



L'epidemiologia dell'asma bronchiale

Arianna Viscardi, Maria Chiara Mennitti, Sara Surbone, Elena Paracchini,
Eti Maria Giulia Di Vincenzo, Vanessa Ronzoni, Isa Cerveri

*Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

L'epidemiologia dell'asma bronchiale

L'asma è una delle patologie più diffuse al mondo, si stima che ne siano affetti circa 300 milioni di persone. La sua prevalenza varia notevolmente da nazione a nazione e all'interno della stessa nazione, in conseguenza a varianti genetiche con una sovrapposizione di fattori socio-economici e ambientali. La prevalenza di asma nel mondo è aumentata dalla metà del secolo scorso fino agli anni '90, ma da quel momento non è chiara la sua evoluzione temporale. La prevalenza di asma nella popolazione infantile sta aumentando nei paesi in cui era minore mentre nei paesi occidentali nei quali era già elevata, è stabile o in diminuzione. Il cambiamento del trend della prevalenza negli adulti è ancora controverso. In parecchie aree italiane tra il 1991 e il 2010 sono state condotte ripetute indagini cross-sectional con un identico disegno dello studio ed identici metodi di valutazione. In Italia si sta verificando ancora un incremento della prevalenza dell'asma bronchiale che sembra inserirsi nell'ambito dei cambiamenti generali all'interno delle varie nazioni che portano ad un livellamento delle differenze nei tassi di prevalenza. Appare necessario quindi focalizzare l'attenzione sulla prevenzione e sul trattamento precoce ed adeguato di tutti i casi di asma.

Bronchial asthma's epidemiology

Asthma is one of the most common disease, affecting 300 million people worldwide. Different genetic types associated to social economical and environmental factors make prevalence different between nations and in the same country as well. The prevalence worldwide has increased from the half of the last century until the nineties since when the evolution has become not clear. As far as concerned children, asthma's prevalence is rising up in countries where it was not high before, while in West countries (First World Countries) it is the same or less. We have no clear evidence for the prevalence in the adults. Many cross-sectional studies have been realized with the same structure and evaluation's methods from 1991 to 2010 in several Italian areas. In Italy bronchial asthma's prevalence is increasing. This change and ones of the other nations lead to the reduction of the differences between prevalence. It should be necessary to focus on prevention and early and suitable treatment in every case of asthma.

Introduzione

Nel passato l'asma era definita clinicamente come un disordine delle vie aeree, caratterizzato da «ampie variazioni della resistenza delle vie aeree polmonari nel corso di brevi periodi di tempo». Secondo le recenti linee guida GINA del 2011, l'asma è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree [1]. L'asma bronchiale è dunque definita come una patologia caratterizzata da aspetti clinici, fisiologici e patologici peculiari. L'infiltrazione di cellule infiammatorie, il rilascio di mediatori e il rimodellamento delle vie aeree costituiscono i principali meccanismi patogenetici della malattia. L'infiammazione delle vie aeree è definita come la risposta dei tessuti vascolarizzati ad un danno: questa reazione avrebbe lo scopo di proteggere l'ospite, riparare il tessuto e preservarne la sua funzionalità. Nell'asma l'infiammazione è presente anche se i sintomi sono episodici e la correlazione tra la gravità dell'asma e l'intensità dell'infiammazione non è ancora stata stabilita. La reazione infiammatoria determina un'ostruzione variabile delle vie aeree, rottura dell'epitelio, infiltrazione delle vie aeree da parte di eosinofili e linfociti, vasodilatazione ed infine rimodellamento delle vie aeree, con variazioni trofiche come iperplasia ed ipertrofia della muscolatura liscia, neoformazione vasale, aumento del numero di cellule calciformi epiteliali e deposito di collagene interstiziale al di sotto dell'epitelio. L'iperreattività bronchiale in risposta ad allergeni, farmaci o a fattori non specifici è la caratteristica fisiopatologica principale dell'asma bronchiale: consente di porre diagnosi di asma, è per solito parzialmente reversibile con la terapia ed apprezzabile in tutti gli stadi della storia naturale della malattia. La conseguenza clinica dell'infiammazione delle vie aeree e dell'iperreattività bronchiale è un aumento della variabilità del calibro delle vie aeree come risposta a fattori scatenanti che si incontrano nella vita quotidiana.

L'asma è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici dell'individuo e fattori ambientali, e la sua patogenesi non è del tutto chiara. Intervengono molti fattori quali il rilascio di citochine e mediatori dell'infiammazione da parte dei tipi cellulari coinvolti, le alterazioni della muscolatura liscia e della tensione elastica contro cui la muscolatura respiratoria si contrae, il controllo nervoso: nessuno di questi è in grado da solo di spiegare il fenomeno della limitazione al flusso aereo presente nell'asma, ma i molteplici fattori interagiscono fra loro portando a questo restringimento variabile delle vie aeree. Alcune caratteristiche, quali la presenza di atopia, l'iperreattività bronchiale e altre misure riguardanti la sensibilizzazione allergica vengono considerate per operare una classificazione fenotipica. Sebbene l'associazione tra asma e atopia sia stata dimostrata, la relazione tra queste due condizioni non è ancora stata completamente definita. Dal punto di vista clinico l'asma è caratterizzata da dispnea, respiro sibilante, tosse, sensazione di costrizione toracica: tali manifestazioni sono generalmente correlate all'entità dell'ostruzione bronchiale. I sintomi spesso insorgono la notte o il mattino presto e possono essere percepiti in modo diverso tra gli individui e durante le diverse fasi della malattia. Durante le crisi d'asma i pazienti generalmente presentano anche alcuni segni clinici caratteristici: cianosi, intorpidimento, riduzione dell'eloquio, tachicardia, insufflazione polmonare, uso dei muscoli accessori e retrazione dei muscoli intercostali durante la respirazione.

All'esame obiettivo si apprezzano reperti auscultatori di respiro sibilante riconducibili a broncostenosi. Il respiro sibilante può talvolta essere assente o evocato soltanto durante l'espiazione forzata. Durante le riacutizzazioni gravi può essere paradossalmente assente per la grave ostruzione al flusso.

Durante le riacutizzazioni d'asma, la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, l'edema e l'ipersecrezione tendono a far collabire le piccole vie aeree, così gli atti respiratori ad alti volumi polmonari effettuati dal paziente per compensare, incrementano la trazione elastica estrinseca delle vie aeree, mantenendole pervie. La combinazione di insufflazione e limitazione al flusso nelle riacutizzazioni asmatiche fa incrementare il lavoro respiratorio. Ad oggi un appropriato trattamento consente di controllare i sintomi di asma, con incidenza di rare riacutizzazioni, quasi sempre di limitata entità.

Epidemiologia

L'asma è una delle patologie più diffuse al mondo; è presente in tutti i Paesi, ma la sua prevalenza varia in modo considerevole da nazione a nazione e può mostrare variazioni anche all'interno della stessa nazione [1]. Si stima che nel mondo nei siano approssimativamente affetti 300 milioni di persone [2-3]. La mancanza di una precisa ed univoca definizione di asma comporta la difficoltà a stimare precisamente la prevalenza di questa patologia nel mondo [1]: tuttavia tramite l'applicazione di metodiche standardizzate per misurare la prevalenza di sintomi asmatiformi nei bambini [4] e negli adulti pare che la prevalenza globale di asma sia compresa tra l'1 e il 18% della popolazione nelle diverse nazioni.

Esistono diverse evidenze del fatto che le differenze di prevalenza tra le diverse nazioni si siano ridotte, specialmente in rapporto alla popolazione di tredici-quattordicenni: la prevalenza è diminuita negli Stati Uniti e nell'Europa Occidentale mentre è aumentata in Paesi che avevano bassa prevalenza come Africa, America Latina e alcune nazioni dell'Asia [5]: in questo senso la diffusione mondiale della malattia è ancora in evoluzione, mentre le differenze tra le prevalenze sono in diminuzione [6]. Non esistono dati sufficienti a dimostrare la ragione di questi cambiamenti in termini di prevalenza della malattia tra le diverse nazioni e all'interno di ogni nazione [1].

La prevalenza dell'asma varia in rapporto a differenze etniche e razziali, legate a sottostanti varianti genetiche, e a fattori socioeconomici ed ambientali. Nei paesi sviluppati esiste una più alta prevalenza di asma rispetto ai paesi in via di sviluppo. Nei primi la prevalenza è maggiore tra la popolazione più povera, che probabilmente non ha completo accesso alle cure, mentre è maggiore nella popolazione più ricca nei paesi in via di sviluppo, per probabili forti differenze nello stile di vita (quali la differente esposizione agli allergeni, la possibilità di curare le malattie più gravi).

La prevalenza di asma nel mondo è aumentata dalla metà del secolo scorso fino agli anni '90, ma da quel momento non è chiara la sua evoluzione temporale [7].

Nella popolazione infantile la prevalenza di asma sta di nuovo aumentando nei Paesi in cui era minore, mentre nei Paesi occidentali, nei quali prevalenza era già elevata, è stabile o in diminuzione [8]. Tuttavia, in alcuni Paesi industrializzati, il trend è ancora in aumento [9-10].

Il cambiamento del trend della prevalenza negli adulti è ancora controverso: alcuni studi suggeriscono una stabilizzazione o una diminuzione [11-12], mentre altri descrivono un ulteriore aumento [13]. La stabilizzazione del trend della prevalenza sembra dovuta al miglioramento dei trattamenti antiasmatici, e il plateau dell'incidenza sembra invece dovuto al fenomeno della saturazione: raggiunto sviluppo della patologia in tutti i soggetti suscettibili, per massimo effetto del cambiamento dell'esposizione ambientale.

In Italia e negli altri paesi mediterranei, la prevalenza di asma è minore rispetto a quella di molte altre nazioni, soprattutto di quella dei Paesi anglosassoni, sia nella popolazione infantile sia in quella adulta [1].

Fattori di rischio

I fattori di rischio (Tabella 1) per asma possono essere distinti in fattori di rischio individuali, che predispongono l'individuo all'asma, e in fattori ambientali, che influenzano la possibilità di sviluppare asma nei soggetti predisposti, ne scatenano riacutizzazioni e/o causano la persistenza dei sintomi [1, 14].

L'interazione tra le caratteristiche genetiche dell'individuo e l'ambiente che lo circonda determina l'insorgere delle manifestazioni cliniche di questa patologia. Il meccanismo attraverso cui questi fattori di rischio interagiscono tra loro influenzando lo sviluppo e l'espressione dell'asma è complesso e non del tutto noto (1). Si distinguono:

- Fattori individuali

- Genetici: diversi geni sono coinvolti nella patogenesi dell'asma con differenze nei vari gruppi etnici. Molti polimorfismi genetici si sono dimostrati associati alla comparsa dell'asma, ma nessuno di questi, da solo o in combinazione, è capace di predire la comparsa della malattia [1]. Tali geni sono correlati alla produzione di IgE allergene-specifiche (atopia), all'espressione dell'iperreattività bronchiale, alla produzione di mediatori dell'infiammazione e fattori di crescita, alla determinazione del rapporto Th1/Th2 nella risposta immune.
- Obesità: alcuni mediatori come la leptina possono influenzare la funzione delle vie aeree e aumentare la probabilità dello sviluppo di asma.
- Sesso: il sesso maschile è un fattore di rischio di asma nei bambini; fino ai 14 anni la prevalenza di asma nei maschi è circa doppia rispetto a quella delle femmine [15]. Con il tempo la differenza tra i sessi si riduce e nell'età adulta la prevalenza di asma è maggiore nelle femmine [1].

- Fattori ambientali

- Allergeni: la relazione tra l'esposizione agli allergeni e l'insorgenza di asma non è chiara, in ogni caso dipende dal tipo di allergene, dalla dose, dal tempo di esposizione, dall'età al momento dell'esposizione e da fattori genetici [1].
- Infezioni: le infezioni virali (da rinovirus e da virus respiratorio sinciziale) nella primissima infanzia sono state associate con un aumentato rischio di sviluppo di asma e respiro sibilante, in particolare nelle popolazioni a rischio (familiarità per atopia). È possibile che questi fenomeni siano invece l'espressione di una aumentata suscettibilità alle infezioni, dovuta a deficitaria risposta antivirale, in soggetti già predisposti a sviluppare. L'ipotesi igienica dell'asma suggerisce che l'esposizione all'infezione nella prima infanzia conduca allo sviluppo di un pathway immunitario non allergico nel bambino, ciò comporta un ridotto rischio di sviluppo di asma e di altre patologie allergiche[1].
- Esposizione occupazionale: circa 300 sostanze sono associate con l'asma occupazionale, tra queste piccole molecole altamente reattive come gli isocianati, sostanze immunogene come i sali di platino, prodotti di derivazione animale e vegetale che stimolano la produzione di IgE.
- Fumo di tabacco: il fumo è associato con un accelerato declino della funzione polmonare in pazienti affetti da asma, può aumentare la severità dei sintomi d'asma, rendere i pazienti meno responsivi alla terapia corticosteroidica inalatoria e sistemica. L'esposizione al fumo di tabacco prenatale e dopo la nascita è associata ad effetti avversi incluso il rischio di sviluppo di sintomi asmatiformi nella prima infanzia [1].
- Inquinamento: il ruolo dell'inquinamento atmosferico in rapporto allo sviluppo di asma rimane controverso. Le esacerbazioni dei sintomi d'asma sembrano essere correlate con i livelli di inquinamento atmosferico, sia per un aumento della dose degli inquinanti, sia per la presenza tra gli inquinanti di allergeni specifici. Vi sono numerosi studi che dimostrano una stretta relazione tra i periodi con picchi elevati di inquinanti ed incremento dei ricoveri ospedalieri per riacutizzazione di asma. Per la prima volta

È stato possibile anche considerare la relazione fra aumento degli inquinanti ed insorgenza di nuovi casi di asma. Lo studio condotto da Wheeler et al (Figura 2) durante l'esposizione massiccia e drammatica dei soccorritori alle polveri legate all'attentato delle Torri Gemelle del 2001 ha potuto documentare la correlazione diretta tra l'insorgenza di numerosi nuovi casi di asma e l'arrivo precoce sul luogo appena avvenuto il disastro (picco elevatissimo di polveri) ed il tempo di esposizione (numero di giornate trascorse sul luogo del terrificante evento) [16].

Trends nella prevalenza di asma in Italia tra il 1991 e il 2010

Un'affidabile valutazione dei trends della prevalenza di asma richiede ripetute indagini cross-sectional in differenti periodi di tempo sulla stessa popolazione, usando gli stessi metodi, per un adeguato periodo di tempo [17]. Sfortunatamente pochi sono gli studi disponibili con queste caratteristiche.

In parecchie aree italiane tra il 1991 e il 2010 sono state condotte ripetute indagini cross-sectional con un identico disegno dello studio ed identici metodi di valutazione. In tutto sono stati coinvolti dodici centri italiani, di cui sei sono localizzati nell'Italia del Nord e appartengono all'area climatica subcontinentale (Udine, Verona, Pavia, Torino, Ferrara, Sassuolo) e gli altri sei sono localizzati in Italia del Centro o del Sud e appartengono all'area climatica mediterranea (Pisa, Ancona Terni, Sassari, Salerno, Siracusa). Con questo studio si è stati in grado di quantificare i cambiamenti nel tempo della prevalenza di asma negli ultimi 20 anni nella popolazione adulta italiana, popolazione caratterizzata da livelli storici di prevalenza di asma medio-bassi [18]. Lo stesso questionario di screening è stato somministrato prima per posta e successivamente per telefono nei non rispondenti a un campione random di popolazione italiana (età 20-44 anni) all'interno di tre studi multicentrici: ECRHS (1991-1993, 6031 soggetti); ISAYA (1998-2000, 18873 soggetti); GEIRD(2007-2010, 10494 soggetti).

Sulla base delle risposte al questionario un soggetto era considerato: 1) affetto da asma corrente se rispondeva affermativamente ad almeno una delle seguenti domande: «Ha avuto un attacco di asma negli ultimi 12 mesi?» e « Negli ultimi 12 mesi ha assunto farmaci (inclusi farmaci inalatori, aerosol o compresse) per l'asma?»; 2) affetto da rinite allergica se rispondeva affermativamente alla domanda: «Soffre di qualche allergia compresa la febbre da fieno?»; 3) avere sintomi asmatici se rispondeva affermativamente alle domande: « Ha avuto sibili o fischi respiratori negli ultimi 12 mesi? Ha avuto senso di costrizione toracica negli ultimi 12 mesi? Si è mai svegliato con senso di costrizione toracica negli ultimi 12 mesi? Si è mai svegliato con senso di mancanza di fiato improvvisa negli ultimi 12 mesi?».

I trends nel tempo della prevalenza sono stati stimati usando i modelli di regressione di Poisson nei centri che ripetevano l'indagine a differenti punti nel tempo.

Risultati

Tra il 1991-1993 e il 2007-2010, 35398 soggetti dei 12 centri italiani hanno risposto al questionario postale. I tassi di risposta sono stati inizialmente molto elevati (>85%) e poi sono diminuiti fino al 57% nell'ultima indagine. La prevalenza di fumatori nel campione totale è diminuita significativamente da 33.5% a 27.7% negli ultimi dieci anni. La prevalenza mediana dell'asma corrente e dei sintomi asmatici è risultata aumentata dal 1991 al 2010 rispettivamente da 4.1% al 6.6% e dal 10.1% al 13.9%. L'analisi dei trends temporali aggiustati per centro e per altri fattori di confondimento non mostrava significative variazioni nel rischio di avere asma o sintomi asmatici tra il 1991-1993 e il 1998-2000 come era già stato dimostrato in un lavoro precedente [11], mentre nella decade successiva la prevalenza di asmatici è aumentata del 38% e quella dei sintomi asmatici dal 18% al 45%. Tale incremento ri-

sultava significativamente maggiore nei soggetti che non riportavano rinite allergica rispetto a quelli che l'avevano (Figura 3). La percentuale di soggetti con asma corrente che risultavano essere in trattamento era del 48% nel 1991-1993, 64% nel 1998-2000 e del 58% nel 2007-2010. La prevalenza di asma e di sintomi asmatiformi in Italia è risultata più alta nell'area mediterranea che in quella sub-continentale.

Discussione

I principali risultati di questo studio sono: 1) l'epidemia di asma in Italia non è ancora esaurita, essendo la prevalenza aumentata del 38% dalla prima alla terza decade; 2) l'aumento di asma non riflette solo cambiamenti nelle pratiche diagnostiche e terapeutiche, poiché vi è un aumento parallelo nella prevalenza dei sintomi asmatiformi; 3) l'aumento nella prevalenza di asma interessa prevalentemente soggetti senza rinite allergica; 4) la proporzione di soggetti asmatici in trattamento è aumentata negli anni '90 e poi diminuita leggermente. I risultati di questo studio non sembrano essere dovuti ad un artefatto poiché le stime della prevalenza sono aggiustate per le differenze negli studi dei potenziali fattori di confondimento e nei tassi di risposta. Il trend in aumento della prevalenza di asma conferma quanto osservato anche da altri studi [7, 13] e si verifica nonostante vi sia una concomitante sostanziale diminuzione nella percentuale dei fumatori. Questo aumento della prevalenza può essere il risultato sia di un aumento dell'incidenza (numero di nuovi casi in un dato periodo) sia della persistenza della malattia. Il disegno cross-sectional dello studio non permette di scomporre queste due componenti. Tuttavia, poiché la persistenza dell'asma è largamente determinata dall'incapacità ad ottenere un buon controllo e/o ad ottenere un corretto trattamento della malattia, non c'è ragione di credere che questa componente abbia un ruolo primario nello spiegare l'aumento della prevalenza: in generale si può infatti affermare che vi sia stato nelle ultime decadi un importante miglioramento del management della malattia con anche l'introduzione di nuovi farmaci. Si ritiene quindi che il trend osservato nella prevalenza sia maggiormente dovuto ad un aumento dei casi di asma nel tempo. Quale sia la causa dell'incremento della prevalenza di asma è ancora un problema aperto. Tra i fattori proposti come responsabili gioca sicuramente un ruolo importante l'esposizione all'inquinamento atmosferico, ad agenti infettivi e microbici ambientali [11]; un altro fattore di rischio importante può essere ritenuta l'obesità che, com'è noto, è in aumento in Italia e in tutti i Paesi occidentali. La prevalenza di asma e di sintomi asmatiformi in Italia, risultata più alta nell'area mediterranea che in quella sub-continentale, potrebbe riflettere la diversa esposizione ad allergeni outdoor ed indoor o la differenza in concentrazione di ozono che tende a raggiungere più alti livelli alle più alte temperature o all'interazione tra le più elevate temperature e l'inquinamento atmosferico [19]. L'aumento della prevalenza di asma non atopica è in accordo con quanto rilevato in altri paesi [20]. Tale aumento può riflettere cambiamenti nelle esposizioni della popolazione, in particolare nell'esposizione della prima infanzia alle virusi e/o agli inquinanti ambientali che sono riconosciuti come importanti fattori di rischio per asma non atopico.

Conclusioni

In Italia si sta verificando ancora un incremento della prevalenza dell'asma bronchiale che sembra inserirsi nell'ambito dei cambiamenti generali all'interno delle varie nazioni che portano ad un livellamento delle differenze nei tassi di prevalenza. Appare necessario quindi focalizzare l'attenzione sul trattamento precoce ed adeguato di tutti i casi di asma e sulla prevenzione dei nuovi casi di asma attraverso la diagnosi precoce,

il trattamento della rinite allergica, la corretta gestione delle forme infiammatorie delle alte e delle basse vie respiratorie, la prevenzione dell'obesità e il trattamento del reflusso gastroesofageo.

Tabelle e figure

Tabella 1. Fattori di rischio per lo sviluppo e l'espressione di asma.

Fattori individuali	Fattori ambientali
Predisposizione genetica	Allergeni
Atopia	Sensibilizzanti professionali
Iperresponsività delle vie aeree	Fumo di tabacco
Razza/etnia	Inquinamento atmosferico
Sesso	Infezioni delle vie respiratorie
Obesità	Fattori socio-economici
	Dimensioni del nucleo familiare
	Abitudini alimentari e farmaci
	Stile di vita prevalente in ambienti interni

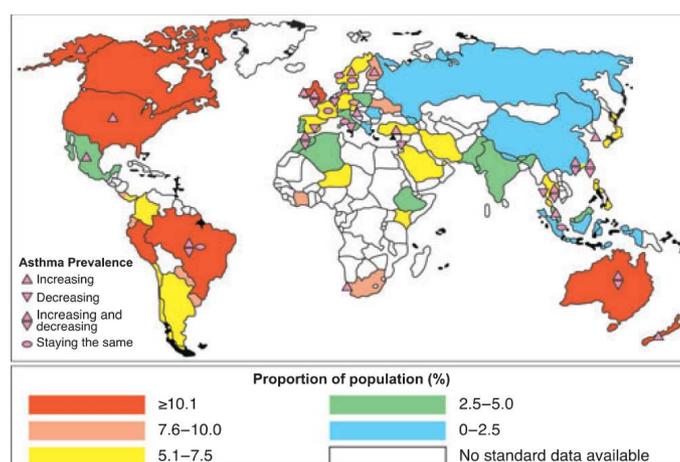


Figura 1. Mappa mondiale della prevalenza dell'asma diagnosticata clinicamente (1990-2008) [13].

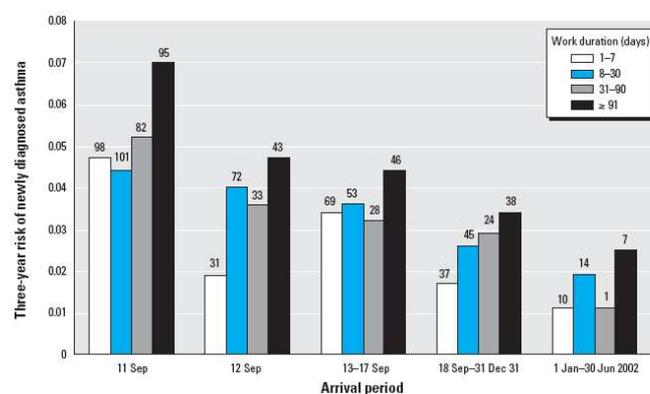


Figura 2. Numero di nuovi casi di asma diagnosticati dopo l'11 settembre 2001 nei soccorritori intervenuti durante il disastro del World Trade Center [16]. Il numero di nuovi casi è indicato sopra le colonne del grafico.

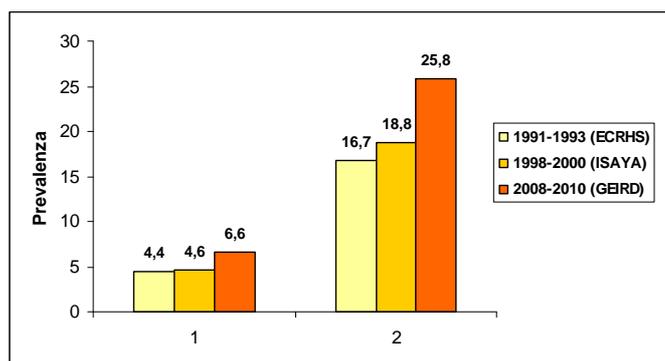


Figura 3. Prevalenza di asma corrente (1) e rinite allergica (2) in Italia dal 1991 al 2010 (4 centri: Pavia, Torino, Verona e Sassari; popolazione generale adulti tra 20-45 anni) [18].

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Global Strategy for asthma management and prevention, *NHLBI/WHO workshop report no.02-3659*. Bethesda, NHLBI, 2011.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of Asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-478.
3. URL:<<<http://ginasthma.org>>>.
4. Yan DC, Ou LS, Tsai TL et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-585.
5. Reddel H, Ware S, Marks G et al. Difference between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-369.
6. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood : ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-743.
7. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;335:2226-2235.
8. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Worldwide time trend in the prevalence of -symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phase On Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2007;368:733-743.
9. Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax* 2001;56:312-314.
10. Shammssain M. Trends in prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema in 6- to 7- and 13- to 14-yr-old children from the north-east of England. *Pediatric Allergy Immunol* 2007;18:149-153.
11. Verlato G, Corsico A, Villani S et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1232-1238.
12. Chinn S, Jarvis D, Burney P et al. Increase in diagnosed asthma but not symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;59:646-651.
13. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-167.
14. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-362.
15. Thomsen SF, Ulrik CS, Larsen K et al. Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:506-511.
16. Wheeler K, McKelvey W, Thorpe L et al. Asthma diagnosed after 11 September 2001 among rescue and recovery workers: findings from the World Trade Center Health Registry. *Environ Health Perspect* 2007;115(11):1584-1590.
17. Cerveri I, de Marco R. What makes large epidemiological studies comparable? *Eur Respir J* 2010;36(4):720-721.
18. de Marco R, Cappa V, Accordini S et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991-2010. *Eur Respir J* 2012;39:883-892.
19. de Marco R, Poli A, Ferrari M et al. The impact of climate and traffic-related NO2 on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-1412.
20. Bollag U, Grize L, Braun-Fahrlander C. Is the ebb of asthma due to decline of allergic asthma? A perspective consultation-based study by the Swiss Sentinel Surveillance Network, 1999-2005. *Fam Pract* 2009;26:96-101.