

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ  
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟΝ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ  
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

ΠΙΣΤΙΟΛΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ»

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Γεώργιος Αντωνογεώργος, Παιδίατρος, Βιοστατιστικός  
Επιδημιολόγος

ΜΕΛΟΣ: Κωνσταντίνος Δούρος, Καθηγητής Παιδιατρικής- Παιδιατρικής  
Πνευμονολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΛΟΣ: Κώστας Πρίφτης, Αφ. Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής –  
Παιδοπνευμονολογίας

Το άσθμα, σύμφωνα με τη GINA, είναι μία συχνή και σοβαρή ετερογενής νόσος, που συνήθως η έναρξή του συμβαίνει στην παιδική ηλικία. Επηρεάζει σημαντικά τη ζωή των ανθρώπων, καθώς προκαλεί αναπνευστικά συμπτώματα, όπως συριγμό και συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, βήχα, περιορισμό της δραστηριότητας και κρίσεις. Χαρακτηρίζεται, επίσης, συνήθως, από φλεγμονή των αεραγωγών και βρογχική υπεραπανθητικότητα (BYA), δηλαδή στένωση των αεραγωγών μετά την εισπνοή διάφορων εκλυτικών ερεθιστικών παραγόντων. Ωστόσο, οι ακριβείς αιτίες της κατάστασης αυτής είναι άγνωστες ακόμη. Βέβαια, τα τελευταία χρόνια μέσα από σημαντικές μελέτες έχουν αναγνωριστεί πολλοί τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως το πρότυπο της διατροφής των παιδιών και συγκεκριμένα η μεσογειακή διατροφή, που σχετίζονται με τον επιπολασμό του άσθματος στα παιδιά και τον έλεγχο των συμπτωμάτων του. Με τον όρο Μεσογειακή διατροφή εννοούμε τη διατροφή που ακολουθούν οι άνθρωποι των μεσογειακών χωρών και περιλαμβάνει μεγάλες ποσότητες από φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης, σπόρους και καρπούς, μονοακόρεστα και ω-3 λιπαρά οξέα από το ελαιόλαδο και το ψάρι. Τα τρόφιμα αυτά περιέχουν συστατικά με αντι-οξειδωτικές και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες (βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φλαβονοειδή, ωφέλιμα λιπαρά οξέα). Στοιχεία από μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες έχουν δείξει ότι τα θρεπτικά αυτά συστατικά δρουν ευεργετικά στη φλεγμονή των αεραγωγών, που συμβαίνει στο άσθμα, επιδρώντας σε βασικά μονοπάτια φλεγμονής στον οργανισμό, συνεπώς και στον έλεγχο των συμπτωμάτων των παιδιών. Άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο στον επιπολασμό και έλεγχο του άσθματος στην παιδική ηλικία αποτελούν η έκθεση σε αλλεργιογόνα, όπως ο καπνός του τσιγάρου, η σκόνη, διάφορα αεροαλλεργιογόνα σε ευαίσθητοποιημένα παιδιά, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή καθώς και οι

ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. Συνοψίζοντας, πολλές μελέτες πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια προκειμένου να διερευνηθεί εκτενέστερα ο ρόλος της διατροφής, και συγκεκριμένα του μεσογειακού προτύπου, με το άσθμα και να προταθούν μέτρα πρόληψης.

Asthma, according to GINA, is a common and serious disease, which onset occurs in most cases in childhood. It has a great impact on people's life, as it causes respiratory symptoms, such as wheezing and shortness of breath, limitation of activity and attacks. Also, it is, usually, characterized by airway inflammation and hyperresponsiveness, which refers to the narrowing of the airways after inhalation of various stimuli. The causes of this condition are still unknown. Nevertheless, many modifiable factors, such as the dietary pattern and especially the mediterranean diet, have been associated the past few years, according to ISAAC, with the asthma prevalence and control in children. Mediterranean diet is a term that refers to the diet of people in the Mediterranean countries and it includes foods from various food groups. It includes high consumption of vegetables, fruits, legumes, grains, monounsaturated fatty acids and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) from olive oil and fish. These nutrients consist of chemical compounds with anti-oxidative and anti-inflammatory properties (flavonoids, phytosterols, vitamins). The current evidence show that the anti-oxidative and anti-inflammatory nutrients of Mediterranean diet are beneficial for the airway inflammation that occurs in childhood asthma as well as the control of symptoms and exacerbations. Other important factors that affect the progression of childhood asthma are the exposure to allergens, such as parental smoke, dust, aeroallergens, the respiratory tract infections, the obesity and physical activity. For these reasons, the past few years several studies have been conducted in order to investigate the association of diet and specifically Mediterranean diet to the development of asthma in children and, consequently, to recommend prevention strategies.

## Περιεχόμενα

ΑΣΘΜΑ.....	7
ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	7
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	8
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	9
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	10
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	12
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ .....	14
ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ.....	14
ΕΝΔΟΤΥΠΟΙ.....	22
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.....	24
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.....	27
ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	32
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ .....	42
ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	48
ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	50
ΔΕΙΚΤΕΣ- SCORES.....	57
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ .....	62
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	72
ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ .....	89
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ.....	90
ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΙΣ ΚΑΙΡΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ .....	91
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	92
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ .....	93
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	93
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....	97
ΣΥΝΟΨΗ.....	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	108

## ΑΣΘΜΑ

### ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η λέξη "άσθμα" προέρχεται από την ελληνική λέξη ασθμαίνω .

Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον Όμηρο στην Ιλιάδα για να περιγράψει τη δυσκολία στην αναπνοή του τραυματισμένου Έκτορα έξω από τα τείχη της Τροίας. Τον 5<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. ο Ιπποκράτης ανέφερε, επίσης, τον όρο άσθμα στην Ιπποκράτεια συλλογή για να περιγράψει, όμως, το σύμπτωμα και όχι την ασθένεια, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα. Οι πρώτοι που περιέγραψαν το άσθμα ως νόσος ήταν τον 2<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ. ο Αρεταίος ο Καππαδόκης και ο Γαληνός , κάνοντας αναφορές για απόφραξη των βρόγχων. Στη συνέχεια, ο Μαϊμωνίδης, φιλόσοφος που άσκησε και την Ιατρική στην Αίγυπτο και τη Συρία τον 12<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ., παρατήρησε επιδείνωση των συμπτωμάτων των ασθενών το χειμώνα μετά από ιογενείς λοιμώξεις και βελτίωση τους καλοκαιρινούς, ξηρούς μήνες. Τον 16<sup>ο</sup> και 17<sup>ο</sup> αιώνα ο Jean Baptistevan Helmont, Βέλγος χημικός και φυσιολόγος , και ο Bernardino Ramazzini, αθλίαντρος, ασχολήθηκαν με τη σχέση του άσθματος με τους αεραγωγούς και το ρόλο της άσκησης αντίστοιχα.

Όσον αφορά τις προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, περισσότερο από 5000 χρόνια πριν, οι Κινέζοι γιατροί χρησιμοποίησαν τις εισπνοές ως θεραπευτικό μέσο. Έδιναν στους ασθματικούς εισπνοές από βότανα , όπως το ma huang, που περιείχαν εφεδρίνη. Αυτά ήταν η πρόδρομη μορφή των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών , των β 2 διεγερτών. Τον 17<sup>ο</sup> αιώνα χρησιμοποιούνταν τα "σιγάρα άσθματος", που φτιάχνονται από τα

φύλλα του φυτών, όπως hyoscyamus, stramonium και μπελαντόνα. Η θεραπεία αυτή ονομαζόταν Floyer. Τα φυτά αυτά περιείχαν αλκαλοειδή μπελαντόνας με αντιχολινεργική δράση, όπως η δράση του ιπρατρόπιου, που είχαν ως αποτέλεσμα τη βρογχοδιαστολή. Αν όμως, λαμβάνονταν σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλούσαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμη και θάνατο. Αργότερα, τον 20<sup>ο</sup> αιώνα, άρχισαν να χρησιμοποιούνται συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων με βρογχοδιασταλτικό την επινεφρίνη (δεκαετία 1930) και στη συνέχεια τους εισπνεόμενους β2 διεγέρτες (δεκαετία 1960). Διαπιστώθηκε, επίσης, ήδη από τη δεκαετία του 1960 ότι το άσθμα οφείλεται σε φλεγμονή των αεραγωγών, κάτι που οδήγησε τα επόμενα χρόνια στη χρησιμοποίηση αντιφλεγμονωδών εισπνεόμενων φαρμάκων με θετικά αποτελέσματα μέχρι σήμερα. Τη δεκαετία του 1990 άρχισαν να χρησιμοποιούνται πια και εισπνεόμενοι β2 αγωνιστές με δράση 12 ωρών. Την ίδια περίοδο, εγκρίνεται και η χρήση στοχευμένων θεραπειών από το στόμα με τροποποιητικά των λευκοτριενίων και, τέλος, τον 21<sup>ο</sup> αιώνα χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις και το μονοκλωνικό αντίσωμα anti- IgE. (1), (2)

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές προσπάθειες προκειμένου να δοθεί ένας ολοκληρωμένος **ορισμός του άσθματος**.

Ένας που φαίνεται να έχει επικρατήσει και περιγράφει τη νόσο είναι ο ορισμός της GINA, ο οποίος έχει επικαιροποιηθεί πρόσφατα, το 2023. Σύμφωνα με αυτόν, *Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος, που χαρακτηρίζεται συνήθως από*



χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Ορίζεται από το ιστορικό των αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως συριγμός, δύσπνοια, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος και βήχας, τα οποία ποικίλουν στη διάρκεια του χρόνου και στην ένταση ,μαζί με τον ποικίλο ποικίλου βαθμού περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Ο όρος άσθμα, πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, τα παθοφυσιολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της. Τα συμπτώματα ποικίλουν μεταξύ των ανθρώπων . Τα συχνότερα από αυτά είναι ο συριγμός, η δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), ο βήχας, ιδιαίτερα κατά την άσκηση, το γέλιο, το κλάμα και τη νύχτα, και το συσφιγκτικό θωρακικό άλγος , που μπορεί να μην επιτρέπει στα άτομα να αναπνέουν βαθιά .Ο σημαντικότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που προκαλεί αυτά τα συμπτώματα είναι η απόφραξη των αεραγωγών (διαλείπουσα και αναστρέψιμη), με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η αναπνευστική λειτουργία. Αυτό αποδεικνύεται από την ελάττωση της εκπνευστικής ροής (FEV1). Επίσης, συνήθως παρατηρείται βρογχική υπεραντιδραστικότητα και χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Τα τελευταία αυτά χαρακτηριστικά (BYA, φλεγμονή) δε συναντώνται, ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις.

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικό της νόσου είναι ότι τα συμπτώματα και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής βελτιώνονται με τη χορήγηση αγωγής. Επίσης, μπορεί κάποιιο ασθενείς να είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Άλλοι μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα σπάνια και λίγες φορές στη ζωή τους, ενώ κάποιιο άλλοι συχνότερα και σχεδόν καθημερινά με σοβαρές

επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να βιώνουν κρίσεις άσθματος , οι οποίες είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή τους, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, που η πρόσβαση στις δομές υγείας είναι δυσκολότερη και το νόσημα αυτό δεν ελέγχεται επαρκώς. Το άσθμα είναι, επομένως, ένα νόσημα που εκδηλώνεται με διαφορετική ένταση και συμπτώματα στον καθέναν. Με αποτέλεσμα, να είναι απαραίτητη και η εξατομικευμένη προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες και την κλινική εικόνα του κάθε ασθενή.(2), (3), (4)

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Έχει βρεθεί ότι πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την πορεία της νόσου καθώς και την εμφάνιση και ένταση των συμπτωμάτων. Αρχικά αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παιδικού άσθματος αποτελούν το άρρεν φύλο και η ατοπία.

Εκλυτικούς παράγοντες αποτελούν η άσκηση, η έκθεση σε αλλεργιογόνα και ερεθιστικούς παράγοντες από το περιβάλλον (γρασίδι, γύρη, αρώματα, τρίχωμα ζώων, υγρασία , καπνός), η σκόνη και η αλλαγή στις καιρικές συνθήκες. Η έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, τόσο στη διάρκεια της κύησης όσο και στην παιδική ηλικία, όπως και στον καπνό του τσιγάρου συντελούν στην εμφάνιση συριγμού στην παιδική ηλικία. Άλλος σημαντικός εκλυτικός παράγοντας ασθματικών συμπτωμάτων αποτελούν οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού και η βρογχιολίτιδα της βρεφικής ηλικίας (1), (2), (5), (6).

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη πιθανότητα για άσθμα σε κοινωνίες σε αστικά περιβάλλοντα παρά σε αγροτικές περιοχές. Αυτή η διαπίστωση βασίζεται στην υπόθεση της υγιεινής , σύμφωνα με την οποία οι λοιμώξεις και η επαφή με μικρόβια των ανθρώπων στα πρώτα στάδια της ζωής τους λόγω ανεπαρκών συνθηκών υγιεινής δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση αλλεργικών νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή τους. Οι λοιμώξεις αυτές οδηγούν σε Th1 αντιδράσεις και διατηρείται έτσι μία ισορροπία στη σχέση Th1- Th2 , διαταραχή της οποίας οδηγεί σε αυξημένη Th2 απάντηση και εκδηλώσεις άσθματος και αλλεργιών. Από την άλλη μεριά, δεν μπορούμε να παραβλέψουμε τα αυξημένα ποσοστά τα τελευταία χρόνια άσθματος στις αναπτυσσόμενες χώρες σε συνθήκες φτώχειας, λόγω ανεπαρκούς ενημέρωσης, πρόσβασης σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και άσχημων συνθηκών διαβίωσης. (2), (3), (4)

Οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου, αλλά και άλλοι που δρουν ευεργετικά στο άσθμα και την πρόληψη των παροξυσμών, όπως η επάρκεια σε βιταμίνη D , το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής, η ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή, θα αναλυθούν με περισσότερη λεπτομέρεια παρακάτω.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Υπολογίζεται ότι περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από άσθμα παγκοσμίως . Η συχνότητά του σε όλο τον κόσμο είναι από 1% ως 29%. Στην Ευρώπη το 2019 το άσθμα αφορούσε το 6% του πληθυσμού της και στην Ελλάδα το 5,8%. (6)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συμπεριέλαβε το άσθμα στο Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης του για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των Μη Μεταδοτικών Νοσημάτων (MMN) , θέτοντας τον έλεγχό του στους 4 πρώτους στόχους- προτεραιότητες στη 53<sup>η</sup> Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας. (5)

Τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα έχουν προκύψει από τη μελέτη ISAAC, τη μεγαλύτερη παγκόσμια μελέτη για το άσθμα και τα αλλεργικά νοσήματα στα παιδιά. Η μελέτη αυτή διήρκησε 20 χρόνια (1991-2001) και αφορά σχεδόν δύο εκατομμύρια παιδιά σε περίπου 100 χώρες. Μέσα από αυτή τη μελέτη διερευνήθηκαν ο επιπολασμός του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος σε παγκόσμιο επίπεδο σε παιδιά, οι πιθανές αιτίες τους και παράγοντες που δρούσαν προστατευτικά ή επιβαρυντικά σε αυτά τα νοσήματα. Η μελέτη διενεργήθηκε σε τρεις φάσεις (ISAAC I, II, III). Διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός του άσθματος είναι μεγαλύτερος στις αγγλόφωνες, ανεπτυγμένες χώρες (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, χώρες της Δυτικής Ευρώπης, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία) από ό,τι στις αναπτυσσόμενες. Ωστόσο, παρόλο που τα προηγούμενα χρόνια ο επιπολασμός ήταν υψηλός, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σταθερή πορεία ή και ύφεση στις πρώτες χώρες.

Σε αυτά τα κράτη, επίσης, παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός ήταν μεγαλύτερος σε άτομα και οικογένειες με χαμηλό εισόδημα. Όσον αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλό βιοτικό επίπεδο, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού σε σχέση με παλαιότερα και αυτό πιθανόν αποδίδεται στη δυτικοποίηση του τρόπου ζωής τους και της διατροφής τους. (7), (8), (9)

Στην Ελλάδα έχουν συλλεχτεί σημαντικά δεδομένα για τον επιπολασμό της νόσου από τη μελέτη της Πάτρας, η οποία ερευνά τον επιπολασμό του άσθματος τα τελευταία σαράντα χρόνια (1978 ως 2018). Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε αύξηση του επιπολασμού του πρόσφατου, ενεργού άσθματος (συμπτώματα τα τελευταία δύο χρόνια) μέχρι το 2003. Από το 2003 ως το 2008 παρατηρήθηκε σταθερή εικόνα με επιπολασμό σταθερά στο 6,9% και από το 2008 ως το 2018 πτώση ως το 4,3%. Για τα αποτελέσματα αυτά διεξήχθησαν επτά συγχρονικές μελέτες σε παιδιά 8-10 ετών στην πόλη την Πάτρας. Η ίδια εικόνα σε γενικές γραμμές παρατηρήθηκε και στην Αθήνα, σε μελέτη που παρακολούθησε τον επιπολασμό για 15 χρόνια (1978- 2000) και διαπιστώθηκε αρχικά αύξηση, τις δεκαετίες του 1980 και 1990, και στη συνέχεια στις αρχές της δεκαετίας του 2000, μείωση. Η σταθεροποίηση αυτή και μείωση του επιπολασμού αποδίδεται πιθανόν στη σωστότερη διαχείριση της νόσου από τους γιατρούς και την καλύτερη επικοινωνία των ασθενών, των γονιών τους και των γιατρών τα τελευταία χρόνια. (10), (11)

Το άσθμα φαίνεται πως είναι συχνότερο στα αγόρια στη σχολική ηλικία και στα κορίτσια αργότερα στην εφηβεία. Η εξήγηση για αυτή την κατάσταση βρίσκεται πιθανόν σε διάφορους παράγοντες, όπως στην έκφραση γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με το φύλο, τα αποτελέσματα των ορμονικών

αλλαγών στα δύο φύλα στην ανάπτυξη των πνευμόνων και την ανοσιακή απάντηση, τις διαφορετικές κοινωνικές συνήθειες των δύο φύλων στην εφηβεία.

## ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η θνητότητα λόγω άσθματος εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά στις μεγαλύτερες ηλικίες και στο μη ελεγχόμενο άσθμα. Στα παιδιά με άσθμα τα τελευταία χρόνια σπάνια παρατηρούνται θάνατοι. Μάλιστα από το 1990 και μετά, έχουν μειωθεί οι θάνατοι από άσθμα σε όλες τις ηλικίες στις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Συνήθως πια αφορά ασθματικά άτομα στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της αδυναμίας ελέγχου της νόσου με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και πρόσβαση σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. (2)

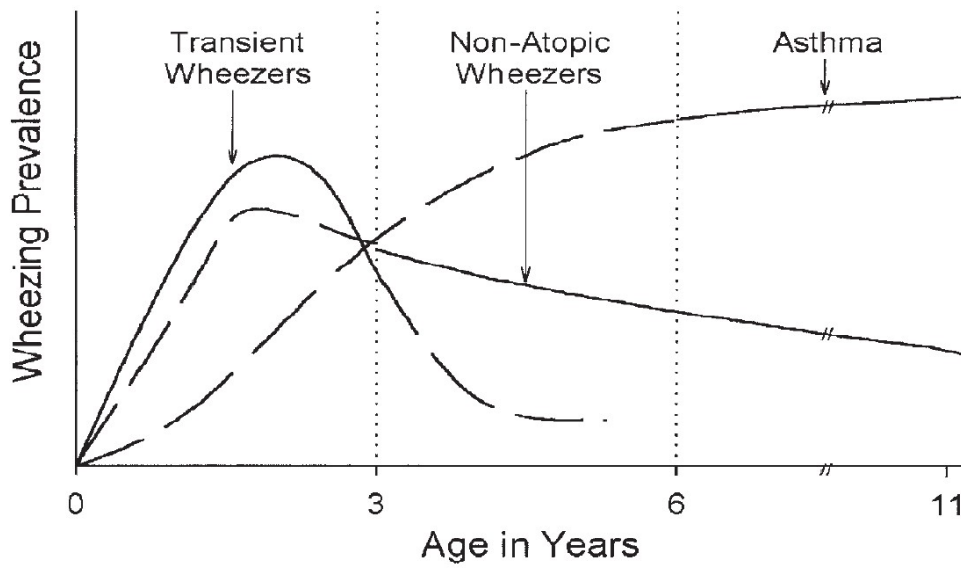
## ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος , για την περιγραφή και τον ορισμό της οποίας χρησιμοποιούνται δημογραφικά, κλινικά , βιοχημικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Κοινή κλινική εικόνα των ασθενών με άσθμα αποτελούν τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, βήχα, δυσκολίας στην αναπνοή (δύσπνοια) και θωρακικού συσφιγκτικού άλγους, που ποικίλουν στην ένταση και τη διάρκεια ανάμεσα στους ασθενείς. Η διάρκεια , η ένταση, η αιτία των συμπτωμάτων διαφέρει καθώς και η ανταπόκριση στα διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, ενισχύοντας έτσι τον ετερογενή χαρακτήρα της νόσου. Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά προκύπτουν μέσα από διαφορετικές αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος. Δημιουργούνται, επομένως,

πολλοί υπότυποι άσθματος, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και την κλινική εικόνα της νόσου σε κάθε άνθρωπο, οι οποίοι αποτελούν τους φαινότυπους.

Ήδη από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα έγινε μία αδρή διάκριση του άσθματος σε δύο διαφορετικούς φαινότυπους. Χρησιμοποιήθηκαν οι έννοιες "εξωγενές" και "ενδογενές" άσθμα. Εξωγενές ονομάστηκε το άσθμα που οφείλεται σε εξωγενείς παράγοντες, δηλαδή αλλεργικά ερεθίσματα και ενδογενές το άσθμα που δεν είχε αλλεργικό υπόβαθρο. (58).

Στη συνέχεια, τη δεκαετία του 1990 μία μεγάλη μελέτη κοόρτης, η μελέτη Tuscon, ασχολήθηκε με τους διαφορετικούς φαινότυπους του άσθματος στα παιδιά ανάλογα με την ηλικία, με επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και τη φυσική ιστορία της νόσου, όπου διακρίθηκαν τρεις φαινότυποι. (59)



Εικόνα 1: Φαινότυποι άσθματος

*Taussig et al. (2003) J Allergy Clin Immunol 111:661-75*



Η πρώτη κατηγορία περιελάμβανε τα βρέφη και νήπια από 0-3 ετών, που ονομάστηκαν νήπια με παροδικό συριγμό, και εμφάνιζαν συμπτώματα μέχρι τη ηλικία των 3 ετών και όχι αργότερα. Αυτά τα παιδιά φάνηκε ότι συνήθως δεν είχαν ιστορικό άσθματος, ούτε ατοπική δερματίτιδα, ηωσινοφιλία ή υψηλούς δείκτες IgE.

Δεύτερη κατηγορία ήταν ο μη ατοπικός επίμονος συριγμός, που περιλαμβάνει παιδιά ηλικίας μεγαλύτερα των 3 ετών, που εμφάνισαν συμπτώματα μετά από κάποια ιογενής λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού σε μικρότερη ηλικία. Τα παιδιά σε αυτή την κατηγορία δεν εμφανίζουν άλλα αλλεργικά νοσήματα ή δείκτες αλλεργίας.

Η Τρίτη κατηγορία, ο ατοπικός επίμονος συριγμός, αποτελείται από παιδιά που τα συμπτώματά τους επιμένουν και μετά την ηλικία των 6 ετών. Τα παιδιά σε αυτή την περίπτωση είναι ευαισθητοποιημένα σε διάφορα αεροαλλεργιογόνα, Σε αυτή την κατηγορία δημιουργήθηκε και μία υποομάδα, αυτή του όψιμου συριγμού, στην οποία ανήκουν τα παιδιά με συμπτώματα μετά τα 3 έτη που συνεχίζονται και στην εφηβεία. Από αυτή τη μελέτη και με αυτόν τον επιδημιολογικό διαχωρισμό των φαινοτύπων φάνηκε ότι παιδιά με συμπτώματα νωρίς (συριγμός τα τρία πρώτα χρόνια ζωής) και ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα την ίδια ηλικία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για άσθμα και πιο σοβαρή νόσηση στη διάρκεια της υπόλοιπης ζωής. Αυτή ήταν η πρώτη μεγάλη μελέτη που προσπάθησε να διαχωρίσει τις υπο-ομάδες του προσχολικού συριγμού.

Ωστόσο, τα επόμενα χρόνια διενεργήθηκαν κι άλλες σημαντικές μελέτες, όπως η μελέτη ALSPAC. Σύμφωνα με την ALSPAC αναγνωρίστηκαν και άλλες δύο κατηγορίες επιπλέον της μελέτης Tuscon και ο διαχωρισμός του προσχολικού συριγμού έχει ως εξής:

Ο παροδικός συριγμός, χωρίστηκε σε δύο κατηγορίες, τον πρώιμο παροδικό με συμπτώματα μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών και τον πρώιμο παρατεινόμενο με συμπτώματα μέχρι τα 7 έτη. Άλλη κατηγορία θεωρήθηκε ο ενδιάμεσος συριγμός (intermediate onset wheeze), όπου τα συμπτώματα εμφανίζονται αργότερα περίπου στην ηλικία των 2-4 ετών και επιμένουν στην εφηβεία και ο συριγμός όψιμης έναρξης (late onset wheeze), που αφορά ηλικίες μεγαλύτερες των τεσσάρων ετών. Επίσης, ο επίμονος συριγμός, όπου τα συμπτώματα ξεκινούν από νωρίς (βρεφική ηλικία, 6 μηνών) και επιμένουν μέχρι την εφηβεία.

Στη μελέτη αυτή ο επίμονος, ο ενδιάμεσος και ο όψιμης έναρξης συριγμός συσχετίστηκαν περισσότερο με ατοπία και βρογχική υπεραπαντητικότητα, ιδιαίτερα μετά από περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως αλλεργιογόνα και ιογενείς λοιμώξεις. (4), (60)

Το 2008 η ERS προσπάθησε να ταξινομήσει τις υπο-ομάδες του προσχολικού συριγμού προκειμένου να βελτιωθεί και η διαχείρισή του στην κλινική πράξη. Οι ειδικοί διέκριναν δύο κατηγορίες με βάση την κλινική εικόνα: τον επεισοδιακό ιογενή συριγμό και τον πολύ-παραγοντικό συριγμό. Ο επεισοδιακός αφορά συγκεκριμένα επεισόδια συριγμού, διακριτά, που οφείλονται σε ιογενείς λοιμώξεις και μεταξύ των οποίων ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός. Ως πρώτη θεραπεία ελέγχου προτάθηκε η μοντελουκάστη. Ο τύπος αυτός συνήθως

υποχωρεί μέχρι την ηλικία των 6 ετών, αλλά μπορεί και να συνεχιστεί με επεισόδια συριγμού τις ιώσεις στη σχολική ηλικία, ως πολύ-παραγοντικός ή και να εξαφανιστεί σε μεγαλύτερη ηλικία. Ο πολύ-παραγοντικός αφορά επεισόδια διακριτά και μη, όπου ο ασθενής είναι συμπτωματικός και μεταξύ των επεισοδίων, τα οποία δημιουργούνται λόγω πολλαπλών εκλυτικών παραγόντων, όπως αλλεργιογόνα, ο καπνός. Η πρώτη επιλογή για θεραπεία ελέγχου σε αυτή την υπο-ομάδα θεωρήθηκε ορθότερο να είναι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή. (61), (4)

Στη συνέχεια όμως οι περισσότερες μελέτες και οδηγίες που ακολούθησαν διαπίστωσαν ότι στην κλινική πράξη δεν έχει μεγάλη σημασία αυτός ο διαχωρισμός στα συμπτώματα όπως και στη θεραπεία συντήρησης. Επομένως, συμφωνήθηκε η θεραπεία συντήρησης να ξεκινά σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη συχνότητα των επεισοδίων. Στην περίπτωση του πολυπαραγοντικού συριγμού να είναι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή και στον ιογενή είτε τα κορτικοειδή είτε η μοντελουκάστη. Εάν δε φαίνεται κάποιο αποτέλεσμα στους επόμενους 2-3 μήνες, τότε η θεραπεία αυτή διακόπτεται και διερευνάται ο ασθενής περισσότερο.

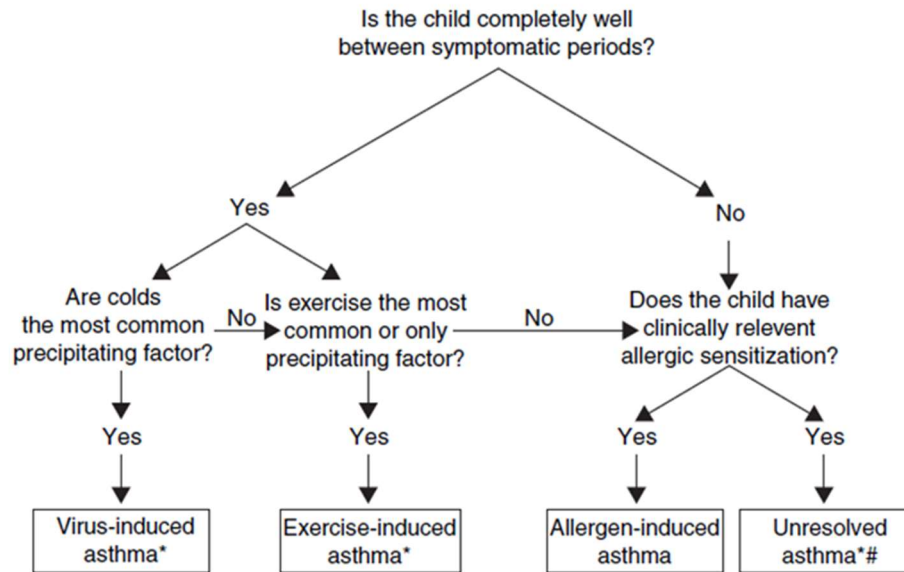
Μία διαφορετική διάκριση των φαινοτύπων του άσθματος αφορά το είδος της φλεγμονής. Με αυτό το διαχωρισμό έχουμε δύο βασικές κατηγορίες: το άσθμα με Th2 υψηλό τύπο (Th2 high) και με Th2 χαμηλό (Th2 low).

Στην πρώτη κατηγορία ανήκει το ηωσινοφιλικό άσθμα, ενώ στη δεύτερη τα ουδετεροφιλικό, μικτό (αυξημένα ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα) και ακοκκιοκυτταρικό άσθμα (φυσιολογικός αριθμός ηωσινόφιλων και ουδετεροφίλων). Στα παιδιά, βέβαια, η σταθερή εικόνα αυτών των φαινοτύπων

δε θεωρείται δεδομένη και παρατηρήθηκε ότι μπορεί να αλλάξει μέσα σε ένα χρόνο. Όσον αφορά τους δείκτες που δηλώνουν την Th2 φλεγμονή, είναι κάποιοι βιοδείκτες όπως ο αριθμός των ηωσινόφιλων, η IgE, το FeNO), οι οποίοι θα αναλυθούν παρακάτω. Συνήθως το Th2 άσθμα έχει μεγάλο εύρος ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή, ενώ το μη Th2 όχι.

Το ηωσινοφιλικό άσθμα, ο αλλεργικός δηλαδή φαινότυπος, είναι ο πιο συχνός τύπος άσθματος. Χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική φλεγμονή του αεραγωγού και βρογχική υπεραπαντηρικότητα που ενεργοποιείται μετά από επαφή με διάφορα ερεθίσματα, όπως αλλεργιογόνα, καπνό, ρύπους της ατμόσφαιρας ή μικροοργανισμούς. Τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά είναι ευαισθητοποιημένα σε αερο-αλλεργιογόνα και έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας ή ατομικό ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας, τροφικής αλλεργίας ή αλλεργικής ρινίτιδας. Αφορά το 80% των παιδιών με άσθμα και ο επιπολασμός του αυξάνεται στην παιδική ηλικία και την εφηβεία. Για να προσδιοριστεί η πιθανότητα ένα παιδί με ιστορικό συριγμού να εμφανίσει τελικά άσθμα χρησιμοποιείται ο δείκτης API (Asthma Predictive Index). Θετικός θεωρείται όταν ένα παιδί παρουσιάσει περισσότερα από 3 επεισόδια τα πρώτα 3 χρόνια και 1 μείζον ή 2 ελάσσονα κριτήρια (μείζονα: ατοπική δερματίτιδα, γονικό άσθμα, ευαισθητοποίηση σε ένα αεροαλλεργιογόνο, ελάσσονα: ηωσινόφιλα στο αίμα >4%, συριγμός άσχετα από κοινό κρυολόγημα, ευαισθητοποίηση σε ένα τροφικό αλλεργιογόνο). (4), (62), (2), (64)

Στις αρχές του 2000, επιπλέον, με τη μελέτη Practal έγινε προσπάθεια να κατηγοριοποιηθεί το άσθμα ανάλογα με την ηλικία αλλά και τον εκλυτικό παράγοντα των συμπτωμάτων.



**Notes:** Severity should be assessed for each phenotype  
 \*Children may also be atopic  
 #Different etiologies, including irritant exposure and as-yet not evident allergies may be included here

Εικόνα 2: Φαινότυποι, σύμφωνα με την Practall μελέτη

*Bacharier LB, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report., Allergy 2008;63:5–34*

Για παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών, οι φαινότυποι έχουν ως εξής:

- Μεταλοιμώδες άσθμα, όταν ο πιο συχνός εκλυτικός παράγοντας είναι τα κρυολογήματα (ασυμπτωματικός μεταξύ των επεισοδίων)
- Άσθμα από άσκηση, όταν ο πιο συχνός ή ο μόνος εκλυτικός παράγοντας είναι η άσκηση
- Αλλεργικό άσθμα, όταν είναι αλλεργικά ευαισθητοποιημένο (θετικά skin prick tests ή θετική IgE) και συμπτώματα κλινικά αυτής της αλλεργικής ευαισθητοποίησης
- Μη καθορισμένο άσθμα, όταν δε βρίσκεται κάποιο συγκεκριμένο αλλεργικό ερέθισμα

Για παιδιά μεγαλύτερα των 6 ετών, ισχύουν τα ίδια κριτήρια, αλλά το αλλεργικό άσθμα είναι συχνότερο.

Στην εφηβεία, ατοπικό και μη ατοπικό άσθμα είναι τα συχνότερα. (63)

## ΕΝΔΟΤΥΠΟΙ

Τα τελευταία χρόνια, πέρα από την κατηγοριοποίηση των κλινικών χαρακτηριστικών του άσθματος, δηλαδή των φαινοτύπων του, γίνεται προσπάθεια να οριστούν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση και την πορεία της νόσου. Ο όρος που χρησιμοποιείται για την έννοια αυτή είναι ο ενδότυπος. Κάθε ενδότυπος μπορεί να περιλαμβάνει πολλούς φαινότυπους και πολλοί φαινότυποι μπορεί να είναι παρόντες σε περισσότερους από ένα ενδότυπους. Στη μελέτη PRACTAL προσδιορίστηκαν

από τους ειδικούς οι παράμετροι (κλινικά χαρακτηριστικά, βιοδείκτες, παρακλινικός έλεγχος, γενετική, παθολογοανατομικά ευρήματα, επιδημιολογία, ανταπόκριση στη θεραπεία) με βάση τις οποίες έγινε η κατηγοριοποίηση των ενδοτύπων. Αυτοί είναι οι εξής:

- άσθμα ευαίσθητο στην ασπιρίνη (ASA), συνήθως στους ενήλικες μετά τη λήψη ΜΣΑΦ παρατηρείται σοβαρός και παρατεταμένος βρογχόσπασμος και συνοδεύεται τυπικά από παραρρινοκολπίτιδα, ρινικούς πολύποδες, ηωσινοφιλία.
- Αλλεργική βροχοπνευμονική μύκωση (ABPM), μία αντίδραση υπερευαισθησίας στον αποικισμό των αεραγωγών από μύκητες, συχνότερα *Aspergillus fumigatus*. Παρατηρούνται μικτό πρότυπο φλεγμονής, αυξημένη IgE ειδική για μούχλα, επεισοδιακός βρογχόσπασμος και βρογχεκτασίες, συχνές εξάρσεις και προοδευτική βλάβη του πνεύμονα. Πιθανή ανταπόκριση σε συστηματικά κορτικοστεροειδή, αντιμυκητιασική θεραπεία και ομαλιζουμάμπη (anti-IgE).
- Αλλεργικό άσθμα, τυπικά εμφανίζεται από την παιδική ηλικία (μετά τα 2 έτη) μαζί με ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα.
- προσχολικός συριγμός, παιδιά με επαναλαμβανόμενα επεισόδια (>3 τα πρώτα 3 χρόνια) και τουλάχιστον 1 από 3 μείζονα κριτήρια (ατοπική δερματίτιδα, ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνο, κάπνισμα γονέων) ή 2 από τα 3 ελάσσονα (περιφερική ηωσινοφιλία >4%, συριγμός άσχετα από κοινό κρυολόγημα, ευαισθητοποίηση σε τροφικό αλλεργιογόνο). Τα

παιδιά που ικανοποιούσαν τα κριτήρια αυτά σε ηλικία 3 ετών, είχαν 65% πιθανότητα να έχουν συμπτώματα άσθματος στα 6 χρόνια (δείκτης API)

- Άσθμα όψιμης έναρξης, σε ενήλικες, σοβαρές κρίσεις, ηωσινοφιλία σε αίμα και πτύελα, αφορά το 20% του πληθυσμού με σοβαρό άσθμα, μη ατοπικό, φτωχότερη ανταπόκριση σε βρογχοδιασταλτικά από αλλεργικό, ευαίσθητο σε συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή και anti-IL5 θεραπεία.
- Άσθμα σχετιζόμενο με την άσκηση (cross country skiers' asthma), συμπτώματα που σχετίζονται με την άσκηση και το σκι, εκλυτικός παράγοντας η έκθεση σε κρύο, ξηρό αέρα, σπάνια αλλεργικά ευαισθητοποιημένος, φυσιολογικά ηωσινόφιλα, πτωχή ανταπόκριση σε γλυκοκορτικοειδή, ανταπόκριση στη μείωση της έντασης της άσκησης.  
(65)

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος με πολλούς διαφορετικούς φαινοτύπους και ενδοτύπους. Η ετερογένεια αυτή όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, την ένταση των συμπτωμάτων και την ανταπόκριση στη θεραπεία οδήγησε στο συλλογισμό ότι πιθανόν πολλά γονίδια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς και με περιβαλλοντικούς παράγοντες στα άτομα που νοσούν.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εκτενής διερεύνηση του γονιδιώματος και σε αυτό συνέβαλαν δύο νέες τεχνικές, η αλληλουχισή δεύτερης γενιάς (next generation



sequency, NGS) και η μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide association study, GWAS).

Έχει βρεθεί ότι στο 55-74 % των ενηλίκων και στο 90% των παιδιών με άσθμα κάποιος κληρονομικός, γονιδιακός, παράγοντας εμπλέκεται. Με τις νέες αυτές τεχνικές προσδιορίστηκαν γενετικές παραλλαγές, γονίδια και μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) κοντά ή μέσα σε γονίδια, που συσχετίστηκαν με το άσθμα. Μέχρι το 2016, μάλιστα, είχα βρεθεί τουλάχιστον 39 SNPs, που συσχετίστηκαν με κίνδυνο για άσθμα.

Πιο συγκεκριμένα, για παράδειγμα, στο αλλεργικό άσθμα έχουν βρεθεί παραλλαγές της περιοχής του χρωμοσώματος 17q12-21 και στα γονίδια ZPBP2, GSDMB, and ORMDL3. Αυτά τα γονίδια αφορούν τον επιθηλιακό φραγμό και την ανοσιακή απόκριση του οργανισμού, που είναι επηρεασμένα στο άσθμα. Επίσης, SNPs στα IL1RL1, IL18R1, DPP10, TSLP, TAD50-IL13, HLA-DQ, IL33, RORA, ORMDL3/GSDMB, και IL12RB συσχετίστηκαν με ενεργό αλλεργικό άσθμα, ενώ SNPs στα IL1RL1, HLA-DQ, IL33, και SMAD3 συσχετίστηκαν με ανενεργό αλλεργικό άσθμα.

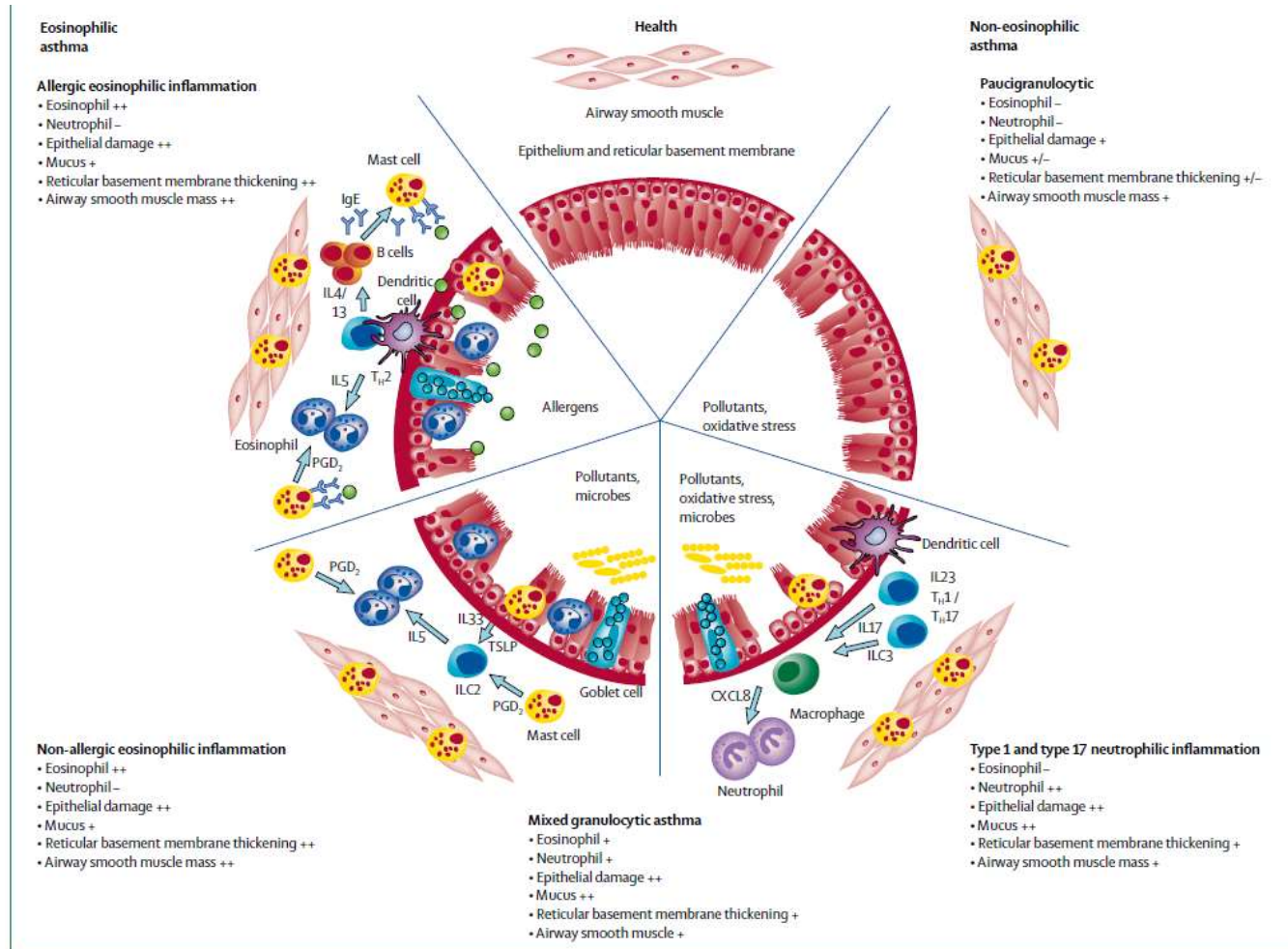
Η μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος βοήθησε στον εντοπισμό περιοχών γονιδίων που είναι υπεύθυνες για προδιάθεση- κίνδυνο για άσθμα, αλλά και για περιοχές γονιδίων που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Βρέθηκε ότι το 47-92% των παραλλαγών στην απάντηση στη βρογχοδιαστολή, αποδίδεται σε γενετικό παράγοντα. Γίνονται παράλληλα έρευνες για περιοχές γονιδίων που σχετίζονται και με την ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή καθώς και στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, οι

οποίοι δρουν σε συγκεκριμένα τμήματα της T- λεμφοκυτταρικής ανοσιακής απάντησης του οργανισμού. Επιπλέον, έχει γίνει συσχέτιση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδρασή τους με την ατμοσφαιρική ρύπανση αλλά και με το κάπνισμα.

Δυστυχώς, βέβαια, όλες αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν καταφέρει να έχουν άμεση κλινική σημασία. Ωστόσο, πιστεύεται ότι στο μέλλον θα χρησιμοποιείται η γνώση του γονιδιώματος ώστε να δημιουργείται το φαρμακογενετικό προφίλ του κάθε ασθενούς, με αποτέλεσμα την πιο στοχευμένη για αυτόν θεραπεία.

(66), (4), (2), (68)

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



Εικόνα 3: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί άσθματος

*Asthma., Papi A. et al, Lancet 2018; 391: 783–800*

Το άσθμα , όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι μία ετερογενής νόσος με ποικίλα αναπνευστικά συμπτώματα ποικίλης έντασης και διάρκειας στον κάθε ασθενή. Η αιτιολογία του θεωρείται πια ότι είναι πολυπαραγοντική, με αποτέλεσμα την εκδήλωση όλων αυτών των διαφορετικών κλινικών εκδηλώσεων, των φαινοτύπων. Οι κύριοι , όμως, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αφορούν τη στένωση των βρόγχων, τη βλάβη στη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού του τοιχώματος των αεραγωγών, την αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης και τη χρόνια φλεγμονή που συνδέεται με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Η στένωση των αεραγωγών, που έχει ως αποτέλεσμα το βροχόσπασμο και συριγμό, προκαλείται από τη σύσπασση των λείων μυϊκών ινών , το οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών και την απόφραξη του αυλού τους από φλεγμονώδεις εκκρίσεις. Ανάλογα με το μηχανισμό σε κάθε φαινότυπο του άσθματος (ενδότυπο), έχουμε τη συμμετοχή διαφορετικών κυττάρων φλεγμονής, διαμεσολαβητών και κυτταροκινών.

Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του άσθματος παίζει και το επιθήλιο των αεραγωγών, το οποίο στην περίπτωση ασθματικών ατόμων πάσχει . Παρατηρείται δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, αφού υπάρχει έλλειμμα στη δημιουργία ισχυρών δεσμών μεταξύ των κυττάρων. Το γεγονός αυτό επιτρέπει σε αλλεργιογόνα να διαπερνούν τον παθολογικό αυτό επιθηλιακό φραγμό και να προκαλούν την αντίδραση του ανοσιακού συστήματος. Επίσης, επηρεάζεται η απάντηση του οργανισμού στις ιογενείς λοιμώξεις. Οι ίδιοι οι ιοί

σε ένα άτομο με γενετική προδιάθεση μπορεί να προκαλέσουν επιπλέον καταστροφή του επιθηλίου των αεραγωγών, με συνέπεια κύτταρα, όπως τα T λεμφοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα, να ενεργοποιούνται και να οδηγούμαστε σε μία χρόνια φλεγμονή.

Ένα άλλο βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας του άσθματος αποτελεί η αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης (reticular basement membrane remodeling). Με τον όρο αυτό εννοούμε την πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης, την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και των υποβλεννογόνιων αδένων, τη μη φυσιολογική αύξηση του αριθμού των αγγείων, την υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών καθώς και την αύξηση του κολλαγόνου στο τοίχωμα του αεραγωγού. Με αυτό τον τρόπο, αυξάνεται η αντίσταση των αεραγωγών και ο βαθμός στένωσής τους, που κλινικά εκφράζεται με συριγμό και δυσκολία στην αναπνοή.

Ο φαινότυπος που έχει μελετηθεί περισσότερο στο άσθμα είναι ο αλλεργικός – ηωσινοφιλικός φαινότυπος. Ξεκινά συνήθως στην παιδική ηλικία και συνοδεύεται από κάποιο άλλο αλλεργικό νόσημα, όπως η αλλεργική ρινίτιδα ή η ατοπική δερματίτιδα. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μετά από έκθεση σε κάποιο αλλεργιογόνο, προκαλώντας φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία μπορεί να επιμένει και να εξελίσσεται και μετά την απομάκρυνση του αλλεργιογόνου αυτού.

Τα ιστολογικά ευρήματα αφορούν διήθηση του βλεννογόνου από ηωσινόφιλα, CD4 + T λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, βλάβη του επιθηλιακού φραγμού, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και

των λείων μυϊκών ινών. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη έκφραση IgE-υποδοχέων σε φλεγμονώδη και βασικά κύτταρα.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του αλλεργικού άσθματος που οδηγεί σε όλα τα παραπάνω έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την απώλεια της ισορροπίας μεταξύ των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, της Th1 και Th2 αντίδρασης. Συγκεκριμένα, παρατηρείται υπεροχή της Th2 ανοσολογικής απόκρισης, η οποία προκαλεί τη δημιουργία μίας ομάδας κυττοκινών, που συμμετέχουν στην αλλεργική φλεγμονή.

Η απώλεια του επιθηλιακού φραγμού στο επιθήλιο των ασθματικών διευκολύνει την είσοδο εισπνεόμενων αλλεργιογόνων στους αεραγωγούς, καθώς και ατμοσφαιρικών ρύπων και αναπνευστικών ιών, οι οποίοι διαταράσσουν ακόμη περισσότερο το φραγμό αυτό. Προκαλείται έτσι ένας καταρράκτης φλεγμονής και ενεργοποιούνται κύτταρα Th2 λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μακροφάγα, που εκκρίνουν μόρια υπεύθυνα για φλεγμονή και σύσπαση των βρόγχων.

Οι βιοδείκτες που έχουν βρεθεί σε δείγματα πτυέλων, BAL, ορό και βρογχικές βιοψίες είναι οι IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, CCR8 και νεότερα μόρια όπως τα TLSP, TARC, IL-25, CRTH2, DP1 υποδοχείς, ICOS/ICOS-L, IL-31, IL-33. Οι IL-4, IL-13 παίζουν ρόλο στη σύνθεση της IgE, ενώ οι IL-5, IL-25, IL-33 αυξάνουν τα ηωσινόφιλα. Στην αντίσταση αυτή, ακόμη, παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και τις ινοβλάστες του πνεύμονα περισσίνη του ορού, η οποία είναι ένας συνδέτης για τους υποδοχείς ιντεγκρίνης, σε απάντηση στην IL-13 και IL-4. Θεωρείται σημαντικός βιοδείκτης της Th2 απόκρισης, γιατί

σχετίζεται με αυξημένη βρογχική υπεραπαντητικότητα, αυξημένα επίπεδα IgE και ηωσινοφιλική φλεγμονή.

Επομένως, συνοψίζοντας πολλές κατηγορίες φλεγμονωδών κυττάρων συμμετέχουν στην ασθματική φλεγμονή, όπως τα μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα- δένδριτικά, λεμφοκύτταρα, λιγότερα ουδετερόφιλα. Ο βαθμός της χρόνιας αυτής φλεγμονής αυτής έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη βρογχική υπεραπαντητικότητα, δηλαδή τη στένωση των αεραγωγών σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα και στα χαρακτηριστικά συμπτώματα του άσθματος (βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια, βήχας). Παράλληλα, στη φλεγμονή αυτή παίζει ρόλο το επιθήλιο των αεραγωγών, το οποίο μετατρέπει τα σήματα από τα εισπνεόμενα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (αλλεργιογόνα, ιοί, ρύποι) σε φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών. Οι μεσολαβητές αυτής της φλεγμονής είναι οι κυττοκίνες, χυμοκίνες, η ισταμίνη, τα λευκοτριένια, κ.α. Τα αποτελέσματα αυτής της φλεγμονής φαίνονται στην αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών (remodeling), που περιλαμβάνει πάχυνση βασικής μεμβράνης, υπερπλασία καλυκοειδών, αύξηση αγγείων, υπερπλασία λειων μυϊκών ινών και αύξηση κολλαγόνου στο τοίχωμα των αεραγωγών. (67), (2), (4), (69), (70)

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του άσθματος είναι ένας συνδυασμός χαρακτηριστικών της νόσου και τίθεται από τον ειδικό γιατρό με βάση αυτά.

Το πρώτο στοιχείο που βοηθά στη διάγνωση αποτελούν τα συμπτώματα και η κλινική εικόνα. Αυτά περιλαμβάνουν το βήχα, το συριγμό, τη δύσπνοια και το συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος. Εάν δεν υπάρχουν τουλάχιστον τα δύο από αυτά τα τέσσερα, συνήθως η διάγνωση απομακρύνεται από το άσθμα. Άλλο στοιχείο που βοηθά στη διάγνωση είναι η βρογχική υπεραπανθητικότητα σε διάφορα ερεθίσματα, όπως αλλεργιογόνα, άσκηση, ιογενείς λοιμώξεις, ρύποι, καπνός. Τα συμπτώματα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, μπορεί να ποικίλουν στο χρόνο και τη διάρκεια, ανάλογα τους ερεθιστικούς παράγοντες του περιβάλλοντος, την ανταπόκριση στην αγωγή. Τυπικά εκδηλώνονται μετά από τέτοια επαφή με κάποιο ερέθισμα και επιδεινώνονται τις νυχτερινές ώρες, στον ύπνο, το γέλιο, το κλάμα. Ανταποκρίνονται στην αγωγή και συνήθως υπάρχουν και προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως άλλα αλλεργικά νοσήματα ή έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.

Από τη φυσική εξέταση, αναζητούνται σημεία από το αναπνευστικό, όπως παράταση εκπνοής ή εκπνευστικός συριγμός. Επίσης, γίνεται επισκόπηση του θώρακα (σχήμα, αναπνευστικές κινήσεις, πληκτροδακτυλία) και ελέγχεται η ύπαρξη σημείων άλλων αλλεργικών νοσημάτων, όπως αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα.

Σειρά έχει ο παρακλινικός και εργαστηριακός έλεγχος. Περιλαμβάνει δοκιμασίες όπως η σπιρομετρία, ο έλεγχος τα φλεγμονής των αεραγωγών με τη μέτρηση



ειδικών δεικτών όπως το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (fractional exhaled nitric oxide, FeNO), η παρακολούθηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF) , η αναζήτηση ηωσινόφιλων, ο απεικονιστικός έλεγχος για αποκλεισμό άλλων καταστάσεων και ο έλεγχος για ευαισθητοποίηση σ εισπνεόμενα ή και τροφικά αλλεργιογόνα, ανάλογα το ιστορικό. Αυτός είναι ο βασικός έλεγχος, που θα περιγραφεί με περισσότερη λεπτομέρεια παρακάτω. (4), (3)

Για αρχή, αξίζει να γίνει αναφορά στον προσχολικό συριγμό, αφού αφορά σχεδόν ένα στα τρία παιδιά κάτω των έξι ετών. Στο 30-45 % αυτών των παιδιών με επαναλαμβανόμενα επεισόδια προσχολικού συριγμού τα συμπτώματα επιμένουν μέχρι την εφηβεία. Προκειμένου, επομένως, να αναγνωριστούν τα παιδιά που είναι σε κίνδυνο για άσθμα ώστε να έχουν συχνή παρακολούθηση έχουν καθοριστεί κάποιοι δείκτες, με σημαντικότερο και πιο αντιπροσωπευτικό τον API (Asthma Predictive Index). Ο δείκτης API δημιουργήθηκε το 2000 από τους Castro-Rodriguez et al. , χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη μελέτη Tuscon, και περιλαμβάνει δύο δείκτες, έναν "χαλαρό" και έναν πιο "αυστηρό". Ο πρώτος δείκτης (χαλαρός) είναι θετικός αρκεί να έχουμε λιγότερα από 3 επεισόδια συριγμού το χρόνο και 1 μείζον ή 2 ελάσσονα, και ο δεύτερος (αυστηρός) θετικός με περισσότερα ή ίσα με 3 επεισόδια συριγμού το χρόνο και 1 μείζον ή 2 ελάσσονα.

Ο API το 2004 τροποποιήθηκε από το κέντρο Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) και προέκυψε ο τροποποιημένος API (modified API) , ο οποίος χρειάζεται περισσότερα από 4 επεισόδια συριγμού με τουλάχιστον το ένα διεγνωσμένο από γιατρό και 1 μείζον ή 2 ελάσσονα . Μείζονα αποτελούν η ατοπική δερματίτιδα, το γονικό άσθμα, η ευαισθητοποίηση σε ένα αεροαλλεργιογόνο, ελάσσονα: ηωσινόφιλα στο αίμα >4%, συριγμός άσχετα

από κοινό κρουολόγημα, ευαισθητοποίηση σε ένα τροφικό αλλεργιογόνο (γάλα, αυγά, φυστίκια). (71)

Όσον αφορά τη αξιολόγηση της κατάστασης ενός ασθματικού, η GINA αναφέρει ότι αυτή περιλαμβάνει την αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος (asthma control, δηλαδή έλεγχο των συμπτωμάτων και του μελλοντικού κινδύνου για κρίση), ελέγχου και της θεραπείας (σωστή τεχνική, συμμόρφωση με αγωγή) καθώς και συννοσηροτήτων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα. Για την αξιολόγηση του μελλοντικού κινδύνου χρησιμοποιούνται δείκτες της πνευμονικής λειτουργίας, όπως η fev1. (3)

Για την αξιολόγηση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος (asthma symptom control), χρειάζεται να γίνονται ερωτήσεις από το γιατρό για τη συχνότητα και σοβαρότητα των συμπτωμάτων (συριγμός, δύσπνοια, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, βήχας), για αφυπνίσεις τη νύχτα λόγω των συμπτωμάτων αυτών ή περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας και τη χρήση β2- διεγερτών για ανακούφιση τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες. Σύμφωνα με τη GINA, όταν γίνεται χρήση β2-διεγερτων περισσότερες από 2 μέρες τη εβδομάδα, τότε αυτό είναι δείκτης για να αρχίσει ο ασθενής θεραπεία συντήρησης με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή να αυξήσει τη δόση του. Η συχνή χρήση β2- διεγερτών βραχείας δράσης, επίσης, αυξάνει την πιθανότητα για κρίση άσθματος τις επόμενες μέρες ή εβδομάδες. Έτσι, γίνεται διαχωρισμός σε καλά, μέτρια και φτωχά ελεγχόμενο άσθμα. Το καλά ελεγχόμενο άσθμα σημαίνει ελάχιστα καθημερινά συμπτώματα και όχι ανάγκη για ανακουφιστική αγωγή, όχι νυχτερινά συμπτώματα και όχι περιορισμό της δραστηριότητας. (3)

Πέρα, όμως, από τις ερωτήσεις για τα συμπτώματα και την ανταπόκριση στην αγωγή έχουν δημιουργηθεί συγκεκριμένα εργαλεία (asthma scores), τα οποία δίνουν πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς. Όταν πρόκειται για μικρά παιδιά, συμπληρώνονται από τους γονείς.

Τα Asthma Control Test (ACT) και Asthma Control Questionnaire (ACQ) χρησιμοποιούνται για παιδιά ηλικίας 4- 11 ετών και μεγαλύτερα από 5 ετών αντίστοιχα. Το ACT περιλαμβάνει 5 ερωτήσεις, από τις οποίες οι 3 σχετίζονται με τα συμπτώματα, η 1 με τη θεραπευτική αγωγή και η 1 με το γενικότερο έλεγχο κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων. Όταν το score είναι μικρότερο από 19, σημαίνει ότι το άσθμα δεν ελέγχεται καλά, ενώ τιμές από 20- 25 υποδηλώνουν καλά ελεγχόμενο άσθμα. Το ACQ που προτείνεται από την GINA περιλαμβάνει 5 ερωτήσεις και τιμές μικρότερες ή ίσες με 0,75 δηλώνουν μεγάλη πιθανότητα για καλά ελεγχόμενο άσθμα, από 0,75- 1,5 είναι γκριζα ζώνη και τιμές μεγαλύτερες από 1,5 δηλώνουν μη καλό έλεγχο του άσθματος. Ένα ακόμη εργαλείο που χρησιμοποιείται για ηλικίες 7-11 ετών είναι το Pediatric Quality of life Questionnaire (PAQLQ), που περιλαμβάνει 23 ερωτήσεις από 4 τομείς (συμπτώματα, περιορισμό δραστηριότητας, συναισθηματική κατάσταση, ερεθίσματα από το περιβάλλον). (3), (72)

Σύμφωνα με τη GINA, η αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος περιλαμβάνει και τον έλεγχο του κινδύνου για κρίσεις, προσδιορίζοντας του παράγοντες κινδύνου. Ένας τέτοιος σημαντικός παράγοντας είναι το μη ελεγχόμενο άσθμα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ακόμη και με παρουσία λίγων συμπτωμάτων, είναι το ιστορικό περισσότερων από μία κρίσεις άσθματος τον προηγούμενο χρόνο, κακή συμμόρφωση στην αγωγή, κακή τεχνική στη χρήση εισπνεόμενων, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και κάπνισμα. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται όταν

αυξάνεται η χρήση ανακουφιστικής αγωγής και όταν υπάρχει και κάποιο άλλο αλλεργικό νόσημα.

Στη συνέχεια, πραγματοποιούνται δοκιμασίες που ελέγχουν τη λειτουργία των πνευμόνων , τη φλεγμονή των αεραγωγών και την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα ή την ύπαρξη άλλου αλλεργικού νοσήματος (παρακλινικός, εργαστηριακός έλεγχος).

#### Σπιρομέτρηση

Η σπιρομέτρηση είναι η εξέταση που δίνει τη δυνατότητα να αναγνωριστεί ο περιορισμός της ροής του αέρα στους κατώτερους αεραγωγούς. Το χαρακτηριστικό σημείο του άσθματος αποτελεί ο περιορισμός της ροής του αέρα και μάλιστα η αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, η ανίχνευση της οποίας χρειάζεται για τη διάγνωση της νόσου. Βέβαια, σύμφωνα με τη GINA, ο βαθμός της απόφραξης δε συνάδει πάντα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Μπορεί να παρατηρηθεί, δηλαδή, σημαντικός περιορισμός της ροής σε ασυμπτωματικά παιδιά ή με ήπια συμπτώματα. Ο δείκτης όμως αυτός αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τον κίνδυνο υποτροπών και κρίσεων. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιείται σε παιδιά μεγαλύτερα των 6 ετών συνήθως, αλλά και μικρότερα εφόσον μπορέσουν να συνεργαστούν. Ελέγχεται ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα, μέσω του δείκτη FEV<sub>1</sub>, στη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3-6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας συντήρησης (εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) για να ελεγχθεί η βελτίωση και η ανταπόκριση και, μετά, περιοδικά ανάλογα με την κλινική εικόνα και τη σοβαρότητα του άσθματος.

Όσον αφορά τη σπιρομέτρηση, οι σημαντικότεροι δείκτες που μετριοούνται είναι οι εξής:

- οι στατικοί πνευμονικοί όγκοι (όγκοι μεταξύ ήρεμων αναπνοών), οι στατικές πνευμονικές χωρητικότητες (αθροίσματα όγκων) ,
- οι δυναμικοί πνευμονικοί όγκοι (καθορίζονται μεταξύ των βίαιων εκπνοών),
- η μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF, η μέγιστη τιμή που φτάνει η ροή του αέρα μ την έναρξη της εκπνοής νωρίς στα πρώτα 100-200 ms, που αντιστοιχεί στο 10-15% της βίαια εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας FVC, και εξαρτάται από την προσπάθεια),
- ο βίαια εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1, αντιστοιχεί φυσιολογικά στο τελευταίο 10-20 % της FVC και δεν εξαρτάται από την προσπάθεια),
- ο λόγος FEV1/FVC (ελαττωμένος στα αποφρακτικά, φυσιολογικός ή αυξημένος στα περιοριστικά).

Φυσιολογικά, στα παιδιά, ο λόγος FEV1/FVC είναι μεγαλύτερος από 0,85 (0,90) και ο FEV1 μεγαλύτερος από 80-85%.

Ο δείκτης FEV1 χρησιμοποιείται περισσότερο από τους υπόλοιπους για την παρακολούθηση της πορείας του άσθματος.

Στην περίπτωση άσθματος, παρατηρείται το αποφρακτικό πρότυπο στη σπιρομετρηση με μείωση του FEV1 ( η τιμή FEV1 < 60 % αποτελεί στα παιδιά κίνδυνο για κρίση άσθματος και υποτροπή, ανεξάρτητα από τα συμπτώματα) ,

μείωση του λόγου FEV1/FVC και κοίλανση της καμπύλης F-V, στο κατιόν σκέλος της εκπνευστικής καμπύλης.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του άσθματος απαιτεί θετική απάντηση στη βρογχοδιαστολή (εισπνεόμενος β2- διεγέρτης), δηλαδή βελτίωση FEV1 > 12 % (ή τουλάχιστον 200 ml).

#### Μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF)

Η μέγιστη εκπνευστική ροή είναι ένας επιπλέον δείκτης που χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση του άσθματος στο σπίτι. Δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα για την εγκυρότητα του δείκτη αυτού, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της μεταβλητότητας της απόφραξης των βρόγχων, ακόμη κι αν δε σχετίζεται με τις τιμές του FEV1 και μπορεί να υποτιμήσει το βαθμό περιορισμού της ροής και παγίδευσης του αέρα. Για να γίνει σύγκριση των τιμών της PEF χρησιμοποιείται η καλύτερη τιμή της PEF του κάθε ασθενούς (PEF best personal value), η οποία έχει προκύψει σε περίοδο που το άσθμα είναι υπό έλεγχο. Ελέγχεται η ημερήσια διακύμανση της PEF, η οποία θεωρείται μεγάλη όταν η πρωινή είναι κατά 20 % μεγαλύτερη από τη βραδινή.

#### Έλεγχος για βρογχική υπεραπαντητικότητα

Η βρογχική υπεραπαντητικότητα σε διάφορα ερεθίσματα αποτελεί ένα από τα συνήθη χαρακτηριστικά του άσθματος. Στις περιπτώσεις που συμβαίνει, επομένως, πραγματοποιούνται συγκεκριμένες δοκιμασίες πρόκλησης, οι οποίες αφορούν τη χορήγηση εισπνεόμενων παραγόντων ή την έκθεση του ασθενούς σε συνθήκες που προκαλούν ελεγχόμενο βρογχόσπασμο. Η μέτρηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας χρησιμοποιείται σε λίγες περιπτώσεις. Η

δοκιμασία είναι θετική, σε περίπτωση βρογχικής υπεραπαντητικότητας, όταν προκληθεί σύγκλειση των μικρών αεραγωγών, περιορισμός της εκπνευστικής ροής και ανάλογη μεταβολή των σπειρομετρικών δεικτών.

Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι η μεταχολίνη (δρα άμεσα στο λείο μυϊκό χιτώνα των βρόγχων), η μαννιτόλη, ο ψυχρός ξηρός αέρας και η άσκηση. Στα παιδιά χρησιμοποιείται κυρίως η άσκηση. Σύμφωνα με τη GINA, μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη βρογχική υπεραπαντητικότητα, αλλά συνιστάται να γίνεται μόνο σε περίπτωση που είναι δύσκολο να αξιολογηθεί το άσθμα με άλλους τρόπους.

Η διαδικασία είναι η εξής: Πραγματοποιείται στην αρχή μία σπιρομέτρηση αναφοράς και χορηγείται η εισπνεόμενη ουσία σε δόσεις ή, στην περίπτωση της βρογχικής πρόκλησης με άσκηση, ακολουθείται από το παιδί ένα πρωτόκολλο εντατικής άσκησης. Η δοκιμασία θεωρείται θετική, όταν στη νέα σπιρομέτρηση διαπιστωθεί μείωση του Η δοκιμασία θεωρείται θετική, όταν στη νέα σπιρομέτρηση διαπιστωθεί μείωση του FEV1. Μετά από θετική πρόκληση με άσκηση, αναμένεται πτώση του FEV1 κατά 15%.

#### Φλεγμονή αεραγωγών

Ένας από τους κύριους δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών των ασθματικών παιδιών αποτελεί το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (fractional exhaled nitric oxide, FeNO). Δεν είναι ένας δείκτης που μπορεί να οδηγήσει από μόνος του στη διάγνωση του άσθματος, αλλά ένα διαγνωστικό εργαλείο, που σχετίζεται και με τον αριθμό των ηωσινόφιλων σε αίμα και πτύελα. (3) Είναι αυξημένο σε άσθμα που χαρακτηρίζεται από Th2 ηωσινοφιλική φλεγμονή (τον πιο συχνό τύπο άσθματος), αλλά και σε άλλες καταστάσεις, όπως η ατοπία, το

έκζεμα, η αλλεργική ρινίτιδα. Όμως, το FeNO δεν είναι αυξημένο σε άλλους τύπους άσθματος, όπως το ουδετεροφιλικό άσθμα. Επίσης, ο δείκτης αυτός μπορεί να είναι βοηθητικός στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής με κορτικοστεροειδή. Υψηλά επίπεδα δείχνουν άσθμα που πιθανόν ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή. Όταν τα επίπεδα  $FeNO < 20$  ppb, σημαίνει ότι δεν πρόκειται άσθμα ηωσινοφιλικής φλεγμονής ή ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή με καλή ανταπόκριση. Τιμές  $FeNO > 50$  ppb είναι ενδεικτικές ηωσινοφιλικής φλεγμονής και καλής πρόγνωσης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. (4), (72)

Στην αξιολόγηση των ασθενών με άσθμα έχει θέσει και η ανίχνευση πιθανής ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα. Ο αριθμός ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα δε χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη. Η περιφερική ηωσινοφιλία (500 κύτταρα/  $\mu L$  σε συνδυασμό με αυξημένες τιμές FeNO, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, δηλώνουν ηωσινοφιλική φλεγμονή τύπου Th2 και, επομένως, βοηθά στη διάγνωση του ηωσινοφιλικού άσθματος και τον καθορισμό της θεραπείας. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων περιλαμβάνεται, εξάλλου, και στα ελάχιστα κριτήρια του API, δείκτη για την πιθανότητα ενός μικρού παιδιού με προσχολικό συριγμό να εμφανίσει άσθμα. Επίσης, σημαντική είναι η συμβολή του αριθμού των ηωσινοφίλων στην παρακολούθηση και ανταπόκριση της θεραπείας του ηωσινοφιλικού άσθματος με βιολογικούς παράγοντες, αντι- Th2 μονοκλωνικά αντισώματα. (64) Υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων στη γενική αίματος και/ ή υψηλές τιμές FeNO σχετίζονται με καλή ανταπόκριση του άσθματος σε θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες. Βέβαια, σε ηωσινοφιλα  $> 300/\mu L$  χρειάζεται να γίνει έλεγχος και για παρασιτικές



λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να προκαλούν την ηωσινοφιλία αυτή και σε περίπτωση θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες να αναζωπυρωθούν. (3)

#### Έλεγχος για ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα

Παιδιά με αλλεργικό άσθμα συνήθως εμφανίζουν κι άλλα αλλεργικά νοσήματα, όπως ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα ή ευαισθητοποίηση σε κάποιο αεροαλλεργιογόνο ή τροφικό αλλεργιογόνο. Για το λόγο αυτό, γίνεται έλεγχος για ανίχνευση ειδικών IgE στον ορό ή Δερματικές Δοκιμασίες Νυγμού. Το αποτέλεσμα και των δύο, ανάλογα την περίπτωση, συνεκτιμάται με την κλινική εικόνα του ασθενούς και το ιστορικό. (3), (4) Παρόλο που δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη η σχέση μεταξύ τροφικής αλλεργίας και άσθματος, παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό τροφικών αλλεργιών σε παιδιά με άσθμα. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η πρώιμη ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα συχνά εμφανίζεται πριν την εμφάνιση άσθματος και άλλων αλλεργικών νοσημάτων. Πολλές φορές οι ασθενείς με άσθμα αναφέρουν βρογχόσπασμο μετά την κατανάλωση ή εισπνοή της συγκεκριμένης τροφής. Τέλος, έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος για άσθμα είναι μεγαλύτερος σε παιδιά με υψηλές τιμές κάποιας ειδικής IgE και σοβαρής τροφικής αλλεργίας. (57) Η ατοπική δερματίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο κάποιος να εμφανίσει άσθμα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ότι η αντιμετώπισή της οδηγεί σε ύφεσή του. Αντίθετα, η αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας φαίνεται να επιδρά θετικά στον έλεγχο του άσθματος, όταν αυτά συνυπάρχουν. (2)

#### Απεικονιστικός Έλεγχος

Η απεικόνιση δε χρησιμοποιείται τυπικά στη διάγνωση του άσθματος. Όμως, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να βοηθήσει σε περίπτωση που χρειάζεται να

αποκλειστούν συγγενείς διαμαρτίες, χρόνιες λοιμώξεις, εισρόφηση ξένου σώματος σε παιδιά με συμπτώματα που μοιάζουν με άσθμα. (4)

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Σύμφωνα με τη GINA, η αξιολόγηση του άσθματος για κάθε ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος (έλεγχος των συμπτωμάτων και μελλοντικών επιπλοκών), της συμμόρφωσης στη θεραπεία και της σωστής χρήσης των συσκευών χορήγησης των εισπνεόμενων φαρμάκων. Η πνευμονική λειτουργία, επίσης, μέσω της FEV1 και της σπιρομέτρησης, αποτελεί σημαντικό δείκτη για την πρόβλεψη των κρίσεων στο μέλλον.

Με τον όρο «έλεγχος άσθματος» εννοούμε τη συχνότητα και το επίπεδο που οι εκδηλώσεις- συμπτώματα του άσθματος εκδηλώνονται στην καθημερινή ζωή του ασθενούς ή κατά πόσο έχουν μειωθεί μετά την αγωγή. Σε αυτό παίζουν ρόλο η ίδια η νόσος, το γενετικό της υπόβαθρο στο συγκεκριμένο ασθενή καθώς και η θεραπεία και περιβαλλοντικοί- κοινωνικοί παράγοντες. Στον όρο αυτό, πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνονται δύο έννοιες: ο έλεγχος των συμπτωμάτων και ο έλεγχος για μελλοντικές κρίσεις άσθματος. Η GINA κατηγοριοποιεί το άσθμα σε τρεις κατηγορίες, το ελεγχόμενο (well controlled), το μερικώς ελεγχόμενο (partially controlled) και το μη ελεγχόμενο (uncontrolled).

Όσον αφορά τα παιδιά ηλικίας 6-11 ετών και τους εφήβους, το άσθμα θεωρείται καλά ελεγχόμενο όταν δεν ισχύει κανένα από τα παρακάτω, μερικώς

ελεγχόμενο όταν ισχύουν 1-2 από αυτά και μη ελεγχόμενο όταν ισχύουν 3-4: 1) συμπτώματα τη μέρα συχνότερα από 2 φορές την εβδομάδα, 2) αφυπνίσεις τη νύχτα λόγω του άσθματος, 3) χρήση β2 αγωνιστών συχνότερα από 2 φορές τη εβδομάδα, 4) περιορισμός της δραστηριότητας.

Για παιδιά προσχολικής ηλικίας, θεωρείται το άσθμα μερικώς ελεγχόμενο όταν το παιδί εμφανίζει συμπτώματα με διάρκεια μεγαλύτερη από λίγα λεπτά ή χρησιμοποιεί β2 αγωνιστές συχνότερα από 1 φορά την εβδομάδα. (3), (4)

Η κατάσταση αυτή έχει κλινική σημασία, καθώς ανάλογα το επίπεδο ελέγχου μπορεί να προβλεφθεί και ο κίνδυνος παροξυσμού στο μέλλον. Το μη ή το μερικώς ελεγχόμενο άσθμα αυξάνει τον κίνδυνο μελλοντικών κρίσεων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παροξυσμών είναι το ιστορικό >1 παροξυσμού τον προηγούμενο χρόνο, η κακή συμμόρφωση στην αγωγή, λάθος τεχνική χρήσης των εισπνεόμενων, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, η συχνή χρήση β2 διεγερτών και τυχόν συνυπάρχον άλλο αλλεργικό νόσημα.

Για την εκτίμηση του επιπέδου ελέγχου, χρησιμοποιούνται εργαλεία όπως το Asthma Control Test (ACT) , Asthma Control Questionnaire (ACQ) για παιδιά από 4 -11 ετών και μεγαλύτερα από 5 ετών αντίστοιχα, όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα. (3)

Σύμφωνα με το ATS/ERS το άσθμα κατηγοριοποιείται, επίσης, ανάλογα και με τη βαρύτητα- σοβαρότητα της νόσου σχετικά με το πόσο δύσκολα θεραπεύεται και ελέγχονται τα συμπτώματα του. Οπότε, έχουμε: το σοβαρό άσθμα (severe), που παραμένει μη ελεγχόμενο παρά τη θεραπεία με μεγάλες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β2 διεγερτών μακράς διάρκειας, το μέτριας σοβαρότητας (moderate), που ελέγχεται καλά με χαμηλή/ μέτρια δόση

εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β2 διεγερτών μακράς διάρκειας και το ήπιο άσθμα (mild), που είναι καλά ελεγχόμενο με χαμηλής έντασης θεραπεία (χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοειδών ή και κατ' επίκληση β2 αγωνιστής βραχείας διάρκειας). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρέπει να διαχωρίζεται το σοβαρό άσθμα από το άσθμα που είναι δύσκολο να θεραπευτεί λόγω κακής τεχνικής και χρήσης των φαρμάκων ή μη συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Πρότυπο εξατομικευμένης αντιμετώπισης

Η διαχείριση του άσθματος γίνεται πλέον σύμφωνα με το πρότυπο της εξατομικευμένης αντιμετώπισης, που αφορά ένα συνεχόμενο κύκλο αξιολόγησης και προσαρμογής της θεραπείας και εκτίμησης του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογούνται τα συμπτώματα του ασθενούς, οι παράγοντες κινδύνου για παροξυσμούς, η πνευμονική λειτουργία (σταθερή ή επιδείνωση) και για ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Ελέγχεται, επίσης, η συμμόρφωση στη θεραπεία και η τεχνική που γίνονται τα εισπνεόμενα. Σε αυτό το στάδιο λαμβάνονται υπόψιν οι τυχόν συννοσηρότητες και οι στόχοι και προτιμήσεις του ασθενούς και των γονιών του σε σχέση με τη θεραπεία. Το επόμενο στάδιο αφορά την προσαρμογή της αντιμετώπισης πάνω στα προηγούμενα ευρήματα. Αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν και οι συννοσηρότητες, όπως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, η παχυσαρκία και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, και δίνεται βάση στη μη- φαρμακευτική αντιμετώπιση και την εκπαίδευση του ασθενούς και των γονιών του. Τέλος, εκτιμάται η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και η ικανοποίηση αυτού και των γονιών του. Ελέγχεται, επίσης, ξανά η πνευμονική λειτουργία και τα συμπτώματα του ασθενούς, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. (3)

Η αντιμετώπιση του άσθματος συνολικά περιλαμβάνει τόσο τη φαρμακευτική όσο και τη μη- φαρμακευτική θεραπεία.

Οι φαρμακευτικές επιλογές είναι οι εξής:

- ρυθμιστικά φάρμακα (controllers): ο ρόλος τους είναι να μειώνουν τη φλεγμονή των αεραγωγών , να ελέγχουν τα συμπτώματα και τον κίνδυνο για παροξυσμούς
- ανακουφιστικά φάρμακα (relievers): χορηγούνται για ανακούφιση από τα συμπτώματα κατ'επίκλιση και στον ασθματικό παροξυσμό (β2 αγωνιστές ταχείας δράσης)
- επιπρόσθετες θεραπείες (add on therapies): χορηγούνται όταν δεν αρκεί η υψηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β2 διεγέρτης μακράς διάρκειας (πχ βιολογικοί παράγοντες)

Σύμφωνα με τα επίπεδα βαρύτητας που έχουν αναγνωριστεί από τη GINA διαμορφώνεται ανάλογα και η θεραπευτική – ρυθμιστική αγωγή. Για παιδιά ηλικίας 6-11 ετών έχει καθιερωθεί το εξής σχήμα:

- εάν έχουν συμπτώματα < 2 φορές το μήνα (Βαθμίδα 1), ως ρυθμιστική αγωγή προτείνεται χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κάθε φορά που λαμβάνεται β2 αγωνιστής ταχείας δράσης ή χαμηλή δόση ΕισΚΣ καθημερινά
- εάν έχουν συμπτώματα > 2 φορές το μήνα, αλλά όχι καθημερινά (ήπιο), ως ρυθμιστική αγωγή προτείνεται χαμηλή δόση ΕισΚΣ καθημερινά ή ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων καθημερινά/ χαμηλή δόση ΕισΚΣ όποτε λαμβάνεται β2 αγωνιστής (Βαθμίδα 2).

- Εάν έχουν συμπτώματα τις περισσότερες μέρες ή αφύπνιση λόγω άσθματος >1 φορά την εβδομάδα ή και περισσότερο (μέτριο) , ως ρυθμιστική αγωγή προτείνεται χαμηλή δόση ΕισΚΣ και β2 αγωνιστής μακράς δράσης ή μέτρια δόση ΕισΚΣ ή εναλλακτικά χαμηλή δόση ΕισΚΣ και ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων (Βαθμίδα 3).
- Εάν έχουν συμπτώματα τις περισσότερες μέρες ή αφύπνιση λόγω άσθματος μία φορά την εβδομάδα και χαμηλή πνευμονική λειτουργία (σοβαρό), ως ρυθμιστική αγωγή προτείνεται μέτρια δόση ΕισΚΣ και β2 αγωνιστής μακράς δράσης ή εναλλακτικά υψηλή δόση ΕισΚΣ και β2 αγωνιστής μακράς δράσης ή προσθήκη τιοτρόπιου ή ανταγωνιστή υποδοχέων λευκοτριενίων (Βαθμίδα 4).
- Εάν τα προηγούμενα δεν είναι αρκετά για τον έλεγχο του άσθματος, στη Βαθμίδα 5, χρειάζεται φαινοτυπική αξιολόγηση και πιθανόν προσθήκη αντι- IgE.
- Σε όλες τις βαθμίδες συνιστάται η κατ'επίκλησιν χορήγηση β2 αγωνιστή ταχείας δράσης ως ανακουφιστικό φάρμακο.

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση του άσθματος μπορεί να βοηθήσει σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική στον περιορισμό των συμπτωμάτων του άσθματος στα παιδιά καθώς και στην καλύτερη έκβαση της νόσου, μειώνοντας τον κίνδυνο για παροξυσμούς.

Η αποφυγή του καπνού αποτελεί αποδεδειγμένα μία από τις σημαντικότερες τακτικές για την πρόληψη της νόσου. Το παθητικό κάπνισμα στην παιδική ηλικία και εφηβεία σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες για συριγμό, αυξημένης βαρύτητας άσθμα και ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία. Επίσης, τα παιδιά

αυτά έχουν συχνότερα συμπτώματα και μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με εισπνεόμενα ή συστηματικά κορτικοστεροειδή. (3), (4)

Μία άλλη σημαντική παρέμβαση αποτελεί ο έλεγχος της έκθεσης σε αλλεργιογόνα, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ακόμα εάν όλα τα μέτρα βοηθούν άμεσα στη διαχείριση του άσθματος. Όσον αφορά την ενδοοικιακή μούχλα και υγρασία, έχει βρεθεί ότι τα παιδιά που ζουν σε τέτοιες συνθήκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο άσθματος, συριγμού και αλλεργικής ρινίτιδας. Οπότε η εξάλειψή τους κρίνεται απαραίτητη. Άλλα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα είναι η σκόνη, τα ακάρεα, τα κατοικίδια (σκύλος, γατα), οι κατσαρίδες, κ.α. Η έκθεση σε ακάρεα, μύκητες, κατσαρίδες έχει αρνητική επίδραση στον έλεγχο του άσθματος στα παιδιά, όμως διαπιστώθηκε ότι η επαφή με κατοικίδιο τα πρώτα χρόνια της ζωής δεν αυξάνει ούτε και ελαττώνει τον κίνδυνο άσθματος. Αν , ωστόσο, πρόκειται για ήδη ευαισθητοποιημένο άτομο, τότε αυξάνει τον κίνδυνο παροξυσμού. (3), (4)

Από την άλλη μεριά, υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής, της φυσικής δραστηριότητας και της μη- καθιστικής ζωής και της αποφυγής της παχυσαρκίας στη διαχείριση του άσθματος στα παιδιά.

# ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Με τον όρο μεσογειακή διατροφή αναφερόμαστε στη διατροφή που βρέθηκε να ακολουθείται από τους κατοίκους των Μεσογειακών χωρών και περιγράφηκε για πρώτη φορά περίπου τη δεκαετία του 1960. Παρόλο που υπάρχουν σίγουρα διαφορές στις διατροφικές συνήθειες των λαών αυτών, όλες αυτές θεωρούνται παραλλαγές της ίδιας διατροφής. Το πιο κοινό βασικό χαρακτηριστικό στη διατροφή αυτών των περιοχών, που αποτελεί και την ειδοποιό διαφορά με τη διατροφή σε άλλα μέρη, είναι η χρήση του ελαιολάδου. Οι χώρες της Μεσογείου είναι ο τόπος που παράγεται κυρίως το ελαιόλαδο από τα δέντρα της ελιάς. Αυτό σε συνδυασμό με μεγάλες ποσότητες λαχανικών ωμών σε σαλάτες και μαγειρεμένων όπως και οσπρίων αποτελεί η βάση της διατροφής των χωρών της Μεσογείου. Το συνολικό ποσοστό λίπους στη μεσογειακή διατροφή είναι υψηλό, όμως, ο λόγος των, ευεργετικών για την υγεία, μονοακόρεστων προς τα κορεσμένα λιπαρά (μη ευεργετικά) είναι υψηλότερος από άλλες περιοχές του κόσμου, όπως η Αμερική και η Βόρεια Ευρώπη. Οι πιο συχνές παραλλαγές της αφορούν το ότι στην Ιταλία χρησιμοποιούν περισσότερο από αλλού τα ζυμαρικά (σιτάρι) , στην Ισπανία τα ψάρια, ενώ στην Ελλάδα το ελαιόλαδο.

Η κλασική Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω:



- Υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών
- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (κρασί κατά τη διάρκεια των γευμάτων)
- Υψηλή κατανάλωση οσπρίων
- Υψηλή κατανάλωση σπόρων και δημητριακών, συμπεριλαμβανομένου και του ψωμιού
- Υψηλή κατανάλωση φρούτων
- Υψηλή κατανάλωση λαχανικών
- Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων του
- Μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων

Μερικά παραδείγματα από τη Μεσογειακή διατροφή αποτελούν οι σούπες και οι σαλάτες, που περιλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες λαχανικών, οσπρίων, ψωμι με πολλά δημητριακά και ελαιόλαδο. Επίσης, καταναλώνεται συχνά το γιαούρτι και τα τυριά, ενώ το γάλα λιγότερο. Τα ψάρια αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της Μεσογειακής διατροφής λόγω της εγγύτητας των κατοίκων των μεσογειακών χωρών στη θάλασσα, ενώ το κρέας αποτελούσε ανέκαθεν ακριβό αγαθό για αυτούς, οπότε δεν καταναλώνονταν και συχνά. Ο λόγος για τον οποίο όλα αυτά τα τρόφιμα ευδοκίμουςαν από πολύ παλιά στην περιοχή αυτή είναι το κλίμα της Μεσογείου, που ευνοεί την καλλιέργεια διαφόρων ειδών φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών, τα οποία καταναλώνονται σε μεγάλο βαθμό μέχρι και σήμερα. Επομένως, η διατροφή αυτή μπορεί σε γενικές γραμμές να χαρακτηριστεί κυρίως , αλλά όχι αποκλειστικά, χορτοφαγική. (12)

Από τη δεκαετία του 1950 και μετά έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που ασχολούνται με τη Μεσογειακή διατροφή και τον προστατευτικό της ρόλο στην

υγεία των ανθρώπων και συγκεκριμένα στον επιπολασμό πολλών χρόνιων νοσημάτων, όπως των καρδιαγγειακών αρχικά και καρκίνων, πνευμονολογικών και αλλεργικών νοσημάτων στη συνέχεια . (13), (14)

## ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τον Ιανουάριο του 1993 ειδικοί στη διατροφή, τη θρέψη και την υγεία σε ένα διεθνές συνέδριο με θέμα τη διατροφή στις Μεσογειακές χώρες δημιούργησαν ένα εργαλείο, την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. Με αυτό το εργαλείο προσπάθησαν να ενημερώσουν τους ανθρώπους για αυτό το διαιτητικό πρότυπο και να τους παροτρύνουν να ακολουθήσουν έναν υγιεινό τρόπο διατροφής. (15). Η πυραμίδα αυτή στη συνέχεια ανανεώθηκε και αναδιαμορφώθηκε ανάλογα με τις ανάγκες της εποχής, αφού το 2010 αναγνωρίστηκε και η αξία- σημασία της Μεσογειακής από την UNESCO. Η νέα πυραμίδα προέκυψε μετά από συμφωνία πολλών ειδικών στη διατροφή και τη δημόσια υγεία και βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις ευεργετικές δράσεις της μεσογειακής διατροφής και στο ρόλο της στην πρόληψη πολλών χρόνιων νοσημάτων, όπως έχει αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια από πληθώρα μελετών. (15)

Μία αδρή περιγραφή της πυραμίδας είναι η εξής:

Στη βάση της πυραμίδας έχουν τοποθετηθεί τα τρόφιμα που χαρακτηρίζουν τη μεσογειακή διατροφή στο μεγαλύτερο μέρος της, φρούτα και λαχανικά, από τα οποία προέρχεται μεγάλο ποσοστό της ενέργειας των ατόμων, και στα ψηλότερα επίπεδα συναντώνται τρόφιμα που καταναλώνονται σπανιότερα και σε μικρότερο βαθμό , όπως τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ζάχαρη και λιπαρά.

Τα γεύματα στη μεσογειακή διατροφή είναι ισορροπημένα, καθώς περιλαμβάνουν σε μεγαλύτερη ποσότητα φρούτα, λαχανικά και δημητριακά και συμπληρωματικά σε μικρότερες ποσότητες γαλακτοκομικά προϊόντα και άλλες πηγές πρωτεΐνης, όπως κρέας και ψάρι.

Οι συστάσεις για ισορροπημένη διατροφή με βάση το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής έχουν περιγραφεί λεπτομερώς και χωρίζονται σε οδηγίες για καθημερινή, εβδομαδιαία και περιστασιακή κατανάλωση τροφίμων.

Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today  
guidelines for adult population

Serving size based on frugality  
and local habits



Wine in moderation  
and respecting social beliefs



2010 edition

s = Serving



Εικόνα 4: Πυραμίδα μεσογειακής διατροφής

*Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural Updates, Public Health*

*Nutrition: 14(12A), 2274–2284*

*Καθημερινά:*

- Τα κύρια γεύματα περιλαμβάνουν τρία βασικά συστατικά:
  1. δημητριακά (μία ή δύο μερίδες σε μορφή ψωμιού, ζυμαρικών, ρυζιού, κους κους, κλπ και κατά προτίμηση ολικής άλεσης για να διατηρούνται οι φυτικές ίνες και τα θρεπτικά συστατικά όπως το μαγνήσιο και ο σίδηρος),
  2. λαχανικά (δύο ή τρεις μερίδες και μάλιστα η μία από αυτές ωμή, προκειμένου να διατηρούνται όσα περισσότερα θρεπτικά συστατικά)
  3. και φρούτα (μία ή δύο μερίδες και με όσα περισσότερα διαφορετικά χρώματα γίνεται για να εξασφαλίζεται ποικιλία στα αντιοξειδωτικά συστατικά)
- κατανάλωση 1,5 – 2 λίτρα νερό καθημερινά (έξι με οκτώ ποτήρια)
- μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (δύο μερίδες τη μέρα), κυρίως χαμηλών λιπαρών με προτίμηση στο γιαούρτι ή το τυρί (μέτρια κατανάλωση λόγω του ότι είναι πλούσια σε λιπαρά παρά την περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο)
- κύρια πηγή λιπαρών αποτελεί το ελαιόλαδο (έξτρα παρθένο ελαιόλαδο), το οποίο βρίσκεται στο κέντρο της πυραμίδας και καλό είναι να αποτελεί την κύρια πηγή λιπαρών, λόγω της υψηλής διατροφικής του αξίας. Είναι ανθεκτικό στις υψηλές θερμοκρασίες, άρα, ιδανικό και για μαγειρική. Περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ωφέλιμα) και αντιοξειδωτικές ενώσεις, ενισχύοντας έτσι τη θρεπτική αξία των τροφίμων που προστίθεται.
- Ελιές, ξηροί καρποί και σπόροι αποτελούν καλές πηγές λιπαρών, πρωτεϊνών, βιταμινών και φυτικών ινών.

- Μπαχαρικά, βότανα, το σκόρδο και το κρεμμύδι χρησιμοποιούνται συχνά για τη βελτίωση της γεύσης των πιάτων και τη μείωση της χρήσης του αλατιού, το οποίο είναι γνωστό ότι σχετίζεται με την υπέρταση στους ενήλικες. Τα μπαχαρικά και τα βότανα της μεσογειακής διατροφής παρέχουν πολλά θρεπτικά συστατικά, ιχνοστοιχεία και αντιοξειδωτικά.
- Περιστασιακή κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια του κυρίως γεύματος (1 ποτήρι τη μέρα για γυναίκες, 2 ποτήρια για άντρες)

#### *Εβδομαδιαία:*

Προτείνεται η κατανάλωση πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης κυρίως και σπανιότερα ζωικής.

- Ψάρια και θαλασσινά (δύο ή περισσότερες μερίδες), λευκό κρέας (δύο μερίδες) και αυγά (δύο με τέσσερις μερίδες) αποτελούν καλές πηγές ζωικής πρωτεΐνης. Το λευκό κρέας (κοτόπουλο, γαλοπούλα, κουνέλι) και τα αυγά παρέχουν καλής ποιότητας πρωτεΐνη χωρίς κορεσμένα λιπαρά όπως άλλα είδη κρέατος, ενώ τα ψάρια και τα θαλασσινά παρέχουν και καλά λιπαρά, n-3 PUFA μακριάς αλύσου.
- Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος (λιγότερες από δύο μερίδες) πρέπει να είναι περιορισμένη λόγω της συσχέτισής του με χρόνια νοσήματα και καρκίνο.
- Ο συνδυασμός όσπριων και δημητριακών αποτελεί καλή εναλλακτική της ζωικής πρωτεΐνης
- Οι πατάτες καταναλώνονται επίσης εβδομαδιαία (τρεις ή περισσότερες μερίδες), αφού αποτελούν συνοδευτικό σε πολλά φαγητά με κρέας ή ψάρι

#### *Περιστασιακά:*

Στην κορυφή της πυραμίδας βρίσκονται τρόφιμα που καλό είναι να καταναλώνονται σε μικρότερο βαθμό από τα υπόλοιπα, αυτά που περιέχουν ζάχαρη και ανθυγιεινά λιπαρά (γλυκά). Σε αυτά ανήκουν τα γλυκά, οι καραμέλες, χυμοί φρούτων επεξεργασμένοι και αναψυκτικά καταναλώνονται σε μικρές ποσότητες και σε ειδικές περιστάσεις, καθώς πέρα από την έλλειψη θρεπτικής αξίας έχουν ενοχοποιηθεί και για παχυσαρκία και προβλήματα στα δόντια.

Στην ανανεωμένη μορφή της πυραμίδας της μεσογειακής διατροφής, πέρα από συστάσεις για τις κατηγορίες τροφίμων και την ιδανική – προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσής τους, γίνεται αναφορά και σε άλλους παράγοντες που έχουν σημαντική θέση σε αυτόν τον τρόπο ζωής. Αρχικά, αξίζει να σημειωθεί ότι οι μερίδες των τροφίμων που βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας πρέπει να είναι μεγαλύτερες και να καταναλώνονται συχνότερα, καθώς προκαλούν περισσότερο κορεσμό με μέτρια επίπεδα ενέργειας από ότι οι τροφές που βρίσκονται ψηλότερα. Οι δεύτερες χρειάζεται να καταναλώνονται σε μικρότερες ποσότητες και λιγότερο συχνά, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε λιπαρά και ζάχαρη. Ένα σημαντικό στοιχείο της μεσογειακής διατροφής αφορά και την κοινωνικοποίηση που πραγματοποιείται μέσω του φαγητού. Οι λαοί της Μεσογείου έχουν συνηθίσει να γευματίζουν μαζί με την οικογένεια ή φίλους γύρω από το τραπέζι, εξασφαλίζοντας έτσι μία ευχάριστη ατμόσφαιρα και μία θετική εμπειρία γύρω από το φαγητό. Επίσης, σε αυτές τις περιοχές η μαγειρική και η προετοιμασία του φαγητού συχνά συνδέεται με σημαντικά γεγονότα της ζωής ή θρησκευτικές γιορτές, μέσα από την οποία οι άνθρωποι περνούν δημιουργικά και ευχάριστα το χρόνο τους. Βέβαια, είναι γνωστό ότι το πρότυπο της ισορροπημένης αυτής διατροφής δεν περιλαμβάνει μόνο τις διατροφικές συνήθειες, αλλά και τη φυσική δραστηριότητα. Η δραστηριότητα αυτή μπορεί

να είναι ακόμη και το περπάτημα, το ανέβασμα από τις σκάλες ή η κηπουρική, στοιχεία που γίνονται τρόπος ζωής. Όσον αφορά τον τρόπο ζωής, ο χρόνος για ξεκούραση αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι αυτού του τρόπου ζωής. Ο επαρκής ύπνος τη νύχτα και η ξεκούραση μετά το μεσημεριανό γεύμα είναι υγιείς και παραδοσιακές συνήθειες των μεσογειακών λαών, που συμβάλουν στη διατήρηση ενός υγιούς τρόπου ζωής. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στη μεσογειακή διατροφή παίζει η εποχικότητα και η εντοπιότητα των τροφίμων. Προτιμώνται εποχιακά, φρέσκα και χωρίς επεξεργασία τρόφιμα προκειμένου να διατηρούνται όσο περισσότερα θρεπτικά συστατικά αλλά και να στηρίζονται οι τοπικές κοινωνίες. Με τις επιλογές αυτές προστατεύεται το φυσικό περιβάλλον, καθώς οι άνθρωποι που ακολουθούν τη διατροφή αυτή σέβονται το ρυθμό παραγωγής των προϊόντων, τη θάλασσα και όσα τους παρέχει η φύση κάθε εποχή του χρόνου. Κάθε χώρα, παράλληλα, παράγει και διαφορετικά προϊόντα με πολλές παραλλαγές από τις γειτονικές, αφού οι συνθήκες και τα τοπία παρόλες τις ομοιότητες έχουν και σημαντικές διαφορές (καλλιεργούμενες εκτάσεις, κλίμα, λιβάδια, δάση), οδηγώντας έτσι σε μεγάλη ποικιλία και στα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων. Φαίνεται, επομένως, η σημασία της διατήρησης αυτών των στοιχείων της μεσογειακής διατροφής. (15)

Όσον αφορά τα στοιχεία που περιέχουν τα τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής και έχει βρεθεί ότι έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στη υγεία, τα κυριότερα από αυτά είναι: τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη Α, η βιταμίνη C και η βιταμίνη E. (16) Η σχέση τους με τη χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες καθώς και ο τρόπος που συμβάλουν στη βελτίωση της φλεγμονής των αεραγωγών και του άσθματος θα αναλυθεί παρακάτω.



## ΔΕΙΚΤΕΣ- SCORES

Για την περιγραφή και την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί δείκτες, με σημαντικότερους τους: MedDiet Score (MDS), PREDIMED και το KIDMED, που σχεδιάστηκε αποκλειστικά για παιδιά.

Το MedDiet Score (MDS) ήταν το πρώτο που δημιουργήθηκε από Trichoroulou et al. περιλαμβάνει 9 κατηγορίες τροφίμων και μία κλίμακα από το 0 έως το 9. Τα άτομα καλούνται να απαντήσουν αν καταναλώνουν με μία συγκεκριμένη συχνότητα τρόφιμα όπως λαχανικά, φρούτα, δημητριακά- ψωμί ολικής άλεσης, κρασί, ψάρι, όσπρια, ξηρούς καρπούς, λιπαρά (ελαιόλαδο) και κόκκινο ή επεξεργασμένο κρέας. Όσο υψηλότερη η βαθμολογία, τόσο πλησιάζει η διατροφή του ατόμου το μεσογειακό πρότυπο. (17), (18)

Το PREDIMED περιλαμβάνει 14 ερωτήσεις και μία κλίμακα από το 0 έως το 14. Οι ερωτήσεις αφορούν το ελαιόλαδο (ποσότητα που καταναλώνεται και αν προτιμάται έναντι άλλων λιπαρών ουσιών), την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, όσπριων, ξηρών καρπών, ψαριού, κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος, βούτυρου, γλυκών, κρασιού και λευκού κρέατος. (18), (19)

	Mediterranean Diet Score (0 to 9 Points)	PREDIMED Screener Score (0 to 14 Points)
Positively weighted items	Monounsaturated/Saturated fat ratio *	Olive oil as main culinary fat
	Vegetables *	≥4 tablespoon/day olive oil
Negatively weighted items	Fruits and nuts *	≥2 servings/day vegetables
	Legumes *	≥3 servings/day fruits
	Fish *	≥3 servings/week legumes
	Cereals *	≥3 servings/week fish
		≥3 servings/week nuts
	≥2 servings/day olive oil sauce with tomato garlic and onion ("sofrito")	
	Preference for poultry > red meats ‡	
	<1/day Red/processed meats	
	<1/day Butter/Margarine/cream	
	<1/day carbonated/sugared sodas	
	<2/week commercial bakery, cakes, biscuits or pastries	
Moderate alcohol intake	5–25 g/day (women) 10–50 g/day (men)	≥7 glasses/week of wine

\* One point if the consumption was at or above the sex-specific median. † One point if the consumption was below the sex-specific median. ‡ The wording of the question was: Do you prefer to eat chicken or turkey instead of beef, pork, hamburgers or sausages?

Εικόνα 5 :MedDiet Score, PREDIMED Score

*Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet, Miguel Ángel Martínez-González, María Soledad Hershey, Itziar Zazpe and Antonia Trichopoulou, Nutrients 2017, 9, 1226; doi:10.3390/nu9111226*

**Table 1.** Validated 14-item Questionnaire of Mediterranean diet adherence.

Questions	Criteria for 1 point
1. Do you use olive oil as main culinary fat?	Yes
2. How much olive oil do you consume in a given day (including oil used for frying, salads, out-of-house meals, etc.)?	≥4 tbsp
3. How many vegetable servings do you consume per day? (1 serving : 200 g [consider side dishes as half a serving])	≥2 (≥1 portion raw or as a salad)
4. How many fruit units (including natural fruit juices) do you consume per day?	≥3
5. How many servings of red meat, hamburger, or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day? (1 serving: 100–150 g)	<1
6. How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving: 12 g)	<1
7. How many sweet or carbonated beverages do you drink per day?	<1
8. How much wine do you drink per week?	≥7 glasses
9. How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving : 150 g)	≥3
10. How many servings of fish or shellfish do you consume per week? (1 serving 100–150 g of fish or 4–5 units or 200 g of shellfish)	≥3
11. How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits, or custard?	<3
12. How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving 30 g)	≥3
13. Do you preferentially consume chicken, turkey, or rabbit meat instead of veal, pork, hamburger, or sausage?	Yes
14. How many times per week do you consume vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with sofrito (sauce made with tomato and onion, leek, or garlic and simmered with olive oil)?	≥2

doi:10.1371/journal.pone.0043134.t001

**Εικόνα 6: PREDIMED SCORE**

*A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial, Miguel Angel Martı́nez-Gonza´lez, Ana Garcı´a-Arellano, Estefania Toledo, Jordi Salas- Salvado, Pilar Buil-Cosiales, Dolores Corella, Maria Isabel Covas, Helmut Schro¨der, Fernando Aro, Enrique Go´mez-Gracia, Miquel Fiol, Valentina Ruiz-Gutie´rrez, Jose´ Lapetra, Rosa Maria Lamuela-Raventos, Lluı´s Serra-Majem, Xavier Pinto, Miguel Angel Mun, Julia Wa¨rnberg, Emilio Ros, Ramo´n Estruch, for the PREDIMED Study Investigators, PLOS ONE, www.plosone.org, August 2012, Volume 7, Issue 8, e43134*

Τέλος, το KIDMED score είναι το πρώτο που δημιουργήθηκε αποκλειστικά για παιδιά και εφήβους το 2004 και το πιο συχνά πλέον χρησιμοποιούμενο. Περιλαμβάνει 16 ερωτήσεις και κυμαίνεται σε μία κλίμακα από το 0 έως το 12. Οι ερωτήσεις που είναι κατά του προτύπου της μεσογειακής διατροφής βαθμολογούνται με -1 και αυτές που είναι υπέρ με +1. Όταν ο δείκτης είναι πάνω από 8, τότε σημαίνει ότι το παιδί ακολουθεί μεσογειακή διατροφή. Δείκτης 4 – 7 σημαίνει ότι η διατροφή του παιδιού χρειάζεται βελτίωση προκειμένου να πλησιάσει το μεσογειακό πρότυπο, ενώ κάτω από 3 σημαίνει κακής ποιότητας διατροφή. Οι ερωτήσεις αφορούν την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριού, σπόρων, δημητριακών, γαλακτοκομικών, ελαιολάδου, πρωινού γεύματος, επεξεργασμένων τροφίμων και γλυκών. (20), (21)

Ωστόσο, ακόμη και στις μεσογειακές χώρες το πρότυπο της διατροφής αυτό τις τελευταίες δεκαετίες έχει αλλοιωθεί και οι άνθρωποι έχουν υιοθετήσει πολλά στοιχεία από τη διατροφή του δυτικού τρόπου ζωής (“western diet”). Το πρότυπο της διατροφής του δυτικού τρόπου ζωής περιλαμβάνει τα εξής: Οι άνθρωποι καταναλώνουν μικρές ποσότητες φρέσκων λαχανικών και φρούτων, μάλιστα προτιμούν κυρίως αμυλούχα λαχανικά και αποξηραμένα φρούτα με πρόσθετη ζάχαρη. Προτιμούν, επίσης, κορεσμένα λιπαρά για τη μαγειρική και το φαγητό τους, όπως βούτυρο, μαργαρίνη, φυτικά έλαια υψηλής επεξεργασίας, τα οποία περιέχουν κορεσμένα λιπαρά, σε αντίθεση με το ελαιόλαδο που προτιμάται στη μεσογειακή διατροφή. Σε αυτή τη διατροφή κυριαρχεί το λευκό αλεύρι και τα επεξεργασμένα δημητριακά με ζάχαρη και συντηρητικά. Συχνή είναι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος (αλλαντικά, λουκάνικα, κλπ) καθώς και αλκοολούχων ποτών ή και αναψυκτικών με μεγάλη ποσότητα ζάχαρης καθημερινά. Τα όσπρια, τα ψάρια και τα θαλασσινά

καταναλώνονται σπάνια όπως και οι ωμοί ξηροί καρποί. Αντίθετα, προτιμώνται έτοιμα γεύματα και σνακ με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και συσκευασμένα τρόφιμα με μεγάλη επεξεργασία και πολλά συντηρητικά. (18) Μετά από πολλές μελέτες για τη διατροφή δυτικού τρόπου ζωής έχει φανεί ότι αυτή σχετίζεται τα τελευταία χρόνια με το εισόδημα, το βιοτικό επίπεδο και την κουλτούρα των ανθρώπων. Πιο συγκεκριμένα, άνθρωποι με υψηλό εισόδημα και καλύτερη μόρφωση φαίνεται να ακολουθούν έναν υγιεινότερο τρόπο ζωής και συνήθειες διατροφής, που περιλαμβάνουν φρούτα, λαχανικά και προϊόντα ολικής άλεσης. Αντίθετα, όσοι ανήκουν σε κατώτερα κοινωνικά στρώματα και έχουν χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες σήμερα να έχουν άσχημες διατροφικές συνήθειες. Φαίνεται, επομένως, πως το εισόδημα και η μόρφωση είναι κοινωνικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις διαιτητικές επιλογές των ανθρώπων. (22) Πέρα από τις διατροφικές επιλογές, όμως, η διατροφή του δυτικού τρόπου ζωής χαρακτηρίζεται και από καθιστική ζωή των ατόμων και μειωμένη φυσική δραστηριότητα, τα οποία επιδρούν κ αυτά με τη σειρά τους αρνητικά στην υγεία τους. Ο κυριότερος τρόπος, βέβαια, που η δυτικού τύπου διατροφή επηρεάζει αρνητικά τη δημόσια υγεία και οδηγεί στην ανάπτυξη πολλών χρόνιων νοσημάτων είναι το οξειδωτικό στρες. Οξειδωτικό στρες συμβαίνει όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής από τον οργανισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και αντιοξειδωτικών ενώσεων. Η δυτικού τρόπου ζωής διατροφή περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε αντιοξειδωτικές ενώσεις, οι οποίες εξουδετερώνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου και προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες. Οι τροφές που περιέχουν υψηλά επίπεδα ανιοξειδωτικών είναι τα φρούτα, τα φρέσκα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής άλεσης και οι καρποί, τα οποία λείπουν από τη δυτική

διατροφή. Αυτές οι τροφές περιέχουν ισχυρά αντιοξειδωτικά μόρια, όπως βιταμίνη C , βιταμίνη E και β- καροτένιο, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα κύτταρα, στις πρωτεΐνες και το DNA, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για χρόνια φλεγμονή στον οργανισμό και, άρα, την εμφάνιση ασθενειών. (22)

## ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Το άσθμα και τα αλλεργικά νοσήματα αφορούν όλο και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού τα τελευταία χρόνια. Σε αυτό, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, σημαντικό ρόλο έχει η γενετική προδιάθεση, που ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες, κατάσταση που επιβεβαιώνεται από μεγάλο αριθμό μελετών. Ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι το πρότυπο της διατροφής που ακολουθείται. Η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος τις προηγούμενες δεκαετίες στις χώρες του δυτικού κόσμου οδήγησαν στην έρευνα της διατροφής ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του άσθματος ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων του. Φαίνεται πως το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής , ως μία ισορροπημένη διατροφή, δρα ευεργετικά και συμβάλει στις προσπάθειες για έλεγχο του άσθματος. Πράγματι, το 1998 διαπιστώθηκε από τον ISAAC ( International Study of Asthma and Allergies in Childhood ) ότι ο επιπολασμός του άσθματος στις μεσογειακές χώρες ήταν χαμηλότερος από τις δυτικοευρωπαϊκές και, μάλιστα, ότι η μεσογειακή διατροφή είναι πιθανόν προστατευτική για το άσθμα. (23), (24) Προκειμένου να εξηγήσουν οι ερευνητές

το γεγονός αυτό, έχουν γίνει τρεις υποθέσεις, η υπόθεση των λιπιδίων, η υπόθεση των αντιοξειδωτικών και η υπόθεση των αντιφλεγμονωδών στοιχείων της μεσογειακής διατροφής, που αποτελεί αποτέλεσμα των δυο προηγούμενων. (24), (25), (26)

Σύμφωνα με την υπόθεση των λιπιδίων, έχει προταθεί ότι ο τύπος και η ποσότητα των λιπαρών που καταναλώνονται από τον άνθρωπο παίζει ρόλο στην ατοπία και το άσθμα. Τα λιπαρά οξέα κατηγοριοποιούνται σε κορεσμένα και ακόρεστα. Τα δεύτερα περιλαμβάνουν τα μονοακόρεστα (MUFAs), και τα πολυακόρεστα (PUFAs), που διακρίνονται περαιτέρω σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν προ-φλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, ενισχύουν την Th2 ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και σχετίζονται με σύσπαση των βρογχων. Ένας πιθανός μηχανισμός που έχει προταθεί για αυτή τους τη δράση σχετίζεται με το ρόλο των εικοσανοειδών μεσολαβητών που παράγονται από το αραχιδονικό οξύ (ω-6 PUFA). (24) Τα πιο γνωστά πολυακόρεστα (PUFAs) λιπαρά οξέα που λαμβάνονται με την τροφή είναι το λινολεϊκό οξύ (ω-6) και το α-λινολεϊκό οξύ (ω-3). Το λινολεϊκό (ω-6) οξύ μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ, το οποίο μεταβολίζεται από την COX και λιποξυγενάσες, με αποτέλεσμα να παράγονται προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτρίνια και λιποξίνες, μόρια που σχετίζονται με το άσθμα και την ατοπία. Τα λευκοτρίνια αυτά έχουν προφλεγμονώδη δραστηριότητα και η προσταγλανδίνη (PGE2) έχει ανοσοτροποποιητική δράση, ενισχύοντας τον Th2 φαινότυπο της ανοσολογικής απόκρισης, που σχετίζεται με το άσθμα. (26) Την αντίθετη δράση έχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα οποία περιορίζουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού, οδηγώντας σε περιορισμό της φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη του ω-3 α-λινολεϊκού οξέος

οδηγεί σε αναστολή του μεταβολισμού του λινολεϊκού οξέος και μειώνει την έκφραση του γονιδίου της COX-2, αναστέλλοντας και τη δική της δράση. (24), (26) Αυτό που έχει σημασία επίσης είναι ο λόγος  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 στη διαίτα που ακολουθείται, ο οποίος στην τυπική μεσογειακή διατροφή όπως ακολουθείται στην Ελλάδα είναι περίπου 2/1, ενώ στη δυτικού τύπου διατροφή 15/1. Η διαφορά αυτή οφείλεται τόσο στην κατανάλωση ψαριών πλούσια σε  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα στη Μεσόγειο όσο και στην κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών που επίσης περιέχουν  $\omega$ -3. Όσον αφορά τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs), έχει διαπιστωθεί η προστατευτική τους δράση, επίσης, λόγω της αντιφλεγμονώδους τους δράσης. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα περιέχονται σε μεγάλο ποσοστό στο ελαιόλαδο, το κατεξοχήν λιπαρό στοιχείο της μεσογειακής διατροφής. Το ελαιόλαδο δεν ανταγωνίζεται τον καταβολισμό των προστατευτικών  $\omega$ -3 λιπαρών οξέων, ούτε την ενσωμάτωσή τους στην κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να συμβάλει στη συνολική τους δράση. Επιπλέον, μέσω των βιταμινών που περιέχει (πχ βιταμίνη E) συμμετέχει και με άμεσα αντιφλεγμονώδη δράση. (24)

Σύμφωνα με την υπόθεση της αντιφλεγμονώδους δράσης της μεσογειακής διατροφής, τα βασικά στοιχεία της μεσογειακής διατροφής ( $\omega$ -3 λιπαρά οξέα, βιταμίνη E, βιταμίνη C, καροτενοειδή, μαγνήσιο, σελήνιο) έχουν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της συστηματικής φλεγμονής. Αντίθετα, μία δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά ενεργοποιεί τους toll- like υποδοχείς 4 (TLR 4), οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση ενός φλεγμονώδους καταρράκτη (Nf- kappa B). Σε παχύσαρκα άτομα ο λιπώδης ιστός παράγει προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως η IL-6, ο TNF- $\alpha$  και η CRP και αδιποκίνες, όπως η λεπτίνη, που έχουν σημαντικό ρόλο στα μονοπάτια



ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. (24) Οι μελέτες που ερευνούν το κατά πόσο η μεσογειακή διατροφή επηρεάζει συγκεκριμένους διαμεσολαβητές της φλεγμονής είναι πολύ λίγες, με πρόσφατη μία μελέτη από Douros et al., σύμφωνα με την οποία ασθματικά παιδιά 5-15 χρονών που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή εμφάνισαν μείωση των τιμών σε κυττοκίνες σημαντικές για τη φλεγμονή των αεραγωγών, τις IL-4, IL-33, IL-17. (27) Επίσης, μία ακόμη σημαντική μελέτη για τη σχέση της αντιφλεγμονώδους δίαιτας και τα αλλεργικά νοσήματα πραγματοποιήθηκε το 2020 στην Αθήνα και αφορούσε εφήβους, η μελέτη GAN. Χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης DII (Dietary Inflammatory Index) ως εργαλείο για να αξιολογηθεί ο αντιφλεγμονώδης χαρακτήρας της δίαιτας των παιδιών. Το συμπέρασμα από αυτή τη μελέτη ήταν ότι οι έφηβοι που ακολουθούσαν μία αντιφλεγμονώδη δίαιτα, όπως η μεσογειακή διατροφή, είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμπτώματα άσθματος από αυτούς που δεν ακολουθούσαν τέτοια διατροφή. (28)

Επιπρόσθετα, η υπόθεση της αντιφλεγμονώδους δράσης της μεσογειακής διατροφής συμπληρώνεται από την υπόθεση της αντιοξειδωτικής της δράσης, λόγω των θρεπτικών συστατικών που περιέχει. Έχει παρατηρηθεί ότι το οξειδωτικό στρες συμμετέχει και έχει σοβαρό ρόλο σε φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως το άσθμα. (24) Το άσθμα χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS), ενεργών μορφών αζώτου (RNS) καθώς και αλλαγές στην αντιοξειδωτική δραστηριότητα πολλών ενζύμων στον πνεύμονα και τη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία συμμετέχουν στη φλεγμονή των αεραγωγών και την παθογένεσή του. Οι ενεργές μορφές οξυγόνου και αζώτου (ROS, RNS) απελευθερώνονται από κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή, όπως τα μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και τ

λεμφοκύτταρα. Οι ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) ρυθμίζουν την κυτταρική σηματοδότηση και ενεργοποιούν συγκεκριμένους μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την έκφραση γονιδίων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- $\alpha$ , MIP-2). Επίσης, τα μόρια αυτά ενισχύουν γενικότερα το οξειδωτικό φορτίο ολόκληρου του οργανισμού, συμμετέχοντας κι έτσι στην επιδείνωση του άσθματος. (16) Οι πνεύμονες, αξίζει να σημειωθεί, ότι είναι πολύ ευαίσθητη στη βλάβη λόγω οξειδωτικού στρες εξαιτίας της μεγάλης περιεκτικότητάς τους σε οξυγόνο, της μεγάλης επιφάνειάς τους που καταλαμβάνεται από αέρα και της αυξημένης αγγειοβρίθειάς τους. Για το λόγο αυτό, το αναπνευστικό σύστημα έχει αναπτύξει πολλούς αμυντικούς μηχανισμούς ενάντια στο οξειδωτικό στρες, στους οποίους συμμετέχουν αντιοξειδωτικά ένζυμα και πολλά μη- ενζυματικά αντιοξειδωτικά μόρια, όπως η γλουταθειόνη, η βιταμίνη C και E, το λυκοπένιο, τα καροτενοειδή και άλλα. (24)

#### Βιταμίνη D

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος της βιταμίνης D στην ωρίμανση του αναπνευστικού και στη συμβολή της στο άσθμα και τις λοιμώξεις του αναπνευστικού. Είναι μία βιταμίνη που προσλαμβάνεται διαιτητικά από τα γαλακτοκομικά και το ψάρι, τα οποία αποτελούν στοιχεία της μεσογειακής διατροφής. Επίσης, μεγάλο ποσοστό παράγεται στο δέρμα μετά την έκθεση στο φως του ήλιου, κατάσταση στην οποία είναι εκτεθειμένες τις περισσότερες μέρες του χρόνου οι χώρες της Μεσογείου, ενώ οι βόρειες χώρες της Ευρώπης σημαντικά λιγότερο. Επομένως, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D μπορεί να οφείλονται τόσο στη δίαιτα όσο και στη μειωμένη έκθεση στον ήλιο. (24), (29) Με την έκθεση στο φως του ήλιου η 7- δεϋδροχοληστερόλη (7- DHC) του

δέρματος μετατρέπεται σε προβιταμίνη D3 και αυτή με τη σειρά της σε βιταμίνη D3. Μόλις σχηματιστεί στο δέρμα η βιταμίνη D3 συνδέεται με χυλομικρά, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου συνδέεται με πρωτεΐνες που δεσμεύουν τη βιταμίνη D (DBP) και λιποπρωτεΐνες και μεταφέρεται στο ήπαρ. Στη συνέχεια υφίσταται υδροξυλίωση από το ήπαρ ώστε να παραχθεί ο κύριος μεταβολίτης της βιταμίνης D, που είναι η βιταμίνη 25(OH)D, η οποία καθορίζει και τα επίπεδα στο αίμα του ασθενούς. Αυτή η μορφή υφίσταται περαιτέρω υδροξυλίωση στους νεφρούς και παράγεται η 1,25(OH)2D.

Η 1,25(OH)2D έχει πολλές λειτουργίες, ρυθμίζοντας τη μεταγραφή γονιδίων μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D (nuclear high affinity vitamin D receptor, VDR). Υποδοχείς VDR υπάρχουν σε πολλά όργανα και κύτταρα (εγκέφαλος, αγγεία, μακροφάγα) του ανθρώπινου σώματος και ρυθμίζεται έτσι η έκφραση γονιδίων που αφορούν πολλές λειτουργίες, όπως το ανοσοποιητικό και καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής όπως το άσθμα. Η άλλη βέβαια βασική λειτουργία της βιταμίνης D είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου σε φυσιολογικά επίπεδα.

(30) Ο τρόπος που δρα η βιταμίνη D δεν αφορά κάποια αντιοξειδωτική δράση, αλλά σχετίζεται, όπως αναφέρθηκε, με ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης, έκκριση χυμοκινών και ανοσορυθμιστικές λειτουργίες, όπως αναστολή ενεργοποίησης συγκεκριμένων T λεμφοκυττάρων. (24) Ρυθμίζει τη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των CD4+ T λεμφοκυττάρων, συμβάλλοντας σε μία ισορροπία μεταξύ της Th1 και Th2 ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού. Επίσης, τα μακροφάγα που βρίσκονται στους αεραγωγούς διαθέτουν VDR υποδοχείς, η έκφραση των οποίων αυξάνεται όταν έρχονται σε επαφή με κάποιο παθογόνο. Τότε, η 25(OH)D μετατρέπεται σε 1,25(OH)2D, η οποία με τη σειρά της οδηγεί

στην παραγωγή από τα κύτταρα πρωτεϊνών που αναλαμβάνουν την αντιμετώπιση των παθογόνων μικροβίων. Ο ανοσοτροποποιητικός της ρόλος επομένως στον πνεύμονα είναι πολύ σημαντικός. Ακόμη, είναι γνωστό πια ότι έχει ενεργό ρόλο στην ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών και τη μείωση της φλεγμονής. Συμβάλει στη μείωση της αντίστασης της ανταπόκρισης των αεραγωγών τα κορτικοστεροειδή και δρα ανασταλτικά στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (airway remodeling) που συμβαίνει στο άσθμα. (29), (30) Σύμφωνα με τη GINA, τα αποτελέσματα από μελέτες που έγιναν δείχνουν ότι η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D από την έγκυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ώστε τα επίπεδα να είναι τουλάχιστον 25(OH)vitamin D > 30 ng/ml, πιθανόν συμβάλουν στη μείωση του κινδύνου για συριγμό στην προσχολική ηλικία. (3) Σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά μελέτες δείχνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών με άσθμα έχει και χαμηλές τιμές βιταμίνης D καθώς και ότι υφίσταται μία δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των παραμέτρων της σπυρομέτρησης FEV<sub>1</sub>, FVC και FEV<sub>1</sub>/FVC, αλλά όχι του FeNO. (73) Αυτό αποδεικνύει την ευεργετική δράση της συγκεκριμένης βιταμίνης στην υγεία των πνευμόνων. Χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε παιδιά με άσθμα σχετίζονται με δυσκολότερο έλεγχο του άσθματος. Ωστόσο, ο ρόλος της βιταμίνης D στο άσθμα συγκεκριμένα δεν είναι ξεκάθαρος ακόμα και χρειάζονται περισσότερα στοιχεία από μελέτες. (24)

#### Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά που μπορεί να λάβει ο άνθρωπος μέσα από τη διατροφή. Η μεσογειακή διατροφή, αδιαμφισβήτητα, περιλαμβάνει πληθώρα φρούτων και λαχανικών που είναι πλούσια σε βιταμίνη

C, με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα στα εσπεριδοειδή, το ακτινίδιο και τις πιπεριές. Η αντιοξειδωτική της δράση οφείλεται στην αναστολή της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS). Συγκεκριμένα, δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και ταυτόχρονα καταστέλει την έκκριση ανιόντων υπεροξειδίου από τα μακροφάγα. (26), (24), (16), (29) Με τον τρόπο αυτό, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες, μπορεί να ρυθμίσει την αντιμετώπιση και την εξέλιξη φλεγμονωδών νοσημάτων των αεραγωγών, όπως το άσθμα. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν ότι χαμηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και χαμηλά επίπεδα στον ορό συνδέονται με συριγγό, άσθμα και κακή αναπνευστική λειτουργία, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό για τους πνεύμονες. (24) Άλλη μελέτη σε ενήλικες έδειξε ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C μπορεί να βελτιώσει την FEV1. Ωστόσο, παρόλο που η βιταμίνη C μέσω της δίαιτας δρα ευεργετικά στη φλεγμονή, για τα συμπληρώματα με βιταμίνη C και τον έλεγχο του άσθματος δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ακόμη που επιβεβαιώνουν τη σχέση. (16), (29), (26)

#### Βιταμίνη A

Η βιταμίνη A περιέχεται σε πολλά λαχανικά, φρούτα, τα αυγά και το γάλα και είναι κι αυτή γνωστή για τις αντιοξειδωτικές της δράσεις. Περιλαμβάνει τη ρετινόλη και περισσότερα από 600 καροτενοειδή, πολλά από τα οποία έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση (β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο). Επίσης, έχουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του αναπνευστικού επιθηλίου και των πνευμόνων. Γι' αυτό και συμμετέχουν ενεργά στην καλή αναπνευστική λειτουργία. (26) Έχει βρεθεί ότι σε παιδιά με άσθμα τα επίπεδα βιταμίνης A στον ορό είναι χαμηλότερα σε σχέση με υγιή, πιθανόν λόγω του οξειδωτικού στρες που συμβαίνει σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, δεν

υπάρχουν ακόμα δεδομένα από μελέτες για τη συμβολή της βιταμίνης Α στην πρωτογενή πρόληψη του άσθματος. (29)

#### Βιταμίνη Ε

Η βιταμίνη Ε συναντάται σε καρπούς, σπόρους, ελιές, αβοκάντο και πράσινα λαχανικά. Η δράση της είναι κυρίως αντιοξειδωτική, όπως και η βιταμίνη C, και συγκεκριμένα μειώνει το οξειδωτικό στρες στον οργανισμό, τη φλεγμονή των αεραγωγών και τις Th2 ανοσολογικές απαντήσεις που υπερισχύουν στο άσθμα. Η δράση της αφορά την κυτταρική μεμβράνη που έχει υποστεί ζημιά από το οξειδωτικό στρες. Επίσης, συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της IL- 4, στην παραγωγή εικοσανοειδών και IgE , τη μετανάστευση ουδετεροφίλων και τον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων, που διεγείρεται από αλλεργιογόνα. Φαίνεται πως η διαιτητική πρόσληψη να έχει προστατευτική δράση στο άσθμα, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να διερευνούν τη σχέση της πρωτογενούς πρόληψης του άσθματος με τη βιταμίνη Ε. (24), (26), (29)

#### Ιχνοστοιχεία

Η μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει, πέρα από πολλές βιταμίνες όπως οι παραπάνω, και πολλά ιχνοστοιχεία.

Ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος αποτελούν κάποια από αυτά. Βρίσκονται στο κρέας, τα πουλερικά καθώς και τα θαλασσινά, τα οποία αποτελούν μέρος της μεσογειακής διατροφής και έχουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση. (29) Η ανεπάρκεια σιδήρου φαίνεται να καταστέλλει την έκκριση κυτοκινών και μειώνει την δραστικότητα των μακροφάγων έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών και τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων. Ο ψευδάργυρος αναστέλλει την

αντιγραφή των ιών και την προσκόλλησή τους στα κύτταρα του ανθρώπου καθώς και ενισχύει την ανοσολογική απόκριση στην επιφάνεια των βλεννογόνων. Επομένως, και τα δύο αυτά στοιχεία έχουν σημαντικές λειτουργίες στο ανοσοποιητικό σύστημα. (29), (16)

Άλλο πολύ σημαντικό ιχνοστοιχείο, το οποίο έχει μελετηθεί αρκετά, είναι το σελήνιο. Το σελήνιο περιέχεται σε πολλά λαχανικά, ξηρούς καρπούς και σε θαλασσινά, αλλά το περιεχόμενο των τροφών αυτών σε σελήνιο εξαρτάται από το έδαφος της κάθε περιοχής. Τα θαλασσινά και τα ψάρια της Μεσογείου, ωστόσο, είναι πλούσια σε σελήνιο, οπότε αυτό βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στη μεσογειακή διατροφή. Η ξεχωριστή του δράση οφείλεται στο ότι είναι απαραίτητο στοιχείο για τη λειτουργία του ενζύμου υπεροξειδάση γλουταθειόνης, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες των πνευμόνων. Όταν το ένζυμο αυτό λειτουργεί επαρκώς και σωστά, επομένως, διατηρείται μια οξειδοαναγωγική ισορροπία και ελέγχεται πιθανόν αποτελεσματικότερα και η φλεγμονή που μπορεί να συμβαίνει στους πνεύμονες λόγω του άσθματος. (29), (26), (16), (24)

#### Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ περιέχεται στα λαχανικά, τους ξηρούς καρπούς, τα αυγά και τα δημητριακά ολικής άλεσης και έχει σημαντικό ρόλο στη μεθυλίωση του DNA και κατ' επέκταση στην έκφραση γονιδίων. Το φυλλικό είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα τις πρώτες 28 ημέρες από τη σύλληψη και για την πρόληψη βλαβών του νευρικού σωλήνα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ωστόσο, υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος μέσω συμπληρωμάτων μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο

κίνδυνο για άσθμα στην παιδική ηλικία. Ωστόσο, χρειάζεται να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες για αυτό. (16), (29)

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τον κίνδυνο για εμφάνιση άσθματος στα παιδιά ή τον έλεγχο των συμπτωμάτων και των παροξυσμών έχει γίνει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια. Η υπόθεση στην οποία βασίζονται όλες αυτές οι μελέτες είναι ότι η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση της τήν καθιστά ικανή να συμβάλει στον έλεγχο του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής των αεραγωγών.

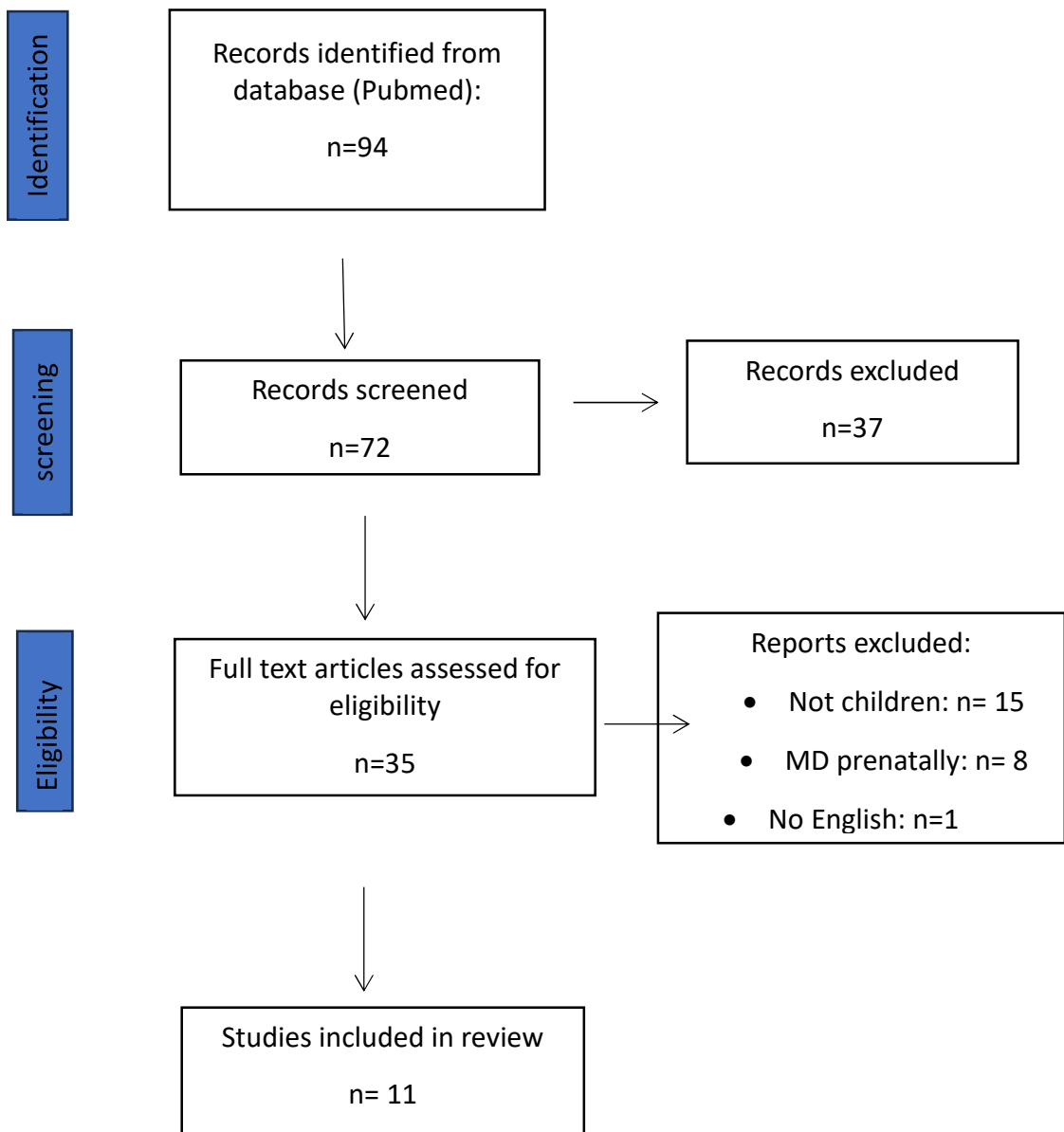
Στη συνέχεια, παρουσιάζεται μία ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας τα τελευταία δέκα χρόνια σχετικά με τη σχέση του προτύπου της μεσογειακής διατροφής με το άσθμα στην παιδική ηλικία.

### Αναζήτηση δεδομένων και χαρακτηριστικά ερευνών

Για την ανασκόπηση αυτή αναζητήθηκαν μελέτες στο Pubmed με τους όρους: “Mediterranean diet”, “asthma”, “wheezing”, “child” και “childhood”. Ανακτήθηκαν περισσότερες από 90 μελέτες, εκ των οποίων τελικά οι 11 ήταν κατάλληλες για αυτή την έρευνα. Όσον αφορά τις χώρες όπου έγιναν οι μελέτες, οι τρεις πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα (31), (27), (32), μία στο Λίβανο (33), μία στην Τουρκία (34), τρεις στην Ισπανία (35), (36), (37), μία στη Βραζιλία (38), μία στο Περού (39) και, τέλος, μία στη Γαλλία (40). Οι μελέτες αυτές ήταν οι έξι



συγχρονικές (cross sectional), η μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η μία κούρτης, η μία ασθενών – μαρτύρων, μία διαχρονική και μία προοπτική. Για τη διενέργεια αυτών των μελετών οι ερευνητές χρησιμοποίησαν συγκεκριμένους δείκτες με τους οποίους αξιολόγησαν τη συμμόρφωση των παιδιών στη μεσογειακή διατροφή και αυτοί ήταν το MDS (Mediterranean Diet Score), το KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents) , κάποιες χρησιμοποίησαν και τα δύο, ένα ερωτηματολόγιο που εξετάζει τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και μία μελέτη κατηγοριοποιούσε τη δίαιτα ως μεσογειακή όταν τα παιδιά λάμβαναν συχνά (>3 φορές την εβδομάδα) τουλάχιστον πέντε τρόφιμα από κάθε γκρουπ. Οι μελέτες αφορούσαν παιδιά ηλικίας 1 έως 19 χρονών και ο συνολικός αριθμός όλων των παιδιών είναι 17.494. Το μέγεθος του δείγματος των παιδιών ποικίλει από 64 παιδιά (στη μελέτη με τα λιγότερα παιδιά) ως 9991 (στη μελέτη με τα περισσότερα).



Διάγραμμα για την επιλογή των μελετών

## Αποτελέσματα

Οι έρευνες αυτές διενεργήθηκαν με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση του μεσογειακού τρόπου διατροφής με το άσθμα στα παιδιά.

Η πλειοψηφία έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ευεργετική στα παιδιά με άσθμα. Πιο συγκεκριμένα, δύο μελέτες έδειξαν ότι η μεσογειακή διατροφή μειώνει τη φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία μετρήθηκε με το FeNO (32) και ρυθμίζει τους βασικούς διαμεσολαβητές της φλεγμονής του άσθματος, τις IL-33, IL-14, IL-17 (27). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι παιδιά που ακολουθούν τη μεσογειακή διατροφή είχαν λιγότερα συμπτώματα άσθματος (31), λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν άσθμα (33), (39), (40) και υψηλότερες τιμές FEV1 και FVC (40). Επίσης, σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι αυτά τα παιδιά είχαν λιγότερες ανάγκες για β2- αγωνιστές βραχείας δράσης (SABA) και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) (35).

Από την άλλη μεριά, τρεις μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και άσθματος (34), (36), (38) και μία μελέτη, μάλιστα, ότι το να ακολουθούν τα παιδιά τη μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό του άσθματος (37).

## Ανάλυση

Η ανασκόπηση αυτή της βιβλιογραφίας έγινε με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεσογειακής διατροφής και άσθματος και οι περισσότερες από τις μελέτες σημειώνουν ότι διατροφή αυτή βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος στα παιδιά. Όπως αναπτύχθηκε εκτενώς νωρίτερα, η μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει τρόφιμα με αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως σίδηρο,

ψευδάργυρο, σελήνιο, βιταμίνη Α, βιταμίνη D, βιταμίνη Ε, βιταμίνη C), τα οποία δρουν προστατευτικά για την αναπνευστική οδό (16). Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, επίσης, όπως τα ωμέγα- 3 από τα λιπαρά ψάρια και το ελαιόλαδο, ενισχύουν την αντιφλεγμονώδη δράση της (41), (16).

Οι μελέτες που έδειξαν αρνητική συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με το άσθμα είναι οι εξής: Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από Amarouz et al στο Παρίσι αφορούσε 975 παιδιά ηλικίας 8 ετών. Οι γονείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια για τη διατροφή τους και τον τρόπο ζωής τους (φυσική δραστηριότητα, τόπος διαμονής, κάπνισμα γονέων, θηλασμός) όταν συμπλήρωσαν τα 8 χρόνια. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος στην υγεία τους σε νοσοκομείο και τα στοιχεία για το αν πάσχουν από άσθμα, έκζεμα και η φαρμακευτική αγωγή που πιθανόν ακολουθούν συμπληρώθηκαν από παιδίατρο. Επίσης, έγιναν σπιρομετρήσεις και μετρήθηκε το FeNO. Η μελέτη αυτή (Paris Cohort) απέδειξε ότι παιδιά που ακολουθούν σε μεγάλο βαθμό τη μεσογειακή διατροφή, σύμφωνα με το KIDMED και το MDS δείκτη, είχαν χαμηλότερες πιθανότητες για συμπτώματα άσθματος τους τελευταίους δώδεκα μήνες και υψηλότερους δείκτες FEV1 και FVC στη σπιρομέτρηση. (40) Οι Paramichael et al πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, διάρκειας έξι μηνών, στην Ελλάδα σε 64 ασθματικά παιδιά ηλικίας 5- 12 χρονών. Η μελέτη σύγκρινε παιδιά που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή εμπλουτισμένη με δύο γεύματα την εβδομάδα λιπαρού ψαριού με παιδιά που ακολουθούσαν τη συνηθισμένη διαίτά τους. Ο λόγος που έγινε αυτή η παρέμβαση ήταν για να ερευνηθούν την επίδραση των ωμέγα -3 λιπαρών οξέων, που περιέχονται στα λιπαρά ψάρια, στον έλεγχο του άσθματος ασθματικών παιδιών. Βρέθηκε ότι η πρώτη ομάδα (ομάδα με τη μεσογειακή

διατροφή και τα δύο γεύματα λιπαρού ψαριού) είχε μειωμένη φλεγμονή των αεραγωγών με μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) (32). Άλλη μελέτη που έγινε στην Ελλάδα από Douros et al. διερεύνησε το πώς η μεσογειακή διατροφή επιδρά σε βασικούς διαμεσολαβητές της φλεγμονής του άσθματος. Μετρήθηκαν οι IL-4, IL-33, IL-17 σε 44 ασθματικά και 26 υγιή παιδιά, 5- 15 χρονών. Βρέθηκε ότι η συμμόρφωση με τη μεσογειακή διατροφή, όπως μετρήθηκε με τον δείκτη KIDMED, επηρεάζει τη ρύθμιση των IL-4, IL-33, IL-17 στα ασθματικά παιδιά. Συγκεκριμένα, η μεσογειακή διατροφή οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα IL-17 και IL-14, που ενισχύει την ουδετεροφιλική φλεγμονή σε ασθματικούς ασθενείς και παίζει σημαντικό ρόλο στα επίπεδα των Th2 και IgE αντίστοιχα. Επίσης, απέδειξαν ότι αυξάνονται και τα επίπεδα της IL-33, που πιθανόν έχει προστατευτικό ρόλο στην υπεραπαντητικότητα των αεραγωγών.

(27) Οι Antonogeorgos et al., επίσης στην Ελλάδα, βρήκαν, χρησιμοποιώντας το δείκτη KIDMED, ότι το πρότυπο αυτό της διατροφής σχετίζεται αρνητικά με τα συμπτώματα του άσθματος. Ο αριθμός των παιδιών που συμμετείχαν ήταν 1125 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών. (31) Επόμενη έρευνα από τους Calatayud-Sáez et al. έλαβε χώρα στην Ισπανία και αφορούσε παιδιά, 54 αγόρια και 50 κορίτσια, ηλικίας 1- 5 χρονών. Σκοπός της ήταν η διερεύνηση της μεσογειακής διατροφής σε παιδιά που είχαν διαγνωστεί με άσθμα. Τα παιδιά αυτά συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα που λέγεται "Learning to Eat from the Mediterranean" διάρκειας ενός έτους, κατά το οποίο παιδίατροι και διατροφολόγοι εκπαίδευαν τους γονείς, απαντούσαν στις απορίες τους και διαμόρφωναν το διατροφικό πλάνο των παιδιών ώστε να ακολουθεί το μεσογειακό πρότυπο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι παιδιά που ακολούθησαν τη μεσογειακή διατροφή, όπως αξιολογήθηκε από το KIDMED, είχαν λιγότερες

ανάγκες για βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και λιγότερους ασθματικούς παροξυσμούς. (35) Δύο ακόμη μελέτες, μια στο Περού και μία στο Λίβανο, παρατήρησαν ότι η συμμόρφωση των παιδιών στη μεσογειακή διατροφή οδηγεί σε μειωμένες πιθανότητες άσθματος. (39), (33)

Ωστόσο, συγκεκριμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και του άσθματος στην παιδική ηλικία. Στην Ισπανία οι Silvierra et al. πραγματοποίησαν μία μελέτη που αφορούσε 394 παιδιά ηλικίας 3- 12 χρονών και κατέληξαν στο συμπέρασμα της μη συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής με το άσθμα. Ο λόγος, στον οποίο οι ερευνητές επέδωσαν το αποτέλεσμα αυτό, είναι πιθανόν το μικρό μέγεθος του δείγματος και το ευρύ φάσμα των ηλικιών των συμμετεχόντων. (38)

Επόμενη μελέτη με το ίδιο συμπέρασμα έγινε στην Ισπανία από Castro - Rodriguez et al. και αφορούσε 1000 παιδιά ηλικίας 1,5 και 4 χρονών (δύο έρευνες σε δύο διαφορετικά σημεία στη ζωή τους). Παρατήρησαν, ωστόσο, ότι τα παιδιά που καταλάωναν φρούτα και λαχανικά σπάνια και κρέας και επεξεργασμένο φαγητό (fast food) περισσότερες από 3 φορές την εβδομάδα είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν συριγμό τους τελευταίους δώδεκα μήνες (current wheezing). Οι ερευνητές απέδωσαν το αποτέλεσμα σε άλλους παράγοντες που είναι πιθανό να επηρέασαν το αποτέλεσμα της μεσογειακής διατροφής , όπως το χαμηλό βάρος γέννησης κάτω από 2 κιλά, το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ύπαρξη μούχλας στον σπίτι. (25) Ακόμη μία έρευνα που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μεσογειακή διατροφή δε σχετίζεται με το άσθμα έγινε στην Τουρκία από Akcay et al. και αφορούσε παιδιά 13- 14 χρονών. Οι ερευνητές εδώ υποστήριξαν ότι μάλλον το αποτέλεσμα επηρεάστηκε από άλλους παράγοντες, όπως η μεγάλη

κατανάλωση επεξεργασμένων τροφών, μαργαρίνης και κορεσμένων λιπαρών και κρέατος. (34)

Τέλος, μία από τις μελέτες, που πραγματοποιήθηκε σε άλλη περιοχή της Ισπανίας από Domínguez et al., έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό του άσθματος. Το αποτέλεσμα αυτό προσπάθησαν να εξηγήσουν οι ερευνητές, οι οποίοι κατέληξαν στο ότι, ίσως, οι οικογένειες με ασθματικά παιδιά προσπαθούσαν να βελτιώσουν τη διατροφή των παιδιών αυτών, δημιουργώντας έτσι τη λανθασμένη εντύπωση στην έρευνα ότι παιδιά με άσθμα ακολουθούν μεσογειακή διατροφή. Επίσης, αποδίδουν το αποτέλεσμα αυτό στον τρόπο που ήταν κατηγοριοποιημένα τα τρόφιμα στα ερωτηματολόγια, αλλά και σε μη έγκυρες απαντήσεις των παιδιών. (37)

Συγγραφέας	Χώρα	Διάρκεια	Είδος Μελέτης	Μέγεθος Δείγματος και Ηλικία	Βασικά Συμπεράσματα - Επίδραση Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ)
Amarouz et al. (40)	Γαλλία		κοόρτη	975 παιδιά, 8 ετών	Η ΜΔ σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άσθμα και υψηλότερες τιμές FEV1, FVC
Paramichael et al. (32)	Ελλάδα	6 μήνες	Τυχαιοποιη- μένα Κλινική δοκιμή	64 ασθματικ ά παιδιά, 5- 12 ετών (31 ΜΔ με δύο μερίδες λιπαρό ψάρι/ εβδομάδ α, 33	Η ΜΔ σχετίζεται με μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών (μέτρηση FeNO). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τον έλεγχο άσθματος και σπιρομέτρηση



συνηθισμ

ένη

διατροφή

)

Douros et al. (27)	Ελλάδα		συγχρονική	70	Η ΜΔ δρα θετικά
				παιδιά,	στη ρύθμιση των
				5- 15	IL-4, IL-33, IL-17
				ετών,	στα ασθματικά
				44 με	παιδιά
				άσθμα,	
				26 υγιή	
Antonogeorgos et al. (31)	Ελλάδα	48 μήνες	συγχρονική	1125	Η ΜΔ σχετίζεται
				παιδιά,	αρνητικά με τα
				10- 12	συμπτώματα
				ετών	του άσθματος

Συγγραφέας	Χώρα	Διάρκεια	Είδος Μελέτης	Μέγεθος Δείγματος και Ηλικία	Βασικά Συμπεράσματα - Επίδραση Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ)
Calatayud-Sáez et al. (35)	Ισπανία	12 μήνες	προοπτική	104 παιδιά, 1-5 ετών	Η ΜΔ σχετίζεται με μειωμένη χρήση βρογχοδιασταλ- τικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροει- δών και λιγότερους ασθματικούς παροξυσμούς
Rice et al. (39)	Περού	6 μήνες	Ασθενών- μαρτύρων	383 παιδιά, 9–19 ετών (287 με άσθμα,	Η ΜΔ σχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες τα παιδιά αυτά να έχουν άσθμα. Δε βρέθηκε συσχέτιση με

96 χωρίς τον έλεγχο  
 άσθμα) άσθματος,  
 FEV1.

Malaeb et al. (33)	Λίβανος	6 μήνες	συγχρονική	1000	Η ΜΔ σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες για άσθμα
				10.34 ± 3.96 χρόνια, (807 υγιή, 86 με πιθανό άσθμα, 107 με άσθμα)	
Silviera et al. (38)	Βραζιλία	14 μήνες	συγχρονική	394	Δε βρέθηκε συσχέτιση της ΜΔ με τη σοβαρότητα του άσθματος
				3–12 ετών (268 επίμονο άσθμα,	

126

ενδιάμεσ

ο)

Συγγραφέας	Χώρα	Διάρκεια	Είδος Μελέτης	Μέγεθος Δείγματος και Ηλικία	Βασικά Συμπεράσματα - Επίδραση Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ)
Castro- Rodriguez et al. (25)	Ισπανία	Έλεγχος στον 1ο και 4ο χρόνο ζωής	διαχρονική	1000 παιδιά, 1,5 και 4 ετών (δύο έρευνες σε δύο σημεία στη ζωή τους)	τα παιδιά που κατανάλωναν φρούτα και λαχανικά σπάνια, κρέας/ επεξεργασμένο φαγητό συχνά είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν συριγμό (current wheezing)

Akçay et al. (34)	Τουρκία	16 μήνες	συγχρονική	9991	Η ΜΔ δε
				παιδιά, 13- 14 ετών	σχετίζεται με τον επιπολασμό του άσθματος
Domínguez et al. (37)	Ισπανία (Castilia n plains)		συγχρονική	2091	Η ΜΔ σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό άσθματος

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά των ερευνών

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης συνάδουν με τα συμπεράσματα και από άλλες ανασκοπήσεις και μελέτες των τελευταίων χρόνων.

Για αρχή, αξίζει να γίνει αναφορά στις μελέτες ISAAC (International Study on Allergies and Asthma in Childhood), που είναι οι μεγαλύτερες μελέτες για το άσθμα και τα αλλεργικά νοσήματα που έχουν γίνει. Η ISSAC phase II αφορά 50.004 παιδιά ηλικίας 8- 12 χρονών σε 20 χώρες και διήρκησε 10 χρόνια (1995-2005). Για τη συγκεκριμένη μελέτη μοιράστηκαν ερωτηματολόγια στους γονείς των παιδιών ώστε να γίνει συλλογή πληροφοριών για αλλεργικά νοσήματα και παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με αυτά. Διαπιστώθηκε ότι το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής, και συγκεκριμένα ότι η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών, σχετίζεται με χαμηλό επιπολασμό του άσθματος. Αντίθετα, η συχνή κατανάλωση επεξεργασμένου φαγητού (fast food) σχετίζεται με υψηλό επιπολασμό του άσθματος. (8) Η μελέτη ISAAC phase III διήρκησε

από το 2000 έως το 2003 και αφορά 70.7095 παιδιά ηλικίας 6-7 ετών σε 19 χώρες. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, υπάρχουν αρκετοί τροποποιήσιμοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τον κίνδυνο για άσθμα και αλλεργικά συμπτώματα στην παιδική ηλικία. Αυτοί είναι η έκθεση στο κάπνισμα των γονέων, ο δείκτης μάζας σώματος, το διαιτητικό πρότυπο που ακολουθείται (μεσογειακή διατροφή ή επεξεργασμένα τρόφιμα), η φυσική δραστηριότητα και η καθιστική ζωή. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός τεσσάρων ή πέντε από αυτούς τους παράγοντες (όχι κάπνισμα γονέων, φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος, μεσογειακή διατροφή, καλή φυσική δραστηριότητα, όχι καθιστική ζωή) οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για άσθμα. (7) Επιπλέον, δύο ανασκοπήσεις από Nan Lv et al. και Despoina Koumpagioti et al. συμπέραναν ότι η μεσογειακή διατροφή έχει προστατευτικό ρόλο στο άσθμα στην παιδική ηλικία. (42), (43) Οι Castro et al. κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, αφού πραγματοποίησαν δύο ανασκοπήσεις με διαφορά τεσσάρων χρόνων (2013 και 2017) ώστε να συμπεριλάβουν και τις νεότερες μελέτες που έγιναν. (44) Τέλος, μία πρόσφατη ανασκόπηση το 2023 από Brustad et al. έδειξε ότι το να ακολουθούν τα παιδιά τη μεσογειακή διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερα συμπτώματα του άσθματος και χρήση φαρμακευτικής αγωγής. Επισήμαναν, επίσης, τους τρόπους με τους οποίους δρα η μεσογειακή διατροφή προστατευτικά στο παιδικό άσθμα, τα στοιχεία που έχουν αντιοξειδωτική δράση και συμβάλουν στη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών. (29)

### Συμπέρασμα

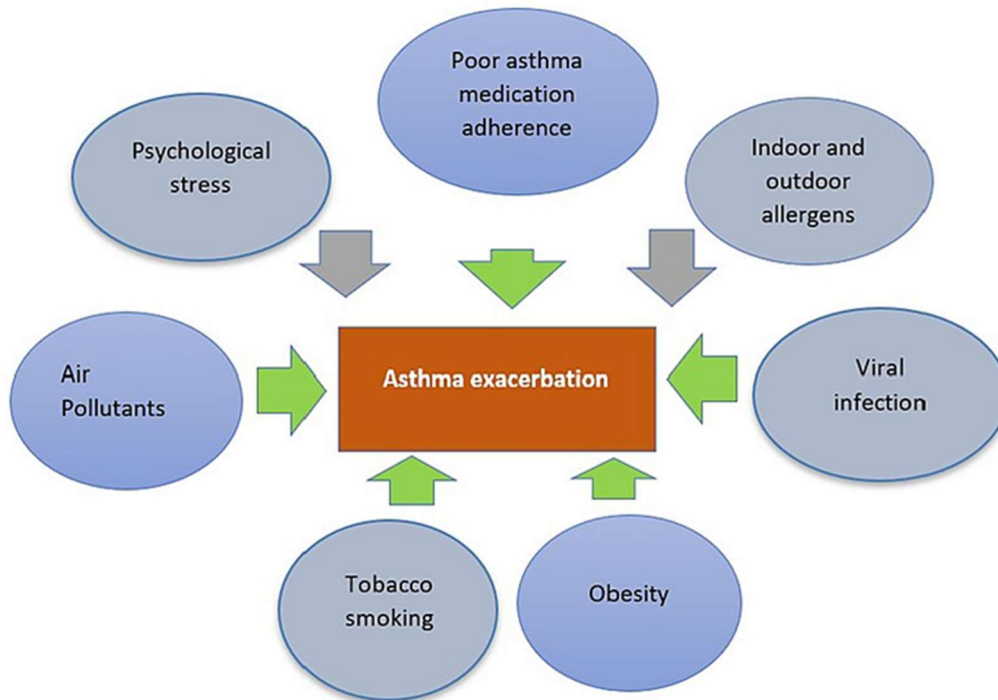
Συνοψίζοντας, αυτή η ανασκόπηση παρουσιάζει αρκετές μελέτες των τελευταίων δέκα χρόνων σχετικά με τη σχέση της Μεσογειακής διατροφής και το παιδικό άσθμα. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή είναι

ευεργετική για τα παιδιά αυτά, λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών συστατικών της καθώς και των χρήσιμων λιπαρών οξέων που περιέχει. Όλα αυτά, όπως προκύπτει, επιδρούν θετικά και μειώνουν τη φλεγμονή των αεραγωγών. Για αυτό το λόγο, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες στο μέλλον ώστε να έχουμε περισσότερα στοιχεία και, τελικά, προτάσεις για πρωτογενή πρόληψη του άσθματος στην παιδική ηλικία.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα τελευταία χρόνια, έχει βρεθεί ότι πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την πορεία της νόσου καθώς και την εμφάνιση και ένταση των συμπτωμάτων. Αρχικά αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παιδικού άσθματος αποτελούν το άρρεν φύλο και η ατοπία.

Εκλυτικούς παράγοντες αποτελούν η άσκηση, η έκθεση σε αλλεργιογόνα και ερεθιστικούς παράγοντες από το περιβάλλον (γρασίδι, γύρη, αρώματα, τρίχωμα ζώων, υγρασία, καπνός), η σκόνη, η αλλαγή στις καιρικές συνθήκες ή οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. (1), (2), (5), (6)



Εικόνα 7: Ερεθιστικοί παράγοντες για ασθματικό παροξυσμό

*The Relationship Between Vitamin D and Asthma Exacerbation., Opemipo D. Ogeyingbo, Rowan Ahmed, Mallika Gyawali, Nanditha Venkatesan, Renu Bhandari, Rinky A. Botleroo, Roaa Kareem, Abeer O. Elshaikh. Cureus 13(8): e17279. DOI 10.7759/cureus.17279*



## ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

Η έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα, ενδοοικιακά ή εξωοικιακά, μπορεί να οδηγήσει σε ευαισθητοποίηση των ατόμων και φλεγμονή των αεραγωγών. Τα αερομεταφερόμενα αυτά αλλεργιογόνα διακρίνονται σε ενδοοικιακά ή εξωτερικά. Στα πρώτα, του εσωτερικού χώρου, που μπορεί να προκαλέσουν συμπτωματολογία άσθματος ανήκουν τα ακάρεα, τα επιθήλια ζώων, η μούχλα, οι μύκητες, οι κατσαρίδες, προϊόντα από συσκευές εσωτερικής καύσης, ο καπνός. Όταν ευαισθητοποιημένα παιδιά εκτίθενται σε αυτά είναι πιθανό να προκληθεί ασθματικός παροξυσμός. Στα εξωτερικά αεροαλλεργιογόνα ανήκουν η γύρη, οι μύκητες, οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, ο καπνός του τσιγάρου. Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που παραμένουν σε αυξημένη συγκέντρωση στην ατμόσφαιρα, μπορεί να είναι ολοετή ή εποχικά. Η γύρη είναι εποχικό αλλεργιογόνο, καθώς προκαλεί συμπτώματα κυρίως την περίοδο της ανθοφορίας την άνοιξη όταν βρίσκεται στην ατμόσφαιρα, ενώ τα ακάρεα της οικιακής σκόνης είναι ολοετές αλλεργιογόνο. Η έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, τόσο στη διάρκεια της κύησης όσο και στην παιδική ηλικία, όπως NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άσθματος και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία. Όσον αφορά τον καπνό του τσιγάρου, η έκθεση σε αυτό στην ενδομήτρια ζωή αλλά και στην παιδική ηλικία αυξάνει τη βρογχική υπεραπαντητικότητα και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση συριγμού προσχολικής ηλικίας και άσθματος. Το κάπνισμα της μητέρας, επίσης, σύμφωνα με τη GINA, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει σημαντικά τα μικροτερα παιδιά, ενώ το κάπνισμα της μητέρας τα

πρώτα χρόνια της ζωής επηρεάζει το άσθμα των μεγαλύτερων παιδιών. (2), (3), (4)

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Άλλος σημαντικός εκλυτικός παράγοντας ασθματικών συμπτωμάτων αποτελούν οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού και η βρογχιολίτιδα της βρεφικής ηλικίας. Η λοίμωξη από rsv, rv στη βρεφική ηλικία προδιαθέτει για εμφάνιση συριγμου στην προσχολική ηλικία και βρογχική υπεραπανθητικότητα. Τα βρέφη με λοίμωξη από RSV εμφανίζουν συχνότερα επεισόδια συριγμού, ανεξάρτητα μάλιστα από το ιστορικό ατοπίας. Αντίστοιχα στα βρέφη με RV υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα επεισόδια του συριγμού να παραμείνουν και μέχρι τη σχολική ηλικία. Η επίδρασή του, όμως, στην αναπνευστική λειτουργία και την εμφάνιση συριγμού εξαρτάται από το ιστορικό ατοπίας – αλλεργίας τόσο στο βρέφος όσο και στην οικογένεια πριν τη λοίμωξη από ρινοϊό. Και στις δύο περιπτώσεις (αλλά και σε κάθε περίπτωση ιογενούς λοίμωξης που μπορεί να προκαλέσει ασθματικό παροξυσμό) επηρεάζεται η ανοσιακή απόκριση του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, προκαλείται βλάβη στο φραγμό του βλεννογόνου των αεραγωγών, επηρεάζεται η δομή του τοιχώματος τους, (remodeling, πάχυνση βασικής μεμβράνης, υπερτροφία λείων μυικών ινών) και παρατηρείται αυξημένη αλληλεπίδραση με αεροαλλεργιογόνα. Η αλληλεπίδραση αυτή των αναπνευστικών ιών με τα αλλεργιογόνα οδηγεί πιθανόν σε ασθματικό παροξυσμό λόγω της προώθησης των βοηθητικών Th2 λεμφοκυττάρων, μετά την παρουσίαση των αλλεργιογόνων από τα δενδριτικά κύτταρα των αεραγωγών. Οι ίδιοι οι ιοί, επίσης, προωθούν τα Th2

λεμφοκύτταρα, μετά την έκκριση κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα που μολυνουν. Τα Th2 λεμφοκύτταρα στους αεραγωγούς εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως η IL-5, IL-4, IL-13. Αυτές με τη σειρά τους προσελκύουν ηωσινόφιλα, τα οποία προκαλούν φλεγμονή των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, και ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, με αποτέλεσμα βρογχοσύσπασση και ακόμη πιο εκτεταμένη φλεγμονή αντίστοιχα. Βέβαια, στην εξέλιξη του άσθματος έχουν σημαντικό ρόλο και τα βακτήρια από τα οποία είναι αποικισμένοι οι αεραγωγοί των ατόμων με άσθμα. Βακτήρια όπως ο *Haemophilus influenzae* και ο *Streptococcus pneumoniae* συναντώνται συχνότερα σε αυτά τα άτομα και μαζί με την παρουσία και άλλων κοινών βακτηρίων στους αεραγωγούς τους συνδέονται με αυξημένο βαθμό βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Η παρουσία, ακόμη, άτυπων βακτηρίων όπως *Chlamydia pneumoniae* και *Mycoplasma pneumoniae* είναι πιθανό να αυξάνουν τη βαρύτητα των ασθματικών κρίσεων. Παράλληλα, είναι γνωστό ότι ο αποικισμός από μύκητες συντελεί στην εξέλιξη της νόσου λόγω της μεγάλης έκθεσης σε αλλεργιογόνα. (2), (4)

## ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΙΣ ΚΑΙΡΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Επιπλέον, οι καιρικές συνθήκες μπορεί να παίξουν ρόλο στην εμφάνιση ασθματικού παροξυσμού. Η υγρασία, το υπερβολικό κρύο, οι ισχυροί άνεμοι και οι ακραίες μεταβολές της θερμοκρασίας μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα σε ασθματικά άτομα. (2)

## BITAMINH D

Ένας ακόμη παράγοντας που φαίνεται τα τελευταία χρόνια να έχει ενεργό ρόλο στην προληψη του άσθματος στα παιδιά και την εξέλιξη του αποτελούν τα επίπεδα της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D, πέρα από το ρόλο της στην πρόσληψη του ασβεστίου, έχει βρεθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού και έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Έχει κατασταλτική δράση σε αρκετές κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή καθώς και συμμετέχει στην ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων που παράγουν αντι-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-10. Επιπλέον, παίζει ρόλο στην ισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 αντιδράσεων. Στην πιο πρόσφατη έκδοση της GINA (2023) γίνεται επίσης αναφορά στο ρολο της βιταμίνης D και συγκεκριμένα στην προστατευτική της δράση στο συριγμο στην παιδική ηλικία, όταν προσλαμβάνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα από τη διατροφή της εγγύου κατά την εγκυμοσύνη. Αναφέρεται ότι καλό είναι τα επίπεδα της 25(OH)D3 να είναι μεγαλύτερα από 30 ng/ml, ώστε να έχουμε λιγότερα επεισόδια συριγμού στην ηλικία των 0-3 χρονών. (GINA) Σύμφωνα με μία ανασκόπηση του 2021 από Ogeyingbo et al. βρέθηκε ότι ασθματικά παιδιά κατά τη διάρκεια ασθματικών παροξυσμών έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αν αυτό προκαλεί τους παροξυσμούς ή το αντίθετο. (55), (3)

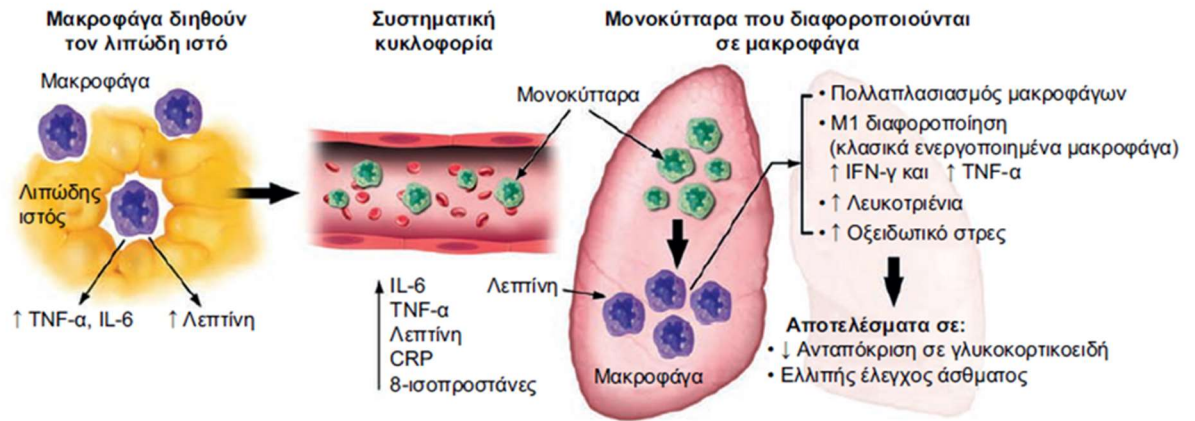
## ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη του άσθματος φαίνεται ότι έχει και η χρήση αντιβιοτικών και αναλγητικών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αντιβιοτικά και τα αναλγητικά, ιδιαίτερα η παρακεταμόλη, στην εγκυμοσύνη και τη βρεφική-νηπιακή ηλικία, σύμφωνα με τη GINA, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για άσθμα σε παιδιά και ενήλικες. (GINA) Τα αντιβιοτικά στα πρώτα χρόνια της ζωής έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, αλλάζοντας την ποικιλία και σύνθεση, με αποτέλεσμα να προδιαθέτουν σε διάφορες ατοπικές διαταραχές. (3), (56)

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

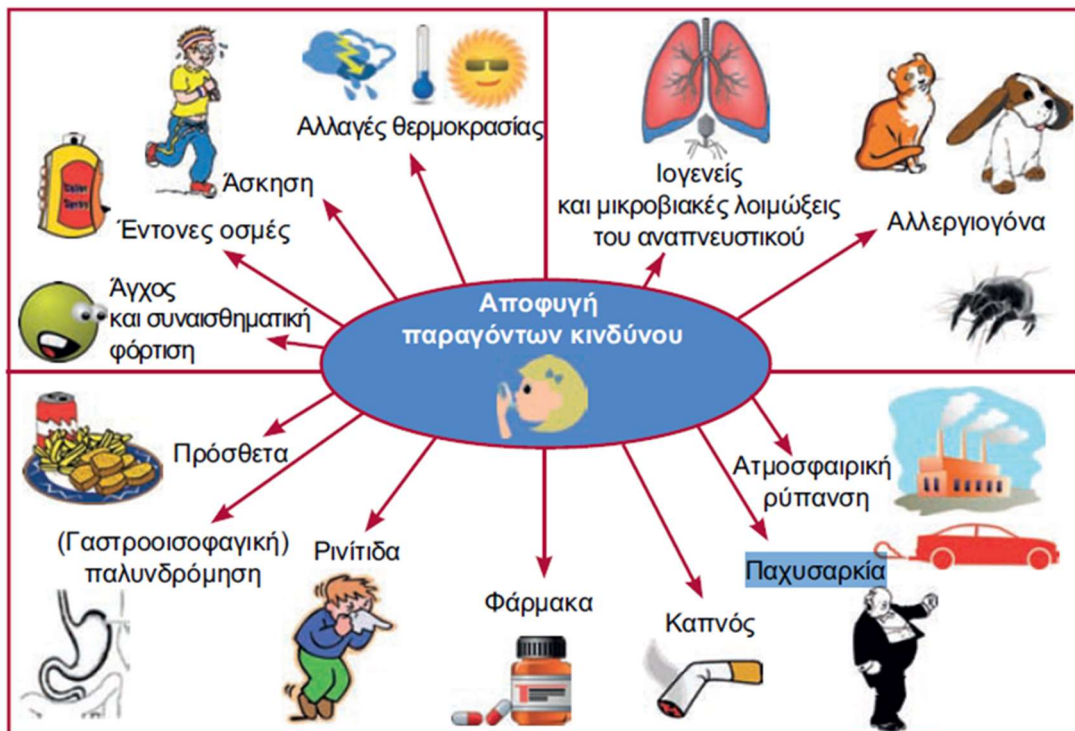
Η παχυσαρκία έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια ως παράγοντας κινδύνου για άσθμα. Σύμφωνα με τη GINA, μία μετα-ανάλυση 18 μελετών απέδειξε ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το παιδικό άσθμα και συριγμό, ιδιαίτερα στα κορίτσια. Πέρα από το ότι ο αυξημένος, μη-φυσιολογικός λιπώδης ιστός στην περιοχή του θώρακα επηρεάζει το χώρο των πνευμόνων, οδηγεί σε μειωμένο υπολειπόμενο όγκο εκπνοής και κλείσιμο των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής, οδηγεί και στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων μονοπατιών φλεγμονής. Ο λιπώδης ιστός φλεγμαίνει, διηθείται από μακροφάγα και μαστοκύτταρα, κατάσταση που οδηγεί σε παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Έτσι, δημιουργούνται

συνθήκες χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και η φλεγμονή αυτή στους αεραγωγούς ακολουθεί το πρότυπο της μη- ηωσινοφιλικής με αυξημένα ουδετερόφιλα. Επίσης, συμβαίνει αυξημένη γονιδιακή έκφραση του Toll- like receptor 4 και αύξηση μονοπατιών φλεγμονής. Το αποτέλεσμα και χαρακτηριστικό αυτής της κατάστασης είναι ότι το άσθμα αυτό παρουσιάζει μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. (2), (3), (57) Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στη μεγαλύτερη μελέτη για το παιδικό άσθμα από ISAAC έχει βρεθεί ο προστατευτικός ρόλος για το παιδικό άσθμα του φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος και του υγιεινού – μεσογειακού προτύπου διατροφής.



Εικόνα 8: Μονοπάτια φλεγμονής στην παχυσαρκία που οδηγούν στο άσθμα

Παγκόσμιος Άτλας Άσματος, EAACI, Έκδοση της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας 2013



Εικόνα 9: Παράγοντες κινδύνου για κρίσεις άσθματος.

Παγκόσμιος Άτλας Άσθματος, ΕΑΑCΙ, Έκδοση της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας 2013



## ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες που διερευνούν το ρόλο του μικροβιώματος στην παθογένεση χρόνιων νοσημάτων, όπως των αλλεργικών νοσημάτων και συγκεκριμένα του άσθματος. Έχει βρεθεί ότι ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα δρα προστατευτικά όχι μόνο γιατί παρέχει στον άνθρωπο πολλά απαραίτητα θρεπτικά στοιχεία και προστατεύει από παθογόνα μικρόβια, αλλά και γιατί συμβάλει στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων. (45)

Ο πρώτος ορισμός του μικροβιώματος δόθηκε το 1988 από τον Whipps και την ομάδα του, οι οποίοι περιέγραψαν το μικροβίωμα ως συνδυασμό των λέξεων "μικρό" και "βίωμα", εννοώντας μία συγκεκριμένη μικροβιακή κοινότητα σε ένα λογικά ορισμένο περιβάλλον που έχει πολλές ιδιότητες και λειτουργίες και αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του. (46) Η συμβίωση αυτή των μη παθογόνων μικροβίων με τον άνθρωπο επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες ήδη από τη γέννηση και είναι μία δυναμική διαδικασία. Σίγουρα το εντερικό μικροβίωμα των νεογνών διαμορφώνεται από τη διατροφή τους (μητρικό γάλα, φόρμουλα) αλλά επηρεάζεται και από τον τρόπο γέννησης (καισαρική ή φυσιολογικός τοκετός), τα γονίδια, την ηλικία κύησης, τη χρήση αντιβιοτικών, τη διατροφή της εγγύου και το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη. Επίσης, πιθανόν παίζει ρόλο το μικροβίωμα και των υπόλοιπων μελών της οικογένειας, της μητέρας και η ύπαρξη κατοικιδίων. Η προωρότητα παίζει αναπόφευκτα ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιώματος, αφού η νοσηλεία στο νοσοκομείο οδηγεί στον αποικισμό των νεογνών με διαφορετικά μικρόβια και διασταυρούμενη μετάδοση μικροβίων

μεταξύ των νεογνών και ακόμη και του προσωπικού. (45) Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι το εντερικό μικροβίωμα των θηλάζοντων νεογνών είναι πλούσιο σε Bifidobacterium και Lactobacillus, ενώ αυτών που σιτίζονται με φόρμουλα όχι σε τέτοιο βαθμό. Επίσης, το μικροβίωμα των μωρών που έχουν γεννηθεί φυσιολογικά είναι αποικισμένο με μικρόβια από τον κόλπο και το έντερο της μητέρας (Lactobacillus, Prevotella, Escherichia, Bacterioides, Bifidobacterium, Streptococcus, ενώ των μωρών με καισαρική με μικρόβια του δέρματος και του περιβάλλοντος (Staphylococcus spp). Το μικροβίωμα των παιδιών γεννημένων με καισαρική χαρακτηρίζεται, επιπλέον, από λιγότερη ποικιλομορφία στα δύο πρώτα χρόνια ζωής από ό,τι των γεννημένων με φυσιολογικό τοκετό. (16) Τέλος, αυτό επηρεάζεται και από τη χρήση αντιβιοτικών τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και στη νεογνική ηλικία. (45)

Ο ρόλος του Μικροβιώματος

#### Θρέψη – Προστασία από παθογόνα:

Το εντερικό μικροβίωμα παράγει ποικιλία από θρεπτικά συστατικά που είναι απαραίτητα για τον οργανισμό, όπως λιπαρά οξέα, βιταμίνες Β και Κ. Το σώμα επωφελείται, ακόμη, από τη ζύμωση πρωτεϊνών και υδατανθράκων που πραγματοποιείται από τα μικρόβια αυτά. Εξαιτίας της ικανότητάς τους, επίσης, να αλληλεπιδρούν με υποδοχείς επιθηλιακών κυττάρων, οι μικροοργανισμοί του μικροβιώματος απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό του οργανισμού. (47), (45) Το εντερικό μικροβίωμα δρα, επίσης, ως φραγμός ενάντια στα παθογόνα μικρόβια και ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τον επιθηλιακό φραγμό του εντέρου, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα για ανάπτυξη ασθενειών. (45), (16)

### Ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος:

Οι μικροοργανισμοί αυτοί φαίνεται πως έχουν ρόλο στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αποικισμός του εντέρου των νεογνών με *Escherichia coli* και *Bifidobacterium* σχετίζεται με αυξημένο αριθμό CD27+ B κυττάρων μνήμης, ενώ τα *Bacteroides* spp πιθανόν επηρεάζουν την ισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 λεμφοκυττάρων στη βρεφική ηλικία. (45) Δεδομένα από μελέτες υποστηρίζουν ότι η ποικιλία του μικροβιώματος μπορεί να είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την αυτοανοσία και τη φλεγμονή του εντέρου σε ενήλικα με γενετική προδιάθεση για αυτά. Μάλιστα κάποιοι μικροοργανισμοί μπορεί να επιδεινώσουν τη φλεγμονή ενώ άλλα να την θέσουν υπό έλεγχο. Για παράδειγμα, βακτήρια *Bacteroidetes* και *Firmicutes* φαίνεται να επάγουν την παραγωγή Tregs, που ελέγχουν τα Th17, τα οποία με τη σειρά τους είναι υπεύθυνα για φλεγμονή του εντέρου. Επίσης, άλλα όπως τα *Bifidobacterium*, *Clostridium*, and *Lactobacillus* σχετίζονται και αυτά με προστασία έναντι στη φλεγμονή και την αυτοανοσία. (48)

### Ο ρόλος του μικροβιώματος στο άσθμα

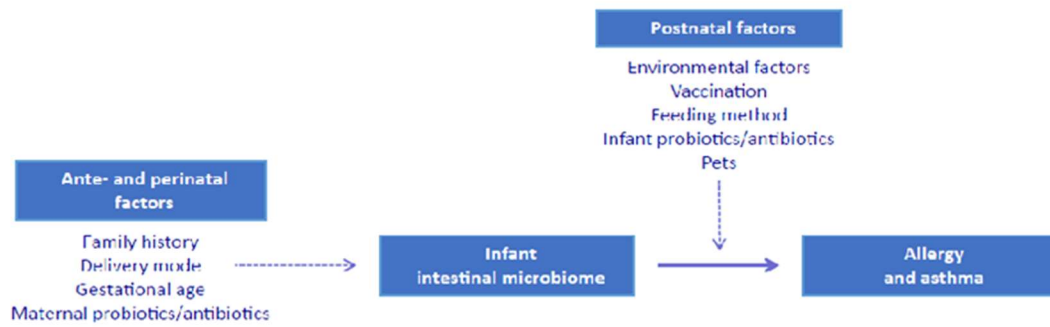
Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι το εντερικό μικροβίωμα πιθανόν να έχει σημαντικό ρόλο στη σοβαρότητα και την εμφάνιση ασθενειών και σε άλλα όργανα ή συστήματα, πέραν του γαστρεντερικού, όπως στον πνεύμονα και στην ανάπτυξη των αλλεργικών νοσημάτων/ ατοπίας. Γίνεται όλο και συχνότερα αναφορά στον άξονα έντερο- πνεύμονας (gut- lung axis), δηλώνοντας κάποια σχέση και επικοινωνία μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του μικροβιώματος του πνεύμονα. Παρόλο που παλαιότερα ο πνεύμονας θεωρούνταν στείρος, πλέον έχει βρεθεί ότι υπάρχει και σε αυτό το όργανο

φυσιολογικά ποικιλία μικροοργανισμών, το πνευμονικό μικροβίωμα. Αυτό διαφέρει μεταξύ ασθματικών και μη, οπότε έχει πιθανόν κάποιο ρόλο στην παθογένεση του άσθματος. Η ποικιλία, επίσης, των μικροβίων αυτών μπορεί να επηρεάζεται και από την ποικιλία μικροοργανισμών σε άλλα μέρη του οργανισμού, όπως το εντερικό μικροβίωμα. Αυτό αποτελεί τον προαναφερόμενο άξονα πνεύμονα- εντέρου. (49) Εξάλλου, η γαστρεντερική με την αναπνευστική οδό εμφανίζουν και άλλες ομοιότητες, όπως ομοιότητες στη δομή, την ανατομία και την παθολογοανατομία τους. Έχουν και οι δύο μεγάλη επιφάνεια αγγειοβριθή με αυλούς, που προστατεύεται από έναν επιθηλιακό φραγμό και από κοινά βακτήρια. Από κάτω εντοπίζεται ο υποβλεννογόνιος με συνδετικό ιστό και ο λεμφικός ιστός, που ρυθμίζει τον εντοπισμό του αντιγόνου, τη διακίνηση των λεμφοκυττάρων και γενικότερα την άμυνα του οργανισμού. Επίσης, τα επιθήλια της γαστρεντερικής και αναπνευστικής οδού έχουν κοινή εμβρυϊκή προέλευση. (53)

Φαίνεται, επίσης, ότι το άσθμα με τα μικρόβια που φυσιολογικά διαβιούν στο έντερο συνδέει και η «υπόθεση της υγιεινής». Το εντερικό μικροβίωμα συμβάλει στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο στην αρχή της ζωής του ανθρώπου μαθαίνει να αναγνωρίζει τα μικρόβια και να αναπτύσσει μηχανισμούς άμυνας. Σύμφωνα με την υπόθεση της υγιεινής, η αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων, όπως το αλλεργικό άσθμα, που παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη έκθεση των ανθρώπων σε λοιμώδεις παράγοντες και την απουσία ποικιλίας στο μικροβίωμά τους, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού.(50) Πράγματι, μελέτες έχουν δείξει ότι η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μας μπορεί να επηρεάσουν τη σύσταση του

μικροβιώματος του εντέρου (49), (54) και, πιο συγκεκριμένα, ότι η μειωμένη ποικιλία στο εντερικό μικροβίωμα νεογνών συνδέεται σε πολλές περιπτώσεις με αλλεργικά νοσήματα. (50)

Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι μείωση σε συγκεκριμένα βακτήρια όπως στα *Lachnospira* σχετίζεται με συμπτώματα άσθματος στην προσχολική ηλικία. Αντίθετα, η ύπαρξη φυσιολογικού αριθμού /πληθώρας *Lachnospira* και *Clostridium neonatale* τους πρώτους τρεις μήνες της ζωής προστατεύουν από τον προσχολικό συριγμό. Τα *Bacteroides fragilis*, ακόμη, ρυθμίζουν την ισορροπία Th1 και Th2 ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού, η οποία όταν διαταράσσεται είναι γνωστό ότι έχει ρόλο στην παθογένεση του άσθματος. (49) Άλλες μελέτες σημειώνουν πως τα επίπεδα και η ποικιλομορφία των μικροβίων στο εντερικό μικροβίωμα αλλάζουν ανάλογα με την ηλικία και η διαταραχή αυτού του φυσιολογικού αριθμού και συνδυασμού κάθε φορά μπορεί να παίζει ρόλο στην αλλεργική ευαισθητοποίηση και το άσθμα. (50)



**FIG 1.** Summary of the sequence of events involved in the influence of the intestinal microbiota on the consequent risk of allergic sensitization, eczema, and asthma.

Εικόνα 10: Από το εντερικό μικροβίωμα στην αλλεργία και το άσθμα

*Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review, Zimmermann et al., ALLERGY CLIN IMMUNOL FEBRUARY 2019*

## Μεσογειακή διατροφή και μικροβίωμα

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, παρόλο που είναι μία περίπλοκη διαδικασία, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφή, τις τροφές που φτάνουν μέσω της πέψης στο έντερο. Τα χιλιάδες αυτά μικρόβια του εντέρου αλληλεπιδρούν με τις τροφές και τις αλλαγές στη διατροφή του ανθρώπου και μάλιστα έχει υπολογιστεί ότι η δίαιτα συμβάλει σε μεγάλο ποσοστό (περίπου 60%) στη δομή του εντερικού μικροβιώματος. Η σχέση αυτή, βέβαια, είναι αμφίδρομη, μιας και τα μικρόβια επιδρούν στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών της τροφής αλλά και η ίδια η τροφή (περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες) ορίζει τη μεταβολική δραστηριότητα των μικροβίων αυτών. Σε υγιή άτομα, μία ισορροπημένη διατροφή οδηγεί σε μία καλή μικροβιακή χλωρίδα που όλες οι οικογένειες βακτηρίων συνυπάρχουν σε ισορροπία. Μελέτες έχουν δείξει ότι μία δίαιτα πλούσια σε λίπη, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα τρόφιμα και φτωχή σε φρούτα, λαχανικά και ψάρι οδηγεί σε μία κατάσταση στο εντερικό μικροβίωμα, που ονομάζεται δυσβίωση. Η κατάσταση αυτή αφορά τη δομική και λειτουργική αλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα, που οδηγεί στην ενεργοποίηση πολλών προφλεγμονωδών μορίων, τα οποία με τη σειρά τους δημιουργούν συνθήκες φλεγμονής και αυτοανοσίας. (51), (52) Τα βασικά είδη μικροβίων στο εντερικό μικροβίωμα φαίνεται ότι είναι τα Bacteroidetes, Firmicutes και Actinobacteria. Όταν η δίαιτα είναι πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες και λίπη κυριαρχούν τα Bacteroidetes, ενώ σε υδατάνθρακες, κυριαρχούν τα Prevotella.

Είναι γνωστό πως η Μεσογειακή διατροφή επιδρά στο εντερικό μικροβίωμα, ενισχύοντας την ποικιλία του. Περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, ακόρεστα λιπαρά οξέα και πολυφαινόλες. Τα θρεπτικά συστατικά των τροφών

αυτών σε συνδυασμό με τους μικροοργανισμούς του μικροβιώματος, συμβάλουν στην παραγωγή συγκεκριμένων μεταβολιτών, όπως λιπαρά οξέα μικρής αλύσου (short chain fatty acids) (πχ βουτυρικό) τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου και την άμυνά του. Αντίθετα, η δίαιτα του δυτικού τρόπου ζωής οδηγεί στην παραγωγή μεταβολιτών όπως το τριμεθυλαμίνη-N-οξειδίο (TMAO) οι οποίοι συνδέονται με την εμφάνιση αρκετών χρόνιων νοσημάτων. Επίσης, η μεσογειακή διατροφή εξασφαλίζει μεγαλύτερη βιοποικιλότητα στο εντερικό μικροβίωμα, δηλαδή μεγαλύτερο αριθμό διαφορετικών μικροβίων, μία κατάσταση που σχετίζεται με καλύτερη υγεία του εντέρου και του οργανισμού γενικότερα. Άλλα στοιχεία της μεσογειακής διατροφής που διαμορφώνουν το μικροβίωμα του εντέρου ενισχύοντας το ανοσοοποιοητικό είναι οι πολυφαινόλες του ελαιολάδου και τα ω-3 λιπαρά οξέα των ψαριών. Οι φυτικές ίνες, ακόμη, βοηθούν τα μικρόβια του μικροβιώματος να παράγουν λιπαρά οξέα μικρής αλύσου όπως προαναφέρθηκε, όπως προπιονικό και βουτυρικό, που ρυθμίζουν την άμυνα, την αρτηριακή πίεση, το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και γενικότερα την ομοιόσταση του οργανισμού. Επομένως, η μεσογειακή διατροφή εξασφαλίζει την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, το οποίο με τη σειρά του συμβάλει στην αντιμετώπιση των παθογόνων και τον περιορισμό της δυσβίωσης. (52)

Τέλος, τα τελευταία χρόνια, έχει αναγνωριστεί ο καθοριστικός ρόλος αρκετών τροποποιήσιμων παραγόντων που αφορούν την καθημερινή ζωή των ατόμων και δρουν ευεργετικά στον κίνδυνο και την πορεία του άσθματος. Στη μελέτη του ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), η μεγαλύτερη μελέτη για το άσθμα και τα αλλεργικά νοσήματα στα παιδιά παγκοσμίως, γίνεται



λόγος για το ρόλο της διατροφής, της μη καθιστικής ζωής, της παχυσαρκίας και του καπνίσματος των γονέων στην εμφάνιση άσθματος στα παιδιά. Το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής δρα προστατευτικά στη νόσο, ενώ η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή και η έλλειψη άσκησης και το κάπνισμα από τους γονείς επιδρούν αρνητικά. (7), (8), (9)

## ΣΥΝΟΨΗ

Η συγκεκριμένη εργασία αφορά το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στον επιπολασμό του άσθματος στην παιδική ηλικία. Αρχικά, γίνεται αναφορά στο άσθμα, το οποίο αποτελεί μία συχνή και ετερογενή νόσο, που συνήθως χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών με συμπτώματα όπως δύσπνοια, συριγμό, βήχα, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος. Συνήθως αφορά αγόρια στη σχολική ηλικία και κορίτσια, αργότερα, στην εφηβεία. Παρουσιάζονται μελέτες που έχουν γίνει για διερεύνηση του επιπολασμού του, από τις οποίες διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός στις ανεπτυγμένες χώρες (μελέτη ISAAC) και συγκεκριμένα στην Ελλάδα αύξηση του επιπολασμού ως το 2000 και στη συνέχεια μείωση λόγω της σωστότερης διαχείρισης και επικοινωνίας μεταξύ ασθενών-γιατρών- γονιών. Το άσθμα παρουσιάζει πολλούς φαινότυπους ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και την κλινική εικόνα, με συχνότερο το ηωσινοφιλικό/ αλλεργικό άσθμα. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη νόσο και στην εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι η στένωση των βρόγχων (σύσπασση, οίδημα, φλεγμονώδεις εκκρίσεις), η βλάβη του επιθηλιακού φραγμού, η αναδιαμόρφωση της βασικής μεμβράνης και η χρόνια φλεγμονή. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στη μεσογειακή διατροφή και τα χαρακτηριστικά της. Η διατροφή αυτή ακολουθείται από κατοίκους των μεσογειακών χωρών και περιλαμβάνει μεγάλη ποσότητα φρούτων και λαχανικών, δημητριακών και καρπών, και συμπληρωματικά μικρότερη ποσότητα γαλακτοκομικών και ζωικών προϊόντων. Οι υποθέσεις, πάνω στις οποίες βασίζονται οι ισχυρισμοί για βελτίωση του άσθματος και των συμπτωμάτων του με τη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, είναι η υπόθεση των λιπιδίων, των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδων στοιχείων

της. Επιπλέον, παρουσιάζεται μία συστηματική ανασκόπηση της σχέσης της μεσογειακής διατροφής με το άσθμα στα παιδιά μέσα από τη βιβλιογραφία των τελευταίων δέκα ετών. Έγινε αναζήτηση μελετών στο pubmed και οι κατάλληλες μελέτες για την ανασκόπηση αυτή ήταν έντεκα. Η πλειοψηφία των μελετών (επτά) έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ευεργετική στα παιδιά με άσθμα. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι η μεσογειακή διατροφή μειώνει τη φλεγμονή των αεραγωγών (όπως μετρήθηκε με το FeNO) και ρυθμίζει βασικούς διαμεσολαβητές της φλεγμονής. Άλλη μελέτη έδειξε ότι τα παιδιά που ακολουθούν μεσογειακή διατροφή είχαν λιγότερα συμπτώματα άσθματος καθώς και λιγότερες ανάγκες για φαρμακευτική αγωγή. Τρεις μελέτες δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση και μία έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό άσθματος. Τα αποτελέσματα αυτά (προστατευτική σχέση) επιβεβαιώνονται και από άλλες παλαιότερες ανασκοπήσεις καθώς και από τις μελέτες ISAAC, οι οποίες διαπίστωσαν ότι το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται με χαμηλό επιπολασμό άσθματος. Τέλος, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν το σημαντικό ρόλο της μεσογειακής διατροφής, μέσω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών συστατικών της, στο άσθμα στην παιδική ηλικία. Για το λόγο αυτό, υπάρχει ανάγκη για περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες στο μέλλον.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία,

Ιστότοπος: [www.myasthma.gr](http://www.myasthma.gr)

2. Παγκόσμιος Άτλας Άσθματος, Έκδοση της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας 2013, EAACI

3. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2023, Ιστότοπος: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

4. Παιδιατρική Πνευμονολογία, Πρίφτης Κ., Ανθρακόπουλος Μ., Εκδόσεις Τεχνόγραμμα, 2021

5. World Health Organization, Asthma Details,

ιστότοπος: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

6. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ),

Ιστότοπος: <https://eody.gov.gr/pagkosmia-imera-gia-to-asthma-asthma-frontida-gia-oloys/>

7. Morales E., Strachan D., Asher I., Ellwood P., Pearce N., Garcia-Marcos L., ISAAC phase III study group; ISAAC Phase Three Study Group. Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in school children: ISAAC phase III. *Thorax* 2019, 74, 531–538

8. Gabriele Nagel, Gudrun Weinmayr, Andrea Kleiner, Luis Garcia-Marcos, David P Strachan, the ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on

asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010, 65, 516-522.

9.P. Ellwood, M.I. Asher, B. Bjorksten, M. Burr, N. Pearce, C.F Robertson, and the ISAAC Phase One Study Group, Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data, *European Respiratory Journal* 2001; 17: 436–443

10.Michael B Anthracopoulos, Ageliki Pandiora, Sotirios Fouzas, Eugenia Panagiotopoulou, Evangelos Liolios, Kostas N Priftis. Sex-specific trends in prevalence of childhood asthma over 30 years in Patras, Greece , *Acta Pædiatrica* 2011 100, pp. 1000–1005

11.KN Priftis, AG Paliatsos, P Panagiotopoulou-Gartagani, K Kotsonis, P Tapratzi-Potamianou. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005, *Acta Pædiatrica* 2007 96, pp. 924–925

12.Antonia Trichopoulou, Pagona Lagiou .Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle , *Nutrition Reviews*, Vol. 55, No. 11, November 7999: 383-389

13.Ιστότοπος: <https://www.sevencountriesstudy.com/mediterranean-dietary-patterns/>

14.Antonia Trichopoulou, Miguel A Martínez-González, Tammy YN Tong, Nita G Forouhi, Shweta Khandelwal, Dorairaj Prabhakaran, Dariush Mozaffarian and Michel de Lorgeril. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world, *BMC Medicine* 2014, 12:112, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/112>

15. Anna Bach-Faig, Elliot M Berry, Denis Lairon, Joan Reguant, Antonia Trichopoulou, Sandro Dernini, F Xavier Medina, Maurizio Battino, Rekia Belahsen, Gemma Miranda and Lluís Serra-Majem on behalf of the Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates, *Public Health Nutrition*: 14(12A), 2274–2284 doi:10.1017/S1368980011002515

16. E. Verducia, A. Martellib, V.L. Miniello, M. Landid, B. Mariania, M. Brambillaa, L. Diaferioc, D.G. Peronif. Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):405---413

17. Antonia Trichopoulou, Tina Costacou, Christina Bamia, and Dimitrios Trichopoulos. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *The New England Journal of Medicine*, 348;26 www.nejm.org June 26 2003

18. Miguel Ángel Martínez-González, Maria Soledad Hershey, Itziar Zazpe, and Antonia Trichopoulou. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients* 2017, 9, 1226; doi:10.3390/nu9111226

19. Miguel Angel Martí'nez-Gonza' lez, Ana Garcí'a-Arellano, Estefania Toledo, Jordi Salas- Salvado, Pilar Buil-Cosiales, Dolores Corella, Maria Isabel Covas, Helmut Schro' der, Fernando Aro' s, Enrique Go'mez-Gracia, Miquel Fiol, Valentina Ruiz-Gutierrez, Jose' Lapetra, Rosa Maria Lamuela-Raventos, Lluís Serra-Majem, Xavier Pinto, Miguel Angel Mun' oz, Julia Warnberg, Emilio Ros, Ramo' n Estruch, for the PREDIMED Study Investigators. A 14-Item

Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. PLOS ONE, [www.plosone.org](http://www.plosone.org), August 2012, Volume 7, Issue 8, e43134

20.Lluís Serra-Majem, Lourdes Ribas, Joy Ngo, Rosa M Ortega, Alicia García, Carmen Pe´rez-Rodrigo<sup>4</sup> and Javier Aranceta. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition*: 7(7), 931–935, DOI: 10.1079/PHN2004556

21.Cesare Altavilla and Pablo Caballero-Pérez. An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition*: 22(14), 2543–2547, doi:10.1017/S136898001900105

22.Vicente Javier Clemente-Suárez, Ana Isabel Beltrán-Velasco, Laura Redondo-Flórez, Alexandra Martín-Rodríguez and José Francisco Tornero-Aguilera. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review, *Nutrients* 2023, 15, 2749, <https://doi.org/10.3390/nu15122749> <https://www.mdpi.com/journal/nutrients>

23.P. Ellwood, M.I. Asher, B. Bjorksten, M. Burr, N. Pearce, C.F Robertson, and the ISAAC Phase One Study Group. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001; 17: 436–443

24.Emilia Vassilopoulou, George V. Guibas and Nikolaos G. Papadopoulos. Mediterranean-Type Diets as a Protective Factor for Asthma and Atopy. *Nutrients* 2022, 14, 1825. <https://doi.org/10.3390/nu14091825>

25. Castro-Rodriguez J.A., Garcia-Marcos L. What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front. Pediatr.* 2017, 21, 72
26. Graham Devereux, MA, MD, PhD, FRCP, and Anthony Seaton, MD, FRCP, FMedSci. Diet as a risk factor for atopy and asthma, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* JUNE 2005
27. Douros K., Thanopoulou M.I., Boutopoulou B., Papadopoulou A., Papadimitriou A., Fretzayas A., Priftis K.N. Adherence to the Mediterranean diet and inflammatory markers in children with asthma. *Allergol. Immunopathol.* 2019, 47, 209–213
28. Dafni Moriki, George Antonogeorgos, Despoina Koumpagioti, Despoina Chaloutsi, Philippa Ellwood, Luis García-Marcos, Kostas N. Priftis, Konstantinos Douros and Demosthenes Panagiotakos. Adherence to an Anti-Inflammatory Diet and Atopic Diseases' Prevalence in Adolescence: The Greek Global Asthma Network Study, *Nutrients* 2023, 15, 3191.
29. Brustad N., Bønnelykke K., Chawes B. Dietary prevention strategies for childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34:e13984
30. Arash Hossein-nezhad, MD, PhD and Michael F. Holick. Vitamin D for Health: A Global Perspective, *Mayo Clin Proc.* 2013 July; 88(7): 720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011
31. Antonogeorgos G., Panagiotakos D.B., Grigoropoulou D., Yfanti K., Papoutsakis C., Papadimitriou A., Anthracopoulos M.B., Bakoula C., Priftis K.N. Investigating the associations between Mediterranean diet, physical activity



and living environment with childhood asthma using path analysis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2014, 14, 226–233

32.Papamichael M.M., Katsardis C., Lambert K., Tsoukalas D., Koutsilieris M., Erbas B., Itsiopoulos C. Efficacy of a Mediterranean diet supplemented with fatty fish in ameliorating inflammation in paediatric asthma: A randomised controlled trial. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2019, 32, 185–197.

33.Malaeb D., Hallit S., Sacre H., Malaeb B., Hallit R., Salameh P. Diet and asthma in Lebanese schoolchildren: A cross-sectional study. *Pediatr. Pulmonol.* 2019, 54, 688–697

34.Akcay A., Tamay Z., Hocaoglu A.B., Ergin A., Guler N. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey. *Allergol. Immunopathol.* 2014, 42, 449–458.

35.Calatayud-Sáez F.M., Calatayud Moscoso Del Prado B., Gallego Fernández-Pacheco J.G., González-Martín C., Alguacil Merino L.F. Mediterranean diet and childhood asthma. *Allergol. Immunopathol.* 2016, 44, 99–105

36.Castro-Rodriguez J.A., Ramirez-Hernandez M., Padilla O., Pacheco-Gonzalez R.M., Pérez-Fernández V., Garcia-Marcos L. Effect of foods and Mediterranean diet during pregnancy and first years of life on wheezing, rhinitis and dermatitis in preschoolers. *Allergol. Immunopathol.* 2016, 44, 400–409

37.Domíngueza M., Concepción Vega-Hernándezb M., De la Calle Cabrera T., Arriba-Méndezd S., Pellegrini-Belinchón F.J. Mediterranean diet in the Castilian plains: Dietary patterns and childhood asthma in 6–7-year-old children

from the province of Salamanca. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(5):91–99

38.Silveira D.H., Zhang L., Prietsch S.O., Vecchi A.A., Susin L.R. Association between dietary habits and asthma severity in children. *Indian Pediatr*. 2015, 52, 25–30.

39.Rice J.L., Romero K.M., Galvez Davila R.M., Meza C.T., Bilderback A., Williams D.L., Breyse P.N., Bose S., Checkley W., Hansel N.N. Association between adherence to the Mediterranean Diet and asthma in Peruvian children. *Lung* 2015, 193, 893–899

40.Amazouz H., Roda C., Beydon N., Lezmi G., Bourgoïn-Heck M., Just J., Momas I., Rancière F. Mediterranean diet and lung function, sensitization, and asthma at school age: The PARIS cohort. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2021, 32, 1437–1444.

41.Guillemineault L., Williams E.J., Scott H.A., Berthon B.S., Jensen M., Wood L.G. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients* 2017, 9, 1227

42.Lv N., Xiao L., Ma J. Dietary pattern and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J. Asthma Allergy* 2014, 12, 105–121

43. Asthma and Allergies in Children? A Systematic Review. *Nutrients* 2022, 14, 1618 Koumpagioti D., Boutopoulou B., Moriki D., Priftis K.N., Douros K. Does Adherence to the Mediterranean Diet Have a Protective Effect against

44.Garcia-Marcos L., Castro-Rodríguez J.A., Weinmayr G., Panagiotakos D.B., Priftis K.N., Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A

systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013, 24, 330–338.

45. Chun-Yi Lu, Yen-Hsuan Ni. Gut microbiota and the development of pediatric diseases. *J Gastroenterol* (2015) 50:720–726, DOI 10.1007/s00535-015-1082-z

46. Gabriele Berg, Daria Rybakova, Doreen Fischer, Tomislav Cernava, Marie-Christine Champomier Vergès, Trevor Charles, Xiaoyulong Chen, Luca Cocolin, Kellye Eversole, Gema Herrero Corral, Maria Kazou, Linda Kinkel, Lene Lange, Nelson Lima, Alexander Loy, James A. Macklin, Emmanuelle Maguin, Tim Mauchline, Ryan McClure, Birgit Mitter, Matthew Ryan, Inga Sarand, Hauke Smidt, Bettina Schelkle, Hugo Roume, G. Seghal Kiran, Joseph Selvin, Rafael Soares Correa de Souza, Leo van Overbeek, Brajesh K. Singh, Michael Wagner, Aaron Walsh, Angela Sessitsch and Michael Schloter, Berg et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges, *Microbiome* (2020) 8:103 <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

47. Balakrishnan S Ramakrishna. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 (Suppl. 4): 9–17 9

48. Michele M. Kosiewicz, Arin L. Zirnheld and Pascale Alard. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Frontiers in Microbiology*, September 2011, Volume 2, Article 180, 1

49. Franco Frati, Cristina Salvatori, Cristoforo Incorvaia, Alessandro Bellucci, Giuseppe Di Cara, Francesco Marcucci and Susanna Esposito. The Role of

the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 123; doi:10.3390/ijms20010123

50.Petra Zimmermann, Nicole Messina, William W. Mohn, B. Brett Finlay, Nigel Curtis. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* February 2019

51.El Kaoutari, A.; Armougom, F.; Gordon, J.I.; Raoult, D.; Henrissat, B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 497–504.

52.Giuseppe Merra, Annalisa Noce, Giulia Marrone, Marco Cintoni, Maria Grazia Tarsitano, Annunziata Capacci and Antonino De Lorenzo. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients* 2021, 13, 7. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13010007>

53.S Keely, NJ Talley and PM Hansbro. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology*, Volume 5, Number 1, January 2012

54.Kei E. Fujimura and Susan V. Lynch. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13; 17(5): 592–602. doi:10.1016/j.chom.2015.04.007

55.Opemipo D. Ogeyingbo, Rowan Ahmed , Mallika Gyawali , Nanditha Venkatesan, Renu Bhandari , Rinky A. Botleroo , Roaa Kareem , Abeer O. Elshaikh. The Relationship Between Vitamin D and Asthma Exacerbation. *Cureus* 13(8): e17279. DOI 10.7759/cureus.17279

56. Mei-Sing Ong, Dale T. Umetsu and Kenneth D. Mandl. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112 (2014) 441e445

57. Nicola Ullmann, Virginia Mirra, Antonio Di Marco, Martino Pavone, Federica Porcaro, Valentina Negro, Alessandro Onofri and Renato Cutrera. Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities. *Frontiers in Pediatrics*, www.frontiersin.org 1 October 2018, Volume 6 ,Article 276

58. Studies in Asthma. IX. The incidence and severity of asthma according to the season of the year. Francis M. Rackmann.

59. Lynn M. Taussig, Anne L. Wright, Catharine J. Holberg, Marilyn Halonen, Wayne J. Morgan, and Fernando D. Martinez. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present., *J Allergy Clin Immunol* April 2003

60. J Henderson, R Granell, J Heron, A Sherriff, A Simpson, A Woodcock, D P Strachan, S O Shaheen, J A C Sterne. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood., *Thorax* 2008;63:974–980. doi:10.1136/thx.2007.093187

61. P.L.P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A.L. Boner, J.A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, J. de Blic, J.C. de Jongste, E. Eber, M.L. Everard, U. Frey, M. Gappa, L. Garcia-Marcos, J. Grigg, W. Lenney, P. Le Souëf, S. McKenzie, P.J.F.M. Merkus, F. Midulla, J.Y. Paton, G. Piacentini, P. Pohunek, G.A. Rossi, P. Seddon, M. Silverman, P.D. Sly, S. Stick, A. Valiulis, W.M.C. van Aalderen, J.H. Wildhaber, G. Wennergren, N. Wilson, Z. Zivkovic and A. Bush. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an

evidence-based approach., ERS Task Force, Eur Respir J 2008; 32: 1096–1110

DOI: 10.1183/09031936.00002108

62.Jodie L. Simpson, Rodney Scott, Michael J. Boyle, Peter G. Gibson., Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum., *Respirology* (2006) 11, 54–61

63.L. B. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen, P. A. Eigenmann, T. Frischer, M. Gçtz, P. J. Helms, J. Hunt, A. Liu, N. Papadopoulos, T. Platts-Mills, P. Pohunek, F. E. R. Simons, E. Valovirta, U. Wahn, J. Wildhaber, The European Pediatric Asthma Group., Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report., *Allergy* 2008; 63: 5–34

64.Valentina Fainardi, Susanna Esposito, Alfredo Chetta, Giovanna Pisi., Asthma phenotypes and endotypes in childhood., *Minerva Medica* 2022 February;113(1):94-105 DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8

65.Jan Leotvall, Cezmi A. Akdis, Leonard B. Bacharier, Leif Bjerner, Thomas B. Casale, Adnan Custovic, Robert F. Lemanske, Jr, Andrew J. Wardlaw, Sally E. Wenzel, Paul A. Greenberger., Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome., *J Allergy Clin Immunol* February 2011

66.Natalia Hernandez-Pacheco, Maria Pino-Yanes, Carlos Flores., Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response., *Frontiers in Pediatrics* | www.frontiersin.org, February 2019, Volume 7, Article 6

67.Alberto Papi, Christopher Brightling, Søren E Pedersen, Helen K Reddel. Asthma., *Lancet* 2018; 391: 783–800

68.Cristina T Vicente, Joana A Revez and Manuel AR Ferreira, Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma., *Clinical & Translational Immunology* (2017) 6, e165; doi:10.1038/cti.2017.54 Official journal of the Australasian Society for Immunology Inc.

69.I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. C. Virchow., Untangling asthma phenotypes and endotypes., *Allergy* 2012; 67: 835–846.

70.Nicole Akar-Ghibril, Thomas Casale, Adnan Custovic, Wanda Phipatanakul., Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma., *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 February; 8(2): 429–440. doi:10.1016/j.jaip.2019.11.008.

71.Sotirios Fouzas , Paul L.P. Brand., Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? *Paediatric Respiratory Reviews* 14 (2013) 46–52

72.Marcella Gallucci , Paolo Carbonara, Angela Maria Grazia Pacilli , Emanuela di Palmo, Giampaolo Ricci, Stefano Nava., Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring., *Frontiers in Pediatrics* | www.frontiersin.org, March 2019, Volume 7, Article 54

73. Maria M. Papamichael , Catherine Itsiopoulos, Katrina Lambert, Charis Katsardis , Dimitris Tsoukalas, Bircan Erbas., Sufficient vitamin D status positively modified ventilatory function in asthmatic children following a Mediterranean diet enriched with fatty fish intervention study., *Nutrition Research* 82 ( 2020 ) 99 – 109





