
2.7 Η σπιρομέτρηση.....	100
2.7.1 Εξισώσεις αναφοράς σπιρομέτρησης.....	101
2.8 Κριτήρια ένταξης.....	102
2.9 Ορισμοί.....	103
2.9.1 Αποφρακτικό Λειτουργικό Σύνδρομο της Αναπνοής.....	103
2.9.2 ΧΑΠ.....	103
2.9.3 Βρογχικό Άσθμα.....	104

2.9.4 Αρτηριακή Υπέρταση .....	104
2.9.5 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	104
2.9.6 Υπερχοληστερολαιμία.....	105
2.9.7 Άλλες συννοσηρότητες.....	105
2.9.8 Δείκτης Μάζας Σώματος .....	105
2.9.9 Κάπνισμα.....	105
2.9.10 Παθητικό ή δευτερογενές κάπνισμα.....	106
2.9.11 Φυσική δραστηριότητα .....	106
2.9.12 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος .....	106
2.10 Ηθική και Δεοντολογία της Μελέτης.....	107
2.11 Στατιστική ανάλυση.....	108
3. Αποτελέσματα.....	109
3.1 Κάπνισμα.....	109
3.2 Αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο.....	111
3.3 Επιπολασμός του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου της αναπνοής, της ΧΑΠ και του Βρογχικού άσθματος, στην Ελλάδα με βάσει τα διάφορα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη.....	112
3.4 Σύγκριση δύο κατηγοριών του ΑΛΣ ( $0,7 \leq FEV1/FVC < 0,75$ και $FEV1/FVC < 0,70$ ) σε σχέση με το φυσιολογικό λόγο $FEV1/FVC \geq 0,75$ στην Ελλάδα .....	114
α) Σύγκριση κατανομής συχνοτήτων των δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο $0,7 \leq FEV1/FVC < 0,75$ , $FEV1/FVC < 0,70$ συγκριτικά με τα άτομα με λόγο $FEV1/FVC \geq 0,75$ στην Ελλάδα (2014-2016).....	115
β) Σύγκριση κατανομής των αναπνευστικών συμπτωμάτων και λήψης αναπνευστικών φαρμάκων μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο $0,7 \leq FEV1/FVC < 0,75$ , $FEV1/FVC < 0,70$ συγκριτικά με τα άτομα με λόγο $FEV1/FVC \geq 0,75$ , στην Ελλάδα (2014-2016).....	118
γ) Σύγκριση κατανομής των συννοσηροτήτων μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο $0,70 \leq FEV1/FVC < 0,75$ , $FEV1/FVC < 0,70$ συγκριτικά με τα άτομα με λόγο $FEV1/FVC \geq 0,75$ , στην Ελλάδα (2014-2016) .....	119

3.5 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες στα άτομα με ΧΑΠ διαγνωσμένα με το FR ή LLN στην Ελλάδα	122
3.6 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες στις υποκατηγορίες των «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» με ΧΑΠ στην Ελλάδα.....	129
3.7 Επιπολασμός της ΧΑΠ και παράγοντες κινδύνου ανά διαγνωστικό κριτήριο (αυτό-αναφορά, FR ή LLN) στην Ελλάδα .....	135
3.8 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και αναπνευστικά συμπτώματα σε αδιάγνωστα άτομα με ΧΑΠ και σε άτομα που έχουν λανθασμένη διάγνωση με βάση την αυτό-αναφορά .....	145
3.9 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και αναπνευστικά συμπτώματα ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της απόφραξης σε άτομα με ΧΑΠ (FR).....	149
3.10 Διερεύνηση παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του FR και με το LLN στην Ελλάδα: αποτελέσματα Πολυπαραγοντικής Ανάλυσης.....	155
3.10.1 Υπολογισμός σχετικού λόγου (Odds Ratio-OR) και τα 95% όρια αξιοπιστίας- ΔΕ των παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο) .....	155
3.10.2 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου για κάθε μία από τις συννοσηρότητες.....	160
3.10.3 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για την διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου για κάθε ένα από τα αναπνευστικά συμπτώματα.....	167
3.10.4 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) των παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ (διάγνωση με Lower Limit Normal).....	169
3.10.5 Υπολογισμός του σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του Lower Limit Normal για κάθε μία από τις συννοσηρότητες.....	171
3.10.6 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του Lower Limit Normal για κάθε ένα από τα αναπνευστικά συμπτώματα .....	178
3.11 Διερεύνηση πιθανότητας συνύπαρξης αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων στα άτομα με ΧΑΠ που ορίστηκαν ως «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» στην Ελλάδα: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης.....	181
3.12 Δημογραφικοί παράγοντες, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε	

καπνιστές και μη καπνιστές με ΧΑΠ που διαγνώσθηκαν με τον σταθερό λόγο (FR) ή LLN στην Ελλάδα .....	183
3.12.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου σε καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal) .....	184
3.12.2 Αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal) .....	186
3.12.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου σε μη καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal) .....	189
3.12.4 Αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε μη καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με τον σταθερό λόγο και Lower Limit Normal).....	192
3.12.5 Ηλικιακή σύγκριση καπνιστών και μη καπνιστών ανάλογα με το σπιρομετρικό κριτήριο διάγνωσης.....	194
3.12.6 Σύγκριση συχνότητας αναπνευστικών συμπτωμάτων σε καπνιστές και μη καπνιστές ανάλογα με το σπιρομετρικό κριτήριο διάγνωσης .....	195
3.13 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου των ατόμων που διαγνώσθηκαν με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα.....	197
3.13.1 Κατανομή αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΒΑ στα άτομα με ΒΑ στην Ελλάδα .....	200
3.13.2 Συχνότητα αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου στα άτομα με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα .....	203
3.13.3. Κατανομή συννοσηροτήτων στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα .....	205
3.13.4 Υπολογισμός σχετικού λόγου να αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα, συμπτώματα που σχετίζονται με το Βρογχικό Άσθμα, που λαμβάνουν αναπνευστικά φάρμακα και έχουν ΑΛΣ στην Ελλάδα.....	208
3.13.5. Υπολογισμός σχετικού λόγου να αυτό-αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με συννοσηρότητες στην Ελλάδα .....	210
4. Συζήτηση .....	212
4.1 Αποφρακτικό Λειτουργικό σύνδρομο στην Ελλάδα.....	212
4.2 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια .....	214
4.2.1 Σύγκριση ατόμων με ΧΑΠ που διαγνώσθηκαν με τον σταθερό λόγο (FR) έναντι	

του LLN στην Ελλάδα.....	214
4.2.2 Χαρακτηριστικά ατόμων ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ βάσει του σταθερού λόγου (FR) στην Ελλάδα .....	219
4.2.3 Σύγκριση ατόμων με απόφραξη των αεραγωγών FR+/LLN- (ασύμφωνα) και FR+/LLN+(σε συμφωνία) στην Ελλάδα .....	222
4.2.4 Αυτό-αναφορά ΧΑΠ και δυσταξινόμηση της νόσου στην Ελλάδα .....	225
4.2.5 Κάπνισμα και διάγνωση ΧΑΠ στην Ελλάδα.....	227
4.3 Βρογχικό άσθμα.....	230
4.3.1 Επιπολασμός Βρογχικού άσθματος στην Ελλάδα.....	230
4.3.2 Ανεπαρκής έλεγχος του Βρογχικού άσθματος στην Ελλάδα .....	233
4.3.3 Πολυνοσηρότητα στα άτομα με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα.....	234
5 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης.....	236
6. Συμπεράσματα.....	240
Περίληψη.....	243
Abstract.....	245
7. Βιβλιογραφία .....	248
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄ .....	302
ΓΕΝΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ .....	302
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄: Ανάλυση EMENO για το κάπνισμα και δημοσίευση στο “Tobacco prevention and cessation” περιοδικό .....	303
A) Επιπολασμός καπνίσματος και η συσχέτιση του με άλλους ανθυγιεινούς παράγοντες κινδύνου στον γενικό πληθυσμό της Ελλάδας.....	303
B) ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ .....	325

## Ιθάκη

Σα βγεις στον πηγαιμό για την Ιθάκη,  
να εύχεσαι να 'ναι μακρύς ο δρόμος,  
γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις.  
Τους Λαιστρυγόνες και τους Κύκλωπας,  
τον θυμωμένο Ποσειδώνα μη φοβάσαι,  
τέτοια στον δρόμο σου ποτέ σου δεν θα βρεις,  
αν μέν' η σκέψις σου υψηλή, αν εκλεκτή  
συγκίνησις το πνεύμα και το σώμα σου αγγίζει.  
Τους Λαιστρυγόνες και τους Κύκλωπας,  
τον άγριο Ποσειδώνα δεν θα συναντήσεις,  
αν δεν τους κουβανείς μες στην ψυχή σου,  
αν η ψυχή σου δεν τους στήνει εμπρός σου.

Να εύχεσαι να 'ναι μακρύς ο δρόμος.  
Πολλά τα καλοκαιρινά πρωιά να είναι  
που με τι ευχαρίστηση, με τι χαρά  
θα μπαίνεις σε λιμένας πρωτοϊδωμένους·  
να σταματήσεις σ' εμπορεία Φοινικικά,  
και τες καλές πραγμάτειες ν' αποκτήσεις,  
σεντέφια και κοράλλια, κεχριμπάρια κι έβενους,  
και ηδονικά μυρωδικά κάθε λογής,  
όσο μπορείς πιο άφθονα ηδονικά μυρωδικά·  
σε πόλεις Αιγυπτιακές πολλές να πας,  
να μάθεις και να μάθεις απ' τους σπουδασμένους.



*Πάντα στον νου σου να 'χεις την Ιθάκη.  
Το φθάσιμον εκεί είν' ο προορισμός σου.  
Αλλά μη βιάζεις το ταξίδι διόλου.  
Καλύτερα χρόνια πολλά να διαρκέσει·  
και γέρος πια ν' αράζεις στο νησί,  
πλούσιος με όσα κέρδισες στον δρόμο,  
μη προσδοκώντας πλούτη να σε δώσει η Ιθάκη.  
Η Ιθάκη σ' έδωσε τ' ωραίο ταξίδι.  
Χωρίς αυτήν δεν θα 'βγαινες στον δρόμο.  
Αλλα δεν έχει να σε δώσει πια.  
Κι αν πτωχική την βρεις, η Ιθάκη δεν σε γέλασε.  
Έτσι σοφός που έγινες, με τόση πείρα,  
ήδη θα το κατάλαβες οι Ιθάκες τι σημαίνουν  
Καβάφης, 1911*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ένα μεγάλο ταξίδι έφτασε στο τέλος του και εγώ έφτασα επιτέλους στην «Ιθάκη».

Ένα ταξίδι που με βοήθησε να εμβαθύνω σε δύο από τα ποιά σημαντικά νοσήματα της Πνευμονολογίας που είναι η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και το Βρογχικό άσθμα. Ταυτόχρονα με βοήθησε να βάλω ένα πρώτο λιθαράκι στο ακαδημαϊκό έργο που πρέπει να έχουν όλοι οι ιατροί για να είναι ολοκληρωμένοι.

Αυτή η προσπάθεια δεν θα μπορούσε ποτέ να έρθει εις πέρας χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση, καθοδήγηση και υπομονή των δυο καθηγητριών και μέλη της τριμελούς επιτροπής Άννα Καρακατσάνη και Γιώτα Τουλούμη που από την αρχή μέχρι το τέλος με βοήθησαν ηθικά αλλά και ουσιαστικά και στις οποίες οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Φυσικά θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Σπυρίδων Παπίρη όχι μόνο για την ευκαιρία που μου έδωσε να ξεκινήσω αυτή τη διατριβή αλλά και για όσα έχω διδαχθεί από αυτόν από τα χρόνια που ήμουν ειδικευομένη στην Πνευμονολογία έως και σήμερα.

Ευχαριστώ επίσης και όλα τα μέλη: Πέτρο Μπακάκο, Παρασκευή Κατσαούνου, Ευφροσύνη Μάναλη και Ανδριάννα Παπαϊωάννου για την τιμή που μου έκαναν να είναι στην επταμελή εξεταστική επιτροπή της διατριβής μου.

Ένα θερμό ευχαριστώ στους συνεργάτες του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας και Ιατρικής στατιστικής της Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών: Αναστασία Καλπουρτζή, Κατερίνα Μαργετάκη και Αργυρώ Καρακώστα, για την άψογη συνεργασία που είχαμε για να ολοκληρωθεί η συλλογή των στοιχείων και να γίνει η στατιστική ανάλυση για τα αναπνευστικά νοσήματα της EMENO.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλη την οικογένεια μου, αλλά ιδιαίτερα την κόρη μου Τζωρτζίνα, γιατί αποτελούν το θεμέλιο της ζωής μου για να μπορώ να επιτυγχάνω τον οποιοδήποτε στόχο θέτω για την επαγγελματική μου καριέρα.

# **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

## **1. Προσωπικά στοιχεία**

Όνοματεπώνυμο : Γαγγάδη Μαρία  
Τόπος γέννησης : Αθήνα  
Ημ. Γέννησης : 03/12/1972  
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: [gaqadim@yahoo.gr](mailto:gaqadim@yahoo.gr)

## **2. Γενικές Γνώσεις**

Αγγλικά (FCE CAMBRIDGE)  
Ιταλικά (Επάρκεια λόγω φοίτησης σε Πανεπιστημιακή Σχολή του Ιταλικού Κράτους)  
Γνώσεις χειρισμού ηλεκτρονικών υπολογιστών

## **3. Υπηρεσία Υπαίθρου**

Π.Ι. Δήμου Σολιγίας Κορίνθου από 04-07-00 έως 04-07-01

## **4. Προπτυχιακή εκπαίδευση:**

- 1992-1999: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Μπολόνιας Ιταλίας.  
Βαθμός πτυχίου 105/110.
- Ερευνητικού τύπου διατριβή με τίτλο «Λιποθυμικά επεισόδια στην παιδιατρική ηλικία» που εκπονήθηκε στην Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου S.Orsola.
- Αναγνώριση τίτλου σπουδών από ΔΟΑΤΑΠ, με αντιστοιχία βαθμού 8,7 «Άριστα».

**Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος από το Ιταλικό Κράτος** μετά από εξετάσεις στις **17/12/1999** με βαθμό 105/110.

**26/01/2000** : Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος από Νομαρχία Πειραιά.

## **5. Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:**

- **Φεβρουάριος 2001- Απρίλιος 2001** : Τρίμηνη εκπαίδευση στην Παθολογική, Καρδιολογική και Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν Κορίνθου πριν την έναρξη της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου.
- **Φεβρουάριος 2002-Απρίλιος 2003**: Ειδικότητα πνευμονολογίας, Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας.

- **Οκτώβριος 2003 - Μάιος 2007:** Ολοκλήρωση της ειδικότητας στην 3<sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική του Ν.Ν.Θ.Α «ΣΩΤΗΡΙΑ». Κατά την διάρκεια της ειδικότητας, εκπαιδεύτηκα στην Κλινική Πνευμονολογία με κλινικό έργο στους θαλάμους, στα Τακτικά Εξωτερικά ιατρεία και στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Επίσης εκπαιδεύτηκα στο εργαστηριακό μέρος της ειδικότητας όπως η παρακολούθηση και εκτέλεση βρογχοσκοπήσεων, διενέργεια και γνωμάτευση εξετάσεων αναπνευστικής λειτουργίας, πολυκαταγραφική μελέτη διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, ερμηνεία απεικονιστικών εξετάσεων, συμμετείχα σε θεραπευτικά πρωτόκολλα ασθενών με νεόπλασμα πνεύμονα και στο πρόγραμμα αποκατάστασης ασθενών με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα.
- **Ιούλιος- Δεκέμβριος 2008 :** Εξειδίκευση στη ΜΕΘ του Γ. Ν. Νίκαιας «Αγ.Παντελεήμων». Κατά την διάρκεια αυτής εκπαιδεύτηκα στην διαχείριση των διασωληνωμένων ασθενών, στον μηχανικό επεμβατικό και μη επεμβατικό αερισμό, στην τοποθέτηση κεντρικών γραμμών, στην διασωλήνωση της τραχείας, στην τραχειοστομία και στον δεξιό καθετηριασμό.

### ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

2007, Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος

### **6. Διπλώματα-Μεταπτυχιακά-Διατριβή**

#### ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ

«HERMES» 2013.

#### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

##### **A) 2011**

**“Cardiopulmonary vascular disease” [Καρδιο-αναπνευστικά Νοσήματα Πνεύμονα-Πνευμονική Υπέρταση]** από το Πανεπιστήμιο της Μπολόνιας Ιταλίας.

Υπεύθυνος καθηγητής Gallie Nazzareno.

Αναγνώριση τίτλου σπουδών από το ΔΟΑΤΑΠ, τον Δεκέμβριο του 2013 με συνολικά 60 CME και αντιστοιχία βαθμού «Άριστα».

##### **B) 2013-2015: «Επαγγελματική και περιβαλλοντική υγεία» της Σχολής Δημόσιας Υγείας**

**του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**, με επιτυχία των γραπτών εξετάσεων όλων των υποχρεωτικών μαθημάτων.

Διπλωματική εργασία με θέμα «Παροξύνσεις χρόνιων αποφρακτικών νοσημάτων πνεύμονα σε σχέση με την ατμοσφαιρική ρύπανση κατά τα έτη 2012-2013 στην Αθήνα»  
Βαθμός «Άριστα». 90 ECTS

Γ) **2021:** Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα του ΕΚΠΑ με τίτλο **«Συγγραφή Επιστημονικών Δημοσιεύσεων στις Επιστήμες Υγείας»**. Διάρκεια 3 μηνών. 6 ECVET

### **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Υποψήφια διδάκτωρ Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από 16/07/2015 (Αρ. Πρωτ : 1415023761)

Θέμα : **«ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ»**.

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ : Καθηγήτρια Καρακατσάνη Άννα.

### **ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

- 1) BLS 2000
- 2) Care plus and AED Training (Medic first aid course, CPR inclusive). December 2007
- 3) ACLS 2011: 18 CME
- 4) ATLS 2016
- 5) ATLS CERTIFICATE OF EXTENSION UNTILL 07/01/2023

### **7. Βραβεία-Υποτροφίες**

-Απονομή υποτροφίας «Αριστείας της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας» 29 Νοεμβρίου 2015

-1<sup>ο</sup> Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία «Ατμοσφαιρική ρύπανση και εισαγωγές στο νοσοκομείο αναπνευστικών νοσημάτων στην περιοχή της Αθήνας»

12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα 2018

### **8. Εμπειρία σε εξειδικευμένο κέντρο του εξωτερικού**

2010-2011 : “Dipartimento di Medicina Diagnostica Specialistica e Sperimentale” (Κλινική Διαγνωστικής και Ερευνητικής Ιατρικής) του Τομέα της Καρδιολογίας, του Πανεπιστημίου της Μπολόνια, με υπεύθυνο καθηγητή τον Nazzareno Galie, ως μέρος των υποχρεωτικών ωρών για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού κύκλου σπουδών, που ως αντικείμενο είχαν την εξειδίκευση στην **Πνευμονική Υπέρταση**.

### **9. Κλινικό έργο**

- **2008:** «ΑΤΤΙΚΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ». Εφημερίες στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ιδιωτικής Κλινικής στην Κυψέλη (12/2007-12/2007)
- **2008:** Γ. Ν. ΝΙΚΑΙΑΣ «Αγ. Παντελεήμων». 5 μήνες έμμισθη εξειδικευόμενη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- **2008-2009:** Γ. Ν. Ν. ΚΕΡΚΥΡΑΣ. Επικουρική Επιμελήτρια Β', στην Πνευμονολογική Κλινική
- **2010-2011:** ΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ. Επικουρική Επιμελήτρια Β' στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- **2011-2013:** Κ.Υ Περιστερίου που ανήκει διοικητικά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟ» με σύμβαση του Κ.Ε.Ε.Λ.Π.Ν.Ο. Τακτικό εξωτερικό ιατρείο πνευμονολογικών παθήσεων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας.
- **2011-2013:** Συγχρόνως παρακολουθούσα καθημερινά την πρωινή ενημέρωση και συμμετείχα ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Β' Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΓΝ«ΑΤΤΙΚΟΝ»  
Επίσης συμμετείχα στο πρόγραμμα των ενεργών εφημεριών της Κλινικής και του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών κατά την διάρκεια αυτής της διατείας.
- **2011-2013:** Κατά την ίδια περίοδο συμμετείχα και στο πρόγραμμα των εφημεριών των Πνευμονολογικών Κλινικών του Ιδιωτικού Νοσοκομείου Μετροπόλιταν.
- **2013-2014:** ΓΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ». Επικουρική επιμελήτρια Β', 10<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής Κλινικής.
- **2014- 2017:** ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ» Επικουρική επιμελήτρια Β', Πνευμονολογικού Τμήματος.
- **2017- 30/04/2020:** ΓΝΑ «Σισμανόγλειο» Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Α' Πνευμονολογικής Κλινικής.
- **11/05/2020-20/12/2020.** Μέλος της συντονιστικής επιτροπής του Ιατρικού Κέντρου Επιχειρήσεων Περιφέρειας Αττικής και Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών για την διαχείριση της Πανδημίας Covid-19.
- **27/12/2020- σήμερα:** ΓΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ» Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, 10<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής Κλινικής

#### **10. Ικανότητα επεμβατικών πράξεων με αυτονομία**

- i** Βρογχοσκόπηση απλή και EBUS (TBNA) με BAL, TBB, Brushing και βιοψία.
- ii** Παρακέντηση πλευριτικών συλλογών και τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων παροχέτευσης τύπου pleuracath.
- iii** Τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών και αρτηριακών γραμμών
- iv** Αλλαγή τραχειοστόματος σε διασωληνωμένους ασθενείς.

## **11. Διδακτικό Έργο σε προπτυχιακούς φοιτητές Ιατρικής ΕΚΠΑ και ειδικευόμενους**

- i** Μαθήματα με αντικείμενο «Φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος», στους φοιτητές τετάρτου εξαμήνου της Ιατρικής, Οδοντιατρικής και Φαρμακοποιών του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο πλαίσιο του μαθήματος της Φυσιολογίας για το ακαδημαϊκό έτος 2014-2015. (Σύνολο 6 ωρών στο αμφιθέατρο)
- ii** Συμμετοχή στη διδασκαλία για το μάθημα της Παθολογίας των φοιτητών 11<sup>ου</sup> και 12<sup>ου</sup> εξαμήνου της Α' Παθολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για το ακαδημαϊκό έτος 2014-2015, 2015-2016 και 2016-2017 (Σύνολο 6 ωρών στο αμφιθέατρο)
- iii** Συμμετοχή στη διδασκαλία για το μάθημα της Σημειολογίας-Νοσολογίας των φοιτητών του 7<sup>ου</sup> και 8<sup>ου</sup> Εξαμήνου, της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για τα ακαδημαϊκά έτη 2014-2015, 2015-2016 και 2016-2017 (Σύνολο 67 ωρών σε Αμφιθέατρο και στο Πνευμονολογικό Ιατρείο)
- iv** Συμμετοχή στις εβδομαδιαίες διακλινικές συναντήσεις των Πανεπιστημιακών Παθολογικών Κλινικών (Α'ΠΚ και Α'ΠΠΚ) του ΓΝΑ Λαϊκού με παρακολούθηση αλλά και με παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών του Νοσοκομείου για τα ακαδημαϊκά έτη 2014-2015, 2015-2016 και 2016-2017.
- v** Εκπαίδευση των ειδικευόμενων Παθολογίας, Αλλεργιολογίας και Ανασθησιολογίας του ΓΝΑ Λαϊκού στο πλαίσιο του υποχρεωτικού κυκλικού προγράμματος στην Πνευμονολογία για την λήψη ειδικότητας κατά τα έτη 2014-2017.
- vi** Συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων των ειδικευόμενων της Γενικής Ιατρικής του Λαϊκού Νοσοκομείου με θέμα μαθήματος «Πνευμονική Εμβολή» για το έτος 2015.
- vii** Συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων των ειδικευόμενων ιατρών της Α'ΠΚ και Α'ΠΠΚ με θέμα μαθήματος «Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής» για το έτος 2016.
- viii** Συμμετοχή στο πρόγραμμα μαθημάτων των ειδικευόμενων ιατρών της Α'ΠΚ και Α'ΠΠΚ με θέμα μαθήματος «ΧΑΠ-Οδηγίες κατά GOLD 2017» για το έτος 2018.
- ix** Μάθημα στους ειδικευόμενους Ιατρούς Εργασίας με τίτλο «ΧΑΠ και Επαγγελματική ΧΑΠ» στο πλαίσιο των μαθημάτων που έχουν από την Σχολή Δημόσιας Υγείας. Ιούνιος 2018.
- x** Μαθήματα στους προπτυχιακούς φοιτητές της Ιατρικής Σχολής Αθηνών 8<sup>ο</sup> εξάμηνο με θέμα «Επαγγελματική ΧΑΠ» για το μάθημα της Ιατρικής Εργασίας. Ακαδημαϊκά έτη 2018-2019 και 2019-2020
- xi** Μαθήματα στους ειδικευόμενους των Πνευμονολογικών Κλινικών του ΓΝ Κέρκυρας, της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», της Β' Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΓΝ«ΑΤΤΙΚΟΝ» και της 10<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ» στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού προγράμματος των κλινικών που εργάστηκε και εργάζεται ως επιμελήτρια.



## 12. Ερευνητικό έργο

### i. ASSESS STUDY 2.

ii. Μελέτη παρατήρησης για το χαρακτηρισμό των συμπτωμάτων κατά την διάρκεια του 24ώρου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. 2015. Subinvestigator. Ολοκληρώθηκε

iii. **ΕΘΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ «Ε.ΜΕ.ΝΟ»** (2014-2017)

iv. **SAVE** Clinical Trial suPAR-Guided Anakinra treatment for validation of the risk and early management of severe respiratory failure by Covid-19: The Save open-label, non randomized single-arm trial. (Sub Investigator). 2021. Closed

v. **BHC-RIB-5401-GL Study**: An Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Virazole (Ribavirin for Inhalation Solution, USP) in Hospitalized Adult Participants with Respiratory Distress Due to COVID-19. Sub-investigator. 2021. Closed

vi. **EUROXAV STUDY**. An international, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of 150 mg XAV-19 infusion, in patients with moderate to severe COVID-19. Sub-investigator. Closed.

vii. **Μελέτη ρινικών εκπλύσεων σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 (ΜΡΕΣΑ)**. Κύριος Ερευνητής. 2021. Ολοκληρώθηκε

viii. **PHOLLOW STUDY**. Cross-sectional and retrospective chart review study to assess the prevalence and characterize the patient profile, clinical features and disease burden of type-2 low severe asthma in routine care settings in Greece. Sub-Investigator. Closed

## 13. Επιστημονικό έργο

### Ομιλίες-Σχολιασμοί- Προεδρεία

i. «Διακοπή καπνίσματος: σ' αυτή την προσπάθεια δεν είσαι μόνος σου». Δήμος Περιστερίου 22/11/2011.

ii. Κάπνισμα και αναπαραγωγική-σεξουαλική υγεία. Σεμινάριο διακοπής καπνίσματος. Διοργάνωση: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Νάξος, Ιούνιος 2014

iii. Ενημερωτική ομιλία για την διεξαγωγή και τα πρώτα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης Ε.ΜΕ.ΝΟ στην οποία είμαι συνεργάτης, που έγινε σε μία από τις περιοχές δειγματοληψίας, τον Δήμο Κερατσινίου. Νοέμβριος 2015.

iv. Αξιολόγηση βαρύτητας της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

6<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Αναπνευστικά νοσήματα και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση». Αθήνα, Νοέμβριος 2015

- v. Osimertinib. 7<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. Καρκίνος του πνεύμονα. «Η Εποχή της εξατομικευμένης θεραπείας» . Αθήνα, Μάιος 2016
- vi. Σχολιασμός σε στρογγυλό τραπέζι στο εκπαιδευτικό σεμινάριο : Σύγχρονη θεώρηση κλινικών καρδιολογικών προβλημάτων «Πνευμονική Υπέρταση-Πνευμονική Εμβολή». Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα, Μάρτιος 2017
- vii. 8<sup>η</sup> Αναθεώρηση του TNM συστήματος για την σταδιοποίηση του καρκίνου πνεύμονα. 9<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο Up to date, Καρκίνος πνεύμονα με θέμα : «Στην εποχή της εξατομικευμένης θεραπείας». Αθήνα, 21-22 Απριλίου 2018
- viii. Σχολιασμός περιστατικού καρκίνου πνεύμονα. 10<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο Up to date, Καρκίνος πνεύμονα με θέμα : «Με το βλέμμα στο μέλλον». Αθήνα, 20-21 Απριλίου 2019
- ix. Συντονίστρια σε ομάδα εργασίας του Scientific Workshop COPD της GSK. Ρόδος, Οκτώβριος 2019
- x. Η οργάνωση τηλεφωνικού κέντρου για την αντιμετώπιση εκτάκτων καταστάσεων 7<sup>ο</sup> Συνέδριο διαχείρισης κρίσεων για την υγεία. Αθήνα 11-12 Σεπτεμβρίου 2021
- xi. Χρόνιος βήχας. 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Οικογενειακής Ιατρικής. Σύρος 3-5 Μαΐου 2022
- xii. Σχολιασμός σε 8<sup>η</sup> Συνεδρία σεμιναρίου «Λοιμώξεις και νεότερα καπνικά προϊόντα». Ν. Μάκρη Αττικής. 27-29 Μαΐου 2022
- xiii. Παρουσίαση περιστατικών σε Ετήσιο Πανελλήνιο συνέδριο «Ημέρες Πνευμονολογίας» της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Βόλος, 13-16 Οκτωβρίου 2022
- xiv. Συντονίστρια στη συνεδρία Αναρτημένων Ανακοινώσεων (e-posters) με θέμα «Λοιμώξεις Αναπνευστικού» του 31<sup>ο</sup> Πανελληνίου Πνευμονολογικού συνεδρίου. Αθήνα 2022
- xv. Φυματιώδης Πλευρίτιδα. Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΝΕΛ. 30 Μαρτίου-2 Απριλίου 2023

#### **Δημοσιεύσεις σε αξιολογημένα περιοδικά**

1. Chroniou A, Katsaounou P, **Gaggadi M**, Pampukos S, Kougiannos K, Zias N, Politis G. An unusual cause of dyspnea in a patient with relapsing breast cancer. Lung. 2006 Jul-Aug;184(4):245-8. doi: 10.1007/s00408-005-2583-y. PMID: 17006752. (IF 2.23)
2. Diamantopoulos PT, **Gaggadi M**, Kassi E, Benopoulou O, Anastasopoulou A, Gogas H. Late-onset nivolumab-mediated pneumonitis in a patient with melanoma and multiple immune-related adverse events. Melanoma Res. 2017 Aug;27(4):391-395. doi: 10.1097/CMR.0000000000000355. PMID: 28419059. (IF 2.61)
3. Diamantopoulos PT, Charakopoulos E, Viniou NA, Diamantopoulou L, **Gaggadi M**. An unusual case report of unilateral parotid gland sarcoidosis with spontaneous remission. Medicine

(Baltimore). 2019 Dec;98(49):e18172. doi: 10.1097/MD.00000000000018172. PMID: 31804332; PMCID: PMC6919423. (IF 2.13)

4. **Gangadi M**, Panagoulas V, Manti A, Kallianos A, Taktikou E. AB035. Neurofibromatosis as a cause of cystic lung disease. *Ann Transl Med.* 2016 Nov;4(22):AB035. doi: 10.21037/atm.2016.AB035. PMCID: PMC5159354. (IF 3.689)

5. **Maria Gangadi**, Aikaterini Margetaki, Magda Gavana, Apostolos Vantarakis, Paraskevi Voulgari, Grigoris Chlouverakis, Ioannis Alamanos, George Rachiotis, Grigoris Trypsianis, Argyro Karakosta, Giota Touloumi, Anna Karakatsani. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Greece: Early results of the E.ME.NO study. *European Respiratory Journal* Sep 2016, 48 (suppl 60) PA4237; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4237. (IF 12)

6. **Maria Gangadi**, Aikaterini Margetaki, Bettina Haidich, Apostolos Vantarakis, Paraskevi Voulgari, Grigoris Chlouverakis, Ioannis Alamanos, Christos Chatzichristodoulou, Grigoris Trypsianis, Sofia Anastasiou, Argyro Karakosta, Giota Touloumi, Anna Karakatsani. Asthma, asthma-related symptoms and obstructive pattern in Greece: Early results of the E.ME.NO study. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA4238; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4238 (IF 12)

7. **Maria Gangadi**, Georgios Dounias, Petros Bakakos, Vasilios Panagoulas, Efthimios Zervas, Nikoleta Rovina, Paraskevi Katsaounou. Air Pollution and Hospital Admission for Respiratory Diseases in Athens, Greece. *European Respiratory Journal* 2019 54: PA2841 (IF12)

8. **Gangadi M**, Kalpourtzi N, Gavana M, Vantarakis A, Chlouverakis G, Hadjichristodoulou C, Trypsianis G, Voulgari PV, Alamanos Y, Karakosta A, Touloumi G, Karakatsani A. Prevalence of tobacco smoking and association with other unhealthy lifestyle risk factors in the general population of Greece: Results from the EMENO study. *Tob Prev Cessat.* 2021 Sep 11;7:61. doi: 10.18332/tpc/140242. PMID: 34585029; PMCID: PMC8432411. (IF1.8)

9. **Gangadi M**, Georgiou S, Moschotzopoulou E, Antronikou T, Kainis E, Alevizopoulos K. Efficacy and safety of a hypertonic seawater nasal irrigation solution containing algal and herbal natural ingredients in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Dec;26(2 Suppl):112-123. doi: 10.26355/eurrev\_202212\_30495. PMID: 36524919. (IF 3.47)

10. Κριτική παρουσίαση και μετάφραση στα άρθρα: α) Διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου σε ασθενείς με χρόνια βήχα των J.A Kastelik, A.E Redigton, I.Aziz (Thorax 2003) **Γαγγάδη Μ**, Αρμενάκη Ο. Πνεύμων 2004 β) Εξι λεπτά περπάτημα στη ΧΑΠ: αναπαραγωγικότητα και επίδραση του σχήματος και μήκους διαδρομής των F.Sciurba, GJ Criner, SM Lee (Am J Resp 2003). **Γαγγάδη Μ**. Αρμενάκη Ο. Πνεύμων 2004. γ) Επίδραση παχυσαρκίας στην δόμηση και λειτουργία του γενειογλωσσικού στο υπνοαπνοϊκό σύνδρομο των M.Barbe, F.Sauleda, J.Tomas. **Γαγγάδη Μ**,

Αρμενάκη Ο Πνεύμων 2005. δ) Η εισπνεόμενη Ι-Αργινίνη βελτιώνει το εκπνεόμενο ΝΟ και την πνευμονική λειτουργία στους ασθενείς με κυστική ίνωση. **Γαγγάδη Μ.**, Αρμενάκη Ο. Πνεύμων-Επίγουσα Πνευμονολογία 2007

11. Α. Χροναίου, **Μ. Γαγγάδη**, Α. Ζέτος, Γ. Πολίτης. Φυματίωση. Νόσος των Ανοσοκατεσταλμένων ή των Ανοσοεπαρκούντων; Επιδημιολογία και κλινική εικόνα. Ογκολογική Ενημέρωση. Ιαν-Μαρτ 2006

12. Κατσαούνου Π., **Γαγγάδη Μ.**, Παμπούκος Σ., Κουγιανός Κ., Χροναίου Α., Ζετός Θ., Πολίτης Γ. Σύνδρομο Horner. Πνεύμων 2004-2006

### **Επιμέλεια μετάφρασης Βιβλίου**

-13η έκδοση της "Ιατρικής Φυσιολογίας" των Guyton and Hall

### **Επιστημονικές ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

1. Katsaounou P, Kougiianos K, Petroulaki E, Chronaiou A, **Gangadi M**, Politis G Latent Tuberculosis Infection among Injection Users in methadone Programs in Greece. ATS 2006, San Diego California
2. Zetos A, Katsaounou P, **Gangadi M**, Politis G. Endobronchial metastasis from breast cancer. European Respiratory Society, 2006, Munich, Germany
3. I.Nikoloutsou, V.Vasileiou, Litsiou E, **Gaggadi M**, N.Gianniou, Kolokitha S, Doris K, T.Vassilakopoulos, S.Zakinthinos, P.Katsaounou. Smoking cessation changes basic metabolism, body weight, leptin and insulin levels, adipose tissue percentage, index of insulin resistance and index of insuline secretion. 14<sup>th</sup> State of the art. 2010, Athens, Greece
4. V. Vasileiou, **M. Gangadi**, I. Nikoloutsou, N. Gianiou, D. Papamihou, K. Doris, S. Zakyntinos, T. Vassilakopoulos, P. Katsaounou Smoking cessation and changes in basic metabolism and body weight with and without varenicline.. European Respiratory Society International Congress. September 2010 Barcelona, Spain.

### **Επιστημονικές ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια**

#### **Α) Προφορικές**

1. Πρωτοπαθές λέμφωμα υπεζωκότος (Σπάνια μορφή εξωαδενικού λεμφώματος). **Γαγγάδη Μ**, Γονίδου Μ, Τζιλιάνος Μ, Κοσμά Ε., Τσομπανίδης Δ., Χαϊνης Κ. 12<sup>ο</sup> ετήσιο συνέδριο Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας, 2003
2. Κάπνισμα και αναπνευστικά νοσήματα-Επιδημιολογικά στοιχεία από το πνευμονολογικό ιατρείο του Κ.Υ Περιστερίου. **Γαγγάδη Μ.**, Θυραίος Ε. 21ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2012.

3. Ατμοσφαιρική ρύπανση και εισαγωγές στο νοσοκομείο αναπνευστικών νοσημάτων στην περιοχή της Αθήνας. **Γαγγάδη Μαρία**, Ντουινιάς Γεώργιος  
Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας & Υπηρεσιών Υγείας, Αθήνα 2018
4. Μακροχρόνια παραμονή SARS-COV-2 λοίμωξης σε έδαφος Non-Hodgging λεμφώματος υπό αντι CD 20 θεραπεία. **Μ.Γαγγάδη**, Ε. Μοσχοτζοπούλου, Θ. Ανδρονίκου, Χ.Παπίλας, Η. Καϊνης. 49<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 2023
5. Άτυπη μυκοβακτηριδίωση σε μουσικό με κοιλιακές βλάβες πνεύμονα: Παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού. **Μ. Γαγγάδη**, Θ. Ανδρονίκου, Η. Καϊνης.  
6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2023
6. Αντιμετώπιση επιμένουσας σοβαρής λοίμωξης από SARS-COV-2 σε ασθενή με ιστορικό Non Hodgkin Λεμφώματος. Ε.Μοσχοτζοπούλου, **Μ. Γαγγάδη**, Θ.Ανδρονίκου, Καϊνης. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2023

## **B) Αναρτημένες**

1. Σύνδρομο Horner. Κατσαούνου Π, **Γαγγάδη Μ**, Παμπούκος Σ, Πολίτης Γ.  
22<sup>ο</sup> Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Αθήνα 2006.
2. Περίπτωση διάσπαρτης BCG λοίμωξης με οστεομυελική και ηπατική βλάβη μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG . Κατσαούνου Π, Χροναίου Α, Κουγιανός Κ, **Γαγγάδη Μ**, Παμπούκος Σ, Αρβανιτάκης Θ, Πολίτης Γ. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 2005
3. Ρήξη κολοβώματος δεξιού στελεχιαίου βρόγχου σε ασθενή με ολική πνευμονεκτομή δεξιού πνεύμονα για πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Χαινης Κ, Χρυσικόπουλος Χ, Λάμπου Α, Γουδέλη Κ, Κοσμά Ε, **Γαγγάδη Μ**, Σκλήρης Α. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2003
4. Πνευμονικό απόστημα ως επιπλοκή νεκρωτικής ή διαπυητικής πνευμονίας. Χαϊνης, Κ, Τσοπανίδης Δ, Αρσένης Δ, Κοσμά Ε, Σκλήρης Α, Καπορδέλης Β, **Γαγγάδη Μ**. Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν.Ν Κερκύρας. 11<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας.
5. Αμάρτωμα πνεύμονα: Παρουσίαση περίπτωσης. Χαϊνης Κ, Ηλιάδης Κ, Τσοπανίδης Δ, Κοσμά Ε, Λάμπου Α, **Γαγγάδη Μ**, Γουδέλη Κ. 12<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας
6. Μη τραυματικό πνευμομεσοθωράκιο.Ανακοίνωση δύο περιπτώσεων. Τσοπανίδης Δ, Καρδάμης Χ, Χαϊνης Κ, Κοσμά Ε, **Γαγγάδη Μ**, Καπορδέλης Β, Λάμπου Α. 12<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας
7. Ρήξη κολοβώματος δεξιού στελεχιαίου βρόγχου σε ασθενή με ολική πνευμονεκτομή δεξιού πνεύμονα για πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Χαϊνης Κ, Χρυσικόπουλος Χ,

Λάμπου Α, Γουδέλη Κ, Κοσμά Ε, **Γαγγάδη Μ**, Σκλήρης Α. 12<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο Ιατροχειρουργικής εταιρείας Κέρκυρας.

8. Επιτυχής αντιμετώπιση άποιου διαβήτη σε ασθενή με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα και εγκεφαλικές μεταστάσεις . Χαΐνης Κ, Κουλουρίδης Ε, Κοσμά Ε, **Γαγγάδη Μ**. 12<sup>ο</sup> ετήσιο συνέδριο Ιατροχειρουργικής εταιρείας Κέρκυρας
9. Ασυνήθης κλινική και ακτινολογική εκδήλωση μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα – Παρουσίαση περίπτωσης. Χαΐνης Κ, Λάμπου Α, Παππά Λ, **Γαγγάδη Μ**. 12<sup>ο</sup> ετήσιο συνέδριο Ιατροχειρουργικής εταιρείας Κέρκυρας
10. Το κάπνισμα ως εξωγενής παράγοντας πρόκλησης βρογχογενούς καρκίνου. Καντεράκης Σ, Χαΐνης Κ, Κοσμά Ε, **Γαγγάδη Μ**, Γονίδου Μ, Γαστεράτος Σ. 12<sup>ο</sup> ετήσιο συνέδριο Ιατροχειρουργικής εταιρείας Κέρκυρας
11. Δείκτης διαμόλυνσης για την ΤΒC σε πληθυσμιακές ομάδες αλλοδαπών που παρουσιάστηκαν για έκδοση πράσινης κάρτας. Α.Ζέτος, Π.Κατσαούνου, Κ.Κουγιανός, **Μ.Γαγγάδη**, Ι.Δαβίλλας, Η. Καΐνης, Γ.Πολίτης. 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2006.
12. Πνευμονικά διηθήματα και υπεζωκοτική συλλογή ως επιπλοκή λοίμωξης από VZV. **Μ. Γαγγάδη**, Α. Λαζαράτου ,Β. Μπατσούλη, Κ. Χαΐνης. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2009
13. Συνύπαρξη ενεργού πνευμονικής ΤΒC, μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα και όγκου εγκεφάλου. Μπατσούλη Β, Χαΐνη Ε, Λαζαράτου Α, **Γαγγάδη Μ**, Χαΐνης Κυριάκος. Καρκίνος Πνεύμονα, Κέρκυρα 2010.
14. Οργανούμενη Πνευμονία από λήψη Bleomycin. Χαΐνη Ε., **Γαγγάδη Μ.**, Λαζαράτου Α., Γεωργακόπουλος Α. 37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2011.
15. Νεοδιάγνωση αναπνευστικών νοσημάτων στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. **Γαγγάδη Μ.**, Θυραίος Ε. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2012.
16. Πνευμονικά διηθήματα μετά από παρατεταμένη χορήγηση νιτροφουραντοΐνης. **Γαγγάδη Μαρία**, Τζέλιου Γεωργία, Κοψαχειλής Φρίξος, Παπαδημητρίου Ελεάνα, Φιλίου Ευφροσύνη, Λιβάνιος Κωνσταντίνος, Παπαιωάννου Ιωάννης, Κουλούρης Χρήστος, Κυρίτσης Χρήστος, Γιαμπουδάκης Παντελής, Αργυρακόπουλος Παναγιώτης, Παπαμιχαλόπουλος Αντώνης. 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014.
17. Αυτόματος πυοπνευμοθώρακας σε αλκοολικό ασθενή. **Γαγγάδη Μαρία**, Παναγούλιας Βασίλειος, Φιλίου Ευφροσύνη, Λιβάνιος Κωνσταντίνος, Παπαδημητρίου Ελεάνα, Παπαιωάννου Ιωάννης, Κουλούρης Χρήστος, Τζέλιου Γεωργία, Κοψαχειλής Φρίξος, Βάιας Μιχάλης , Κυρίτσης Χρήστος, Καΐνης Ηλίας, Γιαμπουδάκης Παντελής, Αργυρακόπουλος Παναγιώτης, Παπαμιχαλόπουλος Αντώνης. 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014.
18. Υπεζωκοτική συλλογή ως κύρια εκδήλωση μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα.

**Γαγγάδη Μαρία**, Παπαδημητρίου Ελεάνα, Φιλίου Ευφροσύνη, Παπαιωάννου Ιωάννης, Κουλούρης Χρήστος, Λιβάνιος Κωνσταντίνος, Τζέλιου Γεωργία, Κοψαχειλής Φρίξος, Βάιας Μιχάλης, Κυρίτσης Χρήστος, Καΐνης Ηλίας, Γιαμπουδάκης Παντελής, Αργυρακόπουλος Παναγιώτης, Παπαμιχαλόπουλος Αντώνης. 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014

**19.** Ο ρόλος ενός πνευμονολογικού τμήματος σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

**Γαγγάδη Μαρία**, Λάμπρου Παναγιώτα, Πασχαλίδου Βίκυ, Γκάγκα Άννα, Τακτικού Ελένη 23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014.

**20.** Μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα μετά από θεραπεία με Rituximab. **Γαγγάδη Μαρία**, Λάμπρου Παναγιώτα, Πασχαλίδου Βίκυ, Γκάγκα Άννα, Τακτικού Ελένη, Διαμαντόπουλος Παναγιώτης. 23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014

**21.** Χυλοθώρακας ως επιπλοκή διηθητικού καρκίνου της μήτρας: παρουσίαση ενός σπάνιου περιστατικού. Παναγούλιας Βασίλειος, **Γαγγάδη Μαρία**, Ποντίκης Ιωάννης, Ουζουνίδης Αθανάσιος. 23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2014

**22.** Ο ρόλος της σπιρομέτρησης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

Βασίλειος Παναγούλιας, **Γαγγάδη Μαρία**, Ουζουνίδης Αθανάσιος 41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2015

**23.** Μάζα οπίσθιου μεσοθωρακίου ως μονήρης μετάσταση νεφρικού καρκινώματος.

**Μ. Γαγγάδη**, Π. Λάμπρου, Π. Τόμος, Χ. Βεργαδής, Ά. Γκάγκα, Β. Πασχαλίδου, Ε. Τακτικού. 41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2015

**24.** Φυματιώδης Σαρκοειδωση. **Μ. Γαγγάδη**, Β. Παναγούλιας, Η. Γιάλαφος, Κ.

Λιβάνειος, Η. Καΐνης. 41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2015

**25.** Το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο στην Ελλάδα : Πρώιμα αποτελέσματα της Εθνικής Μελέτης Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου «Ε.ΜΕ.ΝΟ»

**Γαγγάδη Μαρία**, Μαργετάκη Αικατερίνη, Καρακώστα Αργυρώ, Αναστασίου Σοφία, Βούλγαρη Β. Παρασκευή, Αλαμάνος Ιωάννης, Τουλούμη Γιώτα, Καρακατσάνη. 24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2015

**26.** Προ-εγχειρητική εκτίμηση αναπνευστικού κινδύνου και περιεγχειρητική χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Μακρής Ν., Μάντι Α., Πολλάλης Δ., Παναγούλιας Β., Πασχαλίδου Β, Νικολακοπούλου Μ, Λάμπρου Π., Γκάγκα Α., Τακτικού Ε, **Γαγγάδη Μ.** 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2016.

**27.** Επιπολασμός αδιάγνωστης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας κατά την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών σε γενικό Νοσοκομείο

Πολλάλης Δημήτρης, **Γαγγάδη Μαρία**, Μακρής Νίκος, Μάντι Αλία, Παναγούλιας Βασίλειος, Νικολακοπούλου Μαρία, Πασχαλίδου Βασιλική, Λάμπρου Παναγιώτα, Τακτικού Ελένη. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2016.



- 28.** Συσχέτιση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και συμπτωμάτων ενδεικτικών διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο : Πρώιμα αποτελέσματα από την Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας (Ε. ΜΕ. ΝΟ). **Μαρία Γαγγάδη**, Νατάσα Καλπουρτζή, Αργυρώ Καρακώστα, Αλέξης Μπένος, Απόστολος Βανταράκης, Παρασκευή Βούλγαρη, Χρήστος Χατζηχριστοδούλου, Γρηγόρης Τριφιάνης, Μαρία Ζήκου, Γρηγόρης Χλουβεράκης, Γιώτα Τουλούμη, Άννα Καρακατσάνη. 25ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2016.
- 29.** Η χρήση του διαθωρακικού καθετήρα τύπου Pleuracath στην αντιμετώπιση πνευμονικής συλλογής. Αναδρομική μελέτη, 2<sup>η</sup> κλινική Ν.Ν.Θ.Α. Τζημόπουλος Κων/νος, Ανδριανόπουλος Αθανάσιος, Παναγούλιας Βασίλειος, Αθανασοπούλου Αθανασία, Μπουργάνη Ειρήνη, **Γαγγάδη Μαρία**, Λαμπράκης Χαρίλαος, Ράπτη Αγγελική. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2016.
- 30.** Πρωτοπαθής αυτόματος αμφοτερόπλευρος πνευμοθώρακας : Παρουσίαση ενός σπάνιου περιστατικού. Παναγούλιας Β., **Γαγγάδη Μ.**, Φωτεινακόπουλος Α., Ανδριανόπουλος Α., Ράπτη Α. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2016.
- 31.** Νευροινωμάτωση ως αίτιο κυστικών αλλοιώσεων πνεύμονα. **Γαγγάδη Μ.**, Παναγούλιας Β., Μάντι Α., Καλλιάνος Α, Τακτικού Ε. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος και παθήσεις από το περιβάλλον. Θεσσαλονίκη 2016
- 32.** Υποτροπιάζον χυλοθώρακας ιδιοπαθούς αιτιολογίας. **Γαγγάδη Μαρία**, Κωστή Χρυσαιγή, Πετσίνης Γιώργος, Γκιόκα Μαρία, Μπουρατζής Ευάγγελος, Τσιαφάκη Ξανθή. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2018
- 33.** Μεταστατικός καρκίνος μαστού από αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα. Πετσίνης Γεώργιος, Μπουρατζής Ευάγγελος, **Γαγγάδη Μαρία**, Γκιόκα Μαρία, Ζακκάκη Σεμίραμις, Κωστή Χρυσαιγή, Χόρτη Μαρία, Τσιαφάκη Ξανθή. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2018.
- 34.** Κλινικά χαρακτηριστικά από δειγματοληψία ατόμων με πιθανή Covid-19 λοίμωξη στην Περιφέρεια της Αττικής: Αποτελέσματα από το σχέδιο «ΕΡΜΗΣ» Ευσταθίου Π., Στεφανάκος Γ., Krumbholz Β., Μανωλίδου Ζ., **Γαγγάδη Μ.** Λοιμώξεις στο σταυροδρόμι του 2020.
- 35.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων με Covid-19 λοίμωξη στην Περιφέρεια Αττικής. Ευσταθίου Π., Στεφανάκος Γ., Krumbholz Β., Μανωλίδου Ζ., **Γαγγάδη Μ.** 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2020.
- 36.** Δειγματοληπτικοί έλεγχοι για ανεύρεση SARS-COV-2 με κινητές ομάδες στην Περιφέρεια Αττικής: Υλοποίηση σχεδίου «ΕΡΜΗΣ». Ευσταθίου Π., Στεφανάκος Γ.,

Krumbholz B., Μανωλίδου Ζ, **Γαγγάδη Μ.** 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2020

**37.** Διακοπή της κάτω κοίλης με συνέχεια στην άζυγο φλέβα: τυχαία ανεύρεση δύο περιστατικών σε άτομα με Covid-19 πνευμονία. **Γαγγάδη Μ.**, Μοσχοτζοπούλου Ε. Καϊνης Η. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2021.

**38.** Όψιμη εμφάνιση θρομβοπενίας σε ασθενή με Covid-19 πνευμονία. **Γαγγάδη Μ.**, Ανδρονίκου Θ., Καϊνης Η. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2021.

**39.** Υποξία διηθητική ασπεργίλλωση σε κοιλοτικές αλλοιώσεις πνεύμονα απότοκες Covid-19 λοίμωξης. Θεοδώρα Αντρονίκου, **Μαρία Γαγγάδη**, Νικολέττα Γαλανοπούλου, Ελένη Μοσχοτζοπούλου, Ηλίας Καϊνης. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2022.

**40.** Η διετής εμπειρία της 10<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής Κλινικής του ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» στην αντιμετώπιση και διαχείριση ασθενών με Covid-19, από την έναρξη της πανδημίας. Νικολέττα Γαλανοπούλου, Θεοδώρα Αντρονίκου, Χρήστος Μπάγκος, Μαρία Γκιόκα, Ελένη Μοσχοτζοπούλου, **Μαρία Γαγγάδη**, Μερóπη Μανταίου, Ηλίας Καϊνης. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2022.

**41.** Συνύπαρξη οργανούμενης πνευμονίας και πνευμονικής νοκαρδίωσης: Παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού. Ελένη Μοσχοτζοπούλου, Θεοδώρα Ανδρονίκου, Νικολέττα Γαλανοπούλου, **Μαρία Γαγγάδη**, Ηλίας Καϊνης. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2022.

**42.** Επιδείνωση διάμεσης πνευμονικής ίνωσης μετά από Covid-19 λοίμωξη : Παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού. Ελένη Μοσχοτζοπούλου, **Μαρία Γαγγάδη**, Θεοδώρα Ανδρονίκου, Ηλίας Καϊνης. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Αθήνα 2022.

**43.** Υαλοειδοποιημένο κοκκίωμα πνεύμονα: Τυχαίο εύρημα μετά από Covid 19 λοίμωξη. Ε.Μοσχοτζοπούλου, **Μ.Γαγγάδη**, Χ.Παπίλας, Θ. Ανδρονίκου, Η. Καϊνης. 49<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 2023

#### **14. Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών**

- Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας από το 2003
- European Respiratory Society από το 2003.
- Ελληνικής Επιστημονικής Ερευνητικής Ομάδας Ν.Ν.Θ.Α. “Η Σωτηρία”

#### **15. Εθελοντικές δράσεις**

- A) Συμμετοχή στο πρόγραμμα της ενημερωτικής τηλεφωνικής γραμμής 1110 για πληροφορίες στο κοινό για την λοίμωξη από το νέο Κορονοϊό. 2020-2021. **Οργανωτική δομή:** Περιφέρεια Αττικής και Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
- B) Ενεργή συμμετοχή στην καμπάνια ενημέρωσης για το Βρογχικό Άσθμα «You think your normal”

**16. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΚΑΙ ERS SCHOOL**  
**ΣΥΝΟΛΟ CME/CPD: 1067+300 CME/ECTS ΑΠΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ**

Οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις είναι μεταξύ των πιο συχνών αιτιών θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως.<sup>1</sup> Ειδικότερα, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το βρογχικό άσθμα, κύριοι εκπρόσωποι των αποφρακτικών νοσημάτων του πνεύμονα, είναι δύο μη μολυσματικές ασθένειες οι οποίες συγκαταλέγονται μέσα στις 20 πιο συχνές νόσους που προκαλούν χρόνια ανικανότητα,<sup>2</sup> συμβάλλοντας σημαντικά στην αύξηση των ιατροφαρμακευτικών δαπανών. Επιπλέον πρέπει να επισημανθεί η δυσκολία στον προσδιορισμό των δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας τους λόγω της ανομοιογένειας στον ορισμό που έχει χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες παγκοσμίως.<sup>2</sup>

### **Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια**

#### **1. Ορισμός**

Σύμφωνα με τον πλέον πρόσφατο ορισμό, που έχει διατυπωθεί στα πλαίσια της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (Global Initiative on Obstructive Lung Disease-GOLD)<sup>3</sup> πρόκειται για μία συχνή, δυνάμενη να αποτραπεί, και θεραπεύσιμη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό στη ροή του αέρα. Τα παραπάνω είναι αποτέλεσμα δομικών αλλοιώσεων των αεραγωγών και/ή των κυψελίδων και οφείλονται συνήθως στην έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή σε συνδυασμό με παράγοντες του ξενιστή όπως π.χ. η παθολογική ανάπτυξη κατά τη παιδική ηλικία (λόγω επίκτητων ή γενετικών παραγόντων).<sup>3</sup>

#### **2. Επιδημιολογία**

Η ΧΑΠ ανήκει στις μη μολυσματικές ασθένειες και αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σύμφωνα με τη μελέτη Παγκόσμιας Νοσοεπιβάρυνσης (Global Burden of Disease Study) προβλέπεται να είναι η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως μέχρι το 2030.<sup>2</sup> Σύμφωνα με μία άλλη μελλοντική πρόβλεψη που προέρχεται

από τον Παγκόσμιο οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), υπολογίζεται ότι μέχρι το 2060, 5,4 εκατομμύρια άνθρωποι θα πεθαίνουν κάθε χρόνο από τη ΧΑΠ και τις συννοσηρότητες της νόσου.<sup>4</sup> Σε μία μετα-ανάλυση μελετών εκτιμήθηκε ότι το 2019 νοσούσαν περίπου 400 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως.<sup>5</sup> Παρά τη σύσταση του ΠΟΥ (2012) να μειωθούν οι πρόωροι θάνατοι από μη μεταδιδόμενες ασθένειες κατά 25%,<sup>6</sup> οι ειδικοί αναφέρουν ότι η ΧΑΠ συνεχώς αυξάνεται<sup>7</sup> και παραμένει μία παραμελημένη «επιδημία».<sup>8</sup>

Τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου διαφέρουν μεταξύ των χωρών αλλά ακόμη και μεταξύ των μελετών που αφορούν την ίδια χώρα. Το γεγονός αυτό εν μέρει οφείλεται στην ανομοιογένεια του ορισμού της νόσου που έχει χρησιμοποιηθεί σε κάθε μελέτη. Η μέγιστη συχνότητα που έχει καταγραφεί αφορά ηλικίες άνω των 60 ετών<sup>9</sup> αλλά πλέον η νόσος περιγράφεται και σε ηλικίες πολύ νεότερες λόγω της πρώιμης έναρξης της καπνιστικής συνήθειας.<sup>10</sup>

Η ΧΑΠ στις περισσότερες χώρες είναι πιο συχνή στους άνδρες,<sup>2</sup> όμως, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού της στις γυναίκες. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η σημαντική αύξηση του ποσοστού καπνίσματος μεταξύ των γυναικών ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες,<sup>11</sup> η έκθεση στη βιομάζα στις αναπτυσσόμενες χώρες,<sup>11</sup> η καθυστερημένη διάγνωση,<sup>12</sup> αλλά και η υποδιάγνωση της νόσου σε σχέση με τους άνδρες.<sup>12</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο ευάλωτες όπως φαίνεται από τα παρόμοια ποσοστά εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακος παρά τα λιγότερα πακέτα/ έτη καπνιστικής συνήθειας<sup>13</sup> και από τις πιο συχνές παροξύνσεις που παρουσιάζουν σε σχέση με τους άνδρες.<sup>13</sup>

Η νόσος είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το κάπνισμα και η συχνότητα εμφάνισης της συνδέεται άμεσα με τον επιπολασμό του καπνίσματος.<sup>14</sup> Επιπλέον, η ατμοσφαιρική<sup>15</sup> και ενδο-οικιακή ρύπανση<sup>16</sup> καθώς και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνες και καυσαέρια<sup>17</sup> είναι καλά αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για τη ΧΑΠ και ευθύνονται για την πρόκληση της νόσου στους μη καπνιστές. Επίσης, ο επιπολασμός είναι αυξημένος σε άτομα που ανήκουν στα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα λόγω της συχνότερης και εντονότερης έκθεσης τους στους προ-αναφερθέντες παραγόντες κινδύνου.<sup>18</sup>

Τα προσεχή χρόνια αναμένεται περαιτέρω αύξηση του επιπολασμού της ΧΑΠ όχι μόνο λόγω της αδυναμίας να ελεγχθούν αποτελεσματικά οι παράγοντες κινδύνου ιδίως σε χαμηλο-εισοδηματικές χώρες<sup>18</sup> αλλά και επειδή η γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού αυξάνει τα χρόνια έκθεσης στους εν λόγω εκλυτικούς παράγοντες της νόσου.

Όπως προαναφέρθηκε, η συχνότητα της ΧΑΠ ποικίλλει από κράτος σε κράτος. Σε μία μετα-ανάλυση μελετών βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ στα κράτη μέλη του ΠΟΥ κυμάνθηκε από 9,7% στην Νοτιο-ανατολική Ασία μέχρι 15,2% στην Αμερική.<sup>14</sup> Ενώ ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε υψηλο-εισοδηματικές χώρες κυρίως λόγω της καπνιστικής συνήθειας, το 90% των θανάτων παρατηρείται σε περιοχές χαμηλού και μέσου εισοδήματος.<sup>19</sup>

Η υποδιάγνωση της ΧΑΠ είναι συχνή ιδιαίτερα στις χώρες χαμηλών εισοδημάτων. Το γεγονός αυτό αποδίδεται σε ποικίλους παράγοντες όπως είναι η χαμηλή ευαισθητοποίηση, η έλλειψη από τις δομές υγείας επαρκών διαγνωστικών μέσων όπως είναι η σπιρομέτρηση καθώς και η μεγαλύτερη έκθεση σε επιβαρυντικούς παράγοντες (π.χ καύση βιομάζας).<sup>20</sup>

Μία από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες καταγραφής της νόσου είναι η BOLD (Burden of Lung Disease Study) κατά την οποία, στις διάφορες χώρες όπου διεξήχθη, χρησιμοποιήθηκε ένα ενιαίο πρωτόκολλο καταγραφής με σπιρομέτρηση προ και μετά από βρογχοδιαστολή. Ο μέσος επιπολασμός προσδιορίστηκε στο 11,7%, με 10,1% των ατόμων να ανήκουν σε μέτριο ή ποιο σοβαρό στάδιο και ένα σημαντικό ποσοστό 3-11% να αφορά μη καπνιστές.<sup>21</sup>

Γενικά, σημαντικές διαφορές στον υπολογισμό της συχνότητας της ΧΑΠ παρατηρούνται ανάλογα με το cut off του λόγου FEV1/FVC που χρησιμοποιείτε για τον ορισμό της απόφραξης στις διάφορες μελέτες. Αναλυτικότερα, σε μία μετα-ανάλυση δεδομένων από 65 χώρες, ο μέσος επιπολασμός σε άτομα ηλικίας 30-79 ετών υπολογίστηκε σε 10,3% όταν χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση ο σταθερός λόγος FEV1/FVC<0,7 ενώ με το κριτήριο του LLN ήταν 7,6%.<sup>21</sup> Μέχρι και σήμερα δεν έχει υπολογιστεί με ακρίβεια ο επιπολασμός της νόσου, παρά την προσπάθεια να ενοποιηθούν και να συγκριθούν τα δεδομένα μεγάλων πολυκεντρικών επιδημιολογικών μελετών, όπως είναι η BOLD, η PLATINO, η EPISCAN και η PREPOCOL.<sup>22</sup>



Στην Ελλάδα σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, που όμως δεν αντιπροσώπευαν το γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ΧΑΠ κυμάνθηκε από 9 έως 17%.<sup>23,24</sup> Στη μοναδική ελληνική μελέτη, που αφορούσε τον γενικό πληθυσμό το 2004, εκτιμήθηκε ότι ο επιπολασμός ήταν 8,4%, αν και το δείγμα ήταν επιλεκτικό γιατί συμπεριέλαβε μόνο καπνιστές.<sup>25</sup> Άλλες δύο προσπάθειες καταγραφής ήταν μία το 2015 που βασίστηκε στην αυτό-αναφορά διάγνωσης που είχε γίνει από κάποιον ιατρό στο παρελθόν<sup>26</sup> και η άλλη κατά τα έτη 2006-2007 που αφορούσε τον πληθυσμό της στερεάς Ελλάδας.<sup>27</sup>

### **3. Οικονομικό κόστος**

Σημαντική είναι η αύξηση της συνολικής οικονομικής δαπάνης μιας χώρας που αποδίδεται στη ΧΑΠ και ιδιαίτερα εάν υπάρχουν συννοσηρότητες σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από την νόσο.<sup>28</sup> Στην Ευρωπαϊκή Ένωση εκτιμάται ότι η ΧΑΠ απορροφά το 56% του συνολικού προϋπολογισμού για τις αναπνευστικές παθήσεις.<sup>29</sup>

Μία αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ ανέδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ πριν ακόμη διαγνωστούν χρησιμοποιούσαν περίπου διπλάσιους υγειονομικούς πόρους σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Με την πρόοδο της ασθένειας, τις παροξύνσεις και την κλιμάκωση των συμπτωμάτων, το κόστος για την φροντίδα των ασθενών και την ιατρο-φαρμακευτική περίθαλψη αυξάνεται ακόμη περισσότερο.<sup>30</sup>

Γενικά οι παροξύνσεις της νόσου είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής δαπάνης των συστημάτων υγείας για τη ΧΑΠ.<sup>3</sup> Επιπλέον, υπάρχει μία ευθεία αναλογικότητα μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και του κόστους θεραπείας.<sup>3</sup>

### **4. Παράγοντες Κινδύνου**

#### **α) Κάπνισμα**

Σε παγκόσμια κλίμακα το κάπνισμα είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της ΧΑΠ.<sup>8</sup> Έχει πρωταγωνιστικό ρόλο σε μία αλυσίδα γεγονότων που ως τελικό αποτέλεσμα έχουν την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος.

Ειδικότερα, η χρόνια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου οδηγεί:

α) σε διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα των τελικών βρογχιολίων και των κυψελίδων,<sup>31</sup>

β) σε απελευθέρωση πρωτεασών και ανισορροπία του συστήματος πρωτεασών-αντιπρωτεασών που καταστρέφουν την εξωκυττάρια ουσία,<sup>32</sup>

γ) σε απόπτωση των ενδοθηλιακών και άλλων δομικών κύτταρων του πνεύμονα λόγω του οξειδωτικού στρες<sup>33</sup> και τέλος

δ) σε αναποτελεσματική επιδιόρθωση της ελαστικής και της εξωκυττάριας δομικής ουσίας που έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή όλων των δομών του πνεύμονα.<sup>34</sup>

Οι καπνιστές έχουν σημαντικό επιπολασμό αναπνευστικών συμπτωμάτων, σοβαρά διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία με ταχεία επιδείνωση της FEV1 και υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τους μη καπνιστές.<sup>35</sup> Εκτός από το τσιγάρο και άλλα καπνικά προϊόντα όπως η πίπα, το πούρο, ο ναργιλές, η μαριχουάνα αλλά και το ηλεκτρονικό τσιγάρο έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ.<sup>36</sup>

Ο πιο διαδεδομένος τρόπος καταγραφής της ποσότητας καπνίσματος είναι τα πακέτα/έτη (π/ε) που κάπνιζε ή συνεχίζει να καπνίζει ένα άτομο. Όσα περισσότερα π/ε καπνίζει κάποιος τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχει να παρουσιάζει απόφραξη των αεραγωγών όπως καταγράφεται από την εξέταση της σπιρομέτρησης.<sup>37</sup> Το κάπνισμα θεωρείται ο καλύτερος προβλεπτικός παράγοντας για την ανεύρεση ασθενών με απόφραξη ειδικά αν ξεπερνάει τα 40π/ε.<sup>38</sup> Επιπλέον, όταν συνδυάζεται με τυπικά αναπνευστικά συμπτώματα η παρουσία απόφραξης είναι σχεδόν σίγουρη.<sup>39</sup>

Δεδομένης της σημαντικότητας του καπνίσματος ως παράγοντα κινδύνου για την ασθένεια, η εθνική και διεθνής καταγραφή της τάσης και πρόβλεψης του επιπολασμού του καπνίσματος παραμένει υψίστης σημασίας παγκοσμίως για την επιτήρηση της υγείας.<sup>40,41</sup> Ο ΠΟΥ εκτιμάει ότι στις περισσότερες υψηλο-εισοδηματικές χώρες το 73% των θανάτων οφείλονται στο κάπνισμα του τσιγάρου.<sup>19</sup> Ο επιπολασμός του καπνίσματος έχει μειωθεί σε άνδρες και γυναίκες από το 1990 παγκοσμίως, αν και σε πολλές χώρες η επιδημία του καπνίσματος παραμένει εκτός έλεγχου.<sup>42</sup> Το φορτίο της ΧΑΠ παραμένει μεγάλο σε χώρες υψηλού εισοδήματος, λόγω της αναποτελεσματικότητας ελέγχου του καπνίσματος σε αυτές τις περιοχές.<sup>43</sup> Σε πληθυσμιακές μελέτες που έγιναν μεταξύ των ετών 2000-2010, σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, 4-10% των ατόμων διαγνώστηκαν με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών που είναι το κύριο χαρακτηριστικό της

ΧΑΠ, με το κάπνισμα να είναι ο πιο σοβαρός παράγοντας κινδύνου.<sup>44</sup> Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του καπνίσματος παραμένει υψηλός όπως φάνηκε και από τα αποτελέσματα της δημοσίευσης<sup>45</sup> που έγινε στο πλαίσιο εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

## **β) Ενδο-οικιακή ρύπανση**

### ***Παθητικό κάπνισμα***

Το παθητικό κάπνισμα είναι η εισπνοή του καπνού έμμεσα από κάποιον που καπνίζει δίπλα μας ή άμεσα από την καύση των τσιγάρων ή άλλων καπνικών προϊόντων. Ονομάζεται επίσης ακούσιο ή δευτερογενές ή έκθεση στον καπνό του περιβάλλοντος που οφείλεται στο κάπνισμα. Συμβαίνει όπου υπάρχει ενεργητικό κάπνισμα όπως είναι το εργασιακό περιβάλλον, το σπίτι και οι δημόσιοι χώροι. Κατά το παθητικό κάπνισμα 85% του εισπνεόμενου καπνού προέρχεται από το παράπλευρο (ή πλάγιο) και 15% από το κύριο ρεύμα. Το κύριο ρεύμα προκαλείται από την εισπνοή του καπνού μέσα από το τσιγάρο και αποτελεί την κύρια πηγή έκθεσης για τον καπνιστή ενώ το παράπλευρο ρεύμα παράγεται από την καύση του τσιγάρου στο μεσοδιάστημα από τις εισπνοές του καπνού και αποτελεί την κύρια αιτία του παθητικού καπνίσματος. Ο παράπλευρος καπνός περιέχει παρόμοια χημικά συστατικά με τον κύριο καπνό αλλά με διαφορετικές σχετικές και απόλυτες ποσότητες του κάθε επιμέρους συστατικού. Η ποσότητα που τελικά θα εισπνεύσει ο μη καπνιστής είναι μία πρόσμειξη του κύριου και παράπλευρου ρεύματος καπνού που θα διαλυθεί στον αέρα του δωματίου.<sup>46</sup>

Οι συγκεντρώσεις πολλών επιβλαβών ουσιών είναι υψηλότερες στο πλάγιο ρεύμα αλλά οι τελικές συγκεντρώσεις των επικίνδυνων συστατικών που εισπνέονται από τους μη καπνιστές καθορίζονται από παράγοντες όπως είναι ο αριθμός των καπνιστών, ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται και ο όγκος του χώρου. Ο περιβαλλοντικός καπνός του τσιγάρου αποτελεί σημαντικό και αναγνωρισμένο ρύπο του αέρα των εσωτερικών χώρων. Δεν έχει καθοριστεί κάποιο επίπεδο ασφάλειας<sup>46</sup> γιατί ως γνωστό καρκινογόνο για τον άνθρωπο το επίπεδο του πρέπει να είναι μηδενικό.

Επισημαίνεται ότι η συσχέτιση του με τη ΧΑΠ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε διάφορα άρθρα ανασκόπησης ενώ φαίνεται να υπάρχει σύνδεση, μία σαφής

αιτιοπαθολογική συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί.<sup>47-49</sup> Παρόλο αυτά, η Μελέτη Παγκόσμιας Νοσοεπιβάρυνσης (Global Burden of Disease Study) το 2017 κατατάσσει το δευτερογενές κάπνισμα ως ένα παράγοντα κινδύνου για τη ΧΑΠ<sup>50</sup>, χωρίς όμως να μπορεί να καθοριστεί ένα όριο πάνω από το οποίο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος.<sup>49</sup>

### **Καύση βιομάζας σε εσωτερικούς χώρους**

Κατά τη διάρκεια των ετών ο άνθρωπος έχει χρησιμοποιήσει διάφορες βιολογικές πηγές για να δημιουργήσει φωτιά για να μαγειρέψει και να ζεσταθεί. Οι πηγές αυτές περιλαμβάνουν μεταξύ των άλλων, το ξύλο, το κάρβουνο, τα αποξηραμένα κλαδιά και το γρασίδι, τα κατάλοιπα καλλιεργειών και την κοπριά των ζώων, τα οποία στο σύνολό τους ονομάζονται καύσιμα βιομάζας. Αν και τα τελευταία χρόνια η καύση βιομάζας έχει αντικατασταθεί με λιγότερο ρυπογόνες πηγές, στα αναπτυσσόμενα κράτη και στα επαρχιακά μέρη πάνω από το 50% τη χρησιμοποιούν ως κύρια πηγή παραγωγής ενέργειας.<sup>51</sup> Οι Salvi και συνεργάτες, επισημαίνουν τις διαστάσεις του προβλήματος παγκοσμίως, αφού σχεδόν τρία δισεκατομμύρια άνθρωποι εκτίθενται σε καπνό από καύση βιομάζας, συγκριτικά με το ένα δισεκατομμύριο που εκτίθεται στον καπνό του τσιγάρου.<sup>52</sup>

Τα τελευταία χρόνια, λόγω αύξησης του κόστους της ενέργειας στις αναπτυγμένες χώρες έχουν αρχίσει να ξαναχρησιμοποιούν τη καύση βιομάζας (ιδίως το ξύλο) για θέρμανση και μαγείρεμα<sup>53</sup> με αποτέλεσμα να θεωρείται πλέον η κυριότερη πηγή ενδο-οικιακής ατμοσφαιρικής ρύπανσης αλλά, και σημαντική πηγή ρύπων της εξωτερικής ατμόσφαιρας.<sup>54</sup>

Ο καπνός από την καύση ξύλου παράγει ένα πολύπλοκο μείγμα πτητικών ουσιών και σωματιδίων, που προέρχονται από πολυμερή του ξύλου και ρητίνες. Γενικότερα όμως κατά την καύση υλικών βιομάζας παράγονται περισσότεροι από 200 αναγνωρισμένοι τοξικοί ρύποι με το 90% εξ αυτών να είναι σε εισπνεόμενο μέγεθος.<sup>55</sup> Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το διοξείδιο του αζώτου (NO<sub>2</sub>), οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι πτητικές οργανικές ουσίες και οι ελεύθερες ρίζες έχουν ερεθιστική επίδραση στην αναπνευστική οδό ενώ τα αιωρούμενα ατμοσφαιρικά σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο κάτω από 10μ (PM<sub>10</sub>) είναι τα πλέον επιβαρυντικά. Οι συγκεντρώσεις των PM<sub>10</sub> μπορεί να φτάσουν στους εσωτερικούς χώρους που γίνεται καύση βιομάζας τα 30.000 μg/m<sup>3</sup>.<sup>51</sup> Οι τιμές αυτές είναι εξαιρετικά πάνω από το όριο των 45 μg/m<sup>3</sup> ημερησίως

που έχει θεσπίσει ο ΠΟΥ και δεν θα πρέπει να ξεπερνιέται για πάνω από 3-4 ημέρες τον χρόνο ενώ το προτεινόμενο ετήσιο όριο έκθεσης σε PM<sub>10</sub> υπολογίζεται σε 15 µg/m<sup>3</sup>.<sup>56</sup> Παρομοίως για την έκθεση σε CO, που μπορεί να φτάσει τα 500ppm κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος<sup>57</sup> ενώ το προτεινόμενο 24ωρο όριο έκθεσης από τον ΠΟΥ υπολογίζεται σε 4µg/m<sup>3</sup> και δεν θα πρέπει να ξεπερνιέται για περισσότερες από 3-4 ημέρες τον χρόνο.<sup>56</sup>

Οι ενήλικες που χρονίως εκτίθενται σε καύση βιομάζας παρουσιάζουν πολλαπλές, σκουρόχρωμες, ανθρακωσικές εστίες στους μεγάλους αεραγωγούς λόγω της εναπόθεσης των σωματιδίων του άνθρακα, του σιδήρου, του καδμίου, του πυριτίου αλλά και πολλαπλών οργανικών και ανόργανων ουσιών. Πολλές από αυτές τις ουσίες έχουν ισχυρές οξειδωτικές ιδιότητες και δημιουργούν βλάβες σε αεραγωγούς και κυψελίδες.<sup>58</sup> Η έκθεση στην καύση βιομάζας και ιδίως του ξύλου είναι γνωστός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και όσο πιο πρώιμα και μακροχρόνια συμβαίνει, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για τη ΧΑΠ.<sup>16</sup> Μάλιστα, οι Hu και συνεργάτες<sup>8</sup> συμπέραναν ότι είναι εξίσου επιβαρυντικοί παράγοντες με το κάπνισμα,<sup>59</sup> την επαγγελματική έκθεση σε σκόνες και καυσαέρια<sup>60</sup> και την έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης.<sup>61</sup> Αν λάβουμε υπόψιν ότι πάνω από 3 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες περιοχές, χρησιμοποιούν καύση βιομάζας για τις ενεργειακές ανάγκες, καταλαβαίνουμε ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΧΑΠ αφορά πολύ μεγάλο τμήμα του πληθυσμού.<sup>59</sup>

### **γ) Ατμοσφαιρική ρύπανση**

Ατμοσφαιρική ρύπανση καλείται, η παρουσία στην ατμόσφαιρα κάθε είδους ουσιών, σε συγκέντρωση ή διάρκεια που μπορούν να προκαλέσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, στους ζωντανούς οργανισμούς και στα οικοσυστήματα και γενικά να καταστήσουν το περιβάλλον ακατάλληλο για τις επιθυμητές χρήσεις του.<sup>62</sup> Οι εκπομπές των οχημάτων, των βιομηχανιών, των εργοστασίων παραγωγής ηλεκτρικού ρεύματος, της καύσης στερεών καυσίμων, και άλλες πηγές ρυπαίνουν τον αέρα κυρίως των αστικών κέντρων. Το μίγμα των ατμοσφαιρικών ρύπων ποικίλλει μεταξύ των τοποθεσιών ως προς τα φυσικά και χημικά του χαρακτηριστικά λόγω των διαφορών στις πηγές της ρύπανσης, το κλίμα και τη μετεωρολογία της περιοχής.

Τα συστατικά της ατμοσφαιρικής ρύπανσης που έχουν συσχετιστεί με τη ΧΑΠ είναι τα αιωρούμενα σωματίδια PM<sub>2.5</sub>, και PM<sub>10</sub>, ο μαύρος καπνός, το CO, τα NO<sub>x</sub>, το O<sub>3</sub> και το SO<sub>2</sub>. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες συνδέουν την ατμοσφαιρική ρύπανση με αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΧΑΠ.<sup>15,63</sup>

Οι βιοπαθολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται περιλαμβάνουν την βλάβη του επιθηλίου των αεραγωγών από το οξειδωτικό στρες, τη μείωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και της αντίστασης του ανοσοποιητικού συστήματος σε ιούς και βακτήρια<sup>64</sup> καθώς επίσης και τη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης, που προκαλούν οι εισπνεόμενοι αέριοι ρύποι.<sup>65</sup>

Τέλος, πολλαπλές είναι οι αναφορές για την αύξηση των παροξύνσεων αλλά και των εισαγωγών στα Νοσοκομεία τις ημέρες με αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση. Ειδικότερα, μελέτες σε διάφορες χώρες του κόσμου<sup>63,67</sup>, αλλά και στην Ελλάδα<sup>68,69</sup> έδειξαν ότι κατά τις ημέρες αυξημένης συγκέντρωσης στην ατμόσφαιρα τόσο μεμονωμένων ρύπων όσο και του συνδυασμού τους, τα συμπτώματα της ΧΑΠ και οι εισαγωγές στα Νοσοκομεία των ατόμων με ΧΑΠ αυξάνονται με δόσο-εξαρτώμενη σχέση.

#### **δ) Επαγγελματική έκθεση**

Η επαγγελματική έκθεση ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ αλλά και γενικώς των σχετιζόμενων με τη νόσο αναπνευστικών συμπτωμάτων αναφέρεται εδώ και αρκετούς αιώνες. Ήδη από τον 17ο αιώνα ο Ramazzini<sup>70</sup> και κατόπιν ο Greenhow<sup>71</sup> υποψιάζονται την πιθανή συσχέτιση αν και ο ακριβής ρόλος που μπορεί να παίζει ο κάθε ένας επιβαρυντικός παράγοντας που απαντάται στο εργασιακό περιβάλλον είναι ακόμη υπό διερεύνηση.

Η έκθεση κατά την εργασία σε σκόνης, ατμούς, αέρια και καπνούς προδιαθέτουν για διάφορα αναπνευστικά νοσήματα.<sup>17</sup> Εκτιμάται ότι στον γενικό πληθυσμό το κλάσμα της ΧΑΠ που αποδίδεται στην έκθεση σε βλαπτικές ουσίες που απαντώνται στο εργασιακό περιβάλλον (PAF: Population attributable Factor) είναι περίπου 15%<sup>17,72</sup>. Ειδικότερα υπολογίζεται ότι το 30% των μη καπνιστών αναπτύσσουν τη νόσο λόγω έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες κατά την εργασία τους.<sup>17</sup> Επιπλέον, ο συνδυασμός καπνίσματος με την επαγγελματική έκθεση αυξάνει τον κίνδυνο για την

ανάπτυξη της νόσου.<sup>60</sup>

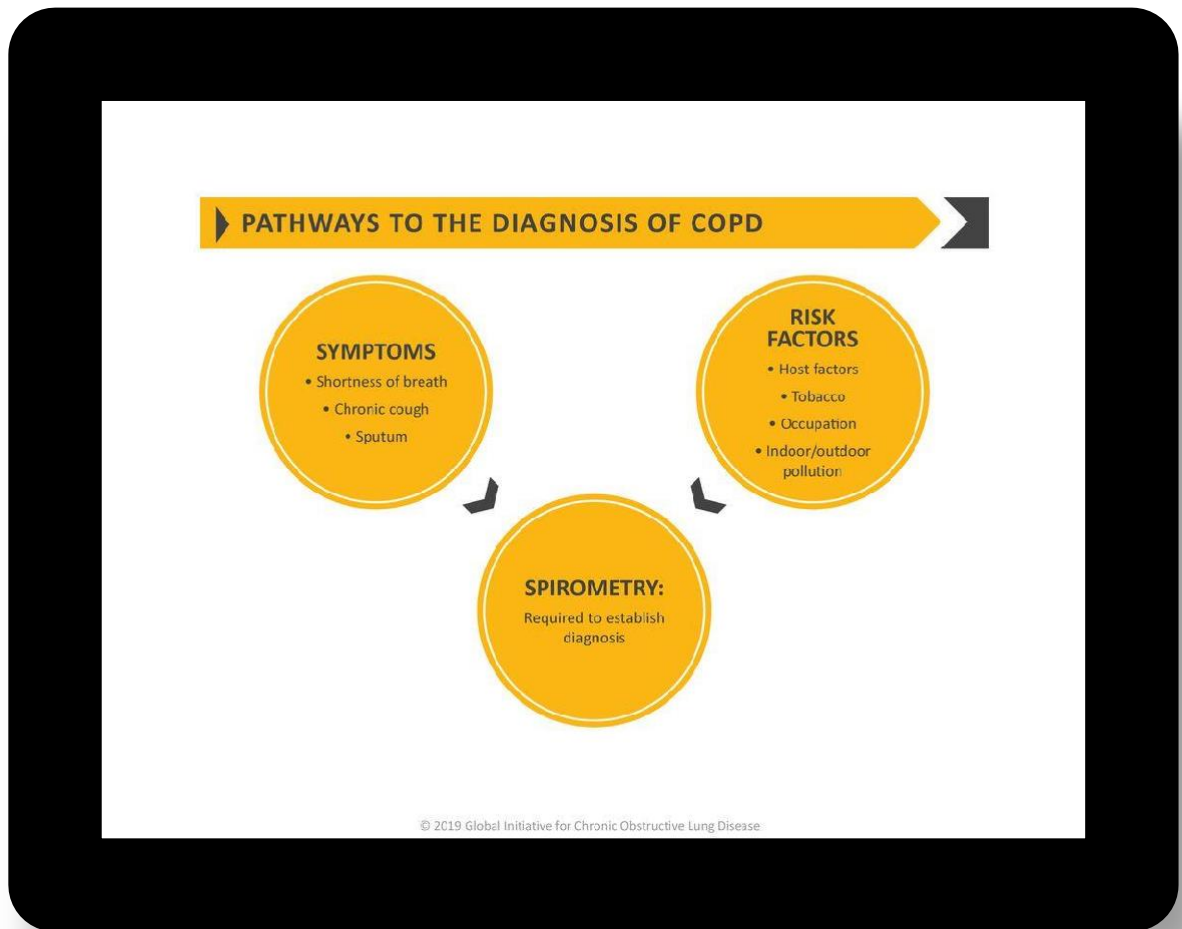
Σε μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών φάνηκε ότι ο σχετικός λόγος (OR) εμφάνισης της ΧΑΠ μετά από έκθεση σε επιβλαβείς ουσίες κατά την εργασία είναι 1,43.<sup>73</sup> Έχουν μελετηθεί διάφορες επιβλαβείς εισπνεόμενες ουσίες που εκτίθενται επαγγελματίες κατά την εργασία τους. Μία προοπτική μελέτη των Lytras και συνεργατών ανέδειξε ότι οι βιολογικοί παράγοντες που εισπνέουν οι αγρότες, οι εργαζόμενοι στην παρασκευή υφασμάτων και την κατεργασία ξύλου ήταν ιδιαίτερα επιβαρυντικοί για την επιδείνωση της αποφρακτικής νόσου και την παρουσίαση αναπνευστικών συμπτωμάτων.<sup>74</sup> Επίσης η έκθεση σε εντομοκτόνα θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τα αποφρακτικά νοσήματα.<sup>75,76</sup>

Οι ανθρακωρύχοι είναι από τις πρώτες διεθνώς αναγνωρισμένες επαγγελματικές ομάδες που είναι σε κίνδυνο για την ανάπτυξη ΧΑΠ ανεξάρτητα από την καπνιστική τους συνήθεια.<sup>77</sup> Εκτός από τους ανθρακωρύχους και άλλοι εργαζόμενοι σε ορυχεία, που εκτίθενται στη σκόνη του κρυσταλλικού οξειδίου του πυριτίου, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών που επιτείνεται από την καπνιστική συνήθεια.<sup>78</sup> Για άλλα επαγγέλματα όπως οι χειριστές σιτηρών και οι ηλεκτροσυγκολλητές αν και έχει τεθεί η υποψία δεν υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα.<sup>79,80</sup> Η έκθεση σε αναθυμιάσεις καδμίου π.χ. κατά την απόρριψη μπαταριών έχει μία δοσο-εξαρτώμενη σχέση με την εμφάνιση πνευμονικού εμφυσήματος.<sup>81</sup> Τέλος, η ευρεία χρήση του πετρελαίου ως καύσιμο για τις μεταφορές αλλά και τη θέρμανση έχει ως αποτέλεσμα τις αυξανόμενες εκπομπές καυσαερίων, και επομένως την έκθεση σε σωματίδια diesel, με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ.<sup>82</sup>

## 5. Διάγνωση

Σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD<sup>3</sup> η διάγνωση της ΧΑΠ τίθεται με βάσει τα τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, χρόνιας βήχας, παραγωγή πτυέλων), και/ή με το ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου και τη σπιρομέτρηση η οποία είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της νόσου.

Σχηματικά το πλάνο διάγνωσης της ΧΑΠ με βάσει τις οδηγίες της GOLD παρουσιάζεται στην εικόνα 1<sup>3</sup>:



**Εικόνα 1: Διαγνωστικός αλγόριθμος για τη διάγνωση της ΧΑΠ (αναπαραγωγή κατόπιν άδειας από την βιβλιογραφική αναφορά<sup>3</sup>)**

#### **α) Συμπτώματα**

Πάνω από το 80% των ασθενών παρουσιάζουν συμπτώματα ιδίως στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Τα πιο βασικά και χαρακτηριστικά είναι η δύσπνοια κυρίως στην κόπωση, ο βήχας και η παραγωγή πτυέλων. Άλλα, λιγότερο συχνά αλλά εξίσου σημαντικά είναι ο συριγμός, η θωρακαλγία, η κόπωση, η απώλεια βάρους και η ανορεξία. Πολλές φορές υποεκτιμώνται και δεν αναφέρονται από τους ασθενείς<sup>82</sup> με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση. Τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι καθημερινά αλλά να παρουσιάζουν διακύμανση ημερήσια<sup>83</sup>, εβδομαδιαία ή και εποχιακή.<sup>84</sup> Άτομα με τα παραπάνω συμπτώματα, με παράγοντες κινδύνου, ακόμη και αν έχουν



φυσιολογική σπιρομέτρηση θα πρέπει να τίθενται υπό παρακολούθηση για πιθανή εμφάνιση της νόσου.

Ιδιαίτερα στα «σοβαρό» και «πολύ σοβαρό» στάδια της απόφραξης τα συμπτώματα παρουσιάζονται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της ημέρας και θεωρούνται προβλεπτικός παράγοντας των παροξύνσεων.<sup>84</sup> Δεν έχει διαπιστωθεί παρόμοια τάση όσον αφορά τα νυχτερινά συμπτώματα γιατί εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα σε όλα τα στάδια βαρύτητας,<sup>85</sup> διαταράσσοντας τον ύπνο του ασθενή, ενώ συχνά υποεκτιμούνται.<sup>86,87</sup> Γενικά, η ύπαρξη των συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αύξηση των παροξύνσεων, του καρδιαγγειακού κίνδυνου αλλά και της θνησιμότητας από τη νόσο.<sup>83,87,88</sup>

Ο χειμώνας είναι συνήθως η εποχή κατά τη διάρκεια της οποίας τα συμπτώματα αυξάνονται πιθανώς λόγω των καιρικών συνθηκών, του κρύου και της υγρασίας αλλά και λόγω της εποχιακής κατανομής του ιού της γρίπης.<sup>88,89</sup>

Όλα τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και τις καθημερινές δραστηριότητες τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης και μία συνολικά κακή ποιότητα ζωής.<sup>90-94</sup>

### **Δύσπνοια**

Η δύσπνοια είναι το πιο συχνό αλλά και χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ασθένειας, με μεγάλη μεταβλητότητα σε καθημερινή και εβδομαδιαία βάση. Υπερέχει στο γυναικείο φύλο. Γενικά, η μεταβλητότητα της δύσπνοιας επηρεάζει αρνητικά τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή κατά τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου προκαλώντας ανικανότητα και άγχος. Σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD, η βαθμονόμηση της δύσπνοιας προσπαθείας με κλίμακες όπως αυτή του Medical Research Council (MRC) είναι καθοριστική για τη θεραπεία ανεξάρτητα από το στάδιο της λειτουργικής απόφραξης, όπως αποτυπώνεται στη σπιρομέτρηση.<sup>3</sup>

## **Βήχας και παραγωγή πτυέλων**

Ο πρωινός παραγωγικός βήχας και τα πτύελα είναι από τα πλέον χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής<sup>95,96</sup> καθώς και τις καθημερινές δραστηριότητες των ατόμων με ΧΑΠ.<sup>97</sup> Ο χρόνιος βήχας εμφανίζεται ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου<sup>98</sup> αλλά συνήθως υποεκτιμάται από τους ασθενείς γιατί θεωρείται σύμπτωμα της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου ή σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αρχικά είναι περιοδικός αλλά με την πρόοδο της νόσου κυριαρχεί κατά τη διάρκεια της ημέρας.<sup>99,100</sup> Θεωρείται ενδεικτικό σύμπτωμα αρνητικής έκβασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.<sup>100</sup>

Συχνή είναι η παρουσία πτυέλων υψηλού ιξώδους. Τα πυώδη πτύελα αντιπροσωπεύουν φλεγμονή<sup>101</sup> αλλά όχι πάντα βακτηριακής αιτιολογίας.<sup>10</sup>

Ειδικότερα, ο παραγωγικός βήχας που διαρκεί για τρεις ή περισσότερους μήνες για δυο συνεχόμενα έτη και με την προϋπόθεση ότι δεν συνυπάρχουν άλλες καταστάσεις που μπορεί να τον προκαλούν, αποτελεί τον κλασσικό ορισμό της χρόνιας βρογχίτιδας.<sup>101</sup>

## **Συριγμός και θωρακαλγία**

Ο συριγμός πιο συχνά γίνεται αντιληπτός κατά την ακρόαση του θώρακα και είναι διάχυτος κατά την διάρκεια της εκπνοής ή/και της εισπνοής.<sup>3</sup> Η θωρακαλγία είναι συνήθως απροσδιόριστης εντόπισης, είναι μυοσκελετικού χαρακτήρα και προέρχεται από τη σύσπαση των μεσοπλεύριων μυών.<sup>3</sup>

## **β) Σπιρομέτρηση**

Η σπιρομέτρηση είναι μία μη επεμβατική, αναπαραγώγιμη και αντικειμενική μέτρηση της λειτουργικής απόφραξης των αεραγωγών. Κατά τη διενέργεια της γίνεται μέτρηση παραμέτρων της εισπνοής και της εκπνοής ενός ατόμου στη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρόνου. Οι δύο πιο βασικές καμπύλες που λαμβάνονται είναι του όγκου/χρόνου και της ροής/όγκου κατά τη διάρκεια μίας βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας που έχει ξεκινήσει από μία μέγιστη εισπνοή.

Οι παράμετροι που κυρίως ενδιαφέρουν για τη διάγνωση της ΧΑΠ είναι: α) η βίαιη ζωτική χωρητικότητα ή FVC (Forced Vital Capacity) δηλαδή ο μέγιστος

όγκος αέρα που εκπνέετε κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας ξεκινώντας από μία μέγιστη εισπνοή. Αντιπροσωπεύει τη ζωτική χωρητικότητα του πνεύμονα που εκπνέετε στη διάρκεια μίας βίαιης εκπνοής και εκφράζεται σε λίτρα, σε θερμοκρασία σώματος και ατμοσφαιρική πίεση αέρα κορεσμένη με υδρατμούς ή αλλιώς σε συνθήκες BTPS (Body temperature, pressure, water vapor saturated), β) ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 sec ή FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1sec) δηλαδή ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο μίας βίαιης εκπνοής από τη θέση μίας μέγιστης εισπνοής και εκφράζεται σε λίτρα με συνθήκες BTPS, και γ) ο απόλυτος λόγος FEV1/FVC (ή δείκτης Tiffenau) που αντιπροσωπεύει το ποσοστό που εκπνέετε το πρώτο δευτερόλεπτο, σε σχέση με το μέγιστο όγκο που μπορεί να αποβληθεί από τον πνεύμονα κατά τη διάρκεια μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας, που είναι η FVC. Τα αποφρακτικά σύνδρομα ορίζονται όταν ο λόγος αυτός είναι κάτω από 75. Για τη διάγνωση της ΧΑΠ, οι δύο πιο ευρέως αποδεκτές τιμές είναι ο λόγος κάτω από 70 ή/και κάτω από το LLN (Lower Limit Normal) για τα οποία θα γίνει εκτενής αναφορά παρακάτω. Η ερμηνεία όλων των δεικτών της αναπνευστικής λειτουργίας γίνεται μέσω σύγκρισης με τιμές αναφοράς ή προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές που προέρχονται από πληθυσμιακές μελέτες σε υγιή-ασυμπτωματικά άτομα με τα ίδια ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία και ύψος) και με την ίδια εθνικότητα.

Για να είναι αξιόπιστα τα αποτελέσματα της εξέτασης πρέπει να πληρούνται τα κριτήρια ποιότητας που έχουν θεσπιστεί από την ERS/ATS.<sup>102</sup> Μερικά από αυτά παρατίθενται στον πίνακα 1:

**Πίνακας 1: Κριτήρια ποιότητας και αξιοπιστίας για την διενέργεια σπιρομέτρησης με βάση τις οδηγίες ERS/ATS (2005) <sup>103</sup>**

<p><b>Προετοιμασία</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Τα σπιρόμετρα πρέπει να βαθμονομούνται σε τακτική βάση</li><li>2) Ο επαγγελματίας που θα διενεργήσει το τεστ πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένος ώστε να μπορεί να εκτιμήσει την ποιότητα της εξέτασης και να την επαναλάβει μέχρι ο εξεταζόμενος να διενεργήσει την εξέταση με τα απαραίτητα κριτήρια ποιότητας</li><li>3) Απαιτείται η μέγιστη προσπάθεια από τον ασθενή ώστε να αποφευχθεί η υποεκτίμηση των τιμών</li></ol>
<p><b>Βρογχοδιαστολή</b></p> <p>Η διενέργεια της εξέτασης πριν και μετά την χορήγηση κάποιου βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου προτείνεται ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της υπερδιάγνωσης της απόφραξης ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Τα φάρμακα που συστήνονται είναι: 400μgr βραχείας δράσης β2-διεγέρτη, 160μgr βραχείας δράσης αντιχολινεργικού, ή ο συνδυασμός τους. Η FEV1 πρέπει να ξαναμετρηθεί 10-15 λεπτά μετά την χορήγηση της βραχείας δράσης β2-διεγέρτη ή 30-45 λεπτά μετά την χορήγηση του αντιχολινεργικού ή του συνδυασμού τους.</p>
<p><b>Κριτήρια ποιότητας</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Απουσία artifacts στις καμπύλες</li><li>2) Η προσπάθεια δεν πρέπει να παρουσιάζει:<ul style="list-style-type: none"><li>• βήχα το πρώτο δευτερόλεπτο της εκπνοής</li></ul></li></ol>

- κλείσιμο της γλωττίδας που μπορεί να επηρεάσει την προσπάθεια
  - πρόωρο τερματισμό της προσπάθειας
  - προσπάθεια που να μην είναι μέγιστη καθ' όλη την διάρκεια της διαδικασίας
  - απώλειες αέρα
  - αποφραγμένο επιστόμιο
- 3) Πρέπει η αρχή της προσπάθειας να είναι καλή, με τον όγκο αέρα κατά την εκπνοή να είναι <5% της FVC ή 0.15L, ή ότι είναι το μεγαλύτερο
- 4) Να είναι ικανοποιητική η εκπνοή, δηλαδή να διαρκεί  $\geq 6$ sec ή να υπάρξει ένα plateau στην καμπύλη όγκου/χρόνου
- 5) Όταν έχουν ολοκληρωθεί 3 αποδεκτά σπироγραφήματα θα πρέπει :
- α) Οι δύο καλύτερες τιμές της FVC να μη διαφέρουν περισσότερο από 150ml μεταξύ τους
  - β) Οι δύο καλύτερες τιμές της FEV1 να μην διαφέρουν περισσότερο από 150ml μεταξύ τους.
- Αν κάποια ή και τα δύο κριτήρια δεν πληρούνται τότε πρέπει να συνεχιστούν οι προσπάθειες μέχρι το μέγιστο των 8 προσπαθειών.
- 6) Οι τιμές που θα εκτιμηθούν είναι της καλύτερης FVC και καλύτερης FEV1 των τριών αποδεκτών προσπαθειών

## 6. Ποικιλομορφία ορισμών

Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ. Απαραίτητο διαγνωστικό εργαλείο παραμένει η αποφρακτικού τύπου

σπιρομέτρηση. Οι δύο πλέον μελετημένοι σπιρομετρικοί ορισμοί είναι:

α) ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC να είναι κάτω από 70, στη μετά από βρογχοδιαστολή σπιρομέτρηση, και προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD<sup>3</sup>, και β) ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC στη μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση να είναι κάτω από το LLN και προτείνεται από την Ευρωπαϊκή και Αμερικάνικη Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society/American Thoracic Society ή ERS/ATS).<sup>103</sup>

Αυτοί οι δύο τρόποι ορισμού της ΧΑΠ δεν είναι τίποτε άλλο από ένα διαφορετικό διαφορετικό κατώφλι του λόγου FEV<sub>1</sub>/FVC. Η GOLD θεωρεί ότι πρέπει να χρησιμοποιείται ένα σταθερό κλάσμα για όλα τα άτομα ανεξαρτήτου ηλικίας κάτω από το οποίο υπάρχει απόφραξη συμβατή με ΧΑΠ, ενώ με το LLN ορίζεται ως απόφραξη η τιμή κάτω από το 5ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών με βάση την υπόθεση ότι ο λόγος αυτός σε έναν υγιή πληθυσμό ακολουθεί την κανονική κατανομή.

Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει τους δύο παραπάνω τρόπους<sup>106</sup> καταλήγοντας ότι ο ορισμός της GOLD είναι απλός και εύκολα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενώ το LLN είναι πιο ακριβής τρόπος για να διαγνώσει πρώιμα την απόφραξη στους νέους<sup>2</sup> και να μην υπερδιαγνώσει τη νόσο στους ηλικιωμένους.<sup>107</sup> Είναι αναμενόμενο λοιπόν, οι μελέτες που εκτιμούν τον επιπολασμό της ΧΑΠ με βάση τα κριτήρια της GOLD να τον υπερεκτιμούν σε σχέση με το κριτήριο του LLN ιδιαίτερα αν το ηλικιακό δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού αφορά άτομα σε πιο προχωρημένη ηλικία. Αν και το LLN είναι πιο ειδικό από το σταθερό λόγο που προτείνει η GOLD, υπάρχουν προβληματισμοί όσον αφορά τις κατώτερες φυσιολογικές τιμές γιατί διαφέρουν μεταξύ των πληθυσμών<sup>108</sup> και διαφοροποιούνται με την πάροδο των ετών άρα θα ήταν χρήσιμη η περιοδική αναθεώρηση τους.<sup>109</sup> Τέλος στα πλαίσια της μελέτης Νοσοεπιβάρυνσης, χρησιμοποιήθηκε, το 2015, ο σταθερός λόγος για τη διάγνωση της νόσου και έγινε αναδρομική σύγκριση με τα δεδομένα του 2013 που είχε χρησιμοποιηθεί το LLN. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επειδή ο σταθερός λόγος έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί και τα περισσότερα δεδομένα που υπάρχουν παγκοσμίως βασίζονται σε αυτόν, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται για να εξαγονται τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου παγκοσμίως.<sup>2</sup> Επίσης, η ίδια μελέτη θεωρεί αυθαίρετο να χρησιμοποιείται το 5<sup>ο</sup> εκατοστημόριο ως τιμή κατώφλι του LLN σε έναν υγιή πληθυσμό αναφοράς επειδή αυτό προϋποθέτει

ότι ο επιπολασμός της νόσου δεν θα μπορούσε να είναι κάτω από 5%.<sup>2</sup> Ένα άλλο υπό αμφισβήτηση γεγονός είναι ότι σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες<sup>3</sup> η διάγνωση της νόσου τίθεται από την εξέταση που γίνεται αφού έχει χρησιμοποιηθεί η βρογχοδιασταλτική αγωγή ώστε να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση της νόσου, που μπορεί να φτάσει το 30%<sup>110</sup> γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό, όπως αναφέρεται, στις πιο προχωρημένες ηλικίες.<sup>111</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η μετά από βρογχοδιαστολή σπυρομέτρηση είναι καλύτερο εργαλείο για τη διάγνωση της ΧΑΠ έναντι της προ βρογχοδιαστολής εξέτασης.<sup>112</sup> Μάλιστα υπάρχουν επικριτές της χρήσης της, επειδή θέτει τη διάγνωση ή όχι ενός νοσήματος αφού πρώτα έχουν χορηγηθεί φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου. Ειδικότερα άτομα που παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα, αλλά η μετά από βρογχοδιαστολή σπυρομέτρηση δεν έχει την τυπική απόφραξη μπορεί να υποεκτιμηθούν και να καθυστερήσει η αντιμετώπιση τους. Επειδή λοιπόν η διαγνωστική αξία μίας εξέτασης στην ιατρική εξαρτάται από το αν μπορούν τα αποτελέσματα της να προβλέψουν την έκβαση ή να αλλάξουν τη διαχείριση μίας νόσου, έχουν συγκριθεί σε διάφορες μελέτες η προ και η μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση σε σχέση με την πρόβλεψη της θνησιμότητας, με αντικρουόμενα συμπεράσματα.<sup>113,114</sup>

Επίσης, το κριτήριο ανταπόκρισης της FEV1 που ορίζεται ως ΔFEV1>200ml και 12% στη σπυρομέτρηση μετά από χορήγηση βρογχοδιαστολής θεωρούνταν μέχρι το 2012 ως κριτήριο διαφοροδιάγνωσης της ΧΑΠ με το ΒΑ.<sup>3</sup> Επειδή σε μεταγενέστερες έρευνες<sup>115,116</sup> φάνηκε ότι παρομοίως με το ΒΑ, η ΧΑΠ μπορεί να παρουσιάζει εξίσου ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή, η GOLD επισημαίνει ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η διάγνωση της ΧΑΠ ακόμη και αν υπάρχει σημαντική ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή.<sup>3</sup> Τέλος, σημαντικό είναι το γεγονός ότι δεν υπάρχουν προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές της μετά από βρογχοδιαστολή εξέτασης επομένως δεν μπορεί να εξαχθεί με ακρίβεια η εκατοστιαία τιμή επί της προβλεπόμενης, ενός υγιή πληθυσμού. Οι Johannesssen και συνεργάτες, προσπάθησαν να καθορίσουν τις τιμές αναφοράς της μετά από βρογχοδιαστολής εξέτασης,<sup>117</sup> αλλά αυτό δεν έχει ενταχθεί στην καθημερινή πρακτική. Η χρήση των τιμών αναφοράς της προ-βρογχοδιαστολής εξέτασης, στη μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση δημιουργεί μία λανθασμένη υποεκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Μάλιστα στους

νεαρότερους σε ηλικία όπου η απάντηση στην βρογχοδιαστολή είναι μεγαλύτερη από ότι στους ηλικιωμένους<sup>117</sup>, η υποεκτίμηση είναι πολύ μεγαλύτερη.

Όσον αφορά την χρήση της αυτό-αναφοράς της νόσου για την εκτίμηση του επιπολασμού της, σε μία ανασκόπηση μελετών, οι Raheerison και συνεργάτες το 2009, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι επιστημονικές εργασίες που χρησιμοποίησαν αντικειμενικά κριτήρια όπως είναι η σπιρομέτρηση, εκτίμησαν υψηλότερο επιπολασμό της ΧΑΠ σε σχέση με αυτές που χρησιμοποίησαν την αυτο-αναφορά διάγνωσης που έγινε στο παρελθόν από κάποιον ιατρό.<sup>11</sup>

## 7. Υποδιάγνωση και λανθασμένη διάγνωση της ΧΑΠ

Ο όρος υποδιάγνωση αναφέρεται στην περίπτωση που ένας ασθενής πάσχει από ΧΑΠ αλλά δεν είχε προηγουμένως διαγνωστεί η νόσος είτε επειδή δεν είχε απευθυνθεί σε κάποιον ιατρό για τα συμπτώματα του είτε επειδή ο ιατρός έκανε λανθασμένη διάγνωση άλλης νόσου. Αντίθετα ο όρος υπερδιάγνωση χρησιμοποιείται όταν έχει γίνει λανθασμένα διάγνωση της ΧΑΠ (π.χ λόγω σχετικών συμπτωμάτων) χωρίς να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια. Λόγω της μη ευρείας χρήσης της σπιρομέτρησης,<sup>118</sup> σε πολλές χώρες τα ποσοστά των αδιάγνωστων ατόμων με ΧΑΠ μπορεί να φτάνουν το 70%,<sup>119</sup> ιδιαίτερα σε χαμηλο-εισοδηματικές περιοχές όπως η υπο-Σαχάρια Αφρική.<sup>119</sup> Το 2015 από δεδομένα 27 χωρών, η υποδιάγνωση ήταν πιο συχνή σε άνδρες, νεαρούς ενήλικες και μη καπνιστές.<sup>22</sup> Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην υποδιάγνωση της νόσου είναι: η διάγνωση από μεγαλύτερης ηλικίας ιατρό<sup>120</sup>, το χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο<sup>22</sup>, η συνύπαρξη βρογχικού άσθματος<sup>120</sup> και η μειωμένη αντίληψη των συμπτωμάτων.<sup>120</sup> Επιπλέον, σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, 30 έως 60% των ατόμων που ανέφεραν ότι είχαν ΧΑΠ διαγνωσμένη από ιατρό, όταν υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση και κλινική εκτίμηση δεν τεκμηριώθηκε τελικά ότι είχαν την νόσο.<sup>119</sup> Οι παράγοντες που φαίνεται να οδηγούν στην υπερδιάγνωση είναι: η μη διενέργεια σπιρομέτρησης,<sup>118</sup> τεχνικά λάθη στην εκτέλεσή της,<sup>121</sup> και τέλος η συνύπαρξη νοσημάτων με αποφρακτικό λειτουργικό πρότυπο όπως είναι τα καρδιαγγειακά, το βρογχικό άσθμα και η παχυσαρκία.<sup>119</sup> Τα μεγάλα ποσοστά τόσο της υποδιάγνωσης όσο και της υπερδιάγνωσης δεν επιτρέπουν την



ολοκληρωμένη κατανόηση της νόσου και συμβάλλουν στα υψηλά ποσοστά εισαγωγών στα νοσοκομεία και της χρήσης των υπηρεσιών υγείας.<sup>122</sup> Επιπλέον, στα υποδιαγνωσμένα περιστατικά δεν χορηγούνται εγκαίρως οι ενδεδειγμένες θεραπείες ενώ στην υπερδιάγνωση χορηγούνται λανθασμένα φάρμακα που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τον ασθενή από τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>119</sup>

## **8. Συννοσηρότητες**

Η ΧΑΠ συχνά συνυπάρχει με άλλα χρόνια νοσήματα ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου.<sup>123</sup> Κατά πόσο ένας ασθενής με ΧΑΠ έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να έχει μία ή περισσότερες συννοσηρότητες είναι αμφιλεγόμενο. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος<sup>124</sup> και άλλες που θέτουν το ερώτημα μήπως η συνύπαρξη είναι τυχαία και οφείλεται στην πολυνοσηρότητα της προχωρημένης ηλικίας.<sup>125</sup>

Οι πιο συχνές συννοσηρότητες της ΧΑΠ είναι το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο, η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιαγγειακά και ψυχιατρικά νοσήματα, το μεταβολικό σύνδρομο και οι διαταραχές θρέψης, ο καρκίνος του πνεύμονα και άλλες νεοπλασίες, το βρογχικό άσθμα, η δυσλειτουργία του μυοσκελετικού συστήματος, καθώς επίσης και η οστεοπόρωση.<sup>126</sup> Αυτές είτε συνυπάρχουν ανεξάρτητα, είτε μοιράζονται κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες (κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα), είτε είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής που υπάρχει στη ΧΑΠ.<sup>126,127</sup>

Όσο περισσότερες είναι οι συννοσηρότητες, τόσο χειρότερη είναι η συνολική κατάσταση της υγείας, οι παροξύνσεις, και η ικανότητα για άσκηση των ατόμων με ΧΑΠ.<sup>126</sup> Επιπλέον, αυξάνουν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα,<sup>129</sup> επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής ακόμη και από τα πρώτα στάδια της νόσου,<sup>130</sup> και δημιουργούν σημαντική επιβάρυνση του οικονομικού κόστους για την υγεία.<sup>28,130</sup> Τέλος, συμβάλλουν στη δυσκολία διαχείρισης της νόσου και στην ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.<sup>131,132</sup>

### **α) Αρτηριακή Υπέρταση**

Η αρτηριακή υπέρταση έχει υψηλό επιπολασμό τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στα άτομα με ΧΑΠ.<sup>133</sup>

Η συχνότητα συνύπαρξης τους αυξάνεται με την ηλικία, υπολογίζεται μέχρι και 50%,<sup>134,135</sup> ειδικά στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου<sup>136</sup> και αποδίδεται στην αυξημένη αρτηριακή ακαμψία που αναπτύσσεται λόγω της συστηματικής φλεγμονής.<sup>137</sup>

Η ΑΥ είναι πιο συχνή στα άτομα με ΧΑΠ που παρουσιάζουν αναπνευστικά συμπτώματα καθώς και σε εκείνα που έχουν χαμηλή FEV<sub>1</sub>.<sup>138</sup> Τέλος, επιδεινώνει την πρόγνωση της νόσου,<sup>133</sup> σχετίζεται με υψηλότερη διαβάθμιση της δύσπνοιας στην κλίμακα MRC, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και σοβαρότερη απόφραξη των αεραγωγών.<sup>139</sup>

## **β) Καρδιοαγγειακά νοσήματα**

Τα καρδιακά νοσήματα και οι συστηματικές και πνευμονικές αγγειακές παθήσεις είναι από τις πιο σημαντικές συννοσηρότητες της ΧΑΠ επειδή επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι κυρίως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου<sup>140</sup> και οι διαταραχές της πηκτικότητας που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΑΠ.<sup>141,142</sup>

### ***Ισχαιμική καρδιοπάθεια***

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια (ΙΚ) και η ΧΑΠ μοιράζονται έναν κοινό παράγοντα κινδύνου που είναι το κάπνισμα και για αυτό η συνύπαρξη τους θεωρείται αναμενόμενη. Εκτιμάται ότι συνυπάρχουν σε ποσοστό πάνω από 30%, ενώ σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η ΙΚ διαλάθει στους ασθενείς με ΧΑΠ σε ποσοστό έως 70%.<sup>143-145</sup> Η παρουσία τυπικών συμπτωμάτων της χρόνιας βρογχίτιδας και αποφρακτικής συνδρομής στην σπιρομέτρηση αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου από στεφανιαίο επεισόδιο κατά 50% και 30% αντίστοιχα.<sup>146</sup> Επιπλέον, η FEV<sub>1</sub> έχει αντίστροφη συσχέτιση με την καρδιοαγγειακή θνησιμότητα. Σύμφωνα με τους Sin και συνεργάτες<sup>144</sup> για κάθε μείωση της FEV<sub>1</sub> κατά 10%, η καρδιοαγγειακή θνησιμότητα αυξάνει κατά 28% και τα μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια κατά 20% ανεξαρτήτως παραγόντων όπως το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία.

Η ΙΚ και η ΧΑΠ μοιράζονται κοινά παθογενετικά μονοπάτια αφού είναι φλεγμονώδεις ασθένειες και προκαλούν διαταραχές της πήξης.<sup>142</sup> Στην ΙΚ η

ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στην αθηρωματική πλάκα επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως είναι το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η πρωτεΐνη του αμυλοειδούς.<sup>148</sup> Παρομοίως, οι μεσολαβητές της φλεγμονής που παρατηρούνται στη ΧΑΠ επιδεινώνουν την αγγειακή αθηρωμάτωση.<sup>146</sup> Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που αυξάνουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι η υποξαιμία, η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες καθώς και η διαταραγμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα των βρογχικών αρτηριών.<sup>149</sup> Τέλος, η αύξηση της CRP, ειδικά αν συνδυάζεται με σοβαρό αποφρακτικό σύνδρομο αυξάνει κατακόρυφα τον κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια του μυοκαρδίου.<sup>146</sup>

Η συνύπαρξη ΧΑΠ και ΣΝ επιδεινώνει την πρόγνωση και των δύο νοσημάτων αλλά συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Σε μία αναδρομική μελέτη ασθενών που είχαν νοσηλευθεί με ΧΑΠ διαπιστώθηκε ότι το 30% αυτών είχαν παθολογικό καρδιογράφημα ενδεικτικό παλαιού εμφράγματος χωρίς να το γνωρίζουν.<sup>145</sup>

Τέλος, κατά τη διάρκεια μίας παρόξυνσης, και για 90 μέρες μετά, υπάρχει αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος για νοσήματα όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η ασταθής στηθάγχη σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΙΚ ή υψηλού κινδύνου για ΙΚ.<sup>147</sup>

### ***Κολπική μαρμαρυγή***

Η κολπική μαρμαρυγή και η ΧΑΠ είναι δύο συχνά νοσήματα και αρκετές φορές συνυπάρχουν ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Όσο πιο σοβαρή είναι η απόφραξη στη ΧΑΠ τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος της κολπικής μαρμαρυγής, του πτερυγισμού και της κοιλιακής ταχυκαρδίας.<sup>150</sup> Επιπρόσθετα, οι Terzano και συνεργάτες, βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και ΚΜ έχουν χαμηλότερες τιμές της FEV1 σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΚΜ.<sup>151</sup>

Η επιδείνωση της δύσπνοιας στους ασθενείς με ΧΑΠ συχνά οφείλεται σε ΚΜ και μπορεί να είναι είτε το αίτιο ή το αποτέλεσμα μιας οξείας παρόξυνσης της νόσου.

Ένας πιθανός παθογενετικός μηχανισμός που αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ στα άτομα με ΧΑΠ είναι η υπο-οξυγοναιμία και η υπερκαπνία που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στις καρδιακές αιμοδυναμικές παραμέτρους και με

αυτόν τον τρόπο να πυροδοτήσουν κολπική μαρμαρυγή ιδιαίτερα αν συνυπάρχει αναπνευστική οξέωση.<sup>152</sup>

### **γ) Σακχαρώδης Διαβήτης και Μεταβολικό Σύνδρομο**

Η ΧΑΠ πολύ συχνά συνυπάρχει με Σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ).

Ο ΣΔ 2 ορίζεται ως η ανεπαρκής έκκριση της ινσουλίνης και τα διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι τα εξής:<sup>153</sup>

Γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$  mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών ή

συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl.

Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους ή

τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.

Ο ορισμός του ΜΣ όπως ορίστηκε από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη είναι τα εξής:<sup>154</sup>

Κεντρικού τύπου παχυσαρκία με περιφέρεια μέσης  $\geq 94$ cm για τους άνδρες και  $\geq 80$  cm στις γυναίκες για τους Καυκάσιους λαούς.

Επιπλέον η παρουσία τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια:

- $\geq 150$  mg/dl τριγλυκερίδια ή ιστορικό ειδικής θεραπείας.
- Συστολική αρτηριακή πίεση  $> 130$  mmHg ή Διαστολική αρτηριακή πίεση  $> 85$  mmHg ή ιστορικό ειδικής θεραπείας.
- Σάκχαρο νηστείας  $\geq 100$  mg/dl ή ύπαρξη διάγνωσης ΣΔ τύπου 2.
- HDL χοληστερόλη  $\leq 40$  mg/dl για τους άνδρες ή  $\leq 50$  mg/dl για τις γυναίκες, ή ιστορικό ειδικής θεραπείας

Η συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) με τη ΧΑΠ κυμαίνεται από 14%<sup>155</sup> έως 26%<sup>156</sup> ανάλογα με τη μελέτη.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο να νοσήσουν από ΣΔ<sup>138,157</sup> όπως και αντίστροφα οι ασθενείς με ΣΔ να αναπτύξουν ΧΑΠ.<sup>158,159</sup>

Μελέτη κοόρτης έδειξε ότι ο κίνδυνος αυτής της συννοσηρότητας εξαρτάται από

το στάδιο της ΧΑΠ. Άτομα με μέτρια έως πολύ σοβαρή νόσο έχουν 40 έως 50% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ΣΔ.<sup>138</sup>

Σημαντικό ρόλο για αυτή τη συννοσηρότητα έχει το κάπνισμα ως κοινός αιτιοπαθογόνος παράγοντας, λόγω της φλεγμονής που προκαλεί, και ίσως αυτός είναι ο λόγος που οι καπνιστές διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη.<sup>160,161</sup> Επίσης, η συστηματική φλεγμονή με αυξημένους δείκτες όπως η CRP, ο TNF-α και η IL-6 ασκεί σημαντική επίδραση, τόσο στην πρόοδο της ΧΑΠ, όσο και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>159,160,162</sup> Ο ΣΔ επηρεάζει την πρόγνωση των ατόμων με ΧΑΠ, γιατί αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 27% σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ.<sup>163</sup> Ασθενείς με αυτήν τη συννοσηρότητα όταν νοσηλεύονται για παρόξυνση ΧΑΠ έχουν αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο να πεθάνουν κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων.<sup>163-165</sup>

Όσον αφορά το ΜΣ, ο επιπολασμός του στα άτομα με ΧΑΠ εκτιμάται στο 22 %<sup>166</sup> ενώ μία μελέτη των Watz και συνεργατών έδειξε διαφορές ανάλογα με το στάδιο της απόφραξης (53% σε στάδιο GOLD 2, 37% σε GOLD 3 και 44% σε GOLD 4).<sup>167</sup>

Όταν υπάρχει συννοσηρότητα της ΧΑΠ με το ΜΣ παρατηρείται αύξηση των δεικτών φλεγμονής.<sup>167</sup> Σε αυτό συμμετέχουν διάφοροι παράγοντες των δύο νοσημάτων. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, που υπάρχει στο ΜΣ, με αύξηση του υποδόριου και ενδοκοιλιακού λίπους, προκαλεί αυξημένα επίπεδα IL-6 και TNF-α και επιπλέον χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>168,169</sup> Επιπρόσθετα, η ιστική υποξία, το κάπνισμα, και η βρογχική απόφραξη που υπάρχουν στη ΧΑΠ αυξάνουν τα επίπεδα της λεπτίνης που με την σειρά της διεγείρει το λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα την αύξηση της φλεγμονώδους απάντησης.<sup>170</sup>

Ενώ η ΧΑΠ δημιουργεί αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο της αναπνοής, ο ΣΔ και το ΜΣ προκαλούν κυρίως περιοριστικό σύνδρομο με σημαντικά μικρότερες τιμές των FEV1 και FVC.<sup>171-173</sup> Μάλιστα η μείωση αυτών των σπιρομετρικών παραμέτρων είναι ακόμη μεγαλύτερη στους καπνιστές με μεταβολικό σύνδρομο.<sup>174</sup>

Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την απώλεια όγκου του πνεύμονα στο ΣΔ και το ΜΣ είναι ο συνδυασμός παραγόντων όπως είναι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η μειωμένη ελαστικότητα των πνευμόνων λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των ιστικών πρωτεϊνών και η απώλεια ισχύος των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος λόγω διαβητικής νευροπάθειας.<sup>174,175</sup>

#### **δ) Οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντίσταση των οστών μέσω της φθοράς της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού που οδηγεί, σε μειωμένη οστική μάζα και χαμηλότερη περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα. Οι συνέπειες είναι η ευθραυστότητα των οστών και ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος.

Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ κυμαίνεται έως 69% σε ορισμένες μελέτες, αντικατοπτρίζοντας όχι μόνο κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία και το κάπνισμα, αλλά και άλλους σημαντικούς παράγοντες όπως οι βλαβερές συνέπειες της συστηματικής φλεγμονής της ΧΑΠ, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα των ασθενών και σε μερικές περιπτώσεις η υπερβολική συστηματική χορήγηση κορτικοειδών κατά τις παροξύνσεις.<sup>176,177</sup>

Ο επιπολασμός των οστικών διαταραχών αυξάνεται με την ηλικία. Υπολογίζεται ότι 8-18% των γυναικών και 5-6% των ανδρών που είναι μεγαλύτεροι από 50 ετών έχουν οστεοπόρωση. Εφόσον η ΧΑΠ αυξάνεται μετά την μέση ηλικία είναι λογικό αυτή η συννοσηρότητα να είναι συχνή.<sup>141</sup>

Τόσο το κάπνισμα ως κοινός παράγοντας κινδύνου όσο και η συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται στην ΧΑΠ εμπλέκονται στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της ανάπτυξης της οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα αναστέλλουν τη σύνδεση της πρωτεΐνης RANK για την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ με τον υποδοχέα της (σύστημα RANK/RANKL) και μειώνουν τα επίπεδα της βιταμίνης D και της παραθορμόνης επηρεάζοντας την ωρίμανση των οστεοκλαστών διαμέσου του συστήματος RANK/RANKL.<sup>178</sup>

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το 77% των ασθενών με ΧΑΠ με πολύ σοβαρή απόφραξη να έχουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D με αρνητικές επιδράσεις στην

οστική ομοιόσταση.<sup>179</sup> Επίσης η μειωμένη φυσική δραστηριότητα που παρατηρείται στη ΧΑΠ δρα ανασταλτικά στο μεταβολισμό των οστών κυρίως στις μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>180</sup>

Η οστεοπόρωση μπορεί να έχει αναπνευστικές επιπλοκές που είναι πιο έντονες στα άτομα με ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα εάν προκαλέσει σπονδυλικά κατάγματα, μειώνει τη συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων αναλογικά με τον αριθμό των καταγμάτων (9% μείωση της FVC ανά κάταγμα και μείωση της FEV1).<sup>180</sup> Τέλος μπορεί να οδηγήσει σε κύφωση, με περαιτέρω περιορισμό της εισπνοής και μείωση των πνευμονικών όγκων. Ακόμη και ασυμπτωματικά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη μπορούν να επιταχύνουν την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.<sup>179</sup> Άτομα με αυτή τη συννοσηρότητα έχουν υψηλότερη βαθμονόμηση της δύσπνοιας και διανύουν λιγότερα μέτρα στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης.<sup>139</sup>

Τέλος η υποθρεψία που είναι συχνή στα άτομα με ΧΑΠ είναι ένας επιπλέον προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη της οστεοπόρωσης.<sup>181</sup>

### **ε) Αγχώδης συνδρομή και κατάθλιψη**

Το άγχος διακρίνεται από ένα αίσθημα απροσδιόριστης ανασφάλειας, το οποίο χαρακτηρίζει την ψυχολογική συνιστώσα των αγχωδών διαταραχών. Η κατάθλιψη, η οποία προέρχεται από το λατινικό «depressio» που σημαίνει «πιέστε προς τα κάτω», υποδηλώνει μια ασθένεια για μερικούς ή ένα σύνδρομο για άλλους, του οποίου η κεντρική εκδήλωση είναι μια ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από έντονη κόπωση, μειωμένη αυτοεκτίμηση και απαισιοδοξία. Αυτές οι διαταραχές είναι συνηθισμένες στα άτομα με

ΧΑΠ<sup>182-184</sup> και μάλιστα η κατάθλιψη είναι πιο συχνή στη ΧΑΠ σε σχέση με άλλες χρόνιες ασθένειες.<sup>185</sup> Η κατάθλιψη κυμαίνεται από 20 έως 40% σε άτομα με ΧΑΠ ανάλογα με τη μελέτη, το στάδιο της νόσου και την κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης που χρησιμοποιήθηκε.<sup>186,187</sup> Μπορεί να φτάσει σε ποσοστά έως και το 60% όταν συνυπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>186</sup>

Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και ΧΑΠ δεν είναι σαφής αλλά πιθανολογείται ότι το κάπνισμα είναι ο κυριότερος συνδετικός παράγοντας μεταξύ τους. Οι ασθενείς με κατάθλιψη συνήθως είναι καπνιστές ή διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να καπνίσουν καθώς επίσης είναι πιο δύσκολο να

διακόψουν τα κάπνισμα. Ομοίως, οι καπνιστές με ΧΑΠ έχουν συχνά κατάθλιψη που μπορεί να οφείλεται στην ενεργοποίηση των νικοτινικών ακετυλχολινεργικών υποδοχέων καθώς και στις άμεσες επιδράσεις της φλεγμονής που προκαλεί τόσο το κάπνισμα όσο και η ίδια η ΧΑΠ.<sup>188</sup> Επίσης, η παρουσία αναπνευστικών συμπτωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας στα άτομα με ΧΑΠ αυξάνουν τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς.<sup>184</sup> Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι και μόνο το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο συνδέεται με γενικευμένο άγχος και κρίσεις πανικού.<sup>189</sup>

Οι ασθενείς με την παραπάνω συννοσηρότητα νοσηλεύονται για πρώτη φορά νωρίτερα συγκριτικά με άλλους ασθενείς που νοσούν μόνο από ΧΑΠ, πιθανά γιατί βιώνουν υπέρμετρα τα συμπτώματά τους όπως π.χ. τη δύσπνοια.<sup>190</sup> Επιπλέον, τα άτομα με αγχώδη διαταραχή ή/και κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα ή και αυξημένο κίνδυνο επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο για τις επόμενες 30 ημέρες μετά την νοσηλεία τους για παρόξυνση ΧΑΠ.<sup>191</sup>

Γενικά, η αγχώδης συνδρομή και η κατάθλιψη είναι πιο συχνά σε άτομα νεαρής ηλικίας, στις γυναίκες, σε καπνιστές και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα όταν συνυπάρχουν με τη ΧΑΠ<sup>183,184</sup> και έχουν πιο φτωχή πρόγνωση σε σχέση με το αν υπάρχουν οι ασθένειες αυτές μεμονωμένα.<sup>185</sup>

### **στ) Καχεξία και παχυσαρκία**

- i. *Καχεξία* ορίζεται όταν ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI) είναι κάτω από 20 kg/m<sup>2</sup> και χαρακτηριστικά υπάρχει μειωμένη μυϊκή μάζα σώματος.

Η υποθρεψία στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι συχνή,<sup>192</sup> και πιο σοβαρή στο γυναικείο φύλο.<sup>193</sup> Αποδίδεται στην ανισορροπία της πρόσληψης ενέργειας μέσω της τροφής και της κατανάλωσης της. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως είναι η δύσπνοια που δημιουργεί δυσκολία στη σίτιση και η διαταραχή του μεταβολισμού της λεπτίνης, μιας ορμόνης που αυξάνεται λόγω φλεγμονής στην ΧΑΠ μειώνοντας την όρεξη για φαγητό.<sup>92</sup> Η αυξημένη κατανάλωση ενέργειας οφείλεται πιθανά στο αυξημένο έργο της αναπνοής, στο κάπνισμα, στον αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών λόγω της συστηματικής φλεγμονής, στην υποξία και σε κάποια



φάρμακα όπως είναι η θεοφυλλίνη και οι β-διεγέρτες που συχνά λαμβάνουν οι ασθενείς με ΧΑΠ.<sup>194</sup>

Ο επιπολασμός της κακής θρέψης εξαρτάται από το στάδιο της ΧΑΠ. Σε μία μελέτη των Vestbo και συνεργατών διαπιστώθηκε ότι μέχρι 5% των ασθενών με στάδιο GOLD 0-2 έχουν BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> ενώ το ποσοστό αυξάνει σε 15-30% στους ασθενείς στο τέταρτο στάδιο<sup>195</sup> ειδικά αν συνυπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>195</sup>

Το χαμηλό βάρος σώματος επηρεάζει αρνητικά τη θνησιμότητα. Σε μια κοόρτη στη Δανία υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου αυξάνει κατά 62% όταν η FEV1 είναι κάτω από 50% του προβλεπόμενου και το BMI <20 kg/m<sup>2</sup>, ενώ είναι μικρότερος όταν το BMI είναι >30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>193</sup> Λόγω της σημαντικής συσχέτισης της υποθρεψίας στην ΧΑΠ με την θνησιμότητα, το 2004 οι Celli και συνεργάτες τη συμπεριέλαβαν στο προβλεπτικό μοντέλο θνησιμότητας που περιλαμβάνει τον ΔΜΣ <21, την απόφραξη των αεραγωγών, τη δύσπνοια και την ικανότητα για άσκηση [Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise ή BODE]<sup>196</sup>

- ii. Η παχυσαρκία συχνά συνυπάρχει με τη ΧΑΠ και αυξάνει τον κίνδυνο συνύπαρξης και άλλων συννοσηροτήτων.<sup>197,198</sup> Ωστόσο, κυριαρχεί το παράδοξο ότι δεν επιδεινώνει την αναπνευστική ανεπάρκεια και είναι προστατευτική όσον αφορά τη θνησιμότητα.<sup>193</sup> Αυτό όμως αλλάζει όταν υπάρχει νοσογόνος παχυσαρκία (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) με σημαντική αύξηση του κινδύνου για θάνατο που μπορεί να είναι εξαπλάσιος σύμφωνα με μια μελέτη των Jordan και συνεργατών.<sup>199</sup>

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη (COPD gene) καταδείχθηκε ότι όσο πιο σοβαρή ήταν η παχυσαρκία τόσο χειρότερη ήταν η γενική και αναπνευστική ποιότητα ζωής των ατόμων με ΧΑΠ, η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, η δύσπνοια προσπαθείας, και τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο είχαν οι ασθενείς για σοβαρές παροξύνσεις και μάλιστα ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων συννοσηροτήτων.<sup>200</sup>

Η αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους στα άτομα με ΧΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>200</sup> αλλά οι πιο σημαντικές και συχνές συννοσηρότητες που πρέπει να διερευνώνται είναι οι αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο και το Σύνδρομο της παχυσαρκίας-υποαερισμού.<sup>201</sup>

### ζ) Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο

Η ΧΑΠ και το Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΥ) παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό, και υπολογίζεται ότι το 10% του πληθυσμού νοσεί είτε με την μία ή είτε με την άλλη νόσο.<sup>202,203</sup> Σημαντικός αριθμός ατόμων παρουσιάζει άπνοιες και υπόπνοιες στον ύπνο του ακόμη και αν δεν παρουσιάζει ημερήσια υπνηλία. Αυτό υποδηλώνει ότι η συνύπαρξη της ΧΑΠ με το σύνδρομο διαταραχών στον ύπνο, μπορεί να είναι μόνο τυχαία,<sup>204,205</sup> δημιουργώντας τελικά μία επιπλέον επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ.<sup>206</sup> Η συννοσηρότητα ΧΑΠ και ΣΑΥ πολλές φορές αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως «Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης» ΧΑΠ και ΣΑΥ.

Οι επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησης του επιπολασμού της ΧΑΠ στα άτομα με ΣΑΥ και το αντίθετο είχαν ποικίλα αποτελέσματα. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΑΥ κυμαίνεται από 7 έως 55% ενώ ο επιπολασμός του ΣΑΥ στους ασθενείς με ΧΑΠ υπολογίζεται μεταξύ 3 και 66%.<sup>207</sup> Αυτή η ευρεία διακύμανση του επιπολασμού στις διάφορες μελέτες οφείλεται σε διαφορές των πληθυσμών, στις διαφορετικές τεχνικές καταγραφής του ύπνου αλλά και στην ποικιλομορφία των ορισμών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανεύρεση αυτών των διαταραχών.<sup>207</sup>

Η ποιότητα του ύπνου στη ΧΑΠ έχει διερευνηθεί με μη επεμβατικούς (ερωτηματολόγια) και επεμβατικούς τρόπους (μελέτες καταγραφής ύπνου). Στις μελέτες που χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια, βρέθηκε ότι 36% των ατόμων με ΧΑΠ αναφέρουν δυσκολία να αποκοιμηθούν, 42% ότι δεν αισθάνονται ξεκούραστοι όταν ξυπνάνε, 76% παρουσιάζουν τουλάχιστον δύο αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας και 28% ότι χρησιμοποιούν υπναγωγά φάρμακα.<sup>208</sup> Στις μελέτες που εφάρμοσαν καταγραφικά μηχανήματα ύπνου βρέθηκε ότι στα άτομα με ΧΑΠ ο συνολικός χρόνος και ο χρόνος non-REM ύπνου είναι μειωμένος, ενώ ο χρόνος επέλευσης του ύπνου αυξημένος, οι αφυπνίσεις συχνές και τα στάδια του ύπνου περισσότερα σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ.<sup>209</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για αυτή τη συννοσηρότητα είναι το ανδρικό φύλο, η προχωρημένη ηλικία και η παχυσαρκία.<sup>201-203,210</sup>

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν το οίδημα και τη φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών που μπορεί να οφείλεται

στη συχνή καπνιστική συνήθεια των ασθενών με ΧΑΠ. Επίσης, η χάλαση των λείων μυϊκών ινών των ανώτερων αεραγωγών που παρουσιάζουν τα άτομα με ΣΑΥ επιδεινώνεται από τη χρήση εισπνεόμενων και συστηματικών κορτικοειδών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ.<sup>211</sup> Επιπλέον, παράγοντες του ΣΑΥ που προδιαθέτουν για την ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι η φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών,<sup>212</sup> και η χρόνια διαλείπουσα υποοξυγοναιμία που έχει ως αποτέλεσμα την φλεγμονή του βρογχικού δέντρου.<sup>213</sup> Το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης χαρακτηρίζεται από σημαντική συστηματική φλεγμονή λόγω ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων (NF-κΒ και του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα HIF-1), οξειδωτικό στρες, υπερ-ενεργοποίηση της συμπαθητικής φλεγμονής αλλά και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου<sup>207,214,215</sup> που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>209</sup>

Ο φαινότυπος της ΧΑΠ που πιο συχνά συνδέεται με το ΣΑΥ είναι αυτός της χρόνιας βρογχίτιδας<sup>208</sup> ενώ οι ασθενείς με εμφύσημα φαίνεται ότι είναι πιο προστατευμένοι λόγω χαμηλού δείκτη σώματος.<sup>216</sup>

Αυξημένη σωματική κόπωση και δύσπνοια είναι κοινά συμπτώματα σε αυτά τα δύο νοσήματα.<sup>217</sup> Έχει παρατηρηθεί όμως το παράδοξο οι ασθενείς με αλληλοεπικάλυψη ΧΑΠ και ΣΑΥ να παρουσιάζουν μικρότερη ημερήσια υπνηλία σε σχέση με τα άτομα που έχουν μόνο ΣΑΥ πιθανών λόγω της πιο καθιστικής ζωής, που οδηγεί σε υποεκτίμηση του συμπτώματος.

Η νυχτουρία είναι επίσης συχνή στο σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης, λόγω αυξημένης διέγερσης του συμπαθητικού, και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας θνησιμότητας και καρδιαγγειακής νόσου.<sup>217</sup> Τέλος οι ασθενείς με αλληλοεπικάλυψη ΧΑΠ και ΣΑΥ παρουσιάζουν σημαντική νυχτερινή υποοξυγοναιμία, υψηλότερο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>218-221</sup>

## **ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ**

### **1. Ορισμός**

Σύμφωνα με τον ορισμό της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για το Άσθμα [Global Initiative for Asthma (GINA)], το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος που

χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Τα αναπνευστικά συμπτώματα όπως είναι ο συριγμός, η δύσπνοια, η θωρακαλγία και ο βήχας καθώς επίσης η απόφραξη κατά την εκπνοή στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής ποικίλλουν σε ένταση αλλά και κατά τη διάρκεια του χρόνου.<sup>222</sup>

Επειδή όμως, διάφοροι άλλοι ορισμοί έχουν προταθεί και έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία υπάρχει ετερογένεια αποτελεσμάτων όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα και δυσκολία ως προς την αποσαφήνιση της αιτιολογίας και παθοφυσιολογίας της νόσου.<sup>223</sup> Επί παραδείγματι, το BA που ορίζεται ως: «σφύριγμά της ανάσας τους τελευταίους 12 μήνες με απουσία κρυώματος» είναι πιο ευαίσθητος αλλά λιγότερο ειδικός ορισμός σε σχέση με τη «διάγνωση βρογχικού άσθματος που έγινε από κάποιον ιατρό» γιατί βασίζεται μόνο σε ένα υποκειμενικό σύμπτωμα του ασθενή.<sup>224</sup> Για το λόγο αυτό, επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποιούν τον ορισμό του αυτό-αναφερόμενου συριγμού συνήθως υπερεκτιμούν τη συχνότητα της νόσου.<sup>225</sup> Από την άλλη, ένας αυστηρότερος ορισμός θα οδηγούσε σε εξίσου παραπλανητικά στοιχεία, δεδομένου ότι το BA εμπερικλείει μία σειρά από ενδότυπους με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, αλλά διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.<sup>226</sup> Επιπλέον, νεώτερα δεδομένα συγκλίνουν ότι συμπτώματα χαρακτηριστικά της νόσου όπως είναι ο συριγμός και ο βήχας σε συνδυασμό με διάφορες αντικειμενικές μετρήσεις όπως οι λειτουργικές δοκιμασίες και οι διάφοροι βιοδείκτες στο αίμα, στον εκπνεόμενο αέρα και στα πτυέλα, πρέπει να εκτιμώνται ως διακριτά χαρακτηριστικά ή αλλιώς διαφορετικοί φαινότυποι του βρογχικού άσθματος.<sup>227</sup> Επίσης, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι διαφορετικοί φαινότυποι μπορεί να προκαλούνται από κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό αλλά και αντίστροφα.

## **2. Επιδημιολογία**

Το BA είναι μία πολύ συχνή ασθένεια που συνήθως εμφανίζεται σε παιδική ηλικία και μπορεί να επιμείνει μέχρι την ενήλικη ζωή. Είναι η πιο συχνή χρόνια αναπνευστική ασθένεια σύμφωνα με τη μελέτη παγκόσμιας Νοσο-επιβάρυνσης του 2015 και μάλιστα με διπλάσιο αριθμό περιπτώσεων σε σχέση με τη ΧΑΠ.<sup>2</sup> Ο αριθμός των ατόμων που νοσούν από BA σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη είναι 358 εκατομμύρια<sup>222</sup> και

προβλέπεται ότι επιπλέον 100 εκατομμύρια θα νοσήσουν μέχρι το 2025.<sup>228</sup> Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται σε 1-18% ανάλογα με τα δεδομένα των διάφορων περιοχών<sup>222</sup> και βρίσκεται μέσα στις πρώτες δεκαέξι αιτίες που οδηγούν σε αύξηση των ετών που ζει κάποιος με ανικανότητα.<sup>228</sup> Επιπρόσθετα επειδή το ΒΑ είναι μία νόσος με συχνές υφέσεις και υποτροπές είναι δύσκολο να διαχωριστεί ο επιπολασμός από την πραγματική επίπτωση της νόσου.<sup>229</sup>

Στην εικόνα 1 φαίνεται ο παγκόσμιος χάρτης επιπολασμού του βρογχικού άσθματος σε ενήλικες που βασίστηκε σε δεδομένα της μελέτης «World Asthma Survey 2003-2005».<sup>230</sup> Η διάγνωση της νόσου τέθηκε από την αυτό-αναφορά που βασίστηκε σε διάγνωση που έγινε από κάποιον ιατρό ή/και λήψη φαρμάκων για το άσθμα οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν ή/και λήψη φαρμάκων για ΒΑ τις τελευταίες δύο εβδομάδες.

Όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της Ευρώπης, περίπου 30 εκατομμύρια παιδιά και ενήλικες κάτω από 45 ετών έχουν διαγνωσμένο ΒΑ. Μεταξύ των δεκαετιών 1950 και 2000 παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών αλλά κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξε μία σταθεροποίηση, τουλάχιστον στη Δυτική Ευρώπη. Τα ποσοστά της νόσου φαίνεται να είναι υψηλά στις βόρειες και δυτικές χώρες της Ευρώπης όπου ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος από 10%.<sup>229</sup>

Όσον αφορά την Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθοδολογίες. Πρόσφατα από μία πανελλήνια τηλεφωνική έρευνα διαπιστώθηκε επιπολασμός αυτό-αναφερόμενου ΒΑ 9,1%.<sup>231</sup> Σε παλαιότερη μελέτη που έγινε το 2012, ο επιπολασμός του Βρογχικού Άσθματος στην Ελλάδα υπολογίστηκε ότι ήταν 9%, οι παροξύνσεις του ΒΑ 2,3%, η χρήση φαρμάκων για το ΒΑ 3,7%, η νυχτερινή αφύπνιση από δύσπνοια 22,3%, η νυχτερινή αφύπνιση από βήχα 24,1%, και ο συριγμός 19%.<sup>232</sup> Η προ-αναφερόμενη μελέτη βασίστηκε στο ευρωπαϊκό πρωτόκολλο της ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), που σκοπό είχε να εκτιμήσει τα επιδημιολογικά δεδομένα του ΒΑ και άλλων αλλεργικών παθήσεων.

Ο επιπολασμός του παιδικού ΒΑ σύμφωνα με το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (Centers for Disease Control and prevention-CDC) των ΗΠΑ ήταν 9,6%.<sup>233</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα 2/3 περίπου των

παιδιών που θα διαγνωστούν με άσθμα στην παιδική ηλικία, τα συμπτώματα θα υποχωρήσουν μέχρι την εφηβεία.<sup>229</sup> Όμως, 1/3 από αυτά, θα υποτροπιάσουν και θα ξαναεμφανίσουν τα συμπτώματα όταν θα γίνουν ενήλικες. Λιγότερο συχνά, η ασθένεια μπορεί να εκδηλωθεί ως πρωτοεμφανιζόμενο ΒΑ στην ενήλικη ζωή.<sup>229</sup> Λόγω αυτής της χρονικής αλληλουχίας, υπάρχει στενή συσχέτιση του επιπολασμού του άσθματος σε παιδική ηλικία με αυτή των ενηλίκων με τα ποσοστά όμως να διαφέρουν μεταξύ των χωρών.<sup>234</sup> Επιπλέον, ενώ ο επιπολασμός και η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτεροι στα παιδιά, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη στους ενήλικες.<sup>235</sup>

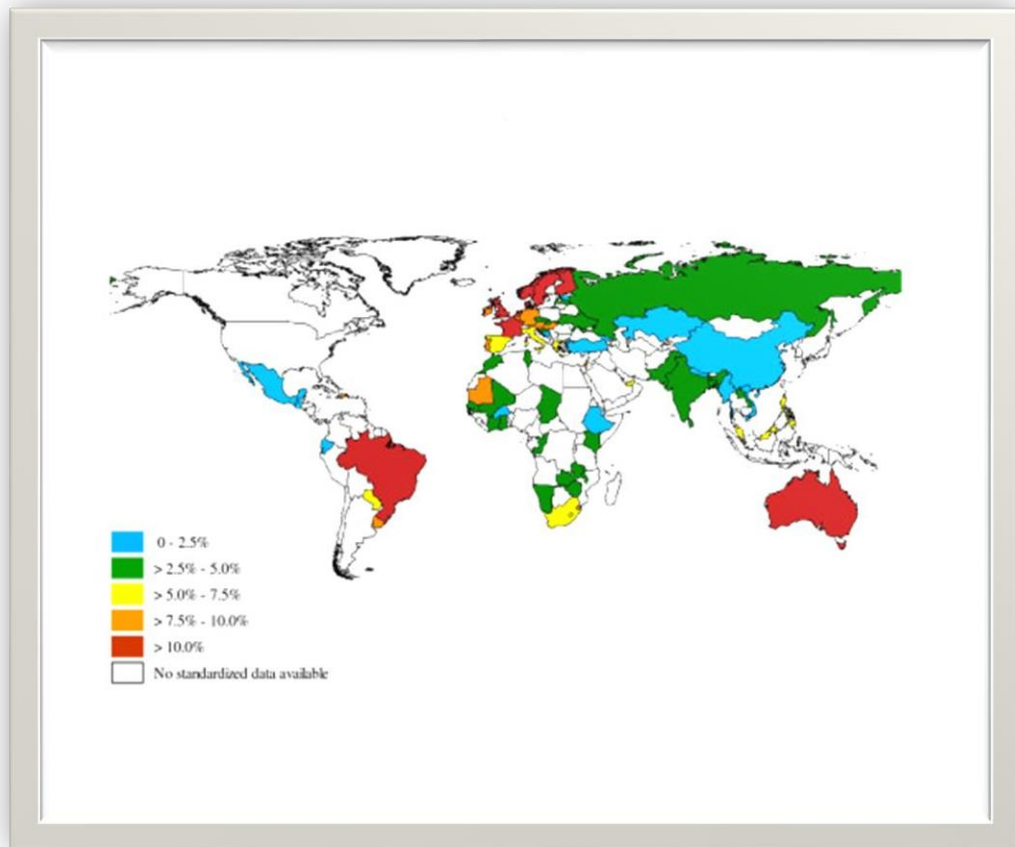
Γενικά παρατηρείται γεωγραφική ποικιλομορφία στον επιπολασμό, στη σοβαρότητα, και στη θνησιμότητα από τη νόσο. Ενώ ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε χώρες υψηλού εισοδήματος, η θνησιμότητα είναι υψηλότερη σε χαμηλοεισοδηματικές περιοχές.<sup>228</sup> Αξιοσημείωτο είναι ότι τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται τάση αύξησης της συχνότητας του ΒΑ και στις χώρες χαμηλού εισοδήματος.<sup>236</sup>

Η σημαντική αύξηση του επιπολασμού του άσθματος, που έχει σημειωθεί κατά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, αποδίδεται στην αλλαγή των περιβαλλοντικών συνθηκών και στην αλληλοεπίδραση τους με τους γενετικούς παράγοντες των ατόμων που τελικά θα αναπτύξουν ΒΑ. Παράλληλα με την αύξηση της συχνότητας του άσθματος αυξήθηκαν συναφείς ασθένειες όπως η αλλεργική ρινίτιδα και το έκζεμα.<sup>237</sup>

Η μείωση της θνησιμότητας από ΒΑ, που παρατηρείται τα τελευταία 15 χρόνια και αφορά όλες τις ηλικίες, αποδίδεται κυρίως στη βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης (π.χ. έγκαιρη διάγνωση και έναρξη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής βάσει διαρκώς επικαιροποιούμενων διεθνών οδηγιών) και λιγότερο επειδή εξαλείφθηκαν οι παράγοντες κινδύνου ή μειώθηκε η έκθεση σε αυτούς.<sup>2</sup> Ειδικότερα σε χώρες υψηλού εισοδήματος αυτή η μείωση στα ποσοστά θανάτων οφείλεται στη καλύτερη πρόσβαση σε δομές υγείας και στην εφαρμογή των ενδεδειγμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την αντιμετώπιση της νόσου.<sup>222</sup>

Η συχνότητα του άσθματος διαφοροποιείται στα δύο φύλα ανάλογα με την ηλικία. Έτσι ενώ μέχρι την εφηβεία η νόσος είναι πιο συχνή στα αγόρια,

μεταξύ των ενηλίκων οι γυναίκες είναι περισσότερες,<sup>242</sup> αν και αυτή η ψαλίδα τείνει να κλείσει γύρω στην 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής.<sup>238</sup> Τα υψηλά ποσοστά που παρατηρούνται στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας υποδηλώνει πιθανή συσχέτιση μεταξύ των γυναικείων ορμονών και ΒΑ.<sup>238</sup>



**Εικόνα 2: Παγκόσμιος χάρτης επιπολασμού του βρογχικού άσθματος από δεδομένα της μελέτης «World Asthma Survey», 2003-2005 (αναπαραγωγή κατόπιν άδειας από την βιβλιογραφική αναφορά<sup>230</sup>)**

### **3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

Το ΒΑ θεωρείται μια φλεγμονώδης κατάσταση των αεραγωγών στην οποία συμμετέχουν πολλαπλά κύτταρα και μεσολαβητές της φλεγμονής συμβάλλοντας σε χαρακτηριστικές κλινικές και παθοφυσιολογικές αλλαγές.<sup>239</sup>

Η φλεγμονή που παρατηρείται στους αεραγωγούς των ατόμων με ΒΑ είναι το αίτιο της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και των συμπτωμάτων ενώ είναι εντονότερη όσο μεγαλύτερη σε διάρκεια είναι η έκθεση σε επιβλαβείς

ουσίες.<sup>240</sup> Υπάρχει ακόμη και όταν τα συμπτώματα δεν είναι καθημερινά και δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Επίσης, επηρεάζει όλο το βρογχικό δέντρο ιδιαίτερα όμως, τους αεραγωγούς μεσαίου μεγέθους. Επιπλέον, στους περισσότερους ασθενείς προσβάλλονται οι ανώτεροι αεραγωγοί και ιδίως η ρινική κοιλότητα.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που οδηγούν στους κλινικούς φαινότυπους και καθορίζουν την απάντηση στη θεραπεία δεν είναι επαρκώς μελετημένοι.<sup>241</sup> Για τη μοναδική παθοφυσιολογική οντότητά που, μέχρι σήμερα, υπάρχουν επαρκή δεδομένα είναι η Τύπου 2 (Th2) φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από υψηλό εκπνεόμενο NO και περιφερική ηωσινοφιλία και φαίνεται να ανταποκρίνεται σε νεότερες στοχευμένες θεραπείες.<sup>242</sup>

### ***Κύτταρα και φλεγμονώδεις μεσολαβητές***

Το κλινικό φάσμα του άσθματος ποικίλλει ανάλογα με το κυτταρικό πρότυπο που υπερισχύει. Έτσι ανάλογα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων και πολυμορφοπύρηνων στα πτύελα των ατόμων με άσθμα, διακρίνονται ξεχωριστοί φαινότυποι φλεγμονής. Η πλειοψηφία των ατόμων με άσθμα έχει ηωσινοφιλικού ή μεικτού τύπου ηωσινοφιλική φλεγμονή. Τα κοκκιόκυτταρα (ηωσινόφιλα και πολυμορφοπύρηνια) αποτελούν την πλειοψηφία των φλεγμονωδών κυττάρων στο ΒΑ ωστόσο υπάρχουν και άλλα κύτταρα που έχουν ενεργή συμμετοχή.

Περίληπτικά τα κύτταρα που συμμετέχουν στην παθογένεση του άσθματος είναι:

**Μαστοκύτταρα:** Συνήθως εντοπίζονται στον βρογχικό βλεννογόνο και απελευθερώνουν με την ενεργοποίησή τους αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως η ισταμίνη, τα κυστεϊνικά λευκοτριένια, και η προσταγλανδίνη D2.<sup>243</sup> Οι παράγοντες που ενεργοποιούν αυτά τα κύτταρα είναι τα αλλεργιογόνα και η ανοσοσφαιρίνη IgE μέσω του ειδικού υποδοχέα. Μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν από μη αλλεργικούς μηχανισμούς όπως είναι εγγενείς



ανοσολογικοί μηχανισμοί και οσμητικά ερεθίσματα όπως συμβαίνει στον βρογχόσπασμο που προκαλείται στην άσκηση.<sup>244</sup>

**Ηωσινόφιλα:** Έχουν κεντρικό ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή.

Απελευθερώνουν διάφορες πρωτεΐνες όπως είναι η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και η μείζονα βασική πρωτεΐνη οι οποίες συμβάλλουν στη καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών. Επίσης, παράγουν κυστεϊνικά λευκοτριένια και αυξητικούς παράγοντες.<sup>245</sup> Τέλος, εμπλέκονται στην παθογένεια της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών κυρίως μέσω της ικανότητας που έχουν να παράγουν και να εκκρίνουν τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα TGFβ, να ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την παραγωγή κολλαγόνου και την διαφοροποίηση των μυοϊνοβλαστών.<sup>246</sup>

**T λεμφοκύτταρα:** Βρίσκονται σε αυξημένο αριθμό στους αεραγωγούς των ατόμων με ΒΑ. Τα τύπου 2 βοηθητικά κύτταρα απελευθερώνουν διάφορες κυτταροκίνες όπως είναι οι ιντερλευκίνες (IL) 4,5,9 και 13 που ενορχηστρώνουν την ηωσινοφιλική φλεγμονή, την υπερέκκριση βλέννας και την παραγωγή των αντισωμάτων IgE (μέσω διέγερσης των Β-λεμφοκυττάρων). Στο σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα παρατηρείται μία αύξηση των έμφυτων λεμφοειδών κυττάρων (ILC2)<sup>247</sup> ενώ τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα 1 και 17 (Th1 και Th17) πιθανολογείται ότι εμπλέκονται στο μη αλλεργικό ΒΑ όπου παρατηρείται ουδετεροφιλική και μεικτή κοκκιοκυτταρική φλεγμονή.<sup>248</sup>

**Δενδριτικά κύτταρα:** Τα άωρα T λεμφοκύτταρα χρειάζονται την δράση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων όπως είναι τα δενδριτικά κύτταρα ώστε να αναπτύξουν κλώνους και να διαφοροποιηθούν σε T2 βοηθητικά κύτταρα αφού συναντήσουν το ειδικό αντιγόνο για τον υποδοχέα τους.<sup>249</sup> Στην επόμενη φορά που θα έρθουν σε επαφή με το ίδιο αλλεργιογόνο, τα δενδριτικά κύτταρα θα ενεργοποιήσουν κύτταρα μνήμης Th2 στον βρογχικό βλεννογόνο.

**Μακροφάγα:** Υπάρχουν σε αυξημένο αριθμό στους αεραγωγούς των ατόμων με ΒΑ. Η ενεργοποίησή τους πιθανά γίνεται μέσω σύνδεσης των αλλεργιογόνων με χαμηλής συγγένειας IgE υποδοχείς και απελευθέρωση μεσολαβητών και κυτταροκινών που επάγουν τη φλεγμονώδη απάντηση. Ο

ρόλος τους είναι ιδιαίτερος σημαντικός στην παθογένεια του δύσκολου και ανθιστάμενου στα στεροειδή άσθματος.<sup>250</sup>

**Ουδετερόφιλα:** Τα κύτταρα αυτά είναι αυξημένα τόσο στους αεραγωγούς όσο και στα πτύελα των ασθενών με σοβαρό ΒΑ καθώς και σε καπνιστές με ΒΑ. Ο παθοφυσιολογικός τους ρόλος είναι ακόμη αμφίβολος και η αύξησή τους θα μπορούσε να οφείλεται σε αντίδραση σε κάποιον λοιμώδη παράγοντα ή ακόμη και στη θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή.<sup>251</sup>

### ***Δομικές αλλαγές των αεραγωγών***

Εκτός από τη φλεγμονώδη απάντηση, στους ασθενείς με ΒΑ παρατηρούνται χαρακτηριστικές δομικές αλλαγές στο βρογχικό δένδρο, που συχνά περιγράφονται ως αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Μερικές από αυτές τις αλλαγές συνδέονται με τη σοβαρότητα της νόσου και μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μία σχετικά μη αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών.<sup>226</sup> Συνήθως αντιπροσωπεύουν την επιδιορθωτική απάντηση στη χρόνια φλεγμονή ωστόσο μπορεί να συμβαίνουν ανεξάρτητα από αυτή.<sup>252</sup> Η πιο βασική αλλαγή είναι η αύξηση του λείου μυϊκού ιστού των αεραγωγών.<sup>253</sup> Άλλες δομικές αλλαγές είναι μεταξύ άλλων η απόπτωση του βρογχικού επιθηλίου<sup>254</sup>, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, η υπο-επιθηλιακή ίνωση, η υπερπλασία και η υπερτροφία των καλυκοειδών κυττάρων με συνοδό αύξηση της παραγόμενης βλέννης<sup>255</sup> και η αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών και της νεοαγγείωσης του βρογχικού βλεννογόνου.<sup>256</sup>

### ***Στένωση των αεραγωγών***

Η στένωση των αεραγωγών αποτελεί μία πρόδρομη κατάσταση της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών και θεωρείτε μια από τις πιο σημαντικές παθοφυσιολογικές αιτίες πρόκλησης των συμπτωμάτων στο άσθμα.<sup>252</sup>

Διάφοροι παράγοντες συντελούν στη στένωση των αεραγωγών όπως είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, το βρογχικό οίδημα, η πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος και η υπερέκκριση βλέννης.

## **Βρογχική υπεραντιδραστικότητα**

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα θεωρείται χαρακτηριστική λειτουργική διαταραχή στα άτομα με ΒΑ και έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση των αεραγωγών ως απάντηση σε ερεθίσματα που μπορεί να μην έχουν καμία επίδραση σε φυσιολογικά άτομα. Η στένωση αυτή οδηγεί σε μια μεταβαλλόμενη απόφραξη στη ροή του αέρα και σε διαλείποντα συμπτώματα. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι στενά συνδεδεμένη με τη φλεγμονή του άσθματος και είναι μερικώς αναστρέψιμη με τη θεραπεία<sup>257</sup>. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι περίπλοκοι και περιλαμβάνουν την υπερβολική σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών,<sup>253</sup> την πάχυνση του τοιχώματός τους, και την υπερβολική απάντηση στη φλεγμονή των νευρικών απολήξεων που οδηγεί σε βρογχοσύσπαση.<sup>257</sup>

### **4. Κλινικοί φαινότυποι**

Λόγω της ανομοιογένειας, που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΒΑ τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην ανταπόκριση στη θεραπεία, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στον καθορισμό των διαφόρων φαινοτύπων της νόσου.<sup>258</sup> Αν και το ΒΑ παραδοσιακά θεωρείται μία αλλεργική νόσος ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων με άσθμα δεν είναι αλλεργικοί ενώ υπάρχουν και ενδείξεις διαφορετικής γεωγραφικής κατανομής μεταξύ ατοπικού και μη ατοπικού άσθματος.<sup>259</sup>

Οι πιο συχνοί φαινότυποι του βρογχικού άσθματος είναι:<sup>260-262</sup>

- 1) **Αλλεργικό άσθμα:** Είναι ο πιο συχνά αναγνωρισμένος φαινότυπος που ξεκινάει στην παιδική ηλικία και συνδέεται με οικογενειακό ιστορικό άσθματος ή άλλων αλλεργικών ασθενειών όπως είναι το έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα, οι τροφικές και οι φαρμακευτικές αλλεργίες. Τις περισσότερες φορές υπάρχει περιφερική ηωσινοφιλία και ηωσινοφιλική φλεγμονή στα πτύελα όπως επίσης, συχνά υπάρχει καλή ανταπόκριση στα εισπνεόμενα κορτικοειδή.
- 2) **Μη αλλεργικό άσθμα:** Μερικοί ασθενείς έχουν άσθμα χωρίς να έχουν αλλεργική προδιάθεση. Τα πτύελα αυτών των ασθενών παρουσιάζουν πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα ή ελάχιστα φλεγμονώδη κύτταρα. Η απάντηση στα εισπνεόμενα κορτικοειδή συνήθως δεν είναι καλή.

- 3) **Άσθμα όψιμης έναρξης σε ενήλικη ζωή:** Κάποιοι ασθενείς με ΒΑ κυρίως γυναίκες παρουσιάζουν συμπτώματα για πρώτη φορά σε ενήλικη ζωή. Αυτός ο φαινότυπος συνήθως είναι μη αλλεργικός. Συχνά χρειάζεται θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών και παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη συστηματική χορήγηση αυτών. Το επαγγελματικό άσθμα θα πρέπει να αποκλειστεί στα άτομα με όψιμη έναρξη άσθματος.
- 4) **Άσθμα με επιμένουσα απόφραξη αεραγωγών:** Μερικοί ασθενείς με χρόνια ΒΑ παρουσιάζουν μόνιμη ή μερικώς αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών λόγω αναδιαμόρφωσης του βρογχικού τοιχώματος των αεραγωγών.
- 5) **Άσθμα με παχυσαρκία:** Μερικοί παχύσαρκοι ασθενείς με ΒΑ έχουν πολύ έντονα αναπνευστικά συμπτώματα και χαμηλή ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

## 5. Παράγοντες Κινδύνου

Τα επιστημονικά δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής σχετικά με την αιτιολογία της νόσου δείχνουν ότι το ΒΑ είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών παραγόντων (π.χ παρουσία γονιδίων υπεύθυνων για την ανάπτυξη της νόσου), παραγόντων του ξενιστή (παχυσαρκία, διατροφή, λοιμώξεις, αλλεργική προδιάθεση) και περιβαλλοντικής έκθεσης (ατμοσφαιρική ρύπανση, γύρη, μούχλα και άλλα αλλεργιογόνα, καιρικές συνθήκες).<sup>222</sup> (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2: Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και έκφραση του Βρογχικού Άσθματος (GINA 2020) <sup>222</sup>**

Παράγοντες του ξενιστή	Περιβαλλοντικοί παράγοντες
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γενετικοί (π.χ. Γονίδια που προδιαθέτουν σε ατοπία, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, φλεγμονή των αεραγωγών και εγγενής ανοσία)</li> <li>• Παχυσαρκία</li> <li>• Φύλο</li> <li>• Πρόωρη γέννηση ή ελλιπές βάρος κατά την γέννηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αλλεργιογόνα               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Ενδο-οικιακά: οικόσιτα ακάρεα, τρίχωμα ζώων (π.χ. σκύλοι, γάτες, ποντίκια), κατσαρίδες, μύκητες</li> <li>◦ Εξω-οικιακά: γύρη, μούχλα</li> </ul> </li> <li>• Επαγγελματικά αλλεργιογόνα (π.χ. αλεύρι, πειραματόζωα, χρώματα)</li> <li>• Λοιμώξεις (κυρίως ιογενείς)</li> <li>• Μικροβίωμα</li> <li>• Έκθεση στον καπνό του τσιγάρου               <ul style="list-style-type: none"> <li>Παθητικό κάπνισμα</li> <li>Ενεργό κάπνισμα</li> </ul> </li> <li>• Ρύπανση εξωτερικών ή εσωτερικών χώρων</li> <li>• Δίαιτα</li> <li>• Άγχος</li> </ul>

Η υπόθεση ότι για την αιτιοπαθογένεση του ΒΑ αλληλεπιδρούν παράγοντες τόσο του ξενιστή όσο και εξωγενείς, διατυπώθηκε προκειμένου να εξηγήσει την απότομη αύξηση του επιπολασμού του παιδικού βρογχικού άσθματος, που παρατηρήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες και η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο σε γονιδιακούς παράγοντες. Σύμφωνα με αυτή, η νόσος είναι αποτέλεσμα της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση, μία διαδικασία που είναι γνωστή και ως αλληλοεπίδραση

γονιδίων-περιβάλλοντος. Ορισμένοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι η αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, το άγχος, το παθητικό κάπνισμα<sup>263,264</sup> και η παχυσαρκία.<sup>265,266</sup>

Επίσης, έχει παρατηρηθεί στενή συσχέτιση μεταξύ ΒΑ και κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης. Συγκεκριμένα, υψηλότερος επιπολασμός της νόσου σημειώνεται σε αναπτυγμένες περιοχές σε σχέση με τις υπό ανάπτυξη, αλλά και στα υψηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα σε σχέση με τα χαμηλότερα. Αυτές οι διαφορές έχουν αποδοθεί στην έκθεση σε αλλεργιογόνα, σε λοιμώξεις, στη διατροφή και στην προσβασιμότητα σε υπηρεσίες υγείας.. Γενικά, έχουν διατυπωθεί τρεις θεωρίες που βασίστηκαν σε κοόρτες που ξεκίνησαν την παρακολούθηση των ατόμων από τη γέννηση μέχρι την ενήλικη ζωή:

α) Της υγιεινής<sup>267,268</sup>,

β) Της δυτικοποίησης<sup>269</sup> και

γ) Της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή<sup>265</sup>.

Η Υπόθεση της Υγιεινής (the hygiene hypothesis) επιχειρεί να ερμηνεύσει την αυξανόμενη επίπτωση των χρόνιων ατοπικών νοσημάτων σε παιδιά που μεγαλώνουν σε «καθαρό» περιβάλλον. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση αυτή αποδίδεται στην εξάλειψη των μικροοργανισμών από το περιβάλλον του σύγχρονου ανθρώπου, υπό την εξελικτική επίδραση των οποίων διαμορφώνεται η λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Το έναυσμα για τη διατύπωση της παραπάνω υπόθεσης ήταν η παρατήρηση ότι παιδιά που ζούσαν σε πιο ανθυγιεινές περιβαλλοντικές συνθήκες ερχόμενα σε επαφή με διάφορα μικρόβια τα πρώτα χρόνια της ζωής τους, είχαν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη άσθματος, σε σχέση με παιδιά που διέμεναν σε πιο αποστειρωμένο περιβάλλον και κυρίως σε αστικές περιοχές.<sup>267</sup> Η θεωρία της δυτικοποίησης εξηγεί γιατί η εγκατάσταση σε σπίτια δυτικού τύπου στη σύγχρονη κοινωνία, απομονωμένα από το φυσικό περιβάλλον συνδέεται με υψηλότερο επιπολασμό ΒΑ και αλλεργιών. Ο μηχανισμός της θεωρίας της δυτικοποίησης είναι παρόμοιος με εκείνον της υγιεινής.<sup>269</sup> Μερικοί από τους παράγοντες που συνθέτουν

τον τρόπο ζωής σύμφωνα με τον «Δυτικό πολιτισμό» είναι η μικρότερη έκθεση σε μικρο-οργανισμούς, η παραμονή σε κλειστούς χώρους για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ο μειωμένος αερισμός των χώρων κατοικίας και εργασίας, η ύπαρξη χαλιών και χονδρών κουρτινών, το μικρό μέγεθος οικογενειών αλλά κυριότερα η υψηλή πυκνότητα αλλεργιογόνων, όπως είναι τα ακάρεα στην οικιακή σκόνη.

Η ετερογένεια που παρουσιάζει το ΒΑ, η μη ύπαρξη ενός ξεκάθολου ορισμού και η απουσία ειδικών βιοδεικτών, αποτελούν τα βασικά προβλήματα στη διερεύνηση του ρόλου κάθε πιθανού αιτιολογικού παράγοντα στην ανάπτυξη αυτής της πολύπλοκης νόσου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΒΑ όπως είναι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η ατοπία και η αλλεργική ευαισθητοποίηση εκτός του ότι είναι παράγωγα μίας πολύπλοκης σχέσης μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος αποτελούν ταυτόχρονα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της. Παρακάτω θα παρουσιαστούν οι παράγοντες κινδύνου που οφείλονται στον ξενιστή και κάποιοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

## **Παράγοντες του ξενιστή**

### **α) Γενετικοί**

Το ΒΑ έχει ένα πολύπλοκο γενετικό υπόβαθρο. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα αρκετά γονίδια εμπλέκονται στην παθογένεσή του <sup>270</sup> ενώ έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των εθνών<sup>271</sup>. Η έκφραση των διαφορετικών γονιδίων επηρεάζει σε διαφορετικά σημεία την παθοφυσιολογία της νόσου όπως για παράδειγμα την ύπαρξη ή όχι ατοπίας μέσω της παραγωγής IgE ανοσοσφαιρινών, την παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως είναι οι κυτταροκίνες, χημειοκίνες, αυξητικοί παράγοντες και την ισορροπία του λόγου μεταξύ λεμφοκυττάρων Th1 και Th2 στην οποία έχει βασιστεί και η υπόθεση της υγιεινής.<sup>272</sup> Γονιδιακές μελέτες έχουν αναγνωρίσει ζώνες σε συγκεκριμένα χρωμοσώματα που συνδέονται με οικογενειακή προδιάθεση για το ΒΑ. Για παράδειγμα η τάση για παραγωγή αυξημένων επιπέδων IgE ορού κληρονομείται ταυτόχρονα με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα καθώς και το

γονίδιο που θεωρείται υπεύθυνο για τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι τοποθετημένο στο χρωμόσωμα 5q κοντά σε αυτό που καθορίζει τα επίπεδα IgE.<sup>273</sup> Άλλες γονιδιακές μελέτες διερεύνησαν την πιθανή επίδραση ορισμένων κυτταροκινών (IL33, IL1RL1, IL18R1 και TSLP) στο μονοπάτι της καταστροφής των επιθηλιακών κυττάρων που εμπλέκεται στην παθογένεση του άσθματος. Τέλος, στην παθοφυσιολογία του ΒΑ συμμετέχουν γονίδια τα οποία μεταφράζονται σε πρωτεΐνες υπεύθυνες για επιθηλιακές αλαρμίνες (IL-33, TSLP), για Th2 κυτταροκίνες (IL-5, IL-13) ή και για μεταγραφικούς παράγοντες (GATA3, RORα) των T2 λεμφοκυττάρων.<sup>274</sup>

Σύμφωνα με ενδείξεις, εκτός από την παθογένεση, γονιδιακά καθορίζεται και η απάντηση του ΒΑ στη θεραπεία με β2 αγωνιστές βραχείας διάρκειας,<sup>275</sup> κορτικοστεροειδή,<sup>276</sup> και ανταγωνιστές των υποδοχέων για τα λευκοτριένια.<sup>277</sup>

### **β) Γεγονότα που συμβαίνουν πριν ή μετά τη γέννηση**

Πρόωρος τοκετός και χαμηλό βάρος γέννησης<sup>278</sup> συνδέονται ανεξάρτητα με μόνιμες αλλαγές στην παιδική πνευμονική λειτουργία και με χαμηλό λόγο FEV1/FVC.<sup>279</sup>

### **γ) Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία θεωρείται ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου χωρίς όμως να υπάρχουν σαφείς απαντήσεις γιατί το ΒΑ είναι πιο συχνό στα παχύσαρκα άτομα. Από διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι τόσο ο επιπολασμός όσο και η επίπτωση είναι πιο υψηλά σε άτομα με BMI>30 Kg/m<sup>2</sup> και ειδικότερα σε γυναίκες με κεντρικού τύπου παχυσαρκία.<sup>280,281</sup> Η παχυσαρκία εκτός από παράγοντας κινδύνου είναι και συννοσηρότητα και θα αναπτυχθεί στο αντίστοιχο υποκεφάλαιο.

### **δ) Κατάθλιψη**

Η κατάθλιψη σχετίζεται με 43% αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη ΒΑ στους ενήλικες. Αντίθετα, σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Gao και συνεργατών δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη η αντίστροφη συσχέτιση.<sup>281</sup> Επειδή η κατάθλιψη αποτελεί ένα από τα ψυχιατρικά νοσήματα που αποτελούν συννοσηρότητα με το ΒΑ θα αναπτυχθεί στο αντίστοιχο



υποκεφάλαιο.

## Περιβαλλοντικοί παράγοντες

### α) Κάπνισμα

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου είτε πριν είτε μετά τη γέννηση συνδέεται με επιβλαβή αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένου του υψηλότερου κινδύνου για ανάπτυξη συμπτωμάτων που μοιάζουν με ΒΑ σε πρώιμη παιδική ηλικία.<sup>282</sup>

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων<sup>283</sup> και τα βρέφη από μητέρες καπνίστριες έχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν συριγμό από το πρώτο έτος της ζωής τους.<sup>284</sup> Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη βρογχικού άσθματος στις επόμενες γενεές λόγω κληρονομούμενων αλλαγών στο γενετικό υλικό του καπνιστή.<sup>285</sup> Αυτό το ανέδειξαν μελέτες σε παιδιά που οι μητέρες των μητέρων τους κάπνιζαν κατά την κύηση αλλά και σε παιδιά που οι πατέρες ήταν καπνιστές κατά την εφηβική ηλικία.<sup>285</sup> Ενώ είναι γνωστές οι επιπτώσεις του καπνίσματος σε ασθενείς με ΒΑ κυριαρχεί το παράδοξο ειδικά οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες να το ξεκινάνε αφού έχει γίνει η διάγνωση ότι πάσχουν από τη νόσο.<sup>286</sup> Υπολογίζεται ότι το 25% των ενηλίκων με ΒΑ είναι ενεργείς καπνιστές και οι περισσότεροι από αυτούς έχουν σοβαρή νόσο.<sup>287</sup>

Το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει ατοπικό ή μη ατοπικό βρογχικό άσθμα με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για την ατοπική μορφή, ενώ οι άνδρες ακόμη και μετά την διακοπή του καπνίσματος εμφανίζουν τη μη ατοπική μορφή.<sup>288</sup> Οι γυναίκες καπνίστριες έχουν υψηλότερα ποσοστά ανάπτυξης βρογχικού άσθματος σε σχέση με τις μη καπνίστριες ενώ δεν παρατηρήθηκε κάτι παρόμοιο για τους άνδρες καπνιστές.<sup>289</sup>

Οι καπνιστές με ΒΑ τόσο σε σταθερή κατάσταση αλλά και κατά τη διάρκεια παροξύνσεων έχουν είτε μικτή ουδετεροφιλική-ηωσινοφιλική ή καθ' ύπεροχόν ουδετεροφιλική φλεγμονή στους αεραγωγούς.<sup>290</sup>

Το κάπνισμα προκαλεί μειωμένη Th2 απάντηση με φυσιολογικά επίπεδα ηωσινοφίλων και εκπνεόμενου NO.<sup>291</sup> Συνήθως οι ασθενείς με αυτού του

τύπου την ανοσολογική απάντηση, έχουν λιγότερα συμπτώματα, καθυστερούν να αντιληφθούν την έναρξη του ΒΑ με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνεται όταν πλέον έχει δημιουργηθεί μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών.<sup>291</sup> Το αντίθετο συμβαίνει στους καπνιστές με ΒΑ που αναπτύσσουν ή/στους οποίους προϋπήρχε Th2 φλεγμονή και οι οποίοι παρουσιάζουν πιο πρώιμα και έντονα συμπτώματα από τα πρώτα στάδια της νόσου.<sup>292</sup>

Γενικά, οι καπνιστές με άσθμα αποτελούν μία ξεχωριστή ομάδα, που χαρακτηρίζεται από πτωχό έλεγχο των συμπτωμάτων<sup>5</sup> και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης άσθματος-ΧΑΠ, το οποίο χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών παρά την εισπνεόμενη αγωγή.<sup>287</sup> Το ενεργητικό κάπνισμα εκτός από την ταχεία έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί με μειωμένη ανταπόκριση στα στεροειδή (εισπνεόμενα<sup>294</sup> και συστηματικά<sup>295</sup>), συχνές παροξύνσεις και νοσηλείες στα Νοσοκομεία<sup>289</sup> και μειωμένη πιθανότητα να υπάρξει καλός έλεγχος της νόσου.<sup>296</sup>

## **β) Ατμοσφαιρική ρύπανση**

Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση επιδεινώνει το ΒΑ τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά,<sup>297</sup> και έχει επίσης συσχετιστεί με αύξηση της θνησιμότητας από τη νόσο.<sup>298,299</sup> Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά τα οποία διαμένουν σε μέρη με αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση έχουν επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία.<sup>300</sup>

Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες οι εισαγωγές για παρόξυνση βρογχικού άσθματος αυξάνονται τις ημέρες με υψηλές συγκεντρώσεις αέριων ρύπων όπως το όζον και τα αιωρούμενα ατμοσφαιρικά σωματίδια με διάμετρο <2.5μ (PM2.5). Επίσης, άλλοι αέριοι ρύποι που παράγονται από τις μηχανές εσωτερικής καύσης των οχημάτων όπως είναι το διοξείδιο του αζώτου (NO<sub>2</sub>) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νέας έναρξης άσθματος αλλά και παραμονής του στην ενήλικη ζωή. Τέλος, από διάφορες περιβαλλοντικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ανάπτυξης ή παρόξυνσης του άσθματος σε άτομα που διαμένουν σε μικρή απόσταση από δρόμους υψηλής κυκλοφορίας.<sup>301</sup>

### **γ) Ενδο-οικιακή ρύπανση**

Αν και οι ενδο-οικιακοί ρύποι είναι σημαντικοί παράγοντες για την επιδείνωση του άσθματος δεδομένου του χρόνου που περνάει ένα άτομο εντός της οικίας του, ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητός.<sup>302</sup> Κοόρτες συνομήλικου πληθυσμού έδειξαν, ότι η ευαισθητοποίηση σε οικιακά ακάρεα,<sup>303</sup> τρίχωμα οικόσιτων,<sup>304</sup> και στον Ασπέργιλλο<sup>305</sup> που υπάρχει σε μούχλα, είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τα συμπτώματα που μιμούνται ΒΑ σε παιδιά μέχρι την ηλικία των τριών. Μάλιστα για μερικά από τα αλλεργιογόνα όπως είναι τα ακάρεα και οι κατσαρίδες, οι θετικές δερμοαντιδράσεις έχουν αναλογική συσχέτιση με το επίπεδο έκθεσης.<sup>306</sup>

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών όσον αφορά πιθανή προστασία έναντι της αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε παιδιά που έχουν πρώιμη έκθεση σε σκυλιά και γατιά.<sup>307,308</sup>

Τέλος, από μελέτες παρατήρησης<sup>309</sup> υπάρχουν ενδείξεις ότι το παθητικό κάπνισμα σε κλειστούς χώρους είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΑ όπως επίσης για την αύξηση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε βρέφη και παιδιά.<sup>310</sup>

### **ε) Έκθεση σε λοιμώξεις**

Πρώιμη έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις κατά τη νηπιακή ηλικία προδιαθέτουν στην ανάπτυξη άσθματος. Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ανθρώπινος ρινοϊός (HRV) και ο ιός της παραγρίπης προκαλούν συμπτώματα που προσομοιάζουν με αυτά του ΒΑ.<sup>311</sup>

Αντικρουόμενα όμως είναι τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών. Ορισμένες υποστηρίζουν ότι 40% των βρεφών που θα νοσήσουν από ιογενείς λοιμώξεις που προκαλούν συριγμό θα συνεχίσουν να έχουν συριγμό και αργότερα ή θα εκδηλώσουν συμπτώματα παιδικού ΒΑ<sup>311</sup> ενώ κάποιες άλλες έδειξαν ότι η έκθεση μπορεί να είναι προστατευτική.<sup>312</sup>

Καλύτερα τεκμηριωμένο είναι το γεγονός ότι παιδιά με αλλεργική ευαισθητοποίηση σε αερο-αλλεργιογόνα όταν εκτίθενται σε ιογενείς λοιμώξεις που τους προκαλούν συριγμό έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την μελλοντική ανάπτυξη βρογχικού άσθματος.<sup>313</sup> Επίσης, κάποιες

βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν συριγμό<sup>314</sup> ενώ η έκθεση σε ορισμένα παράσιτα όπως είναι το αγκυλόστομα μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο.<sup>315</sup>

Πρόσφατα καταδείχθηκε ότι το μικροβίωμα, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών και του γενετικού υλικού εντός του ξενιστή και του περιβάλλοντος του, μπορεί να συμμετέχει στην ανάπτυξη ή στην προστασία από αλλεργικές ασθένειες όπως είναι το ΒΑ.<sup>316</sup> Επί παραδείγματι, ο τοκετός με καισαρική τομή συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παιδικού βρογχικού άσθματος σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό επειδή το νεογέννητο δεν έρχεται σε επαφή με τα μικρόβια της μητέρας.<sup>317</sup> Επίσης, σε επαρχιακές περιοχές όπου υπάρχει κτηνοτροφία, λόγω της πιο συχνής έκθεσης σε βακτηριακές ενδοτοξίνες ο κίνδυνος ανάπτυξης παιδικού βρογχικού άσθματος είναι μικρός.<sup>318</sup> Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ ατοπίας και ιογενών λοιμώξεων μπορεί να επηρεάσει την απάντηση του κατώτερου αναπνευστικού. Πιο συγκεκριμένα, οι ιογενείς λοιμώξεις παίζουν ρόλο στην αλλεργική ευαισθητοποίηση αλλά η αλληλεπίδραση είναι πιο ισχυρή όταν η έκθεση σε αλλεργιογόνα και ιούς γίνεται ταυτόχρονα.<sup>319</sup>

### **στ) Κοινωνικο-οικονομική κατάσταση**

Η οικονομική ένδεια ήταν πάντα συνδεδεμένη με πολλές ασθένειες. Στο βρογχικό άσθμα είχε παρατηρηθεί το «παράδοξο» ότι οι πιο εύρωστες κοινωνίες είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου (υγιεινή υπόθεση).<sup>323</sup> Όμως, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια μεταβολή με τα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα να παρουσιάζουν πλέον υψηλό κίνδυνο για συριγμό σε αρκετές χώρες. Επιπλέον, σε υψηλο-εισοδηματικές περιοχές όπως είναι οι ΗΠΑ, η συχνότητα του άσθματος είναι υψηλή ανεξάρτητα από την εθνικότητα και το εισόδημα αυτών που συμμετείχαν.<sup>321</sup> Επίσης, σε μία μελέτη καταγραφής από στρατιωτικά δεδομένα στη Σουηδία που διήρκεσε ορισμένες δεκαετίες φάνηκε μία αναστροφή της κατάστασης με τα πιο πρόσφατα δεδομένα να δείχνουν ότι ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος πλέον είναι πιο συχνός σε χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα.<sup>322</sup> Σε παρόμοιο

συμπέρασμα κατέληξε μία μελέτη που έγινε στη Βραζιλία όπου συνθήκες ανεπαρκούς υγιεινής και λοιμώξεων συνδέθηκαν με υψηλή συχνότητα συμπτωμάτων του άσθματος.<sup>323</sup>

### **ζ) Άγχος**

Ο επιπολασμός του άσθματος είναι αυξημένος σε οικογένειες ατόμων όπου το άγχος είναι υψηλό, όπως συμβαίνει σε χαμηλο-εισοδηματικές περιοχές και σε γειτονίες στο κέντρο της πόλης.<sup>324</sup> Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος άσθματος σε παιδιά που βιώνουν το άγχος των γονιών τους τόσο τα πρώτα χρόνια της ζωής τους<sup>325</sup> αλλά και μέχρι την σχολική ηλικία<sup>326</sup>. Ένας πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι τα χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ως απάντηση στο οξύ άγχος.<sup>327</sup>

### **η) Επαγγελματική έκθεση**

Η επαγγελματική έκθεση σε αντιγόνα που μπορεί να προκαλέσουν ΒΑ είναι συχνή αλλά πολλές φορές δεν αναγνωρίζονται έγκαιρα οι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εργασία.

Το άσθμα που προκαλείται από παράγοντες ή συνθήκες που απαντώνται στο εργασιακό περιβάλλον ορίζεται ως «επαγγελματικό άσθμα».<sup>328</sup> Είναι η συχνότερη επαγγελματική ασθένεια και αποτελεί περίπου 25% των περιπτώσεων βρογχικού άσθματος που πρωτοεμφανίζεται στην ενήλικη ζωή.<sup>329</sup> Η διάγνωση τίθεται με την αναγνώριση συμπτωμάτων συμβατών με τη νόσο. Μερικά από τα επαγγέλματα που συνδέονται με υψηλό κίνδυνο επαγγελματικού άσθματος περιλαμβάνουν αρτοποιούς, ελαιοχρωματιστές, εργαζομένους σε κομμωτήρια, γεωργούς, εργαζόμενους σε πειραματικά εργαστήρια, στη χημική βιομηχανία, καθαριότητα και κατασκευή πλαστικών.<sup>330</sup>

Διακρίνονται δύο κατηγορίες του ΒΑ που σχετίζεται με τις συνθήκες στο εργασιακό περιβάλλον:

- α) Προϋπάρχον ΒΑ που παροξύνεται ή δεν ελέγχεται λόγω παραγόντων που απαντώνται στο εργασιακό περιβάλλον και
- β) Επαγγελματικό άσθμα (ΕΑ) που αναπτύσσεται σε άτομα με ελεύθερο αναμνηστικό, μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα ή άλλους χημικούς

παράγοντες, που υπάρχουν στο επαγγελματικό περιβάλλον.

Η διαφοροδιάγνωση του άσθματος που πρωτοεμφανίζεται μετά από έκθεση σε παράγοντες που υπάρχουν στο εργασιακό περιβάλλον, με αυτό που ήδη υπάρχει και επιδεινώνεται από παράγοντες της εργασίας, είναι πολύ δύσκολη. Η πιο σημαντική τους διαφορά είναι το χρονικό διάστημα έναρξης των συμπτωμάτων. Στο ΕΑ μετά από ευαισθητοποίηση μπορεί να περάσουν από 2 έως 4 χρόνια από την έκθεση στην εργασία μέχρι να εμφανιστούν τα συμπτώματα της νόσου. Αντίθετα στο ΒΑ που προϋπάρχει, τα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίτερα και συνήθως πρόκειται για άτομα που λάμβαναν αγωγή για ΒΑ πριν την έναρξη έκθεσης στον ερεθιστικό παράγοντα της εργασίας.<sup>331</sup> Υπολογίζεται ότι περίπου 20-25% των ατόμων με ΒΑ θα παρουσιάσουν παρόξυνση λόγω έκθεσης σε ερεθιστικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εργασίας τους.<sup>332</sup> Στην παθογένεια του επαγγελματικού άσθματος εμπλέκονται διάφοροι ανοσολογικοί και μη ανοσολογικοί μηχανισμοί. Το ΕΑ που έχει υπόβαθρο ανοσολογικού τύπου μηχανισμούς βασίζεται στην δημιουργία ειδικών ανοσοσφαιρινών τύπου IgE και χαρακτηρίζεται από την παρουσία λανθάνουσας περιόδου πριν την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>333</sup> Αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων.

Στο υπόλοιπο 10%, το ΕΑ προκαλείται από μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Χαρακτηριστικά σε αυτές τις περιπτώσεις δεν υπάρχει λανθάνουσα περίοδος, αλλά διάφορες ουσίες δρουν ερεθιστικά προκαλώντας συμπτώματα.<sup>334</sup>

Η ατοπία και το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επαγγελματικής ευαισθητοποίησης αλλά δεν φαίνεται να βοηθάει η ανεύρεση της αλλεργικής προδιάθεσης για να αποφευχθεί η ανάπτυξη επαγγελματικού άσθματος.<sup>328</sup>

## 6. Διάγνωση

### Συμπτώματα

Η διάγνωση του ΒΑ περιλαμβάνει τυπικά αναπνευστικά συμπτώματα όπως είναι ο βήχας, ο συριγμός, η δύσπνοια, το συσφιγκτικό άλγος στο θώρακα τα

οποία συχνά συνυπάρχουν σε συνδυασμό με μεταβαλλόμενη απόφραξη των αεραγωγών.<sup>335</sup> Τόσο τα συμπτώματα όσο και η απόφραξη μπορεί να υποχωρήσουν αυτόματα ή μετά από κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ενώ μπορεί να απουσιάζουν για εβδομάδες ή μήνες και για αυτό η αρχική αξιολόγηση είναι προτιμότερο να γίνει όταν ο ασθενής δεν έχει λάβει καμία αγωγή.<sup>222</sup> Επιπλέον, ποικίλλει το πώς αντιλαμβάνεται το κάθε άτομο τα συμπτώματα με μερικούς ασθενείς να παραπονιούνται για λίγα και ήπια συμπτώματα και άλλους για σοβαρά συμπτώματα αν και έχουν μόνο ήπια απόφραξη στο λειτουργικό έλεγχο.<sup>336</sup>

Αν και τα συμπτώματα του άσθματος είναι κοινά σε πολλές ασθένειες τα παρακάτω χαρακτηριστικά κάνουν τη διάγνωση πιο πιθανή.<sup>219</sup> Πιο συγκεκριμένα τα συμπτώματα στο ΒΑ:

- Επιδεινώνονται τη νύχτα ή νωρίς το πρωί
- Ποικίλλουν με το χρόνο αλλά και σε ένταση.
- Προκαλούνται μετά από ιογενείς λοιμώξεις, άσκηση, έκθεση σε αλλεργιογόνα, μεταβολές στις καιρικές θερμοκρασίες, το γέλιο και ερεθιστικές οσμές όπως των καυσαερίων, του καπνού ή έντονες μυρωδιές.

### **Τεκμηρίωση της μεταβαλλόμενης απόφραξης της εκπνευστικής ροής**

Η επιβεβαίωση του μεταβαλλόμενου περιορισμού της εκπνευστικής ροής θα πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής επιβεβαιώνοντας μία χαμηλή τιμή FEV1 με ταυτόχρονη παρουσία μειωμένου λόγου FEV1/FVC σε σχέση με το LLN (περίπου κάτω από 0.75-0.8 για τους ενήλικες).<sup>222</sup> Κατόπιν πρέπει να τεκμηριωθεί η μεταβλητότητα στην αναπνευστική λειτουργία σε μία ή περισσότερες χρονικές στιγμές. Εάν δεν βρεθεί αρχικά, οι διάφορες δοκιμασίες μπορούν να επαναληφθούν επί συμπτωμάτων ή κατά τις πρωινές ώρες που συνήθως η απόφραξη είναι πιο έντονη. Οι προτεινόμενες δοκιμασίες από τη GINA για την τεκμηρίωση της μεταβαλλόμενης αναπνευστικής λειτουργίας είναι οι εξής και μπορεί να ισχύουν μία ή περισσότερες:<sup>222</sup>

α) θετική απάντηση στη βρογχοδιαστολή με αύξηση της FEV1 >12% και >200ml σε σχέση με την προ-βρογχοδιαστολής εξέταση, 15 λεπτά μετά τη

χορήγηση εισπνεόμενης σαλβουταμόλης 200-400μgr (ή άλλου αναλόγου)  
β) μέση ημερήσια διακύμανση της αιχμής ροής (PEF) >10% σε διάστημα δύο εβδομάδων

γ) σημαντική αύξηση της FEV1>12% και >200ml μετά από τέσσερις εβδομάδες αντιφλεγμονώδους θεραπείας σε σχέση με την σταθερή νόσο

δ) θετική δοκιμασία πρόκλησης με πτώση της FEV1>20% μετά από χορήγηση μεταχολίνης ή >15% μετά από υπεραερισμό, χορήγηση υπέρτονου διαλύματος ή μαννιτόλης και

ε) μεταβολή της FEV1>12% και >200ml μεταξύ των επισκέψεων του ασθενή.

## 7. Συννοσηρότητες

Οι συννοσηρότητες στο BA όπως είναι η ρινίτιδα, η δυσκινησία των φωνητικών χορδών, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), τα ψυχιατρικά νοσήματα, η παχυσαρκία και οι αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο είναι συχνές αλλά συχνά υποδιαγιγνώσκονται.

Τα ποσοστά εμφάνισης τους είναι αρκετά υψηλά για να θεωρηθεί ότι συνυπάρχουν τυχαία στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου και μπορεί να οφείλονται σε κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, παράγοντες κινδύνου και έκθεση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Γενικά, συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση για τους ασθενείς, επιβάρυνση των συστημάτων υγείας ενώ η σωστή διαχείριση τους οδηγεί σε μία καλύτερη πρόγνωση της νόσου.<sup>337,338</sup>

Ο ορισμός των συννοσηροτήτων ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Μερικές φορές ορίζονται απλά ως όλες οι συνυπάρχουσες παθήσεις, ενώ σε άλλες μελέτες εντάσσονται μόνο οι νοσηρές καταστάσεις που έχουν κάποια αιτιολογική συσχέτιση.<sup>131</sup> Περίπου τα 2/3 των ασθενών με BA παρουσιάζουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα, ενώ σε ένα 16% των ατόμων με BA μπορεί να συνυπάρχουν μέχρι και τέσσερις.<sup>339,340</sup> Ο αριθμός των συννοσηροτήτων αυξάνεται με την ηλικία κάτι που είναι ιδιαίτερος ανησυχητικό σε έναν παγκόσμιο πληθυσμό που αποτελείται όλο και περισσότερο από ηλικιωμένους.<sup>341,342</sup> Η οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγείας είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με την ύπαρξη



μόνο του άσθματος.<sup>343</sup> Τέλος οι συννοσηρότητες στο ΒΑ, σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση,<sup>344</sup> αυξημένο κίνδυνο για ανικανότητα στην εργασία<sup>345</sup> και σημαντική απώλεια της παραγωγικότητας.<sup>346</sup>

### **α) Ρινίτιδα**

Άτομα με αλλεργική ρινίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΒΑ.<sup>347,348</sup> Η πλειονότητα των ασθενών με ΒΑ πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα που συνήθως υπο-διαγιγνώσκεται και υπο-θεραπεύεται. Θεωρείται ότι το 20-50% των ατόμων με αλλεργική ρινίτιδα έχουν και ΒΑ ενώ περισσότερο από 80% των ασθενών με άσθμα έχουν ρινίτιδα.<sup>349,350</sup> Η ατοπία δεν δικαιολογεί απόλυτα την σχέση άσθματος και ρινίτιδας αφού και μη αλλεργικές μορφές άσθματος παρουσιάζουν ρινίτιδα.<sup>351</sup> Τα ρινικά συμπτώματα συνδέονται με πιο σοβαρές μορφές άσθματος ακόμη και στους μη ατοπικούς ασθενείς.<sup>352</sup> Η συννοσηρότητα αυτή συνδέεται με περισσότερες επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, πολυφαρμακία και συχνές νοσηλείες σε μονάδες υγείας.<sup>353</sup> Επειδή όπως προαναφέρεται, η ρινίτιδα πολύ συχνά συνυπάρχει με το ΒΑ είναι απαραίτητη η διερεύνηση για πιθανό ΒΑ στα άτομα με επιμένοντα συμπτώματα ρινίτιδας<sup>354</sup> και αντίστροφα στα άτομα με σοβαρό ΒΑ.<sup>355</sup>

Ο ρινικός κνησμός, οι αυξημένες εκκρίσεις, η συμφόρηση και ο βήχας είναι μερικά από τα συμπτώματα των ατόμων με αλλεργική ρινίτιδα. Υπάρχουν υψηλά ποσοστά υποδιάγνωσης της ρινίτιδας (32-45%) λόγω της μειωμένης αντίληψης που συνήθως έχουν τα άτομα για τα συμπτώματα τους ή/και της ευαισθητοποίησης των ιατρών να τα αναγνωρίσουν.<sup>347</sup>

Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις όσον αφορά τα οφέλη της θεραπείας της αλλεργικής ρινίτιδας στην έκβαση του βρογχικού άσθματος. Μία μετα-ανάλυση έδειξε μόνο μία τάση γενικότερης βελτίωσης αλλά όχι ουσιαστική για τα συμπτώματα της νόσου<sup>356</sup> ενώ κάποιες άλλες έδειξαν τόσο βελτίωση του ελέγχου της νόσου όσο και της ποιότητας ζωής.<sup>353,357</sup>

Συχνή επίσης είναι η παραρρινοκολπιτιδα, με 2 στους 3 ασθενείς με ΒΑ να παρουσιάζουν χρόνια συμπτώματα ανεξάρτητα με τη σοβαρότητα του άσματος<sup>358</sup> και έως 85% των ατόμων με σοβαρό ΒΑ να παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα στην αξονική παραρρινίων κόλπων.<sup>359</sup> Από την άλλη, ο επιπολασμός του ΒΑ στα άτομα με παραρρινοκολπίτιδα ποικίλλει από 11 έως 42%<sup>360,361</sup> όταν ο επιπολασμός του ΒΑ στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται μόλις 4 έως 10%.

Οι ρινικοί πολύποδες αποτελούν μία υποκατηγορία της χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας. Ο επιπολασμός των ρινικών πολυπόδων είναι 4% τους ασματικούς ασθενείς και αυξάνει περίπου 15% στα μη ατοπικά άσματα.<sup>352,362</sup> Ορισμένες φορές η συνύπαρξη ρινικών πολύποδων με το ΒΑ αποτελεί έναν ξεχωριστό φαινότυπο με δύσκολή διαχείριση στη θεραπεία, που ονομάζεται «Βρογχικό άσμα που εκλύεται από ασπιρίνη».<sup>363</sup> Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν αναπνευστικά συμπτώματα και υψηλούς δείκτες ηωσινοφιλικής φλεγμονής (ηωσινόφιλα πτυέλων και FENO) ακόμη και χωρίς να υπάρχει βρογχική υπεραντιδραστικότητα.<sup>364</sup>

#### *Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί*

Η ρινική κοιλότητα και οι βρόγχοι είναι ανατομικά συνδεδεμένοι καλυπτόμενοι από το «αναπνευστικό επιθήλιο» που είναι ένα ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο εφοδιασμένο με εγγενείς και επίκτητους ανοσολογικούς μηχανισμούς.<sup>365,366</sup> Στους ασθενείς με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα παρατηρείται υποκλινική φλεγμονή στους κατώτερους αεραγωγούς<sup>367</sup> και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών<sup>365</sup> ακόμη και χωρίς τη συνύπαρξη άσματος. Αυτό εντάσσεται στη θεωρία «ένανς αεραγωγός, μία νόσος», που υποστηρίζει ότι τα νοσήματα ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών αποτελούν εκδηλώσεις της ίδιας φλεγμονής.<sup>368</sup> Η θεωρία βασίστηκε σε παρατηρήσεις που έγιναν σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα χωρίς ΒΑ, αφού υποβλήθηκαν σε ρινικά τεστ πρόκλησης με αλλεργιογόνα και τα οποία παρουσίασαν συμπτώματα από τους κατώτερους αεραγωγούς και μείωση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF).<sup>369</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι τα βρογχικά τεστ πρόκλησης σε μη ασματικά άτομα με αλλεργική ρινίτιδα δημιουργούν ρινικά συμπτώματα, αύξηση των ηωσινοφίλων στους ανώτερους αεραγωγούς και περιφερική

ηωσινοφιλία.<sup>370</sup> Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αλληλεπίδραση ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών στην αλλεργική ρινίτιδα και το ΒΑ. Ο πιο κοινά αποδεκτός είναι η στοματική αναπνοή που συνήθως έχουν τα άτομα με ρινίτιδα η οποία έχει ως συνέπεια την κατάργηση του φιλτραρίσματος των διάφορων αλλεργιογόνων από την ρινική κοιλότητα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.<sup>347,371</sup>

## **β) Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση**

Ασθενείς με ΒΑ έχει βρεθεί ότι έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν συμπτώματα ΓΟΠ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>372</sup> Το ίδιο ισχύει και αντίστροφα δηλαδή ασθενείς με ΓΟΠ παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά άσματος σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν.<sup>373</sup> Ο επιπολασμός της ΓΟΠ σε ασθενείς με ΒΑ κυμαίνεται από 51% έως 58%, ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν (ερωτηματολόγια ή μέτρηση του οισοφαγικού pH).<sup>374</sup> Επιπλέον, ο επιπολασμός παθολογικού οισοφαγικού pH ποικίλει στα άτομα με άσθμα από 12-85% ενώ συμπτώματα ΓΟΠ αναφέρονται στο 50-80% των ασθματικών.<sup>374,375</sup>

Ο βήχας ή ο συριγμός που επιδεινώνεται μετά την κατάποση ορισμένων τροφών (σοκολάτα, αλκοόλ, μέντα κτλ) σε άτομα με ιστορικό ΒΑ θα πρέπει να θέσουν την υποψία συννοσηρότητας με ΓΟΠ.<sup>376</sup> Μερικές φορές είναι δύσκολη ακόμη και η διαφοροδιάγνωση μεταξύ τους γιατί συμπτώματα όπως είναι ο χρόνιος βήχας, ο λαρυγγικός ερεθισμός και η θωρακαλγία είναι κοινά.<sup>374,377,378</sup>

Η ΓΟΠ μπορεί να επιδεινώσει το ΒΑ είτε λόγω άμεσης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας είτε λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης που δημιουργεί η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου.<sup>379</sup> Από την άλλη ο βρογχόσπασμος αλλά και κάποια από τα εισπνεόμενα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άσματος μπορούν να επιδεινώσουν την παλινδρόμηση με αποτέλεσμα να δημιουργείτε ένας φαύλος κύκλος που το ένα νόσημα επιδεινώνει το άλλο.<sup>380</sup> Όσον αφορά την χρήση φαρμακευτικής αγωγής με αντι-όξινα για τη βελτίωση του ΒΑ στους

ασθενείς με ΓΟΠ, μία συστηματική ανασκόπηση δεν έδειξε σημαντική βελτίωση για αυτό και η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται.<sup>381</sup>

### γ) Ψυχιατρικά νοσήματα

Η εκτίμηση του επιπολασμού των ψυχιατρικών νοσημάτων σε άτομα με ΒΑ ποικίλλει. Σε μία έρευνα του ΠΟΥ ο επιπολασμός μείζονας καταθλιπτικής νόσου κυμάνθηκε από 2 έως 26% στα άτομα με ΒΑ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό όπου είναι 1-9%.<sup>382</sup>

Η αγχώδης διαταραχή επίσης θεωρείται συννοσηρότητα του άσθματος, που φτάνει έως και το 1/3 των ασθενών. Πολλές φορές δημιουργεί μία ψευδή αντίληψη μη καλού ελέγχου των συμπτωμάτων.<sup>383</sup>

Σε πιο προχωρημένες ηλικίες τα ποσοστά ψυχικών και συμπεριφοριακών διαταραχών είναι υψηλά. Σε μία Γερμανική μελέτη σε ασθενείς με ΒΑ, κατά τη μετάβαση από την παιδική στην ενήλικη ζωή, τα ποσοστά κατάθλιψης αυξήθηκαν από 0.3% σε 3% και από 2% σε 5% της αγχώδους διαταραχής.<sup>384</sup>

Οι ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ή δύσκολα ελεγχόμενο ΒΑ πρέπει να ελέγχονται για κατάθλιψη, πανικό και αγχώδεις διαταραχές. Προτεινόμενα διαγνωστικά εργαλεία είναι σταθμισμένα ερωτηματολόγια όπως το «Ερωτηματολόγιο Υγείας του Ασθενούς» (PHQ-9) για την κατάθλιψη και η «Κλίμακα Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους» (GAD-7) που διερευνά το άγχος.<sup>385,386</sup>

Στους ενήλικες με ΒΑ προβλήματα συμπεριφοράς με τα συγγενικά πρόσωπα αλλά και με συνομήλικους είναι συχνά, όπως επίσης και οι διαταραχές της διάθεσης. Η κατάθλιψη πιο συγκεκριμένα μπορεί να οδηγήσει σε αίσθημα απελπισίας το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη μη καλή συμμόρφωση στην θεραπεία.<sup>387</sup> Επίσης, η συνύπαρξη ψυχικών διαταραχών στα άτομα με ΒΑ προδιαθέτει σε υψηλά ποσοστά καπνίσματος αλλά και κατάχρησης άλλων εθιστικών ουσιών με απώλεια του καλού ελέγχου της νόσου.<sup>388</sup> Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την κατάθλιψη βελτιώνει τον έλεγχο του σοβαρού άσθματος μειώνοντας τις ανάγκες για χρήση συστηματικών κορτικοειδών.<sup>389</sup> Όσον αφορά την αλληλεπίδραση κάποιων φαρμακευτικών θεραπειών προσοχή

χρειάζεται η χρήση της μοντελουκάστης σε άτομα με ψυχιατρικά νοσήματα αλλά και η χρήση των β-αποκλειστών που χορηγούνται κάποιες φορές σε αγχώδεις διαταραχές.<sup>389</sup>

#### **δ) Παχυσαρκία**

Η «δυτικοποίηση» του σύγχρονου τρόπου ζωής, με συχνή κατανάλωση τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, κορεσμένων λιπαρών και χαμηλή κατανάλωση αντι-οξειδωτικών τροφών όπως είναι οι φυτικές ίνες και οι βιταμίνες, οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας. Μία μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών των Beutner και συνεργατών ανέδειξε δοσο-εξαρτωμένη σχέση της παχυσαρκίας με αύξηση της επίπτωσης του άσθματος στους ενήλικες.<sup>280</sup> Σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις αποτελεί συχνή συνυπάρχουσα νόσο σε παιδιά και ενήλικες με ΒΑ και ο επιπολασμός της σε άτομα με σοβαρή νόσο κυμαίνεται από 21 έως 48%.<sup>261,390</sup> Η παχυσαρκία στον γενικό πληθυσμό αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και ο επιπολασμός της ποικίλλει από 4 έως 38%, ανάλογα με την χώρα.<sup>391</sup> Η αιτιοπαθολογική συσχέτιση μεταξύ των δυο νοσημάτων έχει καταδειχθεί σε διάφορες μελέτες όπως και η βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος μετά την απώλεια σωματικού βάρους.<sup>392,393</sup> Πολλές φορές η σωστή διάγνωση του βρογχικού άσθματος περιπλέκεται λόγω του κοινού συμπτώματος της δύσπνοιας στην κόπωση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Aaron και συνεργατών ως και το 1/3 των παχύσαρκων που είχαν διαγνωσθεί με ΒΑ δεν είχαν βρογχική υπεραντιδραστικότητα και πιθανά είχαν υπερδιαγνωσθεί.<sup>394</sup> Οι παθογενετικοί μηχανισμοί επιδείνωσης του άσθματος στα άτομα με παχυσαρκία είναι περίπλοκοι και υπάρχουν ενδείξεις ότι συμβάλουν μηχανικοί, φλεγμονώδεις καθώς και γενετικοί/αναπτυξιακοί παράγοντες.<sup>380</sup> Φαίνεται ότι το παιδικό ΒΑ συχνά επιπλέκεται στην ενήλικη ζωή με παχυσαρκία ενώ το άσθμα όψιμης έναρξης λιγότερο.<sup>395</sup> Παρόλα αυτά, αποτελέσματα από μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με όψιμης έναρξης ΒΑ πολύ συχνά επισκέπτονται το ΤΕΠ λόγω παρόξυνσης και νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας επειδή έχουν δύσκολα ελεγχόμενα συμπτώματα και ο φαινότυπος αυτός κάνει δύσκολη τη

διαχείριση της νόσου.<sup>396</sup>

Η απώλεια βάρους βελτιώνει τα συμπτώματα, την ποιότητα ζωής αλλά και την πρόοδο νόσου στα παχύσαρκα άτομα με ΒΑ.<sup>397</sup> Γενικά, ο συνδυασμός άσθματος και παχυσαρκίας θεωρείται ένας ξεχωριστός φαινότυπος με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά<sup>398,399</sup> όπως αναπνοή σε χαμηλούς όγκους πνεύμονα, συστηματική φλεγμονή που επηρεάζει τη λειτουργία των αεραγωγών, ηπιότερη ηωσινοφιλική φλεγμονή και μειωμένη απάντηση στην φαρμακευτική αγωγή.<sup>353,400</sup> Για τη θεωρία της μειωμένης απάντησης στα εισπνεόμενα κορτικοειδή των παχύσαρκων ασθενών έχουν προταθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί μεταξύ των οποίων η μη ηωσινοφιλική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες ή ακόμη και η παρουσία ελαττωματικού υποδοχέα για τα κορτικοειδή.<sup>401</sup>

### **ε) Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο**

Το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο (ΣΑΥ) υπάρχει συχνά στα άτομα με παχυσαρκία και φαίνεται ότι επηρεάζει το συνυπάρχον ΒΑ.<sup>402,403</sup> Ο επιπολασμός του σε ενήλικες με ΒΑ κυμαίνεται από 40 έως 50%<sup>404</sup> σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό όπου είναι αρκετά μικρότερος (3-7%).<sup>405</sup>

Η ουδετεροφιλική φλεγμονή και η παρασυμπαθητικοτονία από τη σύμπτωση των ανώτερων αεραγωγών πιθανολογείται ότι είναι κάποια από τα παθογενετικά αίτια της αυξημένης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και κατά συνέπεια του μη καλού ελέγχου του άσθματος στα άτομα με συνυπάρχον ΣΑΥ.<sup>406</sup>

Πιο συγκεκριμένα η φλεγμονή στους ανώτερους αεραγωγούς λόγω του ΣΑΥ επηρεάζει τη φλεγμονή που υπάρχει στους κατώτερους αεραγωγούς λόγω του ΒΑ<sup>407,408</sup> με παρουσία πολυμορφοπύρηνων και υψηλές συγκεντρώσεις IL-8 ειδικά στα άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία.<sup>409</sup> Σύμφωνα με τους Mehra και συνεργάτες το ΣΑΥ προκαλεί οξειδωτικό στρες και φλεγμονή στους κατώτερους αεραγωγούς<sup>410</sup> με αποτέλεσμα μη καλό έλεγχο του βρογχικού άσθματος. Παρομοίως, η IL-6 μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα T κύτταρα και μακροφάγα, αυξάνεται στα άτομα με παχυσαρκία επηρεάζοντας τόσο το

ΣΑΥ όσο και το ΒΑ.<sup>411</sup> Τέλος, η κυτταροκίνη TNF-α που εμπλέκεται στη συστηματική φλεγμονή είναι αυξημένη στο ΣΑΥ και φαίνεται να επιδρά στην παθογένεση του άσθματος.<sup>412</sup>

Κλινικά η συνύπαρξη ΣΑΥ και άσθματος μπορεί να επιδεινώσει ή να μιμηθεί τα συμπτώματα του άσθματος<sup>405</sup> αφού και οι δύο ασθένειες προκαλούν απόφραξη των αεραγωγών με πολλαπλά ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα.<sup>413</sup> Η εξέταση εκλογής είναι η πολύ-υπνογραφία, αλλά αν δεν είναι διαθέσιμη, ένα πρώτο screening μπορεί να γίνει με ειδικά ερωτηματολόγια όπως η κλίμακα Erworth, το ερωτηματολόγιο BANG και του Βερολίνου.<sup>405</sup>

Σε μία έρευνα που συμπεριέλαβε άτομα με ΒΑ και ΣΑΥ αναφέρθηκε μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, της κατ' επίκληση εισπνεόμενης αγωγής και καλύτερος έλεγχος τη νόσου μετά την έναρξη θεραπείας με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.<sup>415</sup>

### **στ) Λοιμώξεις**

Τα άτομα με ΒΑ έχουν αυξημένη επίπτωση βακτηριακών πνευμονιών λόγω του συχνού αποικισμού του ανώτερου αναπνευστικού από τον Στρεπτόκοκκο της πνευμονίας.<sup>416</sup> Σε αυτό το γεγονός μπορεί να συμβάλλει η καταστροφή του βρογχικού βλεννογόνου από τη χρόνια φλεγμονή, η θεραπεία με τα εισπνεόμενα κορτικοειδή αλλά ακόμη και η μειωμένη ανοσολογική απάντηση που παρατηρείται μετά από εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου.<sup>416</sup> Εκτός από αυξημένο κίνδυνο για διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσο, άλλες αναπνευστικές και μη-αναπνευστικές λοιμώξεις όπως από Herpes zoster και E. Coli είναι επίσης συχνές. Η προδιάθεση αυτή πιθανολογείται ότι οφείλεται στην καθ' υπεροχήν Th2 ανοσολογική απάντηση που υπάρχει στο ΒΑ που έχει ως αποτέλεσμα πιο αδύναμη ανταπόκριση του Th1 συστήματος.<sup>417</sup>

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **1. Σκοπός**

Ο καθορισμός του επιπολασμού του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου στον πληθυσμό της Ελλάδας με έμφαση στη ΧΑΠ και το βρογχικό άσθμα.

Επιπλέον θα διερευνηθούν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου των παραπάνω νοσημάτων και τυχόν συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα:

α) Εκτίμηση του επιπολασμού του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων με έμφαση στη ΧΑΠ και το βρογχικό άσθμα, συνολικά και ανά φύλο.

β) Διερεύνηση παραγόντων κινδύνου ΧΑΠ και βρογχικού άσθματος

γ) Συσχέτιση ΧΑΠ και βρογχικού άσθματος με άλλες συννοσηρότητες

Δεύτερος στόχος είναι η εκτίμηση του επιπολασμού καπνίσματος σε αντιπροσωπευτικό δείγμα των ενηλίκων που ζουν στην Ελλάδα, συνολικά, και ανά φύλο, ηλικία και περιοχή διαμονής.

## **2. Μεθοδολογία**

### **2.1 Σχεδιασμός Μελέτης**

Τα δεδομένα αυτής της διδακτορικής διατριβής βασίστηκαν στην Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου (EMENO), μία επιδημιολογική συγχρονική έρευνα υγείας που διεξήχθη κατά τα έτη 2013-2016 και συμπεριλάμβανε εκτός του προτυποποιημένου ερωτηματολογίου και εξετάσεις. Σκοπός της Ε.ΜΕ.ΝΟ ήταν να μελετήσει τους παράγοντες κινδύνου χρόνιων νοσημάτων στην Ελλάδα, εστιάζοντας κυρίως σε καρδιαγγειακά και αναπνευστικά νοσήματα σε τυχαίοποιημένο δείγμα του Ελληνικού ενήλικου πληθυσμού. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από εκπαιδευμένους συνεντευκτές και ιατρούς χρησιμοποιώντας σταθμισμένα ερωτηματολόγια και διενεργώντας ιατρικές εξετάσεις σε ενήλικες  $\geq 18$  ετών που διαμένουν στην Ελλάδα αποκλείοντας άτομα υπό εποπτευόμενη φροντίδα ή που ζουν σε ιδρύματα. Την Ε.ΜΕ.ΝΟ συντόνισε το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, και διεξήχθη με τη συνεργασία όλων των Ιατρικών Σχολών της Ελλάδας. Η Ε.ΜΕ.ΝΟ πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» με

συγχρηματοδότηση από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο και από εθνικούς πόρους. Το λεπτομερές πρωτόκολλο της μελέτης έχει αναλυθεί λεπτομερώς στην δημοσίευση με τίτλο «National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO): Protocol for a Health Examination Survey Representative of the Adult Greek Population» των Touloumi και συνεργατών.<sup>418</sup>

Η μεθοδολογική προσέγγιση που ακολουθήθηκε στη δειγματοληψία ήταν «πόρτα-πόρτα», δηλαδή τα άτομα που επιλέχθηκαν με βάση τον σχεδιασμό της μελέτης, αρχικά τα επισκέφθηκαν στο χώρο της κατοικίας τους οι συνεντευκτές συλλέγοντας τις πληροφορίες με εξειδικευμένο σύστημα μέσω υπολογιστή (computer assisted personal interview) και κατόπιν οι ιατροί για να πραγματοποιήσουν τις προγραμματισμένες εξετάσεις. Σε μερικές μικρές αγροτικές περιοχές οι συμμετέχοντες στην έρευνα μετά την συνέντευξη προσερχόντουσαν σε τοπικές μονάδες υγείας όπου οι ιατροί της μελέτης διενεργούσαν εκεί τις εξετάσεις.

Η προσέγγιση πόρτα-πόρτα είναι συχνή σε επιδημιολογικές μελέτες που καταγράφουν δεδομένα για την υγεία όπως είναι η Εθνική Έρευνα για την Διατροφή και την Δημόσια Υγεία [National Health and Nutrition Exam Survey (NHANES)], μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που χρησιμοποίησε παρόμοια μεθοδολογία.<sup>419</sup>

## **2.2 Επιλογή του δείγματος**

Η επιλογή του δείγματος έγινε με πολυσταδιακή στρωματοποίηση κατά συστάδες των νοικοκυριών. Ο πληθυσμός αναφοράς βασίστηκε στα στοιχεία της Απογραφής του μόνιμου πληθυσμού της Ελλάδας το 2011, από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία, ώστε να εξασφαλισθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

Η επιλογή του δείγματος έγινε σε 4 στάδια:

1<sup>ο</sup> Στάδιο: Έγινε διαστρωμάτωση όλης της χώρας σε γεωγραφικές περιοχές (9 περιοχές, καθώς και η ευρύτερη περιοχή του νομού της Αττικής και της Θεσσαλονίκης) και με βάση τον αριθμό των κατοίκων διαχωρίστηκαν σε αστικές ( $\geq 10,000$  κάτοικοι), ημιαστικές (2000-9999 κάτοικοι) και αγροτικές (έως 1999 κάτοικοι) περιοχές. Το σύνολο των στρωμάτων ήταν 33. Επειδή η ευρύτερη περιοχή της Αττικής και της Θεσσαλονίκης αποτελεί το 45,6% του

συνολικού αριθμού κατοίκων όλης της Ελλάδας και για την καλύτερη αντιπροσώπευση της κάθε υπο-περιοχής στο συνολικό δείγμα, η δειγματοληψία ήταν διαφορετική σε κάθε στρώμα, με υπερ-αντιπροσώπευση των περιοχών με χαμηλό πληθυσμό και το αντίθετο για τις περιοχές που είναι υπερ-κατοικημένες.

Δεδομένου ότι δεν ήταν δυνατή η επίσκεψη κάθε περιφέρειας, σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές εκτός από τα Ιόνια νησιά που επιλέχθηκε μόνο 1 νησί (η Κέρκυρα), σε κάθε άλλη γεωγραφική περιοχή επιλέχθηκαν δύο περιφέρειες τυχαία. Η ευρύτερη περιοχή της Αθήνας διαχωρίστηκε περαιτέρω σε 4 περιοχές: Αθήνα, Ανατολική Αττική, Δυτική Αττική και Πειραιάς. Το σύνολο των δειγματοληπτικών μονάδων ήταν 66 (22 περιοχές πολλαπλασιασμένες επί 3 βαθμούς αστικοποίησης).

2<sup>ο</sup> Στάδιο: Για κάθε δειγματοληπτική μονάδα, έγινε τυχαιοποιημένα επιλογή κάποιων οικοδομικών τετραγώνων (δειγματοληπτικά σημεία). Από κάθε δειγματοληπτικό σημείο, 12 νοικοκυριά σε αστικές και ημιαστικές και 8 στις αγροτικές περιοχές επιλέχθηκαν για να γίνει συνέντευξη. Προϋποθέτοντας ότι θα έπρεπε να υπάρχει τουλάχιστον 50% ποσοστό απάντησης, σε όλες τις περιοχές έπρεπε να είναι διαθέσιμος ο διπλάσιος αριθμός νοικοκυριών σε σχέση με τα επιλεγμένα. Η Ελληνική Στατιστική Εταιρεία καθόρισε τις συντεταγμένες για κάθε ένα οικοδομικό τετράγωνο, σε κάθε ένα δειγματοληπτικό σημείο, και κατόπιν αυτές μεταφέρθηκαν σε ένα γεωγραφικό χάρτη διάμεσου του Γεωγραφικού συστήματος πληροφοριών για να γίνουν διαθέσιμες στους συνεντευκτές.

3<sup>ο</sup> Στάδιο: Σε κάθε ένα δειγματοληπτικό σημείο τα νοικοκυριά που εκπληρούσαν τις προϋποθέσεις επιλέχθηκαν με συστηματική δειγματοληψία. Σε όλους τους συνεντευκτές δόθηκαν γεωγραφικοί χάρτες με τα επιλεγμένα σημεία δειγματοληψίας, και καθορισμένες οδηγίες με ποιο τρόπο θα επιλέγονται τα νοικοκυριά που είχαν τις προϋποθέσεις, μέσα σε κάθε σημείο δειγματοληψίας.

Εάν δεν υπήρχε απάντηση από κανένα άτομο στο επιλεγμένο νοικοκυριό κατά την πρώτη προσπάθεια, οι συνεντευκτές έπρεπε να δοκιμάσουν άλλες 2 φορές σε διαφορετικές ώρες. Μετά από 3 προσπάθειες κατά τις οποίες δεν απάντησε κανένας, το νοικοκυριό θεωρήθηκε μη αποδεκτό. Εάν κάποιος από το

νοικοκυριό απάντησε αλλά αρνήθηκε να δώσει πληροφορίες για την μελέτη τότε προσμετρήθηκε σε αυτούς που δεν απάντησαν (μη ανταπόκριση-no response).

4<sup>ο</sup> Στάδιο: Όλοι οι ενήλικες  $\geq 18$  ετών που τηρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας μέσα σε ένα νοικοκυριό καταγράφηκαν, και 1 άτομο από κάθε νοικοκυριό τυχαία επιλέχθηκε (αυτό που είχε γενέθλια τελευταίο). Εάν αυτό το άτομο δεχόταν να συμμετέχει στην μελέτη οριζόταν ένα ραντεβού με τον συνεντευκτή. Τα άτομα που δεν ήθελαν να απαντήσουν προσμετρήθηκαν στο ποσοστό μη συμμετοχής. Κατόπιν, αντικαταστάθηκαν από άτομα που δέχθηκαν να απαντήσουν στο επόμενο νοικοκυριό που είχε τα κριτήρια για επιλογή, μέχρι να συλλεχθεί ο απαραίτητος αριθμός των ατόμων για κάθε σημείο δειγματοληψίας. Τα ποσοστά απάντησης υπολογίστηκαν ως ο αριθμός των συνεντεύξεων σε σχέση με τον αριθμό των νοικοκυριών που τηρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Το συνολικό δείγμα που επιλέχθηκε ήταν τελικά 6000 ενήλικες (1 ενήλικας από κάθε νοικοκυριό).

### **2.3 Δημιουργία ερωτηματολογίων και μεταβλητών**

Μια ομάδα επιστημόνων ειδικών στους τομείς της Επιδημιολογίας, της Στατιστικής, της Εσωτερικής Παθολογίας, της Αρτηριακής Υπέρτασης, της Καρδιολογίας, της Πνευμονολογίας και της Ψυχολογίας σχημάτισαν ένα πάνελ προκειμένου να συμφωνήσουν στα εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν κατά την έρευνα. Τα ερωτηματολόγια βασίστηκαν σε αυτά προηγούμενων διεθνών επιδημιολογικών μελετών όπως η NHANES και η Ευρωπαϊκή Έρευνα για την Υγεία- European Health Examination Survey με κατάλληλη προσαρμογή τους στην ελληνική γλώσσα και προσθήκη νέων ερωτήσεων όπου κρίθηκε απαραίτητο. Τελικά, χρησιμοποιήθηκαν 2 τύποι δομημένων ερωτηματολογίων. Το ερωτηματολόγιο των συνεντευκτών αφορούσε συλλογή γενικών πληροφοριών όπως, 1) Κοινωνικο-οικονομικά δεδομένα, 2) Γενικά ερωτήματα για την υγεία και αυτό-αναφορά ποικίλων ασθενειών όπως η ΧΑΠ, το ΒΑ, η Στεφανιαία Νόσος, η περιφερική αρτηριοπάθεια, η Κατάθλιψη κ.α 3) Ερωτήματα για το Σύστημα Υγείας (π.χ προσυμπτωματικός έλεγχος, εμβολιασμοί, χρήση φαρμάκων) και 4) Παράγοντες που επηρεάζουν την Υγεία (όπως αυτό-αναφερόμενο ύψος και βάρος, φυσική δραστηριότητα, προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, περιβαλλοντική έκθεση

και οικονομικά χαρακτηριστικά του νοικοκυριού). Επιπλέον, περιείχε ερωτήσεις καθώς και προ-κωδικοποιημένες απαντήσεις για τη συλλογή των δεδομένων. Για κάθε ερώτηση είχαν καταγραφεί οι πιο συχνές και άρα αναμενόμενες απαντήσεις με τη μορφή πολλαπλών εναλλακτικών επιλογών. Η συλλογή των δεδομένων έγινε βάσει δομημένης ατομικής συνέντευξης και πραγματοποιήθηκε από τους ερευνητές πεδίου.

Τα ερωτηματολόγια των ιατρών συμπεριλάμβαναν γενικές πληροφορίες για την φυσική εξέταση (ημερομηνία, ώρα που διήρκησε), καθώς και καταγραφή διάφορων μετρήσεων όπως σωματομετρικά δεδομένα, αρτηριακή πίεση και ανεύρεση κοιλιακής μαρμαρυγής (για άτομα >65 ετών), σπιρομέτρηση και αιμοληψία. Οι αιματολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν αφορούσαν τον προσδιορισμό των τιμών των: ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, σακχάρου, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, και τρανσαμινασών.

Έγινε έλεγχος εγκυρότητας των ερωτηματολογίων της έρευνας σε 30 υγιείς εθελοντές από αστικές, ημι-αστικές και επαρχιακές περιοχές και σε διάφορες ηλικίες. Όλη η ερευνητική ομάδα συμμετείχε σε αυτή την προκαταρκτική φάση ενώ μετά την ολοκλήρωσή της έγιναν οι τελικές διορθώσεις.

#### **2.4 Συλλογή, καταχώρηση και χειρισμός πρωτογενών δεδομένων**

Τα δεδομένα της συνέντευξης ήταν διαθέσιμα σε ηλεκτρονική μορφή (computer assisted interviews). Για κάθε συμμετέχοντα ως αναγνωριστικός αριθμός (ID number), χρησιμοποιήθηκε ο γραμμωτός κωδικός του (barcode). Το barcode καταγραφόταν κατά την έναρξη της συνέντευξης. Οι ιατροί ενημερώνονταν για τον κωδικό του συμμετέχοντα. Σειρά από barcodes ήταν διαθέσιμη τόσο στους συνεντευκτές όσο και στους ιατρούς. Για τη συλλογή των ιατρικών δεδομένων αναπτύχθηκε αντίστοιχη ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Οι ιατροί εισήγαγαν το barcode του συμμετέχοντα, ενώ όλα τα βιολογικά υλικά επισημαίνονταν επίσης με τα αντίστοιχα κατάλληλα barcode. Τα δεδομένα που συλλέγονταν ελέγχονταν για πιθανά λάθη σε τακτά χρονικά διαστήματα από τους συνεργαζόμενους στατιστικούς του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Με τον τρόπο αυτό εντοπίζονταν σε πραγματικό χρόνο και επιλύονταν όλα τα προβλήματα. Επιπλέον γινόταν έλεγχος για τον έγκαιρο κανονισμό ραντεβού για την επίσκεψη των ιατρών.

## 2.4 Ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για τα αναπνευστικά συμπτώματα

Κατά την ανάλυση δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ερωτήσεις που περιλαμβάνονται στο Γενικό Ερωτηματολόγιο της μελέτης (Παράρτημα Α) και εστιάζουν στα αναπνευστικά συμπτώματα:

1. Παρουσιάσατε σφύριγμα στην αναπνοή σας, οποιαδήποτε στιγμή τους τελευταίους **12 μήνες**;  
 Ναι  
 Όχι  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ
2. Κατά τη διάρκεια της ημέρας και ενώ ήσασταν σε ηρεμία (δεν κάνατε κάποια δουλειά) παρουσιάσατε κρίση δύσπνοιας (ξαφνικά δυσκολία στην αναπνοή σας), μέσα στους τελευταίους 12 μήνες;  
 Ναι  
 Όχι  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ
3. Σας ξύπνησε κρίση δύσπνοιας (ξαφνικά, δυσκολία στην αναπνοή σας), τους τελευταίους 12 μήνες;  
 Ναι  
 Όχι  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ
4. Συνήθως, βήχετε τις περισσότερες ημέρες για χρονικό διάστημα που φτάνει τους 3 μήνες κάθε χρόνο (εννών 3 συνεχόμενοι μήνες, τα τελευταία 2 χρόνια τουλάχιστον);  
 Ναι  
 Όχι  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ
5. Συνήθως, βγάζετε πτύελα (φλέγματα), τις περισσότερες ημέρες για χρονικό διάστημα που φτάνει τους 3 μήνες κάθε χρόνο (εννών 3 συνεχόμενοι μήνες, τα τελευταία 2 χρόνια τουλάχιστον);  
 Ναι  
 Όχι  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ

6. Όταν επιταχύνετε το βήμα σας (βιάζεστε) σε ευθύ δρόμο ή όταν ανεβαίνετε σε μικρό ανήφορο παρουσιάζετε δύσπνοια;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ
- Μη εφαρμόσιμο (π.χ. λόγω αναπηρίας)

7. Στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών είχατε κρίση άσθματος;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω

8. Έχετε αλλεργίες που αφορούν τη μύτη σας, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

9. Ενώ βρισκόσασταν στην εργασία σας νιώσατε κάποια στιγμή «βάρος στο στήθος» ή «σφύριγμα» ή «γατάκια» στην αναπνοή σας;

- Ναι
- Όχι
- Μη εφαρμόσιμο (σε περίπτωση ανέργων, συνταξιούχων κλπ)
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

Οι ερωτήσεις 4, 5 και 6 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου, της ΧΑΠ και του ΒΑ. Οι υπόλοιπες ερωτήσεις (1,2,3 και 7,8,9) είναι πιο εξειδικευμένες γιατί συνήθως σχετίζονται με το ΒΑ και μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνο για την επιβεβαίωση του βρογχικού άσθματος. Παρόμοιες ερωτήσεις είχαν χρησιμοποιηθεί, στο παρελθόν, σε μεγάλη Ευρωπαϊκή πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη για το ΒΑ [European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)].<sup>420</sup>

## 2.6 Σωματομετρικές, Κλινικές και Βιοχημικές μετρήσεις

Το ύψος και το σωματικό βάρος μετρήθηκαν χωρίς παπούτσια και φορώντας οι εξεταζόμενοι ελαφρά ρούχα.

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν σε καθιστή θέση μετά από 5 λεπτά ηρεμίας χρησιμοποιώντας ένα αυτόματο πιεσόμετρο (Microlife BPA 100 Plus), ταλαντωσιμετρικής τεχνικής, με διαφορετική περιχειρίδα ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα.<sup>421</sup> Τρεις διαδοχικές μετρήσεις γινόντουσαν με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ τους και ο μέσος όρος των δύο τελευταίων χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση. Επίσης, γινόταν καταγραφή του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ την προηγούμενη ώρα, της σωματικής άσκησης τις προηγούμενες 2 ώρες από την μέτρηση της πίεσης όπως και της λήψης αντι-υπερτασικών φαρμάκων.

Όσον αφορά τις βιοχημικές εξετάσεις ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να απέχουν από φαγητό και αλκοόλ για 8 ώρες πριν την αιμοληψία για μέτρηση της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, του σακχάρου νηστείας της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και των τρανσαμινασών. Σε κάθε περίπτωση καταγράφονταν οι ώρες νηστείας.

## **2.7 Η σπιρομέτρηση**

Πριν από τη διενέργεια των μετρήσεων, έγινε εκπαίδευση με πιστοποίηση των ιατρών, από ειδικευμένο πνευμονολόγο. Σπιρομέτρηση διενεργούνταν με προτυποποιημένο τρόπο, σε όλα τα άτομα που δεν είχαν αντένδειξη, σε καθιστή θέση και αφού ο εξεταζόμενος είχε καθίσει για τουλάχιστον 15 λεπτά σε ηρεμία. Ο τρόπος που πραγματοποιούνταν ακολουθούσε προτυπωποιημένες διαδικασίες («Standard Operating Procedures (SOP)») σπιρομέτρησης προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι όλες οι σπιρομετρήσεις που διεξήχθησαν στο πλαίσιο της μελέτης έγιναν με τον ίδιο τρόπο από όλους τους ερευνητές σε όλες τις ομάδες που συμμετείχαν. Οι SOP είναι βασισμένες στο κοινό πρωτόκολλο των ATS και ERS. Ειδικότερα οι εξεταζόμενοι δεν θα έπρεπε να έχουν λάβει κανένα εισπνεόμενο ή να έχουν καπνίσει για τουλάχιστον 1 ώρα πριν την σπιρομέτρηση. Επίσης, δεν θα έπρεπε να έχουν καταναλώσει τροφή για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν. Όπου ήταν εφικτό, το άτομο δεν θα έπρεπε να έχει λάβει εισπνεόμενο β2- διεγέρτη ή αντιχολινεργικό τις τελευταίες 4 ώρες πριν τη μέτρηση ή να έχει λάβει από του στόματος β2- διεγέρτη, αντιχολινεργικό ή



θεοφυλλίνη τις τελευταίες 8 ώρες πριν τη μέτρηση. Χρησιμοποιήθηκαν φορητά σπιρόμετρα συμβατά με τις προϋποθέσεις που έχει θέσει η ERS και η ATS (Spiropalm, Cosmed Srl, Italy).

Η βαθμονόμηση της συσκευής (calibration) γινόταν τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα με σύριγγα των 3 L, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι απόλυτες αντενδείξεις για να διενεργηθεί η σπιρομέτρηση περιλάμβαναν: 1) Συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 170$ mmHg, 2) Χειρουργική επέμβαση σε οφθαλμό στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, 3) Χειρουργική επέμβαση στο θώρακα ή στην κοιλιά στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών 4) Ένεργο πνευμονική φυματίωση στον εξεταζόμενο ή σε άλλα άτομα του ίδιου νοικοκυριού, 5) Ιστορικό ανευρύσματος ή πνευμοθώρακα, 6) Ιστορικό αποκόλλησης αμφιβληστροειδή, 7) Ιστορικό γλαυκώματος, 8) Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή στεφανιαίας νόσου ή άλλου σημαντικού καρδιολογικού επεισοδίου στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, 9) Ιστορικό αιμόπτυσης στη διάρκεια του τελευταίου μήνα, 10) Εγκυμοσύνη ή Θηλασμό, 11) Ιστορικό επιληψίας-σπασμών, 12) Ωταλγία-ένεργο ωτίτιδα, 13) Οξυγονοθεραπεία (λήψη οξυγόνου) και 14) Χρόνια κατάκλιση

### 2.7.1 Εξιιώσεις αναφοράς σπιρομέτρησης

Υπάρχει πληθώρα δημοσιευμένων εξισώσεων αναφοράς,<sup>422</sup> για τις τιμές της σπιρομέτρησης με τις περισσότερες να αφορούν την Καυκάσια φυλή (δηλαδή άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής, σύμφωνα με τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας).<sup>423</sup>

Το 2012 η ERS δημοσίευσε το πρωτόκολλο στο οποίο βασίστηκαν οι εξισώσεις αναφοράς της Global Lung Function (GLI).<sup>424</sup> Οι εξισώσεις των προβλεπόμενων τιμών εξήχθησαν από ένα μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα αναφοράς υγείων ατόμων μη καπνιστών προερχόμενων από 26 χώρες και των πέντε ηπείρων. Αυτές οι σύγχρονες εξισώσεις αναφοράς παρέχουν τις αναμενόμενες τιμές από την πρώιμη παιδική ηλικία, την εφηβεία μέχρι την ενηλικίωση, και εκτείνονται έως την ένατη δεκαετία της ζωής (3-93 ετών). Στις εξισώσεις της GLI θεσμοθετήθηκαν επίσης ανώτερα και κατώτερα όρια

κανονικότητας (ULN και LLN), ανάλογα με την ηλικία, για να εξασφαλιστεί ένα στατιστικά ισχυρό μέσο προσδιορισμού του «ποιος είναι εντός των φυσιολογικών ορίων». Βασίστηκαν στη λογική της «κανονικής» κατανομής των μετρήσεων της πνευμονικής λειτουργίας στον υγιή πληθυσμό, χρησιμοποιώντας το 50<sup>ο</sup> εκατοστημόριο (διάμεση τιμή) ως «προβλεπόμενη» ή φυσιολογική και όχι την μέση τιμή, επειδή οι άνθρωποι (και οι πνεύμονές τους) έχουν πολλά σχήματα και μεγέθη, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη διασπορά τιμών γύρω από τη μέση τιμή καθώς και ακραίες τιμές καθιστώντας τη διάμεση παρά τη μέση τιμή αντιπροσωπευτικότερη του γενικού πληθυσμού.

Τα φορητά σπιρόμετρα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της EMENO χρησιμοποιούσαν στο λογισμικό τους τις προβλεπόμενες εξισώσεις αλλά και τις LLN τιμές των GLI όπως έχουν πλέον θεσμοθετηθεί από την ERS.

## 2.8 Κριτήρια ένταξης

Στην ανάλυση των δεδομένων για τον υπολογισμό των επιδημιολογικών δεικτών για το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και της ΧΑΠ συμπεριλήφθηκαν μόνο οι συμμετέχοντες που είχαν ποιοτικά αποδεκτή σπιρομέτρηση. Όσον αφορά το ΒΑ συμπεριλήφθηκαν όλοι οι συμμετέχοντες για τους οποίους υπήρχε η αυτοαναφορά για «διάγνωση βρογχικού άσθματος από κάποιον ιατρό στο παρελθόν». Επίσης, συλλέχθηκαν οι πληροφορίες για την καπνιστική συνήθεια σε όλους τους συμμετέχοντες που απάντησαν στην ερώτηση:

Είστε;

- |                          |                 |                               |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Καπνιστής       |                               |
| <input type="checkbox"/> | Πρώην καπνιστής |                               |
| <input type="checkbox"/> | Ποτέ καπνιστής  | ➔ Τέλος ερωτήσεων καπνίσματος |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ      | ➔ Τέλος ερωτήσεων καπνίσματος |

## 2.9 Ορισμοί

### 2.9.1 Αποφρακτικό Λειτουργικό Σύνδρομο της Αναπνοής

Η διάγνωση του Αποφρακτικού Λειτουργικού Συνδρόμου (ΑΛΣ) τέθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη που είχαν  $FEV_1/FVC < 0,75$ .

### 2.9.2 ΧΑΠ

Η διάγνωση της ΧΑΠ τέθηκε σε όλα τα άτομα με αποδεκτή σπιρομέτρηση, που ήταν  $\geq 30$  ετών, που δεν ανέφεραν ιστορικό προηγούμενης διάγνωσης βρογχικού άσθματος από κάποιο ιατρό και που παρουσίαζαν αποφρακτική σπιρομέτρηση. Δύο σπιρομετρικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για να διαγνωσθεί η απόφραξη: 1) Ο σταθερός λόγος  $FEV_1/FVC$  (χωρίς χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων)  $< 0,7$  (Fixed Ratio-FR) και 2) Ο λόγος  $FEV_1/FVC$  (χωρίς χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων) μικρότερος από το 5<sup>ο</sup> εκατοστημόριο ενός υγιή πληθυσμού αναφοράς της ίδιας ηλικίας (LLN) χρησιμοποιώντας τις διεθνείς εξισώσεις (Global Lung Function 2012 reference equations).

Ένας επιπλέον διαχωρισμός, με βάσει τα κριτήρια απόφραξης, εφαρμόστηκε σε όλο τον πληθυσμό που πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης της ΧΑΠ.

Συγκεκριμένα ορίστηκαν ως «σε συμφωνία» («concordant») όλα τα άτομα που η σπιρομέτρησή τους ήταν αποφρακτικού τύπου και με τα δύο κριτήρια (FR+/LLN+) . Αντίθετα, ορίστηκαν ως «ασύμφωνα» («discordant»), τα άτομα που η σπιρομέτρησή τους ήταν αποφρακτικού τύπου είτε μόνο με το κριτήριο του FR (FR+LLN-), είτε μόνο με το LLN (LLN+FR-). Δεδομένου ότι τα περιστατικά με LLN+FR- ήταν λίγα στο εξετασθέν δείγμα της μελέτης, ως «ασύμφωνα» θα αναφερθούν εφεξής μόνο τα περιστατικά με FR+LLN-. Το ηλικιακό όριο των 30 ετών ορίστηκε δεδομένης της πρόωρης έναρξης του καπνίσματος στο Ελληνικό πληθυσμό, αλλά και της υπόθεσης που έχει τεκμηριωθεί από επιστημονικά άρθρα,<sup>7</sup> ότι το κάπνισμα περισσότερων από 10 πακέτα/έτη είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΧΑΠ.

Έγινε επίσης περαιτέρω σταδιοποίηση της απόφραξης στα άτομα που είχαν  $FR < 0,7$  κατά αντιστοιχία των οδηγιών της GOLD,<sup>3</sup> με βάσει το ποσοστό της FEV1 επί των προβλεπόμενων, βασιζόμενοι στις εξισώσεις αναφοράς των GLI. Τα τέσσερα στάδια απόφραξης είναι τα εξής: ήπιο ή 1 ( $FEV1 \geq 80\%$  pred), μέτριο ή 2 ( $50\% \leq FEV1 < 79\%$  pred), σοβαρό ή 3 ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  pred) και πολύ σοβαρό ή 4 ( $FEV1 < 30\%$ ).

Τέλος, ως «Λανθασμένη διάγνωση ΧΑΠ» συμπεριλήφθηκαν οι παρακάτω ορισμοί:

α) Υποδιάγνωση, όταν η απάντηση για αυτό-αναφορά της νόσου ήταν αρνητική ενώ ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης ΧΑΠ που είχαμε θέσει.

β) Υπερδιάγνωση, όταν υπήρχε θετική απάντηση για αυτό-αναφορά της νόσου, ενώ ο λόγος FEV1/FVC ήταν μεγαλύτερος από 0,7.

### **2.9.3 Βρογχικό Άσθμα**

Όλα τα άτομα που απάντησαν θετικά στην ερώτηση «εάν έχετε διαγνωσθεί στο παρελθόν με βρογχικό άσθμα από κάποιον ιατρό θεωρήθηκε ότι έχουν βρογχικό άσθμα». Το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ υπολογίστηκε σε όσους είχαν ποιοτικά αποδεκτή σπιρομέτρηση.

### **2.9.4 Αρτηριακή Υπέρταση**

Με αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν τα άτομα με Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ)  $\geq 140$  mmHg ή/και Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ)  $\geq 90$  mmHg ή/και χρήση αντι-υπερτασικών σκευασμάτων.

### **2.9.5 Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ορίστηκε ως το σάκχαρο νηστείας αίματος  $\geq 126$  mg/dL ή/και HbA1c  $\geq 6.5\%$  ή η χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων ή η αυτό-αναφορά ΣΔ.

### 2.9.6 Υπερχοληστερολαιμία

Υπερχοληστερολαιμία ορίστηκε όταν η ολική χοληστερόλη ήταν  $\geq 190$  mg/dL ή/και αν γινόταν χρήση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων.

### 2.9.7 Άλλες συννοσηρότητες

Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν αν έχουν διαγνωσθεί ποτέ στο παρελθόν από γιατρό με κάποια από τις ακόλουθες παθήσεις: Έμφραγμα μυοκαρδίου, Στεφανιαία νόσο ή/και στηθάγχη, Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (αιμορραγικό ή ισχαιμικό), Κολπική Μαρμαρυγή, Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Οστεοπόρωση, Αλλεργική Ρινίτιδα, Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο, Καρκίνο (κακοήθης όγκος και λευχαιμία), Λέμφωμα και χρόνια κατάθλιψη. Οι περισσότερες από αυτές τις παθήσεις αποτελούν συννοσηρότητες τόσο της ΧΑΠ όσο και του βρογχικού άσθματος.

### 2.9.8 Δείκτης Μάζας Σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε με τη μέτρηση του ύψους και του σωματικού βάρους. Παχυσαρκία ορίστηκε όταν ο ΔΜΣ ήταν  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ενώ όταν ο ΔΜΣ ήταν μεταξύ 25 kg/m<sup>2</sup> και 30 Kg/m<sup>2</sup> το άτομο κατατάχθηκε ως υπέρβαρο σύμφωνα με τον ορισμό που έχει δώσει ο ΠΟΥ.<sup>425</sup>

### 2.9.9 Κάπνισμα

Το κάπνισμα υπολογίστηκε με βάση την αυτό-αναφορά και ως ενεργείς καπνιστές ορίστηκαν όσοι απάντησαν καταφατικά στην ερώτηση «είστε καπνιστής;», ως πρώην καπνιστές αυτοί που απάντησαν καταφατικά στην ερώτηση «είστε πρώην καπνιστής;» ενώ μη καπνιστές όσοι απάντησαν καταφατικά στην ερώτηση «ποτέ καπνιστής;»

Ενεργείς και πρώην καπνιστές ερωτήθηκαν για τον αριθμό κατανάλωσης των προϊόντων καπνού (συσκευασμένα, στριφτά, πούρο, πίπα κ.α) που κάπνιζαν κατά μέσο όρο την ημέρα και για πόσα χρόνια. Τα πακέτα/έτη υπολογίστηκαν για τα εργοστασιακά και στριφτά τσιγάρα. Επίσης υπήρχε η αναφορά για την ημερομηνία έναρξης του τσιγάρου όπως και για την ηλικία που το διέκοψαν οι πρώην καπνιστές.

#### **2.9.10 Παθητικό ή δευτερογενές κάπνισμα**

Θεωρήθηκε η έκθεση σε καπνό τσιγάρου στο σπίτι, στην εργασία, στους δημόσιους χώρους και στα μέσα μαζικής μεταφοράς τους τελευταίους 6 μήνες. Υπήρχαν επιπλέον ερωτήματα όσον αφορά τις ώρες έκθεσης με 4 υποκατηγορίες : καθόλου έκθεση, λιγότερο από 1 ώρα ημερησίως, 1-5 ώρες ημερησίως, περισσότερο από 5 ώρες ημερησίως έκθεση.

#### **2.9.11 Φυσική δραστηριότητα**

Η φυσική δραστηριότητα μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το διεθνές Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας [International Activity Questionnaire (IPAQ)]. Το IPAQ είναι ένα συχνό εργαλείο εκτίμησης της άσκησης, του οποίου η αξιοπιστία έχει προηγουμένως δοκιμαστεί στον Ελληνικό πληθυσμό.<sup>426</sup> Έτσι οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε τρία επίπεδα δραστηριότητας, ανάλογα με τις απαντήσεις που έδωσαν: χαμηλή, μέτρια ή υψηλή.<sup>426</sup>

#### **2.9.12 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος**

Όλα τα άτομα ερωτήθηκαν όσον αφορά το φύλο, την ηλικία το επίπεδο εκπαίδευσης, τον τόπο κατοικίας και την οικογενειακή κατάσταση (αν ήταν έγγαμοι, άγαμοι, χήροι/ες, ή διαζευγμένοι/ες και αν συζούν με κάποιον ως ζευγάρι ή μένουν μόνοι τους). Το εκπαιδευτικό επίπεδο διαχωρίστηκε σε 3 κατηγορίες: πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια-μεταδευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση. Η επαγγελματική κατάσταση διαχωρίστηκε ως διχοτόμος μεταβλητή: εργαζόμενος-η/άνεργος-η. Η διεθνής Τυποποιημένη Ταξινόμηση των Επαγγελματιών (International Standard Classification of Occupations ή ISCO-

88) χρησιμοποιήθηκε για να καταγράψει την επαγγελματική κατηγορία του κάθε συμμετέχοντα. Κατόπιν οι διάφορες επαγγελματικές ομάδες ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε χαμηλής και υψηλής δεξιότητας εργαζόμενους γραφείου ή χειρώνακτες, όπως είχε προταθεί από τις Ευρωπαϊκές Έρευνες για τις συνθήκες Εργασίας της Eurofound. Σύμφωνα με αυτήν την ταξινόμηση «χειρώνακτες» (blue-collar) ήταν όσοι είχαν κατηγοριοποιηθεί με την κλίμακα του ISCO-88 από 6 έως 9 και οι «εργαζόμενοι γραφείου» (white collar) όσοι ήταν ISCO-88 από 1 έως 5.

## **2.10 Ηθική και Δεοντολογία της Μελέτης**

Η μελέτη της EMENO εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου της Αθήνας (ΕΚΠΑ) (Ημερομηνία: 8 Νοεμβρίου 2012, Αρ.Πρωτ: 1742) και από την Ελληνική Αρχή Προστασίας Δεδομένων (Ημερομηνία: 7 Δεκεμβρίου 2012, Αρ. Πρωτ: ΓΝ/ΕΞ/1069-1/07-12-2012). Μια τροποποιημένη έκδοση του έντυπου συγκατάθεσης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου της Αθήνας (Ημερομηνία: 6 Μαρτίου 2013, Αρ. Πρωτ: 6315).

Επιπλέον η διατριβή έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Διδακτορικών Διατριβών του ΕΚΠΑ. (Ημερομηνία: 16 Ιουλίου 2015, Αρ. Πρωτ : 1415023761).

Τα ερωτηματολόγια τα οποία συμπληρώνονταν ήταν ανώνυμα και έφεραν μόνο έναν γραμμικό κωδικό (barcode), που αντιστοιχούσε στον κάθε συμμετέχοντα της Ε.ΜΕ.ΝΟ. Τον κάθε κωδικό αποτελούσε ένας συνδυασμός από νούμερα που αποτύπωναν την περιοχή, το συνεντευκτή, και το σειριακό αριθμό του συμμετέχοντα. Οι κωδικοί επισυνάφθηκαν σε όλα τα έντυπα, ερωτηματολόγια, καθώς και φιαλίδια αίματος. Τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων στην μελέτη αποθηκεύτηκαν σε έναν ξεχωριστό ασφαλή φάκελο και συνδέθηκαν με κωδικό με τις υπόλοιπες πληροφορίες της μελέτης. Πρόσβαση στα προσωπικά δεδομένα υπήρχε μόνο από τον κύριο ερευνητή κάθε περιοχής και χρησιμοποιούνταν μόνο για να σταλούν τα ευχαριστήρια γράμματα, οι ιατρικές αναφορές και για μελλοντική έρευνα εφόσον είχαν δώσει συγκατάθεση για αυτό.

Πριν από την ένταξή τους στην μελέτη οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν πλήρως για αυτήν, κατόπιν τους δινόταν το έντυπο ενημερωμένης συγκατάθεσης και το υπέγραφαν αφού είχαν αρκετό χρόνο να το διαβάσουν και να τους εξηγηθούν οι οποιεσδήποτε απορίες είχαν. Στις σπάνιες περιπτώσεις που οι συμμετέχοντες δεν μπορούσαν να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης ένας νόμιμος εκπρόσωπος το υπέγραφε αντί για αυτούς.

## 2.11 Στατιστική ανάλυση

Η Ε.ΜΕ.ΝΟ έχει ένα πολύπλοκο σχεδιασμό, με την πιθανότητα επιλογής ατόμων να διαφοροποιείται ανά στρώμα. Έτσι κατά τη στατιστική ανάλυση ελήφθησαν υπόψη τα βάρη σχεδιασμού που αντιστοιχούν στο αντίστροφο της πιθανότητας επιλογής. Αν και χρησιμοποιώντας τα δειγματοληπτικά βάρη στην ανάλυση θα έπρεπε οι εκτιμήσεις που δίνονται να είναι αντιπροσωπευτικές του γενικού πληθυσμού των ενηλίκων, παρόλα αυτά, αποκλίσεις στην κατανομή της ηλικίας και του φύλου από τις αντίστοιχες που βασίζονται στην Απογραφή του 2011 ήταν αναμενόμενες, καθώς οι γυναίκες και τα πιο ηλικιωμένα άτομα συνήθως υπερ- αντιπροσωπεύονται σε αυτού του είδους τις μελέτες. Για αυτό το λόγο δημιουργήθηκαν επιπλέον βάρη μετά την στρωματοποίηση, ώστε η κατανομή φύλου και ηλικίας στη μελέτη να αντικατοπτρίζει σωστά τις αντίστοιχες κατανομές στον ελληνικό πληθυσμό. Έτσι τα αρχικά βάρη πολλαπλασιάστηκαν με ένα διορθωτικό παράγοντα  $f_{PSi}$  με τον εξής τύπο:

$$f_{PSi} = \frac{N_m}{\sum_{i=1}^{n_m} W_{(base)i}}$$

Όπου,  $W_{(base)i}$  είναι τα δειγματοληπτικά βάρη,  $N_m$  το σύνολο του πληθυσμού στο στρώμα  $m_i$  (που καθορίζεται από το φύλο και την ηλικιακή ομάδα) και  $n_m$  είναι το αντίστοιχο μέγεθος του δείγματος στο  $m_i$  στρώμα. Τα τελικά βάρη ήταν το γινόμενο των δειγματοληπτικών βαρών με το διορθωτικό παράγοντα, ήτοι:  $W_{PSi} = W_{(base)i} f_{PSi}$ .

Ορισμένοι συμμετέχοντες στην ΕΜΕΝΟ αρνήθηκαν να υποβληθούν σε κάποιες εξετάσεις όπως είναι η σπιρομέτρηση ή/και να γίνει αιμοληψία. Ωστόσο, εκείνοι που δέχτηκαν να εξεταστούν ή/και να γίνει αιμοληψία μπορεί να διαφέρουν από εκείνους που δεν δέχτηκαν. Για αυτό το λόγο, εφαρμόστηκαν επιπλέον



διορθώσεις για τα άτομα που αρνήθηκαν να συμμετέχουν συνολικά ή σε κάποια τμήματα της μελέτης, με χρήση της μεθόδου στάθμισης με την αντίστροφη πιθανότητα συμμετοχής (inverse probability weighting). Η πιθανότητα συμμετοχής εκτιμήθηκε μέσω μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης, με εξαρτημένη μεταβλητή την συμμετοχή στις εξετάσεις Ναι/Όχι. Αποδίδοντας αυτά τα βάρη, κάθε συμμετέχων “βάρυνε” στη μελέτη ανάλογα με το πόσα άτομα με τα χαρακτηριστικά του αρνήθηκαν να συμμετέχουν εκπροσωπούσε. Υπολογίστηκαν επίσης ο σταθμισμένος μέσος όρος και οι σταθερές αποκλίσεις για τις συνεχείς μεταβλητές και τα σταθμισμένα ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Για την μονοπαραγοντική συσχέτιση όλων των μεταβλητών με το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο, τη ΧΑΠ και το βρογχικό άσθμα έγινε στατιστικός έλεγχος με το  $\chi^2$ .

Περαιτέρω για να ελεγχθεί η σχέση μεταξύ διχοτόμων και κατηγορικών μεταβλητών υπολογίστηκε ο σχετικός λόγος (Odds-Ratio) με τη χρήση σταθμισμένων (weighting) μοντέλων πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης. Τα σταθμισμένα μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η συσχέτιση πολλαπλών μεταβλητών με το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο, την ΧΑΠ και το ΒΑ

### **3. Αποτελέσματα**

#### **3.1 Κάπνισμα**

Από τα 6006 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη, 13 δεν είχαν την πληροφορία για την ηλικία και το φύλο και 131 (2.2%) για την καπνιστική συνήθεια φτάνοντας τους 5862 που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του καπνίσματος. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε για αυτήν την υπο-ανάλυση που εκφράζονται ως σταθμισμένα ποσοστά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η υπο-ανάλυση της EMENO για τα επιδημιολογικά δεδομένα του καπνίσματος περιγράφεται αναλυτικά στο Παράρτημα 2 του συγγράμματος.

**Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης στο σύνολο και ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια στην Ελλάδα, 2014-2016. N=5862**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	Καπνιστές N (%)	Πρώην καπνιστές N (%)	Ποτέ καπνιστές N (%)	Σύνολο N (%)	p- value
<b>Φύλο</b>					
Άνδρες	1018 (56,9)	742 (73,8)	722 (32,7)	2482 (48,5)	
Γυναίκες	1008 (43,1)	290 (26,2)	2082(67,3)	3380 (51,5)	
<b>Ηλικία</b>					
18-34	427 (30,8)	76 (12,3)	473 (26,8)	976 (26)	<b>&lt;0,001</b>
35-49	685 (35,6)	190 (23,3)	571 (23,2)	1446 (27,9)	
50-65	626 (23,6)	325 (28,4)	700 (18,8)	1651 (22,2)	
65+	288 (10)	441 (36,0)	1060(31,2)	1789 (24)	
<b>Βαθμός αστικότητας</b>					
Αστική περιοχή	1234 (66,6)	538 (55,9)	1558(61,9)	3330 (62,7)	<b>&lt;0,001</b>
Ημι-αστική περιοχή	339 (15)	194 (18,1)	512 (17,3)	1045 (16,6)	
Επαρχία	453 (18,4)	300 (26)	734 (20,8)	1387 (20,7)	
<b>Οικογενειακή κατάσταση</b>					
Γάμος/Συγκατοίκηση	1330 (60,6)	803 (75,1)	1748(57,5)	3881 (61,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ελεύθερος-η	689 (39)	226 (24,5)	1046(42,1)	1961 (38,1)	
Άγνωστη	7 (0,3)	3 (0,4)	10 (0,4)	20 (0,4)	
<b>Εκπαίδευση</b>					
Πρωτοβάθμια	517 (21)	412 (33,9)	1149(33,7)	2078 (28,9)	<b>&lt;0,001</b>
Δευτεροβάθμια/μετα- δευτεροβάθμια	1054 (55)	400 (41,4)	1104(42,5)	2558 (47,1)	
Τριτοβάθμια	442 (23,4)	215 (24,2)	533 (23,2)	1190 (23,4)	
Άγνωστη	13 (0,6)	5 (0,5)	18 (0,6)	36 (0,6)	
<b>Ανεργία</b>					
Όχι	1632 (78,5)	933 (88,7)	2497(87,1)	5062 (84,1)	<b>&lt;0,001</b>
Ναι	386 (21,1)	96 (11)	289 (12,2)	771 (15,4)	
Άγνωστο	8 (0,4)	3 (0,4)	18 (0,6)	29 (0,5)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>					
Υψηλής εκπαίδευσης εργασία γραφείου	489 (23,6)	245 (25,6)	509 (19,9)	1243 (22,2)	<b>&lt;0,001</b>
Χαμηλής εκπαίδευσης εργασία γραφείου	497 (25,4)	188 (18,6)	445 (17)	1130 (20,4)	
Υψηλής εκπαίδευσης χειρωνακτική εργασία	308 (14,4)	251 (22,3)	565 (17,5)	1124 (17,1)	
Χαμηλής εκπαίδευσης χειρωνακτική εργασία	429 (20,8)	255 (24,6)	620 (21,0)	1304 (21,5)	
Άγνωστο	303 (15,9)	93 (9)	665 (24,6)	1061 (18,8)	
<b>Μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα</b>					
<900 Ευρώ	812 (40,3)	388 (37,4)	1187(41,4)	2387 (40,3)	0,090
900€-1.700 Ευρώ	579 (28,9)	323 (30,4)	740 (27,3)	1642 (28,4)	

> 1.700 Ευρώ	222 (11)	124 (13,3)	255 (10,2)	601 (11)	
Άγνωστο	413 (19,8)	197 (18,9)	622 (21,1)	1232 (20,3)	
<b>Φυσική δραστηριότητα</b>					
Χαμηλή	260 (12,7)	181 (17)	434 (15,2)	875 (14,6)	<b>0,004</b>
Μέτρια	550 (27,9)	320 (31,3)	788 (28,9)	1658 (28,9)	
Υψηλή	912 (44,4)	383 (37,9)	1209(42,3)	2504 (42,4)	
Άγνωστο	304 (15)	148 (13,8)	373 (13,6)	825 (14,2)	
<b>Προσθήλωση σε μεσογειακή διατροφή</b>					
Χαμηλή	208 (13,1)	49 (5,6)	195 (8,6)	452 (9,8)	<b>&lt;0,001</b>
Μέτρια	1595 (76,4)	848 (82,6)	2296 (81)	4739 (79,5)	
Υψηλή	130 (5,8)	114 (9,8)	226 (6,9)	470 (7)	
Άγνωστο	93 (4,7)	21 (2)	87 (3,5)	201 (3,7)	
<b>Κατανάλωση αλκοόλ (ποτήρια/εβδομάδα)</b>					
0	746 (34,1)	340 (32,7)	1615(54,1)	2701 (43,1)	<b>&lt;0,001</b>
1-7	888 (46,2)	477 (45,7)	971 (37,5)	2336 (42,1)	
7+	335 (16,6)	199 (20,1)	170 (6,4)	704 (12,5)	
Άγνωστο	57 (3,1)	16 (1,5)	48 (2)	121 (2,4)	
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<25	546 (28)	143 (15,5)	524 (21,1)	1213 (22,8)	<b>&lt;0,001</b>
≥25-30	600 (28,5)	346 (33,4)	812 (28,2)	1758 (29,2)	
≥30	478 (21,7)	368 (33,4)	844 (26,2)	1690 (25,6)	
Άγνωστο	402 (21,8)	175 (17,6)	624 (24,5)	1201 (22,4)	

### 3.2 Αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο

Από τα 5.993 άτομα με γνωστό φύλο και ηλικία, 762 δεν ήταν επιλέξιμοι για σπιρομέτρηση για τους εξής λόγους: 104 (13,7%) είχαν γλαύκωμα, 72 (9,5%) είχαν αμφιβλιστριπάθεια και 281 (36,9%) δεν μπορούσαν να συνεργαστούν. Από τα 5231 επιλέξιμα για σπιρομέτρηση άτομα, 3592 (68,7 %) έκαναν τελικά σπιρομέτρηση. Τα άτομα που αρνήθηκαν να συνεργαστούν για σπιρομέτρηση ήταν πιο πιθανό να είναι ηλικίας άνω των 70 ετών, να ζουν σε αστικές περιοχές και να έχουν χαμηλότερο εισόδημα και εκπαιδευτικό επίπεδο. Από τα 3592 άτομα που τελικά υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση, 722 (20,1%) δεν πληρούσαν τα κριτήρια αξιοπιστίας της ERS/ATS, έτσι συνολικά συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του ΑΛΣ 2870 άτομα ηλικίας ≥18 ετών.

Για την ανάλυση της ΧΑΠ και για τις υπο-αναλύσεις σε “σε συμφωνία” και “ασύμφωνα”, από τους 2870 συμμετέχοντες με σπιρομέτρηση που ήταν τεχνικά αποδεκτά, 420 αποκλείστηκαν γιατί είτε ήταν κάτω από 30 ετών (255) ή αυτό-

ανέφεραν βρογχικό άσθμα (165). Τελικά 2450 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αυτή. Πενήντα ένας, που δεν είχαν απαντήσει στην ερώτηση αυτό-αναφοράς της νόσου, δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για τον επιπολασμό της αυτό-αναφερόμενης ΧΑΠ.

Όσον αφορά το ΒΑ, στην ανάλυση των δεδομένων συμπεριλήφθηκαν 5876/6006 (97,8%) συμμετέχοντες που είχαν απαντήσει στην ερώτηση σχετικά με «διαγνωσμένο άσθμα από κάποιο ιατρό». Από αυτούς, οι 2812 που υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση και ήταν τεχνικά αποδεκτή συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του ΑΛΣ στα άτομα που είχαν αυτό-αναφέρει ΒΑ.

### **3.3 Επιπολασμός του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου της αναπνοής, της ΧΑΠ και του Βρογχικού άσθματος, στην Ελλάδα με βάσει τα διάφορα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη**

Στον Πίνακα 2, απεικονίζεται ο επιπολασμός του αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου ( $FEV1/FVC < 0,75$ : 19,5% και  $< 0,7$ : 8,2%), της ΧΑΠ (8,29% και 5,5% ανάλογα αν διαγνώσθηκε με τον σταθερό λόγο απόφραξης ή το LLN αντίστοιχα) και του βρογχικού άσθματος (5,89%). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ με βάση το σταθερό λόγο κάτω από 0,7 υπερεκτιμάται περίπου κατά 40% σε σχέση με το σπιρομετρικό κριτήριο του LLN. Από τα 211 άτομα που βρέθηκαν να έχουν απόφραξη, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (113/211 άτομα, δηλαδή 53,5%) πληρούσε και τα δύο κριτήρια απόφραξης (FR+LLN+). Τέλος, 51 άτομα (1,79% των συμμετεχόντων) αυτό-ανέφεραν ότι έχουν διαγνωσθεί στο παρελθόν από κάποιον ιατρό με ΧΑΠ.

**Πίνακας 2: Επιπολασμός (95% όρια αξιοπιστίας- ΔΕ) για το Αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο της αναπνοής, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα (2014-2016)**

	n/N	Επιπολασμός (%)	95%ΔΕ
<b>FEV1/FVC&lt;0,75</b>	607/2870	19,5 %	20,74%, 24,43%
<b>FEV1/FVC&lt;0,7</b>	252/2870	8,2 %	8,23%, 10,81%
<b>ΧΑΠ (αυτό-αναφορά)</b>	51/2399	1,79 %	1,34%, 2,38%
<b>ΧΑΠ (FR)</b>	203/2450	8,29 %	7,17%, 9,57%
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>	121/2450	5,50 %	4,54%, 6,64%
<b>ΧΑΠ FR+/LLN-</b>	90/2450	3,44%	2,65%, 4,21%
<b>ΧΑΠ FR+/LLN+</b>	113/2450	4,61%	3,85%, 5,79%
<b>ΧΑΠ FR-/LLN+</b>	8/2450	0,32%	0,17%, 0,82%
<b>Βρογχικό Άσθμα (αυτο-αναφορά)</b>	370/5876	5,89%	5,27%, 6,58%

### **3.4 Σύγκριση δύο κατηγοριών του ΑΛΣ ( $0,7 \leq FEV_1/FVC < 0,75$ και $FEV_1/FVC < 0,70$ ) σε σχέση με το φυσιολογικό λόγο $FEV_1/FVC \geq 0,75$ στην Ελλάδα**

#### **α) Σύγκριση κατανομής συχνοτήτων των δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο $0,7 \leq FEV_1/FVC < 0,75$ , $FEV_1/FVC < 0,70$ συγκριτικά με τα άτομα με λόγο $FEV_1/FVC \geq 0,75$ στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα 3 αποτυπώνεται συγκριτικά η κατανομή συχνοτήτων των δημογραφικών μεταβλητών και παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ατόμων με ΑΛΣ [ $FEV_1/FVC < 0,70$  και  $0,7 \leq FEV_1/FVC < 0,75$  (ενδιάμεση κατηγορία)], και εκείνων με φυσιολογικό λόγο ( $FEV_1/FVC \geq 0,75$ ) (μονοπαραγοντική ανάλυση). Αναλυτικότερα, πάνω από το 50% των ατόμων με αποδεκτή σπιρομέτρηση ήταν άνδρες ( $p < 0,001$ ) και στις δύο κατηγορίες απόφραξης ενώ παρατηρήθηκε μία σημαντική ( $p < 0,001$ ) και σταδιακή αύξηση των ποσοστών του ΑΛΣ από τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες 18-29 ετών (5,5% για ενδιάμεση κατηγορία και 2,9% για  $FEV_1/FVC < 0,70$ ) στις μεγαλύτερες >70 ετών (19,6% για ενδιάμεση κατηγορία και 19,2% για  $FEV_1/FVC < 0,70$ ). Ανάμεσα στα άτομα με ΑΛΣ, η πλειοψηφία (68% για την ενδιάμεση κατηγορία και 75% για τους  $FEV_1/FVC < 0,70$ ) ήταν καπνιστές (ενεργείς και πρώην) και ένας στους δύο είχαν χειρωνακτική εργασία ( $p < 0,001$ ) και για τις δυο κατηγορίες απόφραξης, με το ποσοστό των ΑΛΣ να είναι μεγαλύτερο στους καπνιστές (χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ πρώην και νυν καπνιστών) από ότι στους ποτέ καπνιστές και σε άτομα με χειρωνακτική εργασία συγκριτικά με άτομα με εργασία γραφείου. Όσον αφορά το εκπαιδευτικό επίπεδο, το ποσοστό των ατόμων με ΑΛΣ ήταν υψηλότερο στα άτομα με πρωτοβάθμια εκπαίδευση (16% στην ενδιάμεση κατηγορία και 11,6% στην κατηγορία  $FEV_1/FVC < 0,70$ ) και ελαττωνόταν όσο ανέβαινε το εκπαιδευτικό επίπεδο (8,7% και 5,1% για ενδιάμεση κατηγορία και  $FEV_1/FVC < 0,70$  αντίστοιχα, στην τριτοβάθμια εκπαίδευση,  $p < 0,001$ ).

Αντίστοιχα, το ποσοστό με ΑΛΣ και για τις δυο κατηγορίες απόφραξης ήταν τόσο χαμηλότερο όσο υψηλότερο ήταν το εισόδημα ( $p < 0,001$ ).

**Πίνακας 3: Κατανομή συχνοτήτων δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου στα άτομα με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο  $FEV_1/FVC < 0,70$  και  $0,70 \leq FEV_1/FVC < 0,75$  συγκριτικά με άτομα με λόγο  $FEV_1/FVC \geq 0,75$  στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0,75</b>	<b>0,70 ≤ FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,75</b>	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,70</b>	<b>p-value*</b>
	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2870</b>	<b>2263 (80,5)</b>	<b>355 (11,3)</b>	<b>252 (8,20)</b>	
<b>Φύλο</b>				<b>&lt;0,001</b>
Άνδρας	1336 (86,5)	201 (13,1)	182 (11,8)	
Γυναίκα	1490 (80,5)	154 (9,2)	70 (4,2)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>				<b>&lt;0,001</b>
18-29	234 (91,6)	14 (5,5)	7 (2,9)	
30-39	385 (87,1)	37 (8,70)	17 (4,2)	
40-49	493 (85)	50 (8,80)	32 (6,2)	
50-59	490 (76,6)	83 (13)	54 (10,4)	
60-69	404 (73,1)	89 (16,1)	59 (10,8)	
70+	257 (61,3)	82 (19,6)	83 (19,1)	
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ενεργοί καπνιστές	787 (75,4)	171 (13,8)	129 (10,8)	
Πρώην καπνιστές	392 (77,3)	71 (12,8)	60 (10)	
Ποτέ καπνιστές	1043 (87,3)	104 (8)	59 (4,80)	
<b>Κάπνισμα (2 κατηγορίες)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ενεργοί/πρώην Καπνιστές	1179 (76)	242 (13,5)	189 (10,6)	
Ποτέ καπνιστές	1043 (87,3)	104 (8)	59 (4,80)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>				<b>&lt;0,001</b>
Εργασία γραφείου	1036 (83,8)	137 (10)	81 (6,2)	

Χειρωνακτική εργασία	858 (75,4)	167 (13,3)	138 (11,3)	
<b>Εκπαίδευση</b>				<b>&lt;0,001</b>
Πρωτοβάθμια	642 (72,4)	145 (16)	109 (11,6)	
Δευτεροβάθμια/μετα-δευτεροβάθμια	1050 (81,7)	140 (9,9)	109 (8,30)	
Τριτοβάθμια	540 (86,2)	62 (8,70)	33 (5,10)	
<b>Μηνιαίο Οικογενειακό Εισόδημα (Ευρώ)</b>				<b>&lt;0,001</b>
<900	822 (78,2)	140 (12)	114 (9,80)	
900-1.700	673 (81,6)	101 (10,8)	72 (7,7)	
>1.700	293 (84,4)	40 (10,4)	20 (5,2)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>				0,278
Ποτέ	1538 (81,4)	226 (11)	154 (7,5)	
>1 ώρα	673 (79,2)	116 (11,5)	90 (9,30)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>				<b>0,027</b>
Ποτέ	616 (83,7)	79 (10,2)	43 (6,2)	
>1 ώρα	355 (89,3)	35 (7,60)	16 (3,1)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>				0,659
Ποτέ	1241 (80,1)	199 (11,7)	136 (8,20)	
>1 ώρα	970 (81,4)	143 (10,6)	108 (8)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σε οποιοδήποτε χώρο)</b>				0,749
Ποτέ	884 (79,9)	137 (11,7)	94 (8,4)	
>1ώρα	1327 (81,2)	205 (10,9)	150 (7,9)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>				0,274
Όχι	1713 (80,9)	268 (11,3)	176 (7,80)	
Ναι	506 (79,3)	77 (10,8)	74 (9,9)	
<b>Σωματική δραστηριότητα</b>				<b>0,004</b>
Χαμηλή	267 (73,8)	57 (14,6)	48 (11,6)	
Μέτρια	616 (80,3)	100 (11,3)	71 (8,4)	



Υψηλή	1086 (83,3)	145 (9,60)	100 (7,10)	
-------	-------------	------------	------------	--

\* Οι συγκρίσεις αφορούν άτομα με  $FEV1/FVC < 0,70$  και  $0,70 \leq FEV1/FVC < 0,75$  συγκριτικά με άτομα με λόγο  $FEV1/FVC \geq 0,75$

**β) Σύγκριση κατανομής των αναπνευστικών συμπτωμάτων και λήψης αναπνευστικών φαρμάκων μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο  $0,7 \leq FEV1/FVC < 0,75$ ,  $FEV1/FVC < 0,70$  συγκριτικά με τα άτομα με λόγο  $FEV1/FVC \geq 0,75$ , στην Ελλάδα (2014-2016)**

Σημαντικές συσχετίσεις ( $p < 0,001$ ) βρέθηκαν μεταξύ αναπνευστικών συμπτωμάτων και ΑΛΣ. Συγκεκριμένα, 17,5% των ατόμων που ανέφεραν βήχα και παραγωγή πτυέλων για  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη και 14,9% αυτών που ανέφεραν δύσπνοια στην κόπωση παρουσίαζαν  $FEV1/FVC < 0,70$ . Τουναντίον, από τα άτομα με  $FEV1/FVC < 0,70$ , το 23% ανέφεραν βήχα και παραγωγή πτυέλων για  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη και 43,7% δύσπνοια στην κόπωση. Μικρότερες διαφορές παρατηρήθηκαν για τα ίδια συμπτώματα στην ενδιάμεση κατηγορία απόφραξης. Τέλος, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε ως προς την λήψη φαρμακευτικής αγωγής και ΑΛΣ ( $p < 0,001$ ). Αναλυτικότερα, το 51,4% των ατόμων που ανέφεραν λήψη αναπνευστικών φαρμάκων τη τελευταία εβδομάδα παρουσίαζαν φυσιολογικό λόγο  $FEV1/FVC$  ενώ μόνο το 17% των ασθενών με  $FEV1/FVC < 0,70$  ανέφεραν λήψη (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Κατανομή συχνότητων των αναπνευστικών συμπτωμάτων και χρήσης αναπνευστικών φαρμάκων στα άτομα με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο FEV1/FVC<0,70 και 0,70≤FEV1/FVC<0,75 συγκριτικά με τα άτομα με λόγο FEV1/FVC≥0,75 στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	FEV1/FVC≥0,75	0,70≤FEV1/FVC<0,75	FEV1/FVC<0,70	p-value*
	N(%)	N(%)	N(%)	
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2870</b>	<b>2263 (80,5)</b>	<b>355 (11,3)</b>	<b>252 (8,20)</b>	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1989 (81,9)	296 (10,9)	188 (7,2)	
Ναι	200 (70,3)	40 (12,3)	58 (17,4)	
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1984 (82,2)	294 (10,7)	185 (7,10)	
Ναι	204 (69)	42 (13,5)	58 (17,5)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1661 (83,5)	236 (10,2)	132 (6,30)	
Ναι	509 (71,7)	95 (13,3)	110 (14,9)	
<b>Λήψη αναπνευστικών φαρμάκων (τελευταία εβδομάδα)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2195 (81,8)	326 (10,9)	209 (7,30)	
Ναι	68 (51,4)	29 (19,5)	43 (29,1)	

\* Οι συγκρίσεις αφορούν άτομα με FEV1/FVC<0,70 και 0,70≤FEV1/FVC<0,75 συγκριτικά με άτομα με λόγο FEV1/FVC≥0,75

**γ) Σύγκριση κατανομής των συννοσηροτήτων μεταξύ των ατόμων με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο  $0,70 \leq FEV1/FVC < 0,75$ ,  $FEV1/FVC < 0,70$  συγκριτικά με τα άτομα με λόγο  $FEV1/FVC \geq 0,75$ , στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται συγκριτικά τα ποσοστά εμφάνισης των δύο κατηγοριών ΑΛΣ στα άτομα με προϋπάρχοντα νοσήματα. Το 53,1 % των ασθενών που αυτοανέφεραν ΧΑΠ παρουσίαζε συμβατή σπυρομέτρηση με  $FEV1/FVC < 0,7$  ενώ στο 34,4% ο λόγος ήταν φυσιολογικός ( $p < 0,001$ ). Όσον αφορά τα άλλα νοσήματα, ο επιπολασμός του ΑΛΣ (στο σύνολο για τις δυο κατηγορίες απόφραξης) ήταν σημαντικά υψηλός ( $p < 0,001$ ) ως ακολούθως: αυτό-αναφερόμενο ΒΑ 41,7%, ΙΚ 41,7% αορτοστεφανιαία παράκαμψη 37,8%, ΣΔ 27,7%, ΑΥ 27,1%, Δυσλιπιδαιμία 23,1% και στα άτομα με ΣΑΥ 32%.

**Πίνακας 5: Κατανομή συχνοτήτων των συννοσηροτήτων στα άτομα με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και λόγο FEV1/FVC<0,70 και 0,70≤FEV1/FVC<0,75 συγκριτικά με άτομα με λόγο FEV1/FVC≥0,75 στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	FEV1/FVC≥0,75 N(%)	0,70≤FEV1/FVC<0,75 N(%)	FEV1/FVC<0,70 N(%)	p-value*
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2870</b>	<b>2263 (80,5)</b>	<b>355 (11,3)</b>	<b>252 (8,20)</b>	
<b>ΧΑΠ (αυτοαναφορά)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2190 (81,4)	341 (11,3)	212 (7,30)	
Ναι	26 (34,4)	9 (12,4)	36 (53,1)	
<b>Βρογχικό Άσθμα (αυτό-αναφορά)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2112 (81,7)	314 (10,8)	204 (7,4)	
Ναι	102 (58,3)	36 (19,7)	44 (22)	
<b>Ισχαιμική καρδιοπάθεια</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2217 (81)	345 (11,3)	229 (7,7)	
Ναι	45 (58,3)	10 (11,5)	23 (30,2)	
<b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2236 (80,7)	351 (11,3)	239 (8)	
Ναι	26 (62,2)	4 (9,1)	13 (28,7)	
<b>Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο</b>				0,495
Όχι	2237 (80,5)	351 (11,3)	247 (8,20)	
Ναι	25 (73,4)	4 (12,9)	5 (13,7)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>				0,091
Όχι	2125 (80,5)	340 (11,4)	231 (8,1)	
Ναι	90 (77,2)	10 (9)	17 (13,8)	
<b>Οστεοπόρωση</b>				<b>0,042</b>
Όχι	2092 (80,5)	324 (11,1)	244 (8,5)	
Ναι	170 (80,5)	31 (15,3)	8 (4,10)	
<b>Χρόνια κατάθλιψη</b>				0,327
Όχι	2164 (80,7)	336 (11,1)	241 (8,20)	
Ναι	98 (76,3)	19 (15,7)	11 (8)	
<b>Παχυσαρκία (BMI&gt;25)</b>				0,472
Όχι	1455 (80,3)	243 (11,8)	162 (8)	

<b>Ναι</b>	808 (80,9)	112 (10,3)	90 (8,70)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1892 (81,7)	284 (10,9)	192 (7,5)	
Ναι	230 (72,2)	45 (13,9)	40 (13,8)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1379 (84,9)	173 (9,30)	98 (5,80)	
Ναι	852 (72,9)	177 (14,9)	145 (12,2)	
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1181 (83,8)	161 (9,80)	100 (6,4)	
Ναι	958 (76,8)	172 (13)	131 (10,1)	
<b>Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2205 (80,8)	348 (11,4)	231 (7,80)	
Ναι	57 (68)	7 (7,4)	21 (24,6)	

\* Οι συγκρίσεις αφορούν άτομα με  $FEV1/FVC < 0,70$  και  $0,70 \leq FEV1/FVC < 0,75$  συγκριτικά με άτομα με λόγο  $FEV1/FVC \geq 0,75$

### **3.5 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες στα άτομα με ΧΑΠ διαγνωσμένα με το FR ή LLN στην Ελλάδα**

Έγινε διερεύνηση της μονοπαραγοντικής σχέσης των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου με τη ΧΑΠ, εφαρμόζοντας για τη διάγνωση αφενός μεν το κριτήριο του σταθερού λόγου (FR) αφετέρου το LLN (Κατανομή συχνοτήτων όλων των μεταβλητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6). Γενικά, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν υψηλότερος με βάση το κριτήριο FR συγκριτικά με το κριτήριο LLN. Και με τα δύο κριτήρια, ο επιπολασμός ΧΑΠ ήταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, υψηλότερος στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Ενώ με το κριτήριο LLN δεν υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση του επιπολασμού ΧΑΠ ανάλογα με την ηλικία, με το κριτήριο FR υπήρξε στατιστικά σημαντική τάση για υψηλότερο επιπολασμό σε μεγαλύτερες ηλικίες, αναδεικνύοντας ότι η διαφορά στον εκτιμώμενο επιπολασμό με βάση τα δύο κριτήρια, αυξάνει όσο μεγαλώνει η ηλικία. Και με τα δύο κριτήρια ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος σε ενεργούς και πρώην καπνιστές συγκριτικά με άτομα που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Η διαφορά στον επιπολασμό ΧΑΠ ανάμεσα σε άτομα με χειρωνακτική εργασία και άτομα με εργασία γραφείου ήταν εντονότερη και στατιστικά σημαντική μόνο με βάση το κριτήριο FR. Παρότι υπήρξε τάση για χαμηλότερο επιπολασμό ΧΑΠ στα υψηλότερα εκπαιδευτικά επίπεδα και με τα δύο κριτήρια, η τάση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, οριακά στατιστικά σημαντική ( $p=0,07$ ) ήταν και με τα δύο κριτήρια η τάση για υψηλότερο επιπολασμό σε άτομα με χαμηλότερο εισόδημα. Τέλος υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ παρουσίαζαν τα άτομα με χαμηλή σωματική δραστηριότητα οριακά στατιστικά σημαντική ( $p=0,05$ ) μόνο για το κριτήριο του LLN.

**Πίνακας 6: Κατανομή συχνοτήτων των δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου σε άτομα που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ\* με το σπιρομετρικό κριτήριο του σταθερού λόγου (FR) ή με το LLN σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΑΠ στην Ελλάδα (2014-2016)**  
**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	<b>ΟΧΙ ΧΑΠ (FR-) N (%)</b>	<b>ΧΑΠ (FR+) N (%)</b>	<b>p-value</b>	<b>ΟΧΙ ΧΑΠ (LLN-) N (%)</b>	<b>ΧΑΠ (LLN+) N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>N=2450</b>	<b>2247 (91,7)</b>	<b>203 (8,3)</b>		<b>2329 (94,5)</b>	<b>121 (5,5)</b>	
<b>Φύλο</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ανδρας	964 (87,6)	151 (12,4)		1024 (91,8)	91 (8,2)	
Γυναίκα	1283 (96,1)	52 (3,9)		1305 (97,4)	30 (2,6)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>			<b>&lt;0,001</b>			0,448
30-39	406 (95,9)	15 (4,1)		399 (94,5)	22 (5,5)	
40-49	521 (94,7)	25 (5,3)		523 (95,2)	23 (4,8)	
50-59	544 (90,7)	43 (9,3)		555 (93,2)	32 (6,8)	
60-69	461 (90,4)	48 (9,6)		490 (96)	19 (4)	
70+	315 (82,2)	72 (17,8)		362 (93,6)	25 (6,4)	
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ενεργοί καπνιστές	816 (88,9)	105 (11,1)		843 (91,1)	78 (8,9)	
Πρώην καπνιστές	426 (91,1)	48 (8,9)		452 (95,6)	22 (4,4)	
Ποτέ καπνιστές	959 (95)	47 (5)		987 (97,6)	19 (2,4)	
<b>Κάπνισμα (2 κατηγορίες)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ενεργού/πρώην καπνιστές	1242 (89,6)	153 (10,4)		1295 (92,5)	100 (7,5)	
Ποτέ καπνιστές	959 (95)	47 (5)		987 (97,6)	19 (2,4)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>			<b>&lt;0,001</b>			0,197
Εργασία γραφείου	1017 (93,8)	64 (6,2)		1031 (95,1)	50 (4,9)	
Χειρωνακτική εργασία	928 (89,1)	115 (10,9)		986 (93,6)	57 (6,4)	
<b>Εκπαίδευση</b>			0,107			0,616
Πρωτοβάθμια	724 (89,9)	87 (10,1)		770 (95)	41 (5)	
Δευτεροβάθμια/μετα-δευτεροβάθμια	994 (91,6)	83 (8,4)		1022 (93,9)	55 (6,1)	
Τριτοβάθμια	494 (93,5)	32 (6,5)		501 (94,8)	25 (5,2)	
<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα (Ευρώ)</b>			0,07			0,072
<900	801 (90,2)	90 (9,8)		839 (93,7)	52 (6,3)	
900-1.700	673 (92,5)	57 (7,5)		696 (94,9)	34 (5,1)	
>1.700	296 (94,2)	18 (5,8)		305 (97,3)	9 (2,7)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>			0,112			0,217
Ποτέ	1515 (92,5)	124 (7,5)		1568 (95,1)	71 (4,9)	
>1 ώρα	672 (90,4)	71 (9,6)		698 (93,7)	45 (6,3)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>			0,105			0,22
Ποτέ	626 (93,2)	40 (6,8)		633 (93,7)	33 (6,3)	
>1 ώρα	333 (96,5)	14 (3,5)		337 (97,4)	10 (2,6)	

<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>			0,941			0,12
Ποτέ	1284 (91,9)	113 (8,1)		1337 (95,4)	60 (4,6)	
>1 ώρα	903 (91,8)	82 (8,2)		929 (93,7)	56 (6,3)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σε οποιοδήποτε χώρο)</b>			0,821			0,325
Ποτέ	910 (91,7)	78 (8,3)		950 (95,3)	38 (4,7)	
>1ώρα	1277 (92)	117 (8)		1316 (94,2)	78 (5,8)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>			0,368			0,942
Όχι	1679 (92)	142 (8)		1733 (94,5)	88 (5,5)	
Ναι	519 (90,7)	59 (9,3)		546 (94,6)	32 (5,4)	
<b>Σωματική δραστηριότητα</b>			0,11			0,05
Χαμηλή	274 (88,4)	38 (11,6)		288 (92,1)	24 (7,9)	
Μέτρια	604 (91,2)	58 (8,8)		626 (93,7)	36 (6,3)	
Υψηλή	1071 (93)	80 (7)		1107 (95,7)	44 (4,3)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

Σημαντικά ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων ( $p < 0,01$ ) παρουσίαζαν όλα τα άτομα με ΧΑΠ ανεξάρτητα από το κριτήριο διάγνωσης (Πίνακας 7) σε σύγκριση με τα άτομα που δεν πληρούσαν κανένα κριτήριο για ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα παρόμοια ποσοστά (περίπου 20%) με αμφότερα τα κριτήρια (FR και LLN) ανέφεραν βήχα και παραγωγή πτυέλων  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη έναντι του 9% περίπου των ατόμων που δεν είχαν ΧΑΠ, και 40% ανέφεραν δύσπνοια στην κόπωση  $MRC \geq 1$  σε σχέση με το 24% εκείνων που δεν είχαν ΧΑΠ.

Σημαντικά ( $p < 0,001$ ) υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ και με τα δύο κριτήρια είχαν τα άτομα που έκαναν χρήση αναπνευστικών φαρμάκων την τελευταία εβδομάδα σε σχέση με τα άτομα που δεν έκαναν χρήση, και συγκεκριμένα 32,4% (ΧΑΠ-FR) και 25,9% (ΧΑΠ-LLN)



**Πίνακας 7: Κατανομή συχνοτήτων των αναπνευστικών συμπτωμάτων ατόμων με ΧΑΠ\* που διαγνώστηκαν με το σπιρομετρικό κριτήριο του σταθερού λόγου (FR) ή του LLN σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΑΠ στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	ΟΧΙ ΧΑΠ (FR-) N (%)	ΧΑΠ (FR+) N (%)	p-value	ΟΧΙ ΧΑΠ (LLN-) N (%)	ΧΑΠ (LLN+) N (%)	p-value
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2450</b>	<b>2247 (91,7)</b>	<b>203 (8,3)</b>		<b>2494 (94,8)</b>	<b>121 (5,11)</b>	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1974 (92,6)	155 (7,4)		2038 (95)	91 (5)	
Ναι	188 (83,2)	43 (16,8)		203 (88,5)	28 (11,5)	
<b>Παραγωγικός Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>			<b>0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1961 (92,6)	154 (7,4)		2025 (95,1)	90 (4,9)	
Ναι	199 (84)	40 (16)		211 (88,3)	28 (11,7)	
<b>Κλίμακα δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>0,014</b>
Όχι	1631 (93,1)	114 (6,9)		1679 (95,3)	66 (4,7)	
Ναι	511 (86,9)	80 (13,1)		540 (91,3)	51 (8,7)	
<b>Λήψη αναπνευστικών φαρμάκων</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2197 (92,4)	179 (7,6)		2274 (95,1)	102 (4,9)	
Ναι	50 (67,6)	24 (32,4)		55 (74,1)	19 (25,9)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης συννοσηροτήτων με ΧΑΠ για αμφότερα τα σπιρομετρικά κριτήρια. Σημαντικά υψηλότερο ( $p < 0,001$ ) επιπολασμό είχε η ΧΑΠ με το κριτήριο του FR στα άτομα με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (27,5% στην ΙΚ, 26,6% στην Αορτοστεφανιαία παράκαμψη και 11,3% στην Αρτηριακή Υπέρταση) όχι όμως και με το κριτήριο του LLN. Χαμηλότερος επιπολασμός της ΧΑΠ παρατηρήθηκε στα άτομα που αυτό- ανέφεραν οστεοπόρωση ( $p < 0,05$ ) σε σχέση με εκείνους

που δεν αυτό-ανέφεραν (3,6% έναντι 8,4% ΧΑΠ-FR, και 1,8% έναντι 5,7% για ΧΑΠ-LLN).

Τέλος, σημαντικά ( $p < 0,001$ ) περισσότερα άτομα που είχαν αυτό-αναφέρει ΧΑΠ, έλαβαν διάγνωση ΧΑΠ και με τα δύο σπυρομετρικά κριτήρια διάγνωσης (51,3% ΧΑΠ-FR και 37% ΧΑΠ-LLN) σε σχέση με τα άτομα που δεν είχαν αυτό-αναφέρει την νόσο (7,6% και 5% αντίστοιχα).

**Πίνακας 8: Κατανομή συχνοτήτων των συννοσηροτήτων ατόμων με ΧΑΠ\* που διαγνώστηκαν με το σπιρομετρικό κριτήριο του σταθερού λόγου (FR) ή του LLN σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΑΠ στην Ελλάδα (2014-2016).**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

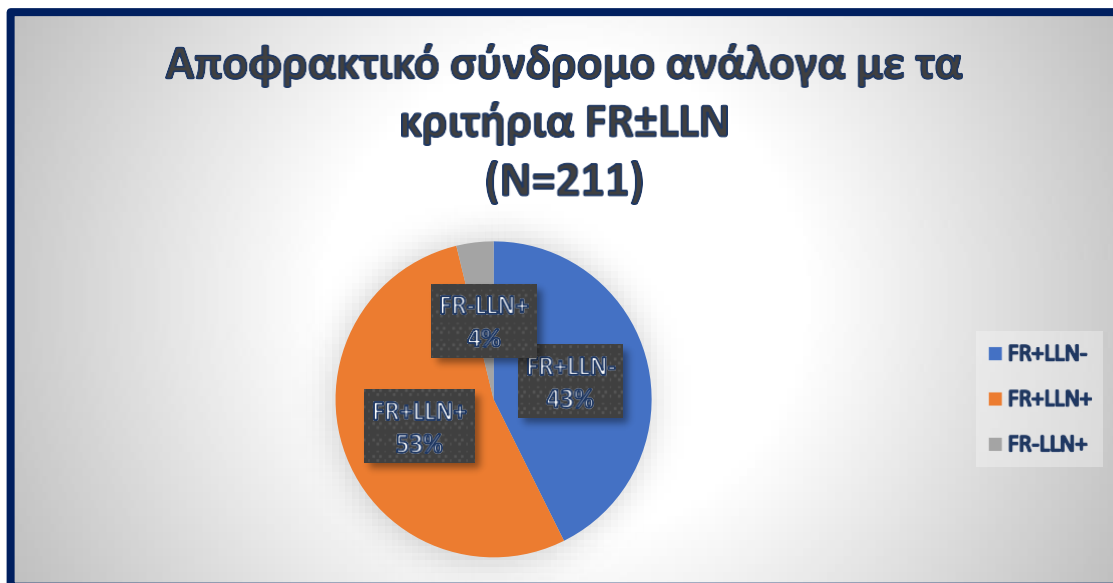
	ΟΧΙ ΧΑΠ (FR-) N (%)	ΧΑΠ (FR+) N (%)	p-value	ΟΧΙ ΧΑΠ (LLN-) N (%)	ΧΑΠ (LLN+) N (%)	p-value
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2450</b>	<b>2412 (91,9%)</b>	<b>203 (8,07)</b>		<b>2494 (94,8)</b>	<b>121 (5,11)</b>	
<b>ΧΑΠ (αυτοαναφορά)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2173 (92,4)	175 (7,6)		2246 (95)	102 (5)	
Ναι	27 (48,7)	24 (51,3)		34 (63)	17 (37)	
<b>Ισχαιμική καρδιοπάθεια</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>0,016</b>
Όχι	2199 (92,1)	185 (7,9)		2271 (94,7)	113 (5,3)	
Ναι	47 (72,5)	18 (27,5)		57 (87,4)	8 (12,6)	
<b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</b>			<b>&lt;0,001</b>			0,437
Όχι	2218 (92)	192 (8)		2292 (94,5)	118 (5,5)	
Ναι	28 (73,4)	11 (26,6)		36 (91,5)	3 (8,5)	
<b>Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο</b>			0,15			0,818
Όχι	2222 (91,8)	198 (8,2)		2301 (94,5)	119 (5,5)	
Ναι	24 (84,3)	5 (15,7)		27 (93,5)	2 (6,5)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>			0,18			0,124
Όχι	2109 (91,8)	186 (8,2)		2178 (94,3)	117 (5,7)	
Ναι	90 (88)	13 (12)		101 (98)	2 (2)	
<b>Οστεοπόρωση</b>			<b>0,03</b>			<b>0,042</b>
Όχι	2068 (91,4)	197 (8,6)		2147 (94,3)	118 (5,7)	
Ναι	178 (96,4)	6 (3,6)		181 (98,2)	3 (1,8)	
<b>Χρόνια κατάθλιψη</b>			0,468			0,873
Όχι	2152 (91,6)	197 (8,4)		2233 (94,5)	116 (5,5)	
Ναι	94 (93,8)	6 (6,2)		95 (94,9)	5 (5,1)	
<b>Παχυσαρκία (BMI&gt;25)</b>			0,697			0,131

Όχι	1421 (91,5)	132 (8,5)		1466 (93,9)	87 (6,1)	
Ναι	826 (92)	71 (8)		863 (95,6)	34 (4,4)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			0,211			0,435
Όχι	1848 (92)	159 (8)		1909 (94,5)	98 (5,5)	
Ναι	256 (89,6)	29 (10,4)		273 (95,7)	12 (4,3)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>			<0,001			0,881
Όχι	1263 (94)	77 (6)		1278 (94,7)	62 (5,3)	
Ναι	949 (88,7)	119 (11,3)		1013 (94,5)	55 (5,5)	
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>			0,012			0,9
Όχι	1094 (93,3)	78 (6,7)		1119 (94,8)	53 (5,2)	
Ναι	1026 (90,2)	110 (9,8)		1080 (94,7)	56 (5,3)	
<b>Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο</b>			0,001			<0,001
Όχι	2193 (92)	190 (8)		2274 (94,8)	109 (5,2)	
Ναι	53 (80,1)	13 (19,9)		54 (81,7)	12 (18,3)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

### 3.6 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες στις υποκατηγορίες των «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» με ΧΑΠ στην Ελλάδα

Συνολικά 211 άτομα είχαν απόφραξη είτε με το κριτήριο του FR, είτε με το LLN. Από αυτούς 43% είχαν απόφραξη μόνο με το κριτήριο του FR (ασύμφωνα ή FR+/LLN-), 4% μόνο με το κριτήριο του LLN (FR-/LLN+) και 53% πληρούσαν και τα δύο κριτήρια (σε συμφωνία ή FR+/LLN+) (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1:** Ποσοστά των ατόμων με απόφραξη που ορίστηκαν ως «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» ανάλογα με τα δύο κριτήρια σπιρομέτρησης (FR ± LLN) στην Ελλάδα, κατά τα έτη 2013-2016

Στον Πίνακα 9, αποτυπώνεται η μονοπαραγοντική συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου στην υποκατηγοριοποίηση των ατόμων με ΧΑΠ ως «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα». Παρατηρείται σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός ΧΑΠ στους άνδρες στις δύο από τις τρεις υποκατηγορίες (FR+/LLN+: 7,9% και FR+/LLN-: 4,7%) συγκριτικά με αυτόν στις γυναίκες (1,8% και 2,1% αντίστοιχα). Ο

επιπολασμός της ΧΑΠ (σε συμφωνία) ήταν σημαντικά ( $p < 0,001$ ) υψηλότερος μεταξύ των ενεργών καπνιστών σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές αλλά στην κατηγορία που υπήρχε ασυμφωνία των ορισμών, η ΧΑΠ είχε υψηλότερα ποσοστά στους πρώην καπνιστές σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές. Το κάπνισμα και ιδιαιτέρως το ενεργό, ήταν σημαντικά αυξημένο στα άτομα με FR+/LLN+ (82,3% καπνιστές vs 16% μη καπνιστές,  $p < 0,001$ ) και λιγότερο σε εκείνους που είχαν απόφραξη μόνο με τον σταθερό λόγο.

Οι ηλικιακές ομάδες διαφέρουν μεταξύ των κατηγοριών. Έτσι τα ποσοστά της ΧΑΠ FR+/LLN- αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ δεν φαίνεται η ίδια τάση για την ΧΑΠ με FR+/LLN+. Οι μεγαλύτερες διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των διαφορετικών σπυρομετρικών ορισμών για τις ακραίες ηλικιακές ομάδες. Συγκεκριμένα στην ηλικιακή ομάδα 30-39 δεν είχε διάγνωση ΧΑΠ κανένα άτομο με το κριτήριο FR+/LLN- ενώ 7 από τα 8 άτομα με διάγνωση ΧΑΠ μόνο με το κριτήριο του LLN (FR-/LLN+) ανήκαν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Η αντίθετη τάση παρατηρήθηκε για τους άνω των 60 ετών, όπου δεν υπήρχε κανένα άτομο με ΧΑΠ με το κριτήριο FR-/LLN+, ενώ 76 από τα 90 άτομα των FR+/LLN- ήταν αυτής της ηλικιακής ομάδας. Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ, στους ορισμούς που συμπεριλαμβάνεται το FR, είχαν τα άτομα με χειρωνακτική εργασία

**Πίνακας 9: Κατανομή συχνοτήτων των δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου σε άτομα με απόφραξη (FEV1/FVC<70 ± < LLN) στην Ελλάδα στην Ελλάδα (2014-2016)**

**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

<b>ΣΥΝΟΛΟ=2450</b>	<b>FR+/LLN- N=90</b>	<b>FR+/LLN+ N=113</b>	<b>FR-/LLN+ N=8</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>				<b>&lt;0,001</b>
Άνδρας	64 (4,7)	87 (7,9)	4 (0,3)	
Γυναίκα	26 (2,1)	26 (1,8)	4 (0,4)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>				<b>&lt;0,001</b>
30-39	0 (0)	15 (4,2)	7 (1,5)	
40-49	3 (0,7)	22 (4,6)	1 (0,2)	
50-59	11 (2,3)	32 (6,4)	0 (0)	
60-69	29 (4,80)	19 (3,4)	0 (0)	
70+	47 (9,20)	25 (4,9)	0 (0)	
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ενεργοί καπνιστές	32 (2,9)	73 (8,20)	5 (0,6)	
Πρώην καπνιστές	28 (5,4)	20 (3,6)	2 (0,6)	
Ποτέ καπνιστές	29 (3)	18 (2,1)	1 (0,2)	
<b>Κάπνισμα (2 κατηγορίες)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ενεργοί/πρώην καπνιστές	60 (3,7)	93 (6,7)	7 (0,6)	
Ποτέ καπνιστές	29 (3)	18 (2,1)	1 (0,2)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>				<b>0,001</b>
Εργασία γραφείου	21 (2)	43 (4,10)	7 (0,8)	
Χειρωνακτική εργασία	59 (4,7)	56 (5,60)	1 (0,1)	
<b>Εκπαίδευση</b>				<b>0,064</b>
Πρωτοβάθμια	47 (5)	40 (4,2)	1 (0,1)	
Δευτεροβάθμια/μετα-δευτεροβάθμια	31 (2,8)	52 (5,2)	3 (0,4)	
Τριτοβάθμια	11 (2)	21 (5)	4 (0,8)	
<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα (Ευρώ)</b>				<b>0,328</b>
<900	41 (4,2)	49 (4,9)	3 (0,4)	
900-1.700	25 (2,9)	32 (4,7)	2 (0,2)	
>1.700	11 (3,3)	7 (2,1)	2 (0,6)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>				<b>0,016</b>
Ποτέ	60 (3,5)	64 (3,9)	7 (0,5)	

>1 ώρα	27 (3)	44 (6,4)	1 (0)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>				<b>0,007</b>
Ποτέ	11 (1,2)	29 (5,80)	4 (1)	
>1 ώρα	5 (0,9)	9 (2,2)	1 (0,1)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>				0,103
Ποτέ	57 (3,9)	56 (4)	4 (0,3)	
>1 ώρα	30 (2,5)	52 (5,60)	4 (0,6)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σε οποιονδήποτε χώρο)</b>				0,173
Ποτέ	43 (4,10)	35 (3,8)	3 (0,3)	
>1ώρα	44 (2,7)	73 (5,30)	5 (0,4)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>				0,537
Όχι	60 (3,1)	82 (4,60)	6 (0,4)	
Ναι	29 (4,4)	30 (5,10)	2 (0,3)	
<b>Σωματική δραστηριότητα</b>				0,171
Χαμηλή	15 (3,6)	23 (6,7)	1 (0,3)	
Μέτρια	25 (3)	33 (5,60)	3 (0,4)	
Υψηλή	37 (3)	43 (3,8)	1 (0)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν σημαντικά ( $p \leq 0,001$ ) υψηλότερος σε όλα τα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα (περίπου 10% στην αναφορά βήχα και παραγωγή πτυέλων  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη, και 7,3% στα άτομα που ανέφεραν δύσπνοια στην κόπωση με βάση τη συμφωνία και στα δύο κριτήρια).

Τέλος η ΧΑΠ (σε συμφωνία) ήταν σημαντικά πιο συχνή μεταξύ των ατόμων που λάμβαναν αναπνευστικά σκευάσματα, αλλά λιγότερο συχνή σε άτομα που χαρακτηρίζονταν ως έχοντα ΧΑΠ μόνο με το κριτήριο FR (ασύμφωνα) (Πίνακας 10).



**Πίνακας 10: Κατανομή συχνοτήτων των αναπνευστικών συμπτωμάτων και λήψης αναπνευστικών φαρμάκων σε άτομα με απόφραξη ( $FEV1/FVC < 70 \pm < LLN$ ) στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

ΣΥΝΟΛΟ=2450	FR+/LLN- N=90	FR+/LLN+ N=113	FR-/LLN+ N=8	p-value
<b>Βήχας <math>\geq</math> 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>				<b>0,001</b>
Όχι	72 (3,1)	83 (4,2)	8 (0,4)	
Ναι	15 (4,9)	28 (9,80)	0 (0)	
<b>Παραγωγικός Βήχας <math>\geq</math> 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>				<b>0,001</b>
Όχι	72 (3)	82 (4,2)	8 (0,4)	
Ναι	12 (3,5)	28 (10,3)	0 (0)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC <math>\geq</math>1)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	55 (2,7)	59 (4)	7 (0,5)	
Ναι	30 (4,7)	50 (7,30)	1 (0)	
<b>Λήψη αναπνευστικών φαρμάκων τελευταία εβδομάδα</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	84 (3,3)	95 (4,2)	7 (0,4)	
Ναι	6 (4,7)	18 (14,3)	1 (0,2)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

Μία αντίθετη τάση παρατηρείτε για τον επιπολασμό των υπο-κατηγοριών της ΧΑΠ για όλες τις συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα σημαντικά ( $p < 0,05$ ) υψηλότερα ποσοστά είχαν οι ΧΑΠ FR+/LLN-, σχεδόν σε όλες τις συννοσηρότητες σε σχέση με τον «σε συμφωνία» ορισμό. Εξαιρέση αποτελούν τα άτομα με αυτο-αναφερόμενη ΧΑΠ, που είχαν υψηλότερα ποσοστά του «σε συμφωνία» ορισμό σε σχέση με τα άτομα που δεν αυτό-ανέφεραν την νόσο (25% vs 4%) (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11: Κατανομή συχνοτήτων των συννοσηροτήτων σε άτομα με απόφραξη (FEV1/FVC<70 ± < LLN) στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

ΣΥΝΟΛΟ=2450	FR+/LLN- N=90	FR+/LLN+ N=113	FR-/LLN+ N=8	p-value
<b>ΧΑΠ (αυτοαναφορά)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	81 (3,1)	94 (4,2)	8 (0,4)	
Ναι	7 (11,1)	17 (24,9)	0 (0)	
<b>Στεφανιαία νόσος</b>				<b>0,002</b>
Όχι	80 (3,1)	105 (4,60)	8 (0,4)	
Ναι	10 (10,8)	8 (8,6)	0 (0)	
<b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</b>				<b>0,002</b>
Όχι	82 (3,2)	110 (4,7)	8 (0,4)	
Ναι	8 (14,7)	3 (7,30)	0 (0)	
<b>Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο</b>				0,399
Όχι	87 (3,3)	111 (4,7)	8 (0,4)	
Ναι	3 (9)	2 (4,10)	0 (0)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	77 (3)	109 (4,9)	8 (0,4)	
Ναι	11 (11)	2 (1,6)	0 (0)	
<b>Οστεοπόρωση</b>				0,141
Όχι	87 (3,4)	110 (5)	8 (0,4)	
Ναι	3 (2,3)	3 (1,3)	0 (0)	
<b>Χρόνια κατάθλιψη</b>				0,455
Όχι	89 (3,5)	108 (4,80)	8 (0,4)	
Ναι	1 (1)	5 (3,6)	0 (0)	
<b>Παχυσαρκία (BMI&gt;25)</b>				<b>0,049</b>
Όχι	51 (3)	81 (5,60)	6 (0,5)	
Ναι	39 (4)	32 (3,2)	2 (0,2)	
<b>Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο</b>				<b>0,073</b>
Όχι	89 (4,2)	101 (4,5)	8 (0,4)	
Ναι	1 (1)	12 (17)	0 (0)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>				<b>0,048</b>
Όχι	66 (2,9)	93 (4,9)	5 (0,3)	
Ναι	17 (6)	12 (3,2)	0 (0)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>				<b>&lt;0,001</b>
Όχι	23 (1,3)	54 (4,80)	8 (0,7)	
Ναι	64 (5,80)	55 (4,4)	0 (0)	
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>				<b>0,002</b>

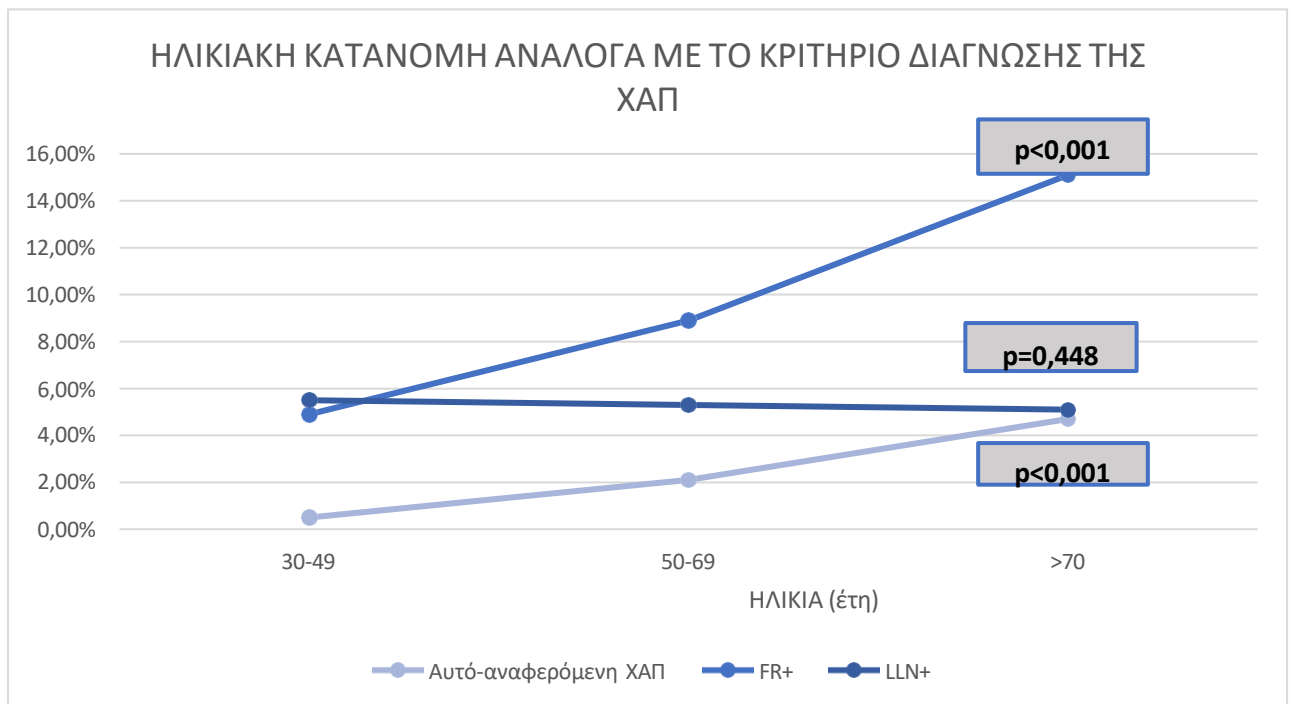
Όχι	29 (2,1)	49 (4,80)	4 (0,5)	
Ναι	55 (4,60)	55 (4,5)	1 (0)	

*\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα*

### **3.7 Επιπολασμός της ΧΑΠ και παράγοντες κινδύνου ανά διαγνωστικό κριτήριο (αυτό-αναφορά, FR ή LLN) στην Ελλάδα**

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και η κατανομή των παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό με ΧΑΠ με τρία διαγνωστικά κριτήρια: FR, LLN και αυτό-αναφορά της νόσου.

Η ηλικιακή κατανομή διαφοροποιείται ανάλογα με το κριτήριο διάγνωσης. Όπως αποτυπώνεται και στην εικόνα 2 υπάρχει μία ηλικιακή κλίση με αναλογική αύξηση των ποσοστών από τις μικρότερες σε μεγαλύτερες ηλικίες όσων ήταν 30 ετών ή μεγαλύτεροι και αυτό-ανέφεραν ΧΑΠ ή πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της απόφραξης με το σταθερό λόγο. Αντίθετα δεν υπήρχαν ηλικιακές διαφορές με το κριτήριο διάγνωσης του LLN.



**Εικόνα 2:** Επιπολασμός ΧΑΠ ανά ηλικιακές ομάδες χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης. Fixed Ratio (FR):  $FEV1/FVC < 0,7$ , LLN:  $FEV1/FVC < LLN$ , Αυτό-αναφερόμενη βασισμένη σε διάγνωση που έγινε από κάποιον ιατρό στο παρελθόν

Η ΧΑΠ ανεξαρτήτως διαγνωστικού κριτηρίου περιλάμβανε υψηλότερα ποσοστά ενεργών ή πρώην καπνιστών ( $p < 0,001$ ), που κάπνιζαν  $>30p/y$  ( $p < 0,001$ ). Στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ με το κριτήριο του FR παρατηρήθηκε στους εργαζόμενους με χειρωνακτική εργασία (10,9% έναντι του 6,2% των εργαζόμενων σε γραφείο,  $p = 0,001$ ). Επιπλέον, τα άτομα με ΧΑΠ είχαν συχνότερα BMI:  $<18,5-24,9$  και χαμηλή σωματική δραστηριότητα αλλά με στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0,05$ ) μόνο για το κριτήριο του LLN.

Πίνακας 12: Κατανομή Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σύμφωνα με το σταθερό πηλίο (FR), το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) και την αυτό-αναφορά της νόσου ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου στη Ελλάδα κατά τα έτη 2014-2016. Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

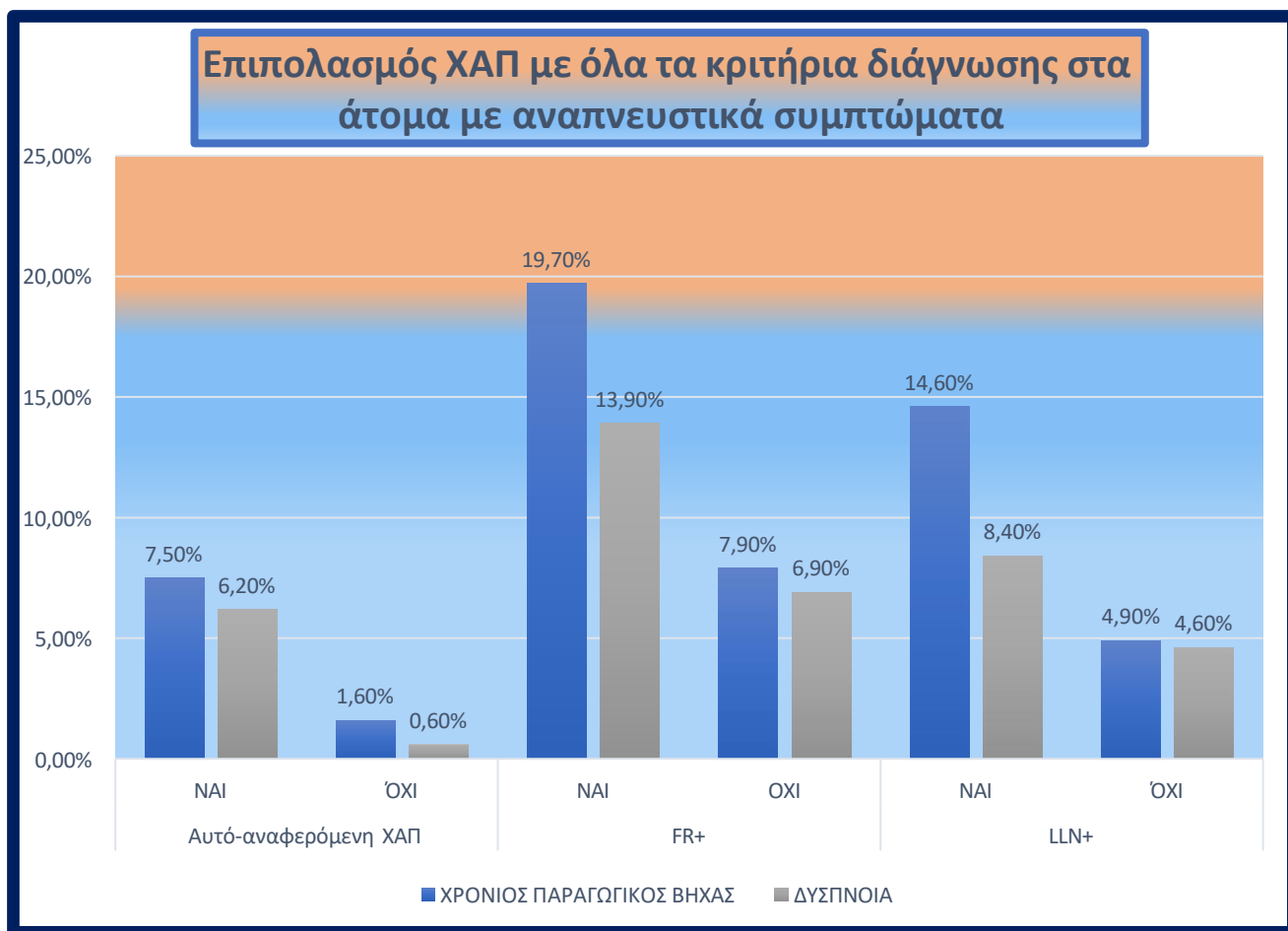
	Σύνολο=2450	Αυτό- αναφορά ΧΑΠ N=51	FR+ N=203	LLN+ N=121
<b>N%</b>	100	1,97	8,51	5,33
<b>Γυναίκες</b>	1335 (52,1)	19 (1,6)	52 (3,9)	30 (2,6)
<b>Ανδρες</b>	1115 (47,9)	32 (2,4)	151 (12,4)	91 (8,2)
		p=0,21	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>				
30-49	967 (43,8)	6 (0,5)	40 (4,9)	45 (5,5)
50-69	1069 (34,4)	25 (2,1)	91 (8,9)	51 (5,3)
70+	387 (21,8)	20 (4,7)	72 (15,1)	25 (5,1)
		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,448</b>
<b>Εκπαίδευση</b>				
Πρωτοβάθμια	811 (32,4)	22 (2,8)	87 (10,1)	41 (5)
Δευτεροβάθμια και μετα-δευτεροβάθμια	1077 (44,4)	23 (1,9)	83 (8,4)	55 (6,1)
Τριτοβάθμια	526 (23,2)	6 (1,1)	32 (6,5)	25 (5,2)
		p=0,11	p=0,107	p=0,616
<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα (Euro)</b>				
<900	891 (45,4)	22 (2,3)	90 (9,8)	52 (6,3)
900-1.700	730 (37,8)	15 (2,1)	57 (7,5)	34 (5,1)
>1.700	314 (16,8)	4 (0,8)	18 (5,8)	9 (2,7)
		p=0,25	p=0,07	p=0,07
<b>ΔΜΣ</b>				
Ελλιποβαρής και με φυσιολ. βάρος σώματος (<18,5-24,9)	599 (24,4)	11 (2)	60 (10,3)	45 (8,2)
Υπέρβαρος (25-299)	954 (39,1)	23 (2)	72 (8,1)	42 (5)
Παχύσαρκος >30	891 (36,5)	16 (1,8)	69 (7,7)	33 (3,7)
		p=0,97	p=0,28	<b>p=0,003</b>
<b>Φυσική Δραστηριότητα</b>				

Χαμηλή	312 (16,5)	13 (3,1)	38 (11,6)	24 (7,9)
Μέτρια	662 (33,5)	16 (2,2)	58 (8,8)	36 (6,3)
Υψηλή	1151 (50)	15 (1,2)	80 (7)	44 (4,3)
		p=0,58	p=0,11	<b>p=0,05</b>
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>				
Ενεργοί καπνιστές	921 (37)	22 (2,3)	105 (11,1)	78 (8,9)
Πρώην καπνιστές	474(17,7)	22 (4,5)	48 (8,9)	22 (4,4)
Ποτέ καπνιστές	1006 (45,3)	7 (0,8)	47 (5)	19 (2,4)
		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Πακέτα / Έτη καπνίσματος</b>				
<10	246 (18,4)	1 (0,4)	9 (3)	8 (3,3)
10-30	535 (40,6)	8 (1,3)	33 (6,1)	23 (4,6)
>30	580 (40,9)	35 (6,1)	108 (19,5)	68 (13,1)
		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Παθητικό Κάπνισμα</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	1394 (55,3)	37 (2,5)	117 (8)	78 (5,8)
<b>ΟΧΙ</b>	988 (44,7)	13 (1,4)	78 (8,3)	38 (4,4)
		p=0,10	p=0,82	p=0,32
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	578 (20,8)	17 (2,9)	59 (9,3)	32 (5,4)
<b>ΟΧΙ</b>	1821 (79,2)	34 (1,8)	142 (8)	88 (5,5)
		p=0,13	p=0,36	p=0,94
<b>Εργασία</b>				
<b>Χειρωνακτική</b>	1043 (49,4)	25 (2,3)	115 (10,9)	57 (6,4)
<b>Γραφείου</b>	1081 (50,6)	22 (1,8)	64 (6,2)	50 (4,9)
		p=0,44	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,19

Από τον Πίνακα 13 και την Εικόνα 3, συμπεραίνουμε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ανεξαρτήτως κριτηρίου διάγνωσης είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε όλα τα άτομα που ανέφεραν αναπνευστικά συμπτώματα σε σχέση με τα άτομα που δεν αυτό-ανέφεραν συμπτώματα ( $p \leq 0,001$ ).

**Πίνακας 13: Κατανομή Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σύμφωνα με το σταθερό πηλίκιο (FR), το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) ή την αυτό-αναφορά στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα κατά τα έτη 2014-2016**  
**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	Σύνολο=2450	ΑΥΤΟ-ΑΝΑΦΟΡΑ ΧΑΠ N=51	FR+ N=203	LLN+ N=121
<b>Βήχας ± Πτύελα <math>\geq</math> 3 μήνες / τελευταία 2 έτη</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	150 (6,6)	12 (7,5)	31 (19,7)	22 (14,6)
<b>ΟΧΙ</b>	2216 (93,4)	39 (1,6)	167 (7,9)	97 (4,9)
		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC <math>\geq</math>1)</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	591 (24,3)	36 (6,2)	80 (13,1)	51 (8,7)
<b>ΟΧΙ</b>	1745 (75,7)	14 (0,6)	114 (6,9)	66 (4,7)
		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,014</b>



**Εικόνα 3 :** Επιπολασμός ΧΑΠ ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης [Fixed Ratio (FR): FEV1/FVC<0,7, LLN: FEV1/FVC<LLN, Αυτό-αναφερόμενη βασισμένη σε διάγνωση που έγινε από κάποιον ιατρό στο παρελθόν], στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα, στην Ελλάδα, 2014-2016



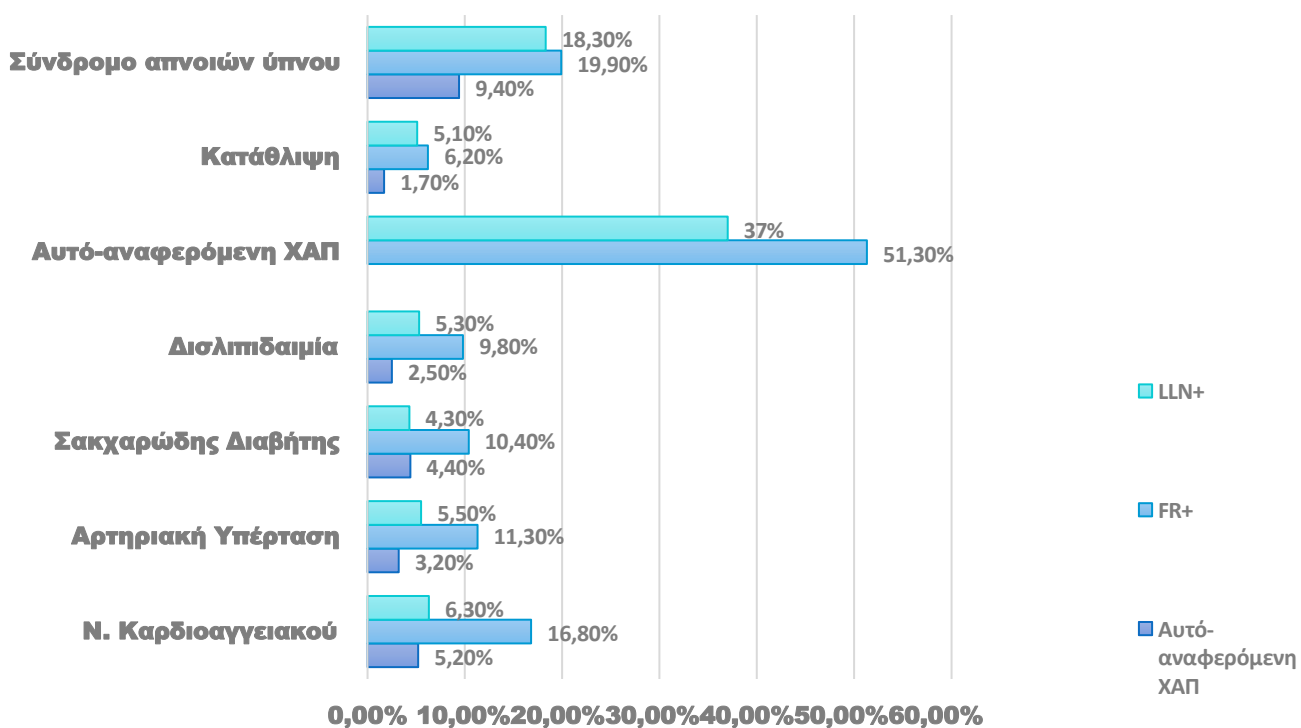
Σύμφωνα με τον Πίνακα 14, ο επιπολασμός της ΧΑΠ με το κριτήριο της αυτό-αναφοράς ήταν υψηλός στα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα και αρτηριακή υπέρταση [5,2% ( $p=0,007$ ) και 3,2% ( $p<0,001$ ) αντίστοιχα] και με το FR (16,8% και 11% αντίστοιχα,  $p<0,001$ ). Μόνο η αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ ήταν σημαντικά συχνότερη στα άτομα με ΣΔ (4,4%,  $p=0,007$ ) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Η μοναδική συννοσηρότητα που είχε σημαντικά υψηλό επιπολασμό ΧΑΠ ανεξαρτήτου κριτηρίου διάγνωσης ήταν το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο ( $p<0,001$ ). Γραφικά αποτυπώνονται τα αποτελέσματα αυτά και στην εικόνα 4.

**Πίνακας 14: Κατανομή Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σύμφωνα με το σταθερό πηλίκo (FR), το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) ή την αυτό-αναφορά στα άτομα με συννοσηρότητες στον Ελληνικό πληθυσμό κατά τα έτη 2014-2016. Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	Σύνολο=2450	ΑΥΤΟ- ΑΝΑΦΟΡΑ ΧΑΠ N=51	FR+  N=203	LLN+  N=121
<b>Καρδιοαγγειακά Νοσήματα</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	126 (5,10)	8 (5,2)	25 (16,8)	10 (6,30)
<b>ΟΧΙ</b>	2260 (94,9)	42 (1,8)	171 (8,1)	106 (5,30)
		<b>p-value=0,007</b>	<b>p-value&lt;0,001</b>	p-value=0,60
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	1068 (44,1)	37 (3,2)	119 (11,3)	55 (5,5)
<b>ΟΧΙ</b>	1340 (55,9)	13 (0,9)	77 (6)	62 (5,3)
		<b>p-value&lt;0,001</b>	<b>p-value&lt;0,001</b>	p-value=0,881
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	285 (12,7)	13 (4,4)	29 (10,4)	12 (4,3)
<b>ΟΧΙ</b>	2007 (87,3)	36 (1,7)	159 (8)	98 (5,5)
		<b>p-value=0,007</b>	p-value=0,371	p-value=0,435
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	1136 (48,4)	31 (2,5)	110 (9,8)	56 (5,3)
<b>ΟΧΙ</b>	1172 (51,6)	18 (1,6)	78 (6,7)	53 (5,2)
		p-value=0,165	<b>p-value=0,012</b>	p-value=0,9
<b>Αυτό- αναφερόμενη ΧΑΠ</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	51 (2)	-	24 (51,3)	17 (37)
<b>ΟΧΙ</b>	2348 (98)	-	175 (7,6)	102 (5)
			<b>p-value&lt;0,001</b>	<b>p-value&lt;0,001</b>
<b>Χρόνια Κατάθλιψη</b>				

<b>ΝΑΙ</b>	100 (4,2)	2 (1,7)	6 (6,2)	5 (5,1)
<b>ΟΧΙ</b>	2349 (95,8)	49 (2)	197 (8,4)	116 (5,5)
		p-value=0,860	p-value=0,46	p-value=0,87
<b>Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	66 (2,5)	9 (9,4)	13 (19,9)	12 (18,3)
<b>ΟΧΙ</b>	2383(97,5)	42 (1,8)	190 (8)	109 (5,2)
		<b>p-value&lt;0,001</b>	<b>p-value=0,001</b>	<b>p-value&lt;0,001</b>
<b>Αυτοάνοσα Νοσήματα</b>				
<b>ΝΑΙ</b>	20 (0,9)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)
<b>ΟΧΙ</b>	2392 (99,1)	51 (2)	200 (8,6)	120 (5,4)
		p-value=0,590	p-value=0,160	p-value=0,378

## Επιπολασμός ΧΑΠ με όλα τα κριτήρια διάγνωσης στα άτομα με συννοσηρότητες



**Εικόνα 4:** Επιπολασμός ΧΑΠ ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης [Fixed Ratio (FR):  $FEV_1/FVC < 0,7$ , LLN:  $FEV_1/FVC < LLN$ , Αυτό-αναφερόμενη βασισμένη σε διάγνωση που έγινε από κάποιον ιατρό στο παρελθόν] στα άτομα με συννοσηρότητες στην Ελλάδα, 2014-2016

### **3.8 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και αναπνευστικά συμπτώματα σε αδιάγνωστα άτομα με ΧΑΠ και σε άτομα που έχουν λανθασμένη διάγνωση με βάση την αυτό-αναφορά**

Στον Πίνακα 15 αποτυπώνεται η μονοπαραγοντική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων κινδύνου και των αναπνευστικών συμπτωμάτων.

α) στις περιπτώσεις που δεν έχουν διαγνωσθεί στο παρελθόν, παρά ότι πληρούσαν τα κριτήρια του ορισμού (βάσει FR) που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη (αδιάγνωστοι), και

β) των ατόμων με αυτό-αναφορά της νόσου αλλά που δεν πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης σύμφωνα με τον ορισμό του FR (υπερδιαγνωσμένοι).

47% των ατόμων με αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ ήταν υπερ-διαγνωσμένοι ενώ η πλειοψηφία των ατόμων με ΧΑΠ (διάγνωση FR) δεν είχαν διαγνωσθεί ποτέ στο παρελθόν (υπο-διάγνωση). Το ποσοστό υπερδιάγνωσης ήταν υψηλότερο στους άνδρες συγκριτικά με αυτό στις γυναίκες ( $p=0,027$ ) ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στα ποσοστά υποδιάγνωσης. Τα άτομα με υπερ-διάγνωση ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, ενεργοί καπνιστές και στην πλειοψηφία τους χρησιμοποιούσαν φάρμακα για το αναπνευστικό την τελευταία εβδομάδα αλλά χωρίς η διαφορά να είναι στατιστική σημαντική. Αντίθετα, τα ποσοστά υποδιάγνωσης ήταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό υψηλότερα σε άτομα μικρότερης ηλικίας. Σημαντικό όμως είναι ότι μεταξύ εκείνων που δεν χρησιμοποιούσαν φάρμακα για το αναπνευστικό, 95,7% είχαν ΧΑΠ αλλά ήταν υπο-διαγνωσμένοι ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 34,6% μεταξύ αυτών που χρησιμοποιούσαν φάρμακα για το αναπνευστικό και ήταν υπο-διαγνωσμένοι ( $p<0,001$ ). Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ αναπνευστικών συμπτωμάτων και ατόμων με υπερδιάγνωση. Το ποσοστό των υποδιαγνωσμένων ατόμων ήταν μεγαλύτερο στα άτομα χωρίς δύσπνοια στην κόπωση ( $p=0,001$ ) καθώς και μεταξύ των ατόμων με ήπια απόφραξη ( $p=0,023$ ).

**Πίνακας 15: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικά συμπτώματα των αδιάγνωστων και των ατόμων με υπερδιάγνωση ΧΑΠ στην Ελλάδα (2014-2016). Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	Υπερ- διάγνωση ΧΑΠ <sup>1</sup>  N=24/51	p	Υπο- διάγνωση ΧΑΠ <sup>2</sup>  N=175/199	p
<b>Φύλο</b>		<b>0,027</b>		0,864
Άνδρες	20/32 (68,6)		129/149 (87,6)	
Γυναίκες	4/19 (29,9)		46/50 (88,8)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>		0,350		<b>0,023</b>
30-49	1/5 (31,4)		39/40 (97,5)	
50-69	10/25 (43,6)		77/87 (89,6)	
>70	13/20 (64)		59/72 (80,2)	
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>		0,818		0,206
Ενεργοί καπνιστές	12/22 (58,7)		91/103 (88,3)	
Πρώην καπνιστές	10/22 (47,8)		37/47 (78)	
Ποτέ καπνιστές	2/7 (48)		45/47 (93,1)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>		0,753		0,280
ΝΑΙ	6/13 (55,6)		71/77 (91,3)	
ΟΧΙ	17/37 (49,7)		98/115 (85)	
<b>Εκπαίδευση</b>		0,362		0,423

Πρωτοβάθμια	11/22 (56,7)		73/84 (83,7)	
Δευτεροβάθμια/μετα- δευτεροβάθμια	9/23 (41,4)		74/83 (90,9)	
Τριτοβάθμια	4/6 (74,8)		28/32 (89,2)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>		0,995		0,523
Εργασία γραφείου	11/25 (51,7)		103/114 (89,1)	
Χειρωνακτική εργασία	11/22 (51,6)		53/64 (85,5)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>		0,682		0,311
ΝΑΙ	9/17 (57,3)		48/57 (83,1)	
ΟΧΙ	15/34 (50,4)		126/141 (89,3)	
<b>Χρήση αναπνευστικών φαρμάκων την τελευταία εβδομάδα</b>		0,270		<b>&lt;0,001</b>
ΝΑΙ	15/29 (59,3)		9/24 (34,6)	
ΟΧΙ	9/22 (41,7)		166/175 (95,7)	
<b>Βήχας ± Πτύελα ≥ 3 μήνες / τελευταία 2 έτη</b>		0,868		0,288
ΝΑΙ	6/12 (50)		148/166 (88,9)	
ΟΧΙ	18/39 (53,3)		25/31 (80,9)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>		0,639		<b>0,001</b>
ΝΑΙ	17/36 (51,9)		63/80 (76,8)	

ΟΧΙ	7/14 (59,9)		106/130 (94,4)	
<b>Ήπια ΧΑΠ</b>				<b>0,023</b>
ΝΑΙ	-		68/71 (95,6)	
ΟΧΙ	-		107/128 (83,5)	

<sup>1</sup> 24 στα 51 άτομα που έχουν αυτό-αναφέρει ΧΑΠ, αλλά όχι βρογχικό άσθμα, δεν πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΧΑΠ βάσει του σταθερού λόγου απόφραξης

<sup>2</sup> 175 στα 199 άτομα που έχουν απαντήσει στην ερώτηση για την αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ, πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης βάσει του σταθερού λόγου απόφραξης και αναφέρουν ότι δεν έχουν διαγνωσθεί ποτέ στο παρελθόν με ΧΑΠ



### **3.9 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και αναπνευστικά συμπτώματα ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της απόφραξης σε άτομα με ΧΑΠ (FR)**

Στον Πίνακα 16 παρουσιάζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση της κατανομής των δημογραφικών στοιχείων και παραγόντων κινδύνου στα διάφορα στάδια απόφραξης της ΧΑΠ διαγνωσμένης με τον σταθερό λόγο. Όλα τα στάδια της ΧΑΠ ήταν πιο συχνά στο ανδρικό φύλο ενώ η πλειοψηφία των γυναικών (50/52) είχαν ήπια και μέτρια ΧΑΠ ( $p=0,298$ ). Ηλικίες μέχρι 50 ετών είχαν ηπιότερα στάδια της νόσου (1 και 2) σε αντιπαράθεση με τα άτομα άνω των 70 ετών που είχαν κυρίως πιο σοβαρά στάδια της νόσου ( $p<0,001$ ).

Οι ενεργείς καπνιστές είχαν παρόμοια ποσοστά σε όλα τα στάδια απόφραξης της ΧΑΠ ενώ οι πρώην καπνιστές παρουσίαζαν σταδιακή μείωση των ποσοστών των πιο προχωρημένων σταδίων απόφραξης. Αντίθετα το 65% των μη καπνιστών με ΧΑΠ είχαν ήπια και μέτρια απόφραξη ( $p=0,062$ ).

Άτομα με πρωτοβάθμιο επίπεδο εκπαίδευσης και χαμηλότερο εισόδημα (<900 ευρώ) είχαν αυξημένα ποσοστά στα πιο προχωρημένα στάδια απόφραξης ( $p=0,014$  και  $p=0,013$  αντίστοιχα). Όσον αφορά την σωματική δραστηριότητα φαίνεται ότι τα άτομα με ηπιότερα στάδια απόφραξης είχαν υψηλότερη σωματική δραστηριότητα ενώ αντίθετα στα πιο σοβαρά στάδια η σωματική δραστηριότητα μειώνεται ( $p=0,028$ ).

**Πίνακας 16: Επιπολασμός σταδίων σοβαρότητας απόφραξης ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ (FR)\* στην Ελλάδα, 2014-2016 (N=203)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

ΣΥΝΟΛΟ=203	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3	Στάδιο 4	p-value
	<b>N=72</b>	<b>N=108</b>	<b>N=19</b>	<b>N=4</b>	
<b>Φύλο</b>					0,298
Άνδρας	47(69,7)	83(74,9)	17(89,5)	4(100)	
Γυναίκα	25(30,3)	25(25,1)	2(10,5)	0(0)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>					
30-39	9(18,1)	6(9,5)	0(0)	0(0)	
40-49	17(27,8)	8(7,4)	0(0)	0(0)	
50-59	11(11,2)	28(28,1)	2(9,1)	2(41,4)	<b>&lt;0,001</b>
60-69	17(16,5)	28(16,4)	3(11)	0(0)	
70+	18(26,4)	38(38,6)	14(79,8)	2(58,6)	
<b>Κάπνισμα</b>					0,062
Ενεργοί καπνιστές	29(41,4)	63(57,1)	11(54)	2(58,6)	
Πρώην καπνιστές	13(17,9)	27(18,5)	7(40,2)	1(17,9)	
Ποτέ καπνιστές	28(40,7)	17(24,5)	1(5,7)	1(23,6)	
<b>Επάγγελμα</b>					0,16
Χειρωνακτική εργασία	35(52,5)	67(71)	11(61,2)	2(58)	
Εργασία σε γραφείο	28(47,5)	26(29)	8(38,8)	2(42)	
<b>Εκπαίδευση</b>					<b>0,014</b>
Πρωτοβάθμια	22(21,6)	51(45,1)	11(53,2)	3(75,9)	
Δευτεροβάθμια και μετα-δευτεροβάθμια	31(48,2)	45(42,2)	6(33,7)	1(24,1)	
Τριτοβάθμια	18(30,3)	12(12,7)	2(13,1)	0(0)	
<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα</b>					<b>0,013</b>
>900 Ευρώ	29(44,9)	47(57,6)	11(63,2)	3(75,9)	
900-1.700 Ευρώ	18(31,6)	31(39,2)	7(36,8)	1(24,1)	
>1.700 Ευρώ	14(23,5)	4(3,2)	0(0)	0(0)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>					0,884

Όχι	41(60,4)	58(58,9)	12(64,3)	2(42)	
Ναι	26(39,6)	47(41,1)	7(35,7)	2(58)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Σπίτι)</b>					<b>0,066</b>
Όχι	46(71)	67(65,7)	11(65)	0(0)	
Ναι	21(29)	38(34,3)	8(35)	4(100)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>					<b>0,155</b>
Όχι	56(81,3)	68(69,1)	16(85,5)	2(47,7)	
Ναι	15(18,7)	39(30,9)	3(14,5)	2(52,3)	
<b>Σωματική δραστηριότητα</b>					<b>0,028</b>
Χαμηλή	9(17,5)	20(20,3)	8(52,3)	1(23,4)	
Μέτρια	17(27)	36(44,3)	4(18,3)	1(45)	
Υψηλή	34(55,5)	41(35,4)	4(29,4)	1(31,6)	

\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα

Στον Πίνακα 17 φαίνεται η αυξητική τάση της συχνότητας των αναπνευστικών συμπτωμάτων στα πιο σοβαρά στάδια απόφραξης μεταξύ των ατόμων με αναπνευστικά συμπτώματα και ΧΑΠ ( $p < 0,001$ ).

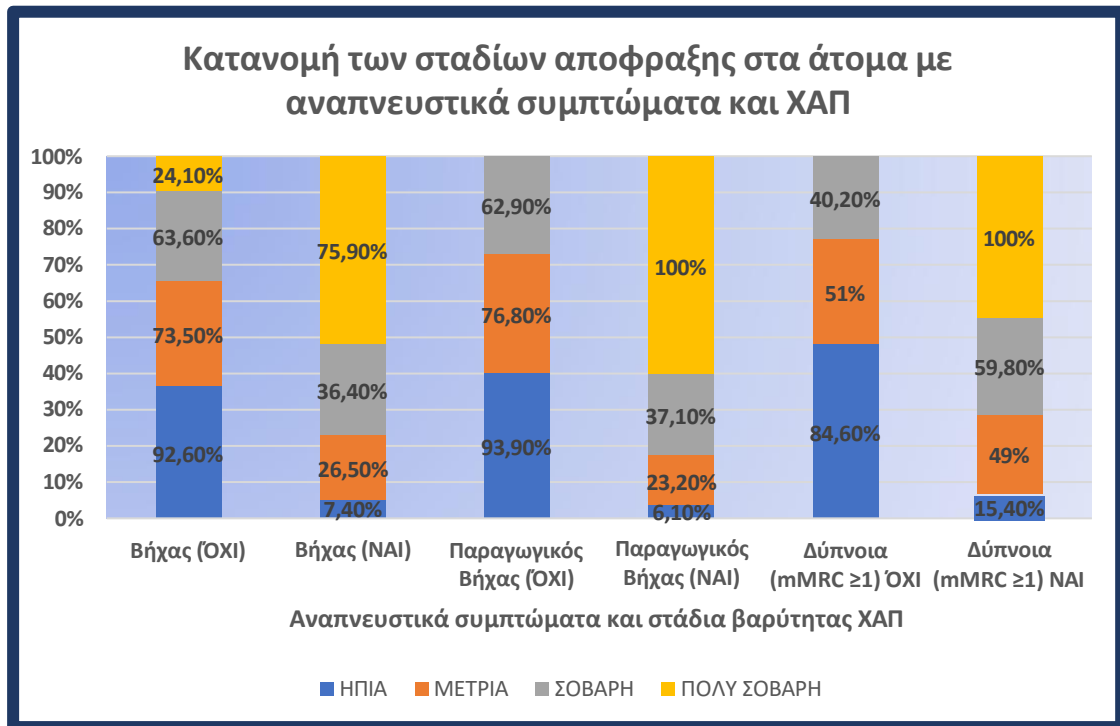
**Πίνακας 17: Επιπολασμός αναπνευστικών συμπτωμάτων ανά στάδιο σοβαρότητας απόφραξης σε άτομα με ΧΑΠ (FR)\* στην Ελλάδα, 2014-2016 (N=203)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3	Στάδιο 4	p-value
<b>ΣΥΝΟΛΟ=203</b>	<b>N=72</b>	<b>N=108</b>	<b>N=19</b>	<b>N=4</b>	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>					<b>&lt;0,001</b>
Όχι	65(92,6)	78(73,5)	11(63,6)	1(24,1)	
Ναι	5(7,4)	27(26,5)	8(36,4)	3(75,9)	
<b>Παραγωγικός Βήχας ≥ 3 μήνες / τελευταία 2 έτη</b>					<b>&lt;0,001</b>
Όχι	64(93,9)	79(76,8)	11(62,9)	0(0)	
Ναι	4(6,10)	24(23,2)	8(37,1)	4(100)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Όχι	54(84,6)	53(51)	7(40,2)	0(0)	
Ναι	13(15,4)	51(49)	12(59,8)	4(100)	

\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα

Στην Εικόνα 5 αποτυπώνεται η κατανομή των σταδίων σοβαρότητας της απόφραξης των ασθενών με ΧΑΠ ανάλογα με το αυτοανεφερόμενο αναπνευστικό σύμπτωμα.



**Εικόνα 5:** Κατανομή των σταδίων σοβαρότητας της απόφραξης στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα και ΧΑΠ, στην Ελλάδα, 2014-2016

Τέλος στον Πίνακα 18 και Εικόνα 6 φαίνεται μία σταδιακή αύξηση των πιο σοβαρών σταδίων απόφραξης στις περισσότερες από τις συννοσηρότητες όπως ήταν το Έμφραγμα Μυοκαρδίου ( $p=0,029$ ), η Αορτοστεφανιαία παράκαμψη ( $p=0,032$ ) και η Παχυσαρκία ( $p<0,001$ ) στα άτομα με ΧΑΠ. Επίσης, η πλειοψηφία των ατόμων με ΧΑΠ και οστεοπόρωση είχε πολύ σοβαρή απόφραξη ( $p=0,043$ ).

**Πίνακας 18: Κατανομή των σταδίων σοβαρότητας απόφραξης σε άτομα με συννοσηρότητες και ΧΑΠ (FR)<sup>\*</sup> στην Ελλάδα, 2014-2016 (N=203)**

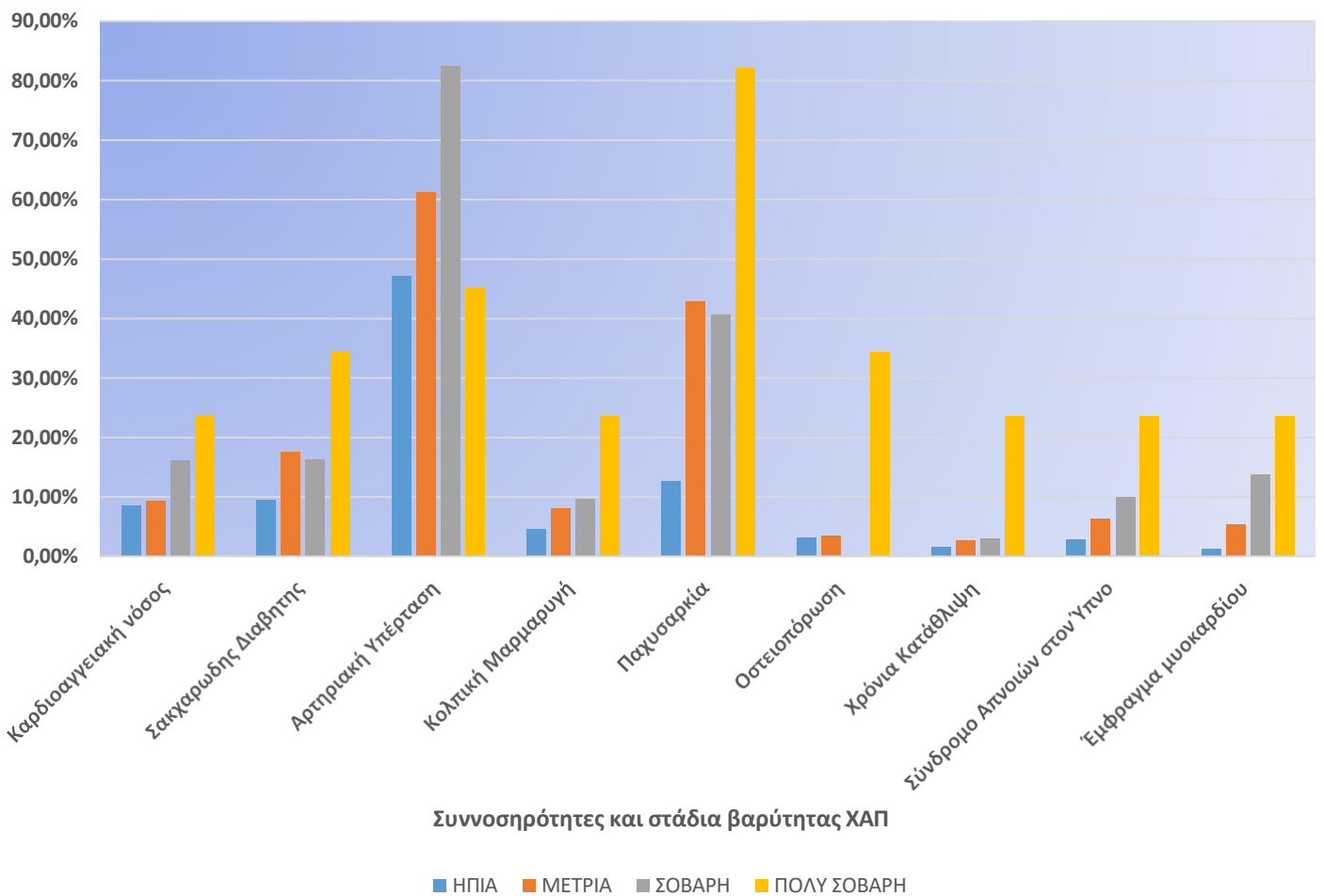
**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

ΣΥΝΟΛΟ=203	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3	Στάδιο 4	p-value
	N=72	N=108	N=19	N=4	
<b>Καρδιοαγγειακή νόσος (όλες οι υποκατηγορίες)</b>					
Όχι	64(91,5)	89(90,7)	15(83,9)	3(76,4)	0,602
Ναι	7(8,5)	13(9,30)	4(16,1)	1(23,6)	
<b>Έμφραγμα μυοκαρδίου</b>					
Όχι	71(98,8)	100(94,7)	16(86,2)	3(76,4)	<b>0,029</b>
Ναι	1(1,2)	8(5,30)	3(13,8)	1(23,6)	
<b>Ισχαιμική καρδιοπάθεια</b>					
Όχι	67(93,8)	100(94)	15(83,9)	3(76,4)	0,247
Ναι	5(6,2)	8(6)	4(16,1)	1(23,6)	
<b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</b>					
Όχι	71(98,5)	102(96)	16(86,2)	3(76,4)	<b>0,032</b>
Ναι	1(1,5)	6(4)	3(13,8)	1(23,6)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>					0,087
Όχι	36(52,8)	36(38,7)	3(17,6)	2(55)	
Ναι	35(47,2)	69(61,3)	14(82,4)	1(45)	
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>					0,4
Όχι	61(90,6)	79(82,5)	16(83,7)	3(65,6)	
Ναι	6(9,4)	19(17,5)	3(16,3)	1(34,4)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>					0,501
Όχι	68(95,4)	98(91,9)	17(90,3)	3(76,4)	
Ναι	3(4,60)	7(8,1)	2(9,70)	1(23,6)	
<b>ΔΜΣ</b>					
Ελλειποβαρής, ΔΜΣ≤18.5	0(0)	0(0)	0(0)	1(17,9)	
Φυσιολογικό βάρος, ΔΜΣ 18.5-24.99	30(42,4)	24(23,7)	5(20,4)	0(0)	<b>&lt;0,001</b>

Υπέρβαρος, ΔΜΣ 25-29.99	30(44,8)	36(33,4)	6(39)	0(0)	
Παχύσαρκος, ΔΜΣ>30	11(12,7)	48(42,9)	7(40,7)	3(82,1)	
<b>Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο</b>					0,238
Όχι	70 (97,2)	100 (93,7)	17(90)	3(76,4)	
Ναι	2(2,8)	8(6,30)	2(10)	1(23,6)	
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>					0,891
Όχι	29(46,7)	41(43,6)	6(38,6)	2(58)	
Ναι	38(53,3)	58(56,4)	12(61,4)	2(42)	
<b>Καρκίνος ή λέμφωμα</b>					0,446
Όχι	70(97,7)	106(98,6)	18(92,4)	4(100)	
Ναι	2(2,3)	2(1,4)	1(7,60)	0(0)	
<b>Λύκος ή ρευματοειδής αρθρίτιδα</b>					0,917
Όχι	71(100)	106(99,6)	19(100)	4(100)	
Ναι	0(0)	1(0,4)	0(0)	0(0)	
<b>Οστεοπόρωση</b>					<b>0,043</b>
Όχι	70 (96,9)	105 (96,6)	19 (100)	3 (65,6)	
Ναι	2 (3,1)	3 (3,4)	0 (0)	1 (34,4)	
<b>Χρόνια κατάθλιψη</b>					0,063
Όχι	71 (98,5)	105 (97,4)	18 (97)	3 (76,4)	
Ναι	1 (1,5)	3 (2,6)	1 (3)	1 (23,6)	
<b>Αυτό-αναφορά ΧΑΠ</b>					<b>0,011</b>
Όχι	68 (95,9)	92 (86,5)	13 (71,2)	2 (58)	
Ναι	3 (4,10)	13 (13,5)	6 (28,8)	2 (42)	

\*Ηλικίας >30 ετών και με αρνητική αυτό-αναφορά για Βρογχικό Άσθμα

### Κατανομή των σταδίων απόφραξης στα άτομα με συννοσηρότητες και ΧΑΠ (FR)



**Εικόνα 6:** Κατανομή των σταδίων απόφραξης στα άτομα με συννοσηρότητες και ΧΑΠ (FR) στην Ελλάδα, 2014-2016



### **3.10 Διερεύνηση παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του FR και με το LLN στην Ελλάδα: αποτελέσματα Πολυπαραγοντικής Ανάλυσης**

Για να διερευνηθούν οι παράγοντες (δημογραφικοί, παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες) που προβλέπουν την πιθανότητα να έχει κάποιος διάγνωση ΧΑΠ με τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια (FR και LLN), εφαρμόστηκαν μία σειρά από μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (Πίνακες 19i έως xxxii)

#### **3.10.1 Υπολογισμός σχετικού λόγου (Odds Ratio-OR) και τα 95% όρια αξιοπιστίας- ΔΕ των παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο)**

Στον Πίνακα 19i φαίνονται όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη ΧΑΠ με βάση το κριτήριο του σταθερού λόγου (FR). Το ανδρικό φύλο είχε 70% σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ( $p < 0,001$ ) να έχει διάγνωση ΧΑΠ. Επίσης τα άτομα ηλικίας 50 έως και 70 ετών είχαν διπλάσιο, και οι άνω των 70 ετών εξαπλάσιο κίνδυνο ( $p < 0,001$ ). Το κάπνισμα διπλασιάζει την πιθανότητα να έχει κάποιος ΧΑΠ με τον σταθερό λόγο ( $p = 0,013$ ), η χαμηλότερη μόρφωση ήταν προστατευτικός παράγοντας ( $p = 0,001$ ), ενώ άτομα με χειρωνακτική εργασία (χαμηλής ή υψηλής εκπαίδευσης) παρουσίαζαν τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο για να έχουν ΧΑΠ ( $p \leq 0,003$ ).

Επίσης, τα άτομα με ΧΑΠ (FR) είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν: α) δύσπνοια στην κόπωση ( $MRC \geq 1$ ) και β) βήχα που διαρκεί  $\geq 3$  μήνες για πάνω από δύο έτη ( $OR = 1,55$ ,  $p = 0,033$  και  $OR = 2,08$ ,  $p = 0,004$  αντίστοιχα).

**Πίνακας 19: Παράγοντες που σχετίζονται με ΧΑΠ διαγνωσμένη είτε με το FR κριτήριο είτε με το LLN στην Ελλάδα κατά τα έτη 2014-2016. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής εξάρτησης (Πίνακες i έως xxxii)**

**Πίνακας 19i Παράγοντες που σχετίζονται με την διάγνωση της ΧΑΠ βάσει του FR στην Ελλάδα, 2014-2016: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής εξάρτησης. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

ΧΑΠ (FR)	Odds Ratio (OR)	95%ΔΕ	P> z
<b>Φύλο</b>			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	<b>0,31</b>	0,19-0,50	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	2,09	1,25-3,49	<b>0,005</b>
70+	<b>6,07</b>	3,50-10,54	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ενεργός/Πρώην καπνιστής</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>1,91</b>	1,15-3,18	<b>0,013</b>
<b>Εκπαιδευτικό επίπεδο</b>			
Πρωτοβάθμια εκπαίδευση*	1		
Ανώτερη από πρωτοβάθμια εκπαίδευση	<b>1,96</b>	1,30-2,96	<b>0,001</b>
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>			
Υψηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	1		
Χαμηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	<b>2,89</b>	1,53-5,45	<b>0,001</b>
Υψηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	<b>2,64</b>	1,45-4,82	<b>0,002</b>
Χαμηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	<b>1,89</b>	1,05-3,38	<b>0,033</b>
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,56	0,32-0,98	<b>0,042</b>
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>1,55</b>	1,04-2,33	<b>0,033</b>
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>			
Όχι*	1		

Ναι	<b>2,08</b>	1,27-3,41	<b>0,004</b>
-----	-------------	-----------	--------------

\* *Baseline category*

### **3.10.2 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου για κάθε μία από τις συννοσηρότητες**

Έγιναν διαφορετικά μοντέλα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής εξάρτησης (Πίνακες 19ii έως 19xiii) για να εκτιμηθεί ο σχετικός λόγος να έχει κάποιος ΧΑΠ με τον ορισμό του σταθερού λόγου, για κάθε μία από τις συννοσηρότητες. Ελήφθησαν υπόψιν ως συγχυτικοί παράγοντες η ηλικία και το φύλο. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένος σχετικός λόγος για να διαγνωστεί κάποιος με ΧΑΠ για καμία συννοσηρότητα, αλλά παρατηρήθηκε ότι όλες οι συννοσηρότητες ήταν σημαντικά αυξημένες στις πιο προχωρημένες ηλικίες και ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα >70 ετών ( $p < 0,001$ ).

Πίνακας 19ii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Καρδιοαγγειακά νοσήματα στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Καρδιοαγγειακά νοσήματα	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,09	0,67-1,79	0,727
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	0,47	0,30-0,73	<b>0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>6,49</b>	3,03-13,87	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>16,33</b>	7, 66-34,79	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

Πίνακας 19iii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο λόγος σχετικού κινδύνου (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,05	0,36-3,04	0,926
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	0,62	0,28-1,41	0,255
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,70</b>	1,75-18,56	<b>0,004</b>
70+	<b>12,50</b>	3,82-40,87	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19iv Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Ισχαιμική Καρδιοπάθεια στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Ισχαιμική Καρδιοπάθεια	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,73	0,96-3,12	0,066
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,68	0,39-1,20	0,183
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,56</b>	2,18-14,18	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>16,48</b>	6,45- 42,11	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19v Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Αορτοστεφανιαία παράκαμψη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,44	0,64-3,21	0,380
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,14	0,05-0,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	3,60	0,83-15,68	0,088
70+	<b>13,06</b>	3,18-53,70	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

Πίνακας 19vi Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Έμφραγμα μυοκαρδίου στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Έμφραγμα μυοκαρδίου	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,44	0,73-2,85	0,292
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>0,33</b>	0,16-0,69	<b>0,003</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>8,51</b>	2,70-26,77	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>13,75</b>	4,20-44,99	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

Πίνακας 19vii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Αρτηριακή Υπέρταση στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Αρτηριακή Υπέρταση	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,96	0,63-1,45	0,832
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,60	0,49-0,73	<0,001
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,34</b>	4,26-6,70	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>23,95</b>	16,87-34,00	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19viii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Σακχαρώδης Διαβήτης	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,74	0,44-1,22	0,235
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,70	0,52-0,94	0,019
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>4,15</b>	2,74-6,29	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>10,25</b>	6,58-15,95	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19ix Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Δισλιπιδαιμία στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Δισλιπιδαιμία	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,96	0,66-1,38	0.809
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>0,59</b>	0,49-0,72	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>2,73</b>	2,24-3,33	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>3,13</b>	2,38-4,13	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category



**Πίνακας 19x Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,67	0,80-3,45	0,170
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,74	0,44-1,23	0,241
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>3,03</b>	1,71-5,37	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>2,65</b>	1,22-5,77	<b>0,014</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19χι Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Οστεοπόρωση στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Οστεοπόρωση	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,52	0,19-1,39	0,190
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>24,83</b>	10,96-56,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>18,41</b>	8,00-42,40	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>40,22</b>	17,20-94,02	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

Πίνακας 19xii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με Κατάθλιψη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Κατάθλιψη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,66	0,25-1,73	0,392
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>3,20</b>	1,93-5,30	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>2,35</b>	1,44-3,85	<b>0,001</b>
70+	<b>2,26</b>	1,16-4,42	<b>0,017</b>

\* Baseline category

Πίνακας 19xiii Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Αυτοάνοσα νοσήματα	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,23	0,03-1,76	0,156
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>6,19</b>	1,92-19,99	<b>0,002</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	3,44	0,90-13,07	0,070
70+	<b>11,03</b>	2,61-46,57	<b>0,001</b>

\* Baseline category

### 3.10.3 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για την διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου για κάθε ένα από τα αναπνευστικά συμπτώματα

Στους πίνακες 19xiv, 19xv και 19 xvi απεικονίζεται ο σχετικός λόγος να έχει κάποιος ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου από τα άτομα που ανέφεραν αναπνευστικά συμπτώματα. Βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος να έχει κάποιος με ΧΑΠ με το κριτήριο του FR εάν ανέφερε οποιοδήποτε αναπνευστικό σύμπτωμα (δύσπνοια στην κόπωση MRC $\geq$ 1: OR=1,89,  $p<0,001$ , βήχα που διαρκεί  $\geq$  3 μήνες για πάνω από δύο έτη: OR=2,08,  $p=0,001$  και παραγωγικό βήχα που διαρκεί  $\geq$  3 μήνες για πάνω από δύο έτη: OR= 1,77,  $p=0,008$ ), ακόμη και μετά από τον έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικίας και φύλου.

**Πίνακας 19xiv** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με δύσπνοια στην κόπωση στην Ελλάδα, 2014-2016 (mMRC  $\geq$ 1). Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης ( $\Delta E$ )

Δύσπνοια στην κόπωση (mMRC $\geq$ 1)	Odds Ratio (OR)	95% $\Delta E$	P> z
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>1,89</b>	1,34-2,67	<b>&lt;0,001</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>1,52</b>	1,24-1,87	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,92</b>	1,53-2,42	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>2,34</b>	1,76-3,12	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xv Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

<b>Βήχας <math>\geq 3</math> μήνες/τελευταία 2 έτη</b>	<b>Odds Ratio (OR)</b>	<b>95% ΔΕ</b>	<b>P&gt; z </b>
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,08</b>	1,36-3,18	<b>0,001</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	1,16	0,88-1,53	0,281
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,54</b>	1,11-2,14	<b>0,010</b>
70+	<b>1,72</b>	1,16-2,54	<b>0,007</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xvi Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (FR) στα άτομα με παραγωγικό βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

<b>Παραγωγικός βήχας <math>\geq 3</math> μήνες/τελευταία 2 έτη</b>	<b>Odds Ratio (OR)</b>	<b>95% ΔΕ</b>	<b>P&gt; z </b>
<b>ΧΑΠ (FR)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>1,77</b>	1,16-2,70	<b>0,008</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,79	0,59-1,05	0,101
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,43</b>	1,07-1,90	<b>0,016</b>
70+	<b>1,60</b>	1,09-2,35	<b>0,017</b>

\* Baseline category

### **3.10.4 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) των παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ (διάγνωση με Lower Limit Normal)**

Στον Πίνακα 19xvii φαίνονται όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη ΧΑΠ με βάση το κριτήριο του LLN. Το ανδρικό φύλο έχει, παρομοίως με τον σταθερό λόγο απόφραξης, αυξημένη κατά 70% πιθανότητα να έχει ΧΑΠ ( $p < 0,013$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Το κάπνισμα ( $OR=2,63$ ,  $p=0,005$ ) και η ανώτερη εκπαίδευση ( $OR=2,22$ ,  $p=0,005$ ) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, ενώ αντίθετα το υψηλό εισόδημα με μειωμένο κίνδυνο ( $OR=0,35$ ,  $p=0,03$ ) για ΧΑΠ. Τα αναπνευστικά συμπτώματα δεν φαίνεται να συνδέονται σημαντικά με τη διάγνωση της ΧΑΠ βάσει του LLN ( $p > 0,05$ ).

**Πίνακας 19xvii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη των παραγόντων που σχετίζονται με τη διάγνωση της ΧΑΠ βάσει του LLN στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

ΧΑΠ (LLN)	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>Φύλο</b>			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	0,35	0,21- 0,60	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	1,073	0,64-1,77	0,783
70+	1,660	0,92-2,99	0,091
<b>Ενεργός / Πρώην καπνιστής</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,29</b>	1,19-4,41	<b>0,013</b>
<b>Εκπαιδευτικό επίπεδο</b>			
Πρωτοβάθμια εκπαίδευση*	1		
Ανώτερη από πρωτοβάθμια εκπαίδευση	<b>2,22</b>	1,27-3,85	<b>0,005</b>
<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα</b>			
<900 Ευρώ*	1		
900-1.700 Ευρώ	0,70	0,41-1,21	0,200
>1.700 Ευρώ	<b>0,35</b>	0,13-0,90	<b>0,030</b>
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,49	0,21-1,15	0,100
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,57	0,92-2,68	0,095
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες / τελευταία 2 έτη</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,71	0,90-3,22	0,099
<b>Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,25</b>	1,00-5,05	<b>0,050</b>
<b>Παχυσαρκία</b>			
Όχι*	1		

Ναι	0,62	0,36-1,08	0,089
-----	------	-----------	-------

\* *Baseline category*

### **3.10.5 Υπολογισμός του σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του Lower Limit Normal για κάθε μία από τις συννοσηρότητες**

Έγιναν διαφορετικά μοντέλα συσχέτισης (Πίνακες 19xviii έως xxix) για να βρεθεί ο σχετικός κίνδυνος να έχει κάποιος ΧΑΠ με τον ορισμό του LLN για κάθε μία από τις συννοσηρότητες. Στην ανάλυση που έγινε, έχοντας λάβει υπόψη ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο, βρέθηκε ότι η μοναδική συννοσηρότητα που σχετιζόταν με τη ΧΑΠ ήταν το ΣΑΥ (OR=2,9, p=0,005).

**Πίνακας 19xviii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Καρδιοαγγειακά νοσήματα στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Καρδιοαγγειακά νοσήματα	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,84	0,39-1,82	0,664
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	<b>0,46</b>	0,30- 0,71	<b>0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>6,52</b>	3,05-13,96	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>16,54</b>	7,77-35,24	<b>&lt;0,001</b>

\* *Baseline category*



**Πίνακας 19xix Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

<b>Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια</b>	<b>Odds Ratio (OR)</b>	<b>95% ΔΕ</b>	<b>P&gt; z </b>
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,68	0,14-3,16	0,619
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	0,60	0,27-1,33	0,211
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,72</b>	1,76-18,57	<b>0,004</b>
70+	<b>12,61</b>	3,89-40,86	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xx Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Ισχαιμική Καρδιοπάθεια στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

<b>Ισχαιμική Καρδιοπάθεια</b>	<b>Odds Ratio (OR)</b>	<b>95% ΔΕ</b>	<b>P&gt; z </b>
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,59	0,67-3,77	0,293
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	0,65	0,37-1,17	0,150
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,72</b>	2,24-14,64	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>17,67</b>	6,97-44,81	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xci** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Αορτοστεφανιαία παράκαμψη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,87	0,25-3,07	0,828
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,13	0,05-0,37	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>3,70</b>	0,85-16,18	0,082
70+	<b>13,90</b>	3,37-57,42	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Έμφραγμα μυοκαρδίου στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Έμφραγμα μυοκαρδίου	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,43	0,58-3,55	0,440
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,33	0,16-0,67	0,002
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>8,68</b>	2,76-27,23	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>14,43</b>	4,44-46,83	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xiii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Αρτηριακή Υπέρταση στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Αρτηριακή Υπέρταση	Odds Ratio (OR)	95% CI	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,67	0,38-1,16	0,154
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,58	0,48-0,72	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>5,35</b>	4,26-6,71	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>23,90</b>	16,88-33,84	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xiv** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Σακχαρώδης Διαβήτης	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,52	0,25-1,05	0,067
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,69	0,51-0,93	0,016
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>4,11</b>	2,71-6,24	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>10,01</b>	6,44-15,56	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xxv Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Δισλιπιδαιμία στην Ελλάδα, 2014- 2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Δισλιπιδαιμία	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,74	0,46-1,19	0,211
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	<b>0,59</b>	0,48-0,71	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>2,73</b>	2,23-3,32	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>3,12</b>	2,38-4,10	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xxvi Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο	Odds Ratio (OR)	95%ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,90</b>	1,37- 6,14	<b>0,005</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,77	0,46-1,29	0,324
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>3,12</b>	1,74-5,58	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>2,83</b>	1,30-6,12	0,008

\* Baseline category

**Πίνακας 19xnvii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Οστεοπόρωση στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Οστεοπόρωση	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	0,75	0,17-3,20	0,693
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	<b>25,98</b>	11,62-58,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>18,21</b>	7,90-41,95	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>38,76</b>	6,59-90,59	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xnviii** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με Κατάθλιψη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Κατάθλιψη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	1,06	0,37-3,07	0,912
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	<b>3,33</b>	2,00-5,54	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>2,33</b>	1,43-3,82	<b>0,001</b>
70+	<b>2,20</b>	1,14-4,27	<b>0,019</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xxix Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)**

Αυτοάνοσα νοσήματα	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	(dropped)		
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>6,37</b>	1,95-20.83	<b>0,002</b>
70+	<b>3,34</b>	0,88-12,67	0,077

\* Baseline category

### **3.10.6 Υπολογισμός σχετικού λόγου (OR) για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το κριτήριο του Lower Limit Normal για κάθε ένα από τα αναπνευστικά συμπτώματα**

Παρόμοια μοντέλα συσχέτισης εφαρμόστηκαν για τα τρία αναπνευστικά συμπτώματα, όπου βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για ΧΑΠ που διαγιγνώσκεται με το LLN [δύσπνοια στην κόπωση (MRC $\geq$ 1): OR=2, p<0,001, βήχας που διαρκεί  $\geq$  3 μήνες για πάνω από δύο έτη: OR=2,35, p=0,01 και παραγωγικός βήχας που διαρκεί  $\geq$  3 μήνες για πάνω από δύο έτη: OR= 2,21, p=0,002] ακόμη και μετά από τον έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικίας και φύλου (Πίνακες 18xxx έως 18 xxxii).

**Πίνακας 19xxx** Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με δύσπνοια στην κόπωση (mMRC  $\geq$ 1) στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Δύσπνοια στην κόπωση (mMRC $\geq$ 1)	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,00</b>	1,37-2,93	<b>&lt;0,001</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας*	1		
Γυναίκα	<b>1,49</b>	1,21-1,83	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,98</b>	1,57-2,49)	<b>&lt;0,001</b>
70+	<b>2,50</b>	1,88-3,34	<b>&lt;0,001</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xxxi** Λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη στην Ελλάδα, 2014-2016 Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Βήχας $\geq 3$ μήνες/τελευταία 2 έτη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,35</b>	1,39-3,97	<b>0,01</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	1,15	0,87-1,51	0,330
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,60</b>	1,14-2,23	<b>0,006</b>
70+	<b>1,87</b>	1,26-2,78	<b>0,002</b>

\* Baseline category

**Πίνακας 19xxxi** Λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης για την πρόβλεψη διάγνωσης ΧΑΠ (LLN) στα άτομα με παραγωγικό βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη στην Ελλάδα, 2014-2016. Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ)

Παραγωγικός βήχας $\geq 3$ μήνες/τελευταία 2 έτη	Odds Ratio (OR)	95% ΔΕ	P> z
<b>ΧΑΠ (LLN)</b>			
Όχι*	1		
Ναι	<b>2,21</b>	1,34-3,63	<b>0,002</b>
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας *	1		
Γυναίκα	0,79	0,59-1,05	0,107
<b>Ηλικία</b>			
30-50*	1		
50-70	<b>1,47</b>	1,09-1,97	<b>0,011</b>



70+	1,71	1,16-2,51	0,006
-----	------	-----------	-------

\* *Baseline category*

### **3.11 Διερεύνηση πιθανότητας συνύπαρξης αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων στα άτομα με ΧΑΠ που ορίστηκαν ως «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» στην Ελλάδα: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης**

Διενεργήθηκε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση να έχουν τα άτομα με ΧΑΠ FR+/LLN- και FR+/LLN+, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν οι FR-/LLN+ λόγω του μικρού αριθμού ατόμων αυτής της υποκατηγορίας (Πίνακας 20). Όλα τα αναπνευστικά συμπτώματα υπήρχαν με στατιστικά σημαντική ( $p \leq 0,001$ ), περισσότερη από διπλάσια πιθανότητα στους «σε συμφωνία» με ΧΑΠ, σε σχέση με τους FR+/LLN- που κανένα σύμπτωμα δεν ήταν σημαντικά αυξημένο. Αντίθετα σχεδόν καμία συννοσηρότητα δεν ήταν σημαντικά αυξημένη και στις δύο υποκατηγορίες απόφραξης. Η μοναδική συννοσηρότητα που είχε τριπλάσια πιθανότητα να συνυπάρχει στους «σε συμφωνία» με ΧΑΠ ήταν το ΣΑΥ (OR=3,01, ΔΕ 95%:1,39-6,49).

**Πίνακας 20: Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για την ανεύρεση του σχετικού λόγου και του 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ), να έχουν αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες τα άτομα που ορίστηκαν ως ασύμφωνα (FR+/LLN-) και σε συμφωνία (FR+/LLN+) σε σχέση με τα άτομα χωρίς απόφραξη (FR-/LLN-) στην Ελλάδα, 2014-2016**

	FR-/LLN-	OR (95% CI) FR +/LLN-	p-value	OR (95% CI) FR+/LLN+	p-value
<b>Αναπνευστικά συμπτώματα</b>					
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/ τελευταία 2 χρόνια</b>	1*	1,38 (0,70-2,69)	0,344	<b>2,67</b> (1,57-4,54)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>	1*	0,92 (0,44-1,93)	0,838	<b>2,43</b> (1,47-4,03)	<b>0,001</b>
<b>Δύσπνοια στην κόπωση (mMRC ≥1)</b>	1*	1,33 (0,79-2,24)	0,282	<b>2,34</b> (1,59-3,46)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Συννοσηρότητες</b>	1*			1*	
<b>Καρδιοαγγειακά νοσήματα (όλες οι υποκατηγορίες)</b>	1*	1,17 (0,62-2,23)	0,618	0,94 (0,42-2,07)	0,883
<b>Έμφραγμα μυοκαρδίου</b>	1*	1,28 (0,53-3,06)	0,574	1,61 (0,63-4,07)	0,314
<b>Ισχαιμική καρδιοπάθεια</b>	1*	1,55 (0,72-3,30)	0,257	1,85 (0,76-4,48)	0,172
<b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</b>	1*	1,84 (0,73 -4,60)	0,191	1,03 (0,28-3,74)	0,957
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	1*	1,23 (0,68-2,21)	0,480	0,82 (0,45-1,51)	0,538
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	1*	0,84 (0,42-1,67)	0,633	0,55 (0,26-1,13)	0,108

Κολπική Μαρμαρυγή	1*	1,92 (0,93-3,95)	0,077	0,33 (0,07-1,40)	0,134
Παχυσαρκία (>30 BMI)	1*	0,84 (0,50-1,40)	0,515	<b>0,57</b> (0,35- 0,94)	<b>0,029</b>
Χρόνια Κατάθλιψη	1*	0,23 (0,03, 1,73)	0,154	1,13 (0,38, 3,32)	0,817
Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο	1*	0,36 (0,04-2,83)	0,336	3,012 (1,39-6,49)	<b>0,005</b>
Οστεοπόρωση	1*	0,32 (0,08-1,17)	0,086	0,755 (0,14-3,83)	0,735
Δυσλιπιδαιμία	1*	1,11 (0,62-2,00)	0,714	0,818 (0,50-1,33)	0,421

\*Baseline category

### 3.12. Δημογραφικοί παράγοντες, αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε καπνιστές και μη καπνιστές με ΧΑΠ που διαγνώστηκαν με τον σταθερό λόγο (FR) ή LLN στην Ελλάδα

Στους Πίνακες 21-24 αποτυπώνεται η μονοπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων, καπνιστών (ενεργών και πρώην) και μη καπνιστών, ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 30 ετών, με αρνητική αυτό-αναφορά για το ΒΑ που ήταν συνολικά 2565 άτομα. Οι καπνιστές που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ έχοντας θετικό το κριτήριο του σταθερού λόγου (FR+) ήταν 153 στα 1483 άτομα που αντιστοιχεί σε έναν επιπολασμό 10,4% (ΔΕ 95%: 8,8-12,4). Επιπρόσθετα, οι καπνιστές που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ πληρώντας το κριτήριο του LLN (LLN+) ήταν 100 στα 1483 άτομα, που αντιστοιχούν σε έναν επιπολασμό 7,3% (ΔΕ 95%: 5,9- 9,0). Όσον αφορά τους μη καπνιστές, ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης με τα 30έτη ( $\geq 30$ ), που δεν αυτό-ανέφεραν άσθμα, 47 στα 1082 άτομα διαγνώστηκαν με ΧΑΠ με το κριτήριο του σταθερού λόγου (FR+) που αντιστοιχεί σε έναν επιπολασμό 5,1% (ΔΕ 95%: 3,6-7,1) και 19 στα 1082

άτομα, με το κριτήριο του LLN (LLN+) που αντιστοιχεί σε έναν επιπολασμό 2,3% (ΔΕ 95%:1,4-3,7).

### **3.12.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου σε καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal)**

Στον Πίνακα 21 αποτυπώνονται με μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, οι δημογραφικοί παράγοντες των καπνιστών (ενεργοί και πρώην) που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ βάσει του FR και του LLN. Σημαντικά ( $p < 0,001$ ) μεγάλα ποσοστά ανδρών παρατηρήθηκαν στα άτομα με ΧΑΠ με το κριτήριο του FR και του LLN (84,7% και 82% αντίστοιχα). Υπάρχει μία ανοδική τάση από τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες (9,5% στους 30-39 ετών), στους μεγαλύτερους σε ηλικία (33,4% στους  $>70$  ετών) σε καπνιστές με ΧΑΠ βάσει του FR ( $p = 0,013$ ). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μία αντίστοιχη κλίση για τον ορισμό του LLN.

Οι καπνιστές με ΧΑΠ (FR) είχαν σημαντικά ( $p < 0,001$ ) μεγαλύτερα ποσοστά (36%) χειρωνακτικής εργασίας (υψηλής εκπαίδευσης) σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ (18,7%). Μεγάλα ποσοστά έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα στο σπίτι τους (14,4% vs 7%,  $p = 0,045$ ) είχαν οι καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με FR), και σε παθητικό κάπνισμα στους δημόσιους χώρους (9,2% vs 3,5%,  $p = 0,025$ ) οι καπνιστές με ΧΑΠ που διαγνώστηκαν με το LLN. Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι ένας στους τρεις καπνιστές με ΧΑΠ, που ορίστηκαν με τον σταθερό λόγο, χρησιμοποιούσαν θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου έναντι του 20,7% εκείνων που δεν είχαν ΧΑΠ ( $p = 0,013$ ).

**Πίνακας 21: Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών καπνιστών με ΧΑΠ σύμφωνα με τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια του FR και του LLN, στην Ελλάδα (2014-2016).**

**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

Καπνιστές (Ενεργοί και πρώην)	FEV1/FVC >70% (N=1330)	FEV1/FVC <70% (N=153)	p-value	FEV1/FVC >LLN (N=1383)	FEV1/FVC <LLN (N=100)	p-value
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
<b>Φύλο</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Άνδρας	730(59,4)	127(84,7)		776(60,5)	81(82,1)	
Γυναίκα	600(40,6)	26(15,3)		607(39,5)	19(17,9)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>			<b>&lt;0,001</b>			0,152
30-39	253(25,4)	10(9,5)		247(24,1)	16(20,4)	
40-49	337(25,4)	17(12,7)		338(24,6)	16(17,2)	
50-59	337(20,8)	34(23,4)		344(20,6)	27(26,3)	
60-69	254(15)	43(20,9)		278(15,8)	19(13,4)	
70+	149(13,3)	49(33,4)		176(14,9)	22(22,7)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>			<b>&lt;0,001</b>			0,458
Υψηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	371(30,8)	24(17,3)		374(29,8)	21(23,7)	
Χαμηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	298(24,8)	27(20,2)		304(24,5)	21(22,3)	
Υψηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	227(18,7)	48(35,9)		253(20)	22(26,9)	
Χαμηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	296(25,7)	39(26,5)		310(25,7)	25(27,1)	
<b>Εκπαίδευση</b>			0,074			0,850
Πρωτοβάθμια	389(28,2)	65(37,8)		419(29,1)	35(30,4)	
Δευτεροβάθμια και μετα- δευτεροβάθμια	639(49,1)	64(44,8)		656(48,5)	47(49,9)	
Τριτοβάθμια	296(22,7)	24(17,4)		302(22,4)	18(19,6)	

<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα (Ευρώ)</b>			0,173			0,099
<900	471(44)	64(51,6)		493(44,4)	42(51,1)	
900-1.700	406(37,5)	46(36,6)		422(37,2)	30(41,2)	
>1.700	193(1,4)	14(11,8)		201(18,5)	6(7,7)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>			<b>0,045</b>			0,131
Ποτέ	796(61,6)	84(57)		824(61,4)	56(57,8)	
<1 ώρα/ημέρα	201(14,1)	21(12,5)		210(14,1)	12(11,3)	
1-5 ώρες/ημέρα	232(17,2)	25(16,1)		241(17,1)	16(16,4)	
>5 ώρες/ημέρα	88(7,10)	18(14,4)		93(7,4)	13(14,5)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>			0,151			0,069
Ποτέ	359(56,5)	29(73,2)		364(56,3)	24(78,3)	
<1 ώρα/ημέρα	101(17)	4(9,4)		103(17,1)	2(6)	
1-5 ώρες/ημέρα	92(15,6)	7(13,8)		93(15,6)	6(13,1)	
>5 ώρες/ημέρα	59(10,9)	2(3,6)		60(10,9)	1(2,6)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>			0,119			<b>0,025</b>
Ποτέ	666(50,4)	76(49,7)		695(50,7)	47(45,6)	
<1 ώρα/ημέρα	399(30,3)	30(22,4)		409(30,1)	20(22,3)	
1-5 ώρες/ημέρα	212(15,6)	35(22,2)		224(15,7)	23(22,9)	
>5 ώρες/ημέρα	40(3,7)	7(5,80)		40(3,5)	7(9,20)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>			<b>0,013</b>			0,215
Όχι	1019(79,3)	103(69,6)		1052(78,7)	70(72,9)	
Ναι	305(20,7)	50(30,4)		325(21,3)	30(27,1)	

### 3.12.2 Αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal

Στον Πίνακα 22, απεικονίζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης των αναπνευστικών συμπτωμάτων στους καπνιστές με ΧΑΠ. Σημαντικά ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων είχαν όλοι οι καπνιστές με ΧΑΠ είτε ορίστηκαν με το κριτήριο του FR είτε με το LLN. Πιο συγκεκριμένα:

- 23,8% με FR ( $p=0,004$ ) και 26% με LLN ( $p=0,005$ ), είχαν βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη
- 25% με FR ( $p=0,003$ ) και 26% με LLN ( $p=0,009$ ), είχαν παραγωγή πτυέλων  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη και
- 42,7% με FR ( $p=0,001$ ) και 43,8% με LLN ( $p=0,002$ ), δύσπνοια στην κόπωση  $MRC \geq 1$

Επίσης στον Πίνακα 22 απεικονίζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση των συννοσηροτήτων των καπνιστών με ΧΑΠ. Οι καπνιστές που ορίστηκαν με το FR είχαν σημαντικά ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων και αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με τους καπνιστές με αυτά τα νοσήματα αλλά χωρίς ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα καρδιαγγειακά νοσήματα είχαν οι 10,4% έναντι των 5,2% ( $p=0,007$ ) και ΑΥ οι 55,2% έναντι των 41,1% ( $p=0,004$ ). Καμία άλλη συννοσηρότητα δεν συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά στους καπνιστές με ΧΑΠ με το κριτήριο του FR και καμία συνολικά με το κριτήριο του LLN. Επίσης υπήρχαν σημαντικά ποσοστά αυτό-αναφοράς ΧΑΠ, σε σχέση με τα άτομα που δεν ορίσαμε ως ΧΑΠ, σε αμφότερους τους ορισμούς (14,5% vs 2,7%,  $p<0,001$  στον ορισμό του FR και 15,6% vs 3%,  $p<0,001$  στον ορισμό του LLN).

**Πίνακας 22: Περιγραφική ανάλυση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων, καπνιστών με ΧΑΠ, σύμφωνα με τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια του FR και του LLN, στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	FEV1/FVC >70% (N=1295)	FEV1/FVC <70% (N=149)	p-value	FEV1/FVC >LLN (N=1356)	FEV1/FVC <LLN (N=100)	p-value
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>			<b>0,004</b>			<b>0,005</b>
Όχι	1132(86,6)	114(76,2)		1174(86,4)	72(74,1)	
Ναι	163(13,4)	35(23,8)		172(13,6)	26(25,9)	
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>			<b>0,003</b>			<b>0,009</b>
Όχι	1111(85,8)	111(75)		1151(85,5)	71(73,9)	
Ναι	183(14,2)	37(25)		194(14,5)	26(26,1)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			<b>0,001</b>			<b>0,002</b>
Όχι	914(72)	81 (57,3)		946(71,6)	49 (56,2)	
Ναι	368(28)	66 (42,7)		386(28,4)	48 (43,8)	
<b>Καρδιοαγγειακά νοσήματα</b>			<b>0,007</b>			0,579
Όχι	1234(94,8)	127 (89,6)		1275(94,4)	86(93,1)	
Ναι	71(5,2)	20 (10,4)		82(5,60)	9(6,9)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>			<b>0,004</b>			0,788
Όχι	758(58,9)	61 (44,8)		771(57,5)	48(56)	
Ναι	555(41,1)	88 (55,2)		593(42,5)	50(44)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			0,686			0,373
Όχι	1085(87,3)	121 (86)		1127(87)	79(90.4)	
Ναι	153(12,7)	22 (14)		164(13)	11(9.60)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>			0,616			0,12
Όχι	1260(96,3)	145 (97)		1308(96.1)	97(99.1)	
Ναι	51(3,7)	5 (3)		55(3,9)	1(0,9)	
<b>Παχυσαρκία</b>			0,948			0,22
Όχι	863(65,3)	98(65,6)		891(64,9)	70(71,7)	
	464(34,7)	54(34,4)		489(35,1)	29(28,3)	



Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπά θεια (αυτο-ανα φερόμενη)			<0,001			<0,001
Όχι	1274(97,3)	128(85,5)		1320(97)	82(84,4)	
Ναι	37(2,7)	22(14,5)		43(3)	16(15,6)	

### 3.12.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου σε μη καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με σταθερό λόγο και Lower Limit Normal)

Στον Πίνακα 23 απεικονίζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου στα άτομα με ΧΑΠ που ήταν μη καπνιστές. Οι άνδρες ήταν σημαντικά περισσότεροι μόνο στο κριτήριο του FR σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν είχαν ΧΑΠ (47,3% vs 29,6%,  $p=0,022$ ). Τέλος το εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν σημαντικό μόνο για το κριτήριο του LLN όπου το 50% των μη καπνιστών με ΧΑΠ είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση ( $p=0,021$ ).

**Πίνακας 23: Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών ποτέ καπνιστών με διάγνωση ΧΑΠ, σύμφωνα με τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια του FR και του LLN, στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	FEV1/FVC $\geq$ 70% (N=1082)	FEV1/FVC<70% (N=47)	p- value	FEV1/FVC $\geq$ LLN (N=1082)	FEV1/FVC<LLN (N=19)	p- value
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
<b>Φύλο</b>			<b>0,022</b>			0,075
Άνδρας	267 (29,6)	21 (47,3)		280 (30)	8 (51,6)	
Γυναίκα	768 (70,4)	26 (52,7)		783 (70)	11 (48,4)	
<b>Ηλικία</b>			<b>0,013</b>			<b>0,036</b>
30-39	167 (21,3)	5 (18,1)		166(20,5)	6 (47,8)	
40-49	204 (18,9)	7 (14,5)		205(18,5)	6 (25,2)	
50-59	239 (16,7)	7 (10,3)		242(16,5)	4 (10,3)	
60-69	234 (15,2)	5 (4,3)		239(15)	0 (0)	
70+	191 (28)	23 (52,8)		211(29,5)	3 (16,6)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>			0,094			0,170
Υψηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	229 (26,8)	4 (9,5)		231 (26,2)	2 (13,9)	
Χαμηλής εκπαίδευσης εργαζόμενος σε γραφείο	166 (17,3)	9 (28,5)		169 (17,4)	6 (39,6)	
Υψηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	235 (25,9)	16 (34,7)		249 (26,6)	2 (13,4)	
Χαμηλής εκπαίδευσης με χειρωνακτική εργασία	236 (30)	10 (27,3)		240 (29,8)	6 (33,1)	
<b>Εκπαίδευση</b>			0,910			<b>0,021</b>
Πρωτοβάθμια	402 (39,2)	22 (40,9)		418 (39,7)	6 (24)	
Δευτεροβάθμια και μετα- δευτεροβάθμια	409 (38,7)	17 (35,1)		420 (38,8)	6 (26,2)	
Τριτοβάθμια	217(22,1)	8 (24)		218(21,6)	<b>7 (49,8)</b>	

<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα (Ευρώ)</b>			0,386			0,538
>900	407(48)	26 (60,7)		423 (48,4)	10 (61,1)	
900-1.700	308(37)	10 (29,6)		315 (37)	3 (22,7)	
>1.700	117(14,9)	4 (9,70)		118 (14,6)	3 (16,2)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>			0,587			0,679
Ποτέ	831(83,3)	39(87,3)		856(83,6)	14(81,8)	
<1 ώρα/ημέρα	93(8,5)	5(9,60)		95(8,4)	3(14,6)	
1-5 ώρες/ημέρα	72(5,80)	2(3,1)		73(5,7)	1(3,7)	
>5 ώρες/ημέρα	29(2,3)	0(0)		29(2,3)	0(0)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>			0,351			0,353
Ποτέ	290(73,2)	10(97)		292(73,2)	8(97)	
<1 ώρα/ημέρα	46(12,9)	1(3)		46(12,9)	1(3)	
1-5 ώρες/ημέρα	33(9,1)	0(0)		33(9,1)	0(0)	
>5 ώρες/ημέρα	18(4,80)	0(0)		18(4,80)	0(0)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>			0,376			0,714
Ποτέ	714(71,4)	36(81,9)		738(72)	12(67,9)	
<1 ώρα/ημέρα	213(19,8)	8(15,7)		216(19,4)	5(28,4)	
1-5 ώρες/ημέρα	85(7,4)	2(2,3)		86(7,2)	1(3,7)	
>5 ώρες/ημέρα	13(1,5)	0(0)		13(1,4)	0(0)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>			0,196			0,171
Όχι	769(77,6)	38(85,8)		790(77,7)	17(91,6)	
Ναι	260(22,4)	9(14,2)		267(22,3)	2(8,4)	

### 3.12.4 Αναπνευστικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε μη καπνιστές με ΧΑΠ (διάγνωση με τον σταθερό λόγο και Lower Limit Normal)

Στον Πίνακα 24 απεικονίζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση της συχνότητας των αναπνευστικών συμπτωμάτων στους μη καπνιστές με ΧΑΠ. Στο σύνολο τους, όλα τα αναπνευστικά συμπτώματα που μελετήθηκαν δεν ήταν σημαντικά αυξημένα στους μη καπνιστές με ΧΑΠ σε αμφότερα τα κριτήρια διάγνωσης.

Όσον αφορά τις συννοσηρότητες στους μη καπνιστές με ΧΑΠ, στην μονοπαραγοντική ανάλυση που έγινε, σημαντικά αυξημένα ήταν η Αρτηριακή Υπέρταση (68% vs 47%,  $p=0,022$ ) και η Κολπική Μαρμαρυγή (18,4% vs 5%,  $p=0,001$ ) στα άτομα που διαγνώσθηκαν με τον σταθερό λόγο. Αντίθετα, σημαντικά χαμηλά ποσοστά παχυσαρκίας είχαν οι μη καπνιστές με ΧΑΠ με το κριτήριο του LLN σε σχέση με τους μη καπνιστές χωρίς ΧΑΠ (14,8% vs 39,8%,  $p=0,02$ ). Τέλος, αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ είχαν σε μεγαλύτερα ποσοστά οι μη καπνιστές με ΧΑΠ με το κριτήριο του FR (6,5% vs 0,8%,  $p=0,006$ ), ενώ δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα για το κριτήριο του LLN (Πίνακας 24).

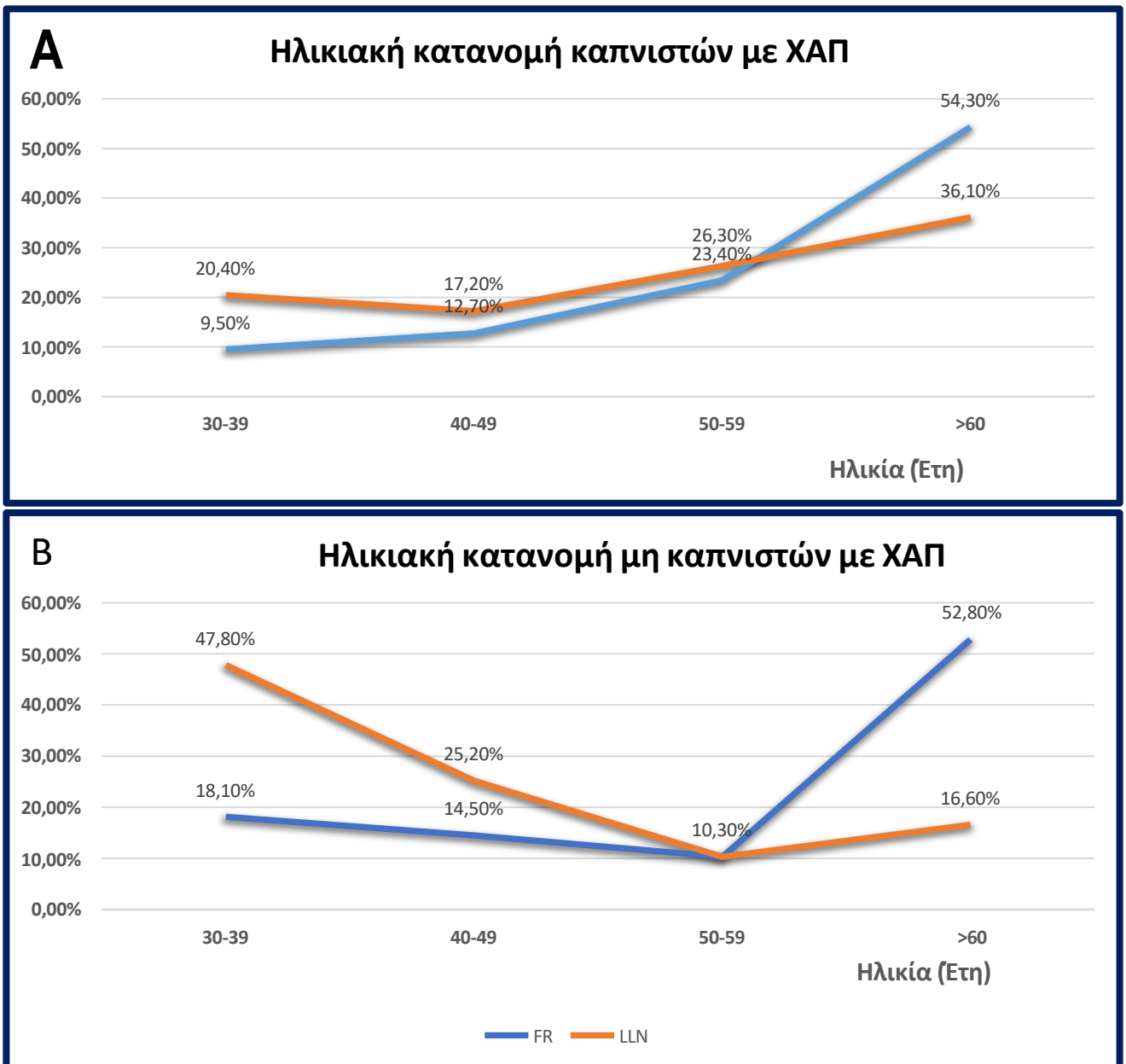
**Πίνακας 24: Περιγραφική ανάλυση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων ποτέ καπνιστών με διάγνωση ΧΑΠ σύμφωνα με τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια του FR και του LLN, στην Ελλάδα (2014-2016)**  
**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	FEV1/FVC≥70%	FEV1/FVC<70%	p-value	FEV1/FVC≥LLN	FEV1/FVC<LLN	p-value
	N=1082	N=47		N=1082	N=19	
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες /τελευταία 2 έτη</b>			0,195			0,354
Όχι	936(92)	40(86,1)		958(91,5)	18(96,5)	
Ναι	70(8)	7(13,9)		76(8,5)	1(3,5)	
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/ τελευταία 2 έτη</b>			0,458			0,515
Όχι	947(93,3)	42(96)		971(93,4)	18(96,5)	
Ναι	59(6,7)	2(4)		60(6,60)	1(3,5)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			0,145			0,461
Όχι	768(77,9)	31(66,5)		784(77,2)	15(84,6)	
Ναι	229(22,1)	14(33,5)		240(22,8)	3(15,4)	
<b>Καρδιοαγγειακά νοσήματα</b>			0,183			0,658
Όχι	975(94,8)	42 (90,6)		999(94,6)	18(96,5)	
Ναι	50(5,2)	5 (9,4)		54(5,4)	1(3,5)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>			<b>0,022</b>			0,103
Όχι	547(53)	14(32,1)		549(51,5)	12(73,3)	
Ναι	473(47)	31(67,9)		499(48,5)	5(26,7)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			0,316			0,320
Όχι	852(87,8)	35(81,8)		870(87,3)	17(94,9)	
Ναι	123(12,2)	7(18,2)		129(12,7)	1(5,10)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>			<b>0,001</b>			0,610
Όχι	978(94,9)	39(81,6)		999(94,1)	18(96,5)	
Ναι	50(5,10)	8(18,4)		57(5,9)	1(3,5)	

<b>Παχυσαρκία</b>			0,281			<b>0,020</b>
Όχι	620(60,3)	32(69,6)		637(60,2)	15(85,2)	
Ναι	415(39,7)	15(30,4)		426(39,8)	4(14,8)	
<b>Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (αυτο- αναφερόμενη)</b>			<b>0,006</b>			0,127
Όχι	1020(99,2)	45(93,5)		1047(99)	18(95,2)	
Ναι	9(0,8)	2(6,5)		10(1)	1(4,80)	

### 3.12.5 Ηλικιακή σύγκριση καπνιστών και μη καπνιστών ανάλογα με το σπιρομετρικό κριτήριο διάγνωσης

Στην Εικόνα 7Α απεικονίζεται μία ανοδική τάση από τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες στις μεγαλύτερες, σε καπνιστές με ΧΑΠ βάσει του FR. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μία αντίστοιχη κλίση για τον ορισμό του LLN. Στην Εικόνα 7B αποτυπώνεται για τους μη καπνιστές η κατακόρυφη αύξηση στις ηλικιακές ομάδες μετά τα 60 έτη για τη διάγνωση της ΧΑΠ με το FR. Αντίθετα, οι μη καπνιστές με ΧΑΠ με το κριτήριο του LLN είχαν αντίστροφη αύξηση, με τους νεότερους σε ηλικία να είναι περισσότεροι.

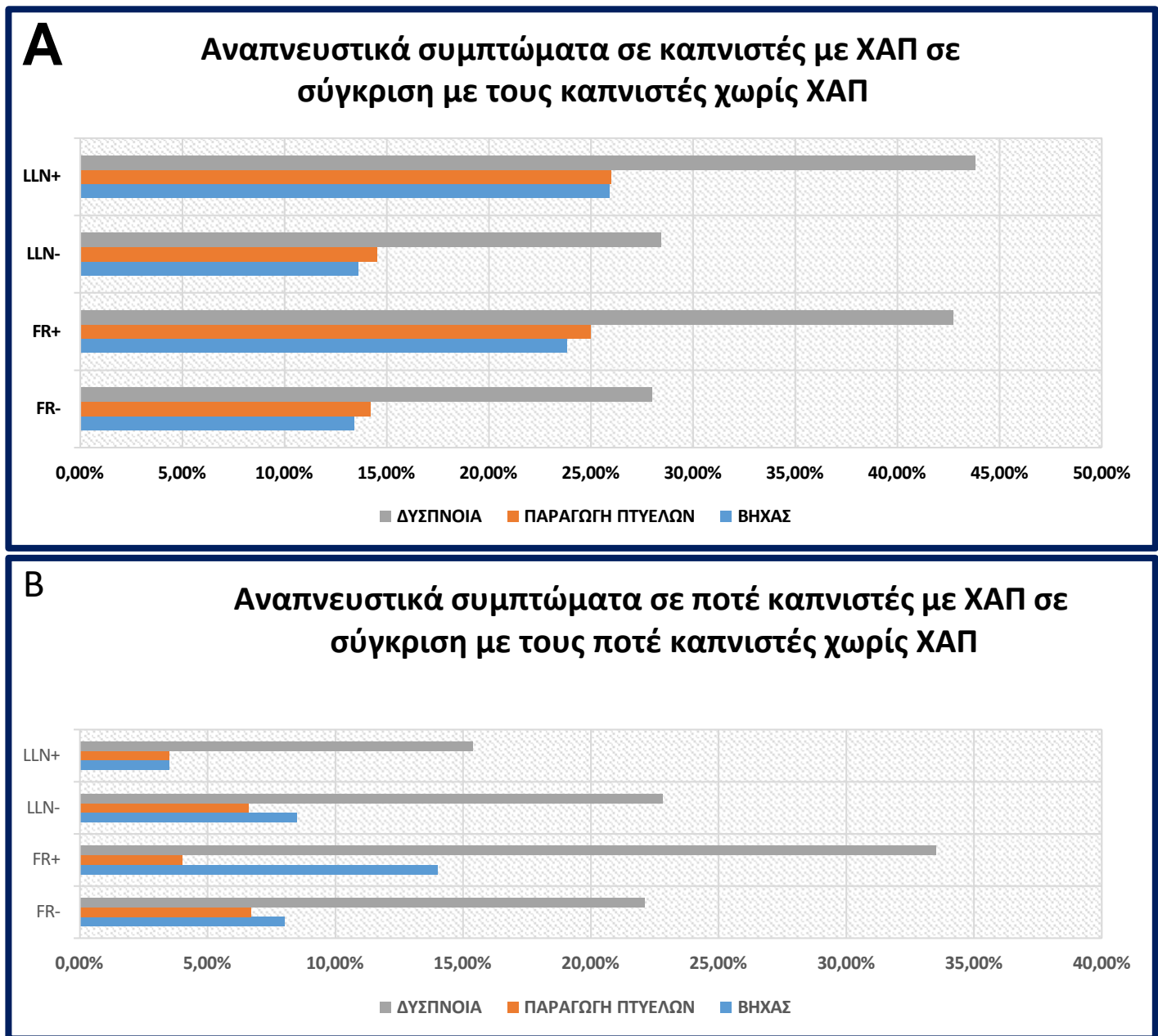


**Εικόνα 7:** Ηλικιακή κατανομή σε καπνιστές (A) και μη καπνιστές (B) με διάγνωση ΧΑΠ είτε με το κριτήριο του FR είτε με το LLN στην Ελλάδα (2014-2016)

### 3.12.6 Σύγκριση συχνότητας αναπνευστικών συμπτωμάτων σε καπνιστές και μη καπνιστές ανάλογα με το σπυρομετρικό κριτήριο διάγνωσης

Σημαντικά ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων είχαν όλοι οι καπνιστές με ΧΑΠ είτε ορίστηκαν με το κριτήριο του FR είτε με το LLN (Εικόνα 8Α). Στο σύνολο τους, όλα τα αναπνευστικά συμπτώματα που μελετήθηκαν δεν ήταν

σημαντικά αυξημένα στους μη καπνιστές με ΧΑΠ σε αμφότερα τα κριτήρια διάγνωσης (Εικόνα 8B)



**Εικόνα 8:** Συχνότητα αναπνευστικών συμπτωμάτων σε καπνιστές (A) και μη καπνιστές (B) με διάγνωση ΧΑΠ και χωρίς διάγνωση ΧΑΠ είτε με το κριτήριο του FR είτε με το LLN στην Ελλάδα (2014-2016)



### **3.13 Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου των ατόμων που διαγνώστηκαν με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα**

Στον Πίνακα 25, παρουσιάζονται με μονοπαράγοντικό μοντέλο ανάλυσης, χαρακτηριστικά των ατόμων που αυτό-ανέφεραν διαγνωσμένο από ιατρό ΒΑ, σε σχέση με εκείνους που δεν αυτό-ανέφεραν τη νόσο.

Παρόμοια ποσοστά ΒΑ παρουσιάζαν τα δύο φύλα με μια ελαφρά υπεροχή στις γυναίκες χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.

Όσον αφορά τις ηλικιακές ομάδες, αυξημένα ποσοστά ΒΑ παρατηρούνται στις νεότερες ηλικίες 18-29 ετών (6,5%) και σε μεγαλύτερους άνω των 60 ετών (60-69 έτη: 6,4% και άνω των 70 ετών: 7,6%), με επίπεδο σημαντικότητας κάτω από 5% ( $p=0,029$ ).

Ένα στα τρία άτομα ήταν ενεργοί καπνιστές αλλά οι καπνιστές (ενεργοί και πρώην) δεν είχαν υψηλότερα ποσοστά ΒΑ. Μεγαλύτερα ποσοστά άσματος παρατηρήθηκαν στα άτομα με πρωτοβάθμια σε σχέση με την τριτοβάθμια εκπαίδευση ( $p<0,001$ ). Επίσης το ΒΑ ήταν συχνότερο (7,3%) στα άτομα που ανέφεραν χαμηλότερα εισοδήματα έναντι εκείνων με μέτρια (4,7%) και υψηλά (5,7%) εισοδήματα ( $p=0,011$ ). Τέλος, ένα σημαντικό ποσοστό (43%) που λάμβαναν φάρμακα για το αναπνευστικό σύστημα ανέφερε ότι είχε ΒΑ ενώ δύο στους τρεις με διάγνωση ΒΑ δεν ελάμβανε φάρμακα για το αναπνευστικό σύστημα ( $p<0,001$ ).

**Πίνακας 25: Κατανομή ΒΑ ανάλογα με τους δημογραφικούς και παράγοντες κινδύνου στην Ελλάδα (2014-2016) (N=5876)**

**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	<b>BA (-)* N (%)</b>	<b>BA (+)* N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΣΥΝΟΛΟ=5876</b>	<b>5506 (94,1)</b>	<b>370 (5,9)</b>	
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας	2368 (94,8)	128 (5,2)	0,058
Γυναίκα	3138 (93,5)	242 (6,5)	
<b>Ηλικία</b>			<b>0,029</b>
18-29	579 (93,5)	38 (6,5)	
30-39	765 (96)	32 (4)	
40-49	945 (95)	50 (5)	
50-59	1018 (94,1)	73 (5,9)	
60-69	1016 (93,6)	77 (6,4)	
70+	1183 (92,4)	100 (7,6)	
<b>Κάπνισμα (3 κατηγορίες)</b>			0,499
Ενεργοί καπνιστές	1881 (94,2)	119 (5,8)	
Πρώην καπνιστές	936 (93,2)	73 (6,8)	
Ποτέ καπνιστές	2605 (94,3)	173 (5,7)	
<b>Κάπνισμα (2 κατηγορίες)</b>			0,553
Ποτέ καπνιστές	2605 (94,3)	173 (5,7)	
Ενεργοί και πρώην καπνιστές	2817 (93,9)	192 (6,1)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>			<b>0,015</b>
Εργασία γραφείου	2245 (95,2)	124 (4,8)	
Χειρωνακτική εργασία	2269 (93,5)	174 (6,5)	
<b>Εκπαίδευση</b>			<b>&lt;0,001</b>
Πρωτοβάθμια	1910 (91,6)	181 (8,4)	
Δευτεροβάθμια/ Μετα-δευτεροβάθμια	2428 (94,9)	130 (5,1)	
Τριτοβάθμια	1129 (95,6)	57 (4,4)	

<b>Οικογενειακό μηνιαίο εισόδημα</b>			<b>0,011</b>
<900 Ευρώ	2184 (92,7)	182 (7,3)	
900-1.700 Ευρώ	1551 (95,3)	88 (4,7)	
>1.700 Ευρώ	567 (94,3)	32 (5,7)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σπίτι)</b>			<b>0,812</b>
Όχι	3802 (94,1)	255 (5,9)	
Ναι	1573 (93,9)	110 (6,1)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (γραφείο)</b>			<b>0,403</b>
Όχι	1289 (96,7)	50 (3,3)	
Ναι	660 (96)	30 (4)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (Δημόσιοι χώροι)</b>			<b>0,837</b>
Όχι	3231 (94)	225 (6)	
Ναι	2144 (94,1)	140 (5,9)	
<b>Παθητικό κάπνισμα (σε οποιονδήποτε χώρο)</b>			<b>0,813</b>
Όχι	2439 (94)	168 (6)	
Ναι	2936 (94,1)	197 (5,9)	
<b>Θέρμανση με σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου</b>			<b>0,930</b>
Όχι	4158 (94,1)	277 (5,9)	
Ναι	1249 (94)	90 (6)	
<b>Σωματική δραστηριότητα</b>			<b>0,086</b>
Χαμηλή	812 (92,5)	70 (7,5)	
Μέτρια	1557 (94,8)	93 (5,2)	
Υψηλή	2337 (94,3)	150 (5,7)	
<b>Φάρμακα για το αναπνευστικό την τελευταία εβδομάδα</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5355 (95,7)	245 (4,3)	
Ναι	151 (56,4)	125 (43,6)	

\*Η διάγνωση βασίστηκε στην αυτοαναφορά

### **3.13.1 Κατανομή αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΒΑ στα άτομα με ΒΑ στην Ελλάδα**

Στον Πίνακα 26, απεικονίζεται η μονοπαραγοντική ανάλυση των αναπνευστικών συμπτωμάτων στα άτομα με ΒΑ. Το ποσοστό του ΒΑ ήταν σημαντικά ( $p<0,001$ ) πιο συχνό στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα σε σχέση με τα άτομα που δεν ανέφεραν συμπτώματα. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός του ΒΑ ήταν:

- 16% στα άτομα που ανέφεραν βήχα  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη
- 15% στα άτομα που ανέφεραν παραγωγή πτυέλων  $\geq 3$  μήνες/τελευταία 2 έτη και
- 13,3% στα άτομα που ανέφεραν δύσπνοια στην κόπωση  $MRC\geq 1$

Ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά ΒΑ παρατηρήθηκαν μεταξύ των ατόμων που αυτό-ανέφεραν τα πιο ειδικά συμπτώματα που συνδέονται με τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος ( $p<0,001$ ) σε σχέση με τα άτομα χωρίς αναφορά αυτών των συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός του ΒΑ ήταν:

- 21% στα άτομα που ανέφεραν σφύριγμα στην αναπνοή οποιαδήποτε στιγμή
- 25% στα άτομα που ανέφεραν κρίση δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ηρεμία
- 24% στα άτομα που ανέφεραν ξύπνημα από κρίση δύσπνοιας και
- 64% στα άτομα που ανέφεραν κρίση άσθματος

Τέλος, 18,3% των ατόμων με αναπνευστικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εργασίας τους αυτό-ανέφεραν ΒΑ συγκριτικά με το 3% που δεν ανέφεραν συμπτώματα στην εργασία τους ( $p<0,001$ ).

**Πίνακας 26: Κατανομή αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το βρογχικό άσθμα στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα (2014-2016) (N=5876)**

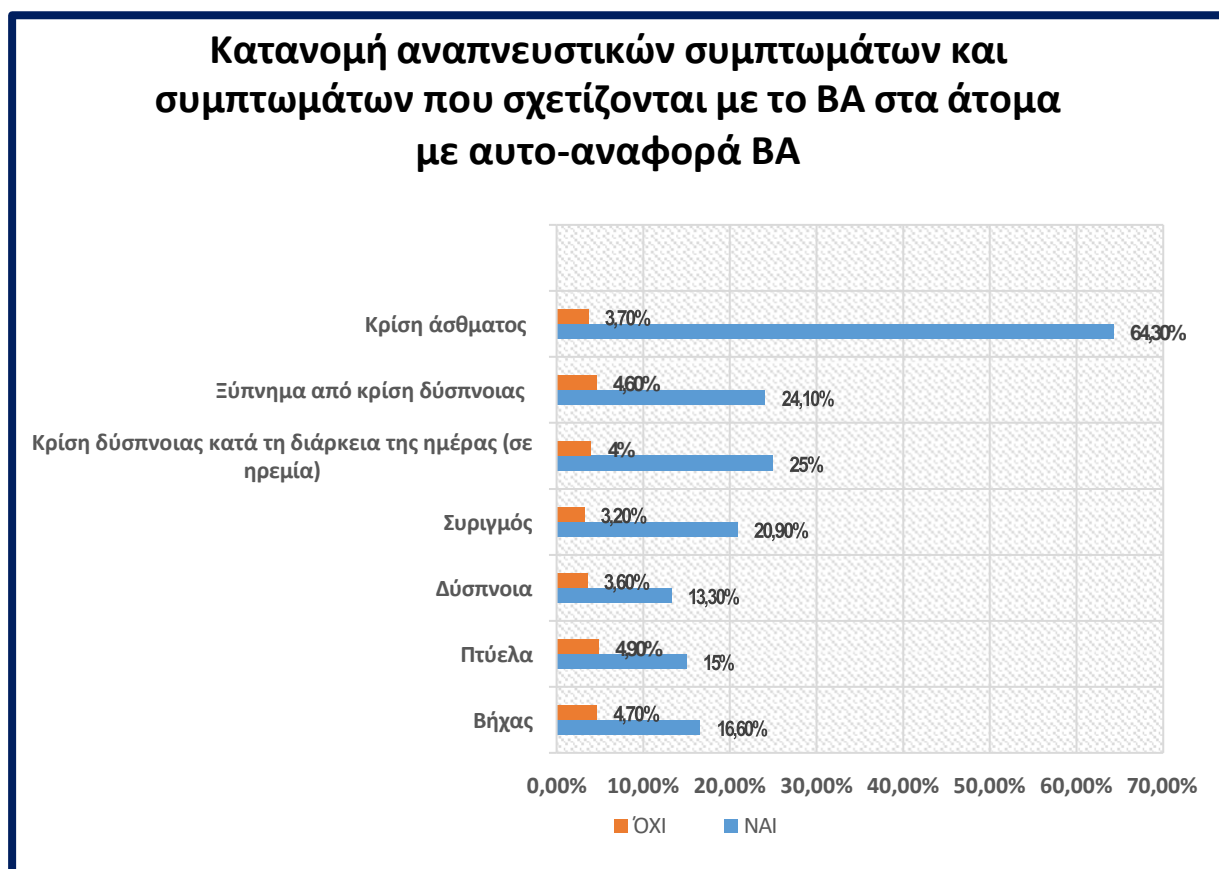
Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	<b>BA (-)* N (%)</b>	<b>BA (+)* N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΣΥΝΟΛΟ=5876</b>	<b>5506 (94,1)</b>	<b>370 (5,9)</b>	
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>			
Όχι	4825 (95,3)	254 (4,7)	<b>&lt;0,001</b>
Ναι	463 (83,4)	103 (16,6)	
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	4802 (95,1)	263 (4,9)	
Ναι	485 (85)	95 (15)	
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	3955 (96,4)	147 (3,6)	
Ναι	1241 (86,7)	199 (13,3)	
<b>Σφύριγμα στην αναπνοή οποιαδήποτε στιγμή (τελευταίοι 12 μήνες)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	4619 (96,8)	162 (3,2)	
Ναι	715 (79,1)	197 (20,9)	
<b>Κρίση δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ηρεμία (τελευταίοι 12 μήνες)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	4880 (96)	218 (4)	
Ναι	394 (75)	138 (25)	
<b>Ξύπνημα από κρίση δύσπνοιας (τελευταίοι 12 μήνες)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5002 (95,4)	250 (4,6)	
Ναι	293 (75,9)	105 (24,1)	
<b>Κρίση άσθματος (τελευταίοι 12 μήνες)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5230 (96,3)	210 (3,7)	

Ναι	75 (35,7)	145 (64,3)	
<b>Συμπτώματα όπως θωρακαλγία και συριγμός κατά την διάρκεια της εργασίας</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	2596 (96,8)	97 (3,2)	
Ναι	168 (81,7)	40 (18,3)	
Μη εφαρμόσιμο*	2227 (91,9)	198 (8,1)	

<sup>1</sup> Περιπτώσεις ανέργων, συνταξιούχων κτλ

\*Η διάγνωση βασίστηκε στην αυτοαναφορά



**Εικόνα 9: Επιπολασμός αυτό-αναφερόμενου ΒΑ στα άτομα που ανέφεραν ή όχι αναπνευστικά συμπτώματα και συμπτώματα που σχετίζονται με το ΒΑ (ΝΑΙ/ΟΧΙ) στην Ελλάδα, 2014-2016**

### **3.13.2 Συχνότητα αποφρακτικού λειτουργικού συνδρόμου στα άτομα με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα**

Στον πίνακα 27α καταγράφεται η μονοπαραγοντική ανάλυση του ΑΛΣ στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ συγκριτικά με τα άτομα χωρίς ΑΛΣ μεταξύ εκείνων που είχαν την πληροφορία για το ΒΑ και αποδεκτή σπυρομέτρηση (N=2812) . Το ΒΑ ήταν σημαντικά συχνότερο ( $p < 0,001$ ) στα άτομα με ΑΛΣ ( $FEV_1/FVC < 0,75$  και  $< 0,7$ ) σε σχέση με την μη αποφρακτικού τύπου σπυρομέτρηση ( $FEV_1/FVC > 0,75$ ). Τέλος, τα μεγαλύτερα ποσοστά ΒΑ παρατηρήθηκαν στα άτομα με σοβαρό στάδιο ( $30\% \leq FEV_1 \% \text{ pred} < 50\%$ ) σε σχέση με τα υπόλοιπα στάδια απόφραξης.

**Πίνακας 27α: Κατανομή ΑΛΣ στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα (2014-2016)**

Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	<b>BA<sup>-*</sup></b> <b>N (%)</b>	<b>BA<sup>+</sup></b> <b>N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΣΥΝΟΛΟ=2812</b>			
<b>FEV1/FVC&lt;70%</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι <sup>1</sup>	2426 (95)	138 (5)	
Ναι	204 (84,5)	44 (15,5)	
<b>FEV1/FVC&lt;0,75</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι <sup>2</sup>	2112 (95,8)	102 (4,2)	
Ναι	518 (87,6)	80 (12,4)	
<b>FEV1 % pred (FEV1/FVC&lt;0,75)</b>			<b>&lt;0,001</b>
FEV1 % pred≥80% (ήπιο)	2241 (95,2)	118 (4,80)	
50%≤FEV1 % pred<80% (μέτριο)	358 (89,5)	51 (10,5)	
30%≤FEV1 % pred<50% (σοβαρό)	27 (67,2)	13 (32,8)	
FEV1 % pred<30% (πολύ σοβαρό)	4 (100)	0 (0)	

1. FEV1/FVC≥70%

2. FEV1/FVC≥75%

\*Η διάγνωση βασίστηκε στην αυτοαναφορά

Στον Πίνακα 27β καταγράφονται τα ποσοστά των σταδίων απόφραξης στα άτομα με ΒΑ σύμφωνα με τον λόγο FEV1/FVC<0,7 και <0,75. Σχεδόν τα διπλάσια άτομα με ΒΑ είχαν λόγο FEV1/FVC<0,75 σε σχέση με <0,7. Υπήρχε μία σταδιακή μείωση των ποσοστών από το ήπιο στάδιο απόφραξης στο πιο σοβαρό για τα άτομα με FEV1/FVC<0,75 ενώ σε όσους είχαν απόφραξη με FEV1/FVC<0,70 υπερέιχαν τα άτομα μέτρια απόφραξη.



**Πίνακας 27β: Στάδια απόφραξης ΑΛΣ (FEV1/FVC<0,75 και FEV1/FVC<0,70) στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα, 2014-2016.**

**Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά**

	FEV1/FVC<0,70 (BA+)* N=44	FEV1/FVC<0,75 (BA+)* N=80
<b>FEV1 % pred</b>		
FEV1 % pred≥80% (ήπιο)	9 (25,4)	34 (48)
50%≤FEV1 % pred<80% (μέτριο)	22 (46,8)	33 (37,4)
30%≤FEV1 % pred<50% (σοβαρό)	13 (27,8)	13 (14,7)
FEV1 % pred<30% (πολύ σοβαρό)	0 (0,0)	0 (0,0)

\*Η διάγνωση βασίστηκε στην αυτοαναφορά

### **3.13.3 Κατανομή συννοσηροτήτων στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα**

Σημαντικά αυξημένα ποσοστά ΒΑ βρέθηκαν για τις περισσότερες συννοσηρότητες σε σχέση με την μη ύπαρξη συννοσηροτήτων μετά από την μονοπαράγοντική ανάλυση των δεδομένων (Πίνακας 28 και Εικόνα 10).

Συγκεκριμένα, το ΒΑ ήταν σημαντικά αυξημένο με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ≤0,1% στις εξής συννοσηρότητες:

- Αλλεργική ρινίτιδα (14,8%)
- Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο (16,2%)
- Κατάθλιψη (13%)
- Ισχαιμική καρδιοπάθεια (14,4%)
- Κολπική Μαρμαρυγή (11%)
- Οστεοπόρωση (10,2%)
- Αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ (28,4%)

Λιγότερο αλλά εξίσου στατιστικά σημαντικά ( $p<0,01$ ) ήταν αυξημένο σε όσους είχαν παχυσαρκία (6,8%) και σακχαρώδη διαβήτη (8,2%).

**Πίνακας 28: Κατανομή συννοσηροτήτων στα άτομα με αυτό-αναφερόμενο ΒΑ στην Ελλάδα (2014-2016)**

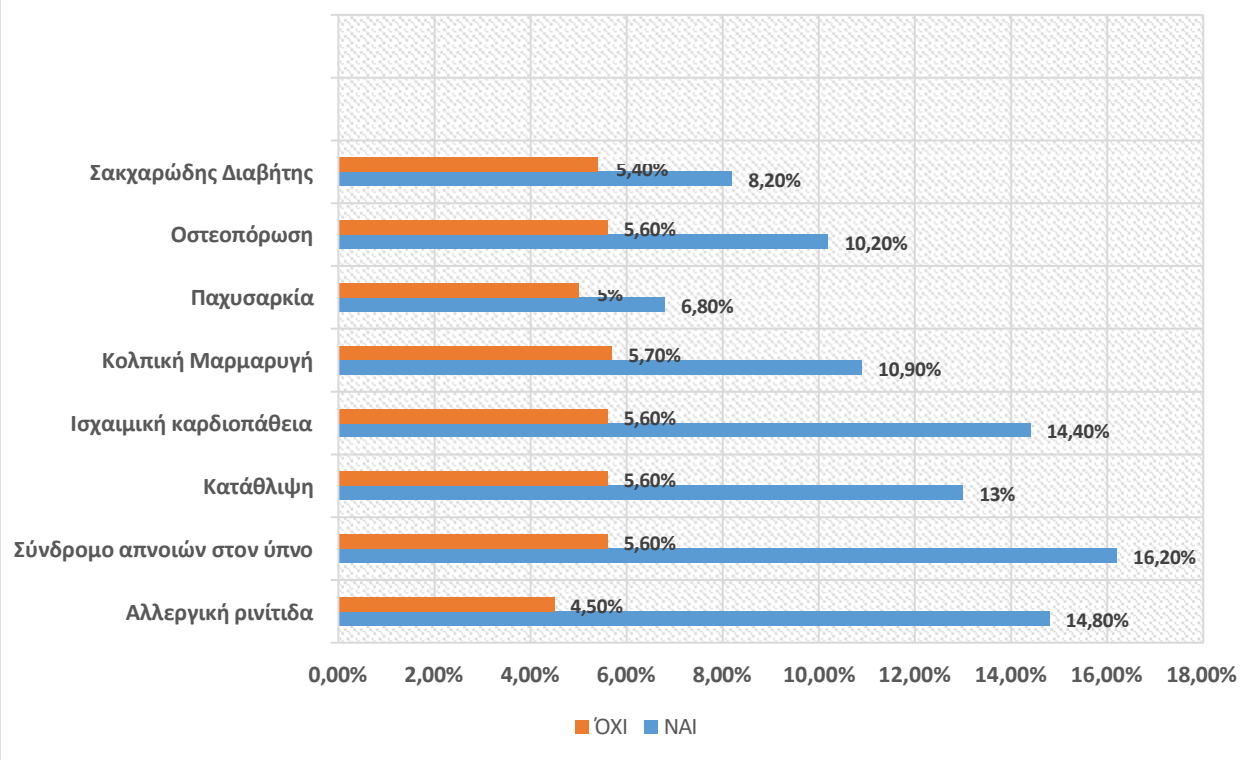
Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα (N) καθώς και τα σταθμισμένα ποσοστά

	<b>BA-*</b> N (%)	<b>BA+*</b> N (%)	<b>p-value</b>
<b>ΣΥΝΟΛΟ=5876</b>	<b>5506 (94,1)</b>	<b>370 (5,9)</b>	
<b>Αυτό-αναφερόμενη αλλεργική ρινίτιδα</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	4599 (95,5)	241 (4,5)	
Ναι	653 (85,2)	119 (14,8)	
<b>Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5350 (94,4)	339 (5,6)	
Ναι	156 (83,8)	31 (16,2)	
<b>Χρόνια Κατάθλιψη</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5290 (94,4)	332 (5,6)	
Ναι	216 (87)	38 (13)	
<b>Παχυσαρκία</b>			<b>0,008</b>
Όχι	2815 (95)	154 (5)	
Ναι	2691 (93,2)	216 (6,8)	
<b>Ισχαιμική Καρδιοπάθεια</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5329 (94,4)	341 (5,6)	
Ναι	177 (85,6)	29 (14,4)	
<b>Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη</b>			<b>0,126</b>
Όχι	5405 (94,2)	359 (5,8)	
Ναι	101 (90,7)	11 (9,3)	
<b>Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο</b>			<b>0,714</b>
Όχι	5380 (94,1)	361 (5,9)	
Ναι	126 (93,3)	9 (6,7)	
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>			<b>0,001</b>
Όχι	5228 (94,3)	337 (5,7)	
Ναι	277 (89,1)	33 (10,9)	

<b>Οστεοπόρωση</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5082 (94,4)	321 (5,6)	
Ναι	424 (89,8)	49 (10,2)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			<b>0,011</b>
Όχι	3465 (94,6)	214 (5,4)	
Ναι	560 (91,8)	54 (8,2)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>			0,066
Όχι	2316 (94,8)	133 (5,2)	
Ναι	2002 (93,4)	155 (6,6)	
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>			0,902
Όχι	2082 (94,2)	131 (5,8)	
Ναι	1968 (94,1)	139 (5,9)	
<b>ΧΑΠ (αυτοαναφορά)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Όχι	5394 (94,6)	326 (5,4)	
Ναι	110 (71,6)	44 (28,4)	

\*Η διάγνωση βασίστηκε στην αυτοαναφορά

## Κατανομή συννοσηροτήτων στα άτομα με ΒΑ στην Ελλάδα



**Εικόνα 10:** Επιπολασμός ΒΑ στα άτομα με συννοσηρότητες σε σχέση με την μη ύπαρξη συννοσηροτήτων (ΝΑΙ/ΟΧΙ) στην Ελλάδα, 2014-2016

### 3.13.4 Υπολογισμός σχετικού λόγου να αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα, συμπτώματα που σχετίζονται με το Βρογχικό Άσθμα, που λαμβάνουν αναπνευστικά φάρμακα και έχουν ΑΛΣ στην Ελλάδα

Διενεργήθηκε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική εξάρτηση για την ανεύρεση της πιθανότητας να αυτό-αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα και ειδικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο, σε σχέση με τα άτομα που δεν ανέφεραν καθώς και μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν αναπνευστικά φάρμακα και είχαν ΑΛΣ (Πίνακας 29). Συγκεκριμένα τα άτομα που παρουσιάζουν βήχα και πτύελα για περισσότερους από 3 μήνες τα τελευταία 2 χρόνια και δύσπνοια στην κόπωση ( $MRC \geq 1$ ) είχαν σχεδόν τετραπλάσιο κίνδυνο να αυτό-αναφέρουν ΒΑ σε σχέση με εκείνους που δεν

είχαν συμπτώματα. Ο σχετικός λόγος ήταν ακόμη μεγαλύτερος σε όσους ανέφεραν τα ειδικά συμπτώματα για το ΒΑ, όπως το σφύριγμα στην αναπνοή οποιαδήποτε στιγμή (OR=8,2), η κρίση δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ηρεμία (OR=7,8), το ξύπνημα από κρίση δύσπνοιας (OR=6,59) και η κρίση άσθματος (47,16). Ο σχετικός λόγος για όλα τα προαναφερόμενα συμπτώματα ήταν στατιστικά σημαντικός ( $p<0,001$ ).

Τέλος, τα άτομα που λάμβαναν φάρμακα για το αναπνευστικό είχαν 18 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν ΒΑ και πάνω από 3,5 φορές πιθανότητα όσοι είχαν αποφρακτικό λόγο στην σπιρομέτρηση τους ( $p<0,001$ ).

**Πίνακας 29: Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό του σχετικού λόγου να αυτό-αναφέρουν ΒΑ τα άτομα που παρουσιάζουν αναπνευστικά συμπτώματα, συμπτώματα σχετιζόμενα με το ΒΑ, που λαμβάνουν αναπνευστικά φάρμακα και έχουν ΑΛΣ στην Ελλάδα (2014-2016).\***  
**Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).**

<b>ΑΥΤΟ-ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΒΑ</b>			
	<b>OR</b>	<b>95%ΔΕ</b>	<b>p-value</b>
<b>Βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>	<b>4,08</b>	3,1-5,37	<b>&lt;0,001</b>
<b>Παραγωγικός βήχας ≥ 3 μήνες/τελευταία 2 έτη</b>	<b>3,57</b>	2,69-4,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κλίμακα Δύσπνοιας (mMRC ≥1)</b>	<b>4,23</b>	3,29-5,43	<b>&lt;0,001</b>
<b>Σφύριγμα στην αναπνοή οποιαδήποτε στιγμή (τελευταίοι 12 μήνες)</b>	<b>8,23</b>	6,39-10,61	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κρίση δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ηρεμία (τελευταίοι 12 μήνες)</b>	<b>7,87</b>	6,06-10,24	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ξύπνημα από κρίση δύσπνοιας (τελευταίοι 12 μήνες)</b>	<b>6,59</b>	4,99-8,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κρίση άσθματος (τελευταίοι 12 μήνες)</b>	<b>47,16</b>	33,42-66,55	<b>&lt;0,001</b>
<b>Αναπνευστικά Φάρμακα</b>	<b>17,94</b>	13,15-24,47	<b>&lt;0,001</b>
<b>FEV1/FVC&lt;75%</b>	<b>3,69</b>	2,52-5,4	<b>&lt;0,001</b>

\*Έγινε διόρθωση ως προς την ηλικία και το φύλο

### **3.13.5. Υπολογισμός σχετικού λόγου να αυτό-αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με συννοσηρότητες στην Ελλάδα**

Διενεργήθηκε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική εξάρτηση για την ανεύρεση της πιθανότητας να αναφέρουν ΒΑ τα άτομα με συννοσηρότητες (Πίνακας 30). Ειδικότερα, για την πλειοψηφία των συννοσηροτήτων ο σχετικός λόγος να αυτό-αναφέρουν ΒΑ ήταν υψηλός, και συγκεκριμένα 6,84 στα άτομα με

αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ, 3,76 με αλλεργική ρινίτιδα και 3,13 με Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο, με στατιστική σημαντικότητα κάτω από 0,1%. Παρομοίως, ο σχετικός λόγος ήταν σημαντικά αυξημένος για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα (1,85), και ιδιαίτερα για την Ισχαιμική Καρδιοπάθεια (2,56) και τη Κολπική Μαρμαρυγή (1,79). Τέλος υψηλός ήταν ο κίνδυνος αυτό-αναφερόμενου ΒΑ στα άτομα με κατάθλιψη ( $p < 0,001$ ), ΣΔ ( $p = 0,047$ ) και ΑΥ ( $p = 0,003$ ).

**Πίνακας 30: Λογιστικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό του σχετικού λόγου να αναφέρουν ΒΑ άτομα με συννοσηρότητες στην Ελλάδα (2014-2016).\*** Παρουσιάζονται ο σχετικός λόγος (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ).

<b>ΑΥΤΟ-ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΒΑ</b>			
<b>Συννοσηρότητες</b>	<b>OR</b>	<b>95%ΔΕ</b>	<b>p-value</b>
Αλλεργική ρινίτιδα	<b>3,76</b>	2,87-4,91	<b>&lt;0,001</b>
ΧΑΠ (αυτοαναφορά)	<b>6,84</b>	4,55-10,28	<b>&lt;0,001</b>
Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο	<b>3,13</b>	2,04-4,82	<b>&lt;0,001</b>
Χρόνια Κατάθλιψη	<b>2,39</b>	1,6-3,59	<b>&lt;0,001</b>
Παχυσαρκία	<b>1,32</b>	1,04-1,68	<b>0,025</b>
Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Σύνολο)	<b>1,85</b>	1,33-2,58	<b>&lt;0,001</b>
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	<b>2,56</b>	1,65-3,99	<b>&lt;0,001</b>
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	<b>1,49</b>	0,76-2,91	0,245
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	<b>0,98</b>	0,47-2,03	0,951
Κολπική Μαρμαρυγή	<b>1,79</b>	1,16-2,75	<b>0,008</b>
Οστεοπόρωση	<b>1,56</b>	1,07-2,26	<b>0,019</b>
Χρόνια κατάθλιψη	<b>2,39</b>	1,6-3,59	<b>&lt;0,001</b>
Σακχαρώδης Διαβήτης	<b>1,41</b>	1,00-1,97	<b>0,047</b>
Αρτηριακή Υπέρταση	<b>1,18</b>	0,86-1,61	<b>0,003</b>
Δυσλιπιδαιμία	<b>0,98</b>	0,74-1,3	0,907

\*Έγινε διόρθωση προς την ηλικία και το φύλο

## 4 Συζήτηση

Η παρούσα ανάλυση που έγινε στο πλαίσιο αυτής της διδακτορικής διατριβής, με δεδομένα από την Εθνική μελέτη Νοσηρότητας και παραγόντων κινδύνου (EMENO), έδωσε μια συνολική αποτίμηση όλων των παραμέτρων που συσχετίζονται γενικότερα με το αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο όπως και με τις δύο πιο χαρακτηριστικές αναπνευστικές παθήσεις που είναι συνυφασμένες με αυτό, τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το Βρογχικό άσθμα (ΒΑ). Επειδή η ανάλυση έγινε σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού ενήλικα πληθυσμού της Ελλάδος, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να γενικευθούν με μεγάλη ακρίβεια στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

### 4.1 Αποφρακτικό Λειτουργικό σύνδρομο στην Ελλάδα

Το ΑΛΣ στην Ελλάδα ήταν ιδιαίτερα συχνό, με περίπου έναν στους πέντε Έλληνες να έχουν αποφρακτική σπιρομέτρηση με λόγο Tiffenau κάτω από 0,75. Επιπλέον, το 8,2 % του υπό μελέτη πληθυσμού παρουσίαζε λόγο κάτω από 0,70. Η έλλειψη δεδομένων από προηγούμενες χρονικές περιόδους δεν επιτρέπει την εκτίμηση της διαχρονικής τάσης όσον αφορά τη συχνότητα του ΑΛΣ στην Ελλάδα. Γενικά, παρατηρείται, παγκοσμίως, μία διακύμανση των επιδημιολογικών δεικτών των αποφρακτικών συνδρόμων που κυμαίνεται από 4 έως και 39%,<sup>427,428</sup> και θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορετική δειγματοληψία αλλά και σχεδιασμό της κάθε μελέτης καθώς και στους διαφορετικούς ορισμούς που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη ΧΑΠ και το ΒΑ. Περιέργως, παρά τα υψηλότερα ποσοστά καπνιστικής συνήθειας (37,8%)<sup>45</sup> αλλά και δευτερογενούς έκθεσης (58%) στο κάπνισμα,<sup>45</sup> που βρέθηκαν στην ανάλυση της EMENO στο πλαίσιο αυτής της διδακτορικής εργασίας, συγκριτικά με παρόμοιες μελέτες σε άλλες χώρες, που χρησιμοποίησαν την σπιρομέτρηση ως εργαλείο εκτίμησης των αναπνευστικών παθήσεων, το ποσοστό του ΑΛΣ στην Ελλάδα ήταν μικρότερο. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, στις πληθυσμιακές Εθνικές Μελέτες για τη Διατροφή και την Υγεία (National Health and Nutrition Examination Surveys) που διεξήχθησαν κατά τα έτη 1988-1994 και 2007-2010 το ποσοστό του ΑΛΣ ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ) ήταν 15% ενώ ο επιπολασμός του ενεργού καπνίσματος το 2010 ήταν 19,3%.<sup>429</sup>



Παρομοίως, στην NICE COPD STUDY που έγινε στο Belfast (Ιρλανδία) το 2000 καταγράφηκε επιπολασμός 14% για το ΑΛΣ ενώ κάπνιζαν το 24% του πληθυσμού.<sup>430</sup> Υποθέτουμε ότι τα μικρότερα ποσοστά του ΑΛΣ, αντανακλούν ότι στην Ελλάδα άλλοι παράγοντες γενετικοί ή διατροφικοί (όπως είναι η μεσογειακή διατροφή<sup>431</sup>) να προσφέρουν μέχρι στιγμής κάποιο είδους «προστασία» στην ανάπτυξη του ΑΛΣ. Εάν συνυπολογίσουμε τα σταθερά υψηλά ποσοστά καπνίσματος που βρέθηκαν στην EMENO ιδιαίτερα στους νεαρούς ενήλικες,<sup>45</sup> σε μελλοντικές μελέτες το ΑΛΣ αναμένεται να έχει περεταίρω αύξηση, εάν δεν υπάρξουν προγράμματα συστηματικής παρέμβασης για μείωση της καπνιστικής συνήθειας στον πληθυσμό.

Εκτός από το κάπνισμα άλλοι παράγοντες κινδύνου των αποφρακτικών συνδρόμων είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση, η επαγγελματική έκθεση και σε μερικές χώρες η ενδο-οικιακή ρύπανση.<sup>432,433</sup> Πράγματι, και στα δικά μας δεδομένα, υψηλά ποσοστά ΑΛΣ βρέθηκαν στα άτομα με χειρωνακτική εργασία και γενικότερα χαμηλά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα που αντανακλώνται από το μικρό μηνιαίο εισόδημα και το χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (πρωτοβάθμια εκπαίδευση). Άλλοι παράγοντες όπως είναι το παθητικό κάπνισμα και η ενδο-οικιακή ρύπανση δεν φάνηκε να ήταν αυξημένα.

Τα αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας στις χαμηλές και μεσο-εισοδηματικές χώρες που φτάνουν το 90% και 80% αντίστοιχα<sup>434</sup> αν και ο επιπολασμός τους στις μελέτες υποεκτιμάται λόγω των ανεπαρκών συστημάτων καταγραφής σε αυτές τις χώρες.<sup>435</sup> Οι υποθέσεις για τη συσχέτιση του χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού υπόβαθρου και ΑΛΣ είναι πολλές, και περιλαμβάνουν την έκθεση σε ατμοσφαιρική και ενδο-οικιακή ρύπανση που ξεκινάει από την ενδο-μήτρια ζωή και γενικότερα από τις πτωχές συνθήκες διαβίωσης (υποσιτισμός, έκθεση σε αλλεργιογόνα αντιγόνα όπως η μούχλα, η σκόνη κτλ).<sup>436,437</sup>

Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ατόμων με ΑΛΣ ήταν σε άτομα με χαμηλή και μέτρια σωματική δραστηριότητα, θα μπορούσε να αποδοθεί σε μειωμένη ικανότητα για άσκηση ως κλινικό αντίκτυπο της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων. Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η

μειωμένη σωματική δραστηριότητα θεωρείτε προδιαθεσικός παράγοντας για μειωμένη αναπνευστική λειτουργία.<sup>438</sup>

Σημαντικά ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων υπήρχαν στο ΑΛΣ με τα μεγαλύτερα ποσοστά να αφορούν την αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ και το ΒΑ.

## **4.2 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια**

### **4.2.1 Σύγκριση ατόμων με ΧΑΠ που διαγνώστηκαν με τον σταθερό λόγο (FR) έναντι του LLN στην Ελλάδα**

Ένας από τους πρωτεύοντες καταληκτικούς στόχους αυτής της διατριβής ήταν ο καθορισμός των επιδημιολογικών δεικτών της ΧΑΠ στον Ελληνικό πληθυσμό με βάση τα πιο μελετημένα στη βιβλιογραφία σπιρομετρικά κριτήρια [σταθερού λόγου  $FEV_1/FVC < 0,7$  και  $FEV_1/FVC < LLN$ ].

Η διαφορά στον επιπολασμό της ΧΑΠ μεταξύ των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες που έκαναν παρόμοια σύγκριση. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ένας επιπολασμός αρκετά υψηλός (8,29%) με το κριτήριο του FR, ενώ με το LLN ο επιπολασμός ήταν 5,15%, δηλαδή περίπου 40% μικρότερος.

Πιθανά η διαφορά στον επιπολασμό της ΧΑΠ μεταξύ των δύο σπιρομετρικών κριτηρίων όταν εφαρμόζεται στον ίδιο πληθυσμό να είναι σταθερή. Για παράδειγμα σε μία μελέτη που διεξήχθη στη Ν. Ζηλανδία σε άτομα άνω των 40 ετών το ποσοστό της ΧΑΠ ήταν 14,2% στη διάγνωση που βασιζόταν στον σταθερό λόγο και 40% χαμηλότερος (9%) όταν εφαρμόστηκε το LLN.<sup>440</sup>

Ο επιπολασμός που βρήκαμε για τη ΧΑΠ με βάση το σταθερό λόγο, που είναι το πιο διαδεδομένο άρα και συγκρίσιμο κριτήριο, ήταν μικρότερος σε σχέση με τον παγκόσμιο μέσο όρο (11,7%) όπως είχε εκτιμηθεί από μία μετα-ανάλυση μελετών το 2015.<sup>14</sup> Όπως και στο ΑΛΣ, τα συγκρινόμενα χαμηλότερα ποσοστά παρά τον υψηλό επιπολασμό καπνίσματος στον Ελληνικό πληθυσμό<sup>45</sup>

πιθανά υποκρύπτουν γενετικούς ή άλλους «προστατευτικούς» παράγοντες για τη νόσο που χρήζουν περεταίρω διερεύνησης.

Όσον αφορά τα δημογραφικά δεδομένα φαίνεται να υπερισχύει η διάγνωση της ΧΑΠ στο ανδρικό φύλο σε συμφωνία με την πλειοψηφία των μελετών στη διεθνή<sup>3,430</sup> αλλά και Ελληνική βιβλιογραφία<sup>25,27,439</sup> ανεξάρτητα από το διαγνωστικό κριτήριο που εφαρμόζεται. Από την άλλη η τάση αύξησης που βρέθηκε στην καπνιστική συνήθεια των γυναικών, συνυπολογίζοντας τη λανθάνουσα περίοδο που υπάρχει μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και ανάπτυξης ΧΑΠ, προβλέπεται ότι στο μέλλον θα αυξηθούν τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου, και στο γυναικείο φύλο, παρόμοια με άλλες χώρες όπως είναι η Σουηδία που τα ποσοστά αυξήθηκαν με την αύξηση της καπνιστικής συνήθειας στις γυναίκες.<sup>440</sup> Επιπλέον δεδομένα που συνηγορούν υπέρ αυτής της υπόθεσης ήταν, ότι τα δύο φύλα είχαν περίπου τα ίδια ποσοστά διάγνωσης με βάση το LLN, που είναι πιο ευαίσθητος δείκτης για ανεύρεση απόφραξης ειδικά σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες.<sup>103</sup>

Η έντονη διαφορά του επιπολασμού της νόσου μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, ανάλογα με ποιο από τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια διάγνωσης εφαρμόζεται, επαναλήφθηκε και στα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής.

Παρατηρήθηκε μία σαφής αύξηση του επιπολασμού στους πιο ηλικιωμένους, που διαγνώστηκαν με το σταθερό λόγο ενώ μόλις το 6% των ατόμων άνω των 70 ετών είχε διάγνωση ΧΑΠ με το LLN. Παρόμοια διαφορά έχει βρεθεί σε όλες τις μελέτες που συγκρίναν τους δύο ορισμούς.<sup>441,442</sup> Οι διεθνείς οδηγίες της GOLD που χρησιμοποιούνται ευρέως από την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία 20 χρόνια έχουν ως διαγνωστικό κριτήριο το σταθερό λόγο απόφραξης που αποδεδειγμένα συμπεριλαμβάνει υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικής διάγνωσης στους ηλικιωμένους, αφού το κλάσμα FEV1/FVC μειώνεται φυσιολογικά με την αύξηση της ηλικίας σε έναν υγιή πληθυσμό αναφοράς. Ο ισχυρισμός των ίδιων οδηγιών ότι με την μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση εξαλείφεται το φαινόμενο της υπερδιάγνωσης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, επίσης δεν φαίνεται να επαληθεύεται από όλες τις μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, τόσο στα αποτελέσματα της EMENO (που έλαβε υπόψιν την χωρίς βρογχοδιαστολή σπιρομέτρηση) όσο και σε άλλες<sup>111,443,444</sup> που χρησιμοποίησαν την μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση, η ανοδική τάση

στους ηλικιωμένους εξακολουθεί να υπάρχει, όταν χρησιμοποιείται ο σταθερός λόγος κάτω από 0,7 για την διάγνωση της ΧΑΠ. Οι Medbo και οι συνεργάτες του, συνέστησαν ότι για να μειωθεί η υπερδιάγνωση στις μεγαλύτερες ηλικίες, εάν για λόγους ευκολίας χρησιμοποιείται ο σταθερός λόγος απόφραξης, θα πρέπει να τεθεί για τα άτομα άνω των 70 ετών, το όριο του 0,65 έναντι του 0,7 που ισχύει μέχρι και σήμερα.<sup>445</sup>

Το αντίκτυπο που έχει η υπερ-διάγνωση της ΧΑΠ με το FR στους ηλικιωμένους είναι να χρησιμοποιούνται άσκοπες φαρμακευτικές θεραπείες που μπορεί να έχουν παρενέργειες και να αυξάνουν ταυτόχρονα αναίτια το κόστος για την υγεία. Αυτό το γεγονός έχει οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα να προτείνει τα τελευταία χρόνια την αντικατάσταση του σταθερού λόγου από το LLN για τη διάγνωση της ΧΑΠ.<sup>446</sup>

Στον αντίποδα αυτής της θεωρίας είναι, ότι εάν χρησιμοποιηθεί το LLN, θα υπάρξει ένα ποσοστό ατόμων που θα διαφύγουν από τη διάγνωση της ΧΑΠ (ψευδώς αρνητικά). Από την άλλη, το LLN είναι πιο ευαίσθητος δείκτης ανεύρεσης της απόφραξης σε μικρότερες ηλικίες. Όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα της EMENO, στην ηλικιακή ομάδα των 30-39, υπάρχουν άτομα που διαγιγνώσκονται με ΧΑΠ μόνο με το κριτήριο του LLN και όχι με το FR. Υπάρχει μία διεθνής σύσταση ότι ιδιαίτερα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, όπου πιο πιθανά απευθύνονται νεότεροι σε ηλικία ασθενείς, με ήπια νόσο, να χρησιμοποιείται το LLN έναντι του FR.<sup>447-450</sup> Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των νεαρών ατόμων με απόφραξη χρησιμοποιώντας το LLN είναι ιδιαίτερος σημαντική αφού η υπο-αναγνώριση της σχετίζεται με αυξημένη αναπνευστική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα καθώς και με κίνδυνο για πρώιμο θάνατο.<sup>451</sup>

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά καπνίσματος στις ομάδες που πληρούσαν αμφότερα τα σπυρομετρικά κριτήρια (αναλύονται σε παρακάτω παράγραφο) και επιβαρυντικής επαγγελματικής έκθεσης μόνο με το κριτήριο του FR. Είναι γνωστό ότι άτομα που εργάζονται σε «blue collar jobs» έχουν υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ. Μάλιστα μια πολυκεντρική μελέτη για τη δημόσια υγεία που διεξήχθη στις ΗΠΑ ανέδειξε ότι το αποδιδόμενο σε επαγγελματική έκθεση κλάσμα ήταν 19%, καθώς και ότι

υπήρχαν υψηλά ποσοστά σε μη καπνιστές (περίπου 30%) που αναπτύσσουν τη νόσο λόγω έκθεσης στην εργασία.<sup>452</sup> Από τα δεδομένα της μελέτης μας βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του επαγγέλματος με τη ΧΑΠ που διεγνώσθη με το σταθερό λόγο, πιθανόν γιατί το LLN ανευρίσκει λιγότερα άτομα που έχουν απόφραξη σε πιο προχωρημένες ηλικίες.<sup>453</sup>

Για να κρίνουμε ποιο από τα δύο κριτήρια είναι πιο αντιπροσωπευτικό για τη νόσο και δεδομένου ότι η σπιρομέτρηση είναι απλά μία διαγνωστική δοκιμασία, συσχετίσαμε και συγκρίναμε τους δυο ορισμούς ανάλογα με την «προβλεπτικότητα» που μπορεί να έχουν για κάποια κλινικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, συγκρίθηκε τόσο η συχνότητα όσο και ο σχετικός κίνδυνος που διατρέχει ένα άτομο με αναπνευστικά συμπτώματα ή συννοσηρότητες να διαγνωσθεί με ΧΑΠ.

Τα τυπικά συμπτώματα της ΧΑΠ, που είναι η προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια με την κόπωση, η μειωμένη ικανότητα για άσκηση, ο χρόνιος βήχας και η υπερβολική παραγωγή πτυέλων, επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής ανεξαρτήτως βαθμού απόφραξης στην σπιρομέτρηση.<sup>454</sup> Μάλιστα τα δύο τελευταία, εάν διαρκούν για πάνω από 3 μήνες για δύο ή περισσότερα έτη αποτελούν τα κριτήρια διάγνωσης ενός από τους δύο κύριους φαινότυπους της ΧΑΠ, που είναι η «Χρόνια Βρογχίτιδα».

Στα αποτελέσματα της EMENO βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά ΧΑΠ και για τα δυο σπιρομετρικά κριτήρια διάγνωσης, σε όλα τα άτομα με τυπικά αναπνευστικά συμπτώματα αλλά με ελαφρώς μεγαλύτερα ποσοστά στο κριτήριο του FR. Πιθανολογούμε ότι αυτή η διαφορά αντανακλά το γεγονός ότι, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, το LLN είναι πιο ευαίσθητος δείκτης ανεύρεσης της απόφραξης σε μικρότερες ηλικίες στις οποίες λόγω μεγαλύτερης αναπνευστικής εφεδρείας αλλά και λιγότερων συννοσηροτήτων τα συμπτώματα είναι πολύ λιγότερα. Αντίστοιχα στα πολυπαραγοντικά μοντέλα με τα οποία διερευνήθηκε η σχέση των αναπνευστικών συμπτωμάτων με τη ΧΑΠ, και ελήφθη υπόψιν ως συγχυτικός παράγοντας η ηλικία, βρέθηκε ότι όσοι ανέφεραν αναπνευστικά συμπτώματα είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν ΧΑΠ και με τα δύο κριτήρια, αλλά με ελαφρά υπεροχή αυτών που διαγνώσθηκαν με το LLN. Από όσο γνωρίζουμε,

δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία, όσον αφορά την εκτίμηση κινδύνου να διαγνωστεί με ΧΑΠ κάποιος που παρουσιάζει αναπνευστικά συμπτώματα. Είναι ευνόητο ότι η προ-διαγνωστική πιθανότητα (pre-test probability) να έχει κάποιος τη νόσο, αυξάνεται με την παρουσία των τυπικών συμπτωμάτων, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, οπότε και θα πρέπει να υποβάλλεται σε σπιρομέτρηση. Σε μία μελέτη όπου διερευνήθηκε ο επιπολασμός αναπνευστικών συμπτωμάτων στο γενικό πληθυσμό, και έγινε σύγκριση με αυτόν ατόμων ήδη διαγνωσμένων με ΧΑΠ, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όσοι είχαν έστω και ένα αναπνευστικό σύμπτωμα και ήταν καπνιστές ήταν υψηλού κινδύνου να έχουν ή να αναπτύξουν στο μέλλον ΧΑΠ.<sup>455</sup>

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση της συχνότητας των συννοσηροτήτων βρήκαμε αυξημένα ποσοστά ΧΑΠ (FR) στα άτομα που διαγνώστηκαν με καρδιαγγειακά νοσήματα και ΣΑΥ. Αντίθετα, λίγες ήταν οι συννοσηρότητες (μεταξύ των οποίων το ΣΑΥ) που είχαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά ΧΑΠ με το κριτήριο του LLN. Φάνηκε όμως, ότι οι συσχετίσεις που βρήκαμε στη μονοπαραγοντική ανάλυση για τα άτομα που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ (FR) με τις συννοσηρότητες ήταν το αποτέλεσμα του συγχυτικού παράγοντα της ηλικίας, όταν εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα. Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε αντιπαράθεση με αρκετές μελέτες που θεωρούν ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα συννοσηροτήτων στα άτομα με ΧΑΠ.<sup>9,442</sup> Παρόμοιο συμπέρασμα με το δικό μας κατέληξαν οι Χιονη και οι συνεργάτες του.<sup>456</sup> Η εξήγηση που μπορεί να δοθεί για το αποτέλεσμα που βρήκαμε είναι ότι δεδομένου ότι υπάρχει ένα πάνελ νοσογόνων καταστάσεων όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, που αυξάνονται κατά τη φυσιολογική γήρανση, πολύ πιθανόν να συνυπάρχουν στα άτομα με ΧΑΠ ιδιαίτερα αν έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι το κάπνισμα, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα και η μη υγιεινή διατροφή. Επομένως αυτή η πολυνοσηρότητα των ηλικιωμένων είναι δύσκολο να διαχωριστεί εάν οφείλεται στη φυσιολογική γήρανση ή σε αλληλοεπιδράσεις παθοφυσιολογικών μηχανισμών των διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων.<sup>125</sup> Ιστορικά, ακόμη και ίδια η ΧΑΠ έχει αμφισβητηθεί ως νόσος στους ηλικιωμένους γιατί θεωρείτε ότι αποτελεί μία έκφραση της φυσιολογικής

γήρανσης του πνευμονικού παρεγχύματος (γεροντικό εμφύσημα).<sup>457</sup> Το γεγονός αυτό οδήγησε κάποιους ερευνητές στο “debate” εάν καλύτερος δείκτης για τη διάγνωση της ΧΑΠ αποτελεί το LLN και όχι το FR. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που βρέθηκαν από την ανάλυση της EMENO για την ΧΑΠ (ειδικά από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα) η ΧΑΠ που διαγιγνώσκεται με το κριτήριο του FR αποτελεί ένα από τα νοσήματα της πολυνοσηρότητας που παρατηρείτε στους ηλικιωμένους.

Η μοναδική συννοσηρότητα που είχε αυξημένα ποσοστά ΧΑΠ με αμφότερα τα κριτήρια της σπιρομέτρησης στη μονοπαραγοντική ανάλυση και μόνο στη διαγνωσμένη με το κριτήριο του LLN στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, ήταν το Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΥ). Ο επιπολασμός της κάθε μίας νόσου ξεχωριστά στον πληθυσμό είναι υψηλός<sup>14,203</sup> και η συνύπαρξη των δύο νοσημάτων αναφέρεται ως «Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ με ΣΑΥ». Ορισμένες μελέτες που διερεύνησαν τον επιπολασμό του ΣΑΥ στα άτομα με ΧΑΠ, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό βρήκαν παρόμοια ποσοστά,<sup>458,459</sup> καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι μπορεί αυτές οι δύο ασθένειες απλά να συνυπάρχουν επειδή είναι αρκετά συχνές. Αντίθετα, στα δικά μας δεδομένα βρήκαμε διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίζει κάποιος ΧΑΠ (LLN) εάν είχε αναφέρει ότι είχε διαγνωσθεί στο παρελθόν με ΣΑΥ. Η ίδια συσχέτιση δεν ήταν σημαντική για το κριτήριο του σταθερού λόγου. Δεν υπάρχουν προηγούμενα δεδομένα στην βιβλιογραφία που να συγκρίνουν τους δύο ορισμούς με το ΣΑΥ και για να εξαχθούν συμπεράσματα θα πρέπει να επαληθευθεί το αποτέλεσμα αυτό με περεταίρω έρευνα. Υπάρχουν διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τα δύο νοσήματα.<sup>211-213</sup> Το βέβαιο είναι ότι η αναγνώριση αυτού του συνδρόμου είναι ιδιαιτέρως σημαντική, γιατί η βελτίωση κάθε μίας νόσου ξεχωριστά, τελικά θα έχει αμφίδρομο ευεργετικό αποτέλεσμα.<sup>460</sup>

#### **4.2.2 Χαρακτηριστικά ατόμων ανάλογα με το στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ βάσει του σταθερού λόγου (FR) στην Ελλάδα**

Τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ ανάλογα με την εκατοστιαία τιμή της FEV1 επί της προβλεπόμενης ενός υγιούς πληθυσμού, που έχουν θεσπιστεί από τις διεθνείς οδηγίες της GOLD, είναι πολύ σημαντικά γιατί έχουν συνδεθεί με

πολλές κλινικές παραμέτρους καθώς και με την ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>461</sup>

Στα αποτελέσματα της μελέτης μας βρήκαμε ότι δεν υπήρχε σημαντική υπεροχή του ανδρικού φύλου στα διάφορα στάδια, αντίθετα με τα αποτελέσματα του γενικότερου επιπολασμού της νόσου. Το γυναικείο φύλο είχε μεγαλύτερα ποσοστά ηπίου και μετρίου συνδρόμου πιθανόν γιατί η νόσος στις γυναίκες στην Ελλάδα βρίσκεται προς το παρόν στην αρχή της, όπως προ-αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο.

Υψηλότερος επιπολασμός των πιο σοβαρών σταδίων βρέθηκε σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπως αναμενόταν σύμφωνα με την καμπύλη των Fletcher-Peto<sup>462</sup> αλλά και άλλες μεταγενέστερες μελέτες που αναπαράγουν το ίδιο εύρημα.<sup>463</sup> Η μείωση της πνευμονικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους είναι συνέπεια ενός συνδυασμού παθοφυσιολογικών αλλοιώσεων του αναπνευστικού συστήματος (αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης, αύξηση του οξειδωτικού στρες, αλλαγές στην εξωκυττάρια ουσία, μείωση των προστατευτικών μηχανισμών σε βλαβερά ερεθίσματα)<sup>464</sup> αλλά και των περισσότερων ετών έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση κ.α.

Το εύρημα ότι μόνο οι ενεργείς καπνιστές παρουσίαζαν αυξημένα ποσοστά στα πιο προχωρημένα στάδια είναι συμβατό με την προστατευτική επίδραση που έχει η διακοπή καπνίσματος στην πρόοδο της νόσου σύμφωνα και με άλλες μελέτες στην βιβλιογραφία<sup>465,466</sup>.

Στα πλέον σοβαρά στάδια απόφραξης παρατηρήθηκε μείωση της σωματικής άσκησης. Η φυσική δραστηριότητα μειώνεται από τα αρχικά στάδια της ΧΑΠ και σταδιακά φθίνει με την πρόοδο της ασθένειας, προκαλώντας δυσμενείς κλινικές εκβάσεις.<sup>467</sup> Ο ευεργετικός ρόλος της σωματικής άθλησης, ιδιαίτερα στη πιο σοβαρή νόσο, είναι επαρκώς τεκμηριωμένος και πλέον εντάσσεται στις μη φαρμακολογικές θεραπείες.<sup>3</sup>

Κοινωνικο-οικονομικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των σταδίων σοβαρότητας της ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και το χαμηλό οικονομικό εισόδημα ήταν πιο συχνά στη σοβαρή απόφραξη, συμβαδίζοντας με παρόμοια ευρήματα από άλλες μελέτες.<sup>468-469</sup> Αυτό το



αποτέλεσμα πιθανά αντικατοπτρίζει άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής που έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη λειτουργία των πνευμόνων, όπως η ατμοσφαιρική και η ενδο-οικιακή ρύπανση (π.χ. καύση βιομάζας), ο υποσιτισμός, οι λοιμώξεις και το παθητικό κάπνισμα.<sup>470</sup>

Τα αναπνευστικά συμπτώματα παρουσίαζαν μια σταδιακή αύξηση, με κατακόρυφη άνοδο στο πολύ σοβαρό στάδιο της νόσου. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα πρώιμα στάδια της ΧΑΠ είναι ολιγοσυμπτωματικά και για αυτό πολλές φορές υποδιαγιγνώσκονται, ενώ στα πιο προχωρημένα κυριαρχούν τόσο τα ημερήσια όσο και τα νυχτερινά συμπτώματα,<sup>90,187</sup> συμβάλλοντας περεταίρω στη κακή ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων, ακραίων διαταραχών του σωματικού βάρους και οστεοπόρωσης βρέθηκαν στα σοβαρότερα στάδια απόφραξης. Αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, σε μία μεγάλη κοόρτη ασθενών που ήταν η ECLIPSE, βρέθηκαν παρόμοια ποσοστά συννοσηροτήτων στα διάφορα στάδια απόφραξης.<sup>123</sup>

Πιθανολογούμε ότι το αντικρουόμενο συμπέρασμα να αντανακλά διαφορετική μεθοδολογία (προοπτική μελέτη) σε σχέση με τη δική μας (συγχρονική μελέτη). Υποθέτουμε ότι στα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ θα ήταν λογικό να συνυπάρχουν νοσήματα όπως είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια. Έχει αποδειχθεί ότι παράγοντες όπως είναι η υπο-οξυγοναιμία, το αυξημένο οξειδωτικό στρες<sup>146,149</sup> καθώς και η μείωση της φυσικής δραστηριότητας λόγω της δύσπνοιας στη σοβαρή ΧΑΠ, προδιαθέτουν για ισχαιμία στο μυοκάρδιο, όπως βρέθηκε και στα αποτελέσματα της EMENO. Παρομοίως, η οστεοπόρωση ήταν πιο συχνή στα προχωρημένα στάδια απόφραξης. Αυτό οφείλεται σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ<sup>179</sup> (ιδίως αν συνυπάρχει η καπνιστική συνήθεια)<sup>178</sup> αλλά και της φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοειδή (εισπνεόμενα και συστηματικά)<sup>176</sup> που χορηγούνται σε αυτά τα στάδια της νόσου.

Τέλος, όσον αφορά τα μεγαλύτερα ποσοστά ατόμων που ήταν είτε ελλειποβαρή ή παχύσαρκα στην πολύ σοβαρή απόφραξη, το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να εξηγηθεί από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.<sup>195,200</sup> Άλλωστε οι δύο αυτοί σωματότυποι έχουν ιστορικά

συνδεθεί με τους πιο χαρακτηριστικούς φαινότυπους της ΧΑΠ, του εμφυσήματος (pink puffer) και της χρόνιας βρογχίτιδας (blue bloater) αντίστοιχα.

#### **4.2.3 Σύγκριση ατόμων με απόφραξη των αεραγωγών FR+/LLN- (ασύμφωνα) και FR+/LLN+ (σε συμφωνία) στην Ελλάδα**

Επειδή οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς πληρούσαν αμφότερα τα κριτήρια διάγνωσης ενώ οι υπόλοιποι μόνο το ένα από τα δύο, έγινε ένας περαιτέρω διαχωρισμός των συμμετεχόντων με ΧΑΠ «σε συμφωνία» [όταν και τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια ήταν σε συμφωνία μεταξύ τους (FR+/LLN+)] και σε «ασύμφωνα» [όταν η διάγνωση είχε τεθεί με ένα από τα δύο (FR+/LLN- και FR-/LLN+)]. Η επιπλέον ταξινόμηση των ατόμων με ΧΑΠ «σε συμφωνία» και «ασύμφωνα» ανέδειξε κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, που ενισχύουν την άποψη ότι τα δύο σπιρομετρικά κριτήρια διάγνωσης έχουν συμπληρωματικές πληροφορίες με κλινικό αντίκτυπο. Παρομοίως, οι Lamprecht και οι συνεργάτες<sup>444</sup> είχαν χρησιμοποιήσει αυτό το διαχωρισμό σε έναν πληθυσμό αναφοράς, που προερχόταν από κατοίκους του Στρασβούργου (Αυστρία), στο πλαίσιο του πρωτοκόλλου BOLD, για τη καταγραφή επιδημιολογικών δεδομένων της ΧΑΠ.

Όσον αφορά τις διαφορές στα δημογραφικά δεδομένα, οι συμμετέχοντες που είχαν απόφραξη με το σταθερό λόγο αλλά όχι με το LLN (ασύμφωνα) ήταν στην πλειοψηφία τους άνδρες και υπήρχε μία τάση αύξησης των ποσοστών σε μεγαλύτερες ηλικίες, παρομοίως με την ταξινόμηση του σταθερού λόγου που χρησιμοποιείται στις οδηγίες της GOLD.<sup>3</sup> Ενδιαφέρον μάλιστα είναι ότι μέχρι και την ηλικία των 49 ετών, οι διαγνωσμένοι αποκλειστικά με το σταθερό λόγο (ασύμφωνα) ήταν ελάχιστοι, και μόνο όταν η διάγνωση συμπεριλάμβανε και το LLN (σε συμφωνία) αναδεικνυόταν η απόφραξη. Μία αντίθετη πορεία είχαν οι ηλικιακές ομάδες των «σε συμφωνία», παρουσιάζοντας μία τάση αύξησης μέχρι την ηλικία των 60 ετών και κατόπιν τα ποσοστά σε μεγαλύτερες ηλικίες ήταν μειωμένα.

Σε αυτή τη διαφορετική ηλικιακή κατανομή μεταξύ των υποκατηγοριών προστίθεται ένας επιπλέον παράγοντας, που είναι οι διαφορές που

παρατηρήθηκαν στη καπνιστική συνήθεια. Έτσι ενώ οι FR+/LLN- ήταν στην πλειοψηφία τους πρώην καπνιστές, οι FR+/LLN+ και οι LLN+ ήταν ενεργείς καπνιστές. Συμπεραίνουμε ότι η κατηγορία που έχει απόφραξη με αμφότερα τα κριτήρια σπιρομέτρησης ή μόνο με το LLN, παρομοίως με την μελέτη των Lamprecht και συνεργατών, είναι νεότεροι σε ηλικία, ενεργοί καπνιστές που ιδανικά θα πρέπει να διαγνωσθούν έγκαιρα ώστε να εφαρμοσθούν προγράμματα διακοπής καπνίσματος και ενημέρωσης για τη ΧΑΠ.<sup>444</sup>

Όσον αφορά τον κλινικό αντίκτυπο των διαφορετικών κριτηρίων διάγνωσης, είναι σαφής η υπεροχή των αναπνευστικών συμπτωμάτων στα άτομα που πληρούσαν αμφότερα τα κριτήρια απόφραξης (σε συμφωνία) όπως αναδείχθηκε με το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης αλλά και των μεγαλύτερων ποσοστών χρήσης αναπνευστικών φαρμάκων. Από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής υπάρχουν ενδείξεις ότι όταν εφαρμόζονται και πληρούνται αμφότερα τα κριτήρια απόφραξης διαγιγνώσκονται άτομα με κλινικά σημαντική νόσο. Ανάλογα, σε μία προοπτική υπο-ανάλυση της μελέτης EGAPROC διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που χαρακτηρίστηκαν ως «σε συμφωνία» παρουσίασαν κατά την παρακολούθησή τους, υψηλότερη θνησιμότητα και μεγαλύτερα ποσοστά νοσηλειών λόγω ΧΑΠ.<sup>471</sup>

Αφετέρου, στις περισσότερες από τις συννοσηρότητες βρέθηκαν υψηλά ποσοστά ΧΑΠ FR+/LLN- (ασύμφωνα), που όμως δεν επιβεβαιώθηκε από το πολυπαραγοντικό μοντέλο σύγκρισης των δύο υποκατηγοριών.

Ο λόγος αυτής της ασυμφωνίας είναι ότι, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ελήφθη υπόψιν ως συγχυτικός παράγοντας η ηλικία, αναδεικνύοντας ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται στα μεγάλα ποσοστά ηλικιωμένων αυτής της κατηγορίας.

Παρομοίως, στη μελέτη των Lambrecht και συνεργατών, βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά καρδιοαγγειακών νοσημάτων (που ήταν η μόνη συννοσηρότητα που συμπεριέλαβαν στα δεδομένα τους), στα άτομα που χαρακτηρίστηκαν ως «ασύμφωνα» στην μονοπαραγοντική ανάλυση αλλά δεν έγινε περαιτέρω έλεγχος με πολυπαραγοντικά μοντέλα.

Γενικά, θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν αξιολογούμε μία αποφρακτική σπιρομέτρηση εφαρμόζοντας αποκλειστικά το κριτήριο του σταθερού λόγου, σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα. Για παράδειγμα, σε μία κοόρτη καρδιολογικών ασθενών, όσοι χαρακτηρίστηκαν ως «φυσιολογικοί» με το LLN αλλά είχαν απόφραξη με το σταθερό λόγο (FR+/LLN-) φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου και νοσηλειών λόγω ΧΑΠ. Μάλιστα οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο σταθερός λόγος αναγνωρίζει ασθενείς σε κίνδυνο ακόμη και αν είναι ηλικιωμένοι.<sup>472</sup> Στον αντίποδα αυτού του συμπεράσματος είναι ότι στη καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω οιδήματος στο βρογχικό βλεννογόνο, η σπιρομέτρηση μερικές φορές αναδεικνύει αποφρακτικό προτυπο.<sup>441</sup> Επιπρόσθετα, στους ηλικιωμένους όπως προ-αναφέρθηκε ο μειωμένος λόγος FEV1/FVC οφείλεται στην φυσιολογική γήρανση του πνεύμονα και όχι στην φλεγμονή της ΧΑΠ. Μάλιστα σχολιάζοντας ένα άρθρο των Wannamethee *et al* στο οποίο οι συγγραφείς βρήκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ παθολογικής σπιρομέτρησης και καρδιακών βιοδεικτών,<sup>473</sup> ένας άλλο άρθρο του *Engström G* σχολίασε ότι: «δεδομένης της φυσιολογικής πτώσης της FVC και της FEV1 θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερος προσεκτικοί στους ηλικιωμένους με καρδιαγγειακά νοσήματα για την αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων».<sup>474</sup> Ευτυχώς αυτή η δυσταξινόμηση βάσει της σπιρομέτρησης δεν είναι συχνή γιατί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν περιοριστικό πρότυπο.<sup>473, 475</sup>

Η μοναδική συννοσηρότητα που βρέθηκε σημαντικά αυξημένη με την πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν το ΣΑΥ, με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στα άτομα με «σε συμφωνία» απόφραξη. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν δεδομένα μέχρι στιγμής στην βιβλιογραφία για σύγκριση. Συνοψολογίζοντας ότι παρόμοια ευρήματα βρήκαμε στην πολυπαραγοντική ανάλυση για το LLN, είναι ένα επιπλέον κριτήριο για να κάνει πιο ισχυρή την υπόθεση μας ότι η διάγνωση της ΧΑΠ με αμφότερα τα κριτήρια (σε συμφωνία) ανευρίσκει την κλινικά σημαντική νόσο αποκλείοντας άτομα που έχουν απόφραξη για άλλους λόγους όπως είναι η ηλικία ή οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.

#### 4.2.4 Αυτό-αναφορά ΧΑΠ και δυσταξινόμηση της νόσου στην Ελλάδα

Παγκοσμίως υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό δυσταξινόμησης της ΧΑΠ όταν χρησιμοποιείται η αυτό-αναφορά του νοσήματος εξαιτίας της μη ύπαρξης ενιαίων διαγνωστικών κριτηρίων αλλά και της μη χρησιμοποίησης της σπιρομέτρησης ιδιαίτερα σε χαμηλο- και μεσο-εισοδηματικές περιοχές.<sup>435</sup>

Το φαινόμενο της υποδιάγνωσης έχει εκτενώς μελετηθεί διενεργώντας σπιρομετρήσεις σε γενικό πληθυσμό όπου ένα μεγάλο ποσοστό (20%) και ιδιαίτερα οι καπνιστές παρουσιάζουν αποφρακτική σπιρομέτρηση χωρίς να το γνωρίζουν.<sup>476</sup> Παρομοίως, στην παρούσα διατριβή μόνο το 1,79% των ατόμων ανέφεραν ότι είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν με ΧΑΠ, που αποτελεί μόλις το 12% των ατόμων που έλαβαν τη διάγνωση ΧΑΠ με βάση το κριτήριο του σταθερού λόγου απόφραξης. Αντίθετα, περίπου οι μισοί από όσους είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν με ΧΑΠ είχαν λανθασμένη διάγνωση, με βάση τα κριτήρια που χρησιμοποιήσαμε για τη διάγνωση της νόσου. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η πλειοψηφία των αδιάγνωστων ατόμων να μην λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, ενώ περισσότεροι από τους μισούς με αυτοαναφερόμενη διάγνωση ΧΑΠ από κάποιο ιατρό στο παρελθόν να λαμβάνει αναπνευστικά φάρμακα χωρίς να τα χρειάζεται επειδή δεν πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια.

Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται στην Ελληνική βιβλιογραφία. Η μία προέρχεται από 10 κέντρα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) στη Θεσσαλία στην οποία διαπιστώθηκε ότι 61,4% των ατόμων που τελικά δεν είχαν ΧΑΠ ελάμβαναν εισπνεόμενα φάρμακα με συνταγογράφηση από γενικό ιατρό, χωρίς να έχουν ποτέ υποβληθεί σε σπιρομέτρηση ή να έχουν εκτιμηθεί από ειδικό πνευμονολόγο.<sup>27</sup> Η δεύτερη μελέτη είναι παρόμοια, και διεξήχθη σε μονάδες της ΠΦΥ στη Βόρεια Ελλάδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, το 53% των ατόμων με ΧΑΠ δεν είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν όπως και το 63% είχαν λανθασμένη διάγνωση ΧΑΠ και λάμβαναν εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά χωρίς να τα χρειάζονται.<sup>439</sup>

Το υψηλό ποσοστό υπερδιάγνωσης που βρήκαμε στους ηλικιωμένους στην EMENO (αν και όχι στατιστικά σημαντικό), πιθανά αντανακλά την παρουσία άλλων παθήσεων με παρόμοια συμπτώματα, που συχνά υπάρχουν σε αυτές

τις ηλικίες, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι βρογχιεκτασίες. Σε ένα ποσοστό (μη στατιστικά σημαντικό) τέθηκε η διάγνωση λανθασμένα της ΧΑΠ (υπερδιάγνωση) πιθανά επειδή ανέφεραν αναπνευστικά συμπτώματα όπως δύσπνοια στη κόπωση και παραγωγικό βήχα. Η ύπαρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων και παραγόντων κινδύνου ακόμη και με σπιρομέτρηση που δεν είναι παθολογική, έχει πρόσφατα προταθεί στη βιβλιογραφία να ονομάζεται προ-ΧΑΠ (pre-COPD) γιατί άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΧΑΠ στο μέλλον.<sup>477</sup>

Αντίθετα, το μεγαλύτερο ποσοστό των αδιάγνωστων ατόμων ήταν μέχρι 49 ετών, στην πλειοψηφία τους καπνιστές και δεν ανέφεραν αναπνευστικά συμπτώματα. Υποθέτουμε ότι αυτός ήταν και ο λόγος που δεν είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν, επειδή είτε υποεκτιμούσαν τα συμπτώματα γιατί τα απέδιδαν στο κάπνισμα ή γιατί δεν είχαν πράγματι συμπτώματα.

Το γυναικείο φύλο παρουσίαζε ελαφρώς υψηλότερα αλλά όχι σημαντικά ποσοστά υπο-διάγνωσης της νόσου σε σχέση με τους άνδρες. Παρομοίως άλλες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μία σχετική υποδιάγνωση πιθανόν λόγω της χαμηλότερης «υποψίας» να έχει μία γυναίκα ΧΑΠ, αφού η νόσος ήταν κατεξοχήν μια ασθένεια του ανδρικού φύλου.<sup>440, 478</sup>

Συμπερασματικά, τόσο η υποδιάγνωση όσο και η υπερδιάγνωση οδηγούν σε λανθασμένους ιατρικούς χειρισμούς. Η πρώιμη διάγνωση της ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα σημαντική για πολλαπλούς λόγους, όπως είναι η ανεύρεση και εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου, η σωστή διαχείριση των παροξύνσεων, η οργάνωση παρεμβάσεων στον πληθυσμό ώστε να προληφθεί η νόσος και να καθυστερήσει η πρόοδος καθώς και η ενδεχόμενη κλινική επιδείνωση.<sup>479</sup> Αντίθετα, εκείνοι που λανθασμένα διαγνώστηκαν με ΧΑΠ χρησιμοποιούν καταχρηστικά εισπνεόμενα φάρμακα που μπορεί να έχουν παρενέργειες, αυξάνοντας ταυτόχρονα το κόστος για την υγεία.

Ο καλύτερος τρόπος για να βελτιωθεί η σωστή ανίχνευση της ΧΑΠ είναι να αυξηθεί η χρήση σπιρομέτρησης σε χώρους πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Το να γίνει αυτό με τρόπο που να αποδίδει αξιόπιστα αποτελέσματα έχει αποδειχθεί δύσκολο.<sup>480</sup> Απλά και εύλογα ακριβή συστήματα ταξινόμησης όπου

το ιατρικό προσωπικό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα μπορούν να κατανοήσουν και να εφαρμόσουν, θα έχουν τελικά ως αποτέλεσμα τη βελτιωμένη ανίχνευση της νόσου.<sup>480</sup>

#### **4.2.5 Κάπνισμα και διάγνωση ΧΑΠ στην Ελλάδα**

Το κάπνισμα είναι ο πιο διαδεδομένος και αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ και για την επιδείνωση της απόφραξης κατά την φυσική πορεία της νόσου.<sup>35</sup> Στην παρούσα διατριβή παρατηρήθηκε μία σαφής υπεροχή της ΧΑΠ με οποιοδήποτε κριτήριο (FR, LLN, αυτό-αναφορά) και ιδιαίτερα του «σε συμφωνία» ορισμό μεταξύ των ενεργών καπνιστών. Το ενεργό κάπνισμα αυξάνει αποδεδειγμένα τον κίνδυνο εμφάνισης της ΧΑΠ ενώ εξακολουθεί να παρατηρείτε, αν και σε μικρότερο βαθμό, αυξημένη επίπτωση ακόμη και μετά τη διακοπή του καπνίσματος.<sup>481</sup> Επίσης, η ένταση του καπνίσματος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ<sup>481</sup> κάτι που παρατηρήθηκε και στα δεδομένα αυτής της μελέτης με μία δόσο-εξαρτώμενη σχέση εμφάνισης της νόσου όσο περισσότερα ήταν τα πακέτα/έτη που κάπνιζαν τα άτομα που διαγνώστηκαν με οποιοδήποτε από τα υπό μελέτη κριτήρια.

Στην υπο-ανάλυση των δεδομένων μας στους καπνιστές (νυν και πρώην), ο επιπολασμός της ΧΑΠ με τον σταθερό λόγο ήταν 10,4%, αντανακλώντας μία σχετική σταθερότητα σε σχέση με το 8,4% που είχε εκτιμηθεί από τους Τζανακί και συνεργάτες το 2004 σε ένα πληθυσμό καπνιστών.<sup>25</sup> Η διαφορά που παρατηρήθηκε θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι στην παραπάνω μελέτη η διάγνωση είχε τεθεί με τη μετά από βρογχοδιαστολή σπιρομέτρηση που συνήθως ανευρίσκει λιγότερα άτομα με απόφραξη σε σχέση με τη χωρίς βρογχοδιαστολή εξέταση.<sup>25</sup> Όσον αφορά τον επιπολασμό της ΧΑΠ στους καπνιστές με βάσει το κριτήριο του LLN ήταν χαμηλότερος (7,3%) από το FR όπως παρομοίως βρέθηκε στο σύνολο του πληθυσμού (νυν και πρώην καπνιστές και ουδέποτε καπνιστές).

Οι ουδέποτε καπνιστές είχαν σημαντικά μικρότερα ποσοστά ΧΑΠ με αμφότερα τα σπιρομετρικά κριτήρια όπως έχει αναδειχθεί στις περισσότερες μελέτες.<sup>482,483</sup> Παρόλο αυτά οι ουδέποτε καπνιστές αποτελούν ένα αξιoσημείωτο ποσοστό (περίπου 30%)<sup>484,485</sup> όλων των ατόμων με ΧΑΠ

υποκρύπτοντας άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η ενδο-οικιακή και ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς και η επαγγελματική έκθεση. Στα δεδομένα της EMENO οι ουδέποτε καπνιστές αποτελούν το 23% (47/203) με το κριτήριο του FR και το 15,7% (19/121) με το LLN, όλων των ατόμων με ΧΑΠ αλλά δεν υπάρχουν προηγούμενα δεδομένα στον Ελληνικό πληθυσμό για να γίνει σύγκριση.

Το ανδρικό φύλο επικρατούσε τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές με ΧΑΠ όταν η διάγνωση τέθηκε με το σταθερό λόγο ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στους μη καπνιστές μεταξύ των δύο φύλων στα άτομα διαγνωσμένα με το LLN. Αυτό αποτελεί ένα επιπλέον εύρημα που δείχνει τη μεγαλύτερη «ευπάθεια» του γυναικείου φύλου όταν εξαλείφεται ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας που είναι το κάπνισμα και ιδιαίτερα στις νεαρότερες ηλικίες που ανευρίσκει το κριτήριο του LLN. Άλλωστε υπάρχουν δεδομένα από προηγούμενες μελέτες ότι για τον ίδιο βαθμό έκθεσης σε επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου, οι γυναίκες αναπτύσσουν πιο εύκολα ΧΑΠ και έχουν πιο γρήγορη πρόοδο της νόσου σε σχέση με τους άνδρες.<sup>486,487</sup>

Όσον αφορά την τάση στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, μόνο στους μη καπνιστές παρατηρήθηκε μία ξεκάθαρη αύξηση σε ηλικίες άνω των 70 ετών με το κριτήριο του FR, υποδηλώνοντας την καλύτερη πορεία που έχουν για πολλά χρόνια όσοι έχουν ΧΑΠ αλλά δεν καπνίζουν. Αντίθετα, οι μισοί από τους μη καπνιστές διαγνωσμένοι με το LLN ήταν ηλικίας 30-39 έτη και ίσως το αποτέλεσμα αυτό να περιλαμβάνει άτομα που έχουν ΒΑ αλλά δεν είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν από κάποιον ιατρό εάν κρίνουμε και από τα χαμηλά ποσοστά άλλων παραγόντων κινδύνου (παθητικό κάπνισμα, επαγγελματική έκθεση και ενδο-οικιακή ρύπανση) ή την παρουσία γονιδιακών παραγόντων (όπως π.χ είναι η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης) και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Αντίθετα με τον γενικό πληθυσμό και με την υπο-ομάδα των μη καπνιστών, οι καπνιστές με ΧΑΠ ανέφεραν σημαντικά ποσοστά έκθεσης σε δευτερογενές κάπνισμα στην οικία τους, και σε δημόσιους χώρους. Υποθέτουμε ότι το γεγονός αυτό εκφράζει ότι έχουν μεγαλύτερη ελαστικότητα στο να



«αποδέχονται» την έκθεση, αφού είναι ή ήταν και οι ίδιοι καπνιστές. Η έκθεση στο περιβαλλοντικό κάπνισμα ανήκει στους παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ <sup>488</sup> αλλά υπάρχει ένδεια μελετών για τυχόν συνεργική επίδραση με το ενεργό κάπνισμα στην ανάπτυξη της νόσου.

Στην υπο-ομάδα των καπνιστών με ΧΑΠ (FR) παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά επαγγελματιών της κατηγορίας των “blue-collars”, εύρημα συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία. <sup>441</sup>

Η πιο σημαντική όμως διαφορά που βρήκαμε μεταξύ καπνιστών και ουδέποτε καπνιστών με ΧΑΠ, ήταν ότι οι τελευταίοι δεν είχαν στατιστικά σημαντικά περισσότερα αναπνευστικά συμπτώματα σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι οι ουδέποτε καπνιστές με ΧΑΠ έχουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, με λιγότερα συμπτώματα, ηπιότερη νόσο, και χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών σε σχέση με τους νυν και πρώην καπνιστές. <sup>3,489</sup>

Σημαντικά υψηλότερες καρδιοαγγειακές συννοσηρότητες είχαν μόνο οι καπνιστές με ΧΑΠ διαγνωσμένοι με το FR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που ήταν οι καπνιστές χωρίς τη νόσο. Παρόμοια συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους καπνιστές διαγνωσμένους με ΧΑΠ με την εφαρμογή του LLN. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο, επειδή το FR ανευρίσκει τη ΧΑΠ με μεγαλύτερη ευαισθησία σε πιο προχωρημένες ηλικίες, αυτό το αποτέλεσμα πιθανά αντανακλά τη μεγαλύτερη συχνότητα καρδιοαγγειακών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αλλά και τα περισσότερα χρόνια έκθεσης στο κάπνισμα.

Η μοναδική συννοσηρότητα που ήταν σημαντικά αυξημένη στα άτομα με ΧΑΠ (διάγνωση με FR), ανεξάρτητα αν ήταν καπνιστές ή όχι, ήταν η αρτηριακή υπέρταση. Διάφορες παθοφυσιολογικές διαδικασίες φαίνεται να εμπλέκονται στη συνύπαρξη αυτών των δύο ασθενειών. Μερικές από αυτές είναι: η υπερδιέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που προκαλείται από την φλεγμονή των αεραγωγών, την υπο-οξυγοναιμία, την υπερκαπνία και την αυξημένη ενδοθωρακική πίεση <sup>490</sup> η αυξημένη σκληρία του τοιχώματος των αρτηριών λόγω της αναδιαμόρφωσης του αγγειακού δικτύου από την

συστηματική φλεγμονή της ΧΑΠ.<sup>137</sup> αλλά και η θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή που σε κάποιους ασθενείς χορηγούνται για την αντιμετώπιση της νόσου.<sup>491</sup>

Τέλος, περίπου το 94% των ουδέποτε καπνιστών που πληρούσαν τα κριτήρια της ΧΑΠ, είχαν αρνητική αυτό-αναφορά για την νόσο. Αυτό ξεκάθαρα αντανακλά την απουσία αναγνώρισης και την υποδιάγνωση της ΧΑΠ μεταξύ των ουδέποτε καπνιστών ως αποτέλεσμα της ελλιπούς γνώσης για αυτήν την κατάσταση και την πτωχή κατανόηση άλλων παραγόντων κινδύνου πέρα από το κάπνισμα είτε από τους ιατρούς, είτε και από τους ίδιους τους ασθενείς.

### **4.3 Βρογχικό άσθμα**

#### **4.3.1 Επιπολασμός Βρογχικού άσθματος στην Ελλάδα**

Η EMENO είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα που εξήγαγε αποτελέσματα για τα επιδημιολογικά δεδομένα του βρογχικού άσθματος στο γενικό ενήλικα πληθυσμό βασιζόμενη σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα. Η διάγνωση τέθηκε σε όλα τα άτομα που απάντησαν θετικά ότι είχαν διαγνωσθεί με άσθμα από κάποιο ιατρό στο παρελθόν. Ο επιπολασμός που βρέθηκε ήταν 5,89%. Συγκρινόμενος με την εκτίμηση του παγκόσμιου επιπολασμού της «World Asthma Survey», που έγινε κατά τα έτη 2003-2005, βρίσκεται στις χώρες με μεσαίο επιπολασμό 5-7,5%.<sup>230</sup> Το 2019 η εκτίμηση ήταν ότι στην Ελλάδα 9,1% των ατόμων είχαν διαγνωσμένο ΒΑ. Το ποσοστό αυτό υπολογίστηκε μεν με βάση την αυτό-αναφορά, αλλά βασίστηκε δε σε δεδομένα από τηλεφωνική έρευνα σε δείγμα που δεν ήταν αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού.<sup>230</sup>

Σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχει επίσης χρησιμοποιηθεί η αυτό-αναφορά σφυρίγματος στην αναπνοή τους τελευταίους 12 μήνες ως διαγνωστικό κριτήριο ΒΑ. Το σύμπτωμα αυτό έχει μεγάλη ευαισθησία στην διάγνωση της νόσου αλλά είναι λιγότερο ειδικό, για αυτό πιθανόν υπερεκτιμάει τα ποσοστά.<sup>225</sup> Στα δικά μας δεδομένα 912/370 άτομα απάντησαν θετικά στην ερώτηση αυτή, δηλαδή ένα ποσοστό 14,5% θα δινόταν η διάγνωση ΒΑ με βάση αυτό το κριτήριο.

Τα δύο φύλα αντιπροσωπεύονταν εξίσου με ελαφρώς μεγαλύτερα ποσοστά στις γυναίκες, εύρημα συμβατό με τις περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικους με ΒΑ.<sup>492,493</sup> Η γυναικεία υπεροχή αποδίδεται σε ορμονικές αλληλεπιδράσεις που ευνοούν την εμφάνιση ή τη συμπτωματολογία του βρογχικού άσθματος ιδιαίτερα κατά την αναπαραγωγική ηλικία.<sup>238</sup>

Ενδιαφέρουσα είναι η ηλικιακή κατανομή των συχνοτήτων του βρογχικού άσθματος. Παρατηρείται μία δικόρυφη παρουσίαση που αφορά τις νεαρότερες ηλικίες 18 έως 29 ετών και κατόπιν ηλικίες άνω των 60 ετών. Πιθανολογούμε ότι αυτή η κατανομή οφείλεται στους δύο πιο συχνούς φαινότυπους της νόσου δηλαδή του ΒΑ που έχει έναρξη σε παιδική ηλικία και του ΒΑ των ενηλίκων.<sup>494</sup> Μάλιστα το τελευταίο χαρακτηρίζεται από χαμηλά ποσοστά ύφεσης των συμπτωμάτων σε σχέση με το παιδικό άσθμα που συνεχίζει στην ενηλικίωση.<sup>495</sup>

Ενώ στο παρελθόν είχε παρατηρηθεί το «παράδοξο» ότι οι πιο εύρωστες κοινωνίες είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό βρογχικού άσθματος,<sup>321</sup> τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά στα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα.<sup>324,493</sup> Παρομοίως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής τα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα παρουσιάζαν υψηλά ποσοστά βρογχικού άσθματος. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών αυτής της παρατήρησης στον Ελληνικό πληθυσμό με κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες. Πιθανά να παίζουν ρόλο η πρώιμη ευαισθητοποίηση σε ακάρεα, κατσαρίδες και προϊόντα μούχλας, που έχει φανεί ότι συνδέονται με την ανάπτυξη βρογχικού άσθματος σε παιδική ηλικία, σε λιγότερο εύρωστες κοινωνίες.<sup>307</sup> Άλλοι παράγοντες όπως ήταν το δευτερογενές κάπνισμα και η καύση βιομάζας για θέρμανση ή μαγείρεμα δεν βρέθηκαν αυξημένοι. Το παθητικό κάπνισμα έχει συσχετισθεί θετικά με το παιδικό άσθμα,<sup>310</sup> αλλά υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τους ενήλικες. Παρομοίως, μη καλά τεκμηριωμένη είναι η αιτιοπαθολογική σχέση με την έκθεση σε καύση βιομάζας.<sup>496</sup>

Σημαντικά ποσοστά βρογχικού άσθματος παρατηρήθηκαν στην επαγγελματική κατηγορία των «blue collars». Επαγγέλματα όπως είναι οι αρτοποιοί, οι ελαιοχρωματιστές, οι εργαζόμενοι σε κομμωτήρια, στην γεωργία,

σε πειραματικά εργαστήρια, στη χημική βιομηχανία, και στην καθαριότητα παρουσιάζουν συχνότερα «επαγγελματικό άσθμα».<sup>331</sup> Είναι το πιο συχνό νόσημα που προκαλεί επαγγελματική ασθένεια και αποτελεί περίπου 25% των περιστατικών του βρογχικού άσθματος που ξεκινάει σε ενήλικη ζωή.<sup>330</sup> Συνήθως υπο-διαγιγνώσκεται, ενώ είναι σημαντική η πρόιμη αναγνώριση του για την απομάκρυνση των ατόμων από τον/τους εκλυτικούς παράγοντες.<sup>329</sup>

Οι ενεργοί καπνιστές δεν είχαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά ΒΑ σε σύγκριση με τα άτομα που δεν ήταν καπνιστές. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε μία μεγάλη Φινλανδική κοόρτη βρήκαν αυξημένο κίνδυνο για νέα έναρξη βρογχικού άσθματος κυρίως μη ατοπικού φαινότυπου, στα άτομα που ήταν ενεργείς καπνιστές.<sup>5</sup> Όμως, ο σχεδιασμός, της μελέτης μας (συγχρονική μελέτη παρατήρησης) δεν επιτρέπει την εκτίμηση του παραπάνω κινδύνου. Γενικά, το κάπνισμα δεν θεωρείται από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά περισσότερο συσχετίζεται με μη καλό έλεγχο της νόσου,<sup>289</sup> γρήγορη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας,<sup>294</sup> μειωμένη ανταπόκριση στα στεροειδή<sup>295,296</sup> και συχνές παροξύνσεις που οδηγούν σε νοσηλείες.<sup>290</sup>

Παρόλο αυτά, ενώ οι δυσμενείς επιπτώσεις του καπνίσματος είναι πολλές σε ασθενείς με ΒΑ, στη διεθνή βιβλιογραφία κυριαρχεί το παράδοξο περίπου το 25% να είναι ενεργείς καπνιστές και οι περισσότεροι από αυτούς να έχουν σοβαρή νόσο.<sup>288</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής από το σύνολο των ατόμων που διαγνώσαμε με ΒΑ, περίπου οι μισοί ήταν νυν ή πρώην καπνιστές. Οι καπνιστές με ΒΑ κινδυνεύουν να αναπτύξουν το Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ με ΒΑ που έχει λάβει το ακρωνύμιο ACOS (Asthma-COPD Overlap Syndrome) και έχει χαρακτηριστικά και από τις δύο ασθένειες.<sup>288</sup> Ένα στα τρία άτομα που είχαν αυτό-αναφέρει ΧΑΠ είχαν αυτό-αναφορά επίσης ΒΑ. Επίσης στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, τα άτομα με αυτό-αναφερόμενη ΧΑΠ είχαν σχεδόν επταπλάσιο κίνδυνο να νοσήσουν ταυτόχρονα από ΒΑ και ίσως να μπορούν να χαρακτηριστούν ως άτομα που έχουν το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης των δύο νοσημάτων.

### 4.3.2 Ανεπαρκής έλεγχος του Βρογχικού άσθματος στην Ελλάδα

Ο όρος «έλεγχος του βρογχικού άσθματος» αναφέρεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων και του μελλοντικού κινδύνου δυσμενούς έκβασης για την νόσο.<sup>222</sup> Τόσο στην μονο-παραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων, ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων με αναπνευστικά συμπτώματα και ειδικότερα τα σχετιζόμενα συμπτώματα με το ΒΑ είχαν μεγάλη πιθανότητα αυτό-αναφοράς ΒΑ. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει τη μη επαρκή αναγνώριση και αντιμετώπιση στον Ελληνικό πληθυσμό παρά το γεγονός ότι είναι κλινικά εμφανής νόσος, κάτι που αποδεδειγμένα έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για παροξύνσεις.<sup>497,498</sup> Παρομοίως, στα δικά μας δεδομένα, τα άτομα που αναφέρουν «κρίση άσθματος» το τελευταίο έτος πριν την συνέντευξη έχουν 47 φορές περισσότερες πιθανότητες να αυτό-αναφέρουν ΒΑ. Επίσης, ιδιαιτέρως σημαντικά είναι τα νυχτερινά συμπτώματα για την ανάδειξη της απώλειας ελέγχου της νόσου.<sup>499</sup> Αντίστοιχα, στα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, ένας στους πέντε που ανέφεραν νυχτερινές αφυπνίσεις είχαν ΒΑ, με σχεδόν επταπλάσιο κίνδυνο να αναφέρουν ΒΑ σε σχέση με τα άτομα χωρίς το συγκεκριμένο σύμπτωμα.

Ένα επιπλέον στοιχείο που δείχνει ότι η πλειοψηφία των ατόμων με ΒΑ στην Ελλάδα δεν έχει καλό έλεγχο της νόσου, είναι ο αυξημένος κίνδυνος που βρέθηκε στα άτομα με ΑΛΣ να αυτό-αναφέρουν ΒΑ. Αυτό το γεγονός, ιδιαίτερα εάν έχει αποκλειστεί η συνύπαρξη της ΧΑΠ, είναι δείκτης μη καλού ελέγχου, ακόμη και σε oligo-συμπτωματική νόσο.<sup>337</sup>

Τέλος, σημαντικό γεγονός αποτελεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΒΑ δεν λάμβαναν αναπνευστικά φάρμακα, κάτι που περαιτέρω επιδεινώνει τη σωστή διαχείριση του ΒΑ, όπως αποτυπώνεται με το υψηλό ποσοστό ΒΑ στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα. Είναι γνωστό ότι η ανεπαρκής φαρμακευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος αναπόφευκτα προδιαθέτει σε παροξύνσεις και μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών στην σπιρομέτρηση, αύξηση της θνησιμότητας δηλαδή συνολικά σε δυσμενή έκβαση της νόσου.<sup>222</sup>

### 4.3.3 Πολυνοσηρότητα στα άτομα με Βρογχικό Άσθμα στην Ελλάδα

Η πολυνοσηρότητα είναι συχνή σε άτομα με χρόνιες ασθένειες όπως είναι το ΒΑ. Είναι σημαντική η αναγνώριση και η διαχείριση της γιατί μειώνει την ποιότητας ζωής των ασθενών, αυξάνει την χρήση των υπηρεσιών υγείας και των ανεπιθύμητων επιδράσεων των φαρμάκων.<sup>500</sup>

Η αλλεργική ρινίτιδα, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, η παχυσαρκία, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση θεωρούνται συννοσηρότητες του βρογχικού άσθματος. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν αυτά τα νοσήματα με το ΒΑ. Μάλιστα είναι σημαντική η αναγνώριση της συνύπαρξης τους επειδή αυξάνεται η συχνότητα των συμπτωμάτων και χρειάζονται ταυτόχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση για να γίνει σωστός έλεγχος της νόσου.<sup>354</sup>

Η αλλεργική ρινίτιδα θεωρείται ίσως η πιο σημαντική συννοσηρότητα του βρογχικού άσθματος αφού ιστορικά, ιδιαίτερα για τον αλλεργικό φαινότυπο, αυτά τα δύο νοσήματα δεν θα πρέπει να διαχωρίζονται.<sup>501</sup> Πράγματι, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής είναι συμβατά με αυτή τη θεωρία καθώς τα άτομα με αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο να αυτό-αναφέρουν ΒΑ σε σχέση με τα άτομα χωρίς αυτή.

Πολύ συχνό ήταν το ΒΑ στα άτομα με αυτό-αναφερόμενη κατάθλιψη που είναι από τις πλέον τεκμηριωμένες συννοσηρότητες στην βιβλιογραφία και μπορεί να φτάνει το 26% στα άτομα με ΒΑ.<sup>383</sup> Είναι σημαντικό οι ασθενείς με δύσκολα ελεγχόμενο ΒΑ να ελέγχονται ως προς τη συνύπαρξη κατάθλιψης επειδή σχετίζεται με μη ελεγχόμενη νόσο<sup>222</sup> και μη καλή συμμόρφωση στη θεραπεία.<sup>388</sup>

Τέλος, μία από τις συχνότερες συννοσηρότητες του βρογχικού άσθματος είναι η παχυσαρκία. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας, 32% μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίαζαν τα άτομα με παχυσαρκία να έχουν ΒΑ. Υψηλά επίπεδα επιπολασμού της παχυσαρκίας στο ΒΑ έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με σοβαρή νόσο.<sup>262,391</sup> Οι παθογενετικοί μηχανισμοί επιδείνωσης του άσθματος στην παχυσαρκία είναι περίπλοκοι, και μπορεί να συμβάλουν μηχανικοί, φλεγμονώδεις καθώς και γενετικοί/αναπτυξιακοί παράγοντες.<sup>381</sup> Η συνύπαρξη άσθματος και παχυσαρκίας αποτελεί έναν

ξεχωριστό φαινότυπο με δύσκολα ελεγχόμενα συμπτώματα και συνολικά δύσκολη διαχείριση της νόσου.<sup>397</sup>

Διάφορα άλλα νοσήματα όπως είναι τα καρδιοαγγειακά και ο σακχαρώδης διαβήτης ορισμένες φορές συνυπάρχουν με το ΒΑ χωρίς όμως να μπορεί να έχει τεκμηριωθεί μια σαφής παθο-φυσιολογική συσχέτιση. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής τα άτομα με ισχαιμική καρδιοπάθεια, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση και ΣΔ παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσούν από ΒΑ σε σχέση εκείνους που δεν είχαν αυτά τα νοσήματα.

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη των Tattersall και συνεργατών βρέθηκε ότι τα άτομα με αναφερόμενο ΒΑ παρουσίαζαν 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν, κατά την παρακολούθηση τους σε βάθος χρόνου, καρδιοαγγειακά νοσήματα ακόμη και αν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.<sup>502</sup> Αν και δεν υπάρχουν εκτενείς αναφορές για την παθοφυσιολογική συσχέτιση που μπορεί να συνδέει αυτά τα νοσήματα με το ΒΑ, οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι υπάρχει ένα κοινό μονοπάτι μέσω των λευκοτριενίων, που είναι αυξημένα τόσο στο ΒΑ όσο και στην αθηρωματική πλάκα όπως προηγουμένως έχει μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα.<sup>503,504</sup> Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιώσουν αυτή την συσχέτιση αφού τα καρδιοαγγειακά νοσήματα δεν θεωρούνται συννοσηρότητες για το ΒΑ, αντίθετα από ότι συμβαίνει με την ΧΑΠ.

Όσον αφορά το ΣΔ, η συνύπαρξη με το ΒΑ συνδέεται με ανεπαρκή έλεγχο, παροξύνσεις της νόσου και αυξημένη θνησιμότητα.<sup>505</sup> Δεν έχει αποδειχθεί μια ξεκάθαρη αιτιοπαθολογική συσχέτιση<sup>506</sup> αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η επαρκής θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ βελτιώνει τον έλεγχο του βρογχικού άσθματος.<sup>507</sup>

Το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο συνυπάρχει συχνά στα άτομα με ΒΑ<sup>405</sup>, όπως παρομοίως παρατηρείται και από την ανάλυση της παρούσας διατριβής. Αμφότερα τα νοσήματα είναι συχνά στο γενικό πληθυσμό ενώ σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις για κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η ουδετεροφιλική φλεγμονή και η παρασυμπαθητικοτονία που υπάρχουν στο ΣΑΥ αυξάνουν την βρογχική

υπεραντιδραστικότητα των ατόμων με ΒΑ με συνέπεια τον μη καλό έλεγχο της νόσου.<sup>407</sup> Επίσης, η έκκριση κυτταροκινών, λόγω της συστηματικής φλεγμονής που υπάρχει στο ΣΑΥ, εμπλέκεται στην παθογένεση του βρογχικού άσθματος.<sup>413</sup> Ανεξαρτήτως των μηχανισμών που εμπλέκονται σε αυτά τα δυο νοσήματα, η ταυτόχρονη αντιμετώπιση τους επηρεάζει την πρόγνωση και των δυο.<sup>415</sup>

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής διαπιστώθηκε ότι το ΒΑ συχνά συνυπάρχει με πολλά νοσήματα. Είναι αναγκαία η λεπτομερής καταγραφή αυτών και η σωστή διαχείριση τους, αφού τεκμηριωμένα αυτές οι παρεμβάσεις οδηγούν σε καλύτερη πρόγνωση της ίδιας της νόσου.<sup>338,339</sup>

## **5. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης**

Ένα από τα κυριότερα πλεονεκτήματα αυτής της διδακτορικής μελέτης είναι ότι τα επιδημιολογικά δεδομένα για το ΑΛΣ, τη ΧΑΠ και το ΒΑ εξήχθησαν για πρώτη φορά στην Ελλάδα από ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της EMENO. Επίσης σημαντικά πλεονεκτήματα ήταν το υψηλό ποσοστό απαντητικότητας (response rate), η συλλογή των δεδομένων από εξειδικευμένους συνεντευκτές, καθώς και η διενέργεια σπιρομέτρησης από ιατρούς που είχαν κατάλληλα εκπαιδευτεί. Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση των σπιρομετρήσεων έγινε μία προς μία, από ειδικευμένους πνευμονολόγους, για να κριθεί αν τηρούν τα κριτήρια της αξιοπιστίας και αναπαραγωγιμότητας της ERS/ATS.

Επίσης, πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι το ότι υπήρξε για πρώτη φορά μία συνολική αποτύπωση της ΧΑΠ με τους παράγοντες κινδύνου και τις συννοσηρότητες, χρησιμοποιώντας τα δύο πιο μελετημένα κριτήρια σπιρομέτρησης και ταυτόχρονα με την αυτό-αναφορά της νόσου. Παρομοίως, οι ίδιες παράμετροι εκτιμήθηκαν για πρώτη φορά στο ΒΑ και το ΑΛΣ.

Ένα άλλο πλεονέκτημα ήταν ότι ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής βασίστηκε στις νεότερες εξισώσεις αναφοράς που έχουν συστηθεί από την ERS, και είναι της Global Lung Function Initiative (GLI) οι οποίες έχουν κατώτερα και ανώτερα όρια αναφοράς, ενιαία, για ηλικίες από 3 έως 93 ετών. Οι εξισώσεις της GLI θεωρούνται πλέον οι πιο αξιόπιστες, γιατί έχουν βασιστεί



σε εξελιγμένα μοντέλα πρόβλεψης, που λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο τη μεταβλητότητα αλλά και την ασυμμετρία που αναμένεται να συμβεί καθώς οι πνεύμονες αναπτύσσονται και ωριμάζουν (βλέπε Μεθοδολογία).

Μειονέκτημα της μελέτης θα μπορούσε να είναι η μη χρησιμοποίηση εξισώσεων αναφοράς που να έχουν εξαχθεί με βάση τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού πληθυσμού στην Ελλάδα. Υπάρχει η θεωρία ότι ακόμη και οι πρόσφατα καθιερωμένες εξισώσεις της GLI μπορεί να μην ταιριάζουν σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό, και έτσι η εκατοστιαία σχέση επί των προβλεπόμενων τιμών που έχουν εξαχθεί από ένα σύνολο υγιών ατόμων από κάποιες χώρες ανά την υφήλιο, να μην ανταποκρίνεται στον πληθυσμό της μελέτης. Μάλιστα σε μία πρόσφατη ανασκόπηση των Haynes και συνεργατών,<sup>508</sup> τέθηκε η υπόθεση ότι αν για κάποιο λόγο φαινομενικά υγιείς ασθενείς έχουν τιμές εκτός του φυσιολογικού εύρους, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οι επιλεγμένες εξισώσεις αναφοράς να μην ταιριάζουν στον τοπικό πληθυσμό. Από την άλλη οι Shirtcliffe και οι συνεργάτες του,<sup>110</sup> που χρησιμοποίησαν σε μία επιδημιολογική μελέτη για τη ΧΑΠ στη Ν. Ζηλανδία «τοπικές» εξισώσεις αναφοράς βρήκαν παρόμοιες διαφορές με άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν τις εξισώσεις αναφοράς των GLI. Είναι λογικό ότι, οποιοδήποτε κράτος ή ακόμη και γειτονικές περιοχές χαρακτηρίζονται από παρόμοια ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και άρα διαφορετικές «φυσιολογικές» τιμές στη σπιρομέτρηση, που μπορεί να διαφέρουν από άτομα περιοχών ή λαών που ζουν πιο απομακρυσμένα.<sup>125</sup> Στον αντίλογο αυτής της προσέγγισης είναι ότι, αν για κάποιον λόγο τα άτομα που κατοικούν σε μία συγκεκριμένη περιοχή εκτίθενται σε έναν κοινό παράγοντα κινδύνου (π.χ περιβαλλοντική ρύπανση), τότε η παθολογία αυτή θα χαθεί εάν χρησιμοποιηθούν «τοπικές» εξισώσεις αναφοράς. Χρειάζεται να γίνουν συγκριτικές μελέτες, αφού υπολογιστούν οι τοπικές τιμές αναφοράς με τις υπάρχουσες και ευρέως διαδεδομένες εξισώσεις, για να διαπιστωθεί εάν αυτός ο ισχυρισμός έχει πραγματική αξία.

Ένας άλλος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ότι δεν διενεργήθηκε σπιρομέτρηση μετά από βρογχοδιαστολή. Παρομοίως με άλλες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες,<sup>509,510</sup> δεν πραγματοποιήθηκε βρογχοδιαστολή για πρακτικούς λόγους αλλά και λόγους ασφαλείας των συμμετεχόντων. Η

διενέργεια της θα επιμήκυνε τον χρόνο διεξαγωγής αλλά επίσης, πιθανές επιπλοκές (π.χ ταχυαρρυθμία) ήταν αδύνατο να αντιμετωπιστούν στην οικία του εκάστοτε συμμετέχοντα. Θεωρούμε, ότι η μη διενέργεια της σπιρομέτρησης μετά από βρογχοδιαστολή δεν κάνει μεν απόλυτα συγκρίσιμα τα αποτελέσματα της ΧΑΠ, με αυτά άλλων μελετών στις οποίες είχε διενεργηθεί σπιρομέτρηση και μετά από βρογχοδιαστολή (λόγω της σύστασης των διεθνών οδηγιών της GOLD), αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αξιοπιστία αυτής της μεθόδου έχει πλέον αμφισβητηθεί.<sup>114</sup> Ένας σημαντικό επιχείρημα για αυτή την αμφισβήτηση είναι ότι χρησιμοποιώντας ένα β2-διεγέρτη, ουσιαστικά θέτουμε ή αποκλείουμε τη διάγνωση μίας ασθένειας αφού πρώτα έχουμε χορηγήσει ένα από τα κύρια φάρμακα για την αντιμετώπιση της.<sup>114</sup> Στο παρελθόν υπήρχε η εικασία ότι τα άτομα με ΧΑΠ δεν ανταποκρίνονται στην βρογχοδιαστολή, άρα εάν υπήρχε αναστρεψιμότητα με τη χρήση του β2-διεγερτη τότε η πιο πιθανή διάγνωση ήταν του βρογχικού άσματος. Αυτή η θεωρία στις τελευταίες οδηγίες της GOLD έχει αναθεωρηθεί αφού φαίνεται ότι τουλάχιστον το 30% των ατόμων με ΧΑΠ μπορεί να έχουν ανταπόκριση στην βρογχοδιαστολή ( $\Delta FEV1 > 12\%$  και 200 ml).<sup>3, 511</sup> Το βέβαιο είναι ότι επιπολασμός της ΧΑΠ στη μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση μειώνεται κατά 30-50%<sup>512,513</sup> αν και με αυτό τον τρόπο μπορεί μερικώς να υποεκτιμάται.<sup>114</sup> Όπως και στο ερώτημα ποιο είναι το καλύτερο κριτήριο διάγνωσης της ΧΑΠ (το FR ή το LLN) έτσι και για την προ ή μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση η απάντηση θα ήταν η ίδια, και είναι η συσχέτιση τους με μια κλινική έκβαση. Οι Mannino και οι συνεργάτες έδειξαν, ότι η χωρίς βρογχοδιαστολή δοκιμασία δεν μειονεκτεί στην πρόβλεψη της θνησιμότητας σε σχέση με τη μετά από βρογχοδιαστολή εξέταση.<sup>114</sup> Υπάρχει η άποψη ότι λόγω των μεγάλων ποσοστών υποδιάγνωσης της ΧΑΠ (όπως βρέθηκε και στην δική μας ανάλυση), η περαιτέρω απλούστευση του διαγνωστικού εργαλείου της σπιρομέτρησης θα μπορούσε δυνητικά να περιορίσει τα ποσοστά αυτά,<sup>480</sup> παρόλο που δεν έχει μέχρι στιγμής υιοθετηθεί από τις διεθνείς οδηγίες της GOLD.

Στους περιορισμούς της μελέτης αυτής περιλαμβάνεται η αναπόφευκτη κατηγοριοποίηση ως ΧΑΠ ατόμων με μη διαγνωσμένο στο παρελθόν ΒΑ, εάν κρίνουμε και από τα υψηλά ποσοστά ΧΑΠ που βρήκαμε στους μη καπνιστές,

σε νεότερες ηλικιακές ομάδες, με το κριτήριο του LLN. Όπως και αντίστροφα, υποδιαγιγνώσθηκαν άτομα με ΧΑΠ που είχαν αυτό-αναφέρει ΒΑ επειδή με βάση τον ορισμό που δώσαμε, αποκλείστηκαν αυτόματα από τη διάγνωση.

Η διάγνωση του βρογχικού άσθματος που βασίστηκε στην αυτό-αναφορά της νόσου, χωρίς τη διεξαγωγή σπιρομέτρησης μετά από βρογχοδιαστολή ή άλλων βιοδεικτών, μπορεί να έχει επιφέρει μια σχετική δυσταξινόμηση. Όμως, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των δεδομένων, που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, έχουν βασιστεί είτε στην αυτό-αναφορά του νοσήματος, είτε στην αναφορά του χαρακτηριστικού συμπτώματος του ΒΑ δηλαδή του συριγμού (που επίσης υπολογίσαμε). Η μεθοδολογία αυτή έχει υιοθετηθεί από πολλούς ερευνητές, γιατί το ΒΑ είναι μία ασθένεια που δεν βασίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο εργαστηριακό κριτήριο αλλά η διάγνωση της τεκμηριώνεται συνυπολογίζοντας αρκετά κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα σε βάθος χρόνου, αφού ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται από μεγάλη μεταβλητότητα. Στα δεδομένα μας φάνηκε ότι τα ποσοστά του αυτό-αναφερόμενου ΒΑ δεν ήταν υψηλά μεταξύ των καπνιστών, γεγονός που μας επιτρέπει να συμπεράνουμε ότι δεν είναι σημαντική τυχόν δυσταξινόμηση ατόμων με ΧΑΠ ως ΒΑ. Η μη ύπαρξη υπεροχής του βρογχικού άσθματος σε μεγαλύτερες ηλικίες επιβεβαιώνει το ίδιο εύρημα.

Επιπλέον περιορισμός της μελέτης αυτής είναι το γεγονός ότι η διάγνωση για αρκετά νοσήματα (όπως τα καρδιαγγειακά, η κατάθλιψη, η οστεοπόρωση) που θεωρούνται συννοσηρότητες με τη ΧΑΠ και το ΒΑ βασίστηκαν στην αυτό-αναφορά. Παρομοίως ισχύει για τη διάγνωση του ΣΑΥ, που βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις και με τα δύο νοσήματα. Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του είναι η πολυκαταγραφική μελέτη στον ύπνο, που όμως είναι δύσκολο να εφαρμοστεί σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες του γενικού πληθυσμού.

Άλλα νοσήματα όπως ήταν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δισλιπιδαιμία και οι διαταραχές σωματικού βάρους εκτιμήθηκαν με μεγαλύτερη ακρίβεια γιατί βασίστηκαν σε πολλαπλά κριτήρια με αντικειμενικές μετρήσεις και αυτό αποτελεί πλεονέκτημα της μελέτης μας.

Τέλος, η EMENO στα δεδομένα της οποίας βασίστηκε η παρούσα διατριβή ήταν μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης οπότε δεν έχει την ικανότητα να ανευρίσκει σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Επομένως, οι συσχετίσεις που βρήκαμε μεταξύ νοσημάτων και συννοσηροτήτων αναδεικνύουν μόνο τον επιπολασμό αυτών στα άτομα με ΧΑΠ και ΒΑ.

## **6. Συμπεράσματα**

Τα συμπεράσματα αυτής της διδακτορικής μελέτης θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως ακολούθως:

- 1) Το ΑΛΣ και η ΧΑΠ στην Ελλάδα έχουν επιπολασμό 10% και 8% αντίστοιχα, που είναι μικρότερος από τον μέσο όρο άλλων χωρών, παρά ότι το 38% των Ελλήνων είναι ενεργοί και το 16% πρώην καπνιστές.
- 2) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ όταν υπολογίζεται αποκλειστικά με βάση το σταθερό λόγο είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το LLN.
- 3) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερος στο άρρεν φύλο που μπορεί να οφείλεται στα υψηλά ποσοστά καπνίσματος
- 4) Ο σταθερός λόγος (FR) διαγιγνώσκει άτομα με ΧΑΠ σε προχωρημένη ηλικία ενώ το LLN είναι πιο ευαίσθητος δείκτης ανεύρεσης της νόσου σε μικρότερα ηλικιακά στρώματα.
- 5) Τα αυξημένα ποσοστά συννοσηροτήτων όταν χρησιμοποιείται το κριτήριο του FR πιθανά αντανακλά την πολυνοσηρότητα της προχωρημένης ηλικίας
- 6) Η μοναδική συννοσηρότητα που συνυπάρχει με τη ΧΑΠ (μόνο με το κριτήριο του LLN), ανεξαρτήτου ηλικιακής ομάδας, ήταν το ΣΑΥ, όπως παρομοίως στα άτομα με ΧΑΠ που ορίστηκαν ως «σε συμφωνία» .
- 7) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ με οποιοδήποτε κριτήριο διάγνωσης και αν χρησιμοποιήθηκε ήταν υψηλός στους καπνιστές.
- 8) Μικρότερα ποσοστά ΧΑΠ είχαν οι μη καπνιστές και λιγότερα αναπνευστικά συμπτώματα αντανακλώντας πιθανά μια πιο ήπια νόσο.
- 9) Η υποκατηγορία των «σε συμφωνία» περιλαμβάνει άτομα με ΧΑΠ που έχουν κλινικά σημαντική νόσο με συχνότερα αναπνευστικά συμπτώματα.

- 10) Η υποκατηγορία των «ασύμφωνα» περιλαμβάνει άτομα με ΧΑΠ που έχουν περισσότερες μεν συννοσηρότητες στο μονοπαραγοντικό μοντέλο αλλά η συσχέτιση γίνεται στατιστικά μη σημαντική στην πολυπαραγοντική ανάλυση όταν λαμβάνεται υπόψη ως συγχυτικός παράγοντας η ηλικία.
- 11) Η διάγνωση της ΧΑΠ που συμπεριλαμβάνει στον ορισμό της το LLN (FR+/LLN+ και FR-/LLN+) ανευρίσκει άτομα που είναι νεότερα σε ηλικία και ενεργοί καπνιστές.
- 12) Υψηλά ποσοστά όλων των αποφρακτικών νοσημάτων είχαν τα άτομα με επαγγέλματα που ενδεχομένως είχαν επιβαρυντική έκθεση σε βλαπτικές ουσίες (blue-collars jobs).
- 13) Τα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα έχουν υψηλό επιπολασμό όλων των αποφρακτικών νοσημάτων.
- 14) Σημαντικά χαμηλή σωματική δραστηριότητά είχαν τα άτομα που ταξινομήθηκαν με ΑΛΣ και με σοβαρά στάδια της ΧΑΠ.
- 15) Υψηλότερα ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων βρέθηκαν στα σοβαρότερα στάδια απόφραξης της ΧΑΠ.
- 16) Ο επιπολασμός της ΧΑΠ όταν η διάγνωση βασίστηκε στην αυτό-αναφορά διάγνωσης της νόσου που έγινε από κάποιον ιατρό στο παρελθόν ήταν πολύ μικρότερος από αυτόν που υπολογίστηκαν με βάση τον σπιρομετρικό ορισμό.
- 17) Παρατηρήθηκε σημαντική δυσταξινόμηση της ΧΑΠ όταν η διάγνωση βασίστηκε στην αυτό-αναφορά, με σημαντικά ποσοστά υπο- και υπερ-διάγνωσης. Αντίστοιχα τα άτομα με υπερ-διάγνωση χρησιμοποιούσαν θεραπείες που πιθανά δεν ήταν απαραίτητες, ενώ εκείνα που δεν είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν δεν λαμβάναν τις ενδεδειγμένες θεραπείες για τη νόσο.
- 18) Ένα στα τρία άτομα με ΒΑ ήταν ενεργοί καπνιστές
- 19) Ο υψηλός επιπολασμός ΒΑ σε άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα και συμπτώματα που σχετίζονται με το ΒΑ, αναδεικνύουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων με ΒΑ είχαν ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Επιπλέον,

παρατηρήθηκε υψηλή πιθανότητα να έχουν λάβει διάγνωση ΒΑ τα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα.

- 20) Σημαντικό ποσοστό με αποφρακτική σπιρομέτρηση είχε αυτό-αναφέρει ΒΑ που είναι ένας επιπλέον δείκτης μη καλού ελέγχου του βρογχικού άσθματος.
- 21) Στα άτομα με αλλεργική ρινίτιδα, παχυσαρκία, ΣΑΥ και κατάθλιψη που αναφέρονται συχνά ως συννοσηρότητες του ΒΑ παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά της νόσου. Επιπλέον, διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός του ΒΑ στα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα και ΣΔ. Σε όλα αυτά τα νοσήματα ο κίνδυνος να συνυπάρχει ΒΑ ήταν υψηλός
- 22) Τέλος όσον αφορά το κάπνισμα, υψηλά ποσοστά καπνίσματος (ενεργού και πρώην) και παθητικού καπνίσματος παρατηρήθηκαν στον Ελληνικό πληθυσμό. Ενδιαφέρον ήταν ότι οι καπνιστές εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο να συνδυάζουν και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες για την υγεία τους όπως ήταν η μη προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή αλλά και η κατάχρηση αλκοόλ (η πλήρη ανάλυση των δεδομένων παρουσιάζονται στο παράρτημα 2).

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Υπάρχει έλλειψη δεδομένων όσον αφορά την επιδημιολογία του Αποφρακτικού Λειτουργικού Συνδρόμου (ΑΛΣ) στον ενήλικα γενικό πληθυσμό της Ελλάδας. Σκοπός αυτής της διδακτορικής μελέτης ήταν η καταγραφή του επιπολασμού του ΑΛΣ και των δύο πιο χαρακτηριστικών νοσημάτων που περιλαμβάνει, της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και του Βρογχικού Άσθματος (ΒΑ), χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα της Εθνικής Μελέτης Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου (EMENO). Επίσης, η συσχέτιση τους με παράγοντες κινδύνου, κλινικά συμπτώματα και συννοσηρότητες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού  $\geq 18$  ετών, στην Ελλάδα.

**Μέθοδοι:** Με βάση την απογραφή του 2011, η EMENO, με συγχρηματοδότηση από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο και από Εθνικούς πόρους, εφάρμοσε πολυσταδιακή στρωματοποίηση κατά συστάδες με τυχαία επιλογή του δείγματος σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας (2013-2016). Εκπαιδευμένοι ερευνητές πραγματοποίησαν κατ' οίκον επισκέψεις όπου και διενεργήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, εξετάσεις αίματος και σπιρομέτρηση. Συλλέχθηκαν επίσης πληροφορίες με ερωτηματολόγια που χορηγήθηκαν από τους συνεντευκτές. Ο ορισμός που χρησιμοποιήθηκε για το ΑΛΣ ήταν όσοι είχαν  $FEV_1/FVC < 0,75$ , για τη ΧΑΠ: ηλικία  $\geq 30$  ετών, αρνητική αυτό-αναφορά για το ΒΑ και αποφρακτική σπιρομέτρηση [ $FEV_1/FVC < 0,7$  (σταθερός λόγος ή Fixed Ratio ή FR) ή  $FEV_1/FVC < LLN$  (ελάχιστο κατώτερο όριο του φυσιολογικού ή Lower Limit Normal ή LLN)] και για το ΒΑ θετική αυτό-αναφορά διάγνωσης της νόσου από κάποιον ιατρό στο παρελθόν. Επιπλέον διαχωρίστηκε η απόφραξη στη ΧΑΠ «σε συμφωνία» (FR+/LLN+) και σε «ασύμφωνα» (FR+/LLN-). Ο ορισμός των συννοσηροτήτων έγινε είτε με αντικειμενικές μετρήσεις ή/και με αυτό-αναφορά των νοσημάτων. Εφαρμόστηκαν δειγματοληπτικά βάρη για την στάθμιση των δεδομένων με βάση τον σχεδιασμό της μελέτης και επιπλέον βάρη μετά την στρωματοποίηση. Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα εφαρμόστηκαν για όλες τις μεταβλητές με τα αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων.

**Αποτελέσματα:** Από τους 6006 συμμετέχοντες, 2870 με τεχνικά αποδεκτή σπιρομέτρηση συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για το ΑΛΣ. 2450 που ήταν  $\geq 30$  ετών με αρνητική αυτό-αναφορά για ΒΑ συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της ΧΑΠ. 5876 που διέθεταν την πληροφορία για τη διάγνωση του ΒΑ συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για το ΒΑ. Ο επιπολασμός του ΑΛΣ, ΧΑΠ (FR), ΧΑΠ (LLN) και ΒΑ ήταν 19,5% (ΔΕ 95%:20,74-24,43), 8,29% (ΔΕ 95%:7,17-9,57), 5,15% (ΔΕ 95%:4,54-6,64) και 5,89% (ΔΕ 95%:5,27-6,58) αντίστοιχα. Ο επιπολασμός του ΑΛΣ και της ΧΑΠ (FR και LLN) ήταν υψηλότερος ( $p < 0,001$ ) στους άνδρες (24,9%, 12,4% και 8,2% αντίστοιχα) αλλά δεν βρέθηκε διαφορά στα δύο φύλα όσον αφορά την αυτό-αναφορά διάγνωσης ΒΑ από ιατρό στο παρελθόν. Υπήρχε μία σημαντική τάση αύξησης του επιπολασμού της ΧΑΠ στους πιο ηλικιωμένους με το κριτήριο του FR και του FR+/LLN-. Αντίθετα, όσοι διαγνώστηκαν με το LLN, FR+/LLN+ ήταν νεότεροι σε ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε κάποια συγκεκριμένη ηλικιακή κλίση για το ΒΑ. Η ΧΑΠ ήταν σημαντικά αυξημένη στους καπνιστές ( $p < 0,001$ ) και με τα δύο κριτήρια διάγνωσης (10,4% FR και 7,5% LLN) αλλά όχι το ΒΑ. Τα αναπνευστικά συμπτώματα σχετίζονταν με μεγαλύτερο κίνδυνο ( $p < 0,01$ ) εμφάνισης ΧΑΠ με το κριτήριο του FR [OR: 2,08, 1,77, 1,89, βήχας και παραγωγή πτυέλων για  $\geq 3$  μήνες τα δύο τελευταία έτη, και δύσπνοια ( $MRC \geq 1$ ), αντίστοιχα] και του LLN (OR: 2, 2,35, 2,21 για τα ίδια συμπτώματα). Ορισμένες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες είχαν σημαντικά ( $p < 0,05$ ) υψηλότερα ποσοστά ΧΑΠ (FR) στη μονοπαραγοντική ανάλυση, που όμως στα πολυπαραγοντικά μοντέλα φάνηκε ότι οι συσχετίσεις οφείλονταν στο συγχυτικό παράγοντα της προχωρημένης ηλικίας. Το ΒΑ είχε υψηλό επιπολασμό στα άτομα με συμπτώματα που σχετίζονται με το ΒΑ και συγκεκριμένα 1) 64,3% στην κρίση άσθματος, 2) 24,1% στη νυχτερινή αφύπνιση από κρίση δύσπνοιας 3) 25% στην κρίση δύσπνοιας οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και 4) 20,9% στο συριγμό. Παρομοίως ο σχετικός λόγος ύπαρξης ΒΑ στα άτομα με αυτά τα τέσσερα αυτά συμπτώματα ήταν σημαντικά ( $p < 0,001$ ) υψηλός (OR: 47,16, 6,59, 7,87, 8,23 αντίστοιχα). Επίσης η πιθανότητα να έχει γίνει διάγνωση ΒΑ ήταν 3,69 ( $p < 0,001$ ) μεγαλύτερη στα άτομα με αποφρακτική σπιρομέτρηση. Η πλειοψηφία των συννοσηροτήτων συχνά ( $p < 0,01$ ) συνυπήρχε με το ΒΑ τόσο στο μονοπαραγοντικό όσο και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης.



**Συμπέρασμα:** Η διάγνωση της ΧΑΠ με το FR υπερδιαγιγνώσκει άτομα σε προχωρημένη ηλικία και έχει υψηλότερα ποσοστά συννοσηροτήτων λόγω της φυσιολογικής γήρανσης. Αντίθετα το LLN έχει καλύτερη διακριτικότητα να αναγνωρίσει πρώιμα την απόφραξη σε νεότερες ηλικίες. Κρίνοντας από τα υψηλά ποσοστά BA στα άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα και ΑΛΣ, συμπεραίνουμε ότι στην Ελλάδα η πλειοψηφία των ατόμων με BA έχουν πτωχό έλεγχο της νόσου. Τα σημαντικά ποσοστά συννοσηροτήτων επιδεινώνουν επιπλέον τον έλεγχο για το BA.

## **Abstract**

**Background:** To date no nationwide epidemiological study of Obstructive Lung Diseases (OLDs) has been conducted in the general population in Greece. The primary aim of this thesis was the estimation of prevalence of OLDs as well as their main representative entities [Chronic Obstructive Pneumonia (COPD) and Bronchial Asthma (BA)] based on the results of EMENO survey (National Morbidity and Risk Factors Survey). Furthermore, to record the risk factors, clinical symptoms and comorbidities of OLDs in a randomly selected sample representative of the adult general population in Greece.

**Methods:** On the basis of 2011 census, EMENO survey, supported by the European Social Fund and national funds performed in Greece, applied a multistage stratified random sampling method involving different areas throughout Greece (2013-2016). Trained investigators made home visits. Anthropometric measurements, blood samples and spirometry were performed. Information on demographic variables, risk factors, respiratory symptoms and comorbidities of OLDs were collected through questionnaires administered by interviewers. As COPD cases were defined all the participants  $\geq 30$  years, with a negative self-reported physician diagnosis (SRPD) of Bronchial Asthma and FEV1/FVC ratio less than 0.7 (Fixed Ratio or FR) or less than Lower Limit Normal (or LLN). A further subdivision of obstruction was applied and participants with FEV1/FVC ratio  $<LLN$  and  $<0.70$  were defined as “concordant” and those with FEV1/FVC ratio  $\geq LLN$  but  $<0.70$  were defined as “discordant” obstructive cases. Definition of BA was based

only on SRPD disease. The comorbidities of both OLDs were defined either with objective measurements and/or SRPD disease. Sampling weights were applied to adjust for study design. Univariate and multivariate analysis of all the variables with OLDs were performed.

**Results:** Of 6006 EMENO participants, a total of 2870 who had technically acceptable spirometry were included in the analysis of OLDs. 2450 with negative SRPD for asthma,  $\geq 30$  years old were included in the analysis of COPD. 130 participants did not have information on SRPD asthma, so a total of 5876 were included in the analysis for BA. The prevalence of OLDs, COPD (FR), COPD (LLN) and BA were 19.5% (CI 95%:20.74, 24.43), 8.29% (CI 95%: 7.17,9.57), 5.15% (CI 95%:4.54,6.64) and 5.89% (CI 95%:5.27,6.58) respectively. The prevalence of OLDs and COPD (FR and LLN) were significantly ( $p<0.001$ ) higher in men (24.9%, 12.4% and 8.2% respectively) but no significant gender differences were observed for BA cases. There was a clear different age gradient between COPD defined with FR and discordant cases with the highest rates between elder individuals. On the contrary, LLN and concordant cases were younger in age. No age gradient was found between BA cases. COPD defined with any criterion was prevalent between ever smokers (10.4% FR and 7.5% LLN,  $p<0.001$ ) but not for BA. Respiratory symptoms were associated with a higher risk ( $p<0.01$ ) of being diagnosed either with COPD-FR [OR: 2.08, 1.77, 1.89 for cough and sputum production  $\geq 3$  months the last two years and dyspnea ( $MRC\geq 1$ ), respectively] or LLN-defined disease [OR: 2, 2.35, 2.21 for the same symptoms, respectively]. Most of cardiovascular comorbidities had significantly ( $p<0.05$ ) higher rates of COPD-FR and discordant cases. However, the former associations were due to the confounding effect of the advanced age as revealed by the multivariate analysis. The self-reported asthma related symptoms (ARS) were associated with high rates of SRPD BA: asthma attack: 64.3%, awakening by an attack of shortness of breath: 24.1%, attack of shortness of breath during daytime: 25% and wheezing any time during the day: 20.9%. Similarly, participants with ARS had higher odds ( $p<0.001$ ) for being diagnosed with BA (OR: 47.16, 6.59, 7.87, 8.23 for the same symptoms, respectively). Moreover, cases with OLDs ( $FEV1/FVC<0.75$ ) had 3.69 higher probability ( $p<0.001$ ) to have SRPD-BA.

Many comorbidities were significantly ( $p < 0.01$ ) associated with BA after adjusting for age and sex.

**Conclusion:** FR definition probably over-diagnose COPD cases in advanced ages and identify higher burden of comorbidities that are probably due to the natural ageing process. On the contrary, LLN have a better capacity to identify obstruction in the youngest. The high rates of SRPD-BA in individuals with ARS and obstructive pattern in Greece may denote poor asthma control. Furthermore, high rates of BA in all comorbidities under study were also significant determinants.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
2. 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 [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2017 Oct;5(10 ):e30]. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis, and management of COPD, 2022 report. GOLD website. Published 2022. Accessed February 6, 2022. Retrieved by: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2>
4. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Available from: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) [Access: 01.10.2019]
5. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-458. doi:10.1016/S2213-2600(21)00511-7
6. Horton R. Non-communicable diseases: 2015 to 2025. *Lancet.* 2013;381:509-10. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60100-2
7. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007;370:765-73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4
8. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A growing but neglected global epidemic. *PLoS Med.* 2007;4:e112. doi: 10.1371/journal.pmed.0040112
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-1881. doi:10.1016/S0140-6736(05)67632-5

10. Warren CW, Riley L, Asma S, et al. Tobacco use by youth: a surveillance report from the Global Youth Tobacco Survey project. *Bull World Health Organ.* 2000;78(7):868-876.
11. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):213-221. doi:10.1183/09059180.00003609
12. Gut-Gobert C, Cavallès A, Dixmier A, et al. Women and COPD: do we need more evidence?. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180055. Published 2019 Feb 27. doi:10.1183/16000617.0055-2018
13. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(1):104-112. doi:10.1183/13993003.00996-2015
14. Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415. doi:10.7189/jogh.05-020415.
15. Song Q, Christiani DC, XiaorongWang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(11):11822-11832. Published 2014 Nov 14. doi:10.3390/ijerph111111822
16. Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):701-706. doi:10.1164/ajrccm.154.3.8810608
17. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1312-1334. doi:10.1164/rccm.201904-0717ST
18. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2497-2507. Published 2016 Oct 5. doi:10.2147/COPD.S111145

19. World Health Organization. Burden of COPD. Geneva: WHO, 2014. Available: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed: 25 November 2020
20. Mehrotra A, Oluwole AM, Gordon SB. The burden of COPD in Africa: a literature review and prospective survey of the availability of spirometry for COPD diagnosis in Africa. *Trop Med Int Health*. 2009;14:840-8. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02308.x.
21. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [published correction appears in *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):806]. *Lancet*. 2007;370(9589):741-750. doi:10.1016/S0140-6736(07)61377-4
22. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. doi:10.1378/chest.14-2535
23. Gourgoulialis KI, Katikos P, Moraitis M, Argiriou N, Molyvdas PA. Chronic bronchitis in rural and industrial areas. *Ann Agric Environ Med*. 2000;7(1):29-31
24. Vrachnis N, Iliodromitou Z, Hamos B. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Greeks over 55 years. *Archives of Hellenic Medicine*. 1998; 15:565-570
25. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Sifakas N; COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004;125(3):892-900. doi:10.1378/chest.125.3.892
26. Kourlaba G, Hillas G, Vassilakopoulos T, Maniadakis N. The disease burden of chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2179-2189. Published 2016 Sep 9. doi:10.2147/COPD.S110373
27. Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):363-370. doi:10.4104/pcrj.2010.00034
28. Simon-Tuval T, Scharf SM, Maimon N, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Determinants of elevated healthcare utilization in patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12(1):7. Published 2011 Jan 13. doi:10.1186/1465-9921-12-7
29. European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). *The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition*. 2017

30. Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. *Respir Med.* 2008;102(12):1744-1752. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.009
31. Thorley AJ, Tetley TD. Pulmonary epithelium, cigarette smoke, and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(4):409-428.
32. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(4):361-367
33. Yang YM, Liu GT. Damaging effect of cigarette smoke extract on primary cultured human umbilical vein endothelial cells and its mechanism. *Biomed Environ Sci* 2004;17:121-134
34. Starcher BC. Elastin and the lung. *Thorax.* 1986;41(8):577-585. doi:10.1136/thx.41.8.577
35. Kohansal R, Martinez-Cambolor P, Agustí A, Buist AS, 2. Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):3-10. doi:10.1164/rccm.200901-0047OC.
36. Paulin LM, Halenar MJ, Edwards KC, et al. Association of tobacco product use with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) prevalence and incidence in Waves 1 through 5 (2013-2019) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study. *Respir Res.* 2022;23(1):273. Published 2022 Oct 1. doi:10.1186/s12931-022-02197-1
37. Ohar JA, Sadeghnejad A, Meyers DA, Donohue JF, Bleecker ER. Do symptoms predict COPD in smokers?. *Chest.* 2010;137(6):1345-1353. doi:10.1378/chest.09-2681
38. Simel D, Rennie D. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis.* New York: McGraw Hill; 2008
39. Melbye H, Aaraas I, Hana J, Hensrud A. Improving pulmonary auscultation as a tool in the diagnosis of bronchial obstruction--results of an educational intervention. *Scand J Prim Health Care.* 1998;16(3):160-164. doi:10.1080/028134398750003115
40. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive

- Information Systems for Tobacco Control [published correction appears in *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2354]. *Lancet*. 2015;385(9972):966-976. doi:10.1016/S0140-6736(15)60264-1
41. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-192. doi:10.1001/jama.2013.284692
  42. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1644]. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906. doi:10.1016/S0140-6736(17)30819-X
  43. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004;364:613-20. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16855-4.
  44. ECRHS. European Community Respiratory Health Survey 2012. Available: <http://www.ecrhs.org/>. Accessed: 25 November 2015.
  45. Gangadi M, Kalpourtzi N, Gavana M, et al. Prevalence of tobacco smoking and association with other unhealthy lifestyle risk factors in the general population of Greece: Results from the EMENO study. *Tob Prev Cessat*. 2021;7:61. Published 2021 Sep 11. doi:10.18332/tpc/14024
  46. International Agency for Research on Cancer: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Lyon, France: IARC. 2004; 83:1452
  47. Simoni M, Jaakkola MS, Carrozzi L, Baldacci S, Di Pede F, Viegi G. Indoor air pollution and respiratory health in the elderly. *Eur Respir J Suppl*. 2003;40:15s-20s. doi:10.1183/09031936.03.00403603
  48. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):17-27. doi:10.1016/j.ccm.2013.09.011
  49. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ, Hamling JS, Thornton AJ. Epidemiological evidence relating environmental smoke to COPD in lifelong non-smokers: a systematic review. *F1000Res*. 2018;7:146. Published 2018 Feb 5. doi:10.12688/f1000research.13887.3



50. GBD 2017 Risk Factor Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1923-1994
51. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ*. 2000;78(9):1078-1092
52. Salvi SS, Manap R, Beasley R. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):249-251. doi:10.4104/pcrj.2012.00082
53. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegli G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(5):577-590. doi:10.1513/pats.200707-100RP
54. Ostro B. *Outdoor Air Pollution: Assessing the Environmental Burden of Disease at National and Local Levels*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
55. Zelikoff JT, Chen LC, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of inhaled woodsmoke. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2002;5(3):269-282. doi:10.1080/10937400290070062
56. WHO. *global air quality guidelines. Part matter (PM<sub>2.5</sub> PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide carbon monoxide*. 2021;1-360
57. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):109-114. doi:10.1289/ehp.02110109
58. Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(1):20-31. doi:10.1378/chest.08-2114
59. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration*. 2005;72(5):471-479. doi:10.1159/000087670

60. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009;64(1):6-12. doi:10.1136/thx.2008.099390
61. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(10):843-849. doi:10.1136/thx.2004.022541
62. Μελάς, Δ., Αλεξανδροπούλου, Α., Αμοιρίδης, Β., Κακαρίδου, Μ. και Σουλακέλλης, Ν. (2000) Ατμοσφαιρική Ρύπανση [Οδηγός Εκπαιδευτικών] Αθήνα: Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. [online] Available at: <<http://www.env-edu.gr/Documents/>>. [Accessed 1st April 2016].
63. Tsai SS, Chang CC, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):6015-6026. Published 2013 Nov 11. doi:10.3390/ijerph10116015
64. Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, MacNee W. Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax*. 1996;51(12):1216-1222. doi:10.1136/thx.51.12.1216
65. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):289-298. doi:10.1164/ajrccm.158.1.9710101
66. Schikowski T, Mills IC, Anderson HR, et al. Ambient air pollution: a cause of COPD?. *Eur Respir J*. 2014;43(1):250-263. doi:10.1183/09031936.00100112
67. Mészáros D, Markos J, FitzGerald DG, Walters EH, Wood-Baker R. An observational study of PM10 and hospital admissions for acute exacerbations of chronic respiratory disease in Tasmania, Australia 1992-2002. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000063. Published 2015 Jan 7. doi:10.1136/bmjresp-2014-000063
68. Gangadi M, Dounias G., Bakakos P, et al. Air Pollution and Hospital Admission for Respiratory Diseases in Athens, Greece. *European Respiratory Journal Sep 2019*, 54 (suppl 63) PA2841; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2841

69. A. Karakatsani, S. Andreadaki, K. Katsouyanni, et al. Air pollution in relation to manifestations of chronic pulmonary disease: a nested case-control study in Athens, Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18 (1); 45-53.
70. Ramazzini B. *Treatise on the diseases of tradesmen*. London: Thomas Osborne, 1746
71. Greenhow EH. *Report of the medical officer of the privy council. Appendix VI*. London: HM Stationary Office, 1861
72. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787-797. doi:10.1164/rccm.167.5.787
73. Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis. *COPD*. 2015;12(4):374-380. doi:10.3109/15412555.2014.949000
74. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018;73(11):1008-1015. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211158
75. Alif SM, Dharmage SC, Benke G, et al. Occupational exposure to pesticides are associated with fixed airflow obstruction in middle-age. *Thorax*. 2017;72(11):990-997. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209665
76. Marine WM, Gurr D, Jacobsen M. Clinically important respiratory effects of dust exposure and smoking in British coal miners. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(1):106-112. doi:10.1164/ajrccm/137.1.10611
77. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med*. 2003;60(4):237-243. doi:10.1136/oem.60.4.237
78. Szram J, Schofield SJ, Cosgrove MP, Cullinan P. Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1186-1193. doi:10.1183/09031936.00206011
79. Dosman JA, Cotton DJ, Graham BL, Li KY, Froh F, Barnett GD. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime nonsmoking grain workers. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(1):11-16. doi:10.1164/arrd.1980.121.1.11

80. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet*. 1988;1(8587):663-667. doi:10.1016/s0140-6736(88)91474-2
81. Hart JE, Eisen EA, Laden F. Occupational diesel exhaust exposure as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(2):151-154. doi:10.1097/MCP.0b013e32834f0eaa
82. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264-272. doi:10.1183/09031936.00051110
83. Lopez-Campos JL, Calero C, Quintana-Gallego E. Symptom variability in COPD: a narrative review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:231-238. doi:10.2147/COPD.S42866
84. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, et al. The Relationship Between 24-Hour Symptoms and COPD Exacerbations and Healthcare Resource Use: Results from an Observational Study (ASSESS). *COPD*. 2016;13(5):561-568. doi:10.3109/15412555.2016.1150447
85. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-194. doi:10.1183/09059180.00004311
86. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1590-1598. doi:10.1183/09031936.00196713
87. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1101-1110. Published 2014 Oct 6. doi:10.2147/COPD.S54475
88. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*. 2012;39(1):38-45. doi:10.1183/09031936.00194610
89. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Llagostera M, et al. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care. *Respir Med*. 2013;107(10):1589-1597. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.009

90. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:595-603. doi:10.2147/COPD.S48570
91. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res*. 2013;14(1):112. Published 2013 Oct 21. doi:10.1186/1465-9921-14-112
92. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):257-268. doi:10.4104/pcrj.2011.00029
93. Doyle T, Palmer S, Johnson J, et al. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med*. 2013;45(2):189-202. doi:10.2190/PM.45.2.g
94. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey [published correction appears in *Curr Med Res Opin*. 2012 Aug;28(8):1405]. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):2043-2048. doi:10.1185/03007990903103006
95. Roche N, Small M, Broomfield S, Higgins V, Pollard R. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD*. 2013;10(6):679-686. doi:10.3109/15412555.2013.844784
96. van Buul AR, Kasteleyn MJ, Chavannes NH, Taube C. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160033. Published 2017 Jan 3. doi:10.1183/16000617.0033-2016
97. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):329-336. doi:10.4104/pcrj.2012.00065
98. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):131-140. doi:10.2500/aap.2016.37.3925

99. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(6):662-672. doi:10.1164/rccm.201511-2210OC
100. Calverley PM. Cough in chronic obstructive pulmonary disease: is it important and what are the effects of treatment?. *Cough*. 2013;9:17. Published 2013 Jun 24. doi:10.1186/1745-9974-9-17
101. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet*. 1965;1(7389):775-779.
102. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-1645. doi:10.1378/chest.117.6.1638
103. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
104. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046-1051. doi:10.1136/thx.2008.098483
105. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respir Med*. 2010;104(8):1189-1196. doi:10.1016/j.rmed.2009.10.030
106. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest*. 2012;141(1):73-80. doi:10.1378/chest.11-0797
107. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014;43(2):505-512. doi:10.1183/09031936.00086313
108. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312

109. Roche N, Dalmay F, Perez T, et al. FEV<sub>1</sub>/FVC and FEV<sub>1</sub> for the assessment of chronic airflow obstruction in prevalence studies: do prediction equations need revision?. *Respir Med*. 2008;102(11):1568-1574. doi:10.1016/j.rmed.2008.06.007
110. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007;30(2):232-239. doi:10.1183/09031936.00157906
111. Schermer TR, Smeele IJ, Thoonen BP, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J*. 2008;32(4):945-952. doi:10.1183/09031936.00170307
112. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, et al. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respiratory Research* 2017;4:e000213. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000213
113. Chen CZ, Ou CY, Wang WL, et al. Using post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> is better than pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub> in evaluation of COPD severity. *COPD*. 2012;9(3):276-280. doi:10.3109/15412555.2012.654529
114. Mannino DM, Diaz-Guzman E, Buist S. Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study. *Respir Res*. 2011;12(1):136. Published 2011 Oct 12. doi:10.1186/1465-9921-12-136
115. Christer Janson, Andrei Malinowski, Andre F.S. Amaral et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019; 54(3): 1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019
116. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(8):701-708. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201458
117. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1316-1325. doi:10.1164/rccm.200601-023OC

118. Hangaard S, Helle T, Nielsen C, Hejlesen OK. Causes of misdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic scoping review. *Respir Med.* 2017;129:63-84. doi:10.1016/j.rmed.2017.05.015
119. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1130-1139. doi:10.1164/rccm.201804-0621CI
120. Gershon AS, Hwee J, Chapman KR, et al. Factors associated with undiagnosed and overdiagnosed COPD. *Eur Respir J.* 2016;48(2):561-564. doi:10.1183/13993003.00458-2016
121. Walters JA, Hansen E, Mudge P, Johns DP, Walters EH, Wood-Baker R. Barriers to the use of spirometry in general practice. *Aust Fam Physician.* 2005;34(3):201-203.
122. Gershon AS, Thiruchelvam D, Chapman KR, et al. Health Services Burden of Undiagnosed and Overdiagnosed COPD. *Chest.* 2018;153(6):1336-1346. doi:10.1016/j.chest.2018.01.038
123. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(1):122. Published 2010 Sep 10. doi:10.1186/1465-9921-11-122.
124. Putcha N, Han MK, Martinez CH, et al. Comorbidities of COPD have a major impact on clinical outcomes, particularly in African Americans. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(1):105-114. doi:10.15326/jcopdf.1.1.2014.0112 Negewo NA, Gibson PG,
125. McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology.* 2015;20(8):1160-1171. doi:10.1111/resp.12642
126. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-555. doi:10.1513/pats.200709-148ET
127. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2013;45(3):291-300. doi:10.3109/07853890.2012.732703
128. Putcha N, Puhan MA, Drummond MB, et al. A simplified score to quantify comorbidity in COPD. *PLoS One.* 2014;9(12):e114438. Published 2014 Dec 16. doi:10.1371/journal.pone.0114438



129. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J.* 2003;22(5):809-814. doi:10.1183/09031936.03.00031403
130. Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:102. Published 2014 Jun 19. doi:10.1186/1471-2466-14-102
131. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7(4):357-363. doi:10.1370/afm.983
132. Bower P, Macdonald W, Harkness E, et al. Multimorbidity, service organization and clinical decision making in primary care: a qualitative study. *Fam Pract.* 2011;28(5):579-587. doi:10.1093/fampra/cmr018
133. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(1):204-212. doi:10.1183/09031936.00114307
134. Wheaton AG, Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Chronic obstructive pulmonary disease, hospital visits, and comorbidities: National Survey of Residential Care Facilities, 2010. *J Aging Health.* 2015;27(3):480-499. doi:10.1177/0898264314552419
135. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):28. Published 2013 Apr 3. doi:10.1186/2049-6958-8-28
136. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:1-7. doi:10.1016/j.pupt.2015.09.004
137. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax.* 2008;63(4):306-311. doi:10.1136/thx.2007.083493
138. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962-969. doi:10.1183/09031936.00012408

139. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-873. doi:10.1183/09031936.00111707
140. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*. 1998;274(6):L908-L913. doi:10.1152/ajplung.1998.274.6.L908
141. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):454-475. doi:10.1183/09059180.00008612
142. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res*. 2009;124(3):259-261. doi:10.1016/j.thromres.2008.12.030
143. Rutten FH, Vonken EJ, Cramer MJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2008;156(3):506-512. doi:10.1016/j.ahj.2008.04.021
144. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. doi:10.1513/pats.200404-032MS
145. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2008;102(9):1243-1247. doi:10.1016/j.rmed.2008.04.010
146. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-1519. doi:10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3
147. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51-57. doi:10.1164/rccm.201711-2239OC
148. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430

149. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1211-1218. doi:10.1164/rccm.200709-1412OC
150. Huang B, Yang Y, Zhu J, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(8):576-581. doi:10.1016/j.jamda.2014.04.009
151. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2908-2917.
152. Claudio Terzano. Fisiologia, fisiopatologia e terapia dei disturbi dell'equilibrio acido-base in Terzano C. *Malattie dell'Apparato Respiratorio.* Springer, Italy, 2006; pp. 177-190
153. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva, WHO, 1999
154. International Diabetes Federation. The IDF consensus. Worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org](http://www.idf.org)
155. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2008;63(6):487-492. doi:10.1136/thx.2007.086371
156. Mahishale V, Angadi N, Metgudmath V, Eti A, Lolly M, Khan S. Prevalence and impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary diseases: A hospital-based cross-section study. *J Transl Int Med.* 2015;3(4):155-160. doi:10.1515/jtim-2015-0019
157. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80(2):112-119. doi:10.1159/000281880
158. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(3):365-371. doi:10.1016/j.diabres.2010.09.010

159. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60. doi:10.2337/dc09-0880
160. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65(11):956-962. doi:10.1136/thx.2009.128082
161. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med*. 2000;109(7):538-542. doi:10.1016/s0002-9343(00)00568-4
162. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008
163. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1281]. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841. doi:10.1056/NEJMoa1008862
164. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(4):284-289. doi:10.1136/thx.2005.051029
165. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15(6):918-922. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x
166. Carlin B, Ferguson GT, Ozol-Godfrey A, Goodin T, Sanjar S. The Effect of Metabolic Syndrome Status on Lung Function and Patient-reported Outcomes in Patients with COPD Receiving Nebulized Glycopyrrolate. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;7(4):315-326. doi:10.15326/jcopdf.7.4.2020.0145
167. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic

- inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136(4):1039-1046.  
doi:10.1378/chest.09-0393
168. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance [published correction appears in *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2308]. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801. doi:10.1172/JCI29069
169. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S152-S156.  
doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00354.x
170. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:585989. doi:10.1155/2010/585989
171. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):911-916. doi:10.1164/rccm.2203022
172. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2008;31(4):741-746. doi:10.2337/dc07-1464
173. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AM. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(2):393-406. doi:10.1378/chest.09-2622
174. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):509-516. doi:10.1164/rccm.200807-1195OC
175. Talpur AS, Kavanoor Sridhar K, Shabbir K, et al. Restrictive Pulmonary Disease in Diabetes Mellitus Type II Patients. *Cureus*. 2022;14(4):e23820. Published 2022 Apr 4. doi:10.7759/cureus.23820
176. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136(6):1456-1465. doi:10.1378/chest.08-3016

177. Karakatsani A, Katsoulis M, Klinaki E, Trichopoulou A. Corticosteroids and hip fracture risk in elderly respiratory patients: EPIC-Greece cohort. *Adv Respir Med*. 2017;85(1):22-27. doi: 10.5603/ARM.2017.0005.
178. Weng W, Li H, Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):806. Published 2022 Apr 30. doi:10.3390/genes13050806
179. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215-220. doi:10.1136/thx.2009.120659
180. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:5-21. Published 2015 Mar 12. doi:10.4137/CCRPM.S22803
181. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J*. 2022;16(7):487-496. doi:10.1111/crj.13514
182. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:315-330. Published 2014 Mar 29. doi:10.2147/COPD.S53255
183. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):604-611. doi:10.1164/rccm.201003-0472OC
184. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4 Suppl):43S-56S. doi:10.1378/chest.08-0342
185. Regvat J, Žmitek A, Vegnuti M, Košnik M, Šuškovič S. Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2011;39(3):1028-1038. doi:10.1177/147323001103900338
186. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(3):667-677. doi:10.1183/09031936.00125707

187. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15(1):122. Published 2014 Oct 21. doi:10.1186/s12931-014-0122-1
188. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):60-67. doi:10.1001/archinte.167.1.60
189. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax.* 2002;57(5):412-416. doi:10.1136/thorax.57.5.412
190. Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG, Krishnan KR, Sibert TE. Profile of depressive symptoms in younger and older medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(11):1169-1176. doi:10.1111/j.1532-5415.1993.tb07298.x
191. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Van der Weg MW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of existing psychiatric comorbidity on subsequent mortality. *Psychosomatics.* 2011;52(5):441-449. doi:10.1016/j.psych.2011.03.005
192. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(5):1151-1156. doi:10.1164/ajrccm/147.5.1151
193. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):79-83. doi:10.1164/rccm.200506-969OC
194. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3):492-501. doi:10.1183/09031936.00074807

195. Cano NJ, Pichard C, Roth H, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest*. 2004;126(2):540-546.  
doi:10.1378/chest.126.2.540
196. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012. doi:10.1056/NEJMoa021322
197. Benslimane A, Garcia-Larsen V, El Kinany K, et al. Association between obesity and chronic obstructive pulmonary disease in Moroccan adults: Evidence from the BOLD study. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211031428. Published 2021 Jul 17.  
doi:10.1177/20503121211031428
198. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, et al. Obesity Is Associated With Increased Morbidity in Moderate to Severe COPD. *Chest*. 2017;151(1):68-77.  
doi:10.1016/j.chest.2016.08.1432
199. Jordan JG Jr, Mann JR. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III. *South Med J*. 2010;103(4):323-330.  
doi:10.1097/SMJ.0b013e3181d394b4
200. Diaz AA, Young TP, Kurugol S, et al. Abdominal Visceral Adipose Tissue is Associated with Myocardial Infarction in Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2(1):8-16. doi:10.15326/jcopdf.2.1.2014.012
201. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(6):451-457. doi:10.1159/000368615
202. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):7-16. doi:10.1016/j.ccm.2013.10.002
203. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.  
doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
204. Sharma B, Feinsilver S, Owens RL, Malhotra A, McSharry D, Karbowitz S. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. *Lung*. 2011;189(1):37-41. doi:10.1007/s00408-010-9270-3



205. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):259-270. Published 2015 Mar 15. doi:10.5664/jcsm.4540
206. Zeidler MR, Martin JL, Kleerup EC, et al. Sleep disruption as a predictor of quality of life among patients in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS). *Sleep*. 2018;41(5):zsy044. doi:10.1093/sleep/zsy044
207. Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;32:58-68.
208. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor- $\kappa$ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006; 174(7):824-30. [doi.org/10.1164/rccm.200601-066OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200601-066OC)
209. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-633. doi:10.1378/chest.10-2948
210. Czerwaty K, Dżaman K, Sobczyk KM, Sikorska KI. The Overlap Syndrome of Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;11(1):16. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/biomedicines11010016
211. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, et al. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(2):183-193. Published 2014 Feb 15. doi:10.5664/jcsm.3450
212. Wang Y, Hu K, Liu K, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2015;16(9):1123-1130. doi:10.1016/j.sleep.2015.04.019
213. Tuleta I, Stöckigt F, Juergens UR, et al. Intermittent Hypoxia Contributes to the Lung Damage by Increased Oxidative Stress, Inflammation, and Disbalance in Protease/Antiprotease System. *Lung*. 2016;194(6):1015-1020. doi:10.1007/s00408-016-9946-4

214. Vernooij JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1218-1224. doi:10.1164/rccm.2202023
215. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-2667. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746
216. Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, et al. Effect of Emphysema Severity on the Apnea-Hypopnea Index in Smokers with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1129-1135. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-765OC
217. Adler D, Bailly S, Benmerad M, et al. Clinical presentation and comorbidities of obstructive sleep apnea-COPD overlap syndrome. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235331. Published 2020 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0235331
218. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):82-86. doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812577
219. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):237-241. doi:10.1513/pats.200706-077MG
220. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest*. 2017;152(6):1318-1326. doi:10.1016/j.chest.2017.04.160
221. McNicholas WT. Does Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increase Morbidity and Mortality in Obstructive Sleep Apnea?. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):50-53. doi:10.1513/AnnalsATS.201809-628ED
222. 2023, Global Initiative for Asthma, available from [ginasthma.org](http://ginasthma.org), published in Fontana, WI, USA.
223. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. (2010) 36:48-56. doi: 10.1183/09031936.00154409

224. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):609-616. doi:10.1093/ije/25.3.609
225. Peat JK. Epidemiology and the Changing Prevalence of Asthma. In: Walls RS, Jenkins CR, editors. *Understanding Asthma A Management Companion.* Sydney, NSW: MacLennan and Petty Pty Limited. (2000). p. 11-19
226. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-360. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.037.
227. Belgrave DC, Custovic A, Simpson A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(10):921-936. doi:10.1586/1744666X.2013.836450.
228. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396:1204- 22. Medline:33069326 doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
229. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J.* 2013;42(3):559-563. doi:10.1183/09031936.00105513
230. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey [published correction appears in *BMC Public Health.* 2021 Oct 8;21(1):1809]. *BMC Public Health.* 2012;12:204. Published 2012 Mar 19. doi:10.1186/1471-2458-12-204
231. Kourlaba G, Bakakos P, Loukides S, Vellopoulou K, Solakidi A, Maniadakis N. The self-reported prevalence and disease burden of asthma in Greece. *J Asthma.* 2019;56(5):478-497. doi:10.1080/02770903.2018.1471704
232. Eleftherios Zervas, Stelios Loukides, Konstantinos Kostikas, et al. Asthma and asthma-like symptoms in Greece. The Greece asthma national prevalence survey. *European Respiratory Journal* Sep 2012, 40 (Suppl 56) P3936

233. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001--2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(17):547-552.
234. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J.* 2000;16(3):420-426. doi:10.1183/9031936.00.16337700
235. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. Published 2019 Jun 18. doi:10.3389/fped.2019.00246
236. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [published correction appears in *Lancet.* 2007 Sep 29;370(9593):1128]. *Lancet.* 2006;368(9537):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0
237. Addo-Yobo EO, Woodcock A, Allotey A, Baffoe-Bonnie B, Strachan D, Custovic A. Exercise-induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS Med.* 2007;4(2):e70. doi:10.1371/journal.pmed.0040070
238. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19. doi:10.1007/s11882-017-0686-1
239. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008;372(9643):1107-1119. doi:10.1016/S0140-6736(08)61452-X
240. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):31-50. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x
241. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2226-2235. doi:10.1056/NEJMra054308
242. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783-800. doi:10.1016/S0140-6736(17)33311-1

243. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. Published 2020 Jan 2. doi:10.1183/13993003.00588-2019
244. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):693-704. Published 2012 May 4. doi:10.1038/nm.2755
245. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):381-393. doi:10.1016/j.jaci.2018.01.034
246. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):9-22. doi:10.1038/nri3341
247. Williams TJ, Jose PJ. Role of eotaxin and related CC chemokines in allergy and asthma. *Chem Immunol*. 2000;78:166-177. doi:10.1159/000058825
248. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75-86.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.037
249. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):838-848. doi:10.1038/nri2870
250. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010;376(9743):835-843. doi:10.1016/S0140-6736(10)61226-3
251. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol*. 2012;91(4):557-569. doi:10.1189/jlb.0711357
252. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(6):464-468. doi:10.1007/s11882-007-0071-6
253. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Jun 13;:null]. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-2015. doi:10.1056/NEJMoa1014350

254. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):451-464. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.047
255. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(2):179-185. doi:10.1165/ajrcmb.27.2.4699
256. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018;128(3):997-1009. doi:10.1172/JCI95693
257. Duong HT, Erzurum SC, Asosingh K. Pro-angiogenic hematopoietic progenitor cells and endothelial colony-forming cells in pathological angiogenesis of bronchial and pulmonary circulation. *Angiogenesis*. 2011;14(4):411-422. doi:10.1007/s10456-011-9228-y
258. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59(11):1139-1152. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x
259. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1
260. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1033-1039. doi:10.1016/j.jaci.2004.05.072
261. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):44-50. doi:10.1097/00063198-200401000-00008
262. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-323. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC
263. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. Published 2012 May 4. doi:10.1038/nm.2678

264. Verlato G, Nguyen G, Marchetti P, et al. Smoking and New-Onset Asthma in a Prospective Study on Italian Adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(3):149-157. doi:10.1159/000446509
265. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med*. 2016;21(114):99-108.
266. Guibas GV, Manios Y, Xepapadaki P, et al. The obesity-asthma link in different ages and the role of body mass index in its investigation: findings from the Genesis and Healthy Growth Studies. *Allergy*. 2013;68(10):1298-1305. doi:10.1111/all.12245
267. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy*. 2010;65(8):1021-1030. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02301.x
268. Wong GW, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(2):107-116. doi:10.1002/ppul.20755
269. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1(Suppl 1):S2-S10. doi:10.1136/thorax.55.suppl\_1.s2
270. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1098-1102. doi:10.1093/ije/31.6.1098
271. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011;242(1):10-30. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x
272. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43(9):887-892. Published 2011 Jul 31. doi:10.1038/ng.888
273. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):70-77. doi:10.1097/ACI.0b013e32835ad0d2

274. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med*. 1995;333(14):894-900. doi:10.1056/NEJM199510053331402
275. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018;50(1):42-53. doi:10.1038/s41588-017-0014-7
276. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1505-1512. doi:10.1016/S0140-6736(04)17273-5
277. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):522-543. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.032
278. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest*. 1997;99(5):1130-1137. doi:10.1172/JCI119241
279. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1317-1329. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1082
280. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1026-1035. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.050
281. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-666. doi:10.1164/rccm.200611-1717OC
282. Gao YH, Zhao HS, Zhang FR, et al. The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132424. Published 2015 Jul 21. doi:10.1371/journal.pone.0132424



283. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-744. doi:10.1542/peds.2011-2196
284. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-138. doi:10.1056/NEJM199501193320301
285. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):403-410. doi:10.1164/ajrccm.159.2.9712029
286. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, et al. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1106-1117. doi:10.1093/ije/dyy031.
287. McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma*. 2010;47(4):345-361. doi:10.3109/02770900903556413
288. Freiler JF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Fed Pract*. 2015;32(Suppl 10):19S-23S
289. Lajunen, TK, Jaakkola, JJK, Jaakkola, MS. Different effects of smoking on atopic and non-atopic adult-onset asthma. *Clin Transl Allergy*. 2021;e12072. doi:10.1002/ct2.12072
290. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004;24(5):822-833. doi:10.1183/09031936.04.00039004
291. Westerhof GA, de Groot JC, Amelink M, et al. Predictors of frequent exacerbations in (ex)smoking and never smoking adults with severe asthma. *Respir Med*. 2016;118:122-127. doi:10.1016/j.rmed.2016.08.006
292. Chau-Etchepare F, Hoerger JL, Kuhn BT, et al. Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. *J Investig Med*. 2019; 67(7): 1029- 1041. doi:10.1136/jim-2019-001000
293. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J*. 2021; 57(1):2000528. doi:10.1183/13993003.00528-2020

294. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-1200. doi:10.1056/NEJM199810223391703
295. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783-790. doi:10.1164/rccm.200511-1746OC
296. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1308-1311. doi:10.1164/rccm.200304-503OC
297. Boulet LP, FitzGerald JM, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Influence of current or former smoking on asthma management and control. *Can Respir J*. 2008;15(5):275-279. doi:10.1155/2008/725074
298. Chung KF, Zhang J, Zhong N. Outdoor air pollution and respiratory health in Asia. *Respirology*. 2011;16(7):1023-1026. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02034.x
299. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138146. Published 2015 Sep 18. doi:10.1371/journal.pone.0138146
300. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, et al. Short-term Effect of Fine Particulate Matter on Children's Hospital Admissions and Emergency Department Visits for Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(4):205-219. doi:10.3961/jpmph.16.037
301. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1276]. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1057-1067. doi:10.1056/NEJMoa040610
302. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2348-2358. doi:10.1056/NEJMoa071535

303. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 2):S503-S508. doi:10.1016/s0091-6749(00)90051-4
304. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med.* 1990;323(8):502-507. doi:10.1056/NEJM199008233230802
305. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt 1):763-769. doi:10.1016/s0091-6749(97)80009-7
306. Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. Aspergillus and asthma--any link?. *Med Mycol.* 2005;43 Suppl 1:S197-S202. doi:10.1080/13693780400025211
307. Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):48-54. doi:10.1067/mai.2001.111146
308. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002;288(8):963-972. doi:10.1001/jama.288.8.963
309. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):800-806. doi:10.1067/mai.2003.1334
310. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest.* 2016;150(1):164-179. doi:10.1016/j.chest.2016.03.060
311. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics.* 1997;99(4):639-642.
312. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma?. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1202-1205. doi:10.1016/j.jaci.2010.01.024

313. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-672. doi:10.1164/rccm.200802-309OC
314. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):281-285. doi:10.1164/rccm.201104-0660OC
315. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4978. Published 2010 Oct 4. doi:10.1136/bmj.c4978
316. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):514-523. doi:10.1164/rccm.200603-331OC
317. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950-960. doi:10.1542/peds.2011-2736
318. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385-394. doi:10.1503/cmaj.121189
319. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(5):325-329. doi:10.1097/00130832-200310000-00001
320. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study [published correction appears in *BMJ* 2002 May 11;324(7346):1131]. *BMJ*. 2002;324(7340):763. doi:10.1136/bmj.324.7340.763
321. Poyser MA, Nelson H, Ehrlich RI, et al. Socioeconomic deprivation and asthma prevalence and severity in young adolescents. *Eur Respir J*. 2002;19(5):892-898. doi:10.1183/09031936.02.00238402

322. Aligne CA, Auinger P, Byrd RS, Weitzman M. Risk factors for pediatric asthma. Contributions of poverty, race, and urban residence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):873-877. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9908085
323. Bråbäck L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *Eur Respir J.* 2005;26(6):1064-1068. doi:10.1183/09031936.05.00022105
324. Barreto ML, Cunha SS, Fiaccone R, et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respir Res.* 2010;11(1):167. Published 2010 Dec 1. doi:10.1186/1465-9921-11-167
325. Wade S, Weil C, Holden G, et al. Psychosocial characteristics of inner-city children with asthma: a description of the NCICAS psychosocial protocol. National Cooperative Inner-City Asthma Study. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(4):263-276. doi:10.1002/(sici)1099-0496(199710)24:4<263::aid-ppul5>3.0.co;2-l
326. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics.* 2001;108(4):E69. doi:10.1542/peds.108.4.e69
327. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, Macneil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):142-147. doi:10.1164/rccm.200703-381OC
328. Dreger LC, Kozyrskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):116-122. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.051
329. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma [published correction appears in *Eur Respir J.* 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J.* 2012;39(3):529-545. doi:10.1183/09031936.00096111
330. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):519-530. doi:10.1016/j.jaci.2009.01.061

331. Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI. Occupational asthma. In: Malo JL, Chan-Yeung M, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*, 4th edition. Boca Raton, FL CRC Press; 2013
332. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):388-407. doi:10.1055/s-0035-1550157
333. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. (2011) 184:368-78. doi: 10.1164/rccm.812011ST
334. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):531-544. doi:10.1016/j.jaci.2009.01.057
335. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2309-2318.e4. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.017
336. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1):20-34. doi:10.1016/j.pcrj.2005.10.004
337. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1180-1186. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.040
338. Gershon AS, Guan J, Wang C, Victor JC, To T. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. *PLoS ONE*. (2012) 7:e34967. doi: 10.1371/journal.pone.0034967
339. Bardin PG, Rangaswamy J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S11-S17. doi:10.5694/mja18.00196
340. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, Morales DR. Comorbidities in adults with asthma: population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy*. (2017) 47:1246-52. doi: 10.1111/cea.12971

341. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, Baptist AP, Clark NM. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(5):426-431. doi:10.1513/AnnalsATS.201302-032OC
342. Kauppi P, Linna M, Jantunen J, et al. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent Asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:819194. doi:10.1155/2015/819194
343. He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office; Washington, DC: 2016.
344. Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, et al. Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1584-1592. doi:10.1183/13993003.01141-2016
345. Chanoine S, Sanchez M, Pin I, et al. Multimorbidity medications and poor asthma prognosis. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702114. Published 2018 Apr 12. doi:10.1183/13993003.02114-2017
346. Hakola R, Kauppi P, Leino T, et al. Persistent asthma, comorbid conditions and the risk of work disability: a prospective cohort study. *Allergy*. 2011;66(12):1598-1603. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02729.x
347. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Carlsten C, et al. The impact of comorbidities on productivity loss in asthma patients. *Respir Res*. 2016;17(1):106. Published 2016 Aug 26. doi:10.1186/s12931-016-0421-9
348. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc*. 1994;15(1):21-25. doi:10.2500/108854194778816634
349. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419-425. doi:10.1067/mai.2002.121701
350. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-S334. doi:10.1067/mai.2001.118891

351. Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergic rhinitis. *Lancet*. 2006;368(9537):711-713. doi:10.1016/S0140-6736(06)69263-5
352. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-1057. doi:10.1016/S0140-6736(08)61446-4
353. Kanani AS, Broder I, Greene JM, Tarlo SM. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(3):341-347. doi:10.1016/S1081-1206(10)60985-4
354. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897-906. doi:10.1183/09031936.00121308
355. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology*. 2007;12(2):272-276. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00964.x
356. Egan M, Bunyavanich S. Allergic rhinitis: the "Ghost Diagnosis" in patients with asthma. *Asthma Res Pract*. 2015;1:8. Published 2015 Sep 7. doi:10.1186/s40733-015-0008-0
357. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD003570. doi:10.1002/14651858.CD003570
358. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J*. 2010;36(3):671-678. doi:10.1183/09031936.00185709
359. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):73-80. doi:10.1067/mai.2001.111593
360. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-626. doi:10.1067/mai.2002.122458
361. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2007;86(7):409-411.



362. Rolla G, Guida G, Heffler E, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest*. 2007;131(5):1345-1352. doi:10.1378/chest.06-2618
363. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(3):169-174.
364. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
365. Guida G, Rolla G, Badiu I, et al. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest*. 2010;137(3):658-664. doi:10.1378/chest.09-0667
366. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest*. 1996;75(5):735-744.
367. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(5):579-587. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01652.x
368. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol* 1997 Nov;100(5):720]. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):58-64. doi:10.1016/s0091-6749(97)70195-7
369. Rowe-Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma--is it the same disease?. *Allergy*. 1997;52(36 Suppl):20-28. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb04818.x
370. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):469-476. doi:10.1067/mai.2001.113046

371. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2051-2057. doi:10.1164/ajrccm.161.6.9906121
372. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57:94-105. doi:10.1111/j.1398-9995.1999.tb04410.x
373. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987-999. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07503.x
374. Tsai MC, Lin HL, Lin CC, et al. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1169-1173. doi:10.1097/MEG.0b013e32833fb68c
375. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-1664. doi:10.1136/gut.2007.122465
376. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-e930. doi:10.1542/peds.2009-2382
377. Jiang SP, Huang LW. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005;9(3):151-160.
378. Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R, Nostrant TT. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(4):483-488.
379. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):24-29. doi:10.1097/MCP.0b013e32835b582b
380. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(2):143-150. doi:10.1177/1753465810384606
381. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(3):377-393. doi:10.1586/ers.11.34

382. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001496. doi:10.1002/14651858.CD001496
383. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(2):123-133. doi:10.1016/j.genhosppsych.2006.12.006
384. Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):408-414. doi:10.1016/j.anai.2015.08.007
385. Jacob L, Keil T, Kostev K. Comorbid disorders associated with asthma in children in Germany - National analysis of pediatric primary care data. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(8):861-866. doi:10.1111/pai.12656
386. Han YY, Forno E, Marsland AL, Miller GE, Celedón JC. Depression, Asthma, and Bronchodilator Response in a Nationwide Study of US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):68-73.e1. doi:10.1016/j.jaip.2015.10.004
387. Thew GR, MacCallam J, Salkovskis PM, Suntharalingam J. Anxiety and depression on an acute respiratory ward. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116659604. Published 2016 Jul 26. doi:10.1177/2050312116659604
388. Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):953-957. doi:10.1164/rccm.200511-1706PP
389. Surís JC, Michaud PA, Akre C, Sawyer SM. Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1113-e1118. doi:10.1542/peds.2008-1479
390. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook, Version 2.0. <http://www.asthmahandbook.org.au>
391. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest.* 2013;143(2):406-414. doi:10.1378/chest.12-0872

392. Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity update 2017. <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>
393. Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(1):56-62. doi:10.1097/MCP.0b013e3280110196
394. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest.* 2004;125(6):2046-2052. doi:10.1378/chest.125.6.2046
395. Scott S, Currie J, Albert P, Calverley P, Wilding JPH. Risk of misdiagnosis, health-related quality of life, and BMI in patients who are overweight with doctor-diagnosed asthma. *Chest.* 2012;141(3):616-624. doi:10.1378/chest.11-0948
396. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3690628. doi:10.1155/2016/3690628
397. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1486-93.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.036
398. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(5):613-625. doi:10.1513/AnnalsATS.201810-651SR
399. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype?. *Chest.* 2008;134(2):317-323. doi:10.1378/chest.07-2959
400. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control?. *Allergy.* 2006;61(1):79-84. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x
401. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med.* 2007;101(11):2240-2247. doi:10.1016/j.rmed.2007.06.031
402. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1087-1095. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.004

403. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003;40(8):865-871. doi:10.1081/jas-120023577
404. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
405. Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):371-376. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.016
406. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
407. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651-661. doi:10.1111/resp.13026
408. Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, et al. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;38(1):89-97. doi:10.1183/09031936.00048610
409. Boulet LP, Hamid Q, Bacon SL, et al. Symposium on obesity and asthma - November 2, 2006. *Can Respir J*. 2007;14(4):201-208. doi:10.1155/2007/342618
410. Devouassoux G, Lévy P, Rossini E, et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):597-603. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.638
411. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1096-1102. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.002
412. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1725-1731. doi:10.1001/archinte.166.16.1725
413. Ciftci TU, Kocurk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91. doi:10.1016/j.cyto.2004.07.003

414. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4088. Published 2017 Jun 22. doi:10.1038/s41598-017-04446-6
415. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1217-1224. doi:10.1007/s11325-016-1340-1
416. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology.* (2019) 24:423-30. doi: 10.1111/resp.13528
417. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease?. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):247-259. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.024
418. Touloumi G, Karakatsani A, Karakosta A, et al. National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO): Protocol for a Health Examination Survey Representative of the Adult Greek Population. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(2):e10997. Published 2019 Feb 4. doi:10.2196/10997
419. Cornoni-Huntley J, Barbano HE, Brody JA, et al. National health and nutrition examination I--epidemiologic follow-up survey. *Public Health Rep.* 1983;98(3):245-251
420. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1994;7(5):954-960. doi:10.1183/09031936.94.07050954
421. Stergiou GS, Giovas PP, Neofytou MS, et al. Validation of the microlife BPA100 plus device for self-home blood pressure measurement according to the international protocol. *Blood Press Monit.* 2006;11:157 -60
422. [www.lungfunction.org/publishedreferencevalues.html](http://www.lungfunction.org/publishedreferencevalues.html)

423. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not-od-01-053.html>
424. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-1343
425. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>
426. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(4):283-294. Accessed March 20, 2021
427. Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax.* 1996;51(2):164-168. doi:10.1136/thx.51.2.164
428. Dickinson JA, Meaker M, Searle M, Ratcliffe G. Screening older patients for obstructive airways disease in a semi-rural practice. *Thorax.* 1999;54(6):501-505. doi:10.1136/thx.54.6.501
429. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest.* 2013;143(5):1395-1406. doi:10.1378/chest.12-1135
430. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(5):443-453. doi:10.1007/s10654-005-1248-8

431. Catalin RE, Martin-Lujan F, Salamanca-Gonzalez P, et al. Mediterranean Diet and Lung Function in Adults Current Smokers: A Cross-Sectional Analysis in the MEDISTAR Project. *Nutrients*. 2023;15(5):1272. Published 2023 Mar 3. doi:10.3390/nu15051272
432. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718. doi:10.1164/rccm.200811-1757ST
433. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med*. 2011;11:36
434. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. 2018. <http://www.who.int/respiratory/en/>. Accessed 8 Oct 2019.
435. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, et al. Under and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe* 2019; 15: 24-35.
436. World Health Organization. Global Surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. 2007. <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>. Accessed 7 Oct 2019.
437. Pleasants RA, Riley IL, Mannino DM. Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2475-96.
438. Luzak A, Karrasch S, Thorand B, et al. Association of physical activity with lung function in lung-healthy German adults: results from the KORA FF4 study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):215. Published 2017 Dec 28. doi:10.1186/s12890-017-0562-8
439. Spyrtos D, Chloros D, Michalopoulou D, Tsiouprou I, Christoglou K, Sichletidis L. Underdiagnosis, false diagnosis and treatment of



COPD in a selected population in Northern Greece. *Eur J Gen Pract.* 2021;27(1):97-102. doi:10.1080/13814788.2021.1912729

440. Lisspers K, Larsson K, Janson C, et al. Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29(1):45. Published 2019 Dec 10. doi:10.1038/s41533-019-0157-3
441. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure--COPD or congestion?. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1910-1916. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.083
442. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-32
443. Ko FWS, Woo J, Tam W, et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. *European Respiratory Journal.* 2008;32(6):1472-1478, 22
444. Lamprecht B, Schirnhöfer L, Kaiser B, Buist SA, Mannino DM, Studnicka M. Subjects with Ασύμφωνα Airways Obstruction: Lost between Spirometric Definitions of COPD. *Pulm Med.* 2011;2011:780215. doi:10.1155/2011/780215
445. Medbo A, Melbye H. Lung function testing in the elderly--can we still use FEV/FVC < 70% as a criterion of COPD? *Respiratory Medicine.* 2007;101(6):1097-1105
446. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *European Respiratory Journal.* 2008;31(3):681-682
447. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV FVC < 70% as a fixed

cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008;63(12):1040-1045.

448. Lau ACW, Ip MSM, Lai CKW, et al. Variability of the prevalence of undiagnosed airflow obstruction in smokers using different diagnostic criteria. *Chest*. 2008;133(1):42-48.
449. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006;130(1):200-206.
450. Schermer TRJ, Quanjer PH. COPD screening in primary care: who is sick? *Primary Care Respiratory Journal*. 2007;16(1):49-53
451. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702681. Published 2018 Mar 29. doi:10.1183/13993003.02681-2017
452. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-746
453. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax*. 2014;69(5):409-414. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202810
454. Miravittles M, Menezes A, López Varela MV, et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: The LASSYC observational study. *Respir Med*. 2018;134:62-69. doi:10.1016/j.rmed.2017.11.018

455. Pleasants RA, Heidari K, Wheaton AG, et al. Targeting Persons With or At High Risk for Chronic Obstructive Pulmonary Disease by State-based Surveillance. *COPD*. 2015;12(6):680-689. doi:10.3109/15412555.2015.1043424
456. Xiong H, Huang Q, Shuai T, et al. Assessment of comorbidities and prognosis in patients with COPD diagnosed with the fixed ratio and the lower limit of normal: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):189. Published 2020 Jul 16. doi:10.1186/s12931-020-01450-9
457. BICKERMAN HA. Senile emphysema. *J Am Geriatr Soc*. 1956;4(6):526-534. doi:10.1111/j.1532-5415.1956.tb00556.x
458. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72(2):142-149. doi:10.1159/000084044
459. Fleetham JA. Is chronic obstructive pulmonary disease related to sleep apnea-hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:3-4)
460. McNicholas WT. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4253-S4261. doi:10.21037/jtd.2018.10.117
461. Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India*. 2016;33(2):148-153. doi:10.4103/0970-2113.177438
462. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8. 10.1136/bmj.1.6077.1645

463. Kim SJ, Lee J, Park YS, et al. Age-related annual decline of lung function in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;11:51-60. 10.2147/COPD.S95028
464. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70:482-9. 10.1136/thoraxjnl-2014-206084
465. Wise RA, Kanner RE, Lindgren P, et al. Lung Health Study Research Group. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study. *Chest*. 2003;124(2):449-458
466. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J*. 2009;34(3):634-640
467. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-977
468. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601880. Published 2017 Jun 1. doi:10.1183/13993003.01880-2016
469. Johannessen A, Eagan TM, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Socioeconomic risk factors for lung function decline in a general population. *Eur Respir J*. 2010;36(3):480-487. doi:10.1183/09031936.00186509
470. Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest* 2007; 132: 1608-1614
471. Llordés M, Jaen A, Zurdo E, et al. Fixed Ratio versus Lower Limit of Normality for Diagnosing COPD in Primary Care: Long-Term Follow-Up of EGARPOC Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.

2020;15:1403-1413. Published 2020 Jun 18.

doi:10.2147/COPD.S250720

472. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-241
473. Wannamethee SG, Shaper AG, Papacosta O, *et al*/ Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men-the British Regional Heart Study. *Thorax* 2016;71:526-34
474. Engström G. The restrictive-obstructive continuum and the failing heart. *Thorax* 2016;71:487-488
475. Dalsgaard M, Plesner LL, Schou M, Kjølner E, Vestbo J, Iversen K. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):6. Published 2017 Jan 6. doi:10.1186/s12890-016-0351-9
476. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, *et al*. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 302-313
477. Cosío BG, Casanova C, Soler-Cataluña JJ, *et al*. Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Res*. 2023;9(1):00334-2022. Published 2023 Feb 20. doi:10.1183/23120541.00334-2022
478. Martinez CH, Raparla S, Plauschinat CA, Giardino ND, Rogers B, Beresford J, *et al*. Gender differences in symptoms and care delivery for COPD. *J Womens Health*. (2012) 21:1267-74. doi: 10.1089/jwh.2012.3650
479. Choi JY, Rhee CK. Diagnosis and Treatment of Early Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). *J Clin Med*. 2020;9(11):3426. Published 2020 Oct 26. doi:10.3390/jcm9113426

480. D. M. Mannino. Defining chronic obstructive pulmonary disease... and the elephant in the room. *European Respiratory Journal* Aug 2007, 30 (2) 189-190; doi: 10.1183/09031936.00058707
481. Chang JT, Meza R, Levy DT, Arenberg D, Jeon J. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248535. Published 2021 Mar 10. doi:10.1371/journal.pone.02485350
482. Terzikhan N, Verhamme KM, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(8):785-792. doi:10.1007/s10654-016-0132-z
483. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70(9):822-829. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206938
484. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, et al. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7. doi:10.1136/thx.2006.064410
485. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:115-22. doi:10.1053/rmed.2003.1446
486. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female smokers are at greater risk of airflow obstruction than male smokers. *UK Biobank Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195:1226-35. doi: 10.1164/rccm.201608-1545OC
487. Jordan RE, Miller MR, Lam KB, Cheng KK, Marsh J, Adab P. Sex, susceptibility to smoking and chronic obstructive pulmonary disease: the effect of different diagnostic criteria. *Anal Health Surv Engl Thorax*. (2012) 67:600-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201384

488. Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, et al. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*. 2014;145(6):1298-1304. doi:10.1378/chest.13-1349
489. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):543-550. doi:10.1016/S2213-2600(13)70137-1
490. Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W, De Meersman RE. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest*. 2000;118(3):691-696. doi:10.1378/chest.118.3.691
491. Barr RG, Celli BR, Martinez FJ, et al. Physician and patient perceptions in COPD: the COPD Resource Network Needs Assessment Survey. *Am J Med*. 2005;118(12):1415. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.059
492. Baiz N and Annesi-Maesano I. Is the asthma epidemic still ascending? *Clin Chest Med*. 2012; 33(3): 419-429. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.06.001
493. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the united states, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012; 94: 1-8
494. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? [published correction appears in *Eur Respir Rev*. 2013 Jun 1;22(128):193]. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):44-52. doi:10.1183/09059180.00007112
495. de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 228-235

496. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1411. Published 2008 Sep 23. doi:10.1136/bmj.a1411
497. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226-1233
498. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 167-172
499. Janson C, Gislason T, Boman G, Hetta J, Roos BE. Sleep disturbances in patients with asthma. *Respir Med*. 1990;84(1):37-42. doi:10.1016/s0954-6111(08)80092-3
500. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A framework for addressing multimorbidity in clinical practice guidelines for pulmonary disease, critical illness, and sleep disorders. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: S12-21
501. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997;111(2 Suppl):11S-16S. doi:10.1378/chest.111.2\_supplement.11s
502. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1520-1525. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305452
503. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Freeman A, Showell HJ. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:443-449
504. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:1238-1243



505. Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Asthma: Pathomechanisms of Their Association and Clinical Implications. *Cureus*. 2023;15(3):e36047. Published 2023 Mar 12. doi:10.7759/cureus.36047
506. Rate and risk predictors for development of self-reported type-2 diabetes mellitus over a 5-year period: the SHIELD study. Rodbard HW, Bays HE, Gavin JR III, et al. *Int J Clin Pract*. 2012;66:684-691
507. Burden of comorbidity in individuals with asthma. Gershon AS, Wang C, Guan J, To T. *Thorax*. 2010;65:612-618
508. Haynes JM, Kaminsky DA, Stanojevic S, Ruppel GL. Pulmonary Function Reference Equations: A Brief History to Explain All the Confusion. *Respir Care*. 2020;65(7):1030-1038. doi:10.4187/respcare.07188
509. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005; 25: 618-625.
510. Purdue MP, Gold L, Jarvholm B, Alavanja MC, Ward MH, Vermeulen R. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007; 62: 51-56
511. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;152(5):S77-S120
512. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60: 842-847.
513. Kim SJ, Suk MH, Choi HM, et al. The local prevalence of COPD by post-bronchodilator GOLD criteria in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1393-1398

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄**

**ΓΕΝΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ**



**Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και  
Παραγόντων Κινδύνου,  
EMENO**

---

Κωδικός Συμμετέχοντος

Ετικέτα με barcode

(Συμπληρώνεται για άτομα 18 ετών και πάνω)

Χώρος συνέντευξης	
Κατοικία	_
Νοσοκομείο	_
Άλλη υγειονομική μονάδα (π.χ. Κέντρο Υγείας, Αγροτικό Ιατρείο)	_
Κινητή Μονάδα	_
Εργασία	_
Άλλο	_  .....

Ώρα έναρξης συνέντευξης (Παρακαλώ σημειώστε την ακριβή ώρα έναρξης της συνέντευξης π.χ. 10:55)    |\_||\_|. |\_||\_ |

#### ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ

Οδός .....

αριθμός..... Όροφος.....

(εάν ημιώροφος γράφουμε ημιώροφος και το πάτωμα πάνω στο οποίο βρίσκεται

π.χ. ημιώροφος πάνω από ισόγειο, ή ημιώροφος πάνω από τον 3<sup>ο</sup> όροφο)

Δήμος/Κοινότητα.....

Νομός.....

Ταχυδρομικός κώδικας.....

Ταχυδρομική Θυρίδα.....

#### ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ίδια με τη Διεύθυνση Κατοικίας:

Ναι    |\_ |

Όχι    |\_ |

Οδός .....

αριθμός..... Όροφος.....

(εάν ημιώροφος γράφουμε ημιώροφος και το πάτωμα πάνω στο οποίο βρίσκεται

π.χ. ημιώροφος πάνω από ισόγειο, ή ημιώροφος πάνω από τον 3<sup>ο</sup> όροφο)

Δήμος/Κοινότητα.....

Νομός.....

Ταχυδρομικός κώδικας.....

Ταχυδρομική Θυρίδα.....

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟΥ

.....

ΤΗΛΕΦΩΝΟ

Σταθερό.....

Κινητό.....

# **Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου**

## **E.ME.NO.**

<b>Βασικά στοιχεία ατόμου .....</b>	<b>308</b>
Τομέας Δραστηριοποίησης.....	8
Ασφάλιση.....	312
<b>Κατάσταση υγείας.....</b>	<b>314</b>
<b>Γενική Υγεία .....</b>	<b>314</b>
Γενική διάθεση .....	315
<b>Παθήσεις και χρόνια νοσήματα.....</b>	<b>316</b>
Καρδιαγγειακά.....	317
Αναπνευστικά .....	18
Ύπνος .....	19
Έμμηνος Ρύση.....	20
<b>Κλίμακα προσωπικής ευεξίας.....</b>	<b>323</b>
<b>Σύστημα Υγείας .....</b>	<b>326</b>
<b>Χρήση Υπηρεσιών Υγείας.....</b>	<b>326</b>
Ικανοποίηση από Υπηρεσίες Υγείας .....	28
Πραγματοποιηθείσες δαπάνες υγείας.....	29
<b>Χρήση φαρμάκων – Συμπληρωμάτων Διατροφής .....</b>	<b>29</b>
<b>Μέτρα Πρόληψης .....</b>	<b>332</b>
Αρτηριακή Πίεση .....	332
Μέτρηση Χοληστερόλης (χοληστερίνη).....	332
Μέτρηση Γλυκόζης Αίματος (σάκχαρο στο αίμα) .....	332
Screening για Ca τραχήλου μήτρας: Δοκιμασία κατά Παπανικολάου (Pap Test).....	333
Screening για Ca μαστού: Μαστογραφία (αναλογική ή ψηφιακή) – MRI μαστών .....	334
Screening για Ca μαστού: Κλινική Εξέταση Μαστών.....	335
Screening για Ca παχέος εντέρου: Κολonosκόπηση – Σιγμοειδοσκόπηση .....	336
Screening για Ca παχέος εντέρου: Δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα .....	337
Screening για Ca προστάτη: Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA).....	338
<b>Εμβολιασμοί .....</b>	<b>37</b>
Εμβολιασμοί ενηλίκων για HPV.....	37

Εμβολιασμοί ενηλίκων για Γρίπη .....	37
<b>Παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία .....</b>	<b>39</b>
Ύψος & Βάρος .....	39
Σωματική Δραστηριότητα .....	40
Προσέλωση στη Μεσογειακή διατροφή .....	43
Κατανάλωση Αλκοόλ.....	45
Διατροφική Ανασφάλεια .....	46
Κάπνισμα .....	46
Παθητικό κάπνισμα .....	47
Περιβάλλον .....	49
Χαρακτηριστικά Νοικοκυριού.....	50
Εισόδημα Νοικοκυριού.....	50
<b>Μεταδιδόμενα νοσήματα.....</b>	<b>53</b>
Γνώση για Ηπατίτιδες Β, C και HIV .....	53
Ηπατίτιδα Β.....	56
Ηπατίτιδα C.....	57
Γνώση για HIV/AIDS.....	57
Πληροφορίες αξιολόγησης κινδύνου .....	59
Εργασία.....	59
Ιατρικό ιστορικό.....	59
Τρόπος ζωής - Συνήθειες .....	59
Σεξουαλική συμπεριφορά (18-69 ετών).....	60





**A. Πόσοι άνθρωποι μένουν σε αυτό το νοικοκυριό (συμπεριλαμβανομένου του εαυτού σας);**

|\_|\_| άτομα

**B. Πόσοι είναι ενήλικες άντρες και πόσες γυναίκες και πόσα παιδιά;**

	<b>ΑΝΤΡΕΣ</b>	<b>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</b>
<b>ΕΝΗΛΙΚΕΣ</b>		
<b>ΠΑΙΔΙΑ</b>		

## **Βασικά στοιχεία ατόμου**

«Τώρα θα ήθελα να σας ρωτήσω για κάποια βασικά ατομικά στοιχεία σας»

1. **Φύλο ...**

Γυναίκα

Άνδρας

2. **Ποια είναι η ημερομηνία γεννήσεως σας;**

|\_|\_| |\_|\_| |1|9||\_|\_| ΗΗ ΜΜ ΧΧ

(Εάν δεν απαντάται η παραπάνω ερώτηση τότε:)

Ηλικία |\_|\_|\_|

Δεν απαντώ

3. **Είστε ...**(νομική κατάσταση, π.χ. εάν δυο παντρεμένοι ζουν χωριστά αλλά δεν έχουν πάρει διαζύγιο, τότε είναι έγγαμοι);

Άγαμος/η

Έγγαμος/η (συμπεριλαμβανομένου Συμφώνου Συμβίωσης με συμβολαιογραφικό έγγραφο)

→ 5

Χήρος/α

Διαζευγμένος/η και όχι ξαναπαντρεμένος (διαζευγμένος με νομικές διαδικασίες)

Δεν απαντώ

4. **Συζείτε με κάποιον ως ζευγάρι;**

Ναι

Όχι

Δεν απαντώ

5. Έχετε παιδιά;

- Ναι  
 Όχι → 7  
 Δεν απαντώ → 7

6. Πόσα παιδιά έχετε;

- Αριθμός παιδιών  
 Δεν απαντώ

7. Σε ποιο κράτος γεννηθήκατε; (Λίστα με όλες τις χώρες διαθέσιμη για να διαλέγουν οι συνεντευκτές)

- Ελλάδα  
 .....  
 Δεν απαντώ

8. Ποια ή ποιες είναι η υπηκοότητα/τες σας;

- Ελληνική  
 .....  
 Δεν απαντώ

9. Ποια είναι η εθνικότητά σας;

- Ελληνική  
 .....  
 Δεν απαντώ

10. Ποιο είναι το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης που έχετε ολοκληρώσει;

- Δεν έχω ολοκληρώσει το δημοτικό  
 Δημοτικό  
 Γυμνάσιο και Κατώτερες Τεχνικές Σχολές  
 Λύκειο ή Τεχνικό Επαγγελματικό Εκπαιδευτήριο (ΤΕΕ) (όλα τα είδη Λυκείου)  
 ΙΕΚ, ΚΕΚ, κολέγια, ανώτερες επαγγελματικές σχολές, (π.χ. Ανώτερες Εκκλησιαστικές Σχολές, Ακαδημίες Εμπορικού Ναυτικού, Ανώτερες Σχολές Χορού και Δραματικής Τέχνης)  
 ΤΕΙ  
 Ανώτατη Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση (Πανεπιστήμια, Πολυτεχνεία, Ανώτατη Σχολή Καλών Τεχνών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Ανώτατες Στρατιωτικές Σχολές)  
 Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών  
 Διδακτορικό Δίπλωμα

11. Πόσα χρόνια έχετε παρακολουθήσει σχολείο ή εκπαίδευση (υπολογίζουμε χρόνια πλήρους φοίτησης π.χ. διδακτορικό 3 χρόνια, ανοικτό πανεπιστήμιο 4 χρόνια, μεταπτυχιακό 1 χρόνο);

- χρόνια

12. Πως θα περιγράφατε την τωρινή σας εργασιακή απασχόληση;

- Απασχολούμενος/η (περιλαμβάνονται εργαζόμενοι με αμοιβή, απασχολούμενοι χωρίς αμοιβή σε οικογενειακή επιχείρηση, αμειβομένη επαγγελματική εξάσκηση καθώς και όσοι προσωρινά απουσιάζουν από την εργασία τους λόγω άδειας μητρότητας, γονικής άδειας, ασθένειας ή είναι σε διακοπές ή η επιχείρηση τους δεν λειτουργεί προσωρινά λόγω καιρικών συνθηκών, απογραφής, επισκευής μηχανημάτων κ.λπ.) → 15
- Άνεργος/η
- Μαθητής, σπουδαστής, φοιτητής, εκπαιδευόμενος/μαθητευόμενος χωρίς αμοιβή → 14
- Ασχολούμενος/η με τα Οικιακά → 14
- Συνταξιούχος (Δεν περιλαμβάνονται συνταξιούχοι λόγω αναπηρίας) → 15
- Συνταξιούχος λόγω αναπηρίας → 14
- Βρίσκομαι σε στρατιωτική θητεία → 14
- Άλλη περίπτωση (π.χ. εισοδηματίας)..... → 14

13. Πόσους μήνες είστε άνεργος;

- Μήνες
- Δεν απαντώ

(Εάν έχει απαντήσει «Απασχολούμενος/η» ή «Συνταξιούχος» δεν ρωτάμε την επόμενη ερώτηση)

14. Έχετε ποτέ εργασθεί με αμοιβή (χρηματική ή αγαθών ή υπηρεσιών);

- Ναι
- Όχι → 19
- Δεν απαντώ → 19

### Τομέας Δραστηριοποίησης

15. Τι επάγγελμα κάνετε;

Τι επάγγελμα κάνετε; (Για συνταξιούχους ή άνεργους ή ασχολούμενους με οικιακά ή ανάπηρους ή εθελοντές που εργάζονταν προηγουμένως)

Αυτές είναι οι βασικές 10 κατηγορίες ISCO-88 και STEP- 92. Παρακαλώ συμβουλευτείτε την αναλυτική λίστα που θα έχετε μαζί σας.

- 1 Μέλη των βουλευόμενων σωμάτων, ανώτερα διοικητικά και διευθυντικά στελέχη του δημόσιου και ιδιωτικού τομέα
- 2 Πρόσωπα που ασκούν επιστημονικά, καλλιτεχνικά και συναφή επαγγέλματα
- 3 Τεχνολόγοι, τεχνικοί βοηθοί και ασκούντες συναφή επαγγέλματα
- 4 Υπάλληλοι γραφείου και ασκούντες συναφή επαγγέλματα
- 5 Απασχολούμενοι στην παροχή υπηρεσιών και πωλητές σε καταστήματα και υπαίθριες αγορές
- 6 Ειδικευμένοι γεωργοί, κτηνοτρόφοι, δασοκόμοι και αλιείς
- 7 Ειδικευμένοι τεχνίτες και ασκούντες συναφή τεχνικά επαγγέλματα
- 8 Χειριστές σταθερών βιομηχανικών εγκαταστάσεων, μηχανημάτων και εξοπλισμού και συναρμολογητές

- 9 Ανειδίκευτοι εργάτες, χειρώνακτες και μικροεπαγγελματίες
- 10 Ένοπλες δυνάμεις

Οι ερευνητές πεδίου θα χρησιμοποιούν 3-ψήφιο επίπεδο ISCO-88 (COM) και εάν μπορούν το τέταρτο. Σε περιπτώσεις που υπάρχει «X» στο τέλος του ISCO δε χρειάζεται να καταγράφεται.

|\_|\_|·|\_|\_| Κωδικός ISCO-88

δεξιά στήλη στον Πίνακα Αντιστοιχίας STEP-92 - ISCO-88 (COM) (σελ.6 – αρχείο επαγγελματών)

*Σε περίπτωση που δεν είναι εύκολο να συμπληρώσετε τον κωδικό επαγγέλματος STEP 92, σημειώστε παρακάτω όσες πιο πολλές πληροφορίες μπορείτε προκειμένου αργότερα να σημειώσετε τον αντίστοιχο κωδικό.*

Περιγραφή επαγγέλματος

.....

.....

.....

|\_| Δε δήλωσαν επάγγελμα

**16. Στην τελευταία εργασία σας είστε/ήσασταν μισθωτός, αυτοαπασχολούμενος ή βοηθός σε οικογενειακή επιχείρηση;** (Αν κάποιος δηλώσει περισσότερα από ένα , π.χ. μισθωτός και αυτοαπασχολούμενος,, επιλέγουμε την κύρια πηγή εισοδήματος)

- Μισθωτός /ή (περιλαμβάνει αυτοαπασχολούμενος /η σε ένα μόνο εργοδότη, βοηθό σε οικογενειακή επιχείρηση / αγροτική δραστηριότητα με αμοιβή χρηματική ή αγαθών ή υπηρεσιών)
- Αυτοαπασχολούμενος / η ➔ 18
- Βοηθός σε οικογενειακή επιχείρηση / αγροτική δραστηριότητα (χωρίς αμοιβή χρηματική ή αγαθών ή υπηρεσιών) ➔ 18
- Δεν απαντώ ➔ 19

**17. Τι είδους εργασιακή σχέση έχετε/είχατε στην τελευταία εργασία σας (μόνο για εργαζόμενους με εξαρτημένη σχέση εργασίας (ένας μόνο εργοδότης)- μισθωτοί, μπλοκάκια, φασόν);**

- Προσωρινή σύμβαση εργασίας
- Προσωρινή σύμβαση έργου
- Μόνιμη σύμβαση εργασίας αορίστου χρόνου

- Μόνιμη σχέση εργασίας δημοσίου δικαίου (Δημόσιος υπάλληλος)
- Σε διαθεσιμότητα
- Δεν απαντώ

(Ρωτάμε την παρακάτω ερώτηση μόνο σε όσους εργάζονται)

18. Η τελευταία εργασία σας είναι/ήταν

- Πλήρους απασχόλησης (>7 ώρες ημερησίως)
- Μερικής απασχόλησης
- Δεν απαντώ

#### Ασφάλιση

19. Είστε ασφαλισμένος/η σε δημόσιο φορέα;

- Άμεσα (μέσω της εργασίας σας)
- Έμμεσα (π.χ. ασφάλεια μέσω συζύγου ή γονιού)
- Όχι → Τέλος ερωτήσεων ασφάλισης
- Δεν ξέρω → Τέλος ερωτήσεων ασφάλισης
- Δεν απαντώ → Τέλος ερωτήσεων ασφάλισης

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις, εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι «άμεσα» ή «έμμεσα»)

20. Α. Σε ποιον οργανισμό είστε ασφαλισμένος/η;

- ΕΟΠΥΥ (π.χ. ΙΚΑ, ΟΓΑ, ΟΑΕΕ)
- Λοιπά ταμεία
- Πρόνοια →21
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

20B. Έχετε βιβλιάριο υγείας σε ισχύ;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

20Γ. Έχετε ιδιωτική ασφάλεια;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

## Κατάσταση Υγείας

---

## Κατάσταση υγείας

### Γενική Υγεία

«Θα ήθελα να σας ρωτήσω για την υγεία σας γενικά. Η επόμενη ερώτηση έχει ως στόχο να περιλάβει τις διαφορετικές διαστάσεις της υγείας, όπως φυσική, κοινωνική και συναισθηματική και όχι να καταγράψει προσωρινά προβλήματα υγείας. Επίσης, η ερώτηση δε γίνεται αναφορικά με την ηλικία, για αυτό δε σας ζητάμε να συγκρίνετε την υγεία σας με συνομηλίκους σας ή με τη μελλοντική κατάσταση υγείας σας».

#### 21. Πως θα χαρακτηρίζατε την υγεία σας;

- Πολύ καλή
- Καλή
- Μέτρια
- Κακή
- Πολύ κακή
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

«Θα ήθελα να σας ρωτήσω για χρόνια προβλήματα υγείας, τα οποία είναι προβλήματα ή παθήσεις που διαρκούν περισσότερους από 6 μήνες, όπως χοληστερίνη, σάκχαρο, υπέρταση, αλλεργία, πόνο, στεφανιαία νόσο, άσθμα, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ);»

#### 22. Έχετε κάποιο χρόνια πρόβλημα υγείας ή χρόνια πάθηση;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

«Τώρα θα ήθελα να αναφερθώ σε περιορισμό συνήθων δραστηριοτήτων, ο οποίος έχει διαρκέσει περισσότερο από τους τελευταίους 6 μήνες. Συνήθεις δραστηριότητες μπορεί να είναι για παράδειγμα δουλειά, μελέτη, νοικοκυριό, οικογενειακές δραστηριότητες ή δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου».

#### 23. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών ή και περισσότερο, σε ποιο βαθμό έχετε περιορίσει τις δραστηριότητες που οι άνθρωποι κάνουν συνήθως, λόγω κάποιου προβλήματος υγείας;

- Πάρα πολύ
- Πολύ
- Μέτρια
- Λίγο
- Καθόλου
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

## Γενική διάθεση

### 24. Γενική Διάθεση

Τις τελευταίες <b>2 εβδομάδες</b> πόσο συχνά σας ενόχλησαν τα παρακάτω προβλήματα; (Υποδείξτε την απάντησή σας με ένα "✓")	Καμία ημέρα	Μερικές μέρες	Περισσότερες από τις μισές μέρες	Σχεδόν κάθε μέρα
25α. Νιώσατε νευρικός (ή), αγχωμένος (η) ή ευερέθιστος (η)	0	1	2	3
25β. Δεν μπορούσατε να σταματήσετε ή να ελέγξετε το άγχος σας	0	1	2	3
25γ. Είχατε μειωμένο ενδιαφέρον ή μειωμένη ευχαρίστηση από δραστηριότητες επαγγελματικές ή μη	0	1	2	3
25δ. Νιώσατε πεσμένος(η), καταθλιμμένος(η) ή απελπισμένος(η)	0	1	2	3

**Ουδός Άγχους:** Άθροισμα των ερωτήσεων 1 & 2  $\geq 3$  (25α & 25β  $\geq 3$ )

**Ουδός Κατάθλιψης:** Άθροισμα των ερωτήσεων 3 & 4  $\geq 3$  (25γ & 25δ  $\geq 3$ )



## Παθήσεις και χρόνια νοσήματα

### ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΤΑΣ

25. Έχετε διαγνωσθεί ποτέ στο παρελθόν από γιατρό με κάποια από τις ακόλουθες παθήσεις;

Εάν ΝΑΙ – Η διάγνωση αυτή έγινε τους τελευταίους 12 μήνες;

	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ	12 μήνες	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ
Αυξημένη χοληστερίνη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Διαβήτης (ζάχαρο)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Υπέρταση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Έμφραγμα μυοκαρδίου	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Στεφανιαία νόσο ή και στηθάγχη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (By-pass)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Εγκεφαλικό επεισόδιο (αιμορραγία ή θρόμβωση)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Κολπική Μαρμαρυγή (αρρυθμία καρδίας)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Οστεοπόρωση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Άσθμα (Βρογχικό Άσθμα)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Χρόνια Βρογχίτιδα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αλλεργική Ρινίτιδα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Φυματίωση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο, Διαταραχή στον ύπνο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καρκίνο (κακοήθης όγκος, λευχαιμία)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Λέμφωμα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Χρόνια κατάθλιψη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Θυροειδοπάθεια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Άλλη πάθηση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Καρδιαγγειακά

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

26. Έχετε αισθανθεί ποτέ πόνο στο στήθος;

- Ναι  
 Όχι → 35 τέλος ερωτήσεων για στεφανιαία νόσο  
 Δεν ξέρω 35 τέλος ερωτήσεων για στεφανιαία νόσο  
 Δεν απαντώ 35 τέλος ερωτήσεων για στεφανιαία νόσο

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις, εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

27. Έχετε νιώσει ποτέ έντονο πόνο μπροστά στο στήθος που να διήρκεσε μισή ώρα ή και περισσότερο;

- Ναι  
 Όχι → 29  
 Δεν απαντώ → 29

28. Πόσο γρήγορα βελτιώθηκε ο πόνος;

- 10 λεπτά ή λιγότερο  
 10 λεπτά ή περισσότερο  
 Δεν ξέρω  
 Δεν απαντώ

29. Σημειώστε σε ποιο σημείο του θώρακα αισθανθήκατε τον πόνο καθώς και πιθανά σημεία που αισθανθήκατε να επεκτείνεται ο πόνος. (Ε: ΕΜΠΡΟΣ, Π: ΠΙΣΩ) **ΚΑΡΤΑ**

*Ο ερευνώμενος/η θα αποφασίσει μόνος/η, εάν θα περιγράψει τον επεισόδιο με τον εντονότερο πόνο ή τη μεγαλύτερη διάρκεια. Να περιγράψει αυθόρμητα τον πόνο που θυμάται.*

- |                          |  |          |                             |                             |                                   |                             |
|--------------------------|--|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Χέρι   | Αριστερά | <input type="checkbox"/>    | Δεξιά                       | <input type="checkbox"/>          |                             |
| <input type="checkbox"/> | Θώρακας (στήθος)   | Αριστερά | Ε  <input type="checkbox"/> | Π  <input type="checkbox"/> | Δεξιά Ε  <input type="checkbox"/> | Π  <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Κέντρο του θώρακα (Στέρνο ή Ράχη)                              |          | Ε  <input type="checkbox"/> | Π  <input type="checkbox"/> |                                   |                             |
| <input type="checkbox"/> | Λαιμός   |          | Ε  <input type="checkbox"/> | Π  <input type="checkbox"/> |                                   |                             |
| <input type="checkbox"/> | Πηγούνι  |          |                             |                             |                                   |                             |
| <input type="checkbox"/> | Επιγάστριο (άνω μέρος της κοιλιάς, εμπρός πάνω από τον ομφαλό) |          |                             |                             |                                   |                             |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ   |          |                             |                             |                                   |                             |

30. Τον πόνο στο στήθος τον νιώσατε

- κατά τη διάρκεια ανάπαυσης ή ύπνου → 35  
 κατά τη διάρκεια βάρδιας/άσκησης κανονικής έντασης σε οριζόντιο επίπεδο  
 κατά τη διάρκεια έντονης βάρδιας/άσκησης ή/και βάρδιας/άσκησης σε ανηφορικό δρόμο  
 κατά τη διάρκεια ψυχικής έντασης → 35  
 Άλλη περίπτωση → 35  
 Δεν ξέρω → 35  
 Δεν απαντώ → 35

(Συνεχίζετε στις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι κατά τη διάρκεια βάρδιας)

31. Λάβατε υπογλώσσιο όταν σας έπιασε ο πόνος κατά τη διάρκεια της βάρδιας/άσκησης;

- Ναι
- Όχι → 33
- Δεν ξέρω → 33
- Δεν απαντώ → 33

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

32. Όταν λάβατε υπογλώσσιο, τι κάνατε?

- Σταμάτησα ή μείωσα τον ρυθμό
- Συνέχισα με τον ίδιο ρυθμό
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

33. Παραμείνατε ακίνητος/η όταν σας έπιασε ο πόνος κατά τη διάρκεια της βάρδιας/άσκησης;

- Ναι
- Όχι → 35
- Δεν ξέρω → 35
- Δεν απαντώ → 35

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση, εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

34. Στην περίπτωση που παραμείνατε ακίνητος, όταν σας έπιασε ο πόνος κατά τη διάρκεια της βάρδιας/άσκησης, τί συνέβη με τον πόνο ή/και τη δυσφορία; (μπορεί να έχει πάρει και υπογλώσσιο)

- Βελτιώθηκε
- Δεν βελτιώθηκε
- Επιδεινώθηκε
- Δεν έδωσα σημασία/δεν έμεινα ακίνητος
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ

35. Νιώσατε ποτέ πόνο ή κάψιμο στα πόδια σας την ώρα που περπατούσατε;

- Ναι
- Όχι → 38
- Δεν ξέρω → 38
- Δεν απαντώ → 38

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

36. Ο πόνος αυτός ξεκίνησε

- ενώ καθόσασταν ή απλά στεκόσασταν όρθιος
- ενώ βαδίζατε γρήγορα ή σε ανηφόρα
- ενώ βαδίζατε με κανονικό ρυθμό σε οριζόντιο επίπεδο
- άλλη περίπτωση
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

37. Τι συμβαίνει, όταν σας πιάσει αυτός ο πόνος και παραμείνετε ακίνητος;

- Συνήθως συνεχίζει για πάνω από 10 λεπτά
- Συνήθως σταματά σε 10 λεπτά ή και λιγότερο
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

38. Που εντοπίζετε συνήθως αυτός ο πόνος; (Ε: ΕΜΠΡΟΣ, Π: ΠΙΣΩ) **ΚΑΡΤΑ**

- |                          |                     |               |   |           |   |
|--------------------------|---------------------|---------------|---|-----------|---|
| <input type="checkbox"/> | Γλουτός             | Αριστερά      | <input type="checkbox"/>                              | Δεξιά     | <input type="checkbox"/>                              |
| <input type="checkbox"/> | Μηρός               | Αριστερά      | Ε <input type="checkbox"/> Π <input type="checkbox"/> | Δεξιά     | Ε <input type="checkbox"/> Π <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Γαστροκνήμιο(Γάμπα) | Αριστερά      | Ε <input type="checkbox"/> Π <input type="checkbox"/> | Δεξιά     | Ε <input type="checkbox"/> Π <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Πτέρνα              | Αριστερό πόδι | <input type="checkbox"/>                              | Δεξί πόδι | <input type="checkbox"/>                              |
| <input type="checkbox"/> | Δάκτυλα ποδιού      | Αριστερό πόδι | <input type="checkbox"/>                              | Δεξί πόδι | <input type="checkbox"/>                              |

## Αναπνευστικά

39. Παρουσιάσατε σφύριγμα στην αναπνοή σας, οποιαδήποτε στιγμή τους τελευταίους **12 μήνες**; BA

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

40. Κατά τη διάρκεια της ημέρας και ενώ ήσασταν σε ηρεμία (δεν κάνατε κάποια δουλειά) παρουσιάσατε κρίση δύσπνοιας (ξαφνικά δυσκολία στην αναπνοή σας), μέσα στους τελευταίους 12 μήνες; BA

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

41. Σας ξύπνησε κρίση δύσπνοιας (ξαφνικά, δυσκολία στην αναπνοή σας), τους τελευταίους **12 μήνες**; BA

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

42. **Συνήθως**, βήχετε τις περισσότερες ημέρες για χρονικό διάστημα που φτάνει τους 3 μήνες κάθε χρόνο (εννοώ 3 συνεχόμενοι μήνες, τα τελευταία 2 χρόνια τουλάχιστον); ΧΑΠ

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

43. **Συνήθως**, βγάζετε πτύελα (φλέγματα), τις περισσότερες ημέρες για χρονικό διάστημα που φτάνει τους 3 μήνες κάθε χρόνο (εννοώ 3 συνεχόμενοι μήνες, τα τελευταία 2 χρόνια τουλάχιστον); ΧΑΠ

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

44. Όταν επιταχύνετε το βήμα σας (βιάζεστε) σε ευθύ δρόμο ή όταν ανεβαίνετε σε μικρό ανήφορο παρουσιάζετε δύσπνοια; ΧΑΠ

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ
- Μη εφαρμόσιμο (π.χ. λόγω αναπηρίας)

45. Στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών είχατε κρίση άσθματος; BA

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

46. Έχετε αλλεργίες που αφορούν τη μύτη σας, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής ρινίτιδας; BA

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

47. Ενώ βρισκόσασταν στην εργασία σας νιώσατε κάποια στιγμή «βάρος στο στήθος» ή «σφύριγμα» ή «γατάκια» στην αναπνοή σας; BA

- Ναι
- Όχι
- Μη εφαρμόσιμο (σε περίπτωση ανέργων, συνταξιούχων κλπ)
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

#### Ύπνος

48. Πόσες ώρες κοιμάστε συνήθως το βράδυ κατά μέσο όρο ;

- ώρες Βράδυ
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

49. Εργάζεστε κατά τη διάρκεια της νύχτας;

- Ναι
- Όχι → 52
- Δεν απαντώ → 52

50. Εάν ΝΑΙ. Εργάζεστε σε

- Κυκλικό ωράριο (βραδινή βάρδια)
- Νυχτερινή εργασία
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

51. Κοιμάστε συνήθως το μεσημέρι;

- Καθημερινά
- Περισσότερο από τις μισές ημέρες την εβδομάδα
- Λιγότερο από τις μισές ημέρες την εβδομάδα
- Μόνο τα σαββατοκύριακα και τις αργίες
- Σπάνια
- Ποτέ
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

52. Σας έχουν πει ότι ροχαλίζετε στον ύπνο σας;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

53. Έχετε ξυπνήσει απότομα νιώθοντας ότι «πνίγεστε» ή ότι «κόπηκε» η αναπνοή σας ή ότι έχετε «ασφυξία»;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

54. Σας έχει αναφέρει ο/η σύντροφός σας ότι παρατήρησε ότι «σταματά» η αναπνοή σας κάποιες στιγμές, όταν κοιμάστε;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

#### Έμμηνος Ρύση (ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ)

Μπορώ να σας ρωτήσω

55. Σε ποια ηλικία είχατε την πρώτη σας περίοδο;

- || Ετών
- | Δεν ξέρω
- | Δεν απαντώ

56. Έχετε τώρα περίοδο;

- Ναι → 58
- Όχι
- Δεν ξέρω → 58
- Δεν απαντώ → 58

(Συνεχίζετε εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΟΧΙ)

57. Σε ποια ηλικία διακόπηκε η περίοδος σας;

- || Ετών
- | Δεν ξέρω
- | Δεν απαντώ

## Κλίμακα προσωπικής ευεξίας

### ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΤΑΣ

Θα ήθελα να σας ρωτήσω Σε ποιο βαθμό συμφωνείτε ή διαφωνείτε με τις παρακάτω προτάσεις;

Θα σας δώσω και μια κάρτα για να μπορείτε να βλέπετε καλύτερα τις επιλογές των απαντήσεων

Σε ποιο βαθμό συμφωνείτε ή διαφωνείτε με τις παρακάτω προτάσεις;	Διαφωνώ απόλυτα	Διαφωνώ	Διαφωνώ κάπως	ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ	Συμφωνώ κάπως	Συμφωνώ	Συμφωνώ απόλυτα
58. Η ζωή μου έχει σκοπό και νόημα	1	2	3	4	5	6	7
59. Λαμβάνω στήριξη και ανταμοιβή από τις διαπροσωπικές μου σχέσεις	1	2	3	4	5	6	7
60. Εμπλέκομαι ενεργά και ενδιαφέρομαι για τις καθημερινές μου δραστηριότητες	1	2	3	4	5	6	7
61. Συνεισφέρω ενεργά στην χαρά και την ευημερία των άλλων	1	2	3	4	5	6	7
62. Είμαι ικανός/ή και αποδοτικός/ή στις δραστηριότητες που είναι σημαντικές για μένα	1	2	3	4	5	6	7
63. Είμαι ένας καλός άνθρωπος και ζω μια καλή ζωή (Είμαι ικανοποιημένος από τον εαυτό μου και τη ζωή μου, Αισθάνομαι καλά με τον εαυτό μου και τη ζωή μου)	1	2	3	4	5	6	7
64. Είμαι αισιόδοξος/η για το μέλλον μου	1	2	3	4	5	6	7



65. Οι άνθρωποι με σέβονται	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------	---	---	---	---	---	---	---



## Σύστημα Υγείας

### Χρήση Υπηρεσιών Υγείας

«Στη συνέχεια θα ήθελα σας ρωτήσω για τη χρήση Υπηρεσιών Υγείας»

66. **Τον τελευταίο μήνα**, επισκεφθήκατε κάποιο γιατρό ή κάποια υπηρεσία υγείας για εσάς τον ίδιο, για οποιοδήποτε λόγο;

- |                          |            |      |
|--------------------------|------------|------|
| <input type="checkbox"/> | Ναι        |      |
| <input type="checkbox"/> | Όχι        | → 68 |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   | → 68 |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ | → 68 |

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

67. Ποια υπηρεσία υγείας επισκεφτήκατε για εσάς τον/την ίδιο/α για ποιο λόγο έγινε κάθε επίσκεψη και πόσες φορές τον τελευταίο μήνα; **ΚΑΡΤΑ**

	Επείγον-οξύ πρόβλημα υγείας	Χρόνιο πρόβλημα υγείας	Προληπτική εξέταση - εξετάσεις	Διαγνωστική εργαστηριακή εξέταση – εξετάσεις	Συνταγογράφηση	Άλλος λόγος	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ
Δημόσιο Νοσοκομείο	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Ιατρεία του ασφαλιστικού μου φορέα (ΕΟΠΥΥ, ΙΚΑ, κ.λπ.)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Κέντρο Υγείας ή περιφερειακό ιατρείο	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτικό Ιατρείο συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτικό Ιατρείο <u>ΜΗ</u> συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο <u>ΜΗ</u> συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Κινητή Μονάδα	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Κοινωνικά Ιατρεία (Αλληλεγγύης)	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
Άλλο .....	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_

68. Τον τελευταίο χρόνο, χρειάστηκε να νοσηλευτείτε σε νοσοκομείο για κάποιο πρόβλημα υγείας ή κάποια χειρουργική επέμβαση; (ως νοσηλεία ορίζεται η εισαγωγή στο νοσοκομείο για τουλάχιστον ένα βράδυ)

- Ναι  
 Όχι → 70  
 Δεν ξέρω → 70  
 Δεν απαντώ → 70

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση, εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

69. Που έγινε κάθε νοσηλεία, για ποιο λόγο και για πόσες φορές τον τελευταίο χρόνο; **ΚΑΡΤΑ**

	Επείγον- οξύ πρόβλημα υγείας	Χρόνιο πρόβλημα υγείας	Διαγνωστική διερεύνηση προβλήματος υγείας	Συνέπειες ενός ατυχήματος	Προγραμ- ματισμένη χειρουργι- κή επέμβαση	Επείγουσα χειρουργι- κή επέμβαση	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ
<b>Δημόσιο Νοσοκομείο</b>	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
<b>Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ</b>	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
<b>Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο μη συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ</b>	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_
<b>Άλλο .....</b>	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _	_	_

70. Τον τελευταίο μήνα, επισκεφθήκατε οδοντίατρο;

- Ναι  
 Όχι → 72  
 Δεν ξέρω → 72  
 Δεν απαντώ → 72

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση, εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

71. Πού έγινε κάθε επίσκεψη, για ποιο λόγο και πόσες φορές τον τελευταίο μήνα; **ΚΑΡΤΑ**

	Προγραμματισμένη επίσκεψη	Επείγουσα επίσκεψη	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ
Δημόσιο Νοσοκομείο	_ _	_ _	_	_
Ιατρεία του ασφαλιστικού μου φορέα (ΕΟΠΥΥ, ΙΚΑ, κλπ)	_ _	_ _	_	_
Κέντρο Υγείας ή περιφερειακό ιατρείο	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτικό Ιατρείο συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτικό Ιατρείο <u>μη</u> συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_	_
Ιδιωτική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο ή Διαγνωστικό Κέντρο <u>μη</u> συμβεβλημένο με τον ΕΟΠΥΥ	_ _	_ _	_	_

### Ικανοποίηση από Υπηρεσίες Υγείας

72. Τον τελευταίο χρόνο, χρησιμοποιήσατε ο/η ίδιος/α τις υπηρεσίες υγείας;

- Ναι
- Όχι
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

73. Συνολικά, τον τελευταίο χρόνο, πώς θα βαθμολογούσατε την εμπειρία σας, ως ασθενής, από την επαφή σας με τις δημόσιες υπηρεσίες υγείας;

- Πολύ Καλή
- Καλή
- Μέτρια
- Κακή
- Πολύ Κακή
- Δεν είχα καμία επαφή ως ασθενής
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

74. Συνολικά, τον τελευταίο χρόνο, πώς θα βαθμολογούσατε την εμπειρία σας, ως ασθενής, από την επαφή σας με τις ιδιωτικές υπηρεσίες υγείας;

- Πολύ Καλή
- Καλή
- Μέτρια
- Κακή
- Πολύ Κακή
- Δεν είχα καμία επαφή ως ασθενής
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

75. Συνολικά, τον τελευταίο χρόνο, η εμπειρία σας, από την επαφή σας με τις υπηρεσίες υγείας, ως ασθενής, ήταν:

- Καλύτερη από ότι παλαιότερα
- Το ίδιο με ότι ήταν παλαιότερα
- Χειρότερη από ότι παλαιότερα
- Δεν είχα καμία επαφή ως ασθενής
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

76. Υπήρξε κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών κάποια περίπτωση, κατά την οποία κατά τη γνώμη σας πραγματικά χρειαζόσασταν ιατρική εξέταση ή θεραπεία και δεν την είχατε;

- Ναι
- Όχι → 78
- Δεν χρειάστηκε → 78
- Δεν ξέρω → 78
- Δεν απαντώ → 78

77. Ποιος ήταν ο λόγος που δεν μπορέσατε να καλύψετε αυτή την ανάγκη για ιατρική εξέταση/θεραπεία; (πολλαπλές απαντήσεις επιτρέπονται)

- Δυσκολευόμουν να πληρώσω το κόστος
- Μακριά λίστα αναμονής
- Δεν μπορούσα να πάρω άδεια από την εργασία μου/ την φροντίδα παιδιών ή άλλων εξαρτώμενων ανθρώπων
- Ήταν πολύ μακριά για να ταξιδέψω / δεν είχα μεταφορικό μέσο
- Φοβάμαι τους γιατρούς, νοσοκομεία, εξετάσεις, θεραπεία
- Ήθελα να δω εάν το πρόβλημα θα βελτιωνόταν χωρίς να πάω στο γιατρό
- Δεν ήξερα κανένα καλό γιατρό ή ειδικό
- Το αμέλησα
- Άλλος λόγος
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

### Πραγματοποιηθείσες δαπάνες υγείας

78. Πόσα χρήματα, δώσατε εσείς ή κάποιο άλλο μέλος του νοικοκυριού σας για τη δική σας υγεία (φάρμακα, εμβόλια, γιατρούς, εξετάσεις, νοσοκομεία) τον τελευταίο μήνα ;

- |                          |                          |            |  |      |
|--------------------------|--------------------------|------------|--|------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ευρώ       | Φάρμακα  |      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ευρώ       | Πληρωμή Γιατρού  |      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ευρώ       | Εξετάσεις  |      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ευρώ       | Άλλα (π.χ . νοσήλια ή εισιτήριο για εξωτερικά ιατρεία) |      |
| <input type="checkbox"/> |                          | Καθόλου    |  | → 80 |
| <input type="checkbox"/> |                          | Δεν ξέρω   |  | → 80 |
| <input type="checkbox"/> |                          | Δεν απαντώ |  | → 80 |

79. Από αυτά τα χρήματα που δαπανήσατε σε εξετάσεις και γιατρούς, πόσα ήταν στο δημόσιο (π.χ. Νοσοκομεία και Κέντρα Υγείας) και πόσα στον ιδιωτικό τομέα;

- |                          |  |                          |      |
|--------------------------|--|--------------------------|------|
| <input type="checkbox"/> | Δημόσιο Τομέα (με απόδειξη, π.χ. 5ευρω, αποκλειστικές νοσοκόμες, φάρμακα που πληρώνουν οι ίδιοι) | <input type="checkbox"/> | ευρώ |
| <input type="checkbox"/> | Ιδιωτικό Τομέα (με απόδειξη)   | <input type="checkbox"/> | ευρώ |
| <input type="checkbox"/> | Άτυπη πληρωμή στο δημόσιο τομέα(φακελάκι, χωρίς απόδειξη)  | <input type="checkbox"/> | ευρώ |
| <input type="checkbox"/> | Άτυπη πληρωμή στον ιδιωτικό τομέα (χωρίς απόδειξη)   | <input type="checkbox"/> | ευρώ |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   |                          |      |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ   |                          |      |

### Χρήση φαρμάκων – Συμπληρωμάτων Διατροφής

80. Έχετε πάρει κάποια φάρμακα την τελευταία εβδομάδα;

- Ναι
- Όχι → 82
- Δεν ξέρω → 82
- Δεν απαντώ → 82

81. Ποια φάρμακα πήρατε την τελευταία εβδομάδα? (όπως αναφέρεται στη Λίστα ΕΟΦ)



## Μέτρα Πρόληψης

### Αρτηριακή Πίεση

82. Πότε ήταν η τελευταία φορά που μετρήθηκε η αρτηριακή σας πίεση σας από κάποιον επαγγελματία υγείας όπως γιατρό, νοσηλεύτη, νοσοκόμα ή φαρμακοποιό;

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών;
- 1-2 έτη πριν
- 3-5 έτη πριν
- Ποτέ ή πριν από 5 έτη
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

83. ...από εσάς τον ίδιο ή από κάποιο οικείο σας πρόσωπο στο σπίτι;

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών;
- 1-2 έτη πριν
- 3-5 έτη πριν
- Ποτέ ή πριν από 5 έτη
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

### Μέτρηση Χοληστερόλης (χοληστερίνη)

84. Έχετε μετρήσει κάποια στιγμή τη χοληστερόλη σας εργαστηριακά;

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών;
- 1-2 έτη πριν
- 3-5 έτη πριν
- Ποτέ ή πριν από 5 έτη
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

### Μέτρηση Γλυκόζης Αίματος (σάκχαρο στο αίμα)

85A. Έχει μετρηθεί κάποια στιγμή εργαστηριακά το σάκχαρο σας με εξέταση αίματος;

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών;
- 1-2 έτη πριν
- 3-5 έτη πριν
- Ποτέ ή πριν από 5 έτη
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

85B. Έχει διαγνωσθεί κάποιο μέλος της άμεσης οικογένειάς σας, ή άλλος συγγενής σας, με σακχαρώδη διαβήτη (ζάχαρο);

- Όχι
- Ναι: Πατέρας, μητέρα, αδελφός/η, δικό σας παιδί
- Ναι: Παππούς/ γιαγιά, πρώτος εξάδελφος/η, θείος/θεία

## Screening για Ca τραχήλου μήτρας: Δοκιμασία κατά Παπανικολάου (Pap Test)

**Δείγμα: γυναίκες >20 ετών**

Θα ήθελα τώρα να σας ρωτήσω για τη χρήση προληπτικών εξετάσεων

86. Έχετε κάνει κάποια στιγμή τεστ Παπανικολάου;

- |                          |            |                            |
|--------------------------|------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Ναι        |                            |
| <input type="checkbox"/> | Όχι        | ➔ Τέλος ερωτήσεων Pap test |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   | ➔ Τέλος ερωτήσεων Pap test |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ | ➔ Τέλος ερωτήσεων Pap test |

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

87. Ποιος ήταν ο βασικός λόγος που κάνατε τεστ Παπανικολάου για πρώτη φορά;

- Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων
- Το ζήτησα εγώ προληπτικά
- Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου
- Με παρέπεμψε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων
- Άλλος λόγος
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρη
- Δεν απαντώ

88. Πόσα τεστ Παπανικολάου κάνατε τα τελευταία 6 χρόνια;

- Κανένα
- Αριθμός
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

89. Πότε κάνατε το πιο πρόσφατο τεστ Παπανικολάου;

- |||| Έτος
- Δεν απαντώ
- Δεν ξέρω

**Screening για Ca μαστού: Μαστογραφία (αναλογική ή ψηφιακή) – MRI μαστών**

**Δείγμα: γυναίκες >40 ετών**

90. Έχετε κάνει ποτέ μαστογραφία ( απλή/αναλογική, ψηφιακή ή μαγνητική τομογραφία μαστών);

- |                          |            |                                |
|--------------------------|------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Ναι        |                                |
| <input type="checkbox"/> | Όχι        | ➔ Τέλος ερωτήσεων μαστογραφίας |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ | ➔ Τέλος ερωτήσεων μαστογραφίας |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   | ➔ Τέλος ερωτήσεων μαστογραφίας |

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

91. Ποιος ήταν ο κύριος λόγος που κάνατε μαστογραφία για πρώτη φορά; (απλή/αναλογική, ψηφιακή ή μαγνητική τομογραφία μαστών)

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων           |
| <input type="checkbox"/> | Το ζήτησα εγώ προληπτικά  |
| <input type="checkbox"/> | Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου  |
| <input type="checkbox"/> | Με παρέπεμψε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων |
| <input type="checkbox"/> | Άλλος λόγος   |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρη  |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ  |

92. Πόσες μαστογραφίες έχετε κάνει τα τελευταία 6 χρόνια; (απλή/αναλογική, ψηφιακή ή μαγνητική τομογραφία μαστών)

- |                          |            |
|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | Καμία      |
| <input type="checkbox"/> | Αριθμός    |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ |

93. Πότε κάνατε την πιο πρόσφατη μαστογραφία; (απλή/αναλογική, ψηφιακή ή μαγνητική τομογραφία μαστών)

- |                          |                          |                          |                          |                          |            |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Έτος       |
| <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          | Δεν ξέρω   |
| <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          | Δεν απαντώ |

## Screening για Ca μαστού: Κλινική Εξέταση Μαστών

### Δείγμα: γυναίκες >40 ετών

94. Έχει εξετάσει ποτέ γιατρός το στήθος σας (τους μαστούς);

- Ναι
- Όχι → Τέλος ερωτήσεων κλινική εξέταση μαστών
- Δεν απαντώ → Τέλος ερωτήσεων κλινική εξέταση μαστών
- Δεν ξέρω → Τέλος ερωτήσεων κλινική εξέταση μαστών

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

95. Ποιος ήταν ο κύριος λόγος που εξέτασε ο γιατρός το στήθος σας για πρώτη φορά;

- Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων
- Το ζήτησα εγώ προληπτικά
- Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου
- Με παρέπεμψε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων
- Άλλος λόγος
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρη
- Δεν απαντώ

96. Πόσες φορές έχει εξετάσει γιατρός το στήθος σας τα τελευταία 6 χρόνια; ( για καμία φορά καταχωρούμε 0)

- Αριθμός
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρη
- Δεν απαντώ

97. Πότε ήταν η πιο πρόσφατη κλινική εξέταση που έκανε γιατρός στο στήθος σας;

- |||| Έτος
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρη
- Δεν απαντώ

## Screening για Ca παχέος εντέρου: Κολonosκόπηση – Σιγμοειδοσκόπηση

### Δείγμα: άτομα >50 ετών

98. Έχετε κάνει ποτέ κολonosκόπηση; (σιγμοειδοσκόπηση ή εικονική κολonosκόπηση)

- Ναι
- Όχι → Τέλος ερωτήσεων κολonosκόπησης, σιγμοειδοσκόπησης
- Δεν ξέρω → Τέλος ερωτήσεων κολonosκόπησης, σιγμοειδοσκόπησης
- Δεν απαντώ Τέλος ερωτήσεων κολonosκόπησης, σιγμοειδοσκόπησης

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

99. Ποιος ήταν ο κύριος λόγος που κάνατε κολonosκόπηση; (σιγμοειδοσκόπηση ή εικονική κολonosκόπηση)

Ήταν:

- Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων
- Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου
- Την έκανε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων
- Το ζήτησα εγώ προληπτικά
- Άλλος λόγος
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος/η
- Δεν απαντώ

100. Πόσες κολonosκοπήσεις έχετε κάνει τα τελευταία 6 χρόνια; (σιγμοειδοσκόπηση ή εικονική κολonosκόπηση)

- Κανένα
- Αριθμός
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

101. Πότε κάνατε την πιο πρόσφατη κολonosκόπηση; (σιγμοειδοσκόπηση ή εικονική κολonosκόπηση)

- |||| Έτος
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

**Screening για Ca παχέος εντέρου: Δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα**

**Δείγμα: άτομα >50 ετών**

102. Έχετε κάνει ποτέ εξέταση ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα;

- Ναι
- Όχι → Τέλος ερωτήσεων εξέτασης αίματος στα κόπρανα
- Δεν ξέρω → Τέλος ερωτήσεων εξέτασης αίματος στα κόπρανα
- Δεν απαντώ → Τέλος ερωτήσεων εξέτασης αίματος στα κόπρανα

(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )

103. Πόσες εξετάσεις ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα έχετε κάνει τα τελευταία 6 χρόνια;

- Κανένα
- Αριθμός
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

104. Ποιος ήταν ο κύριος λόγος που κάνατε αυτήν την εξέταση για πρώτη φορά;

Ήταν:

- Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων
- Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου
- Την έκανε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων
- Το ζήτησα εγώ προληπτικά
- Άλλος λόγος
- Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος/η
- Δεν απαντώ

105. Πότε κάνατε την πιο πρόσφατη εξέταση ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα;

- Έτος
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

### Screening για Ca προστάτη: Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

**Δείγμα: άνδρες > 50 ετών**

106. Έχετε κάνει ποτέ εξέταση για το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA);

- |                          |            |                       |
|--------------------------|------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | Ναι        |                       |
| <input type="checkbox"/> | Όχι        | ➔ Τέλος ερωτήσεων PSA |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   | ➔ Τέλος ερωτήσεων PSA |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ | ➔ Τέλος ερωτήσεων PSA |

*(Συνεχίζετε τις ερωτήσεις εφόσον η απάντηση στην ερώτηση είναι ΝΑΙ )*

107. Ποιος ήταν ο κύριος λόγος για τον οποίο κάνατε αυτήν την εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου για πρώτη φορά; Ήταν:

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Μου το σύστησε ο/η γιατρός μου προληπτικά ως μέρος τακτικών εξετάσεων        |
| <input type="checkbox"/> | Ανήκω σε ομάδα υψηλού κινδύνου   |
| <input type="checkbox"/> | Την έκανε ο γιατρός μου λόγω κάποιας παθολογικής εξέτασης ή λόγω συμπτωμάτων |
| <input type="checkbox"/> | Το ζήτησα εγώ προληπτικά   |
| <input type="checkbox"/> | Άλλος λόγος  |
| <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος  |
| <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ   |

108. Πότε κάνατε την πιο πρόσφατη εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA);

- |                          |                          |                          |                          |                          |            |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Έτος       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Δεν ξέρω   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Δεν απαντώ |

## Εμβολιασμοί

### Εμβολιασμοί ενηλίκων για HPV

#### Δείγμα: γυναίκες 18-36 ετών

109. Έχετε κάνει το εμβόλιο για την πρόληψη από το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (HPV );

- Ναι → 112
- Όχι
- Δεν ξέρω → 112
- Δεν απαντώ → 112

(Συνεχίζετε στην επόμενη ερώτηση εφόσον η απάντηση στην ερώτηση, είναι ΟΧΙ )

110. Γιατί;

- δε διαθέτω χρόνο
- από αδράνεια
- κάνω χρήση ομοιοπαθητικών φαρμάκων
- θεωρώ ότι δε διατρέχω κίνδυνο
- φοβάμαι για την ασφάλεια του εμβολίου
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ
- Άλλο .....

### Εμβολιασμοί ενηλίκων για Γρίπη

#### Δείγμα: άτομα >60 ετών

111. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών, κάνατε εμβόλιο για τη γρίπη;

- Ναι
  - Όχι
  - Δεν ξέρω
  - Δεν απαντώ
-



## Παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση της υγείας

---

## Παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία

«Θα συνεχίσω στο τμήμα του ερωτηματολογίου που αφορά στους πολλαπλούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την υγεία, όπως βάρος, διατροφή, άσκηση και περιβάλλον.»

### Ύψος & Βάρος

#### 112. Τι ύψος έχετε (χωρίς παπούτσια);

|\_|\_|\_|\_|    Εκατοστά  
|\_|    Δεν ξέρω  
|\_|    Δεν απαντώ

(Ρωτάμε την παρακάτω ερώτηση σε γυναίκες )

#### 113. Είστε έγκυος;

|\_|    Ναι  
|\_|    Όχι                      → 115  
|\_|    Δεν ξέρω                → 115  
|\_|    Δεν απαντώ             → 115

(Ρωτάμε την παρακάτω ερώτηση σε περίπτωση που η συμμετέχουσα είναι έγκυος )

#### 114. Κιλά πριν την εγκυμοσύνη

|\_|\_|\_|\_|    Κιλά                              → 116  
|\_|    Δεν ξέρω  
|\_|    Δεν απαντώ                      → 116

#### 115. Πόσο βάρος έχετε (χωρίς ρούχα και παπούτσια);

|\_|\_|\_|\_|    Κιλά  
|\_|    Δεν ξέρω  
|\_|    Δεν απαντώ

## Σωματική Δραστηριότητα

Οι παρακάτω ερωτήσεις αφορούν στο χρόνο που έχετε αφιερώσει για κάποια σωματική δραστηριότητα τις **τελευταίες 7 ημέρες**. Περιλαμβάνουν ερωτήσεις σχετικά με δραστηριότητες που κάνετε κατά **την εργασία σας, στις μετακινήσεις σας, στις δουλειές του σπιτιού, του κήπου και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή άθληση**. Σας παρακαλώ να απαντήσετε όλες τις ερωτήσεις, ακόμα και εάν πιστεύετε ότι δεν είστε ένα ιδιαίτερα σωματικά δραστήριο άτομο.

Πριν απαντήσετε τις επόμενες δυο ερωτήσεις, σκεφτείτε όλες τις **έντονες** σωματικές δραστηριότητες που κάνατε κατά τις **τελευταίες 7 ημέρες**. Μια έντονη σωματική δραστηριότητα αναφέρεται σε δραστηριότητες που απαιτούν έντονη σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε σημαντικά δυσκολότερα από ότι συνήθως. Σκεφθείτε μόνο τις **έντονες** σωματικές δραστηριότητες που κάνατε και είχαν διάρκεια **μεγαλύτερη από 10 λεπτά** κάθε φορά.

116. Κατά τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε κάποια **έντονη** σωματική δραστηριότητα. Να σας υπενθυμίσουμε ότι ζητάμε να μάθουμε για όλη την ημέρα είτε στην εργασία (π.χ. να κάνετε έντονη χειρωνακτική εργασία, όπως να κουβαλάτε βαριά φορτία (π.χ. τούβλα), ή πριόνισμα ξύλων με το χέρι, \*ή να καταβάλετε έντονη προσπάθεια στη καλλιέργεια γης, καθάρισμα στάβλου, δεμάτιασμα σανού κτλ), είτε στο σπίτι (π.χ. να ανεβαίνετε σκάλα με βαριά ψώνια), είτε κατά την ψυχαγωγία, (π.χ. να κάνετε έντονη άσκηση με βάρη, γρήγορο τρέξιμο, γρήγορη ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση, αγώνα σε γήπεδο (ποδόσφαιρο, basketball-μπάσκετ, volleyball-βόλεϊ, κλπ), τρέξιμο σε διάδρομο με κλίση, *aerobics*, τένις μονό);

*\*Στις αγροτικές περιοχές θα προσθέσουμε τα εξής παραδείγματα σε αυτό το σημείο : έντονη προσπάθεια στη καλλιέργεια γης, καθάρισμα στάβλου, δεμάτιασμα σανού και δε θα αναφέρουμε τα τρία τελευταία παραδείγματα (τρέξιμο σε διάδρομο με κλίση, *aerobics*, τένις μονό).*

(Εάν δεν κάνατε **έντονες** σωματικές δραστηριότητες, τότε προχωρήστε στην ερώτηση 118)

_ _ _	Ημέρες ανά εβδομάδα	
_	Δεν ξέρω	→ 118
_	Δεν απαντώ	→ 118

117. Τις ημέρες που κάνατε κάποια έντονη σωματική δραστηριότητα, πόσο χρόνο αφιερώνατε συνήθως;

_ _ _ _	Λεπτά ανά ημέρα
_	Δεν ξέρω
_	Δεν απαντώ

Πριν απαντήσετε τις επόμενες δυο ερωτήσεις σκεφτείτε όλες τις **μέτριας έντασης** σωματικές δραστηριότητες που κάνατε κατά τις **τελευταίες 7 ημέρες**. Μια **μέτριας έντασης**

σωματική δραστηριότητα αναφέρεται σε δραστηριότητες που απαιτούν μέτρια σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε κάπως δυσκολότερα από ότι συνήθως. Σκεφθείτε μόνο τις **μέτριες έντασης** σωματικές δραστηριότητες που κάνατε και είχαν διάρκεια μεγαλύτερη από 10 λεπτά κάθε φορά.

118. Κατά τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε κάποια **μέτρια σωματική δραστηριότητα**. Να σας υπενθυμίσουμε ότι ζητάμε να μάθουμε για όλη την ημέρα είτε στην εργασία (π.χ το να κάνετε ελαφρά χειρωνακτική εργασία όπως ο ηλεκτρολόγος, ή ο υδραυλικός, \*ή ασχολείστε με σφαγή ζώων, τάισμα ζώων, κούρεμα των προβάτων), είτε στο σπίτι (όπως το να σηκώσετε και να μεταφέρετε ελαφρά βάρη, λιγότερο από 10 κιλά, συνολική καθαριότητα του σπιτιού κτλ) ή κατά την ψυχαγωγία, (π.χ. ήπιες ασκήσεις γυμναστικής, ποδηλασία αναψυχής με χαμηλή ταχύτητα, χαλαρή κολύμβηση κτλ); Σας παρακαλώ να μη συμπεριλάβετε το περπάτημα. (Εάν δεν κάνατε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες, τότε προχωρήστε στην ερώτηση 120)

*\*\*Στις αγροτικές περιοχές θα προσθέσουμε τα εξής παραδείγματα σε αυτό το σημείο : σφαγή ζώων, τάισμα ζώων, κούρεμα των προβάτων*

_ _	Ημέρες ανά εβδομάδα	
_	Δεν ξέρω	→ 120
_	Δεν απαντώ	→ 120

119. Τις ημέρες που κάνατε κάποια μέτρια σωματική δραστηριότητα, πόσο χρόνο αφιερώνατε συνήθως;

_ _ _ _	Λεπτά ανά ημέρα
_	Δεν ξέρω
_	Δεν απαντώ

Πριν απαντήσετε στις επόμενες δυο ερωτήσεις σκεφθείτε το χρόνο που **περπατήσατε** κατά τις τελευταίες 7 ημέρες. Να συμπεριλάβετε το **περπάτημα** στο χώρο της εργασίας σας, στο σπίτι, στις μετακινήσεις σας και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή άθληση.

120. Κατά τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για περισσότερο από 10 συνεχόμενα λεπτά;

(Εάν δεν περπατήσατε καμία φορά περισσότερο από 10 συνεχόμενα λεπτά, τότε προχωρήστε στην ερώτηση 122)

_ _	Ημέρες ανά εβδομάδα	
_	Δεν ξέρω	→ 122
_	Δεν απαντώ	→ 122

121. Τις ημέρες που περπατήσατε, για περισσότερο από 10 συνεχόμενα λεπτά, για πόσο χρόνο περπατήσατε;

(εάν κάποιος περπάτησε συνεχόμενα 1 ώρα (60 λεπτά) την Τρίτη και 2 ώρες (120 λεπτά) το Σάββατο, τότε η απάντηση είναι  $60+120=180$ λεπτά,  
 $180$ λεπτά/ $2$ ημέρες= $90$  λεπτά)

|\_|\_|\_|\_|    Λεπτά ανά ημέρα  
|\_|    Δεν ξέρω  
|\_|    Δεν απαντώ

122. Κατά τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσο χρόνο περάσατε **καθισμένος/η** σε μια συνηθισμένη μέρα; Ο χρόνος αυτός μπορεί να περιλαμβάνει το χρόνο που περνάτε καθισμένος/η στο σπίτι, στο γραφείο, στο αυτοκίνητο, όταν διαβάζετε, όταν είστε με φίλους, ξεκουράζετε σε πολυθρόνα, βλέπετε τηλεόραση ή χρησιμοποιείτε τον υπολογιστή, αλλά δεν περιλαμβάνει τον ύπνο.

|\_|\_|\_|\_|    Λεπτά ανά ημέρα  
|\_|    Δεν ξέρω  
|\_|    Δεν απαντώ

## Προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή

«Θέλω να σας ρωτήσω για τις διατροφικές σας επιλογές σε μια τυπική (συνηθισμένη) ημέρα κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους.»

### 123. Προσήλωση στη Μεσογειακή Διατροφή

	Ερωτήσεις	Βαθμοί στην κλίμακα
123.1	<p>Στο μαγείρεμα, χρησιμοποιείτε κυρίως ελαιόλαδο;</p> <p>Εάν δεν γίνει κατανοητό: «Ο στόχος της πρώτης ερώτησης είναι να καταγράψουμε εάν στο μαγείρεμα και στην προετοιμασία σαλάτας χρησιμοποιείτε ελαιόλαδο εξίσου συχνά με σπορέλαια (καλαμποκέλαιο, ηλιέλαιο) ή βούτυρο ή μαργαρίνες»</p>	1: Ναι 0: Όχι
123.2	<p>Πόσο ελαιόλαδο καταναλώνετε με το φαγητό σας ημερησίως; «Συνυπολογίστε όλες τις πηγές ελαιολάδου, δηλαδή το ελαιόλαδο που προσθέτετε στη σαλάτα, που χρησιμοποιείτε για τηγάνισμα ή καταναλώνετε σε γεύματα εκτός σπιτιού. Ας το μετρήσουμε σε κουτάλια σούπας.</p>	1: ≥ 4 κουταλιές της σούπας 0: <4 κουταλιές της σούπας
123.3	<p>Πόσες μερίδες λαχανικών καταναλώνετε ημερησίως; (1 μερίδα = 200g, υπολογίστε τα συνοδευτικά λαχανικά ως μισή μερίδα)</p> <p>(1 μερίδα = 200g, τα οποία αντιστοιχούν σε</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• δύο φλιτζάνια του τσαγιού ωμά φυλλώδη λαχανικά,</li><li>• ένα φλιτζάνι του τσαγιού από τα υπόλοιπα λαχανικά</li></ul> <p>Υπολογίστε τα συνοδευτικά λαχανικά ως μισή μερίδα.)</p>	1: μία μερίδα ωμών λαχανικών/σαλάτας ημερησίως ή ≥2 μερίδες μαγειρεμένων λαχανικών 0: <1 μερίδα
123.4	<p>Πόσα φρούτα καταναλώνετε ημερησίως την περίοδο Οκτωβρίου-Μαρτίου; (υπολογίστε και τους φυσικούς χυμούς)</p> <p>Ενδεικτικά, ένα μέτριο φρούτο αντιστοιχεί σε:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ένα πορτοκάλι, ένα αχλάδι,</li><li>• ένα μικρό μήλο, μία μικρή μπανάνα</li></ul>	2: ποσότητα ≥3 1: 1-2 0: <1

123.5	<p>Πόσα φρούτα καταναλώνετε ημερησίως την περίοδο Απριλίου-Σεπτεμβρίου; (υπολογίστε και τους φυσικούς χυμούς)</p> <p>(Ενδεικτικά, ένα μέτριο φρούτο αντιστοιχεί σε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 φέτα καρπούζι ή πεπόνι,</li> <li>• 1 φλιτζάνι του τσαγιού ρώγες σταφυλιών,</li> <li>• 1 ¼ φλιτζάνι του τσαγιού φράουλες,</li> <li>• 2 μέτριου μεγέθους βερίκοκα,</li> <li>• 12 κεράσια )</li> </ul>	<p>2: ποσότητα ≥3 1: 1-2 0: &lt;1</p>
123.6	<p>Πόσες μερίδες κόκκινου κρέατος ή αλλαντικών , όπως για παράδειγμα λουκάνικα, φέτες ζαμπόν, μπέικον, γαλοπούλας) καταναλώνετε ημερησίως;</p> <p>(Ζητήστε από το συμμετέχοντα να υπολογίσει τη μερίδα σε μερίδες εστιατορίου. Επίσης 1 μερίδα αλλαντικών αντιστοιχεί σε 1 φέτα ζαμπόν, 1 φέτα μπέικον και 2 φέτες γαλοπούλα)</p>	<p>1: μερίδες &lt;1 0: ≥ 1</p>
123.7	<p>Πόσες μερίδες βουτύρου ή μαργαρίνης καταναλώνετε ημερησίως; (1 μερίδα: 12g)</p> <p>(1 μερίδα βουτύρου = 1 ½ κουταλάκι του γλυκού 1 μερίδα μαργαρίνης = 2 ½ κουταλάκια του γλυκού)</p>	<p>1: μερίδες &lt;1 0: ≥ 1</p>
123.8	<p>Πόσα ανθρακούχα αναψυκτικά (με ζάχαρη ή χωρίς ζάχαρη) καταναλώνετε καθημερινά;</p> <p>(Λάβετε υπόψη ότι ένα κουτάκι αναψυκτικού είναι 330 ml. Υπολογίστε επομένως το μπουκάλι του μισού λίτρου, ως 1½ αναψυκτικό)</p>	<p>1: ποσότητα &lt;1 0: ≥ 1</p>

	<b>Ερωτήσεις</b>	<b>Βαθμοί στην κλίμακα</b>
123.9	Πόσες μερίδες οσπρίων καταναλώνετε σε μια τυπική εβδομάδα; (1 μερίδα=150g)  <i>1 μερίδα = 1 ½ φλυτζάνι του τσαγιού (150g) μαγειρευμένα ξηρά φασόλια</i>	2: μερίδες ≥3 1: 1-2 μερίδες 0: <1
123.10	Πόσες μερίδες ψαριών και θαλασσινών καταναλώνετε σε μια τυπική εβδομάδα;  <i>(1 μερίδα ψαριών=100-150g ψαριών ή π.χ. περίπου 10 γάβροι, 3 μπαρμπούνια, 2 λιθρίνια, ½ τσιπούρα, ½ γόπα, 1/3 κολιού 1 μερίδα θαλασσινών = 4-5 κομμάτια/ 200g θαλασσινών)</i>	2: μερίδες ≥3 1: 1-2 μερίδες 0: <1
123.11	Πόσες φορές σε μια τυπική εβδομάδα καταναλώνετε γλυκά του εμπορίου ή προϊόντα αρτοποιίας (π.χ. μπισκότα, κέικ, προϊόντα σφολιάτας)	1: συχνότητα <2 φορές/εβδομάδα 0: ≥2 φορές/εβδομάδα
123.12	Πόσες μερίδες ξηρών καρπών καταναλώνετε την εβδομάδα;  <i>(1 μερίδα=30g δηλαδή μία χούφτα)  (Συμπεριλαμβάνονται οι μπάρες ξηρών καρπών και τα παστέλια 1 μερίδα ξηρών καρπών = 2 nut bars ή 2 παστέλια)</i>	1: μερίδες ≥3 0: <3
123.13	Προτιμάτε την κατανάλωση πουλερικών, δηλαδή κοτόπουλο, γαλοπούλα, κουνέλι αντί της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, όπως μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι;	1: Ναι 0: Όχι
123.14	Πόσες φορές την εβδομάδα καταναλώνετε λαδερά φαγητά - όπως φασολάκια, μπριάμ, σπανακόριζο, πρασόριζο -με τη συνοδεία σπιτικής σάλτσας τομάτας ;	1: συχνότητα ≥2 φορές/εβδομάδα 0: <2 φορές/εβδομάδα
123.15	Πόσα ποτήρια κρασί πίνετε σε μια τυπική εβδομάδα;	1: ποτήρια ≥7 0: <7

### Κατανάλωση Αλκοόλ

124. Την τελευταία εβδομάδα, πόσο ποτήρια αλκοόλ οποιουδήποτε είδους (μπύρα, κρασί, ούισκι, λικέρ ή άλλα) ήπιατε συνολικά;



- |\_|\_|\_|\_| ποτήρια αλκοόλ  
 |\_| Δεν ξέρω  
 |\_| Δεν απαντώ

125. Την τελευταία εβδομάδα πόσες μέρες ήπιατε κάποιο αλκοολούχο ποτό?

- |\_|\_|\_|\_| ημέρες  
 |\_| Δεν ξέρω  
 |\_| Δεν απαντώ

### Διατροφική Ανασφάλεια

	Ποτέ	Σπάνια (1-2 φορές)	Μερικές φορές (3-10 φορές)	Συχνά (>10 φορές)	Προτιμώ να μην απαντήσω
126. Τον τελευταίο μήνα, υπήρξε κάποια στιγμή που δεν υπήρχε καθόλου φαγητό στο νοικοκυριό σας επειδή δεν υπήρχε η δυνατότητα εξασφάλισης τροφής με κάποιο τρόπο (π.χ. χρήματα, κουπόνια κτλ.);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127. Τον τελευταίο μήνα, μήπως εσύ ή κάποιο από τα μέλη του νοικοκυριού σου έπεσε για ύπνο πεινασμένο επειδή δεν υπήρχε αρκετό φαγητό;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Τον τελευταίο μήνα, μήπως εσύ ή κάποιο από τα μέλη του νοικοκυριού σου δεν έφαγε για μια ολόκληρη μέρα και έπεσε για ύπνο νηστικό;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Κάπνισμα

129. Είστε;

- |\_| Καπνιστής  
 |\_| Πρώην καπνιστής  
 |\_| Ποτέ καπνιστής  
 |\_| Δεν απαντώ

- ➔ Τέλος ερωτήσεων καπνίσματος  
 ➔ Τέλος ερωτήσεων καπνίσματος

130. Σε ποια ηλικία αρχίσατε το κάπνισμα;

- |\_|\_| ετών  
 |\_| Δεν ξέρω  
 |\_| Δεν απαντώ

131. Σε ποια ηλικία σταματήσατε να καπνίζετε συστηματικά; (πιο πρόσφατα, εάν έχει κόψει το κάπνισμα πάνω από μια φορά)

|\_|\_| ετών

|\_| Δεν ξέρω

|\_| Δεν απαντώ

132. Κατά μέσο όρο, πόσα από τα παρακάτω προϊόντα καπνίζετε/ζατε και για πόσα χρόνια; Να προσμετρήσετε όλες τις ξεχωριστές περιόδους καπνίσματος. Εάν δεν θυμάστε τα ακριβή χρόνια, παρακαλώ δώστε μια εκτίμηση

	Αριθμός ανά ημέρα	Έτη	Δεν ξέρω	Δεν απαντώ
Τσιγάρα από πακέτα	_ _	_ _	_	_
Στριφτά τσιγάρα	_ _	_ _	_	_
Πούρα	_ _	_ _	_	_
Cigarillos	_ _	_ _	_	_
Πίπες καπνού	_ _	_ _	_	_
Άλλο	_ _	_ _	_	_

|\_| Δεν απαντώ

#### Παθητικό κάπνισμα

(Ρωτάμε την ερώτηση για το «χώρο εργασίας» μόνο σε όσους εργάζονται)

133. Πόσο συχνά, τους τελευταίους έξι μήνες, εκτίθεστε σε καπνό τσιγάρου που καπνίζουν άλλοι μέσα ...

	Ποτέ	Λιγότερο από 1 ώρα ημερησίως	1-5 ώρες ημερησίως	Περισσότερο από 5 ώρες ημερησίως
στην κατοικία σας	_	_	_	_
στο χώρο εργασίας σας	_	_	_	_

---

(εάν εργάζεται ή  
εργαζόταν τους  
τελευταίους έξι μήνες)

**σε δημόσιους χώρους\***    |\_|       |\_|       |\_|       |\_|  
**και μέσα μαζικής**  
**μεταφοράς \*\***

---

\*μπαρ, εστιατόρια, εμπορικά κέντρα, αθλητικούς χώρους

\*\*τρένα, μετρό, λεωφορεία

## Περιβάλλον

«Τώρα, θα ήθελα να σας κάνω κάποιες ερωτήσεις σχετικά με τη κατοικία και την εργασία σας γιατί το περιβάλλον που ζείτε και οι μετακινήσεις σας σε αυτό επιδρούν στην υγεία. Τα δεδομένα αυτά θα χρησιμοποιηθούν για να εκτιμήσουμε την έκθεσή σας στην ατμοσφαιρική ρύπανση και στο θόρυβο.»

134. Ποια είναι η κύρια θέρμανση που χρησιμοποιείται στην οικία σας;

- Δεν υπάρχει θέρμανση ή δεν τη χρησιμοποιώ
- Κεντρική θέρμανση (π.χ. λέβητας)
- Θερμαντικά σώματα καύσης ξύλου ή κάρβουνου (π.χ. τζάκι, ξυλόσομπα)
- Θερμαντικά σώματα φυσικού αερίου ή υγραερίου (π.χ. σόμπες φυσικού αερίου ή υγραερίου)
- Air condition
- Άλλα ηλεκτρικά θερμαντικά σώματα (εκτός air condition) (π.χ. ηλεκτρική σόμπα)
- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

135. Χρησιμοποιείται air condition για ψύξη το καλοκαίρι;

- Ναι
- Όχι

136. Πόσα τετραγωνικά μέτρα είναι το σπίτι που μένετε; (μας ενδιαφέρουν οι εσωτερικοί χώροι)

..... τ.μ.

- Δεν ξέρω
- Δεν απαντώ

137. Έχετε μετακομίσει τα τελευταία 10 χρόνια;

- Ναι
- Όχι → 139
- Δεν ξέρω → 139
- Δεν απαντώ → 139

«Θυμάστε σε ποιες περιοχές έχετε ζήσει;»

138. Ποιές είναι οι διευθύνσεις κατοικίας που διαμένετε τα τελευταία 10 χρόνια και για πόσο χρονικό διάστημα μένατε σε κάθε διεύθυνση; (να μη συμπεριληφθεί η σημερινή διεύθυνση)

Παρακαλώ ξεκινήστε από την πιο πρόσφατη αλλαγή διεύθυνσης  
Α. Διεύθυνση1:

Οδός: ..... Αριθμός: .....  
Περιοχή: ..... Πόλη:.....  
ΤΚ: .....  
Από (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| Έως (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Β. Διεύθυνση:  
Οδός: ..... Αριθμός: .....  
Περιοχή: ..... Πόλη:.....  
ΤΚ: .....  
Από (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| Έως (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Γ. Διεύθυνση:  
Οδός: ..... Αριθμός: .....  
Περιοχή: ..... Πόλη:.....  
ΤΚ: .....  
Από (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| Έως (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Δ. Διεύθυνση:  
Οδός: ..... Αριθμός: .....  
Περιοχή: ..... Πόλη:.....  
ΤΚ: .....  
Από (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| Έως (Μήνας/Ετος): |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

*(Οι παρακάτω ερωτήσεις γίνονται μόνο στους συμμετέχοντες που εργάζονται)*

139. Αν εργάζεστε, ποιά είναι η διεύθυνση εργασίας σας (η τωρινή ή η πιο πρόσφατη εντός 1 έτους);

Οδός: ..... Αριθμός: .....  
Περιοχή: ..... Πόλη:.....  
ΤΚ: .....

140. Πώς πηγαίνετε στην εργασία σας συνήθως; (εάν εργάζεται τώρα)

- Με τα πόδια
- Με Ι.Χ. ή ταξί
- Με λεωφορείο/τρόλλευ/τράμ
- Με ΜΕΤΡΟ/ηλεκτρικό
- Με ποδήλατο
- Με μηχανή
- Φέρυ μποτ (π.χ. για κατοίκους Σαλαμίνας που δουλεύουν στην Αττική)
- Μη εφαρμόσιμο
- Δεν απαντώ

## Χαρακτηριστικά Νοικοκυριού

### Εισόδημα Νοικοκυριού

#### 141. Ποιά από τις παρακάτω κατηγορίες αντιπροσωπεύει το καθαρό μηνιαίο εισόδημα του νοικοκυριού σας;

«Παρακαλώ, υπολογίστε το σύνολο των εισοδημάτων όλων των μελών του νοικοκυριού σας, ανεξάρτητα από το βαθμό συνεισφοράς του κάθε μέλους στο σπίτι ή τα λειτουργικά σας έξοδα»

- |                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| Μέχρι 350€        | <input type="checkbox"/> |
| - 351 – 700€      | <input type="checkbox"/> |
| - 701 – 900€      | <input type="checkbox"/> |
| - 901 – 1.150€    | <input type="checkbox"/> |
| - 1.151 – 1.400€  | <input type="checkbox"/> |
| - 1.401 – 1.700€  | <input type="checkbox"/> |
| - 1.701 – 2.100€  | <input type="checkbox"/> |
| - 2.101 – 2.800€  | <input type="checkbox"/> |
| - 2.801 – 4.700€  | <input type="checkbox"/> |
| - Πάνω από 4.700€ | <input type="checkbox"/> |
| - Δεν απαντώ      | <input type="checkbox"/> |

#### 142. Κατά τους 12 τελευταίους μήνες το νοικοκυριό σας καθυστέρησε να πληρώσει λόγω οικονομικών δυσκολιών:

	ΝΑΙ (δύο φορές ή περισσότερο)	ΝΑΙ (μια φορά)	ΟΧΙ	Δε με αφορά
Το ενοίκιο ή τη δόση δανείου της κύριας κατοικίας;	_	_	_	_
Τους λογαριασμούς ηλεκτρικού ρεύματος, νερού, αερίου και καυσίμων για θέρμανση κλπ. της κύριας κατοικίας;	_	_	_	_
Τις δόσεις των πιστωτικών καρτών ή τις δόσεις δανείου για οικοσκευή, διακοπές κ.ά. ή τις αγορές με δόσεις; (Δεν περιλαμβάνονται οι δόσεις δανείου που σχετίζονται με την αγορά κύριας κατοικίας)	_	_	_	_

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β΄: Ανάλυση EMENO για το κάπνισμα και δημοσίευση στο “Tobacco prevention and cessation” περιοδικό**

### **A) Επιπολασμός καπνίσματος και η συσχέτιση του με άλλους ανθυγιεινούς παράγοντες κινδύνου στον γενικό πληθυσμό της Ελλάδας**

#### **Εισαγωγή**

Ο καπνός θεωρείται ένα «μοναδικό» εμπορικό προϊόν, διότι παρά ότι οι καπνιστές το χρησιμοποιούν ακριβώς όπως προτείνουν οι εταιρείες παραγωγής του, αρκετοί από αυτούς που το καταναλώνουν είτε αρρωσταίνουν είτε πεθαίνουν λόγω της χρήσης του.<sup>1</sup> Μάλιστα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 6 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται στο κάπνισμα και 0,6 εκατομμύρια στα αποτελέσματα του παθητικού καπνίσματος.<sup>1</sup>

Επίσης, το κάπνισμα θεωρείται ένας από τους τέσσερις συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η μειωμένη άσκηση, η κατάχρηση αλκοόλ, και η ανθυγιεινή διατροφή άρα εν δυνάμει θα μπορούσαν να τροποποιηθούν. Βασιζόμενοι στη θεωρία ότι συνήθως ένα άτομο που υιοθετεί λόγω συμπεριφοράς αλλά και επιλογής ενός συγκεκριμένου τρόπου ζωής έναν συνδυασμό αρνητικών συμπεριφορών,<sup>3</sup> οι καπνιστές έχουν υψηλή πιθανότητα να ακολουθούν ένα μοντέλο μη υγιούς τρόπου διαβίωσης.<sup>4</sup>

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στην Ελλάδα είναι από τους υψηλότερους μεταξύ των κρατών του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ)<sup>5</sup> και από τους υψηλότερους στην Ευρώπη βάσει του Ευρωβαρόμετρου.<sup>6</sup>

Έχουν υλοποιηθεί αρκετές μελέτες στον Ελληνικό πληθυσμό που καταγράφουν έναν σταθερά υψηλό επιπολασμό καπνίσματος<sup>9</sup> από το 2006 παρά τις πολλαπλές νομοθετικές ρυθμίσεις για τον έλεγχο του καπνίσματος. Η τελευταία καταγραφή έγινε το 2013 ακολουθώντας το πρωτόκολλο της παγκόσμιας έρευνας για το κάπνισμα ενηλίκων [Global Adult Tobacco Survey (GATS)] που υπολογίστηκε ένας επιπολασμός

38,2% και μεγάλα ποσοστά έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα.<sup>10</sup> Σύμφωνα με όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει άλλη μελέτη καταγραφής του επιπολασμού του καπνίσματος σε συνδυασμό με άλλους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου για την υγεία όπως είναι η μειωμένη άσκηση, η ανθυγιεινή διατροφή και η κατάχρηση αλκοόλ.

Η υπο-ανάλυση της EMENO που έγινε για το κάπνισμα στο πλαίσιο αυτής της διδακτορικής διατριβής είχε σκοπό:

- 1) Να υπολογίσει τον επιπολασμό του καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού.
- 2) Να διερευνήσει τις πιθανές συσχετίσεις του ενεργού καπνίσματος με άλλους αρνητικούς παράγοντες του μοντέλου ζωής που ακολουθεί ο καπνιστής
- 3) Να συγκρίνει τα άτομα με ενεργό κάπνισμα με όσους το έχουν διακόψει, σε μια προσπάθεια να αναδείξει εάν η διακοπή καπνίσματος συνδυάζεται και με αλλαγή στον τρόπο ζωής ενός ατόμου.

## **Μέθοδος**

### **Σχεδιασμός μελέτης**

Η υποανάλυση για το κάπνισμα ακολούθησε τους γενικότερους κανόνες της EMENO όπως έχουν αναφερθεί εκτενώς στην ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ του ειδικού μέρους της διατριβής

### **Ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση του καπνίσματος**

#### *Αυτό-αναφερόμενο κάπνισμα*

Οι συμμετέχοντες που απάντησαν ότι κάπνιζαν ενεργά ταξινομήθηκαν ως «ενεργοί καπνιστές». Εκείνοι που απάντησαν ότι κάπνιζαν στο παρελθόν αλλά έχουν σταματήσει ταξινομήθηκαν ως «πρώην καπνιστές», ενώ εκείνοι που απάντησαν ότι δεν κάπνισαν ποτέ ταξινομήθηκαν ως «ποτέ καπνιστές».

#### *Δευτερογενές κάπνισμα*



Ως δευτερογενές κάπνισμα αναφέρεται η έκθεση σε κάπνισμα άλλων στο σπίτι, στον εργασιακό χώρο και στα δημόσια μέρη και μέσα μαζικής μεταφοράς τους τελευταίους 6 μήνες. Οι απαντήσεις υποκατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τις ώρες έκθεσης σε: Ποτέ έκθεση, <1 ώρα/μέρα, 1-5 ώρες/ημέρα, και >5ώρες/ημέρα.

#### *Ποσότητα κατανάλωσης καπνίσματος*

Οι πρώην και οι ενεργοί καπνιστές ερωτήθηκαν να αναφέρουν τον αριθμό των προϊόντων καπνού (εργοστασιακά και στριφτά τσιγάρα, πίπα, πούρα, πουράκια κ.α) που κάπνιζαν κατά μέσο όρο την ημέρα και για πόσα χρόνια. Τα πακέτα/έτη (π/ε) υπολογίστηκαν μόνο για τα εργοστασιακά και τα στριφτά τσιγάρα. Επίσης ανέφεραν την ηλικία κατά την οποία ξεκίνησαν το κάπνισμα και οι απαντήσεις τους κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες (10-15, 16-17, 18-22, >22 έτη)

#### **Μεταβλητές**

Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση του καπνίσματος ήταν:

**A) τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά** (φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, εργασία/ανεργία, εργασιακές κατηγορίες (χειρωνακτική εργασία και εργασία γραφείου), κατοικία (αστική, ημι-αστική και αγροτική περιοχή)

#### **B) ΔΜΣ**

#### **Γ) Σωματική άσκηση**

A,B και Γ ορίστηκαν παρομοίως όπως εφαρμόστηκε στο σύνολο της μελέτης και έχει αναλυθεί στη κεφάλαιο ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ του ειδικού μέρους της διατριβής

#### **Δ) Κατανάλωση Αλκοόλ**

Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για τον αριθμό από ποτήρια αλκοολούχων ροφημάτων (μπύρα, κρασί, άλλα αλκοολούχα ποτά) που κατανάλωσαν κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας από την

συνέντευξη και οι απαντήσεις τους κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 κατηγορίες (0, 1-7 και >7 ποτήρια/εβδομάδα)

### **E) Μεσογειακή διατροφή**

Το επίπεδο της προσήλωσης στη μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο της προσήλωσης στην ΜΔ (MEDAS-Mediterranean diet adherence screening).<sup>15</sup> Αυτό είναι ένα ερωτηματολόγιο 14 ερωτήσεων (με τιμές 0-14) που έχει εγκυροποιηθεί και χρησιμοποιηθεί στην Ισπανία<sup>15</sup>, Γερμανία<sup>16</sup> και Ελλάδα<sup>17</sup>. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν ως χαμηλή, μέτρια και υψηλή προσήλωση στη ΜΔ εάν το σκορ που απάντησαν ήταν 0-4, 5-9, και 10-14 αντίστοιχα.

### **Στατιστική ανάλυση**

Όλοι οι συμμετέχοντες της EMENO που είχαν δώσει την πληροφορία για το κάπνισμα ταξινομήθηκαν ως ενεργοί, πρώην και ποτέ καπνιστές και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για τον επιπολασμό του καπνίσματος. Η στατιστική ανάλυση για το κάπνισμα ακολούθησε τους γενικούς κανόνες που εφαρμόστηκαν για όλη την μελέτη EMENO και έχουν αναλυθεί στο κεφάλαιο ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.

### **Αποτελέσματα**

#### **Γενικά χαρακτηριστικά του επιπολασμού του καπνίσματος στην Ελλάδα**

Από τα 6006 άτομα που συμμετείχαν στην, μελέτη, 13 δεν είχαν την πληροφορία για την ηλικία και το φύλο και 131 (2,2%) για την καπνιστική συνήθεια, φτάνοντας τους 5862 που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του καπνίσματος. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε για αυτήν την υπο-ανάλυση και τα σταθμισμένα ποσοστά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Η πλειοψηφία του πληθυσμού της μελέτης (62,7%) ζούσαν σε αστικές περιοχές. 47,1% είχε τελειώσει τουλάχιστον δευτεροβάθμιο επίπεδο εκπαίδευσης και 40% ανέφερε λιγότερο από 900 ευρώ μηνιαίο εισόδημα. 43% από τους συμμετέχοντες δεν έπινε και 42% είχε μέτρια

κατανάλωση αλκοόλ ενώ περίπου 80% είχε μέτρια προσήλωση σε ΜΔ και 71,3% μέτρια/υψηλή σωματική δραστηριότητα. Όσον αφορά τον ΔΜΣ, 29,2% ήταν παχύσαρκοι. Ο επιπολασμός του ενεργού καπνίσματος βρέθηκε 37,8% (95% ΔΕ: 36,3-39,3) και του καπνίσματος στο παρελθόν 16,1% (95% ΔΕ: 15,1-17,2) (Πίνακας 1).

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 με την κατανομή όλων των μεταβλητών να είναι διαφορετική ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια. Υπήρχαν 98 (3,2%) συμμετέχοντες με απουσία πληροφορίας για την ποσότητα κατανάλωσης (π/ε) των εργοστασιακών και στριφτών τσιγάρων. Μεταξύ των ατόμων με διαθέσιμη την πληροφορία για το κάπνισμα ο διάμεσος αριθμός των π/ε των ενεργών και πρώην καπνιστών ήταν 18,6 (IQR: 7,5-36,5). Τα εργοστασιακά τσιγάρα ήταν τα προϊόντα καπνού που περισσότερο (91% μεταξύ όλων) χρησιμοποιούνται μεταξύ των χρηστών καπνικών προϊόντων (τα δεδομένα αυτά δεν φαίνονται) .

Το ενεργό κάπνισμα ήταν πιο συχνό στους νεαρούς ενήλικες (18-29 ετών: 44,6%, 30-39 ετών: 47%, 40-49 ετών: 48,1%, 50-59 ετών: 42,9%,  $p < 0,001$ ), αλλά ήταν μειωμένο στους πιο ηλικιωμένους (60-69 έτη: 29,4%; >70 ετών: 12,7%;  $p < 0,001$ ). Η ηλικιακή διαφορά ήταν πιο έντονη μεταξύ των γυναικών (Εικόνα 1α). Μεταξύ των πρώην καπνιστών τα αποτελέσματα ήταν αντίστροφα (18-29 έτη: 6,4%; 30-39 έτη: 11,3%, 40-49 έτη: 14,3%, 50-59 έτη: 18,7%, 60-69 έτη: 26,3%, >70 έτη: 23,11%;  $p < 0,001$ ). Άνδρες και γυναίκες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργού καπνίσματος αλλά οι άνδρες ήταν πιο συχνά ενεργοί και πιο βαρείς καπνιστές σε σχέση με τις γυναίκες [διάμεσος αριθμός π/ε (IQR): 22,5 (10-45) έναντι 13,5 (5,5-25),  $p < 0,001$ ] (τα αποτελέσματα αυτά δεν φαίνονται). Αντίθετα, οι γυναίκες ήταν λιγότερο πιθανό να είναι πρώην καπνίστριες (8,2% έναντι 24,5%,  $p < 0,001$ ) σε σχέση με τους άνδρες (Εικόνα 1α).

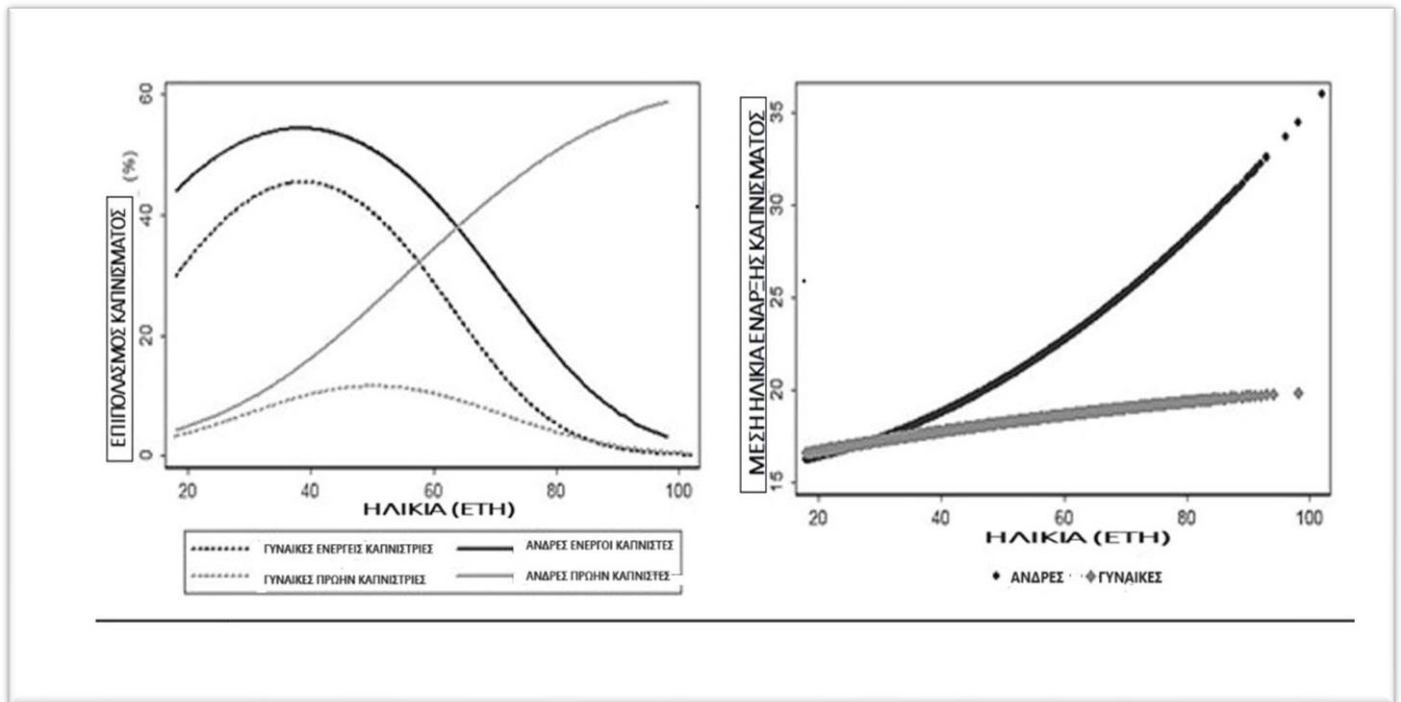
Σε 49 συμμετέχοντες (1,6% των καπνιστών), η ηλικία έναρξης καπνίσματος δεν ήταν γνωστή. Μεταξύ ενεργών και πρώην καπνιστών που υπήρχε διαθέσιμη η παραπάνω πληροφορία, η διάμεση ηλικία

έναρξης του καθημερινού καπνίσματος ήταν τα 18 έτη για τις γυναίκες (IQR: 16-21) και τα 18 έτη για τους άνδρες (IQR: 15-20). Αξιοσημείωτο είναι, ότι ένας στους δυο άνδρες (48,7 %) και μια στις τρεις γυναίκες (36,2%) ανέφεραν την έναρξη του καπνίσματος πριν από την ηλικία των 17 ετών. Επίσης 31,3% των καπνιστών 18-29 ετών ανέφερε την έναρξη του καπνίσματος πριν την ηλικία των 15 ετών (τα δεδομένα αυτά δεν φαίνονται). Τελικά η πιο επικίνδυνη χρονική περίοδος έναρξης της καπνιστικής συνήθειας ήταν μεταξύ 18 και 22 ετών που ένα σημαντικό ποσοστό και των δυο φύλων ξεκίνησε το τσιγάρο (41,9% των ανδρών και 44,5% των γυναικών). Τελικά φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των γενεών όσον αφορά την ηλικία έναρξης του καπνίσματος και για τα δυο φύλα. Τα άτομα μικρότερα σε ηλικία ξεκινάνε το κάπνισμα νωρίτερα σε σχέση με τους μεγαλύτερους σε ηλικία και η διαφορά αυτή φαίνεται να είναι πιο έντονη στο γυναικείο φύλο (Εικόνα 1β).

**Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης στο σύνολο και ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια στην Ελλάδα, 2014-2016. N=5862**  
**Στον πίνακα παρουσιάζονται τα σταθμισμένα ποσοστά.**

	<b>Ενεργοί Καπνιστές N (%)</b>	<b>Πρώην καπνιστές N (%)<sup>α</sup></b>	<b>Ποτέ καπνιστές N (%)<sup>α</sup></b>	<b>Σύνολο N (%)<sup>α</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>					
Άνδρες	1018 (56,9)	742 (73,8)	722 (32,7)	2482(48,5)	<b>&lt;0,001</b>
Γυναίκες	1008 (43,1)	290 (26,2)	2082(67,3)	3380 (51,5)	
<b>Ηλικία</b>					
18-34	427 (30,8)	76 (12,3)	473 (26,8)	976 (26)	<b>&lt;0,001</b>
35-49	685 (35,6)	190 (23,3)	571 (23,2)	1446 (27,9)	
50-65	626 (23,6)	325 (28,4)	700 (18,8)	1651 (22,2)	
65+	288 (10)	441 (36,0)	1060(31,2)	1789 (24)	
<b>Βαθμός αστικότητας</b>					
Αστική περιοχή	1234 (66,6)	538 (55,9)	1558(61,9)	3330 (62,7)	<b>&lt;0,001</b>
Ημι-αστική περιοχή	339 (15)	194 (18,1)	512 (17,3)	1045 (16,6)	
Επαρχία	453 (18,4)	300 (26)	734 (20,8)	1387 (20,7)	
<b>Οικογενειακή κατάσταση</b>					
Γάμος/Συγκατοίκηση	1330 (60,6)	803 (75,1)	1748(57,5)	3881 (61,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ελεύθερος-η	689 (39)	226 (24,5)	1046(42,1)	1961 (38,1)	
Άγνωστη	7 (0,3)	3 (0,4)	10 (0,4)	20 (0,4)	
<b>Εκπαίδευση</b>					
Πρωτοβάθμια	517 (21)	412 (33,9)	1149(33,7)	2078 (28,9)	<b>&lt;0,001</b>
Δευτεροβάθμια/μετα-δευτεροβάθμια	1054(55)	400 (41,4)	1104(42,5)	2558 (47,1)	
Τριτοβάθμια	442 (23,4)	215 (24,2)	533 (23,2)	1190 (23,4)	
Άγνωστη	13 (0,6)	5 (0,5)	18 (0,6)	36 (0,6)	
<b>Ανεργία</b>					
Όχι	1632 (78,5)	933 (88,7)	2497(87,1)	5062 (84,1)	<b>&lt;0,001</b>
Ναι	386 (21,1)	96 (11)	289 (12,2)	771 (15,4)	
Άγνωστο	8 (0,4)	3 (0,4)	18 (0,6)	29 (0,5)	
<b>Επαγγελματική κατηγορία</b>					
Υψηλής εκπαίδευσης εργασία γραφείου	489 (23,6)	245 (25,6)	509 (19,9)	1243 (22,2)	<b>&lt;0,001</b>
Χαμηλής εκπαίδευσης εργασία γραφείου	497 (25,4)	188 (18,6)	445 (17)	1130 (20,4)	
Υψηλής εκπαίδευσης	308 (14,4)	251 (22,3)	565 (17,5)	1124 (17,1)	

χειρωνακτική εργασία					
Χαμηλής εκπαίδευσης χειρωνακτική εργασία	429 (20,8)	255 (24,6)	620 (21,0)	1304 (21,5)	
Άγνωστο	303 (15,9)	93 (9)	665 (24,6)	1061 (18,8)	
<b>Μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα</b>					
<900 Ευρώ	812 (40,3)	388 (37,4)	1187(41,4)	2387 (40,3)	0,090
900€-1.700 Ευρώ	579 (28,9)	323 (30,4)	740 (27,3)	1642 (28,4)	
> 1.700 Ευρώ	222 (11)	124 (13,3)	255 (10,2)	601 (11)	
Άγνωστο	413 (19,8)	197 (18,9)	622 (21,1)	1232 (20,3)	
<b>Φυσική δραστηριότητα</b>					
Χαμηλή	260 (12,7)	181 (17)	434 (15,2)	875 (14,6)	0,004
Μέτρια	550 (27,9)	320 (31,3)	788 (28,9)	1658 (28,9)	
Υψηλή	912 (44,4)	383 (37,9)	1209(42,3)	2504 (42,4)	
Άγνωστο	304 (15)	148 (13,8)	373 (13,6)	825 (14,2)	
<b>Προσήλωση σε μεσογειακή διατροφή</b>					
Χαμηλή	208 (13,1)	49 (5,6)	195 (8,6)	452 (9,8)	<0,001
Μέτρια	1595 (76,4)	848 (82,6)	2296 (81)	4739 (79,5)	
Υψηλή	130 (5,8)	114 (9,8)	226 (6,9)	470 (7)	
Άγνωστο	93 (4,7)	21 (2)	87 (3,5)	201 (3,7)	
<b>Κατανάλωση αλκοόλ (ποτήρια/εβδομάδα)</b>					
0	746 (34,1)	340 (32,7)	1615(54,1)	2701 (43,1)	<0,001
1-7	888 (46,2)	477 (45,7)	971 (37,5)	2336 (42,1)	
7+	335 (16,6)	199 (20,1)	170 (6,4)	704 (12,5)	
Άγνωστο	57 (3,1)	16 (1,5)	48 (2)	121 (2,4)	
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<25	546 (28)	143 (15,5)	524 (21,1)	1213 (22,8)	<0,001
≥25-30	600 (28,5)	346 (33,4)	812 (28,2)	1758 (29,2)	
≥30	478 (21,7)	368 (33,4)	844 (26,2)	1690 (25,6)	
Άγνωστο	402 (21,8)	175 (17,6)	624 (24,5)	1201 (22,4)	



**Εικόνα 1. Επιπολασμός ενεργού καπνίσματος και καπνίσματος στο παρελθόν ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (α) και μέση ηλικία έναρξης καπνίσματος ανάλογα με το φύλο (β) στην Ελλάδα, 2014-2016**

### Πολυπαραγοντική ανάλυση για την εκτίμηση των παραγόντων που συνδέονται με το κάπνισμα

Όλοι οι παράγοντες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 εκτιμήθηκαν για την ανεξάρτητη συσχέτιση τους με το κάπνισμα (ενεργό και πρώην). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι μεταξύ όλων των μεταβλητών που εκτιμήθηκαν μόνο η ανεργία και η κατάχρηση αλκοόλ ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένες με την καπνιστική συνήθεια (Πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα όσο περισσότερη ήταν η κατανάλωση αλκοόλ τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος να ήταν κάποιος καπνιστής (ενεργός ή πρώην). Σε σχέση με τα άτομα που δεν έκαναν κατανάλωση αλκοόλ εκείνα που έπιναν 1-7 ποτήρια/εβδομάδα είχαν 41% μεγαλύτερη πιθανότητα και εκείνοι που

έπιναν περισσότερο από 7 ποτήρια είχαν 152% μεγαλύτερη πιθανότητα να ήταν καπνιστές.

Επιπρόσθετα, οι άνεργοι είχαν 42% μεγαλύτερη πιθανότητα να ήταν καπνιστές σε σχέση με τους εργαζόμενους (Πίνακας 2). Σημαντικές αλληλεπιδράσεις βρέθηκαν μεταξύ ηλικίας και φύλου ( $p < 0,001$ ), ηλικίας και εκπαιδευτικού επιπέδου ( $p = 0,001$ ) και φύλου και εκπαιδευτικού επιπέδου ( $p = 0,001$ ). Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ εκείνων που είχαν ολοκληρώσει δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση μεταξύ των δυο φύλων και των ηλικιακών ομάδων, αυτές οι δυο υποκατηγορίες εκπαίδευσης ενώθηκαν και συγκρίθηκαν με την πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Το εκπαιδευτικό επίπεδο δεν ήταν σημαντικά συνδεδεμένο με την πιθανότητα καπνίσματος μεταξύ των γυναικών ηλικίας 18-65 ετών ενώ οι γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών με δευτεροβάθμια και υψηλότερη εκπαίδευση (σε σχέση με εκείνες που είχαν πρωτοβάθμια) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να ήταν καπνίστριες (OR=2,19; 95% ΔΕ: 1,57-3,06) (Πίνακας 2). Αντίθετα, οι άνδρες με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο είχαν μικρότερη πιθανότητα να ήταν καπνιστές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (OR=0,44 95% ΔΕ: 0,24-0,84 για τις ηλικίες 18-34,9 έτη, OR= 0,67 95% ΔΕ: 0,44-1,03 για τις ηλικίες 35-49,9 έτη, και OR=0,52 95% ΔΕ: 0,35-0,79 για 50-64,9 έτη) εκτός από τα άτομα που ήταν μεγαλύτερα από 65 ετών.

Οι γυναίκες ήταν λιγότερο πιθανό να ήταν καπνίστριες σε σχέση με τους άνδρες, με την διαφορά μεταξύ των δυο φύλων να είναι πιο έντονη για τις γυναίκες που είχαν πρωτοβάθμιο εκπαιδευτικό επίπεδο σε σχέση με εκείνες με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο και για ηλικίες άνω των 50 ετών (Πίνακας 2).



**Πίνακας 2. Παράγοντες που σχετίζονται με το κάπνισμα (ενεργό και πρώην) στην Ελλάδα 2014-2016: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης. N=5862**

	<b>OR (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Κατανάλωση αλκοόλ (ποτήρια/εβδομάδα)</b>		
1-7/0	1,41 (1,22-1,64)	<b>&lt;0,001</b>
7+/0	2,52 (1,97-3,23)	<b>0,001</b>
<b>Άνεργοι/Εργαζόμενοι</b>	1,42 (1,16-1,73)	<b>0,001</b>
<b>Ηλικία: 18-34,9 ετών</b>		
<b>Γυναίκες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	0,84 (0,43-1,66)	0,614
<b>Άνδρες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	0,44 (0,23-0,84)	0,013
<b>Πρωτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,37 (0,23-0,59)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,71 (0,54-0,94)	0,015
<b>Ηλικία: 35-49,9 ετών</b>		
<b>Γυναίκες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	1,28 (0,85-1,92)	0,243
<b>Άνδρες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	0,67 (0,44-1,03)	0,066
<b>Πρωτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,35 (0,23-0,53)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,67 (0,52-0,87)	0,002
<b>Ηλικία: 50-64,9 ετών</b>		
<b>Γυναίκες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	1,00 (0,75-1,34)	0,991
<b>Άνδρες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια	0,52 (0,35-0,79)	0,002
<b>Πρωτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,17 (0,12-0,26)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,33 (0,25-0,43)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία: ≥65 ετών</b>		
<b>Γυναίκες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	2,19 (1,57-3,06)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Άνδρες</b>		
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια	1,15 (0,84-1,57)	0,373
<b>Πρωτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,09 (0,07-0,11)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια εκπαίδευση</b>		
Γυναίκες/Άνδρες	0,16 (0,11-0,23)	<b>&lt;0,001</b>

## Πολυπαραγοντική ανάλυση για την σύγκριση ενεργών και πρώην καπνιστών

Για την διερεύνηση των παραγόντων που συνδέονται με την διακοπή καπνίσματος περιορίσαμε την ανάλυση στους καπνιστές (ενεργούς και πρώην) και συγκρίθηκαν ενεργοί με πρώην καπνιστές.

Οι ενεργοί καπνιστές ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα προσήλωσης στην ΜΔ σε σχέση με τους πρώην καπνιστές [σταθμισμένα OR (95% ΔΕ) ήταν 0,55 (0,36-0,83) και 0,35 (0,21-0,58) της χαμηλής έναντι της μέτριας και υψηλής προσήλωσης αντίστοιχα]. Επίσης, οι ενεργοί καπνιστές ήταν λιγότερο πιθανό να είναι υπέρβαροι (OR=0,71, 95% ΔΕ: 0,54-0,95) ή παχύσαρκοι (OR=0,60, 95% ΔΕ: 0,45-0,80), και πιο πιθανό να μην έχουν σύντροφο (OR=1,47, 95% CI: 1,15-1,88) σε σχέση με τους πρώην καπνιστές (Πίνακας 3).

Δύο σημαντικές συσχετίσεις επίσης βρέθηκαν, μια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων και του εκπαιδευτικού επιπέδου ( $p=0,019$ ) και μια μεταξύ φύλου και ηλικιακών ομάδων ( $p=0,024$ ). Τα άτομα ηλικίας <50 ετών που είχαν δευτεροβάθμια ή υψηλότερη εκπαίδευση είχαν μικρότερο κίνδυνο να είναι ενεργοί καπνιστές συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που είχαν μόνο πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Αντίθετα, στους άνω των 50 ετών δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα να ήταν κάποιος ενεργός καπνιστής σε σχέση με το εκπαιδευτικό του επίπεδο (Πίνακας 3). Υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δυο φύλων στις ηλικιακές ομάδες αλλά δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των εκπαιδευτικών επιπέδων στην ίδια ηλικιακή ομάδα. Ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα να ήταν κάποιος ενεργός καπνιστής μεταξύ των γυναικών και ανδρών στην ηλικιακή ομάδα των 18-35 ετών, στις υπόλοιπες ηλικίες οι γυναίκες είχαν αυξημένη πιθανότητα να ήταν ενεργές καπνίστριες όσο μεγαλύτερες ήταν σε ηλικία σε σχέση με τους άνδρες (Πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η πιθανότητα να ήταν κάποιος ενεργός καπνιστής μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας με τις διαφορές να είναι μεγαλύτερες στους άνδρες που είχαν πρωτοβάθμια εκπαίδευση.

**Πίνακας 3. Παράγοντες που σχετίζονται με το ενεργό κάπνισμα σε καπνιστές (ενεργούς και πρώην) στην Ελλάδα 2014-2016: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης. N=5862**

	OR (95% ΔΕ)	p-value
<b>Προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή</b>		
Μέση/Χαμηλή	0,55 (0,36-0,83)	<b>0,004</b>
Υψηλή/Χαμηλή	0,35 (0,21-0,58)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Μόνος στο σπίτι/Διαμονή με σύντροφο</b>	1,47 (1,15-1,88)	<b>0,002</b>
<b>ΔΜΣ</b>		
Υπέρβαρος/Φυσιολογικός	0,71 (0,54-0,95)	<b>0,020</b>
Παχύσαρκος/Φυσιολογικός	0,60 (0,45-0,80)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία: 18-34,9 ετών</b>		
Γυναίκες/Ανδρες	1,11 (0,61-2,03)	0,731
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	0,17 (0,02-1,49)	0,108
<b>Ηλικία: 35-49,9 ετών</b>		
Γυναίκες/Ανδρες	1,66 (1,14-2,44)	<b>0,009</b>
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	0,48 (0,24-0,97)	0,041
<b>Ηλικία: 50-64,9 έτη</b>		
Γυναίκες/Ανδρες	2,00 (1,39-2,87)	<b>&lt;0,001</b>
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	1,12 (0,78-1,61)	0,524
<b>Ηλικία: ≥65 έτη</b>		
Γυναίκες/Ανδρες	3,35 (2,11-5,32)	<b>&lt;0,001</b>
Δευτεροβάθμια/Τριτοβάθμια vs πρωτοβάθμια εκπαίδευση	1,42 (0,98-2,06)	0,066

## Παθητικό κάπνισμα στην Ελλάδα

Στον Πίνακα 4 υπάρχουν οι πληροφορίες όσον αφορά τον επιπολασμό της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα τους τελευταίους 6 μήνες. Συνολικά 58,3% των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Ο επιπολασμός της έκθεσης ήταν 38,8% στην εργασία, 30% στο σπίτι, και 44,6% σε δημόσια μέρη. Η πλειοψηφία του πληθυσμού είχε έκθεση για λιγότερο από πέντε ώρες ανά ημέρα ανεξάρτητα από το μέρος έκθεσης. Οι καπνιστές ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά παθητικού καπνίσματος είτε στο σύνολο (71,1%) είτε σε δημόσια μέρη και στα μέρη εργασίας (54,7% και 45,7%, αντίστοιχα) σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές (43,5%, 32,9%, και 28,5%, αντίστοιχα).

### Πίνακας 4. Επιπολασμός έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα στην εργασία, σπίτι και δημόσιους χώρους στην Ελλάδα, 2014-2016

Στον πίνακα παρουσιάζονται τα σταθμισμένα ποσοστά

Παθητικό κάπνισμα	Σύνολο N (%)	Καπνιστές N(%)	Ποτέ Καπνιστές N (%)	<i>p</i>
<b>Στο σπίτι (N)</b>	<b>5736</b>	<b>2993</b>	<b>2743</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ποτέ	4041 (70)	1791 (59,3)	2250 (82,4)	
<1 ώρα/ημέρα	700 (12,1)	449 (14,9)	251 (8,9)	
1-5 ώρα/ημέρα	692 (12,2)	524 (17,6)	168 (6)	
>5 ώρα/ημέρα	303 (5,7)	229 (8,2)	74 (2,8)	
<b>Εργασιακός χώρος (N)<sup>α</sup></b>	<b>1920</b>	<b>1139</b>	<b>781</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ποτέ	1226 (61,2)	645 (54,3)	581 (71,5)	
<1 ώρα/ημέρα	276 (15,2)	190 (17,1)	86 (12,4)	
1-5 ώρα/ημέρα	259 (14,8)	186 (17,6)	73 (10,8)	
>5 ώρα/ημέρα	159 (8,7)	118 (11,1)	41 (5,3)	

<b>Δημόσιοι χώροι και μέσα μεταφοράς (N)</b>	<b>5670</b>	<b>2948</b>	<b>2722</b>	
Ποτέ	3369 (55,4)	1431 (45,3)	1938 (67,1)	<b>&lt;0,001</b>
<1 ώρα/ημέρα	1381 (26,4)	862 (30,8)	519 (21,2)	
1-5 ώρα/ημέρα	781 (15,5)	546 (19,9)	235 (10,4)	
>5 ώρα/ημέρα	139 (2,8)	109 (4,0)	30 (1,3)	
<b>Έκθεση σε οποιοδήποτε μέρος (N)</b>	<b>5732</b>	<b>2988</b>	<b>2744</b>	
Ναι	3155 (58,3)	2056 (71,1)	1099 (43,5)	<b>&lt;0,001</b>

α: Μεταξύ αυτών που εργάζονται

## Συζήτηση

Στην υπο-ανάλυση της EMENO που έγινε για να διερευνηθεί την επιδημιολογία και τους παράγοντες που καθορίζουν την καπνιστική συνήθεια στους ενήλικες στην Ελλάδα βρέθηκε υψηλός επιπολασμός του ενεργού καπνίσματος (37,8%). Ενδιαφέρον είναι ότι ο επιπολασμός έμεινε σταθερός από το 2011 σύμφωνα με τα στοιχεία προηγούμενων επιδημιολογικών μελετών<sup>9,10</sup> αντικατοπτρίζοντας την ανεπιτυχή εφαρμογή του αντικαπνιστικού νόμου στην Ελλάδα. Επίσης, παραμένει αρκετά υψηλότερος σε σχέση με τον μέσο όρο (26%) άλλων Ευρωπαϊκών χωρών.<sup>18</sup>

Ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας που καθόριζε την καπνιστική συνήθεια στη Ελλάδα ήταν το ανδρικό φύλο. Συγκεκριμένα οι άνδρες είχαν υψηλότερο επιπολασμό ενεργού καπνίσματος και ήταν πιο βαρείς καπνιστές σε σχέση με τις γυναίκες, όπως και στις περισσότερες χώρες παγκοσμίως.<sup>18</sup> Αξιοσημείωτο όμως είναι ότι οι γυναίκες στην Ελλάδα είχαν αρκετά υψηλό

επιπολασμό ενεργού καπνίσματος (31,6%). Αυτό το υψηλό ποσοστό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της Ευρωπαϊκής Έρευνας Υγείας (European Health Interview Survey-EHIS 2014) όπου οι γυναίκες στην Ελλάδα κατέχουν την δεύτερη θέση στην κατάταξη καθημερινού καπνίσματος (21,3%) σε σύγκριση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, και είναι επιπλέον συγκριτικά οι περισσότεροι βαρεία καπνίστριες (9,4% κάπνιζαν >20 τσιγάρα/ημέρα).<sup>18</sup> Επιπλέον, σύμφωνα με την ανάλυση της EMENO βρέθηκαν αρκετά ανησυχητικά αποτελέσματα που συνηγορούν ότι η καπνιστική συνήθεια θα αυξηθεί περαιτέρω στις γυναίκες στο μέλλον και συγκεκριμένα: 1) Ο επιπολασμός του ενεργού καπνίσματος ήταν υψηλός στις νεαρές γυναίκες, 2) Η ηλικία έναρξης του καπνίσματος μεταξύ των κοριτσιών ήταν μικρότερη σε σχέση με τα αγόρια 3) Τα ποσοστά των γυναικών που είχαν διακόψει το κάπνισμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με των ανδρών. Η γυναικεία «ευπάθεια» στην έναρξη αλλά και διατήρηση της καπνιστικής συνήθειας έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, όπως ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς στις διαφημίσεις για το κάπνισμα,<sup>19</sup> η πεποίθηση ότι το κάπνισμα μειώνει το σωματικό βάρος και ταυτόχρονα ενισχύει την γυναικεία αυτοπεποίθηση.<sup>20</sup>

Η ηλικία ήταν επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που καθόριζε το ενεργό κάπνισμα. Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν σημαντικά ποσοστά ενεργού καπνίσματος στους νεαρούς ενήλικες αλλά μειωνόντουσαν κατακόρυφα στους ηλικιωμένους. Αυτή η ηλικιακή τάση παρατηρήθηκε παρομοίως σε άλλες μελετες<sup>10,18</sup> και μπορεί να οφείλεται στην αύξηση των ασθενειών που σχετίζονται με το κάπνισμα σε προχωρημένη ηλικία. Ανησυχητικό ήταν το εύρημα ότι ένας στους τρεις νεαρούς ενήλικες ξεκίνησαν το κάπνισμα σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες ήταν πολύ μικρότερο (19%).<sup>6</sup> Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την επείγουσα ανάγκη για την χάραξη πολιτικής με επίκεντρο τις μικρότερες ηλικίες και τους εφήβους για να ενισχυθεί η θετική στάση απέναντι στα υγιεινά πρότυπα διαβίωσης και η αποφυγή της έναρξης της καπνιστικής συνήθειας.

Όσον αφορά τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, οι καπνιστές

(ενεργοί και πρώην) είχαν υψηλότερες πιθανότητες να ήταν άνεργοι σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές και οι ενεργοί καπνιστές είχαν υψηλότερες πιθανότητες να είναι μόνοι / μη παντρεμένοι σε σύγκριση με τους πρώην καπνιστές. Παρομοίως, στην Ευρώπη, οι άνεργοι και όσοι αντιμετωπίζουν οικονομικές δυσκολίες είναι συχνότερα καπνιστές<sup>6</sup>, είτε λόγω υψηλότερων επιπέδων ψυχολογικής δυσφορίας<sup>21</sup> είτε λόγω ειδικών χαρακτηριστικών της προσωπικότητάς τους.<sup>22</sup> Τέλος, παρόμοιο αποτέλεσμα όσον αφορά ότι οι καπνιστές ήταν συχνότερα άγαμοι, είχε βρεθεί και σε μια αμερικανική μελέτη πιθανολογώντας ότι το κάπνισμα συμβάλλει στην αντιμετώπιση των αρνητικών συναισθημάτων που συνδέονται με την κοινωνική απομόνωση.<sup>23</sup>

Στην EMENO δεν βρέθηκε μια ξεκάθαρη τάση μεταξύ εκπαιδευτικού επιπέδου και καπνίσματος. Στην βιβλιογραφία, επίσης υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα λόγω των διαφορετικών μεθοδολογιών που ακολουθήσε η κάθε μελέτη. Η EHIS κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα άτομα με τριτοβάθμια εκπαίδευση έχουν τα χαμηλότερα επίπεδα καπνιστικής συνηθειας.<sup>18</sup> Από την άλλη η GATS βρήκε ότι στην Ελλάδα τα άτομα με υψηλότερη μόρφωση ήταν πιο πιθανό να είναι ενεργοί καπνιστές από ότι ποτέ καπνιστές.<sup>10</sup> Στην EMENO αναλύοντας τις συσχετίσεις μεταξύ εκπαιδευτικού επιπέδου και ηλικίας βρέθηκε ότι οι νεότεροι σε ηλικία με υψηλό μορφωτικό επίπεδο ήταν πιο πιθανό να ήταν πρώην καπνιστές. Επίσης, ότι οι άνδρες με υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο σε μεγαλύτερες ηλικίες ήταν πιο πιθανό να έχουν διακόψει το κάπνισμα αλλά όχι οι γυναίκες. Σε συνδυασμό με τον παρόμοιο επιπολασμό καπνίσματος μεταξύ γυναικών και ανδρών αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν στη θεωρία της «επιδημίας καπνίσματος»<sup>24</sup>. Σύμφωνα με αυτή, υπάρχουν 4 στάδια στην επιδημιολογική τροχιά της καπνιστικής συνήθειας και μάλιστα αυτή μπορεί να διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών κρατών. Σε αυτό το μοντέλο, οι άνδρες ξεκινάνε το κάπνισμα νωρίτερα από τις γυναίκες, αλλά από το στάδιο 1 μέχρι το στάδιο 4 από τα υψηλά πέφτουν στα χαμηλά ποσοστά καπνίσματος, ακολουθώντας οι γυναίκες αλλά με μια χρονική υστέρηση ορισμένων δεκαετιών. Επίσης σε αυτήν την τροχιά τα άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο σταματάνε το κάπνισμα νωρίτερα



γιατί συνειδητοποιούν πιο γρήγορα τις επιπτώσεις στην υγεία.<sup>25</sup> Η «επιδημία καπνίσματος» στην Ελλάδα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της EMENO πιθανών βρίσκεται στο στάδιο 3 όπου τα ποσοστά ανδρών και γυναικών είναι παρόμοια και οι άνδρες υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου έχουν διακόψει το κάπνισμα. Στο τέλος αυτού του σταδίου (που συνήθως διαρκεί 20-30 έτη) αναμένεται ότι θα σταματήσουν το κάπνισμα και οι γυναίκες υψηλού μορφωτικού επιπέδου. Τα άτομα με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο θα είναι εκείνοι που θα διακόψουν το κάπνισμα στο τελευταίο στάδιο της επιδημίας.

Βρέθηκαν επίσης συσχετίσεις του καπνίσματος με άλλους δείκτες υγείας όπως ότι οι πρώην καπνιστές είχαν υψηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με τους ενεργούς καπνιστές. Αυτό το αποτέλεσμα αντικατοπτρίζει έναν από τους βασικούς ανασταλτικούς παράγοντες διακοπής καπνίσματος γιατί παρατηρείτε μία μικρή συνήθως αύξηση βάρους<sup>26</sup> για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί όπως είναι μεταξύ άλλων η μείωση του βασικού μεταβολισμού, η μείωση των ενεργειακών αναγκών και η αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.<sup>27</sup>

Φαίνεται ότι οι ενεργοί καπνιστές είχαν χαμηλότερη προσήλωση στη ΜΔ. Αυτό το χαρακτηριστικό αποτελεί έναν επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα υγείας στους καπνιστές. Η ΜΔ έχει φανεί ότι είναι πλούσια σε βιταμίνες, διαιτητικές ίνες και αντιοξειδωτικές ουσίες και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι μπορεί να αντισταθμίσει τις αρνητικές επιπτώσεις του υψηλού οξειδωτικού στρες που δημιουργεί το κάπνισμα.<sup>28</sup>

Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές καταλάωναν μεγαλύτερες ποσότητες αλκοόλ σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές. Πολλές είναι οι μελέτες που αναδεικνύουν μια σημαντική συσχέτιση του καπνίσματος με την κατανάλωση αλκοόλ.<sup>29,30</sup> Οι Marmas και οι συνεργάτες του<sup>31</sup> παρατήρησαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ σε φοιτητές της ιατρικής στην Ελλάδα ήταν υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους ποτέ καπνιστές. Σύμφωνα με όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει μια αντίστοιχη μελέτη στον γενικό πληθυσμό της Ελλάδας. Τροποποιώντας μερικούς από τους παράγοντες κινδύνου για τα μη μεταδοτικά νοσήματα, όπως είναι η

μείωση του καπνίσματος, η υιοθέτηση της υγιεινής διατροφής και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, δημιουργώντας προγράμματα καθοδήγησης για τον πληθυσμό, αποτελεί σημαντικό στόχο για τον ΠΟΥ.<sup>32</sup> Η έναρξη δράσεων από την πολιτική υγείας για να μειωθούν αυτοί οι παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό είναι πολύ σημαντική, διότι 41 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από μη μεταδοτικά νοσήματα, με το ένα τρίτο αυτών των θανάτων να συμβαίνει σε ηλικίες από 30 έως 70 ετών.<sup>32</sup>

Στην Ελλάδα, οι προαναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου το 2019 ήταν μεταξύ των δέκα παραγόντων που αυξάνουν τα σταθμισμένα έτη ζωής με αναπηρία [Disability-adjusted life years (DALYs)]. Πληροφορίες που έχουν πηγή τα αποτελέσματα της Eurostat και του ΟΟΣΑ έδειξαν ότι 42% όλων των θανάτων στη Ελλάδα οφείλονται σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για την υγεία συγκριτικά με ένα ποσοστό 39% της υπόλοιπης Ευρωπαϊκής Ένωσης.<sup>5</sup> Η υποανάλυση της EMENO για το κάπνισμα ανέδειξε για πρώτη φορά στην Ελλάδα την αυξημένη πιθανότητα που έχουν οι καπνιστές να ακολουθούν ένα γενικότερο μοντέλο με μη υγιεινό τρόπο ζωής που τελικά θα είναι επιπλέον επιβαρυντικό σε σχέση με το αν ήταν μόνο καπνιστές.

Όσον αφορά το παθητικό κάπνισμα, τα υψηλά ποσοστά έκθεσης είναι ανησυχητικά αφού φαίνεται ότι δύο στους πέντε Έλληνες εκτίθενται κατά την διάρκεια της εργασίας τους και περίπου οι μισοί στα δημόσια μέρη και μέσα μεταφοράς. Παρομοίως έδειξαν τα αποτελέσματα του Ευρωβαρόμετρου το 2014, όπου η Ελλάδα εκτός από χώρα με υψηλό επιπολασμό ενεργού καπνίσματος ήταν μία από τις χώρες με υψηλό επιπολασμό έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα. Πιο συγκεκριμένα ενώ ο μέσος όρος έκθεσης στην Ευρώπη σε χώρους εκδηλώσεων και εστιατόρια ήταν 25% και 12% αντίστοιχα, τα ποσοστά στην Ελλάδα ήταν 83% και 72% με μία τάση αύξησης.<sup>6</sup> Λαμβάνοντας υπόψιν τις ανακοινώσεις του ΠΟΥ για την υψηλή θνησιμότητα από ασθένειες που οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα παγκοσμίως,<sup>33</sup> τα αποτελέσματα της EMENO καταδεικνύουν την επείγουσα ανάγκη να υιοθετηθούν αποτελεσματικά προγράμματα πρόληψης για να μειωθούν τα ποσοστά παθητικού καπνίσματος στα δημόσια μέρη και εργασιακούς χώρους.

## **Μελλοντικές προοπτικές**

Στην Ελλάδα, η θέσπιση νομοθετικών μέτρων για τον περιορισμό της έκθεσης στον καπνό ξεκίνησε το 1952. Για περισσότερα από 60 χρόνια, έχουν θεσπιστεί πολλοί νόμοι που στοχεύουν τόσο στην απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους όσο και στην απαγόρευση οποιασδήποτε μορφής διαφημιστικής καμπάνιας. Ωστόσο, εξετάζοντας τα υψηλά ποσοστά των σημερινών επιπέδων έκθεσης στο κάπνισμα και το παθητικό κάπνισμα που εξακολουθούν να υπάρχουν, κατανοούμε ότι οι υφιστάμενες απαγορεύσεις καπνίσματος δεν έχουν εφαρμοστεί και επιβληθεί ικανοποιητικά.

Μία ανάλογη έρευνα πρέπει να διεξαχθεί και στο άμεσο μέλλον μετά την εφαρμογή της ενισχυμένης αντικαπνιστικής καμπάνιας που ξεκίνησε το 2020 για να αναδειχθεί ή όχι η τάση όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα του καπνίσματος στην Ελλάδα. Επίσης, η ανάδειξη ότι η καπνιστική συνήθεια αποτελεί ένα μέρος ενός συνολικότερου προφίλ που συνδυάζει άλλους ανθυγιεινούς παράγοντες όπως η μη προσήλωση σε μια υγιεινή διατροφή και η κατάχρηση αλκοόλ, θα ήταν ενδιαφέρον να σχεδιασθούν μελέτες για την καταγραφή του συνδυασμού αυτών παραγόντων και το αντίκτυπο που μπορεί να έχουν στη θνησιμότητα στην Ελλάδα αλλά και στην Ευρώπη.

## **Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της ανάλυσης του καπνίσματος**

Τα πλεονεκτήματα της ανάλυσης για το κάπνισμα όπως παρομοίως για όλη την EMENO ήταν το ικανοποιητικό ποσοστό απάντησης, η συλλογή των δεδομένων από εκπαιδευμένους συνεντευκτές και τα χαμηλά ποσοστά ελλειπουσών τιμών. Ένας σημαντικός περιορισμός όπως και σε παρόμοιες μελέτες ήταν ότι τα αποτελέσματα βασίστηκαν στην αυτό-αναφορά του καπνίσματος κάτι που μπορεί να οδήγησε σε υποεκτίμηση των ποσοστών, αν και σύμφωνα με μια μελέτη ανασκόπησης η αυτό-αναφορά του καπνίσματος μπορεί να οδηγήσει σε αρκετά ακριβή αποτελέσματα.<sup>34</sup>

## **Συμπεράσματα**

Η EMENO σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες ανέδειξε ένα υψηλό επιπολασμό ενεργού και παθητικού καπνίσματος στον Ελληνικό πληθυσμό. Οι γυναίκες και οι νεότεροι σε ηλικία φαίνεται να είναι πιο ευπαθείς κάτι που καταδεικνύει την επείγουσα ανάγκη να δημιουργηθούν κρατικά προγράμματα πρόληψης της καπνιστικής συνήθειας. Τέλος οι καπνιστές πρέπει να πληροφορηθούν όσον αφορά τα πλεονεκτήματα ενός πιο υγιεινού τρόπου διαβίωσης αφού φαίνεται ότι η διακοπή καπνίσματος είναι ένα κομμάτι μιας γενικότερης αλλαγής στον τρόπο ζωής που υιοθετεί ένα άτομο.

## **Βιβλιογραφία**

Βλέπε references της δημοσίευσης: «Prevalence of tobacco smoking and association with other unhealthy lifestyle risk factors in the general population of Greece: Results from the EMENO study»

**B) ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ**

# Prevalence of tobacco smoking and association with other unhealthy lifestyle risk factors in the general population of Greece: Results from the EMENO study

Maria Gangadi<sup>1</sup>, Natasa Kalpourtzi<sup>2</sup>, Magda Gavana<sup>3</sup>, Apostolos Vantarakis<sup>4</sup>, Gregory Chlouverakis<sup>5</sup>, Christos Hadjichristodoulou<sup>6</sup>, Gregory Trypsianis<sup>7</sup>, Paraskevi V. Voulgari<sup>8</sup>, Yannis Alamanos<sup>9</sup>, Argiro Karakosta<sup>2</sup>, Giota Touloumi<sup>2\*</sup>, Anna Karakatsani<sup>1\*</sup>

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** The EMENO (National Morbidity and Risk Factors) survey is one of the first and most representative population-based surveys in Greece due to its study design and sampling procedure. We aimed to estimate the prevalence of smoking, secondhand smoking (SHS) and their potential associations with other socioeconomic and unhealthy lifestyle risk factors.

**METHODS** EMENO is a cross-sectional health status survey conducted in Greece from May 2013 to June 2016. The survey was performed using face-to-face interviews and enrolled 6006 adults. Data were collected through questionnaires administered by trained interviewers. Current smoking (CS) and SHS were based on self-reporting. Analysis accounted for study design.

**RESULTS** Information on smoking was available for 5862 individuals (97.6%). Overall, 37.8% were current and 16.1% former smokers. More males (44.3%) than females (31.6%) were current smokers. CS increased during adulthood and declined sharply in the elderly ( $p < 0.001$ ). Smoking initiation by the age of 17 years was reported by 48.7% of males and 36.2% of females. Multivariable analysis showed that higher alcohol consumption ( $>7$  glasses/week, OR=2.52; 95% CI: 1.97–3.23) and lower education level in men were positively associated with ever smoking. Moreover, women aged  $>35$  years and respondents with low adherence to the Mediterranean diet (MD) (high/low, OR= 0.35; 95% CI: 0.21–0.58) had higher odds to be current smokers than former smokers. Finally, the overall prevalence of exposure to SHS at work, home and public places was 38.8%, 30% and 44.6 %, respectively.

**CONCLUSIONS** Unhealthy lifestyles of smokers, increased rates of CS in vulnerable groups, such as females and young adults, and early age of smoking initiation constitute alarming public health issues in Greece.

## AFFILIATION

**1** 2nd Pulmonary Department, 'Attikon' University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**2** Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**3** Department of Primary Care, General Practice and Health Services Research, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**4** Environmental Microbiology Unit, Department of Public Health, Medical School, University of Patras, Patra, Greece

**5** Division of Biostatistics, School of Medicine, University of Heraklion, Heraklion, Greece

**6** Department of Hygiene and Epidemiology, Medical Faculty, University of Thessaly, Larissa, Greece

**7** Department of Medical Statistics, Medical Faculty, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

**8** Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

**9** Institute of Epidemiology Preventive Medicine and Public Health, Corfu, Greece

\*Contributed equally

## CORRESPONDENCE TO

Maria Gangadi. 2nd Pulmonary Medicine Department, "Attikon" University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 1 Rimini street, 124 62 Haidari, Athens, Greece. E-mail: gagadim@yahoo.gr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7968-4895>

## KEYWORDS

smoking prevalence, lifestyle risk factors, alcohol consumption, BMI, Mediterranean diet, Greece

Received: 30 December 2020

Revised: 23 June 2021

Accepted: 15 July 2021

## INTRODUCTION

Tobacco is a unique product in the sense that even though smokers use it exactly as promoted by manufacturers, many of the smokers get ill or die because of this use<sup>1</sup>. Studies have shown that high blood pressure and smoking were the two leading risk factors of early death and disability worldwide in 2015<sup>2</sup>. The World Health Organization (WHO) stated that smoking and smokeless tobacco use accounted for 6 million deaths globally per year, with 0.6 million due to the effects of secondhand smoking (SHS)<sup>1</sup>. Moreover, tobacco use is one of the four modifiable behavioral risk factors of non-communicable diseases (NCDs), along with physical inactivity, harmful alcohol use, and unhealthy diet. Based on the theory that negative health behaviors may cluster together<sup>3</sup>, smokers should have a higher probability of following an unhealthy lifestyle model. However, there are few studies to prove it<sup>4</sup>.

Smoking prevalence in Greece ranks highest among all the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Countries<sup>5</sup> and among all European countries according to Eurobarometer surveys<sup>6</sup>. Considering that every year more than 22700 deaths<sup>7</sup> and 8.9% of the total hospital admissions in Greece can be attributed to smoking-related diseases<sup>8</sup>, continuous monitoring of tobacco smoking is absolutely necessary. Since 2006, studies on tobacco smoking prevalence in Greece have been conducted demonstrating high rates of use<sup>9</sup>, despite an enhanced anti-tobacco campaign.

The last estimate of smoking prevalence in Greece was gathered by the Global Adult Tobacco Survey (GATS) in 2013 and revealed a 38.2% prevalence rate for smoking and high rates of SHS<sup>10</sup>. GATS was also used in several countries using a standard process and protocol to collect household tobacco data. The intent of this initiative was to generate internationally comparable data and to attempt implementing the MPOWER package of six proven policies (Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise) proposed by WHO<sup>10</sup>. To the best of our knowledge, there are not any studies in Greece associating smoking with other behavioral risk factors for NCDs.

During 2014–2016, a door-to-door cross-sectional health examination survey was conducted in Greece. The primary objectives of the Greek Health

Examination Survey EMENO (National Survey of Morbidity and Risk Factors) were to describe morbidity (focusing on cardiovascular and respiratory diseases) and related risk factors in a random sample of adults representative of the general population. Taking advantage of the EMENO study data, we aimed to: 1) provide a more recent, nationally representative, estimate of the tobacco smoking and SHS prevalence in Greece; 2) investigate the association of being ever smoker with other lifestyle factors; and 3) compare current with former smokers in an effort to see whether smoking cessation is associated with changes to general lifestyle.

## METHODS

### Study design

EMENO, as mentioned above, is a cross-sectional health status survey conducted in Greece from May 2013 to June 2016 (field study conducted during 2014–2016). Ethics approval and consent to participate in the EMENO study was approved by the Ethics and Deontology Committee of the National and Kapodistrian University of Athens (Date: 8 November 2012, Protocol number: 1742) and by the Hellenic Data Protection Authority (Date: 7 December 2012, Protocol number: GN/EX/1069-1/07-12-2012). A modified version of the informed consent form (ICF) was approved by the Ethics and Deontology Committee of the National and Kapodistrian University of Athens (Date: 6 March 2013, Protocol number: 6315).

The survey was conducted by ‘door-to-door’ interviews using a Computer Assisted Personal Interview (CAPI) and augmented with data and physical examinations performed by trained personnel (reviewers and physicians), in a randomly selected sample representative of the non-institutionalized adult ( $\geq 18$  years) population of Greece. The detailed EMENO study protocol has been described elsewhere<sup>11</sup>. The survey sample consisted of 6006 individuals aged  $\geq 18$  years and covered urban ( $>10000$  inhabitants), semi-urban (2000–9999 inhabitants) and rural areas ( $<2000$  inhabitants) of the country. The overall response rate to interviews was 72%.

### Outcomes of interest

#### *Self-reported smoking*

Participants who responded that they currently smoke

were classified as 'current smokers'. Those who smoked any time in the past but had stopped were classified as 'former smokers', whilst 'never smokers' included those who had never smoked.

#### *Secondhand smoking (SHS)*

SHS referred to smoking exposure at home, workplaces, public places and transportation during the last six months. The respondents of each category were categorized into four sub-groups according to the hours of exposure: Never; <1 h/day; 1–5 h/day; and >5 h/day.

#### *Tobacco consumption*

Current and former smokers were also asked to report the number of tobacco products (manufactured and hand-rolled cigarettes, cigars and cigarillos, tobacco pipe, and other) that they smoked on average per day and for how many years. Pack-years were calculated only for manufactured and hand-rolled cigarettes. Moreover, they reported the age at which they started smoking regularly and their responses were grouped into four age groups (10–15, 16–17, 18–22, >22 years).

### **Covariates**

#### *Sociodemographic characteristics*

All individuals were asked to report their gender, age, level of education, place of residence and partnership status. Age was recoded as a categorical variable: 18–34, 35–49, 50–65, and >65 years. Education level was categorized in three groups based on the individuals' highest level of completed education: Primary, Secondary (Junior and/or Senior high school)–Post secondary (2 years of Vocational Education), and Tertiary (Technological Institutions and Universities). Employment status was recoded as a dichotomous variable: employed, not employed.

The International Standard Classification of Occupations (ISCO-88) scale was used to record the occupational group of each respondent. These job categories were further grouped in low and high skilled 'blue-collar' and 'white-collar' jobs, as proposed by the European Foundation for the Improvement of Living and Working Condition. Based on this classification a 'blue-collar worker' is a member of the working class who performs manual labor (ISCO-88: 6–9) and a 'white-collar worker' is

a salaried professional, typically referring to general office workers and management (ISCO-88: 1–5)<sup>12</sup>.

Participants' place of residence was categorized into three groups: urban, semi-urban and rural areas; whereas their partnership status was dichotomized as either single or living with a partner.

#### *Body Mass Index (BMI)*

The height and weight, after being measured using standardized equipment, were used to calculate the BMI for each individual and the WHO cut-off points for overweight ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) and obesity ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) were applied for the classification of participants as normal weight, overweight, or obese.

#### *Physical activity*

Physical activity was measured using the International Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>13</sup> the reliability of which has been previously evaluated in the Greek population<sup>14</sup>. Therefore, individuals were categorized into three activity levels: low, moderate, or high, as suggested<sup>14</sup>.

#### *Alcohol consumption*

Participants were asked about the number of glasses of all alcoholic beverages (beer, wine, liquor) they consumed during the previous week and their responses were grouped into three categories (0, 1–7, >7 glasses/week).

#### *Mediterranean diet*

The level of adherence to Mediterranean diet (MD) was measured by the Mediterranean diet adherence screening (MEDAS) questionnaire<sup>15</sup>. This is a 14-item questionnaire (score: 0–14) that has been validated and used in several countries including Spain<sup>15</sup>, Germany<sup>16</sup>, as well as Greece<sup>17</sup>. Participants were classified as having low, medium, or high adherence to MD if their score was 0–4, 5–9, and 10–14, respectively.

### **Statistical analysis**

All EMENO participants with known smoking status (current, former, or never smokers) were included in the analysis. Sampling weights, being the reciprocal of the selection probabilities, were applied to adjust for the sampling design; sampling weights were multiplied by a correction factor to adjust for the discrepancies in



the gender, age, and geographical area distribution of the sample from the corresponding one of the adult ( $\geq 18$  years) general population (based on the 2011 census, provided by the National Statistics Agency).

Weighted means and standard deviations for normally distributed, medians and interquartile range (IQR) for non-normally distributed continuous variables and weighted percentages for categorical variables were provided. Weighted multivariable logistic regression models were fitted to investigate factors associated with ever smoking (ever vs never) or being current smoker (current vs former smoker). Demographic and socioeconomic variables (age, gender, educational level, partnership status, job status, 'blue or white collar' classification, place of residence), lifestyle factors (alcohol consumption, Mediterranean diet, physical activity) and BMI were investigated as potential covariates. Backward elimination procedure was implemented to select the statistically significant covariates and possible interaction effects were also investigated.

In non-binary categorical variables, categories were collapsed if there were no indications for significant differences in the estimated ORs based on the Wald test.

## RESULTS

### General features of smoking prevalence in Greece

Out of 6006 individuals participating in the survey, 13 had missing values for age and gender and 131 (2.2%) for smoking status, yielding a total of 5862 study participants. The characteristics of the study population, expressed also as weighted averages, are presented in Table 1.

The majority of the study population (62.7%) was living in urban areas, 47.1% had finished at least secondary school and 40% had less than 900 euros monthly family income. Forty-three percent were non-drinkers and 42.1% moderate drinkers, whereas nearly 80% had moderate adherence to MD (79.5%) and 71.3% moderate/high physical activity.

**Table 1. Characteristics of the study population, overall and by smoking status in Greece, during 2014–2016 (N=5862)**

Characteristics	Smokers n (%) <sup>a</sup>	Former smokers n (%) <sup>a</sup>	Never smokers n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Gender</b>					
Men	1018 (56.9)	742 (73.8)	722 (32.7)	2482 (48.5)	
Women	1008 (43.1)	290 (26.2)	2082 (67.3)	3380 (51.5)	
<b>Age (years)</b>					<0.001
18–34	427 (30.8)	76 (12.3)	473 (26.8)	976 (26.0)	
35–49	685 (35.6)	190 (23.3)	571 (23.2)	1446 (27.9)	
50–65	626 (23.6)	325 (28.4)	700 (18.8)	1651 (22.2)	
>65	288 (10.0)	441 (36.0)	1060 (31.2)	1789 (24.0)	
<b>Degree of urbanization</b>					<0.001
Urban	1234 (66.6)	538 (55.9)	1558 (61.9)	3330 (62.7)	
Semi-urban	339 (15.0)	194 (18.1)	512 (17.3)	1045 (16.6)	
Rural	453 (18.4)	300 (26.0)	734 (20.8)	1387 (20.7)	
<b>Family status</b>					<0.001
Married/cohabitating	1330 (60.6)	803 (75.1)	1748 (57.5)	3881 (61.5)	
Single	689 (39.0)	226 (24.5)	1046 (42.1)	1961 (38.1)	
Unknown	7 (0.3)	3 (0.4)	10 (0.4)	20 (0.4)	
<b>Education level</b>					<0.001
Primary	517 (21.0)	412 (33.9)	1149 (33.7)	2078 (28.9)	
Secondary/post-secondary	1054 (55.0)	400 (41.4)	1104 (42.5)	2558 (47.1)	
Higher education	442 (23.4)	215 (24.2)	533 (23.2)	1190 (23.4)	
Unknown	13 (0.6)	5 (0.5)	18 (0.6)	36 (0.6)	

Continued

Table 1. Continued

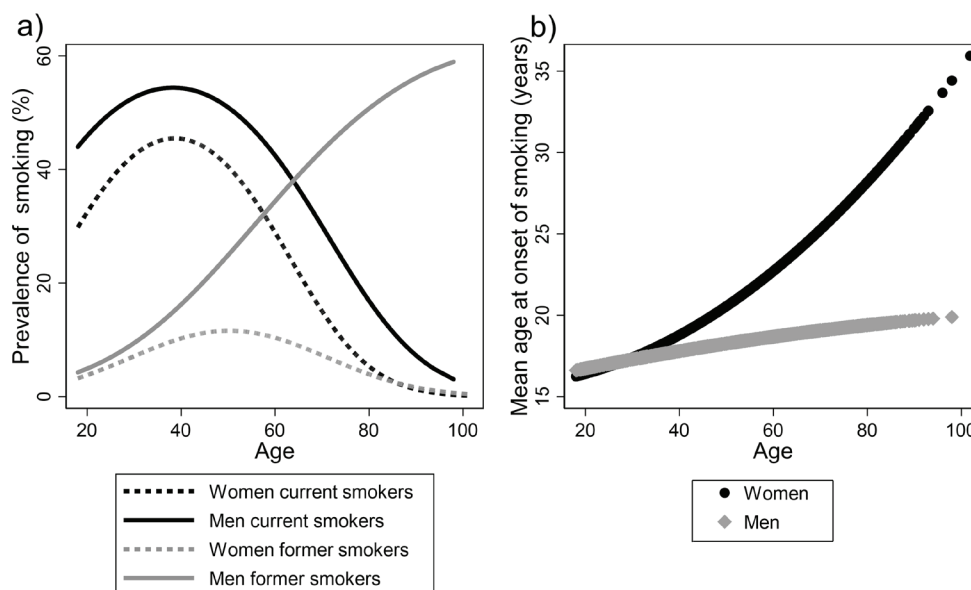
Characteristics	Smokers n (%) <sup>a</sup>	Former smokers n (%) <sup>a</sup>	Never smokers n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Unemployed</b>					<0.001
No	1632 (78.5)	933 (88.7)	2497 (87.1)	5062 (84.1)	
Yes	386 (21.1)	96 (11.0)	289 (12.2)	771 (15.4)	
Unknown	8 (0.4)	3 (0.4)	18 (0.6)	29 (0.5)	
<b>Job category</b>					<0.001
High skilled white-collar	489 (23.6)	245 (25.6)	509 (19.9)	1243 (22.2)	
Low skilled white-collar	497 (25.4)	188 (18.6)	445 (17.0)	1130 (20.4)	
High skilled blue-collar	308 (14.4)	251 (22.3)	565 (17.5)	1124 (17.1)	
Low skilled blue-collar	429 (20.8)	255 (24.6)	620 (21.0)	1304 (21.5)	
Unknown	303 (15.9)	93 (9.0)	665 (24.6)	1061 (18.8)	
<b>Monthly family income (€)</b>					0.090
<900	812 (40.3)	388 (37.4)	1187 (41.4)	2387 (40.3)	
900–1700	579 (28.9)	323 (30.4)	740 (27.3)	1642 (28.4)	
>1700	222 (11.0)	124 (13.3)	255 (10.2)	601 (11.0)	
Unknown	413 (19.8)	197 (18.9)	622 (21.1)	1232 (20.3)	
<b>Physical activity</b>					0.004
Low	260 (12.7)	181 (17.0)	434 (15.2)	875 (14.6)	
Moderate	550 (27.9)	320 (31.3)	788 (28.9)	1658 (28.9)	
High	912 (44.4)	383 (37.9)	1209 (42.3)	2504 (42.4)	
Unknown	304 (15.0)	148 (13.8)	373 (13.6)	825 (14.2)	
<b>Adherence to Mediterranean diet</b>					<0.001
Low	208 (13.1)	49 (5.6)	195 (8.6)	452 (9.8)	
Moderate	1595 (76.4)	848 (82.6)	2296 (81.0)	4739 (79.5)	
High	130 (5.8)	114 (9.8)	226 (6.9)	470 (7.0)	
Unknown	93 (4.7)	21 (2.0)	87 (3.5)	201 (3.7)	
<b>Alcohol consumption (glasses/week)</b>					<0.001
0	746 (34.1)	340 (32.7)	1615 (54.1)	2701 (43.1)	
1–7	888 (46.2)	477 (45.7)	971 (37.5)	2336 (42.1)	
>7	335 (16.6)	199 (20.1)	170 (6.4)	704 (12.5)	
Unknown	57 (3.1)	16 (1.5)	48 (2.0)	121 (2.4)	
<b>BMI</b>					<0.001
Normal	546 (28)	143 (15.5)	524 (21.1)	1213 (22.8)	
Overweight	600 (28.5)	346 (33.4)	812 (28.2)	1758 (29.2)	
Obese	478 (21.7)	368 (33.4)	844 (26.2)	1690 (25.6)	
Unknown	402 (21.8)	175 (17.6)	624 (24.5)	1201 (22.4)	

a Weighted percentages. b The p-values were calculated using Rao-Scott chi-squared test excluding missing values.

Regarding BMI, 29.2% of the study population were overweight. The overall prevalence of current smoking was 37.8% (95% CI: 36.3–39.3) and of former smoking 16.1% (95% CI: 15.1–17.2) (Table 1). Descriptive characteristics by smoking status are also shown in Table 1, with the distribution of all presenting factors being different among

smoking groups. There were 98 (3.2%) participants with missing data for pack-year consumption of manufactured and hand-rolled cigarettes. Among those with available information, the median number of pack-years (cigarettes and hand-roll cigarettes) of ever smokers was 18.6 (IQR: 7.5–36.5). Boxed cigarettes are the tobacco product most used among

Figure 1. Prevalence of current and former smoking by age and gender (a) and mean age at onset of smoking by gender (b) in Greece during 2014–2016



smokers (91% of all tobacco products) (data not shown).

Current smoking is prevalent during adulthood (18–29 years: 44.6%; 30–39 years: 47%; 40–49 years: 48.1%; 50–59 years: 42.9%;  $p < 0.001$ ), but declines sharply in the elderly (60–69 years: 29.4%; >70 years: 12.7%;  $p < 0.001$ ). This generational difference is much more evident in women (Figure 1a). Among former smokers, the findings were exactly the reverse (18–29 years: 6.4%; 30–39 years: 11.3%; 40–49 years: 14.3%; 50–59 years: 18.7%; 60–69 years: 26.3%; >70 years: 23.11%;  $p < 0.001$ ). Both genders had high prevalence of current smoking, but men were more likely than women to be current (44.3% vs 31.6%,  $p < 0.001$ ) (Figure 1a) and heavier smokers [median pack-years (IQR): 22.5 (10–45) vs 13.5 (5.5–25),  $p < 0.001$ ] (results not shown). Conversely, women were less likely to be former smokers (8.2% vs 24.5%,  $p < 0.001$ ) than men (Figure 1a).

For 49 participants (1.6% of ever smokers), the age at initiation of tobacco smoking was unknown. Among those with available information, the median age of daily smoking initiation for ever smokers (current and former smokers) was 18 years for women (IQR: 16–21) and 18 years for men (IQR: 15–20). It is remarkable that one in two males (48.7%) and one in three females (36.2%) reported starting smoking before the age of 17

years. Moreover, 31.3% of ever smokers aged 18–29 years reported smoking initiation at age <15 years (results not shown). However, the crucial ages for smoking initiation in both genders appears to be the four-year period between 18 and 22, during which a substantial proportion take up smoking (41.9% of males and 44.5% of females). Finally, there seems to be generational differences regarding the age of smoking initiation for both sexes. Younger individuals reported to start smoking earlier than older ones. This difference is particularly evident in older women (Figure 1b).

### Multivariable analysis to assess the factors associated with being ever smoker

All factors presented in Table 1 were assessed for their independent association with ever smoking. Results from multivariable logistic regression showed that among all investigated factors, only alcohol consumption and unemployment status were independently associated with ever being a smoker (Table 2). More specifically, the heavier the alcohol consumption the higher were the odds of ever smoking; compared to non-drinkers, those who were drinking 1–7 glasses per week had 41% higher odds, and those who were drinking >7 glasses had 152% higher odds of being ever smokers.

Additionally, unemployed participants had

42% higher odds of being ever smokers compared to employed participants (Table 2). Significant

**Table 2. Factors associated with being ever smoker in Greece during 2014–2016: Results from multivariable logistic model (N=5862)**

Characteristics	OR (95% CI)	p
<b>Alcohol consumption (glasses/week)</b>		
1–7	1.41 (1.22–1.64)	<0.001
>7	2.52 (1.97–3.23)	0.001
<b>Unemployed/employed</b>	1.42 (1.16–1.73)	0.001
<b>Age (18–34.9 years)</b>		
<b>Women</b>		
Secondary/Higher vs Primary	0.84 (0.43–1.66)	0.614
<b>Men</b>		
Secondary/Higher vs Primary	0.44 (0.23–0.84)	0.013
<b>Primary education</b>		
Women/Men	0.37 (0.23–0.59)	<0.001
<b>Secondary/Higher education</b>		
Women/Men	0.71 (0.54–0.94)	0.015
<b>Age (35–49.9 years)</b>		
<b>Women</b>		
Secondary/Higher vs Primary	1.28 (0.85–1.92)	0.243
<b>Men</b>		
Secondary/Higher vs Primary	0.67 (0.44–1.03)	0.066
<b>Primary education</b>		
Women/Men	0.35 (0.23–0.53)	<0.001
<b>Secondary/Higher education</b>		
Women/Men	0.67 (0.52–0.87)	0.002
<b>Age (50–64.9 years)</b>		
<b>Women</b>		
Secondary/Higher vs Primary	1.00 (0.75–1.34)	0.991
<b>Men</b>		
Secondary/Higher vs Primary	0.52 (0.35–0.79)	0.002
<b>Primary education</b>		
Women/Men	0.17 (0.12–0.26)	<0.001
<b>Secondary/Higher education</b>		
Women/Men	0.33 (0.25–0.43)	<0.001
<b>Age (≥65 years)</b>		
<b>Women</b>		
Secondary/Higher vs Primary	2.19 (1.57–3.06)	<0.001
<b>Men</b>		
Secondary/Higher vs Primary	1.15 (0.84–1.57)	0.373
<b>Primary education</b>		
Women/Men	0.09 (0.07–0.11)	<0.001
<b>Secondary/Higher education</b>		
Women/Men	0.16 (0.11–0.23)	<0.001

interactions were found between age and gender (p<0.001), age and educational level (p=0.001), and gender and educational level (p=0.001). As there were no significant differences between those who had completed secondary and those with higher education across gender and age groups, these two groups were combined and compared with those who had only primary education. Educational level was not significantly associated with the odds of ever smoking among women aged 18–65 years, whereas for women aged >65 years having secondary or higher educational level compared to having a primary education level was associated with significantly higher odds of ever being a smoker (OR=2.19; 95% CI: 1.57–3.06) (Table 2). On the other hand, among men, having a higher educational level was associated with lower odds of ever being a smoker for all age groups (OR=0.44; 95% CI: 0.24–0.84 for those aged 18–34.9 years; OR= 0.67; 95% CI: 0.44–1.03 for those aged 35–49.9 years, and OR=0.52; 95% CI: 0.35–0.79 for those aged 50–64.9 years), apart from those being ≥65 years.

Females were less likely to have ever been smokers compared to males with the difference between the two genders being more pronounced for those who had only primary education compared to those having higher education as well as for those aged >50 years (Table 2).

### Multivariable analysis to compare current with former smokers

To investigate factors associated with giving up smoking, we restricted the analysis to those who had ever been smokers and compared current with former smokers. Current smokers reported lower levels of adherence to MD [compared to those with low adherence levels, the adjusted ORs (95% CI) of being current smoker were 0.55 (95% CI: 0.36–0.83) and 0.35 (95% CI: 0.21–0.58) for those with moderate and high adherence levels, respectively]. Furthermore, they were less likely to be either overweight (OR=0.71; 95% CI: 0.54–0.95) or obese (OR=0.60; 95% CI: 0.45–0.80), and more likely to be single (OR=1.47; 95% CI: 1.15–1.88) compared to former smokers (Table 3). Two significant interactions, one between age group and educational level (p=0.019) and one between gender and age group (p=0.024), were found. For those aged <50

**Table 3. Factors associated with being current smoker among ever smokers in Greece during 2014–2016: Results from multivariable logistic model (N=5862)**

Variable	OR (95% CI)	p
<b>Adherence to Mediterranean diet</b>		
Medium/low	0.55 (0.36–0.83)	0.004
High/low	0.35 (0.21–0.58)	<0.001
Single/living with a partner	1.47 (1.15–1.88)	0.002
<b>BMI</b>		
Overweight/normal	0.71 (0.54–0.95)	0.020
Obese/normal	0.60 (0.45–0.80)	<0.001
<b>Age (18–34.9 years)</b>		
Women/Men	1.11 (0.61–2.03)	0.731
Secondary/Higher vs Primary	0.17 (0.02–1.49)	0.108
<b>Age (35–49.9 years)</b>		
Women/Men	1.66 (1.14–2.44)	0.009
Secondary/Higher vs Primary	0.48 (0.24–0.97)	0.041
<b>Age (50–64.9 years)</b>		
Women/Men	2.00 (1.39–2.87)	<0.001
Secondary/Higher vs Primary	1.12 (0.78–1.61)	0.524
<b>Age (≥65 years)</b>		
Women/Men	3.35 (2.11–5.32)	<0.001
Secondary/Higher vs Primary	1.42 (0.98–2.06)	0.066

years, those having secondary or higher education were associated with lower odds of being current than former smokers compared to participants having only primary education. There were no significant differences from the odds of being current smokers in relation to their educational level for those aged >50 years (Table 3). The gender effect differed across age groups, but it was the same across educational levels within the same age group. Whereas there were no significant differences in the odds of being a current smoker between women and men of the younger age group (18–35 years), in the other age groups the older the age, the more likely were women to be current smokers compared to men (Table 3). In general, the odds of being current smokers decreased with increasing age, with age differences being more pronounced among men of primary education.

**Secondhand smoking in Greece**

In Table 4, information on the prevalence of reported exposure to SHS during the last six months is presented. Overall, 58.3% of the respondents were exposed to SHS. The prevalence of exposure was

**Table 4. Prevalence of exposure to secondhand smoke at work, home and various public places in Greece during 2014–2016**

Secondhand exposure	Overall n (%)	Ever smokers n (%)	Never smokers n (%)	p
<b>Home (n)</b>	5736	2993	2743	<0.001
Never	4041 (70.0)	1791 (59.3)	2250 (82.4)	
<1 h/day	700 (12.1)	449 (14.9)	251 (8.9)	
1–5 h/day	692 (12.2)	524 (17.6)	168 (6)	
>5 h/day	303 (5.7)	229 (8.2)	74 (2.8)	
<b>Workplace (n)<sup>a</sup></b>	1920	1139	781	<0.001
Never	1226 (61.2)	645 (54.3)	581 (71.5)	
<1 h/day	276 (15.2)	190 (17.1)	86 (12.4)	
1–5 h/day	259 (14.8)	186 (17.6)	73 (10.8)	
>5 h/day	159 (8.7)	118 (11.1)	41 (5.3)	
<b>Public places and transportation (n)</b>	5670	2948	2722	<0.001
Never	3369 (55.4)	1431 (45.3)	1938 (67.1)	
<1 h/day	1381 (26.4)	862 (30.8)	519 (21.2)	
1–5 h/day	781 (15.5)	546 (19.9)	235 (10.4)	
>5 h/day	139 (2.8)	109 (4.0)	30 (1.3)	
<b>Any place (n)</b>	5732	2988	2744	<0.001
Yes	3155 (58.3)	2056 (71.1)	1099 (43.5)	

<sup>a</sup> Among those who were employed.



38.8% at work, 30% at home, and 44.6% in public places. The majority of the population was exposed to SHS for less than five hours per day regardless of place of exposure. Tobacco ever smokers reported higher percentages of passive smoking either overall (71.1%) or in public and working places (54.7% and 45.7%, respectively), compared to never smokers (43.5%, 32.9%, and 28.5%, respectively).

## DISCUSSION

The EMENO study, conducted from 2013 to 2016 in Greece, was able to provide accurate estimates on the prevalence of smoking and on its determinants of health in the general Greek adult population. A rather high prevalence of current smoking (37.8%) was observed. Interestingly, the prevalence remained stable since 2011 and in line with previous nationwide studies<sup>9,10</sup>, possibly reflecting the unsuccessful implementation of the anti-smoking legislation. Moreover, it is significantly higher compared to the average (26%) of other European countries<sup>18</sup>.

Among the determinants of smoking status, gender was a strong independent factor for current smoking. Specifically, males appeared to have a higher prevalence of current smoking and they were heavier smokers compared to females, as is the case in most countries of the world historically<sup>18</sup>. However, the prevalence of current smoking in Greek females (31.6%) seems significantly high, being in accordance with the results of the European Health Interview Survey (EHIS-2014) in which Greek women ranked second in prevalence of daily smoking cigarettes (21.3%) and were the heaviest smokers in Europe (9.4% smoked >20 cigarettes/day)<sup>18</sup>. Indeed, the results of our study support the alarming increase of smoking in female groups as: 1) The prevalence of current smoking is high in younger women; 2) Girls are starting to smoke at earlier ages; and 3) The percentages of former smokers, especially in the older age groups, are significantly lower in females than in males. This is a multifactorial event and may be due to female vulnerability towards tobacco marketing<sup>19</sup>, as well as concerns about weight gain and female confidence<sup>20</sup>.

Age was also an important predictor of current smoking. More specifically, the prevalence of current smoking was considerably higher during adulthood, but decreased sharply in the elderly. This age-related

pattern is similar to observations in other studies<sup>10,18</sup> and may be due to the increased smoking-related diseases of advanced age. Another worrying result is that one in three young adults started smoking at age <15 years, whilst the corresponding European percentage is much lower (19%)<sup>6</sup>. All the above point to the urgent need, at least for the local policy makers, to focus on younger ages than teens to reinforce positive attitudes towards adaptation of healthy habits and avoidance of smoking initiation.

Concerning socioeconomic factors, ever smokers have higher odds of being unemployed than non-smokers, and current smokers have higher odds of being single/not married compared to former smokers. Similarly, in Europe, unemployed individuals and those having financial straits are more often smokers<sup>6</sup>, probably either due to higher levels of psychological distress<sup>21</sup> or due to specific characteristics of their personality<sup>22</sup>. Regarding the fact that smokers are more often single, a US study concluded that smoking helps to cope with the negative feelings associated with social isolation<sup>23</sup>.

In the present study, there seems to be no clear trend between the educational level and smoking. Various national and international studies present contradicting results due to different methodologies used. The EHIS concluded that people with tertiary education exhibit the lowest levels of daily cigarette smoking<sup>18</sup>. On the other hand, GATS after adjusting for other covariates, found that Greek people of higher educational level are more likely to be current smokers than never smokers<sup>10</sup>. In EMENO, examining the interaction between educational level and age, we found interesting results as younger individuals of higher educational level were more likely to be former smokers. Moreover, higher educational level appears to be clearly protective only for ever tobacco smoking males but not for females. These results, in combination with similar prevalence estimates of smoking among men and women, could be explained by the theory of the 'smoking epidemic'<sup>24</sup>. This theory explains that there is a 'four-stage model' of smoking trajectory and probably the progression from one stage to the other is slightly different between countries. Based on this model, smoking initiation is earlier in men than women but gradually, from stage 1 to stage 4, males drop from high smoking rates to low, followed

by females with a lag of a few decades. Moreover, in this model's trajectory, individuals with higher educational level stop smoking first because they are the first to realize the smoking-related hazard for their health<sup>25</sup>. The 'smoking epidemic' in Greece based on the results of the EMENO study is probably at the beginning of stage 3, where the smoking rates of females are similar to those of men and at which stage men of higher educational level quit smoking. At the end of this stage (usually lasting 20–30 years), it is expected that women of higher education will also quit smoking. People of primary education level usually stop smoking at the last stage of this epidemic.

Regarding the associations we found with other health indicators, it seems that former smokers have a higher Body Mass Index (BMI) in relation to current smokers. This result highlights one of the main deterrents for smoking cessation that is the fact that former smokers gain weight after smoking cessation<sup>26</sup>. The mechanism of weight gain after giving up smoking is multivariable and includes increased energy expenditure, decreased resting metabolic rate, as well as increased lipoprotein lipase activity<sup>27</sup>.

Concerning dietary habits, there is evidence that current smokers adhere less often to the Mediterranean diet. This is an important observation as it is well known that the Mediterranean diet is rich in vitamins, fiber, and anti-oxidants and there is also evidence that may counterbalance the negative effects of the elevated oxidative stress of smoking<sup>28</sup>. In addition, we observed that ever smokers consumed large quantities of alcohol compared to non-smokers. Many studies demonstrated a significant association between alcohol drinking and tobacco use in different countries<sup>29,30</sup>. Mammas et al.<sup>31</sup> observed that alcohol use among Greek medical students was higher in smokers than never smokers. However, so far, to the best of our knowledge, there is no study concerning the general population of Greece. Reducing modifiable risk factors for NCDs such as tobacco use, harmful use of alcohol, unhealthy diet, and physical inactivity through creation of health-promoting environments constitutes some of the 'best buys' proposed by WHO<sup>32</sup>. Taking action on reducing these factors is important since 41 million

people die annually as a result of NCDs and nearly one-third of these deaths occur between the ages of 30 and 70 years<sup>32</sup>. In Greece, the aforementioned risk factors are among the first top 10 risks contributing to increased disability-adjusted life years (DALYs) in 2019. Information retrieved by Eurostat and OECD health database, show 42% of all deaths can be attributed to these factors, compared to 39% in the rest of the European Union<sup>5</sup>. Although several studies recorded prevalence rates of smoking and its sociodemographic determinants in Greece<sup>9,10</sup>, coexistence of multiple health risk factors in a smoker's life have not been assessed previously. Our results clearly demonstrate that smokers in Greece have high risk to cluster health-related behaviors, presuming that ultimately their overall health condition is due to the combined effect of multiple risk factors.

When it comes to SHS, the high exposure rates are alarming since it appears that around two out of five people in Greece are exposed to SHS in their workplace and almost half of them in public places and transport. Citing the results of Eurobarometer in 2014, Greece besides being a country with a high prevalence of current smoking, has also one of the highest rates of SHS in public places in Europe. Thus, while the average exposure rate in Europe for entertainment venues and restaurants is 25% and 12%, respectively, these rates in Greece are 83% and 72% with an upward trend<sup>6</sup>. Taking into consideration the WHO statements about high mortality rates worldwide due to tobacco secondhand exposure<sup>33</sup>, our results point to the need to implement in Greece effective prevention policies to minimize it, especially in public places and workplaces.

### Future perspectives

In Greece, the introduction of legislative measures to limit tobacco exposure began in 1952. For more than 60 years, a multitude of laws have been enacted that aimed at both a smoking ban in public places as well as the banning of any form of advertising campaign. However, looking at the high rates of current smoking and SHS exposure levels that are still present, we understand that the existing smoking bans have not been satisfactorily implemented and enforced. It would seem appropriate that a similar study should

be conducted in Greece, to confirm or disprove our results, in the near future. In this way, the impact on the percentage of both smoking and passive smoking exposure can be ascertained following the enhanced anti-smoking campaign that was initiated in the beginning of 2020. Moreover, based on the findings of the EMENO that smokers were more likely to combine other lifestyle risk factors, (unhealthy diet and harmful alcohol use) it will be interesting to plan future studies on these health-related behaviors and mortality rates, not only nationally but also across Europe.

### Strengths and limitations

The representative sample of the adult Greek population, the satisfactory response rate, the collection of data by trained interviewers, and the low rate of missing values are the strengths of our study and offer the opportunity to draw some generalizable conclusions regarding smoking prevalence and smokers' lifestyle in Greece. The most significant limitation, as with other similar studies, is the self-reported nature of the data collected, which may result in under-reporting of smoking. However, a review study on self-reporting of smoking behavior, concluded that self-reports of smoking were quite accurate<sup>34</sup>. It is worth noting that as our study methodology was quite different from those implemented in other national and international studies on smoking prevalence, our results may not be comparable.

### CONCLUSIONS

The EMENO, in accordance with previous studies, revealed a high prevalence of current and passive smoking among the adult Greek population. Females and younger people seem to be vulnerable groups and the state should focus on creating targeted tobacco programs and policies. Finally, smokers should be informed about the benefits of an overall healthy lifestyle, as it seems that smoking cessation must reflect not only an isolated modification of a specific behavior but also, most importantly, a generally change in an individual's lifestyle.

### REFERENCES

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking, 2015. World Health Organization; 2015. Accessed November 5, 2020. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/156262/9789241564922\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/156262/9789241564922_eng.pdf)
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8
3. Spring B, Moller AC, Coons MJ. Multiple health behaviours: overview and implications. *J Public Health (Oxf)*. 2012;34 (Suppl 1):i3-i10. doi:10.1093/pubmed/fdr111
4. Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, Paccaud F, Cornuz J. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: A population-based survey. *Prev Med*. 2006;42(5):348-353. doi:10.1016/j.ypmed.2006.01.011
5. European Commission. State of Health in the EU: Greece Country Health Profile 2019. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies; 2020. Accessed April 20, 2021. [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019\\_chp\\_gr\\_english.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019_chp_gr_english.pdf)
6. European Commission. Special Eurobarometer 429: Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. European Union; 2015. Accessed July 10, 2020. [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_429\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_429_en.pdf)
7. American Cancer Society. The Tobacco Atlas: Greece. Accessed May 7, 2021 <https://files.tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/pdf/greece-country-facts-en.pdf>
8. Tsalapati K, Vardavas CI, Athanasakis K, et al. Going up in ashes? Smoking-attributable morbidity, hospital admissions and expenditure in Greece. *Eur J Public Health*. 2014;24(3):477-479. doi:10.1093/eurpub/cku040
9. Filippidis FT, Vardavas CI, Loukopoulou A, et al. Prevalence and determinants of tobacco use among adults in Greece: 4 year trends. *Eur J Public Health*. 2013;23(5):772-776. doi:10.1093/eurpub/cks148
10. Rachiotis G, Barbouni A, Katsioulis A, et al. Prevalence and determinants of current and secondhand smoking in Greece: results from the Global Adult Tobacco Survey (GATS) study. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013150. doi:10.1136/bmjopen-2016-013150
11. Touloumi G, Karakatsani A, Karakosta A, et al. National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO): Protocol for a Health Examination Survey Representative of the Adult Greek Population. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(2):e10997. doi:10.2196/10997
12. Eurofound. Fourth European Working Conditions Survey (2005). Eurofound; 2005. Accessed May 10, 2021. <https://www.eurofound.europa.eu/surveys/european-working-conditions-surveys/fourth-european-working-conditions-survey-2005>
13. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and



- validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
14. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(4):283-294. Accessed March 20, 2021. [https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full\\_text/2009/4/2009\\_4\\_283.pdf](https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2009/4/2009_4_283.pdf)
  15. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean Diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-1145. doi:10.3945/jn.110.135566
  16. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, et al. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer.* 2017;17(1):341. doi:10.1186/s12885-017-3337-y
  17. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, et al. Food insecurity and Mediterranean diet adherence among Greek university students. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(5):477-485. doi:10.1016/j.numecd.2018.02.007
  18. Eurostat. Tobacco consumption statistics. 2019. Accessed July 5, 2020. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco\\_consumption\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics)
  19. Amos A, Haglund M. From social taboo to "torch of freedom": the marketing of cigarettes to women. *Tob Control.* 2000;9(1):3-8. doi:10.1136/tc.9.1.3
  20. Levine MD, Bush T, Magnusson B, Cheng Y, Chen X. Smoking-related weight concerns and obesity: differences among normal weight, overweight, and obese smokers using a telephone tobacco quit line. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(6):1136-1140. doi:10.1093/ntr/nts226
  21. De Vogli R, Santinello M. Unemployment and smoking: does psychosocial stress matter? *Tob Control.* 2005;14(6):389-395. doi:10.1136/tc.2004.010611
  22. Prochaska JJ, Michalek AK, Brown-Johnson C, et al. Likelihood of Unemployed Smokers vs Nonsmokers Attaining Reemployment in a One-Year Observational Study. *JAMA Intern Med.* 2016;176(5):662-670. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0772
  23. Ramsey MW Jr, Chen-Sankey JC, Reese-Smith J, Choi K. Association between marital status and cigarette smoking: Variation by race and ethnicity. *Prev Med.* 2019;119:48-51. doi:10.1016/j.ypmed.2018.12.010
  24. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control.* 1994;3(3):242-247. doi:10.1136/tc.3.3.242
  25. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tob Control.* 2005;14(2):106-113. doi:10.1136/tc.2004.008573
  26. Martínez JA, Kearney JM, Kafatos A, Paquet S, Martínez-González MA. Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr.* 1999;2(1A):125-133. doi:10.1017/s1368980099000178
  27. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):801-809. doi:10.1093/ajcn/87.4.801
  28. Vardavas CI, Flouris AD, Tsatsakis A, Kafatos AG, Saris WH. Does adherence to the Mediterranean diet have a protective effect against active and passive smoking? *Public Health.* 2011;125(3):121-128. doi:10.1016/j.puhe.2010.11.012
  29. Padrão P, Lunet N, Santos AC, Barros H. Smoking, alcohol, and dietary choices: evidence from the Portuguese National Health Survey. *BMC Public Health.* 2007;7(1):138. doi:10.1186/1471-2458-7-138
  30. Falk DE, Yi HY, Hiller-Sturmhöfel S. An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Res Health.* 2006;29(3):162-171. Accessed March 20, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527037/pdf/162-171.pdf>
  31. Mammias IN, Bertsiak GK, Linardakis M et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece. *Eur J Public Health.* 2003;13(3):278-282. doi:10.1093/eurpub/13.3.278
  32. World Health Organization. WHO Global NCD Action Plan 2013-2020: Appendix 3 update. World Health Organization; 2017. Accessed May 6, 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259232/WHO-NMH-NVI-17.9-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  33. Öberg, M, Jaakkola, M.S, Prüss-Üstün A, et al. 2010. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke / by Mattias Öberg ... [et al]. World Health Organization; 2010. Accessed March 20, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44426>
  34. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 1994;84(7):1086-1093. doi:10.2105/ajph.84.7.1086

#### CONFLICTS OF INTEREST

The authors have each completed and submitted an ICMJE form for disclosure of potential conflicts of interest. The authors declare that they have no competing interests, financial or otherwise, related to the current work. G. Touloumi reports EU and National resources grants, as well as grants from the Hellenic Diabetes Association, all paid to her institution, related to the current work, and grants to her institution from Gilead Sciences Europe, UCL, ECDC, EU, University of Bristol, Harvard University, and National funds, outside the submitted work. A. Karakatsani reports funds from the European Union (European Social Fund) and national resources [grant number: MIS 376659], under the Operational Program "Education and Lifelong Learning". M. Gavara reports honoraria and support for expert testimony and attending meetings from MSD, Merck & Co and Vianex SA respectively.

**FUNDING**

The EMENO survey was implemented under the Operational Program 'Education and Lifelong Learning' and was co-funded by the European Union (European Social Fund) and national resources [Grant number: MIS 376659].

**ETHICAL APPROVAL AND INFORMED CONSENT**

The EMENO study was approved by the Ethics and Deontology Committee of the National and Kapodistrian University of Athens (Date: 8 November 2012, Protocol number: 1742) and by the Hellenic Data Protection Authority (Date: 7 December 2012, Protocol number: GN/EX/1069-1/07-12-2012). A modified version of the informed consent form (ICF) was approved by the Ethics and Deontology Committee of the National and Kapodistrian University of Athens (Date: 6 March 2013, Protocol number: 6315).

**DATA AVAILABILITY**

The data supporting this research are available from the authors on reasonable request.

**AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

All authors contributed to the study conception, design and data collection. Material preparation was performed by AK and NK. Statistical and data analysis performed by NK and GT. The first draft of the manuscript was written by MG and reviewed-edited by AK and GT. All authors read and critically revised the final manuscript. The supervision of this study was by AK and GT.

**PROVENANCE AND PEER REVIEW**

Not commissioned; externally peer reviewed.