



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων Βιταμίνης D
με το βρογχικό άσθμα σε παιδιά και ενήλικες**

Ταμουρίδου Αλεξία

Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σκεντέρης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής - Κοινωνικής και
Αναπτυξιακής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Επιβλέπων Καθηγητής

Γριβέα Ιωάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας,

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Αλεξόπουλος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδοπνευμονολογίας,

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



**An investigation of the association of Vitamin D levels with
bronchial asthma in children and adults**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδες

Σελίδα τίτλου	2
Περιεχόμενα	3
Ευχαριστίες	6
Περίληψη στα Ελληνικά	7
Περίληψη στα Αγγλικά	8
Εισαγωγή	9

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: Βρογχικό άσθμα	12
1.1. Ορισμός και φαινότυποι βρογχικού άσθματος	12
1.2. Παθοφυσιολογία	13
1.3. Κλινική εικόνα-συμπτώματα	13
1.4. Επιδημιολογικά δεδομένα	14
1.5. Κλινική διάγνωση	15
1.6. Διαφορική διάγνωση	15
1.7. Παράγοντες κινδύνου	16
1.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση	17
1.9. Πρόληψη	17
1.10. Πρόγνωση	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: Βιταμίνη D	
2.1. Οι βιταμίνες και η διάκρισή τους	19
2.2. Σύνθεση Βιταμίνης D	19
2.3. Κύριες πηγές Βιταμίνης D	20
2.4. Επίπεδα Βιταμίνης D	22
2.5. Παράγοντες κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης D	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ	
Συσχέτιση ανεπάρκειας Βιταμίνης D και βρογχικού άσθματος	26

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

- | | |
|-------------------------------|----|
| 4. 1. Σκοπός της έρευνας | 30 |
| 4. 2. Μεθοδολογία της έρευνας | 30 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Αποτελέσματα

- | | |
|---|----|
| 5. 1. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D με τη βαρύτητα, την κατάσταση ελέγχου του βρογχικού άσθματος και την πνευμονική λειτουργία | 32 |
| 5. 1. 1. Θετική συσχέτιση | 32 |
| 5. 1. 2. Αρνητική συσχέτιση | 36 |
| 5. 2. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D με τις αλλεργίες στην παιδική ηλικία | 37 |
| 5. 2. 1. Θετική συσχέτιση | 37 |
| 5. 2. 2. Αρνητική συσχέτιση | 38 |
| 5. 3. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D με την απόκριση στα κορτικοστεροειδή | 38 |
| 5. 4. Συσχέτιση επιπέδων Βιταμίνης D με την παχυσαρκία και το Δείκτη Μάζας Σώματος | 39 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της τελευταίας πενταετίας με Cochrane Collaboration of Bias

- | | |
|--|----|
| 6. 1. Xiao L, Xing C, Yang Z et al (2015).
“Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials”. | 40 |
|--|----|

6. 2. Riverin B, Maguire J, Li R (2015). “Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis”.	41
6. 3. Luo J, Liu D, Liu CT (2015). “Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma? A Meta-Analysis Medicine”.	42
6. 4. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T et al (2016). “Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”.	42
6. 5. Martineau A, Cates C , Urashima M, Jensen M, Griffiths A et al (2016). “Vitamine D for the management of asthma”.	43
6. 6. Jolliffe D, Greenberg L, Hooper R et al (2018). “Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data”.	45
6. 7. Martineau A, Jolliffe D, Greenberg L et al (2019). “Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis”.	46
6. 8. Wang M, Liu M, Wang G et al (2019). “Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials”.	46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

7.1. Συμπεράσματα και συζήτηση	47
7.2. Περιορισμοί μελέτης και προτάσεις	48

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	49
--------------------------------	----

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, αρχικά, τους Καθηγητές κυρίους Ποταμιάνο Σπυρίδωνα και Καψωριτάκη Ανδρέα, οι οποίοι με μεγάλη επιτυχία διοργάνωσαν αυτό το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και έδωσαν την ευκαιρία σε πολλούς επαγγελματίες υγείας να πραγματοποιήσουν ένα «όμορφο ταξίδι γνώσης», καθώς και όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος που μοιράστηκαν μαζί μας γνώσεις, εμπειρίες, προβληματισμούς.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον κύριο Σκεντέρη Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής, ως επιβλέποντα της Διπλωματικής μου Εργασίας. Η κατανόηση, η ενθάρρυνση, η καθοδήγηση, η εποικοδομητική κριτική, το διακριτικό και συνεχές ενδιαφέρον του συνέβαλλαν καθοριστικά στο έγκαιρο και αίσιο τέλος αυτού του «ταξιδιού».

Ευχαριστώ επίσης την κυρία Γριβέα Ιωάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, και τον κύριο Αλεξόπουλο Εμμανουήλ, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής Παιδοπνευμονολογίας, οι οποίοι με μεγάλη προθυμία δέχτηκαν να συμμετάσχουν ως μέλη της τριμελούς επιτροπής παρακολούθησης και αξιολόγησης αυτής της μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κυρία Κουλιοπούλου Νάντια, γραμματέα και «ψυχή» του μεταπτυχιακού προγράμματος, η οποία εργάζεται με ακούραστο και αμείωτο ενδιαφέρον για την ομαλή διεξαγωγή του και με περισσή ευγένεια, προθυμία και συνέπεια ήταν πάντα δίπλα μας, όποτε τη χρειαστήκαμε.

Ευχαριστώ, τέλος, την οικογένειά μου που με στηρίζει και επωμίζεται το «κόστος» των επιλογών μου. Στο σύζυγο Κώστα Κουρσοβίτη και στους γιους μας, Σοφοκλή και Νικόλα, ως ανταπόδοση για το χρόνο και ό τι άλλο τους στέρησα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Η αύξηση του επιπολασμού του βρογχικού άσθματος και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D τα τελευταία χρόνια αποτελούν σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Η υπόθεση της ύπαρξης μιας υποκείμενης συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων δικαιολογεί το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του βρογχικού άσθματος και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε παιδιά και ενήλικες.

Μέθοδος: έγινε ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας με αναζήτηση πηγών σε βιβλία, άρθρα και ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, MEDLINE, Cochrane Collaboration (www.cochrane.gr), για τη διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και παραμέτρων του βρογχικού άσθματος, όπως η βαρύτητα και ο κακός έλεγχος της νόσου, οι αλλεργίες, οι παροξύνσεις που απαιτούν επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών, νοσηλείες σε νοσοκομεία, χρήση κορτικοστεροειδών, καθώς και του ρόλου της θεραπευτικής παρέμβασης με συμπληρώματα βιταμίνης D στη θεραπεία του άσθματος, συνδυαστικά ή μη, με την τυπική θεραπεία άσθματος.

Αποτελέσματα: σε πολλές μελέτες, όχι όμως σε όλες, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται με αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών, αναπνευστικές λοιμώξεις, μειωμένη πνευμονική λειτουργία, συχνές παροξύνσεις, κακό έλεγχο του άσθματος, μεγάλη ανάγκη για στεροειδή. Προστατευτική είναι η επίδραση της βιταμίνης D στην επιδείνωση του άσθματος που προκαλείται από λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τα ευρήματα που προέκυψαν είναι αμφιλεγόμενα και δεν υποστηρίζουν σαφώς τον ευεργετικό ρόλο της βιταμίνης D στο άσθμα.

Συμπεράσματα: δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης της βιταμίνης D και η εμπλοκή της ανεπάρκειάς της στην παθογένεση του άσθματος.

Λέξεις- κλειδιά: Βρογχικό άσθμα, βιταμίνη D, βαρύτητα, έλεγχος, παιδιά, ενήλικες

ABSTRACT:

The increase in the prevalence of bronchial asthma and vitamin D deficiency in recent years are major public health problems worldwide. The hypothesis of the existence of an underlying correlation between these two conditions justifies the great interest for research.

The objective of this dissertation is to investigate the association between bronchial asthma and vitamin D deficiency in both children and adults.

Methods: A review of recent literature was conducted in search for sources in books, articles and online databases - Pubmed, MEDLINE , Cochrane Collaboration (www.cochrane.gr)- to investigate associations between vitamin D deficiency and bronchial asthma parameters, such as severity and poor disease control, allergies, exacerbations requiring visits to emergency departments, hospitalization, use of corticosteroids, as well as the role of therapeutic intervention with vitamin D supplements in the treatment of asthma, whether combined with standard asthma treatment, or not.

Results: In a number of studies- not all, however- low levels of vitamin D are associated with increased inflammation of the airways, respiratory infections, decreased pulmonary function, frequent exacerbations, poor asthma control, great need for steroids. The effects of vitamin D on the aggravation of asthma caused by respiratory infections can be protective. The findings that have emerged are controversial and do not clearly support the beneficial role of vitamin D in asthma.

Conclusions: No safe conclusions can be drawn and more research is necessary to fully clarify the exact mechanism of the anti-inflammatory action of vitamin D and the involvement of its deficiency in the pathogenesis of asthma.

Keywords: Bronchial asthma, vitamin D, gravity, control, children, adults

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των μικρών αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια δύσπνοιας, βήχα, συριγμού και πόνου στο στήθος, συνήθως γνωστά ως παροξύνσεις άσθματος. Το άσθμα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες, με επιπολασμό 8,4% στα παιδιά και 7,6% στους ενήλικες στις ΗΠΑ (Martineau et al, 2016). Το άσθμα στα παιδιά θεωρείται ως ένα σύγχρονο ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα που αφορά τους μικρούς ασθενείς, τις οικογένειές τους, το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον αλλά και το σύστημα υγείας. Οι επιπτώσεις της νόσου σχετίζονται άμεσα με τους ίδιους τους ασθενείς, αλλά γίνονται εύκολα διακριτές, έμμεσα, στη ζωή ολόκληρης της οικογένειας, με ευρύτερες κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις. Η συνεχώς διογκούμενη έκταση του προβλήματος που λαμβάνει διαστάσεις επιδημίας, τόσο στη χώρα μας όσο και διεθνώς, επιβάλλει συστηματική αντιμετώπιση για την πρόληψη και ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Διαστάσεις επιδημίας έχει λάβει, επίσης, και η ανεπάρκεια ή η έλλειψη της βιταμίνης D. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με πολλές, μη σκελετικές, διαταραχές, καθώς κάθε ιστός στον ανθρώπινο οργανισμό έχει υποδοχέα βιταμίνης D (Bozzetto et al, 2012). Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αν η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα της κακής υγείας. Αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία μέτριες έως ισχυρές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και καρδιαγγειακών παθήσεων, υπερλιπιδαιμίας, φλεγμονής, διαταραχής του μεταβολισμού γλυκόζης, παχυσαρκίας, λοιμωδών νόσων, άσθματος, νευρολογικών παθήσεων, μειωμένης γνωσιακής λειτουργίας, καρκίνου και θνησιμότητας. Οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D, από την άλλη, δεν συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες που εμπλέκονται στην εμφάνιση των νόσων και στην κλινική τους πορεία θα μειώσουν τα επίπεδα της βιταμίνης D, κάτι το οποίο θα εξηγούσε γιατί τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αναφέρονται σε τόσο ευρύ φάσμα διαταραχών (Autier et al, 2014).

Η αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και των αλλεργιών παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες καθώς και η επανεμφάνιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε πολλούς πληθυσμούς καθιστά εύλογη την υπόθεση μιας υποκείμενης συσχέτισης μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων και δικαιολογεί το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον. Υπάρχει συνεχώς αυξανόμενο πλήθος επιδημιολογικών, εργαστηριακών και κλινικών μελετών που υποδηλώνει την ύπαρξη αυτού του συσχετισμού (Douros et al, 2017).

Η αυξανόμενη νοσηρότητα, καθώς και η μεγάλη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση του άσθματος οδήγησε σε συστηματικές προσπάθειες αναζήτησης των τροποποιήσιμων περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων που συμβάλλουν στην επιδημία του άσθματος. (Jiao et al, 2015). Η

συνύπαρξη του υψηλού επιπολασμού του άσθματος και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, που τεκμηριώθηκε παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες, οδήγησε σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες πιθανής συσχέτισης των δύο αυτών παραγόντων (Cassim et al, 2015). Τέθηκε λοιπόν το ερευνητικό ερώτημα: ποιος είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στην έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία και κατ' επέκταση στην παθογένεση του άσθματος (Arikoglou et al, 2015). Μια από τις πιο συζητημένες υποθέσεις είναι η συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και του άσθματος, καθώς το άσθμα είναι ασθένεια που επηρεάζεται από διάφορους ανοσολογικούς παράγοντες (Kalmarzi et al, 2016). Πραγματοποιήθηκαν αρκετές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τη συσχέτιση της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις λοιμώξεις του αναπνευστικού και στον έλεγχο του άσθματος (Jiao et al, 2015). Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D ίσως να σχετίζονται, πέρα από την κακή κατάσταση ελέγχου της νόσου, και με μειωμένη πνευμονική λειτουργία (Bugadze et al, 2018). Διερευνήθηκε, επίσης, η συσχέτιση των μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D με υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και με αυξημένη νοσηρότητα των παιδιών με άσθμα (Bozzetto et al, 2012). Άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν στη διερεύνηση της συσχέτισης των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και δύο διαφορετικών δεικτών, της βαρύτητας του άσθματος και της αλλεργίας στην παιδική ηλικία (Brehm et al, 2009), καθώς η επιδείνωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D τις τελευταίες δεκαετίες συμπίπτει με την αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και των αλλεργιών στις δυτικοποιημένες κοινωνίες (Παπαδοπούλου και συν, 2015). Οι παράγοντες που εικάζεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο σ' αυτή τη συσχέτιση είναι ότι οι ασθενείς με άσθμα περνούν περισσότερο χρόνο σε εσωτερικούς χώρους, είναι λιγότερο σωματικά ενεργείς και, επομένως, εκτίθενται λιγότερο στην ηλιακή ακτινοβολία (Kerlev et al, 2015).

Λαμβάνοντας ως ερέθισμα τα τόσο σημαντικά ερευνητικά ερωτήματα, γίνεται μια προσπάθεια ανασκόπησης της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη συσχέτιση της ανεπάρκειας ή και της έλλειψης της βιταμίνης D με την επίπτωση του βρογχικού άσθματος, τη βαρύτητα, τον κακό έλεγχο, τις παροξύνσεις, τις νοσηλείες και την πνευμονική λειτουργία σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1.1.ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί ένα νόσημα που επηρεάζει την επιβίωση αλλά και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Έχουν πραγματοποιηθεί πάρα πολλές μελέτες, που διερεύνησαν τους παράγοντες οι οποίοι συντελούν στον επιπολασμό του άσθματος τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες στις αναπτυγμένες χώρες, και διαπιστώθηκε ότι αυτοί που ευθύνονται ή παίζουν πιο καθοριστικό ρόλο είναι η γενετική προδιάθεση, ο τρόπος ζωής και η αλλεργική ευαισθησία.

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που σχετίζεται με ποικίλου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών και υπερ-αντιδραστικότητα (ή υπερ-απαντητικότητα) των αεροφόρων οδών. Εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια γενικευμένης και αναστρέψιμης απόφραξης των βρόγχων. Προβάλλει με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, βήχα, δύσπνοιας ή/και συσφικτικού αισθήματος στο στήθος (Papadopoulos et al, 2012).

Το βρογχικό άσθμα ξεκινά συχνά στην πρώιμη παιδική ηλικία. Σε ποσοστό σχεδόν έως και 50% των ασθενών τα συμπτώματα ξεκινούν από την παιδική ηλικία. Η έναρξη του άσθματος γίνεται νωρίτερα στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Καμία παρέμβαση δεν έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την εμφάνιση του άσθματος ή την τροποποίηση της φυσικής του πορείας σε βάθος χρόνου (Global Initiative for Asthma, 2020). Το άσθμα αποτελεί τη συχνότερη χρόνια νόσο της παιδικής ηλικίας παγκοσμίως. Ευθύνεται για τις περισσότερες επισκέψεις στον παιδίατρο, αποτελεί μια από τις συχνότερες διαγνώσεις κατά την εισαγωγή των παιδιών στο νοσοκομείο και σε αυτό καταλογίζεται ένας μεγάλος αριθμός σχολικών απουσιών.

Οι φαινότυποι του βρογχικού άσθματος είναι (Global Initiative for Asthma, 2020):

- ♦ Αλλεργικό άσθμα: αποτελεί τον πιο εύκολα αναγνωρίσιμο φαινότυπο άσθματος ο οποίος ξεκινά από την παιδική ηλικία και σχετίζεται με οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας (έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, τροφική αλλεργία). Συνήθως ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.
- ♦ Μη αλλεργικό άσθμα: δεν σχετίζεται με αλλεργίες και οι ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερο καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή.
- ♦ Άσθμα ενηλίκων: ορισμένοι ενήλικες, ειδικά οι γυναίκες, εμφανίζουν ασθματικές κρίσεις για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή τους (όψιμη έναρξη). Είναι μη αλλεργικό και συχνά απαιτεί υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο του ή είναι ανθεκτικό στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

- ♦ Άσθμα με παχυσαρκία: ορισμένοι παχύσαρκοι εμφανίζουν αναπνευστικά συμπτώματα και μικρή ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη, αλλά φαίνεται να σχετίζεται τόσο με γενετικούς όσο και με περιβαλλοντικούς παράγοντες, με σημαντικότερους την ατμοσφαιρική ρύπανση, τους παράγοντες του οικιακού περιβάλλοντος και τις λοιμώξεις (Παπαδημητρίου, 2011).

Στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες, παρουσιάζονται παθολογικές μεταβολές στους αεραγωγούς. Η διάμετρος των αεραγωγών μπορεί να μειωθεί με την επίδραση εκλυτικών παραγόντων (άσκηση, έκθεση σε αλλεργιογόνα και ερεθιστικές ουσίες, ιογενείς ή μικροβιακές αναπνευστικές λοιμώξεις) και να προκληθεί οίδημα, κυτταρική διήθηση, υπερέκκριση βλέννης, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και διαταραχή της δομής του επιθηλίου. Τόσο τα συμπτώματα όσο και ο περιορισμός του εισπνεόμενου αέρα ποικίλλουν χαρακτηριστικά με την πάροδο του χρόνου και την ένταση των κρίσεων. Τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν αυτόματα ή μετά από εισπνεόμενα φάρμακα και μπορεί να απουσιάζουν για εβδομάδες ή και μήνες (Global Initiative for Asthma, 2020).

Αυτές οι μεταβολές είναι σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμες, ωστόσο, με την εξέλιξη της νόσου, η στένωση των αεραγωγών μπορεί να είναι προοδευτική και μη αναστρέψιμη. Στα παιδιά το άσθμα συχνά συνιστά μια μοναδική πρόκληση, εξαιτίας της διαδικασίας ωρίμανσης τόσο του ανοσοποιητικού όσο και του αναπνευστικού συστήματος, της δυσκολίας ως προς τη διάγνωση, αλλά και τη χορήγηση της αγωγής, της φυσικής εξέλιξης της νόσου, της έλλειψης επαρκών δεδομένων, καθώς και της ποικίλης και συχνά απρόβλεπτης ανταπόκρισης στη θεραπεία (Papadopoulos et al, 2012).

1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η έναρξη των κρίσεων είναι απότομη ή βαθμιαία και περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, βήχα, δύσπνοιας (συνήθως με περιορισμένη δραστηριότητα), παράταση εκπνοής, δυσφορία, άγχος, εφίδρωση, κόπωση και πανικό. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται και κατά τη διάρκεια της νύχτας και να προκαλούν αφύπνιση. Συχνά εκδηλώνεται ως χρόνιος βήχας, χωρίς άλλα στοιχεία απόφραξης των βρόγχων. Ανάλογα με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα των κρίσεων διακρίνεται σε ήπιο, μέτριο και σοβαρό άσθμα.

Τα συμπτώματα του άσθματος είναι:

Συριγμός: είναι το πιο συνηθισμένο και ειδικό σύμπτωμα που σχετίζεται με το άσθμα. Ο συριγμός που εμφανίζεται επανειλημμένα κατά τη διάρκεια του ύπνου, του κλάματος, του γέλιου και της φυσικής δραστηριότητας συνάδει με τη διάγνωση του άσθματος. Οι γονείς μπορεί να περιγράψουν

οποιαδήποτε θορυβώδη αναπνοή ως συριγμό αλλά ο κλινικός γιατρός είναι εκείνος που θα επιβεβαιώσει το συριγμό.

Βήχας: μη παραγωγικός, επαναλαμβανόμενος, επίμονος και συνήθως συνοδεύεται από επεισόδια συριγμού ή και δυσκολίας στην αναπνοή. Ένας νυκτερινός βήχας (όταν το παιδί κοιμάται και αναγκαστικά αφυπνίζεται), ή βήχας που συμβαίνει κατά την άσκηση, το γέλιο, το κλάμα, ελλείπει λοίμωξης αναπνευστικού, υποστηρίζει τη διάγνωση του άσθματος. Το κοινό κρυολόγημα και πολλές άλλες αναπνευστικές ασθένειες σχετίζονται επίσης με το βήχα, αλλά ο παρατεταμένος βήχας κατά τη βρεφική ηλικία και ο βήχας χωρίς συμπτωματολογία λοίμωξης σχετίζεται με άσθμα.

Δύσπνοια: οι γονείς μπορεί να την περιγράψουν ως δύσκολη και βαριά αναπνοή. Η δύσπνοια που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της άσκησης και επαναλαμβάνεται αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης του άσθματος. Στα βρέφη και τα νήπια το γέλιο και το κλάμα είναι ισοδύναμο με την άσκηση στα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά.

Δραστηριότητα και κοινωνική συμπεριφορά: η σωματική δραστηριότητα αποτελεί σημαντική αιτία εκδήλωσης άσθματος σε μικρά παιδιά. Τα παιδιά με άσθμα που έχουν κακή παρακολούθηση της νόσου τους απέχουν συχνά από το έντονο παιχνίδι ή την άσκηση, για να αποφύγουν τα συμπτώματα. Πολλοί γονείς αδυνατούν να αναγνωρίσουν τέτοιες αλλαγές στον τρόπο συμπεριφοράς των παιδιών τους. Η συμμετοχή στο παιχνίδι είναι σημαντική για τη σωστή σωματική και κοινωνική ανάπτυξη των παιδιών και οι γονείς οφείλουν να επαγρυπνούν και έγκαιρα να εντοπίζουν αλλαγές στις καθημερινές δραστηριότητες των παιδιών τους (Global Initiative for Asthma, 2020).

1.4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Υπολογίζεται ότι 300.000.000 ενήλικες στον πλανήτη και 5.000.000 παιδιά πάσχουν από άσθμα, αλλά το ποσοστό διαφέρει μεταξύ των χωρών (προσβάλλεται 1-18% του πληθυσμού σε διάφορες χώρες). Σύμφωνα με πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα της Ομάδας Βρογχικού Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, το 8,6% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα έχει άσθμα (Παγκόσμιος Άτλας Άσθματος, 2018). Το άσθμα μπορεί να προσβάλλει άτομα σε όλες τις ηλικίες, συχνά όμως προσβάλλονται τα παιδιά, με το 7-11% του παιδικού πληθυσμού να εμφανίζει ασθματικές κρίσεις (Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, 2012). Στη χώρα μας η συχνότητα του παιδικού άσθματος φτάνει το 11% και παρουσιάζει ανοδική πορεία, ενώ με τη μέγιστη συχνότητα παρουσιάζεται συνήθως κατά μέσο όρο στην ηλικία των 5 ετών. Η συνεχής αύξηση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στην αλλαγή του περιβάλλοντος και στο σύγχρονο τρόπο διαβίωσης στις αστικές κοινωνίες του Δυτικού Κόσμου, όπου η αύξηση των ρύπων και οι κτηριακές εγκαταστάσεις του οικιακού περιβάλλοντος εγκλωβίζουν τα αλλεργιογόνα (Τσανάκας, 2005). Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη το ποσοστό ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 10-20% του παιδικού πληθυσμού (Παπαδημητρίου, 2011).

1.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση είναι συνήθως κλινικά εύκολη. Το 80% του άσθματος στα παιδιά είναι αλλεργικής αιτιολογίας, ενώ πολύ μικρό ποσοστό χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθές άσθμα, όταν δεν ανιχνεύεται εξωτερικός παράγοντας υπεύθυνος για την εμφάνισή του (Παπαδημητρίου 2011).

Η διάγνωση θα βασιστεί στην παρουσία και στη διάρκεια των συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν (δύσπνοια, βήχας, συριγμός). Παρουσία παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος στα παιδιά, όπως οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, άσθματος, τροφικών αλλεργιών, ρινίτιδας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη διάγνωση του άσθματος.

Έτσι, σύμφωνα με το Global Initiative for Asthma (2020):

- Ελάχιστοι έχουν άσθμα όταν τα συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχας και συριγμός, διαρκούν λιγότερο από 10 μέρες και εμφανίζονται κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Υπάρχουν 2-3 επεισόδια το χρόνο και απουσιάζουν τα συμπτώματα μεταξύ των επεισοδίων.
- Μερικοί έχουν άσθμα όταν βήχας, δύσπνοια και συριγμός διαρκούν περισσότερο από 10 μέρες και εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αναπνευστικών λοιμώξεων. Υπάρχουν περισσότερα από 3 επεισόδια το χρόνο ή σοβαρά επεισόδια με νυχτερινή αφύπνιση. Μεταξύ αυτών των επεισοδίων το παιδί μπορεί να εμφανίζει περιστασιακά τα γνωστά συμπτώματα.
- Οι περισσότεροι έχουν άσθμα όταν τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 10 μέρες, υπάρχουν περισσότερα από 3 επεισόδια το χρόνο και σοβαρά επεισόδια με νυχτερινή αφύπνιση και μεταξύ των επεισοδίων το παιδί έχει βήχα, δύσπνοια, συριγμό και κατά τη διάρκεια του γέλιου, του παιχνιδιού και της άσκησης. Συνυπάρχει αλλεργικό υπόστρωμα με ατοπική δερματίτιδα, τροφικές αλλεργίες, έκζεμα ή οικογενειακό ιστορικό άσθματος.

1.6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συμπτώματα που να προσομοιάζουν με άσθμα μπορεί να παρουσιαστούν σε πληθώρα, συνήθως σπάνιων, παθήσεων. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα στα άτυπα ή μη ανταποκρινόμενα στη θεραπεία περιστατικά.

Λοιμώδεις και ανοσολογικές παθήσεις: Ανοσοανεπάρκεια, αναφυλαξία, βρογχιολίτιδα, σαρκοείδωση, υποτροπιάζουσες και επαναλαμβανόμενες ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις του αναπνευστικού, ρινίτιδα, παραρινοκολπίτιδα, φυματίωση.

Παθήσεις των βρόγχων: βρογχοπνευμονική δυσπλασία, βρογχεκτασία, κυστική ίνωση, πρωτοπαθής δυσκινισία των κροσσών, αγγειακός δακτύλιος.

Μηχανική απόφραξη: συγγενείς δυσπλασίες, εισρόφηση ξένου σώματος, λαρυγγό ή τραχειομαλακία, δυσλειτουργία φωνητικών χορδών.

Άλλα συστήματα: συγγενής καρδιοπάθεια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, νευρομυϊκές διαταραχές, ψυχογενής βήχας (Papadopoulos et al, 2012).

1.7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A) Ατμοσφαιρική ρύπανση

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί στη βιβλιογραφία μεγάλη έμφαση στο ρόλο που διαδραματίζει η ατμοσφαιρική ρύπανση στην εκδήλωση της νόσου στα παιδιά, καθώς και στην αύξηση της συχνότητας και της έντασης των ασθματικών κρίσεων κατά την παιδική ηλικία. Με τον όρο ατμοσφαιρική ρύπανση υποδηλώνεται η ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων, όζοντος (O₃), διοξειδίου του αζώτου (NO₂), διοξειδίου του θείου (SO₂) και μονοξειδίου του άνθρακα (CO) στον εισπνεόμενο αέρα.

B) Οικιακό περιβάλλον

Το παθητικό κάπνισμα είναι ένας από τους σημαντικότερους ενδοοικιακούς αιτιολογικούς παράγοντες για το παιδικό βρογχικό άσθμα. Επίσης η αυξημένη υγρασία στην κατοικία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ασθματικών συμπτωμάτων. Η παρουσία κατοικίδιων ζώων μέσα στο σπίτι, η μορφή της ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση και το μαγείρεμα, καθώς και η χρήση μοκέτας στο υπνοδωμάτιο των παιδιών αποτελούν εκλυτικούς παράγοντες για την εμφάνιση βρογχικού άσθματος (Παπαδημητρίου, 2011).

Γ) Λοιμώδεις παράγοντες – ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις

Εκτενής αναφορά γίνεται στη βιβλιογραφία για το ρόλο των ιογενών και μικροβιακών λοιμώξεων στην εκδήλωση βρογχικού άσθματος, με αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τον πιθανό ρόλο τους. Ιογενείς λοιμώξεις έχουν διαπιστωθεί στο 80–85% των παιδιών που παρουσιάζουν οξύ συριγμό ή εξάρσεις άσθματος (Breysse et al, 2010). Οι ιοί που ευθύνονται συχνότερα για τις εξάρσεις άσθματος είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV) κυρίως στα βρέφη και ο ιός της παραϊνφλουέντζας και οι ρινοϊοί για παιδιά ηλικίας >2 ετών (Jackson et al, 2008). Υπάρχουν, βέβαια, και στοιχεία τα οποία συνδέουν τις λοιμώξεις από το *Mycoplasma pneumoniae* και τα *Chlamydia pneumoniae* με την εκδήλωση άσθματος στα παιδιά.

Δ) Διαμονή σε βιομηχανική περιοχή

Στη διεθνή βιβλιογραφία, ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στη σχέση μεταξύ της διαμονής των παιδιών κοντά σε κάποιο εργοστάσιο, σε βιομηχανική περιοχή, και της εκδήλωσης άσθματος ή αναπνευστικών συμπτωμάτων (Martin et al, 2001).

1.8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι στόχοι της αντιμετώπισης του παιδικού άσθματος είναι παρόμοιοι με αυτούς των ενηλίκων. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει όλες τις παραμέτρους, προκειμένου να επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος. Απαιτείται καλός έλεγχος των συμπτωμάτων και διατήρηση φυσιολογικού επιπέδου δραστηριότητας, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος παροξύνσεων, μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας και παρενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή. Τα επεισόδια του συριγμού στα παιδιά πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με εισπνεόμενα βραχείας δράσης (β₂-αγωνιστές), ανεξάρτητα αν έχει τεθεί κλινική διάγνωση άσθματος ή όχι. Η επιλογή της συσκευής εισπνοών πρέπει να βασίζεται στην ηλικία και στην ικανότητα του παιδιού (ειδική μάσκα για παιδιά <3 ετών και μάσκα με επιστόμιο για παιδιά 3-5 ετών, (Global Initiative for Asthma, 2020).

Η βάση της ρυθμιστικής θεραπείας του άσθματος είναι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, που θα πρέπει να λαμβάνονται σε καθημερινή βάση από όλους τους ασθενείς με επίμονο άσθμα. Είναι τα πιο αποτελεσματικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Μειώνουν τα συμπτώματα, βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία και ελαττώνουν τον κίνδυνο παροξύνσεων. Μακροχρόνιες μελέτες έχουν δείξει ότι τα φάρμακα αυτά δεν έχουν σημαντικές παρενέργειες στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών.

Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στην εκπαίδευση του ασθενούς παιδιού και των γονέων του, στην αναγνώριση και την αποφυγή των εκλυτικών αλλεργιογόνων και ερεθιστικών παραγόντων, στην προφύλαξη από τις κρίσεις με μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, στο πλαίσιο ενός καλά οργανωμένου σχεδίου (συμπεριλαμβανομένης της ειδικής ανοσοθεραπείας σε ειδικές περιπτώσεις) και στην τακτική παρακολούθηση (Papadopoulos et al, 2012).

1.9. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη περιλαμβάνει την ενημέρωση του αρρώστου και του περιβάλλοντός του για τη φύση της νόσου, τις ιδιαιτερότητές της και τη μακρά διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται η αποφυγή ουσιών ή τροφών που ο έλεγχος απέδειξε ότι προκαλούν κρίση, όπως και πτητικών ερεθιστικών ουσιών (καπνός, ρύποι, έντονες οσμές). Ο ψυχρός αέρας και η κόπωση κατά την άσκηση συχνά προκαλούν κρίση (Παπαδάτος, 1987).

Ο έλεγχος του άσθματος στα παιδιά σχετίζεται στενά με το κοινωνικό περιβάλλον αυτών. Τα άτομα που φροντίζουν τα παιδιά στον παιδικό σταθμό ή στο σχολείο θα πρέπει να γνωρίζουν τους εκλυτικούς παράγοντες του άσθματος (π.χ. έκθεση σε κατοικίδια) και να προσαρμόζουν τις δραστηριότητές τους, ώστε να τους αποφεύγουν. Εκτός από τους γονείς, άλλοι ενήλικες που εμπλέκονται στη φροντίδα του παιδιού πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναγνωρίζουν έγκαιρα τα πρώτα συμπτώματα του άσθματος και τον τρόπο αντιμετώπισης μιας ασθματικής κρίσης. Ο έλεγχος του άσθματος σε εφήβους και ενήλικες βασίζεται στην υπευθυνότητα του ατόμου, ώστε να αποφεύγει

πιθανούς προκλητικούς παράγοντες και να αντιμετωπίζει από μόνο του τα πρώτα συμπτώματα. Συμπερασματικά, η πρόληψη του άσθματος θα χρειάζεται πάντοτε ιατρική επίβλεψη, αλλά στη βέλτιστη φροντίδα θα πρέπει επίσης να συμμετέχει ένα δίκτυο φροντίδας, στο οποίο ένας καλά πληροφορημένος και εμπλεκόμενος ασθενής διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο.

1.10. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Το παιδικό άσθμα, σε αντίθεση με το άσθμα των ενηλίκων, έχει καλή πρόγνωση και μικρή θνητότητα. Οι κρίσεις συνήθως εξαφανίζονται μέχρι την εφηβεία και σε μικρό ποσοστό το άσθμα συνεχίζεται και κατά την ενήλικη ζωή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

2.1. Οι βιταμίνες και η διάκρισή τους

Οι βιταμίνες είναι οργανικές ουσίες, οι οποίες δρουν ως συστατικά συνενζύμων και ενζύμων, συμμετέχουν σε διάφορες χημικές αντιδράσεις και σε βασικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως ο μεταβολισμός και η ανάπτυξη. Η τροφή αποτελεί τη βασική πηγή πρόσληψης των βιταμινών. Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις υδατοδιαλυτές και τις λιποδιαλυτές (MacDowell et al, 2000).

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες (9) περιλαμβάνουν τη βιταμίνη C και την ομάδα των βιταμινών B (8). Είναι ανενεργείς σε ελεύθερη μορφή και ενεργοποιούνται όταν ενωθούν με κάποιο ένζυμο. Το συνένζυμο που προκύπτει συνδέεται με κάποια πρωτεΐνη και ακολουθούν οι επόμενες αντιδράσεις. Η διαφοροποίηση της απορρόφησής τους από το έντερο και, στη συνέχεια, η αποθήκευσή τους στους διάφορους ιστούς του οργανισμού εξαρτάται από το διαφορετικό βαθμό διάλυσής τους στο νερό (Maurya et al, 2017). Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι όσο εύκολα διαλύονται στο νερό το ίδιο εύκολα αποβάλλονται από το σώμα και, επειδή είναι δύσκολη η αποθήκευσή τους, είναι πολύ σημαντική η τακτική πρόσληψή τους (Fukwuatari et al, 2008).

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες (13) κατανέμονται σε τέσσερις ομάδες A, D, E, K. Κάποιες από αυτές τις δημιουργεί ο οργανισμός, ενώ κάποιες άλλες προσλαμβάνονται μέσω της τροφής. Η απορρόφησή τους γίνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα και, στη συνέχεια, ενσωματώνονται με τις λιποπρωτεΐνες. Μονάδα μέτρησης για τις βιταμίνες A και D είναι η Διεθνής Μονάδα IU (International Unit), ενώ οι βιταμίνες E και K εκφράζονται σε μg (όπως και οι υδατοδιαλυτές) και ισχύει ότι 1 μg=40 IU.

Οι βιταμίνες έχουν ποικίλες βιοχημικές λειτουργίες. Κάποιες μορφές βιταμίνης A ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση κυττάρων και ιστών. Οι βιταμίνες του συμπλέγματος B λειτουργούν ως συνένζυμα. Η βιταμίνη D έχει ορμονικές λειτουργίες, παίζει ρόλο στον μεταβολισμό και τη ρύθμιση του ασβεστίου και του φωσφόρου στα οστά. Οι βιταμίνες C και E εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση (Bender 2003).

2.2. Σύνθεση βιταμίνης D

Η βιταμίνη D, γνωστή και ως βιταμίνη της ηλιοφάνειας, είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, λειτουργεί ως ορμόνη, μπορεί να αποθηκεύεται στο σώμα και συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου στον οργανισμό (Παπαγιάννη, 2016). Αποτελεί ένα σύμπλοκο δύο μορίων:

- Της χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3), η οποία σχηματίζεται στο δέρμα με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVB) στην 7-αυδροχοληστερόλη.
- Της εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D2), η οποία παράγεται από τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας πάνω στο φυτικό στεροειδές εργοστερόλη (Holick, 2007).

Οι βιταμίνες D2 και D3 μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας στο ήπαρ και με τη βοήθεια της ηπατικής υδροξυλάσης μεταβολίζονται σε 25-υδροξυβιταμίνη D [25 (OH) D], την κύρια μορφή μετρήσιμης βιταμίνης D στην κυκλοφορία, αλλά βιολογικά ανενεργή. Η 25-υδροξυβιταμίνη D ξαναμπαίνει στην κυκλοφορία και με μία δεύτερη υποχρεωτική υδροξυλίωση που πραγματοποιείται στον νεφρό με την 1-α υδροξυλάση, μετατρέπεται στην βιολογικά ενεργή μορφή, τη γνωστή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25 OH 2D). Η 1,25 OH 2D ανήκει στην κατηγορία των ορμονών, δρα ρυθμιστικά παρόμοια με τις στεροειδείς ορμόνες. Είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου (ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια) και της υγείας των οστών, διεγείροντας τη λειτουργία των οστεοβλαστών (Holick, 2014). Τα επίπεδα του ασβεστίου εντός φυσιολογικών ορίων είναι απαραίτητα για την σωστή επιμετάλλωση των οστών, την αγωγιμότητα των νεύρων, τη σύσπαση των μυών και άλλες κυτταρικές λειτουργίες. Εκτός από το βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στα υγιή οστά, η βιταμίνη D έχει καθοριστική συμβολή στην καλή λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού (Atiq et al, 2010).

Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D αλληλεπιδρά με τον πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D –Vitamin D Receptor- στους ιστούς-στόχους. Ο Vitamin D Receptor (V D R) είναι παρόμοιος με αντίστοιχους υποδοχείς του κυτταρικού πυρήνα και επηρεάζει την έκφραση του DNA και την παραγωγή πρωτεϊνών από το κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό προσδίδεται στη βιταμίνη D ένας νέος ρόλος, του ρυθμιστή της έκφρασης των γονιδίων με πολλαπλές δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό (Pike, 2011). Εκτιμάται ότι η ενεργοποίηση του V D R μπορεί έμμεσα ή άμεσα να ρυθμίσει την έκφραση ενός πολύ μεγάλου αριθμού γονιδίων (0,5-5% του ανθρώπινου γονιδιώματος, περίπου 100-1250 γονίδια) (Zang et al, 2012). Ο υποδοχέας της βιταμίνης D αναγνωρίζεται ότι κατέχει επίσης ανοσοδιαμορφωτικό ρόλο στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς ανιχνεύθηκε σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, Β και Τ λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (Amir et al, 2012).

2.3. Κύριες πηγές βιταμίνης D

Οι ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D μπορούν να καλυφθούν από τις εξής κύριες πηγές:

- Έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη UVB ηλιακή ακτινοβολία
- Διαιτητική πρόσληψη
- Εμπλουτισμός τροφίμων και συμπληρώματα διατροφής.

Η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη UVB ηλιακή ακτινοβολία είναι η κύρια πηγή πρόσληψης βιταμίνης D για τους περισσότερους ανθρώπους. Η βιταμίνη D που παράγεται στο δέρμα γίνεται μεταβολικά ενεργός ύστερα από δύο υδροξυλιώσεις (στο ήπαρ και στους νεφρούς). Ένας υγιής άνθρωπος μπορεί να καλύψει όλες του τις ανάγκες σε βιταμίνη D με επαρκή έκθεση σε UVB ηλιακή ακτινοβολία.

Για πόσο χρόνο όμως θα πρέπει να εκτεθεί κάποιος στο ηλιακό φως για να αποκτήσει ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό του; Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται είναι το γεωγραφικό πλάτος στο οποίο βρίσκεται, οι καιρικές συνθήκες, η εποχή του έτους, η ώρα της ημέρας και το χρώμα του δέρματός του. Τυπικά για έναν άνθρωπο Καυκάσιας φυλής με τύπο δέρματος II (καστανό), ο οποίος ζει σε 42° N, τον μήνα Ιούνιο, η έκθεση χεριών και ποδιών στο ηλιακό φως, σε μέρα χωρίς νεφώσεις και ώρες μεταξύ 10.00 και 15.00, για 5-15 λεπτά, 2-3 φορές εβδομαδιαίως, είναι επαρκής για να καλύψει τις απαιτήσεις του οργανισμού του σε βιταμίνη D (Παπαγιάννη, 2016).

Η καθημερινή έκθεση στον ήλιο για 5-15 λεπτά χωρίς αντηλιακό μπορεί να καλύψει τις ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D (10000-25000 IU) (Holick, 2007). Η χρήση βεβαίως αντηλιακού στο πρόσωπο είναι επιβεβλημένη, γιατί το πρόσωπο εκτίθεται πιο πολύ στον ήλιο και στις βλαβερές του συνέπειες. Το πρόσωπο, ως μέγεθος, συγκρινόμενο με την επιφάνεια του υπόλοιπου σώματος παρέχει μια ελάχιστη ποσότητα βιταμίνης D. Επομένως είναι δόκιμο να χρησιμοποιεί κάποιος αντηλιακό για το πρόσωπο με δείκτη προστασίας τουλάχιστον 15, αν παραμένει στον ήλιο για χρόνο μεγαλύτερο των 15 λεπτών, για την αποφυγή της γήρανσης του δέρματος και του ηλιακού εγκαύματος (Holick, 2014).

Σε ό,τι αφορά την πρόσληψη βιταμίνης D από την διατροφή, είναι πολύ δύσκολο να αποκτήσει κάποιος επαρκή επίπεδα μέσω της διατροφής και μόνο. Οι τροφές που αποτελούν φυσική πηγή βιταμίνης D είναι πολύ λίγες. Το 90% των ημερήσιων απαιτήσεων αποκτώνται με έκθεση στο ηλιακό φως και μόνο το 10% προέρχεται από διαιτητικές πηγές (Holick, 2004). Οι τροφές ζωικής προέλευσης (κρέας, συκώτι, αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα, βούτυρο) αποτελούν μικρές και ασήμαντες πηγές πρόσληψης βιταμίνης D, ενώ αντίθετα τα λιπαρά ψάρια (σολομός, σαρδέλα, τόνος, ρέγκα, μουρουνέλαιο) αποτελούν κύριες πηγές βιταμίνης D (Groff et al, 2000).

Έγιναν πολλές συζητήσεις σχετικά με το αν η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D3 είναι ισοδύναμη με τη βιταμίνη D3 που παράγεται στο δέρμα. Και οι δύο έχουν την ίδια βιολογική δραστηριότητα μόλις μεταβολίζονται, αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής της D3 που παράγεται στο δέρμα παρατείνεται στην κυκλοφορία, επειδή συνδέεται όλη με την πρωτεΐνη δέσμευσης DBP (Vitamin D Binding Protein), ενώ, αντίθετα, μόνο το 60% της βιταμίνης D που λαμβάνεται εξωγενώς προσδένεται στην πρωτεΐνη δέσμευσης και το 40% αποβάλλεται ταχέως (Holick, 2014).

Άλλη πηγή πρόσληψης βιταμίνης D αποτελούν τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (γάλα, δημητριακά, φυτικές μαργαρίνες). Ο Διεθνής Κώδικας Διατροφής (CODEX ALIMENTARIUS) επιτρέπει τον εμπλουτισμό των ειδών διατροφής με θρεπτικά συστατικά, για να προλάβει ή και να διορθώσει μια αποδεδειγμένη ανεπάρκεια ενός ή και περισσότερων θρεπτικών συστατικών σε όλον τον πληθυσμό ή σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού. Με βάση αυτόν τον κώδικα, πολλές χώρες υιοθετούν πολιτικές εμπλουτισμού τροφίμων καθημερινής ευρείας κατανάλωσης, όπως γάλα, γιαούρτι, δημητριακά, μαργαρίνες (Ottaway, 2008). Στην Ευρώπη δεν υπάρχει κάποιο νομοθετικό πλαίσιο για τον υποχρεωτικό εμπλουτισμό τροφίμων με βιταμίνη D (Spiro et al, 2014).

Οι ΗΠΑ και ο Καναδάς εμπλουτίζουν με βιταμίνη D γάλα και προϊόντα χυμών, ενώ κάποια είδη ψωμιού, μαργαρίνες και δημητριακά εμπλουτίζονται τόσο στην Ευρώπη όσο και στον Καναδά και τις ΗΠΑ. Στις σκανδιναβικές χώρες επιτρέπεται ο εμπλουτισμός των τροφίμων αυστηρά έπειτα από επιστημονικά τεκμηριωμένη έγκριση. Η Σουηδία και η Φιλανδία εμπλουτίζουν το γάλα με βιταμίνη D (Holick, 2014). Στο Ηνωμένο Βασίλειο επιβάλλεται ο εμπλουτισμός της μαργαρίνης με βιταμίνη D, αλλά δεν υπάρχει άλλη διάταξη για εμπλουτισμό άλλων τροφίμων (Spiro et al, 2014). Στην Ελλάδα κυκλοφορούν στο εμπόριο αρκετά είδη τροφίμων εμπλουτισμένα με ένα ή και περισσότερα θρεπτικά συστατικά. Στα τρόφιμα που είναι κυρίως εμπλουτισμένα με βιταμίνη D περιλαμβάνονται οι μαργαρίνες, τα βρεφικά και παιδικά γάλατα, τα γιαούρτια, τα δημητριακά πρωινού και διάφορα ροφήματα. Το Ανώτατο Χημικό Συμβούλιο είναι ο υπεύθυνος φορέας που εποπτεύει και οργανώνει τον εμπλουτισμό των τροφίμων με θρεπτικά στοιχεία (www.efet.gr).

2.4. Επίπεδα βιταμίνης D

Τα επίπεδα της 25- υδροξυβιταμίνης D στο αίμα είναι ο μετρήσιμος δείκτης της βιταμίνης D του οργανισμού. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διάφορων τύπων καρκίνου, μικροβιακών λοιμώξεων, νόσου Crohn, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σκλήρυνσης κατά πλάκας, άσθματος, ατοπικής δερματίτιδας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακών παθήσεων, χρόνιας νεφρικής νόσου, Alzheimer, κατάθλιψης. Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και άλλες που βρίσκονται σε εξέλιξη, δεν υπάρχει συναίνεση για τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D (Mesquita et al, 2013).

Επίπεδα βιταμίνης D 20ng/ ml (50nmol/L) χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, ενώ άλλες μελέτες χρησιμοποιούν ως χαμηλότερο όριο της ανεπάρκειας τα 15ng/ ml (37,5 nmol/L) (Tangpricha et al, 2003). Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι απαιτούνται επίπεδα βιταμίνης D 30ng/ ml (75 nmol/L) τουλάχιστον ή και μεγαλύτερα, για να καλυφθούν όλες οι λειτουργικές ανάγκες σε βιταμίνη D (Wang et al, 2010).

Το εύρος των τιμών για τα παιδιά και τους ενήλικες που υιοθετήθηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολογίας περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα (Mansoor et al, 2010):

Επίπεδα αναφοράς ορού για 25 (OH) D

Επάρκεια 25 (OH) D	30-100 ng/ ml (75-250 nmol/L)
Ανεπάρκεια 25 (OH) D	20-29,9 ng/ ml (51-74 nmol/L)
Έλλειψη 25 (OH) D	< 20 ng/ ml (<50 nmol/L)

Οι ημερήσιες ανάγκες συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι για τα νεογνά και βρέφη 400-1000 IU την ημέρα και για τα μεγάλα παιδιά και τους εφήβους 600-1000 IU την ημέρα. Συμπληρώματα βιταμίνης D συνιστώνται σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη και σε βρέφη και παιδιά που καταναλώνουν > 1 λίτρο γάλα ημερησίως. Γενικότερα, για τη διατήρηση των επιπέδων βιταμίνης D > 30 ng/ml συνιστάται συμπλήρωση 400-1000 IU την ημέρα για παιδιά και 1500-2000 IU την ημέρα για τους ενήλικες (Institute of Medicine, 2011).

Δεν υπάρχει διεθνώς συμφωνία για ένα ασφαλές ανώτατο όριο της 25 (OH) D, επίπεδα άνω των 125nmol/ L δεν συνιστώνται, διότι είναι άγνωστη η μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των επιπέδων.

Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το βέλτιστο ανώτατο όριο των επιπέδων της 25 (OH) D, λόγω των διακυμάνσεων μεταξύ των εποχών αλλά και των διαφορετικών μετρήσεων. Δεν εξακριβώθηκε αν η φυσική εποχική διακύμανση των επιπέδων βιταμίνης D εξυπηρετεί κάποιο βιολογικό σκοπό και αν οι άνθρωποι πρέπει να επιδιώξουν να διατηρούν σταθερά τα επίπεδα της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του έτους (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

2.5. Παράγοντες κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης D

Οι παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια ή και έλλειψη βιταμίνης D είναι :

I. Ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο ή έκθεση πίσω από υαλοπίνακες

Κινδυνεύουν:

- ♦ Οι ηλικιωμένοι
- ♦ Οι άνθρωποι που είναι κλεισμένοι στο σπίτι ή σε ίδρυμα
- ♦ Οι εργαζόμενοι σε εσωτερικούς χώρους
- ♦ Όσοι κάνουν χρήση ή κατάχρηση αντιηλιακών
- ♦ Πρόσφυγες (κυρίως γυναίκες που έχουν καλυμμένο το σώμα και το πρόσωπό τους)
- ♦ Άτομα με καρκίνο δέρματος (που απαιτεί αποφυγή έκθεσης στον ήλιο) (Atiq et al, 2010).

II. Φυσικοί παράγοντες

Κινδυνεύουν:

- ♦ Ηλικιωμένοι
- ♦ Άνθρωποι με σκούρο χρώμα δέρματος
- ♦ Άτομα με νόσο Crohn, ηπατική νόσο ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο
- ♦ Αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη, των οποίων οι μητέρες έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D
- ♦ Παιδιά προσχολικής ηλικίας
- ♦ Παχύσαρκοι
- ♦ Άτομα με νεφρική ή ηπατική νόσο

III. Χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D

Παράγοντες κινδύνου:

- ♦ Χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο
- ♦ Χαμηλή πρόσληψη μέσα από τη διατροφή
- ♦ Δυσανεξία λακτόζης
- ♦ Χαμηλή ή και μηδαμινή πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D

IV. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου:

- ♦ Ατμοσφαιρική ρύπανση
- ♦ Χειμώνας
- ♦ Υψηλό γεωγραφικό πλάτος
- ♦ Ώρες έκθεσης στον ήλιο πριν τις 10.00 και μετά τις 15.00.

V. Χρήση φαρμάκων που δεσμεύουν τη δράση της βιταμίνης D

Από αυτούς τους παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση της προβιταμίνης D₃, ανελαστικοί (μη τροποποιήσιμοι) είναι: η ηλικία, η φυλή, το φύλο, το χρώμα του δέρματος, το γεωγραφικό πλάτος και η εποχή (Αρχοντή, 2020). Το γεωγραφικό πλάτος και η απόσταση από τον Ισημερινό έχει σημασία γιατί η γωνία που οι ηλιακές ακτίνες προσπίπτουν στην επιφάνεια της γης επιδρά στην παραγωγή της προβιταμίνης D₃. Όταν η γωνία γίνεται οξεία, τα UVB φωτόνια πρέπει να διανύσουν μεγαλύτερη απόσταση μέσα στο όζον, που τα απορροφά αποτελεσματικά. Έτσι μειώνεται η ποσότητα της UVB που φτάνει στην επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος (Aloia et al, 2008). Αναφέρεται ότι οι γυναίκες, οι Αφρικανοί και οι Αφροαμερικανοί, καθώς και τα άτομα με σκούρο χρώμα δέρματος εμφανίζουν ανεπάρκεια ή έλλειψη στατιστικά συχνότερα (Kennel et al, 2010). Κι αυτό συμβαίνει γιατί η

μελανίνη δρα ως αντιηλιακό, καθώς απορροφά τη UVA και UVB υπεριώδη ακτινοβολία. Η χρήση αντιηλιακών με δείκτη προστασίας 15 απορροφά το 99% της UVB ακτινοβολίας και μειώνει την ικανότητα του δέρματος να παράγει προβιταμίνη D3 κατά 99% (Heaney et al, 2003).

Υπάρχουν, όμως, και οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κι αυτούς ο άνθρωπος καλείται να εκμεταλλεύεται προκειμένου να βελτιώσει το επίπεδο της υγείας του και να προλάβει μη αναστρέψιμες καταστάσεις. Πρέπει να εκτίθεται στο ηλιακό φως, να κάνει λελογισμένη χρήση της αντιηλιακής του προστασίας, να αυξήσει τη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D και συμπληρωμάτων βιταμίνης D, να βελτιώσει το BMI του (τα άτομα με αυξημένο BMI διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D) και να αλλάξει, όσο γίνεται, τα πολιτιστικά του χαρακτηριστικά (όσον αφορά το ντύσιμο που καλύπτει σχεδόν όλη την επιφάνεια του σώματός τους, ειδικά των γυναικών στις μουσουλμανικές χώρες) (Holick et al, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Οι δράσεις της βιταμίνης D παρουσιάζουν έντονο ερευνητικό και επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Η βιταμίνη D, μέσω του υποδοχέα V D R (Vitamin D Receptor) αλληλεπιδρά με περισσότερα από 2000 γονίδια στον ανθρώπινο οργανισμό, τα οποία, με τη σειρά τους, κωδικοποιούν πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Zhang et al, 2011). Δεν είναι υπερβολή, επομένως, ότι η βιταμίνη D έχει προσλάβει έναν νέο ρόλο, αυτόν της ρύθμισης και της έκφρασης γονιδίων και ομάδων γονιδίων.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει σχεδόν το 50% του πληθυσμού παγκοσμίως. Αυτή η πανδημία της ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης D αυξάνεται διεθνώς και μπορεί να αποδοθεί κυρίως στον τρόπο ζωής και στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μειώνουν την έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία. Αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, καθώς είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη συνολική θνησιμότητα του πληθυσμού (Γαλαριώτης, 2017). Η μειωμένη έκθεση στον ήλιο λόγω της εσωτερικής εργασίας και η χρήση- κατάχρηση της αντηλιακής προστασίας εξηγούν σε μεγάλο βαθμό την αύξηση του επιπολασμού της ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Η πτωχή σε βιταμίνη D διατροφή αποτελεί επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (Glade W, 2013). Η κατάσταση της βιταμίνης D οφείλεται επίσης σε μεταλλάξεις γονιδίων, που κωδικοποιούν το ένζυμο 25-υδροξυλάση βιταμίνης D (CYP2R1) και ο υποδοχέας V D R έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D (Thacher et al, 2015).

Πραγματοποιήθηκαν και δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες για τη βιταμίνη D τον 21^ο αι., πολύ περισσότερες από οποιαδήποτε άλλη βιταμίνη. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου, μικροβιακών και ιογενών λοιμώξεων, αυτοάνοσων νοσημάτων, μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακών παθήσεων, κατάθλιψης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, νόσου Crohn και βρογχικού άσθματος (Mesquita et al, 2013).

Το άσθμα αποτελεί ένα άλλο σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο επηρεάζει τη ζωή αρκετών εκατοντάδων εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο, με αυξανόμενη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το άσθμα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Χαρακτηρίζεται από εμμένουσα χρόνια φλεγμονή, η οποία ευθύνεται για την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας. Επιγενετικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται και συμβάλλουν στην εκδήλωσή του. Τα γονίδια αλληλεπιδρούν με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισής του. Η έκθεση σε αλλεργιογόνα εσωτερικού και εξωτερικού χώρου συμβάλλει στην εμφάνιση και την επιδείνωση του άσθματος. Η ερεθιστική επίδραση του καπνού του τσιγάρου και οι ατμοσφαιρικοί ρύποι συμβάλλουν

στη μεγάλη νοσηρότητά του. Οι κλιματικές αλλαγές και οι ακραίες καιρικές συνθήκες επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα το άσθμα. Αντίθετα η έκθεση σε μικρόβια του περιβάλλοντος στα πρώιμα στάδια της ζωής έχει προστατευτική επίδραση στο άσθμα (Παγκόσμιος Άτλας για το Άσθμα).

Ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος αυξάνεται συνεχώς και τις τελευταίες δύο δεκαετίες αυξήθηκε > 75%. Πολλοί υποστηρίζουν ότι έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας. Το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει άσθμα και το ποσοστό θνησιμότητας είναι 2 ανά 100.000 ασθενείς ετησίως. Είναι η πιο συχνή νόσος της παιδικής, εφηβικής και ενήλικης ζωής και επηρεάζει τους ανθρώπους στα πιο παραγωγικά χρόνια της ζωής τους (Musharraf et al, 2017). Το άμεσο κόστος (φαρμακοθεραπεία) και το έμμεσο κόστος (απώλεια παραγωγικότητας) είναι υψηλό αλλά το κόστος της μη αντιμετώπισης του άσθματος (νοσηλείες, επιπλοκές) είναι ακόμη υψηλότερο. Το μη ελεγχόμενο άσθμα αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα κόστους. Μορφές σοβαρού άσθματος είναι το αθεράπευτο σοβαρό άσθμα, το δύσκολο και το ανθεκτικό στη θεραπεία σοβαρό άσθμα. Η αύξηση του επιπολασμού και το κόστος της φαρμακοθεραπείας ευθύνονται για το συνολικό υψηλό κόστος της νόσου για τα συστήματα υγείας (Παγκόσμιος Άτλας για το Άσθμα).

Η θεραπεία του άσθματος είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει επιμόρφωση, αποφυγή εκλυτικών παραγόντων και φαρμακευτική αγωγή.

Το βρογχικό άσθμα μοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D (αστική κατοικία, μόλυνση του περιβάλλοντος, παχυσαρκία, αφρικανική –αμερικανική εθνικότητα). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της (VDR) έχουν συσχετισθεί με το άσθμα (Einisman et al, 2015). Μεγάλος αριθμός ερευνητικών μελετών ασχολήθηκε με τη συσχέτιση ή αιτιώδη σχέση άσθματος και βιταμίνης D. Έγιναν προσπάθειες να προσδιοριστεί ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στη θεραπευτική παρέμβαση στο σοβαρό άσθμα, στην πρόληψη της επιδείνωσης και των παροξύνσεων, όταν προστίθεται στην τυπική θεραπεία άσθματος (Musharraf et al, 2017), καθώς και στη μείωση της ανάγκης για κορτικοστεροειδή (Searing et al, 2010) ή στη βελτίωση της δράσης τους (Sutherland et al, 2010). Όταν αναφέρεται ο όρος σοβαρές παροξύνσεις δηλώνει τουλάχιστον μία νοσηλεία ή επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, καθώς και χρήση κορτικοστεροειδών. Διερευνήθηκε η ευεργετική δράση της βιταμίνης D στο βρογχικό άσθμα και στην πρόληψη των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (Paul et al, 2012). Πρέπει οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα να ελέγχονται για έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D; Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να υποστηρίζουν κάτι τέτοιο.

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της βιταμίνης D στους δείκτες αποπίας, στην απαίτηση και ανταπόκριση στα γλυκοκορτικοστεροειδή (Goleva et al, 2012), στην έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, στη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών (Arshi et al, 2014) πραγματοποιήθηκαν κλινικές μελέτες συσχέτισης των επιπέδων βιταμίνης D και της πνευμονικής λειτουργίας (Sutherland, 2010 ;

Liu et al, 2019). Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι διερευνήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και ποιότητας ζωής σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, με αξιόπιστα και έγκριτα εργαλεία μέτρησης (Bai et al, 2018), λαμβάνοντας υπόψη τη πνευμονική λειτουργία των παιδιών, τον καλό έλεγχο του άσθματός τους, με κριτήριο τις παροξύνσεις, τις νοσηλείες σε νοσοκομείο και την απαίτηση για κορτικοστεροειδή. Στο σοβαρό άσθμα τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D είναι προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για κακή πνευμονική λειτουργία και συχνές παροξύνσεις. Καθοριστικός είναι ο ρόλος της βιταμίνης D στον φαινότυπο του άσθματος και στον έλεγχό του, σε παιδιά και ενήλικες (Γαλαριώτης, 2017).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4. 1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των συσχετίσεων δύο πολύ σημαντικών προβλημάτων της δημόσιας υγείας. Τόσο το βρογχικό άσθμα όσο και η έλλειψη ή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχουν λάβει διαστάσεις επιδημίας τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως.

Αρχικά η σκέψη ήταν να πραγματοποιηθεί μια ερευνητική μελέτη συσχέτισης των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα (παιδιά και ενήλικες) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Εμπόδιο σε αυτό το εγχείρημα στάθηκε αφενός η δυσκολία μέτρησης της 25(OH)D στο νοσοκομείο μας (υπάρχουν μεγάλες περίοδοι που δεν υπάρχει δυνατότητα μέτρησής της εντός νοσοκομείου), αφετέρου δε η δύσκολη κατάσταση στην οποία όλοι βρεθήκαμε λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού.

Ακολούθησε ως δεύτερη σκέψη η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας (συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις) πάνω στο ίδιο ερευνητικό ερώτημα. Θα γίνει προσπάθεια να διερευνηθούν συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και παραμέτρων του βρογχικού άσθματος, όπως η βαρύτητα και ο κακός έλεγχος της νόσου, οι αλλεργίες, οι παροξύνσεις που απαιτούν επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών, νοσηλείες σε νοσοκομεία, χρήση κορτικοστεροειδών. Θα διερευνηθεί επίσης ο ρόλος της θεραπευτικής παρέμβασης με συμπληρώματα βιταμίνης D στη θεραπεία του άσθματος, συνδυαστικά ή μη συνδυαστικά με την τυπική θεραπεία άσθματος.

Έγινε αναζήτηση πηγών σε βιβλία, άρθρα και ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, MEDLINE, Cochrane Collaboration (www.cochrane.gr) με λέξεις- κλειδιά: Βιταμίνη D, βρογχικό άσθμα, βαρύτητα, έλεγχος, παιδιά, ενήλικες. Οι πηγές που θα επιλεγούν να αναφερθούν στην παρούσα μελέτη θα είναι όσο το δυνατόν πιο πρόσφατες, καθώς στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα: 2010-2020 και στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις από Cochrane Collaboration: 2015-2020.

4. 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ:

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η συνεχώς αυξανόμενη πληροφορία σχετικά με τις διάφορες επιστημονικές υποθέσεις οδήγησε στην ανάγκη για έγκαιρες και έγκυρες αποφάσεις, τόσο σε θέματα υγείας όσο και στην καθημερινή κλινική πρακτική, και κατέστησε απαραίτητη τη σύνθεση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από την πληθώρα των μελετών που διεξάγονται.

Η πλέον αποδεκτή επιστημονική μέθοδος είναι η συστηματική ανασκόπηση (systematic review), σε συνδυασμό με τη μετα-ανάλυση (meta-analysis). Οι δύο αυτές έννοιες δεν είναι ταυτόσημες και λαθεσμένα χρησιμοποιούνται ως ταυτόσημες (Γαλάνης Π, 2009). Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση και αποβλέπει στην αναγνώριση, εκτίμηση και επιλογή των καλύτερα σχεδιασμένων μεθοδολογικά μελετών. Θεωρητικά προσφέρει την πλέον αξιόπιστη πληροφορία. Η αναζήτηση και η εύρεση των μελετών που θα συμπεριληφθούν σε μια συστηματική ανασκόπηση είναι μια εξαιρετικά επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία, ειδικά όταν ο αριθμός των συναφών μελετών είναι μεγάλος. Η ύπαρξη μηχανών αναζήτησης στο διαδίκτυο έχει διευκολύνει αυτή τη διαδικασία (Καρασσά Φ, 2006). Οι σημαντικότερες μηχανές αναζήτησης στις επιστήμες υγείας είναι:

- ♦ MEDLINE. Αποτελεί το μεγαλύτερο κομμάτι της PubMed, της βιβλιογραφικής βάσης της National Library of Medicine των ΗΠΑ
- ♦ AMBASE
- ♦ Cancerlit (Cancer Literature Online)
- ♦ Toxline
- ♦ DAI (Dissertation Abstracts International)
- ♦ National Documentation Centre (NDC).

Η μετα-ανάλυση αποτελεί μια μαθηματική διαδικασία που συνδυάζει στατιστικά τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν από την συστηματική ανασκόπηση. Προφανώς η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τη μετα-ανάλυση προϋποθέτει μια καλά σχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, έτσι ώστε στη μετα-ανάλυση να συμπεριληφθούν οι πλέον κατάλληλες μελέτες. Η διεξαγωγή μόνο της συστηματικής ανασκόπησης χωρίς την εφαρμογή της μετα-ανάλυσης αποτελεί μια μη ολοκληρωμένη διαδικασία και δεν εξάγει ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Σαφής επομένως η διάκριση μεταξύ συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, με την πρώτη να αποτελεί τη θεωρητική διαδικασία καθορισμού των πιο καλών μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών σχετικά με συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα ή υπόθεση και τη δεύτερη να αποτελεί μια μαθηματική διαδικασία υπολογισμού ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος (Γαλάνης Π, 2009).

Εξαιρετικά σημαντική είναι η συμβολή της Cochrane Collaboration (www.cochrane.gr). Η Cochrane Library αποτελεί την πληρέστερη πηγή δεδομένων για συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5. 1. Συσχέτιση των επιπέδων Βιταμίνης D με τη βαρύτητα, την κατάσταση ελέγχου του βρογχικού άσθματος και την πνευμονική λειτουργία

Το άσθμα και οι αλλεργίες είναι σήμερα οι πιο κοινές ασθένειες στα παιδιά και αποτελούν την κύρια αιτία σχολικών απουσιών, χρόνιας λήψης φαρμάκων, επισκέψεων σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και νοσηλείας, που επηρεάζουν όλη την οικογένεια και αντιπροσωπεύουν μια σημαντική κοινωνική και επιστημονική πρόκληση (Krogsgaard Chawes, 2016). Η συνύπαρξη του υψηλού επιπολασμού του άσθματος και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D που τεκμηριώθηκε παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε σε πάρα πολλές έρευνες για μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων (Cassim R et al, 2015). Η παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D και το άσθμα μοιράζονται παράγοντες κινδύνου, όπως η αστική κατοικία, ο δυτικός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία, η Αμερικανική και η Αφρικανική εθνικότητα, έχει δημιουργήσει έντονο ενδιαφέρον για τη συσχέτιση των δύο αυτών παραμέτρων (Grace P et al, 2012). Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών, παροξύνσεις, μειωμένη πνευμονική λειτουργία και κακή πρόγνωση σε ασθενείς με άσθμα. Η συμπλήρωση με βιταμίνη D μπορεί να βελτιώσει πολλές παραμέτρους του άσθματος, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές (Hall S et al, 2017). Πρέπει να ακολουθήσουν κι άλλες μελέτες προκειμένου να δοθούν συστάσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως προληπτική και θεραπευτική αγωγή και για αναζήτηση της βέλτιστης δοσολογίας με ασφάλεια για τους ασθενείς (Grace P et al, 2012).

5. 1. 1.Θετική συσχέτιση

Οι Bugadze et al (2018) επιχείρησαν να προσδιορίσουν τη συσχέτιση των μειωμένων επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό του αίματος με την κακή κατάσταση ελέγχου του βρογχικού άσθματος, αλλά και τη μειωμένη πνευμονική λειτουργία. Η μελέτη περιελάμβανε 50 παιδιά ηλικίας 6-15 ετών με βρογχικό άσθμα. Η κατάσταση ελέγχου του άσθματος ταξινομήθηκε σε ελεγχόμενη για 31 παιδιά, ενώ για 19 ήταν ανεξέλεγκτη. Από την ομάδα των παιδιών με ελεγχόμενο άσθμα, το 48% (n=15) έχει έλλειψη βιταμίνης D, ενώ το 52% (n=16) έχει ανεπάρκεια. Από την ομάδα των ασθενών με μη ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα στο 95% (n=18) τα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν ιδιαίτερα χαμηλά (< 20 ng/ml) και μόνο το 5% (n=1%) παρουσίαζε ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία και με αυξημένο κίνδυνο μη ελεγχόμενου βρογχικού άσθματος στα παιδιά. Επομένως, η βελτίωση των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο του άσθματος.

Επιδημιολογικές μελέτες επισημαίνουν τους συσχετισμούς μεταξύ του παιδικού άσθματος, της ανοσολογικής ανάπτυξης των παιδιών και της πρόσληψης βιταμίνης D από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D εμπλέκεται στη έναρξη της παιδικής ατοπίας και των τροφικών αλλεργιών, πέρα από το βρογχικό άσθμα (Bozzetto S et al, 2012). Δεδομένου ότι η κύρια πηγή βιταμίνης D στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι η μητρική, έχουν προκύψει προβληματισμοί για τον καθοριστικό ρόλο της μητρικής βιταμίνης D στην εκδήλωση του άσθματος και των αλλεργιών στην πρώιμη παιδική ηλικία (Papadopoulou A et al, 2015).

Ενώ υπάρχουν μελέτες που κατέδειξαν ότι η πρόσληψη από την μητέρα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με συμπτώματα άσθματος στην πρώτη παιδική ηλικία, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τη σχέση των επιπέδων βιταμίνης D των παιδιών με δείκτες βαρύτητας του άσθματος στην παιδική ηλικία. Οι Brehm et al (2009) διερεύνησαν την συσχέτιση των μετρημένων επιπέδων βιταμίνης D με δύο δείκτες, τη βαρύτητα του άσθματος και τις αλλεργίες στην παιδική ηλικία, σε μια μελέτη με 616 παιδιά ηλικίας 6-14 ετών από την Κόστα Ρίκα. Από αυτά το 28% είχαν ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D (< 30 ng/ml). Η αύξηση στα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα νοσηλείας στο νοσοκομείο κατά το προηγούμενο έτος, καλύτερη πνευμονική λειτουργία (με σπιρομέτρηση) και μειωμένη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή σε πληθυσμό παιδιών με άσθμα σε μια χώρα κοντά στον Ισημερινό. Ενώ έχουν γίνει πολλές μελέτες σε παιδιά σχετικά με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, δεν έχει μελετηθεί ο επιπολασμός της ανεπάρκειάς της σε ενήλικες σε μια τροπική χώρα, όπως η Κόστα Ρίκα, με μεγάλη ηλιοφάνεια καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (Monro-Agias F et al, 2013).

Οι Esfundiar et al (2016) σε μελέτη που περιελάμβανε 106 παιδιά με βρογχικό άσθμα και υγιή στο Νοσοκομείο Mofid της Τεχεράνης το 2013, ταξινόμησαν την κατάσταση ελέγχου του άσθματος των ασθενών (ως ελεγχόμενη, μετρίως ελεγχόμενη και ανεξέλεγκτη) και μέτρησαν τα επίπεδα της 25(OH)D : επαρκή > 30 ng/ml , ανεπαρκή 20 -29,9 ng/ml και σε έλλειψη < 20 ng/ml. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στην ομάδα του άσθματος ήταν 73% και στην ομάδα χωρίς άσθμα 49%. Ο κίνδυνος άσθματος σε παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν 6,3 φορές μεγαλύτερος από εκείνα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα. Παρόλο που το άσθμα συσχετίζεται έντονα με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, ούτε η βαρύτητα του άσθματος ούτε η κατάσταση ελέγχου του άσθματος συσχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D σ' αυτήν τη μελέτη. Σε μελέτη των Tamasauskienė et al (2015) με πληθυσμό μελέτης 85 ασθενείς με άσθμα και 73 υγιείς αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν χαμηλότερα στους ασθματικούς ασθενείς απ' ό,τι στους υγιείς. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε τουρκική μελέτη διατομής αποτελούμενη από 85 ασθματικά και 85 υγιή παιδιά ηλικίας 2-14 χρόνων. Διερευνήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D, οι διατροφικές τους συνήθειες, η πρόσληψη βιταμίνης D, η έκθεση στο ηλιακό φως και η χρήση υπηρεσιών υγείας κατά το

προηγούμενο έτος. Στατιστικά σημαντική βρέθηκε η διαφορά στα επίπεδα βιταμίνης D μεταξύ των ομάδων των παιδιών με άσθμα και των υγιών. Τα παιδιά με άσθμα είχαν μικρότερη έκθεση στο ηλιακό φως, η δίαιτά τους ήταν λιγότερο πλούσια σε βιταμίνη D και εμφάνιζαν συχνότερα λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες οδηγούσαν σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και νοσηλείες στο νοσοκομείο. Η μείωση των επιπέδων βιταμίνης D αύξησε τη βαρύτητα και τη συχνότητα των ασθματικών κρίσεων. Προφανώς αυτή η σχέση επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, εκτός από τη βιταμίνη D, και θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ όλων αυτών των παραγόντων (Uysalol M et al, 2013).

Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, βασισμένη σε επτά προοπτικές μελέτες στην Κοπεγχάγη για το άσθμα στην παιδική ηλικία, εξέτασε τους βιοδείκτες 411 ασυμπτωματικών νεογνών στο αίμα του ομφάλιου λώρου, στα ούρα και στη λειτουργία των πνευμόνων των βρεφών σε σχέση με την ανάπτυξη άσθματος και αλλεργιών κατά τα πρώτα 7 έτη ζωής των παιδιών. Τα ανεπαρκή επίπεδα της 25(OH)D στο αίμα του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού κατά 2,7 φορές στην ηλικία 0-7 χρόνων. Επομένως, οι προληπτικές πρωτοβουλίες για την αποκατάσταση της ανοσολογικής υγείας, όπως η συμπλήρωση με βιταμίνη D, πρέπει να αρχίζουν από την πρώτη μεταγεννητική ζωή. Η μειωμένη πνευμονική λειτουργία των νεογνών σχετίζεται με συριγμό και προδιάθεση άσθματος, αλλά είναι άγνωστο αν δημιουργεί επίσης κίνδυνο οξείας βρογχιολίτιδας, η οποία θεωρείται δείκτης συμβάντος άσθματος που παραμένει στην σχολική ηλικία. Η λήψη επιτυχών προληπτικών μέτρων είναι μεγάλης σημασίας για την ανακούφιση του μεγάλου βάρους του άσθματος και της αλλεργίας στη σύγχρονη εποχή (Krogsgaard B et al, 2016).

Μελέτη αξιολόγησης των επιδράσεων της συνδυαστικής θεραπείας συμπληρωμάτων βιταμίνης D και τυπικής θεραπείας για το άσθμα, σε παιδιά με άσθμα αλλά και σε υγιή παιδιά, αναφέρει ότι, αφού μετρήθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης D και στις δύο ομάδες, δόθηκε στην ομάδα ελέγχου των ασθενών παιδιών τυπική θεραπεία για το άσθμα μόνο, ενώ στην ομάδα παρατήρησης προστέθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D, συνδυαστικά με την τυπική θεραπεία. Τα επίπεδα βιταμίνης D στα παιδιά με άσθμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα, συγκριτικά με εκείνα των υγιών παιδιών. Μετά τη θεραπεία η πνευμονική λειτουργία της ομάδας παρατήρησης είναι σημαντικά καλύτερη από αυτή της ομάδας ελέγχου και όσο μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης D τόσο αυξάνεται η πιθανότητα ασθματικών προσβολών. Η συμπληρωματική θεραπεία βιταμίνης D στην τυπική θεραπεία άσθματος (εισπνεόμενα) μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη φλεγμονώδη απόκριση των παιδιών με άσθμα και να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο του άσθματος (Kang Q et al, 2018). Αποτελεσματική είναι η δράση της βιταμίνης D σε εφήβους και ενήλικες με βρογχικό άσθμα ως προς τον αριθμό των παροξύνσεων, αλλά και την ανάγκη για στεροειδή, όταν αυτή προστέθηκε στην τυπική θεραπεία άσθματος. Αυτό ανέδειξε τυχαίοποιημένη μελέτη με δύο ομάδες ασθενών με βρογχικό άσθμα διαγνωσμένο τουλάχιστον 1 χρόνο πριν και με επίπεδα βιταμίνης D < 30 ng/ ml (Musharraf M et al, 2017).

Η συμπληρωματική θεραπεία βιταμίνης D μπορεί επίσης να αποτρέψει τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, γεγονός που θα επιφέρει καλύτερο έλεγχο του άσθματος. Υπάρχει έντονη ανάγκη ελέγχου και λήψης μέτρων για ανεπάρκεια βιταμίνης D σε παιδιά με άσθμα υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα Αφροαμερικανούς, Ισπανόφωνους Αμερικανούς και σε παιδιά με παχυσαρκία, ώστε να διασφαλιστεί επαρκής πρόσληψη ή συμπλήρωση με τις ελάχιστες συνιστώμενες δόσεις βιταμίνης D (Bantz S et al, 2015).

Στόχος άλλης μελέτης (Havan M et al, 2017) ήταν ο προσδιορισμός των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα ηλικίας 6-18 ετών και η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων βιταμίνης D με τη βαρύτητα και τον έλεγχο του άσθματος. Το δείγμα αποτελούσαν ασθενείς με άσθμα και υγιείς εθελοντές (ομάδα ασθενών και ομάδα ελέγχου). Ανιχνεύθηκαν μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στην ομάδα ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το 50% της ομάδας των ασθενών είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D, ο έλεγχος του άσθματος χαρακτηριζόταν κακός και η βαρύτητα των επεισοδίων μεγαλύτερη.

Μελέτη σύγκρισης των μέσων επιπέδων βιταμίνης D ασθενών και εφήβων χωρίς άσθμα ηλικίας 16-17 ετών διερεύνησε τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με τη βαρύτητα του άσθματος και κατέδειξε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D τείνουν να είναι χαμηλότερα μεταξύ παιδιών με και χωρίς άσθμα, αλλά και σε εκείνα με σοβαρό άσθμα (Kolokotroni O et al, 2015).

Σε μελέτη παρατήρησης σε παιδιά ηλικίας 6-18 χρόνων με μέτρια επίμονο άσθμα, ο έλεγχος του άσθματος κατηγοριοποιήθηκε ως καλός, μέτριος και κακός, μετρήθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης D και μελετήθηκε η σχέση τους με το επίπεδο ελέγχου του άσθματος. Από τα 50 παιδιά, τα 22 είχαν καλά ελεγχόμενο άσθμα και τα 21 είχαν μέτριο έλεγχο του άσθματος. Η βιταμίνη D ήταν ανεπαρκής σε 18 και σε έλλειψη σε 30 παιδιά. Τα παιδιά με έλλειψη βιταμίνης D είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερο καλά ελεγχόμενο άσθμα, σε σύγκριση με αυτά που είχαν ανεπαρκή επίπεδα. Επομένως, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με τον μη βέλτιστο έλεγχο του βρογχικού άσθματος (Kaavinaa A et al, 2018).

Άλλη μελέτη ελέγχου περίπτωσης παιδιών ηλικίας 6-18 χρόνων στην επαρχία Κουρδιστάν του Ιράκ περιλάμβανε δύο ομάδες παιδιών, αυτών με άσθμα και ομάδας ελέγχου. Μετρήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D, η πνευμονική τους λειτουργία και τα επίπεδα της IgE και στις δύο ομάδες. Το μέσο επίπεδο βιταμίνης D στην ομάδα περίπτωσης ήταν μικρότερο από το αντίστοιχο στην ομάδα ελέγχου. Διαπιστώθηκε επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και πνευμονικής λειτουργίας (Kalmarsi R et al, 2016). Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D αντανakλούν, εκτός από την καλή πνευμονική λειτουργία, και καλή ποιότητα ζωής (Quality Of Life) στα παιδιά με σταθερό βρογχικό άσθμα (Bai Va et al, 2015).

Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεριέλαβε 23 μελέτες (2 μελέτες περίπτωσης, 12 κοόρτης και 9 μελέτες διατομής). Τα στοιχεία συνολικά κατέδειξαν ότι τα υψηλά

επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο παροξύνσεων του άσθματος, αλλά υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποδηλώνουν συσχέτιση με την επίπτωση, τον επιπολασμό και τη βαρύτητα του άσθματος. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη των παροξύνσεων του άσθματος, αλλά τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν με κλινικές δοκιμές (Cassin R et al, 2015).

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιπτώσεις της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στην έναρξη και τη βαρύτητα του βρογχικού άσθματος και των αλλεργιών. Οι περισσότερες, όχι όμως όλες, έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αυξάνουν τον κίνδυνο άσθματος και αλλεργίας, αλλά ορισμένες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο με υψηλά επίπεδα βιταμίνης D. Αποτελέσματα επίσης από μικρές δοκιμές με μικρή διάρκεια έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μειώνει τη βαρύτητα του εκζέματος και τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος (Litonjua A, 2012). Η υπόθεση σε πάρα πολλές έρευνες είναι ότι η βιταμίνη D θα μπορούσε να έχει κεντρικό ρόλο για να αποτελέσει μια νέα προληπτική και θεραπευτική στρατηγική (Bozzetto S et al, 2012 & Douros K et al, 2017).

5. 1. 2. Αρνητική συσχέτιση

Η αυξημένη νοσηρότητα και η τεράστια κοινωνικο-οικονομική επιβάρυνση του άσθματος οδήγησαν σε προσπάθειες για την αναζήτηση τροποποιήσιμων διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων της αντιμετώπισης της επιδημίας του άσθματος. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και άσθματος έχει υποστηριχθεί από πολλούς ερευνητές. Πραγματοποιήθηκαν όμως και πολλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τη συσχέτιση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D με τον έλεγχο του άσθματος και τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Ενώ πολλές υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο της βιταμίνης D στη μείωση της βαρύτητας του άσθματος στα παιδιά, άλλες δεν βρήκαν κανέναν ευεργετικό ρόλο σε ενήλικες. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε παιδιά και ενήλικες παγκοσμίως, πρόσφατες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατέδειξαν ότι η βιταμίνη D δεν μπορεί να συνιστάται ως συμπληρωματική θεραπεία για το άσθμα (Jiao J & Castro M, 2015). Τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών δεν παρέχουν υποστηρικτικές πληροφορίες σχετικά με το θετικό ρόλο της βιταμίνης D στο άσθμα. Λίγη ή και καθόλου επίδραση αποδείχθηκε να έχει σε ολοκληρωμένες μελέτες σε ενήλικες, παιδιά και εγκυμονούσες γυναίκες (Szymczak I et al, 2018).

Σε μια προσπάθεια προσδιορισμού της σχέσης των επιπέδων βιταμίνης D και βαρύτητας των συμπτωμάτων του άσθματος σε παιδιά και εφήβους, μια αναδρομική μελέτη περίπτωσης αποτελούμενη από δύο ομάδες (263 παιδιών με άσθμα ηλικίας 2-19 ετών και 284 μαρτύρων χωρίς άσθμα παρόμοιας ηλικίας), κατέδειξε ότι δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα της βιταμίνης D των παιδιών με άσθμα και των μαρτύρων και τα επίπεδα της βιταμίνης D δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 5 σταδίων βαρύτητας των συμπτωμάτων του άσθματος, με βάση τον αριθμό και τη δόση των

φαρμάκων ελέγχου που χρησιμοποίησαν, όπως περιγράφεται από τις οδηγίες του National Heart , Lung and Blood Institute (Menon J et al, 2012).

Στη Δ. Νιγηρία πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη 103 παιδιών με άσθμα και 103 υγιών παιδιών με μέση ηλικία τα 6,6 έτη. Η πλειονότητα (82%) των παιδιών με άσθμα είχε ήπια διαλείπουσα μορφή άσθματος, το 63% είχε καλά ελεγχόμενη συμπτωματολογία, το 33% μερικώς ελεγχόμενη και μόλις το 4% ήταν ανεξέλεγκτο. Κανένα από τα παιδιά δεν είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D. Βέβαια τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό των παιδιών με άσθμα (49 ng/ml) ήταν οριακά, αλλά στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα των υγιών παιδιών (51 ng/ml). Ωστόσο, τα επίπεδα βιταμίνης D δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα και τον έλεγχο του άσθματος στην παιδική ηλικία, σε αυτά τα παιδιά με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D (Omole K et al, 2018).

Σε άλλη μελέτη παιδιά με άσθμα που παρακολουθούνταν για τουλάχιστον 6 μήνες, κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες ελέγχου του άσθματος και συγκρίθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης D. Από αυτά το 48% είχε ελεγχόμενο άσθμα, το 30% μερικώς ελεγχόμενο και μόλις το 22% ανεξέλεγκτο. Τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό τους ήταν 9 ng/ml, 10 ng/ml και 8 ng/ml αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με το επίπεδο ελέγχου του παιδικού άσθματος (Kavitha T et al, 2017).

5. 2. Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με τις αλλεργίες στην παιδική ηλικία

Η αύξηση του επιπολασμού της αλλεργίας που έχει καταγραφεί στις δυτικοποιημένες κοινωνίες τις τελευταίες δεκαετίες και η επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε πολλούς πληθυσμούς παγκοσμίως καθιστά εύλογη την υποκείμενη συσχέτιση μεταξύ των δύο καταστάσεων και δικαιολογεί την ερευνητική προσπάθεια που καταβάλλεται από τους επιστήμονες στο χώρο της υγείας. Υπάρχει πλήθος επιδημιολογικών, εργαστηριακών και κλινικών μελετών που υποδηλώνουν ότι υπάρχει αυτός ο συσχετισμός (Douros K et al, 2017).

5. 2. 1. Θετική συσχέτιση

Οι Brehm et al (2009) διερεύνησαν τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό αίματος παιδιών στην Κόστα Ρίκα και των δεικτών αλλεργίας τους και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης σχετίζονται σημαντικά με αυξημένους δείκτες αλλεργίας, όπως συνολικό αριθμό IgE και ηωσινοφιλία. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, οξεία κνίδωση και τροφική αλλεργία (Ehlabel M et al, 2011).

5. 2. 2. Αρνητική συσχέτιση

Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να αποτελέσουν δείκτη πολλών και διαφόρων προβληματικών παραγόντων. Οι Dabbah et al (2015), στην προσπάθειά τους να εκτιμήσουν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και των δεικτών αλλεργίας, συμπεριέλαβαν στην μελέτη τους παιδιά με άσθμα, ηλικίας 6-18 χρόνων, που δεν λάμβαναν αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση, μέτρηση επιπέδων βιταμίνης D, επιπέδων ολικής ανοσοσφαιρίνης E, (IgE), ηωσινόφιλων και CRP (C – αντιδρώσας πρωτεΐνη). Αρχικά μελέτησαν τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και της υπεραπόκρισης των αεραγωγών, όπως εκτιμήθηκε από ένα τεστ πρόκλησης μεταχολίνης και δευτερευόντως με δείκτες συστηματικής φλεγμονής και αλλεργίας. Τα παιδιά είχαν μέσο επίπεδο βιταμίνης D 23 ng/ml και μέσο επίπεδο IgE 305 IU mL. Δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του βαθμού αντιδραστικότητας και φλεγμονής των αεραγωγών, καθώς και αλλεργίας (αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα). Η σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ βιταμίνης D και αλλεργίας πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω (Dabbah et al, 2015).

Άλλη έρευνα με ασθενείς με αλλεργικό και μη αλλεργικό άσθμα διερεύνησε την αλλεργία με μέτρηση του αριθμού των ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα και τη συνολική IgE στον ορό. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα βιταμίνης D μεταξύ των δύο ομάδων άσθματος και δεν συσχετίστηκαν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με τους δείκτες αλλεργίας στους ασθενείς με άσθμα (Tamusauskiene et al, 2015). Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε άλλη μελέτη, που δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και δεικτών αλλεργίας (ηωσινόφιλα και IgE) σε ομάδα παιδιών με άσθμα ηλικίας 6-18 χρόνων (Havan M et al, 2017).

5. 3. Συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και απόκρισης στα κορτικοστεροειδή

Για να εκτιμηθεί η επίδραση των επιπέδων βιταμίνης D στην απόκριση των βρογχοδιασταλτικών σε ασθενείς σε θεραπεία για το άσθμα με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, πραγματοποιήθηκε μεγάλη μελέτη σε 1024 παιδιά με επίμονο άσθμα. Το 65% είχε επαρκή επίπεδα βιταμίνης D, το 25% ανεπαρκή και το 10% παρουσίαζε έλλειψη. Η μελέτη διήρκεσε 8-12 μήνες και κατέδειξε ότι σε παιδιά με άσθμα που υποβάλλονται σε θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με χαμηλότερη πνευμονική λειτουργία από ότι σε παιδιά με επαρκή ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D (Wu A et al, 2012). Η χρήση κορτικοστεροειδών και η επιδείνωση της περιορισμένης ροής αέρα στους πνεύμονες σχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα βιταμίνης D στους ασθματικούς ασθενείς (Searing DA et al, 2010). Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της απαίτησης στεροειδών, καθώς και απόκρισης στα κορτικοστεροειδή σε παιδιά με άσθμα, αλλά όχι σε ομάδα ενήλικων ασθματικών ανέδειξε μελέτη από τους Goleva E et al (2012).

5. 4. Συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D και παχυσαρκίας

Αν και οι μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με το βρογχικό άσθμα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, στοιχεία δείχνουν ότι η αυξημένη συχνότητα προσβολής οξειών αναπνευστικών λοιμώξεων και η μειωμένη απόκριση στα κορτικοστεροειδή αποτελούν παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν πώς η παχυσαρκία επιδεινώνει την έκφραση του άσθματος. Σ' αυτήν την ανασκόπηση συνοψίστηκε η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και βαρύτητας – ελέγχου του άσθματος στα παιδιά και διερευνήθηκε εάν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού με την απόκριση στα κορτικοστεροειδή αποτελούν πιθανούς μεσολαβητές στον άξονα παχυσαρκίας - άσθματος (Vo P et al, 2015).

Η παιδική παχυσαρκία και το άσθμα αποτελούν σημαντικά προβλήματα υγείας. Η παχυσαρκία δεν σχετίζεται μόνο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, αλλά μπορεί να επιδεινώσει τη βαρύτητα και τον έλεγχο του άσθματος (Vo P et al, 2015). Παιδιά με έλλειψη βιταμίνης D αναφέρεται ότι έχουν υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος, σχετιζόμενα με άτομα με επαρκή ή και ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D (Wu A et al, 2012). Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες έρευνες και επιβεβαίωσαν ότι τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένο ΔΜΣ (Tamasauskiene et al, 2015 & Merrit M et al, 2015). Στατιστικά σημαντική διαφορά ανέδειξε αναδρομική μελέτη με ομάδα ελέγχου και μαρτύρων που διερεύνησε τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών με άσθμα, αλλά και παχύσαρκων και μη παχύσαρκων μαρτύρων (Menon J et al, 2012).

Η περίσσεια λιπώδους ιστού προδιαθέτει σε αυξημένη φλεγμονώδη κατάσταση και μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση και τη βαρύτητα του άσθματος. Η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και τα χαμηλά επίπεδά της παρατηρούνται σε παιδιά με άσθμα αλλά και παχύσαρκα παιδιά. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D έχουν προταθεί ως απλή, ασφαλής και φθηνή θεραπεία, αλλά περαιτέρω έρευνα της φαρμακοκινητικής της βιταμίνης D και του θεραπευτικού της δυναμικού θα βοηθούσε στα παιδιά που πάσχουν από άσθμα και ταυτόχρονα είναι παχύσαρκα (Sullivan B et al, 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

Η αυξημένη νοσηρότητα και η μεγάλη επιβάρυνση του άσθματος στα συστήματα υγείας, στην κοινωνία και στην οικονομία οδήγησαν πολλούς επιστήμονες σε προσπάθειες αναζήτησης παραγόντων που θα συνέβαλλαν στην αντιμετώπισή του (Jiao J & Castro M, 2015). Η συνύπαρξη του αυξημένου επιπολασμού του άσθματος, αλλά και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D που παρατηρείται παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε σε πάρα πολλές έρευνες συσχέτισης αυτών των δύο καταστάσεων.

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ανά τον κόσμο που διερευνούν την συσχέτιση της βιταμίνης D με διάφορες παραμέτρους, σχετιζόμενες με το βρογχικό άσθμα, όπως οι οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι συχνές παροξύνσεις, ο κακός έλεγχος του άσθματος, η πνευμονική λειτουργία, οι επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και οι νοσηλείες στο νοσοκομείο, έχουν αποδώσει μεικτά αποτελέσματα (θετικά ή ουδέτερα). Οι μετα-αναλύσεις των μελετών αυτών, με την ανάλυση των μεμονωμένων δεδομένων των συμμετεχόντων, δίνει τη δυνατότητα να εντοπιστούν παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν την ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Η ποιότητα των μετα-αναλύσεων αυτών αξιολογείται με εργαλεία, όπως το Cochrane Collaboration of Bias, ως προς την πληρότητα και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, την αποφυγή πιθανής μεροληψίας, απόκρυψης ή συγκάλυψης στοιχείων.

Θα αναφερθεί ενδεικτικά παρακάτω η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από οκτώ συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της τελευταίας πενταετίας (από το 2015 και μετά), οι οποίες διερεύνησαν τη συσχέτιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D με παραμέτρους σχετιζόμενες με το βρογχικό άσθμα.

6. 1. Xiao L, Xing C, Yang Z et al (2015).

“Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials”.

Τα αποτελέσματα από πρόσφατες δοκιμές που αξιολόγησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην πρόληψη των οξείων αναπνευστικών λοιμώξεων στην παιδική ηλικία δεν ήταν ξεκάθαρα. Αυτή η μελέτη επικεντρώθηκε κυρίως στο να προσδιορίσει τις επιδράσεις της βιταμίνης D στον κίνδυνο οξείας αναπνευστικής λοίμωξης, αλλά διερεύνησε επίσης τον κίνδυνο επιδείνωσης του άσθματος ως δευτερεύοντος αποτελέσματος.

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με μηχανή αναζήτησης MEDLINE, EMBASE και στην Cochrane Central Register of Controlled Trials. Η αναζήτηση περιελάμβανε μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν την παρέμβαση είτε με εικονικό

φάρμακο είτε με το φάρμακο εκλογής, σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών. Αρχικά επιλέχθηκαν επτά μελέτες, αλλά μόνο δύο (Majak, 2011 και Urashima, 2010) πληρούσαν τους όρους της μετα-ανάλυσης. Το αποτέλεσμα τόνιζε την προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D στην επιδείνωση του άσθματος που προκλήθηκε από αναπνευστική λοίμωξη (μειώθηκε κατά 74% ο κίνδυνος επιδείνωσης του άσθματος). Τα ευρήματα, ωστόσο, δείχνουν την έλλειψη στοιχείων όσον αφορά στη συνήθη χρήση συμπληρώματος βιταμίνης D για την πρόληψη αναπνευστικών λοιμώξεων στα παιδιά. Η συμπλήρωση, ωστόσο, μπορεί να ωφελήσει παιδιά που είχαν προηγουμένως διαγνωσθεί με άσθμα. Λόγω της ετερογένειας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών και πιθανής μεροληψίας, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με μεγάλη προσοχή.

6. 2. Riverin B, Maguire J, Li R (2015)

“Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis”.

Υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην παθογένεση του άσθματος, αλλά δεν είναι σαφές εάν η συμπλήρωσή της κατά την παιδική ηλικία μπορεί να βελτιώσει την εικόνα του άσθματος.

Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως θεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία για το άσθμα. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE, CENTRAL & CINAHL ως τον Ιούλιο του 2014. Συμπεριελήφθησαν μελέτες που αξιολόγησαν τη βιταμίνη D σε παιδιά και όχι την τυπική ή εικονική θεραπεία για το άσθμα. Βασικοί παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν οι επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και οι νοσηλείες σε νοσοκομείο. Ως δευτερεύοντες παράγοντες ορίστηκαν τα μέτρα ελέγχου του άσθματος, η συχνότητα των παροξύνσεων, η μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας, η χρήση β-2 αγωνιστών, η καθημερινή χορήγηση στεροειδών, οι παρενέργειες από τη βιταμίνη D (αν υπήρχαν) και, τέλος, τα επίπεδα της 25(OH) D. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 8 μελέτες με 573 συμμετέχοντες ηλικίας 3-18 ετών.

Αποτελέσματα :

Μόνο μία μελέτη εξέτασε και ανέφερε σημαντικά λιγότερες επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών για παιδιά που έλαβαν βιταμίνη D.

Υπήρχε μειωμένος κίνδυνος παροξύνσεων σε παιδιά που έλαβαν βιταμίνη D (3 μελέτες με 378 συμμετέχοντες και χαμηλής ποιότητας στοιχεία).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη διαβάθμιση της συμπτωματολογίας του άσθματος και στην πνευμονική λειτουργία.

Τέλος, τα επίπεδα της 25(OH) D ήταν σαφώς υψηλότερα στο τέλος της παρέμβασης στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D (5 μελέτες με 167 συμμετέχοντες).

Ως περιορισμοί αυτής της μελέτης ήταν η κλινική ποικιλομορφία (παρεμβάσεις και αποτελέσματα) και η μεθοδολογική ετερογένεια (μέγεθος δείγματος και κίνδυνος προκατάληψης) στις μελέτες που περιλαμβάνονταν. Συνιστάται οι μελλοντικές δοκιμές να επικεντρωθούν σε αποτελέσματα που σχετίζονται με τον ασθενή και είναι συγκρίσιμα μεταξύ των μελετών.

6. 3. Luo J, Liu D, Liu CT (2015)

“Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma? A Meta-Analysis Medicine”

Στόχος της μετα-ανάλυσης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της συμπληρωματικής θεραπείας βιταμίνης D, όταν αυτή προστίθεται στην τυπική θεραπεία για το άσθμα σε ασθενείς με άσθμα. Έγινε αναζήτηση σε PUBMED, MEDLINE, EMBASE και στην Cochrane Central Register of Controlled Trials. Συμπεριελήφθησαν 7 μελέτες με 903 συμμετέχοντες, παιδιά και ενήλικες, με άσθμα και τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν καμία επίδραση στον κίνδυνο επιδείνωσης του άσθματος ούτε και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D δεν μπορεί να βελτιώσει την πνευμονική λειτουργία ούτε να μειώσει στατιστικά σημαντικά την επιδείνωση της συμπτωματολογίας του άσθματος. Μπορεί όμως να εφαρμοστεί με ασφάλεια για τη βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό.

6. 4. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T et al (2016)

“Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”.

Στόχος της μελέτης είναι να αποσαφηνισθεί εάν η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D, παράλληλα με την τυπική θεραπεία για το άσθμα, βελτιώνει βραχυπρόθεσμα τον έλεγχο του παιδικού άσθματος. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή. Χορηγήθηκε βιταμίνη D3 (800IU / ημέρα) και εικονικό φάρμακο για 2 μήνες σε παιδιά. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 89 μαθητές από την Ιαπωνία, στους 54 δόθηκε βιταμίνη D3 και στους 35 εικονικό φάρμακο. Σε 2 μήνες ο έλεγχος του άσθματος βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της βιταμίνης D, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και παρέμεινε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένος και στους 6 μήνες. Συμπερασματικά, η χαμηλή δόση βιταμίνης D συμπληρωματικά με την τυπική θεραπεία άσθματος μπορεί βραχυπρόθεσμα να βελτιώσει τα επίπεδα ελέγχου του άσθματος στα παιδιά.

6. 5. Martineau A, Cates C , Urashima M et al (2016)

“Vitamine D for the management of asthma”.

Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος σε παιδιά και ενήλικες. Έχουν διεξαχθεί και δημοσιευθεί πολλές κλινικές δοκιμές ανά τον κόσμο που αφορούν στο ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη της επιδείνωσης του άσθματος και στη βελτίωση του ελέγχου του σε παιδιά, σε ενήλικες ή και στα δύο. Αλλά τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών δεν έχουν αξιολογηθεί συνολικά. Στόχος της συγκεκριμένης έρευνας είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης βιταμίνης D για τη μείωση του κινδύνου σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος. Σοβαρές παροξύνσεις ορίζονται εκείνες που απαιτούν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεοειδή, ώστε να επιτευχθεί βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθματικών κρίσεων. Έγινε αναζήτηση όλων των μελετών στο Cochrane Airways Group έως τον Ιανουάριο του 2016. Τα κριτήρια επιλογής μελετών και εισαγωγής στη μετα-ανάλυση ήταν οι διπλές, τυφλές, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές βιταμίνης D σε παιδιά και ενήλικες με κλινική διάγνωση άσθματος (συριγμός, δύσπνοια, βήχας, σφίξιμο στο στήθος), διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Δεν εισήχθησαν περιορισμοί σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου, την αρχική κατάσταση της βιταμίνης D ή τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής για το άσθμα. Η κριτική ήταν ανοικτή για όλες τις μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε βιταμίνη D3, D2 σε οποιαδήποτε δόση. Εφαρμόστηκαν κριτικές συμπερίληψης στη μελέτη και αξιολογήθηκε ο κίνδυνος προκατάληψης. Χαρακτηρίστηκαν δύο δοκιμές ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας σε τουλάχιστον ένα σκέλος και αφαιρέθηκαν από την έρευνα.

Εννέα ολοκληρωμένες μελέτες, με 1093 συμμετέχοντες με άσθμα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην εν λόγω έρευνα:

Majak (2009), Urashima (2010), Majak (2011), Lewis (2012), Castro (2014), Vadav (2014), Martineau (2015), Tachimoto (2016), Jensen (2016).

Από αυτές, πέντε διεξήχθησαν σε ενιαίο κέντρο (Majak 2009, Majak 2011, Lewis 2012, Vadav 2014, Jensen 2016) και τέσσερις ήταν πολυκεντρικές (Castro 2014, Martineau 2015, Urashima 2010, Tachimoto 2016). Όλες αφορούσαν στη δευτεροβάθμια περίθαλψη, ενώ μόνο μία στην πρωτοβάθμια (Martineau 2015). Η διάρκεια της μελέτης κυμαινόταν από 4 μήνες (Urashima, 2010) έως 12 μήνες (Majak 2009, Lewis 2012, Martineau 2015). Η θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ήταν απαραίτητη για τρεις δοκιμές (Castro 2014, Martineau 2015, Majak 2009) και κριτήριο αποκλεισμού για μία μελέτη (Majak, 2011). Μία μελέτη (Urashima, 2010) αποκλείστηκε γιατί οι συμμετέχοντες είχαν λάβει από το στόμα κορτικοστεροειδή ένα χρόνο πριν. Μόνο μία μελέτη περιελάμβανε την κατάσταση της βιταμίνης D ως κριτήριο επιλογής (Castro, 2014), η οποία απέκλειε άτομα με συγκέντρωση 25(OH) D μεγαλύτερη ή ίση με 75 ng/ml. Επτά μελέτες αφορούσαν παιδιά (435) και ήταν οι εξής : Jensen 2016 (Καναδάς), Lewis 2012 (ΗΠΑ), Majak 2009 και Majak 2011 (Πολωνία),

Urashima 2010 και Tachimoto 2016 (Ιαπωνία), Vadav 2014 (Ινδία). Δύο μελέτες αφορούσαν ενήλικες (658) και ήταν οι Castro 2014 (ΗΠΑ) και Martineau 2015 (Ηνωμένο Βασίλειο). Η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε, όπως αναφέρθηκε, ήπιο ή μέτριο άσθμα και μία μόνο βαρύ. Η μέση μέτρηση της 25(OH) D κυμαινόταν από 48 ng/ml (Castro, 2014) έως 89 ng/ml (Majak 2011).. Μια μικρή μειονότητα είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D (< 25 ng/ml).

Επτά δοκιμές με 435 παιδιά και δύο δοκιμές με 658 ενήλικες εισήχθησαν για πρωτογενή ανάλυση. Από αυτές, μία δοκιμή με 22 παιδιά και δύο δοκιμές με 658 ενήλικες αφορούσαν την ανάλυση του ποσοστού των παροξύνσεων που απαιτούσαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Μόνο 13 από τα 305 παιδιά που συμπεριέλαβαν στην ανάλυση των πρωτογενών αποτελεσμάτων εμφάνισαν επιδείνωση που αντιμετωπίστηκε με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, σε σύγκριση με 118 από τους 628 ενήλικες. Κατά συνέπεια το εύρημα ότι η βιταμίνη D προστατεύει από σοβαρή έξαρση του άσθματος βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα δοκιμών που έγιναν σε ενήλικες, και ως εκ τούτου, δεν πρέπει να γενικευθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Η διάρκεια δοκιμής ήταν 4-12 μήνες και η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε ήπιο ή μέτριο άσθμα.

Αποτελέσματα

Η χορήγηση βιταμίνης D μείωσε τον αριθμό των παροξύνσεων που απαιτούσαν συστηματικά κορτικοστεροειδή (3 μελέτες με 680 συμμετέχοντες και στοιχεία υψηλής ποιότητας). Η χορήγηση βιταμίνης D μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης τουλάχιστον μιας επιδείνωσης του άσθματος που απαιτούσε επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ή νοσηλεία σε νοσοκομείο ή και τα δύο (7 μελέτες με 963 συμμετέχοντες και στοιχεία υψηλής ποιότητας). Τα άτομα που έλαβαν βιταμίνη D παρουσίασαν λιγότερες ασθματικές κρίσεις που απαιτούσαν θεραπεία με στεροειδή από το στόμα. Ο μέσος αριθμός κρίσεων ανά άτομο μειώθηκε από 0,44 σε 0,28, δηλαδή η βιταμίνη D μείωσε τον κίνδυνο ασθματικής κρίσης και ανάγκης νοσοκομείου από 6/ 100 περιπτώσεις σε 3/100 περιπτώσεις (στοιχεία υψηλής ποιότητας). Βέβαια, στις δοκιμές συμπεριλαμβάνονται άτομα με ήπιο και μέτριο άσθμα, επομένως υποεκπροσωπούνται όσοι έχουν βαρύ άσθμα. Επιπλέον, τα ευρήματα της μελέτης σε ό,τι αφορά στα παιδιά ήταν φτωχά, συνέβαλαν ελάχιστα λόγω του μικρού αριθμού συμμετοχής παιδιών στην εν λόγω μελέτη. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη γενίκευση των ευρημάτων για τα άτομα που έχουν υποτροπιάζουσες σοβαρές παροξύνσεις άσθματος και τα άτομα ηλικίας < 16 χρόνων.

Αξίζει να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε μια τάση για αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης όταν χορηγείται συμπλήρωμα βιταμίνης D σε άτομα με υψηλότερα αρχικά επίπεδα βιταμίνης D (Martineau, 2015). Απαιτείται επομένως περαιτέρω έρευνα για τη διευκρίνιση αν τα επίπεδα της

βιταμίνης D τροποποιούν τις επιδράσεις της βιταμίνης D στον κίνδυνο επιδείνωσης του άσθματος, πριν δοθούν οριστικές κλινικές συστάσεις.

Η βιταμίνη D είχε μικρή ή καμία επίδραση στην πνευμονική λειτουργία ή στην καθημερινή συμπτωματολογία του άσθματος (4 μελέτες με 387 συμμετέχοντες και στοιχεία υψηλής ποιότητας).

Δεν υπήρχε συσχέτιση της βιταμίνης D με τον έλεγχο του άσθματος (3 μελέτες με 713 συμμετέχοντες και υψηλής ποιότητας στοιχεία).

Η χορήγηση βιταμίνης D δεν επηρέασε τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις ίδιες δόσεις που εξετάστηκαν (5 μελέτες με 879 συμμετέχοντες και μέτριας ποιότητας στοιχεία). Μια δοκιμή συνέκρινε τη χαμηλή δόση έναντι της υψηλής δόσης βιταμίνης D και ανέφερε δύο επεισόδια υπερασβεστιουρίας. Καμία άλλη μελέτη δεν ανέφερε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που θα μπορούσε να αποδοθεί στην εξωγενή χορήγηση βιταμίνης D.

6. 6. Jolliffe D, Greenberg L, Hooper R et al (2018)

“Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data”.

Έγινε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με μηχανές αναζήτησης PUBMED, MEDLINE, EMBASE και στην Cochrane Central Register of Controlled Trials. Η αναζήτηση περιελάμβανε τυχαιοποιημένες, διπλές, τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με χορήγηση βιταμίνης D3 και D2 σε άτομα με άσθμα που ανέφεραν επιδείνωση του άσθματος. Η αναζήτηση εντόπισε 483 μελέτες, εκ των οποίων οι 8 με 1078 συμμετέχοντες ήταν επιλέξιμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Αποκτήθηκαν τα μεμονωμένα δεδομένα από 7 μελέτες με 955 συμμετέχοντες. Ομαδοποιήθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, την εθνική ή φυλετική προέλευση, τον ΔΜΣ, το δοσολογικό σχήμα της βιταμίνης D, τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και τα επίπεδα της τελικής 25(OH) D.

Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μείωσε το ρυθμό επιδείνωσης του άσθματος που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μεταξύ όλων των συμμετεχόντων (7 μελέτες με 955 συμμετέχοντες και υψηλής ποιότητας στοιχεία). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας βιταμίνης D και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με τουλάχιστον μία έξαρση / χρόνο έως την πρώτη έξαρση. Παρατηρήθηκε προστατευτική δράση σε συμμετέχοντες που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και έχουν επίπεδα 25 (OH) D <25 ng/ml, αλλά όχι σε εκείνους με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D.

6. 7. Martineau A, Jolliffe D, Greenberg L et al (2019)

“Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis”.

Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης (μεμονωμένων δεδομένων των συμμετεχόντων) είναι η εκτίμηση της συνολικής επίδρασης της συμπληρωματικής βιταμίνης D στον κίνδυνο οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος και στον εντοπισμό των παραγόντων που τροποποιούν αυτό το αποτέλεσμα. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE, Cochrane, στην Web of Science και στο διεθνές μητρώο ελεγχόμενων δοκιμών έως το 2015. Επιλέχθηκαν αρχικά 25 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 11321 συμμετέχοντες ηλικίας 0-95 χρόνων αλλά τελικά συμμετείχαν 10933 άτομα (96,6%).

Η συμπλήρωση με βιταμίνη D ήταν ασφαλής και μείωσε τον κίνδυνο οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού σε όλους τους συμμετέχοντες. Τα προστατευτικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε εκείνους που έλαβαν ημερήσια ή εβδομαδιαία δόση βιταμίνης D και σε εκείνους που είχαν επίπεδα 25(OH) D <25 ng/ml. Η βιταμίνη D δεν επηρέασε εκείνους που αντιμετώπισαν ένα τουλάχιστον ανεπιθύμητο συμβάν.

6. 8. Wang M, Liu M, Wang G et al (2019)

“Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials”.

Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης ήταν να εκτιμηθούν οι συσχετίσεις της κατάστασης της βιταμίνης D με την αναπνευστική λειτουργία σε ασθενείς με άσθμα. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές συμπληρώματος βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 14 τυχαιοποιημένες δοκιμές με 1421 συμμετέχοντες. Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D συσχετίζεται με σημαντική μείωση του ρυθμού επιδείνωσης του άσθματος κατά 27%. Σε ανάλυση υπομονάδας το προστατευτικό αποτέλεσμα της επιδείνωσης περιορίζεται στους ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30 ng/ml).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

7. 1. Συμπεράσματα και συζήτηση

Έχει αποδειχθεί ότι η βιταμίνη D έχει ισχυρές ανοσορυθμιστικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενίσχυσης της έκφρασης του αντιμικροβιακού πεπτιδίου Cathelicidin και της επίδρασής της στα T και B λεμφοκύτταρα. Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε βελτιστοποίηση του ελέγχου του άσθματος, αναστέλλοντας την εισροή φλεγμονωδών κυτοκινών στον πνεύμονα και αυξάνοντας την έκκριση ιντερλευκίνης IL-10 από τα ρυθμιστικά T κύτταρα και τα δενδριτικά CD4 κύτταρα (Kerley et al, 2015).

Παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης D διατρέχουν εξαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, συγκρινόμενα με εκείνα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D (Esfundiar et al, 2016). Η ανεπάρκεια προβλέπει αποτελεσματικά τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στην παιδική ηλικία (Kolokotroni et al, 2015), αλλά και στην ενήλικη ζωή (Γαλαριώτης, 2017), και είναι σχετικά συχνή σε πληθυσμούς παιδιών με άσθμα (Brehm et al, 2009). Ακόμη και σε χώρες τροπικές, όπως η Νιγηρία, που θα περίμενε κανείς να μην υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω της αυξημένης ηλιοφάνειας, παρόλα αυτά, τα παιδιά με άσθμα είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συγκρινόμενα με εκείνα χωρίς άσθμα (Omole et al, 2018). Καθώς η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι διαδεδομένη σε περιοχές με αυξημένη ηλιοφάνεια, είναι πολύ σημαντικό να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος μέτρησης της βιταμίνης D μέσα στο έτος. Οι ερευνητές, επίσης, θα πρέπει να εστιάσουν περισσότερο στον μοριακό επιγενετικό μηχανισμό της βιταμίνης D (VDR) (Kerley et al, 2015).

Είναι προστατευτική η επίδραση της βιταμίνης D και η συμπληρωματική της χορήγηση στη φλεγμονή των αεραγωγών (Kang et al, 2018) και στην επιδείνωση του άσθματος, καθώς μειώνεται ο κίνδυνος οξειών αναπνευστικών λοιμώξεων (Xiao et al, 2015), που προκαλούν ή επιδεινώνουν τις ασθματικές κρίσεις (Bantz et al, 2015, Martineau et al, 2016 & 2019, Wang et al, 2019). Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (ανεπάρκεια ή έλλειψη) σχετίζονται με κακό έλεγχο του άσθματος (Kang et al, 2018). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D προβλέπει αποτελεσματικά τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη ελεγχόμενου (ή κακώς ελεγχόμενου) βρογχικού άσθματος στα παιδιά (Bugadge et al, 2018). Η ομαλοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη βελτίωση του ελέγχου και στη διαχείριση των ασθματικών κρίσεων (Kaaniyaa et al, 2018).

Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα μειώνει τις παροξύνσεις (Riverin et al, 2015, Kang et al, 2018, Cassim et al, 2015, Musharraf et al, 2017) που απαιτούν επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Martineau et al, 2016 & Jolliffe et al, 2017). Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D είναι προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για παροξύνσεις και νοσηλεία (Brehm et al, 2009, Γαλαριώτης, 2017) και οδηγεί σε κακή ποιότητα ζωής των ασθενών με άσθμα (Bai et al, 2018). Τα επίπεδα βιταμίνης D τείνουν να είναι χαμηλότερα σε παιδιά με αυξημένης βαρύτητας άσθμα (Brehm et al,

2009. Bozzetto et al, 2012. Uysalol et al, 2013. Kolokotroni et al, 2015. Havan et al, 2017) και με αυξημένους δείκτες αλλεργίας (Bozzetto et al, 2012. Kalmarsi et al, 2016. Douros et al, 2017).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίζεται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία (Kalmarsi et al, 2016. Kang et al, 2018. Wang et al, 2019), αλλά η συμπληρωματική χορήγησή της δεν βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία (Martineau et al, 2016). Σε παιδιά με άσθμα που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με χειρότερη πνευμονική λειτουργία, σε σχέση με παιδιά που έχουν ανεπάρκεια ή και επάρκεια βιταμίνης D (Wu et al, 2012). Μελέτες κατέδειξαν συσχέτιση κακής κλινικής απόκρισης στα κορτικοστεροειδή και κακής κατάστασης βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα. Η βιταμίνη D θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά (Jolliffe et al, 2017), να μειώσει την ανάγκη για συστηματική χορήγηση στεροειδών ή και να βελτιώσει τη δράση τους (Musharraf et al, 2017).

Αξίζει να γίνει μια αναφορά και στην παιδική παχυσαρκία, καθώς τόσο αυτή όσο και το άσθμα αποτελούν σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας. Η περίσσεια λιπώδους ιστού προδιαθέτει σε αύξηση των φλεγμονωδών καταστάσεων και μπορεί να συμβάλει στη παθογένεση και τη βαρύτητα του άσθματος. Η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και χαμηλά επίπεδα παρατηρούνται σε παιδιά με άσθμα και παχυσαρκία. Η παχυσαρκία δεν συσχετίζεται μόνο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, αλλά μπορεί να επιδεινώσει τον έλεγχο και τη βαρύτητα των κρίσεων (Vo et al, 2015). Παρότι η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D είναι μια απλή, φθηνή και ασφαλής θεραπευτική προσέγγιση, υπάρχουν, ωστόσο, ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές στην φαρμακοκινητική της βιταμίνης D και του θεραπευτικού δυναμικού της σε παιδιά με άσθμα που σχετίζεται με την παχυσαρκία (Sullivan et al, 2020).

7. 2. Περιορισμοί μελέτης και προτάσεις

Τόσο η μεθοδολογία των μελετών όσο και η εξαγωγή των αποτελεσμάτων τους χαρακτηρίζεται στο σύνολό της από μεγάλη ετερογένεια. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι πάντα υψηλής ποιότητας και δεν επιβεβαιώνουν ούτε και αποκλείουν με βεβαιότητα την ευεργετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στους ασθενείς με άσθμα. Απαιτούνται μεγάλης κλίμακας, καλά σχεδιασμένες και εκτελεσμένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την καλύτερη κατανόηση της αποτελεσματικότητας της βιταμίνης D σε ασθενείς με άσθμα και ειδικότερα σε παιδιά (Fares et al, 2015). Εάν αυτές οι κλινικές δοκιμές έχουν θετικά αποτελέσματα, θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της βέλτιστης δόσολογίας με ασφάλεια για τους ασθενείς (Grace et al, 2012).

Τα αντιφατικά αποτελέσματα δύνανται να εξηγηθούν από (Γαλαριώτης, 2017):

- Τους διαφορετικούς πληθυσμούς των μελετών
- Τη μεταβολή της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία
- Τα διαφορετικά επίπεδα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του έτους

- Τα διαφορετικά γεωγραφικά πλάτη
- Τη διαφορετική έκθεση σε αλλεργιογόνα σε διαφορετικές περιοχές

Δεν μπορούν να εξαχθούν επομένως ασφαλή συμπεράσματα και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποσαφηνιστεί πλήρως η εμπλοκή της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στην παθογένεση του άσθματος και των αλλεργιών και να αποφασιστεί εάν η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να έχει ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία αυτών των διαταραχών (Douros et al, 2017).

Τα ευρήματα που προέκυψαν από κλινικές δοκιμές είναι αμφιλεγόμενα και δεν υποστηρίζουν σαφώς τον ευεργετικό ρόλο της βιταμίνης D στο άσθμα. Δεν αποδείχθηκε σε όλες τις μελέτες συσχέτιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D με φλεγμονή των αεραγωγών, κακή πνευμονική λειτουργία, αλλεργίες, παροξύνσεις και κακό έλεγχο του άσθματος. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό των ακριβών μηχανισμών, με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη δράση (Hall et al, 2017), και για τη διερεύνηση σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ βιταμίνης D και άσθματος (Dabbah et al, 2015).

Η βιταμίνη D θα μπορούσε να κατέχει έναν κεντρικό ρόλο σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και να αντιπροσωπεύει μια νέα προληπτική και θεραπευτική στρατηγική (Bozzetto et al, 2012).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ)

Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008 ;87(6):1952-8.

Amir, E., Cecchini, R.S., Ganz, P.A., Costantino, J.P., Beddows, S., Hood, N., & Goodwin, P.J (2012). “25-Hydroxy vitamin-D, obesity, and associated variables as predictors of breast cancer risk and tamoxifen benefit in NSABP-P1”.*Breast Cancer Research and Treatment*, 133, 1077-1088.

Amirian Z, Behmanesh F, Heidari E. A Review on Serum Level of Vitamin D in Atopic March. *Rev Clin Med.* 2018; 5(3):111-4.

Arias- Montero F, Sedo-Mejia G, Ramos A. Vitamin D Insufficiency and Asthma Severity in Adults From Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):283-288.

Atiq, N., & Thio, B. (2010). “The association between vitamin D and cancer risk”. *Erasmus Journal of Medicine*, 1, 66-69.

Bai YJ, Dai RJ. Serum Levels of Vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as Reflectors of Pulmonary Function and Quality of Life (QOL) in Children With Stable Asthma: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(7): e9830.

Bantz S, Zhu Z, Zheng T. The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health.* 2015;3(1):1032.

Bender DA, (2003). *Nutritional biochemistry of the vitamins.* UK: Cambridge University Press.

Bozzetto S, Carraro S, Giordano G et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):10-7.

Brehm J, Celedon J, Soto-Quiros M et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(9):765-71.

Breyse PN, Diette GB, Matsui EC, Butz AM, Hansel NN, McCormack MC. Indoor air pollution and asthma in children. *Proc Am Thorac Soc* 2010, 7:102–106

Bugadge L, Manjavidze N, Jorjoliani L. Asthma control status and lung function in relation to Vitamin D level in children with bronchial asthma. *Clinical Trial Georgian Med News*. 2018 ;(283):115-118.

Cassim R, Russell M, Lodge C et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015 ;70(4):339-54.

Dabbah H, Yoseph R, Livnat G, Hakim F et al. Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters, and Vitamin D Levels in Children With Asthma. *Respir Care* 2015 ;60(8):1157-63.

Douros K, Boutopoulou B, Fouzas S et al. Asthma and Allergy "Epidemic" and the Role of Vitamin D Deficiency. *Adv Exp Med Biol* . 2017;996:169-183.

Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study . *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Iouy; 43 (3): 81-8.

Einisman H, Reyes ML, Angulo J, Cerda J. Lopez-Lastra M, Castro- Rodrigues J. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015: 26(6): 545-50.

Esfandiar N, Alaei F, Fallah S et al. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr* 2016. 42(1): 108.

Fares M, Alkhaled L, Mroueh S et al. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2015 Feb 3;8:23.

Fukuwatari T, Shibata K, (2008). Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 54 (3):223–9.

Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition*. 2013 ;29(1):37-41.

Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <http://www.ginasthma.org/>

Goleva E, Searing D, Jackson L et al. Steroid Requirements and Immune Associations With Vitamin D Are Stronger in Children Than Adults With Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012 May;129(5):1243-51.

Grace P, Brehm J, Alcorn J et al. Vitamin D and asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185 (2):124-32.

Groff, J.L., & Gropper, S.A.S. (2000). Advanced nutrition and human metabolism. 3rd

Hall S, Agrawal D. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. Clin Ther. 2017;39(5):917-929.

Havan M, Razi C, Bulus A et al. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(4):336-342.

Heaney, R.P., Dowell, M.S., Hale, C.A., & Bendich, A. (2003). "Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D".

J Am Coll Nutr, 22, 142–146.

Holick M, Chen T, (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.

The American Journal of Clinical Nutrition 87(4):1080S–1086S.

Holick, M.F., Chen, T.C., & Sauter, E.R. (2007). "Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story". J Bone Miner Res, 22, V28–V33.

Holick, M.F. (2004). "Vitamin D, importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis". Am J Clin Nutr, 79, 362 – 371.

Holick, M.F. (2014). "Chapter 1. Sunlight, Ultraviolet Radiation, Vitamin D and Skin Cancer How Much Sunlight Do We Need? In: Sunlight, Vitamin D and Skin.

Institute of Medicine (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.

Jackson DJ, Ganhnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.

Am J Respir Crit Care Med 2008, 178:667–672.

Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15(4):375-82.

Jolliffe D, Greenberg L, Hooper R et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2018; 5(11):881-890.

Kaaviyaa A, Krishna V, Arunprasath T et al. Vitamin D Deficiency as a Factor Influencing Asthma Control in Children. *Indian Pediatr* . 2018 Nov 15;55(11):969-971.

Kalmarzi R, Zamani A, Fathallahpour A et al. The relationship between serum levels of vitamin D with asthma and its symptom severity: A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):547-555.

Kang Q, Zhang X, Liu S et al. Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients. *Exp Ther Med* 2018; 15(1): 727-32.

Kavitha T, Gupta N, Kabra S et al. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatr*. 2017 Jan 15;54(1):29-32.

Kennel K, et al, (2010). Vitamin D Deficiency in Adults: *When to Test and How to Treat*. Mayo Clinic Proceedings.

Kerley C, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: A review of potential mechanisms. *Pharmacol Ther* 2015; 32: 60-74.

Kolokotroni O, Papadopoulou A, Middleton N et al. Vitamin D levels and status amongst asthmatic and non-asthmatic adolescents in Cyprus: a comparative cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015 Jan 31;15:48.

Krogsgaard Bo Lund Chawes. Low-grade disease activity in early life precedes childhood asthma and allergy. *Dan Med J* .2016: 63(8): 52-72.

Litonjua A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* . 2012;12(2):179-85.

Luo J, Liu D, Liu CT. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?:

A Meta-Analysis *Medicine (Baltimore)* 2015 Dec;94(50):e2185.

Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Mansoor S, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults.

Clin Biochem. 2010; 43(18):1431-5.

Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107:595–601.

Martineau A, Cates C, Urashima M, Jensen M, Griffiths A et al.

Vitamine D for the management of asthma. *Cochrane Library* (2016).

Martineau A, Jolliffe D, Greenberg L et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis.

Health Technol Assess. 2019 ;23(2):1-44.

Martineau A, Jolliffe D, Hooper R et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.

Maurya, V. K., & Aggarwal, M. (2017). Enhancing Bio-Availability of Vitamin D by Nano-Engineered Based Delivery Systems- An Overview, *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 6 (7), 340-353.

McDowell, L. R., (2000), *Vitamins in animal and human nutrition*, Iowa State University. Press, South State Avenue, Ames, Iowa.

Menon J, Maranda L, Nwosu B. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents.

J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(7-8):673-9.

Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Costa IMC, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Costa IMC.

Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol.* 2013 ;88(6):945-53.

Ministry of Health 2012. Vitamin D deficiency in New Zealand adults in 2008/09. Wellington: Ministry of Health.

Musharraf MU, Sandhu GA, Mumtaz MU et al. Role of vitamin D in prevention of acute exacerbation of bronchial asthma in adults. *J Postgrad Med Inst* 2017; 31(3): 310-3.

Omole K, Kuti B, Ovelami O et al. Serum vitamin D profile of Nigerian children with asthma: Association with asthma severity and control. *Pediatr Pulmonol*. 2018 May; 53(5):544-551.

Ottaway P. B (2008). Food fortification and supplementation: Technological, safety and regulatory aspects. Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, England.

Papadopoulos N, Arakwa H, Carlsen K et al. (2012). Children asthma. *Allergy*; 67 (8): 976-77.

Papadopoulou A, Bountouvi E, Papaevangelou V, Priftis K. Maternal Vitamin D Status and Development of Asthma and Allergy in Early Childhood. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(11):900-12.

Pike J.M (2011). Genome-wide Principles of Gene Regulation by the Vitamin D Receptor and Its Activating Ligand. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 347 (1-2), 3–10.

Riverin B, Maguire J, Li R. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Meta-Analysis* 2015. 10(8):e0136841.

Searing DA, Zhang Y, Murphy JR et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 125(5):995-1000.

Spiro, A. & Buttriss, J.L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 39 (4), 322–350.

Sullivan B, James L, Majure J et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D . *Pediatr Pulmonol* 2020; doi: 10.1002/ppul.25053. Online ahead of print.

Szymczak I, Pawliczak R. Can vitamin D help in achieving asthma control? Vitamin D "revisited": an updated insight. *Adv Respir Med*. 2018;86(2):103-109.

Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Trial. Allergy*. 2016;71(7):1001-9.

Tamasauskiene L, Gasiuniene E, Lavinskiene S et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)* 2015. 51(6):321-27.

Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1478-83.

Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, Roizen J, Levine MA. CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 ;100(7):E1005-13.

Uysalol M, Multu L, Saracoglu G et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr* . 2013; 39:78.

Vo P, Merritt M, Camargo C. The potential role of vitamin D in the link between obesity and asthma severity/control in children. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9(3):309-325.

Wang, T., Zhang, F., Richards, J., et al. (2010). "Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study". *Lancet*, 376, 180-188.

Wang M, Liu M, Wang G et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*. 2019;150:85-94.

WHO, (2013). Infertility.

<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Ανάκτηση: Οκτώβριος 2020

Wu A, Tantisira K, Li L et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (6): 508-13.

Xiao L, Xing C, Yang Z et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials.

Br J Nutr 2015;114(7):1026-34.

Yang B, Sun H, Wan Y, Wang H, Qin W, Yang L, et al, (2012). Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. International Journal of Andrology 35(6):783–92.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ)

Αρχοντή, Ε. (2020). «Επίπεδα βιταμίνης D3 στις δερματικές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ξηροδερμία. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας». Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. Η Διατροφή στην Υγεία και τη Νόσο. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2009. 26(6): 826-41.

Γαλαριώτης Ι.(2017). «Η συμβολή της Βιταμίνης D στην επίπτωση του βρογχικού άσθματος και στη διαχείρισή του». Αχαϊκή Ιατρική 36(2):94-7.

Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία <<<http://www.myasthma.gr/>,>>2012.

Ενιαίος Φορέας Ελέγχου Τροφίμων: «Κατευθυντήριες οδηγίες για τον επίσημο έλεγχο προσθέτων τροφίμων. Ανακτήθηκε από

www.efet.gr/.../efet_schema.pck_control_instructions.getFile?...F2381/odigos

Καραγιάννη, ΑΔ. (2019). «Παιδιά και Έφηβοι με εγκεφαλική παράλυση στην Ελλάδα. Αξιολόγηση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών και επιπέδων Βιταμίνης D και διερεύνηση τρόπων παρέμβασης για την αποκατάσταση των επιπέδων Βιταμίνης D». Διδακτορική Διατριβή. Παιδαγωγικό Τμήμα ειδικής Αγωγής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Καρασσά Φ. Αρχές και μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Ελληνική Ρευματολογία, 2006; 17(4): 289-97.

Κωτσόπουλος Α. (2019). «Συμμόρφωση ασθενών με βρογχικό άσθμα με τη μεσογειακή διατροφή». Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. Άσκηση, εργοσπιρομετρία και αποκατάσταση. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Παγκόσμιος Άτλας Άσθματος, 2018.

Παπαγιάννη, Φ. (2016). « Βιταμίνη D και Καρκίνος. Βιβλιογραφική ανασκόπηση» Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία και Περιβαλλοντική Υγιεινή. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Παπαδημητρίου Ε, Καραγιάννης Δ, Ριζά Ε, Λινού Α. (2011). Παιδικό Βρογχικό Άσθμα. Αιτιοπαθογενετικός ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 28 (5) : 621-29.

Τσανάκας, Ι. (2005). Βρογχικό Άσθμα. Βασική Παιδιατρική, Φ. Κανακούδη,-Τσακαλίδου & Γ. Κατζός,. University Studio Press, Κεφ. 11, σελ. 266-273.