



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ»



Μελισσοπούλου Βαρβάρα (yd2674) & Φασούλα Ελισάβετ (yd2624)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ταβλαδάκη Θεονύμφη (επιβλέπουσα)

Φραγκιαδάκης Γεώργιος

Σφακιανάκη Ειρήνη

ΣΗΤΕΙΑ, Φεβρουάριος 2022



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS
for the Undergraduate Degree
«AUTOIMMUNE DISEASES AND NUTRITION»



Melissopoulou Varvara (yd2674) & Fasoula Elisavet (yd2624)

Three-member Examination Committee

Tavladaki Theonymfi (supervisor)

Fragkiadakis Georgios

Sfakianaki Eirini

SITIA, February 2022

Υπέθνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την Κ. Έφη Ταβλαδάκη –επιβλέπουσα της πτυχιακής εργασίας- για τη στήριξη και την αμέριστη, πολύτιμη και διδακτική συμβολή της όλο αυτό το διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατροφή στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια, δεδομένης της αλλαγής που μπορεί να επιφέρει στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Τα συγκεκριμένα νοσήματα, ο αριθμός των οποίων συνεχώς μεγαλώνει, παραμένουν άγνωστα παθογενετικά, αν και τέσσερις ανεξάρτητοι παράγοντες φαίνεται να ενοχοποιούνται: η γενετική προδιάθεση, δηλαδή το γενετικό αποτύπωμα του κάθε ανθρώπου, το στρες, το φύλο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες εκ των οποίων η διατροφή είναι ο πιο σημαντικός.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση με βάση τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία που αναζητά απαντήσεις στο ερευνητικό ερώτημα αν στα πιο συνήθη αυτοάνοσα νοσήματα η διατροφή έχει ρόλο και με ποιο τρόπο επηρεάζει την εμφάνισή τους ή την υποτροπή τους. Μετά από μια σύντομη περιγραφή των γενικών χαρακτηριστικών των αυτοάνοσων νοσημάτων, ερευνάται η επίδραση μακρο και μικροθρεπτικών συστατικών στο μικροβίωμα. Η σκληρυνση κατά πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η κοιλιοκάκη, οι αυτόνοσες θυρεοειδίτιδες, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι και η ψωρίαση περιγράφονται λεπτομερώς. Εκτενώς συζητάται ποια είναι εκείνα τα διατροφικά προϊόντα που επηρεάζουν κυρίως αρνητικά στην εμφάνιση ενός αυτοάνοσου νοσήματος και ποιο διατροφικό πρότυπο φαίνεται να κερδίζει έδαφος στα συγκεκριμένα νοσήματα.

Λέξεις – Κλειδιά

αυτοάνοσα νοσήματα, αυτοανοχή, διατροφή, μικροβίωμα.

ABSTRACT

Nutrition in the pathogenesis of autoimmune diseases has gained ground in the recent years given the change that human microbiome can bring. Specific diseases, whose number is constantly increasing, remain unknown pathogens although four independent factors seem to be implicated: genetic predisposition, namely the genetic imprint of each person, stress, gender and environmental factors, of which nutrition is the most important.

Present study is a literature review based on the current international literature that looking for answers to the research question whether nutrition plays a role in the most common autoimmune diseases and how influences their occurrence or recurrence. After a brief description of the general characteristics of autoimmune diseases, the effect of macro and micronutrients on the microbiome is investigated. Multiple Sclerosis, Rheumatoid Arthritis, Celiac Disease, Autoimmune thyroiditis, Type I Diabetes Mellitus and Psoriasis are described in detail. It is extensively discussed which nutritional products have the most negative influence on the development of autoimmunity and which nutritional pattern seems to be gaining ground in these diseases.

Keywords

autoimmune diseases, self-tolerance, nutrition, microbiome.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	11
1.1 Τι είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα	11
1.1.1 Παθοφυσιολογία.....	12
1.1.2 Επιδημιολογία.....	13
1.1.3 Παράγοντες κινδύνου	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ.....	15
2.1 Ορισμός	15
2.1.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση μικροβιώματος.....	16
2.1.2 Τρόπος δράσης μικροβιώματος.....	17
2.2 Μικροβίωμα και κατάσταση υγείας ατόμου	18
2.3 Προβιοτικά και πρεβιοτικά.....	19
2.4 Επίδραση μικροβιώματος στην ανοσία	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΡΟΛΟΣ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΣΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ.....	22
3.1 Γλουτένη στα αυτοάνοσα	22
3.2 Βιταμίνη D στα αυτοάνοσα	22
3.3 Βιταμίνη C στα αυτοάνοσα	23
3.4 Βιταμίνη B12 στα αυτοάνοσα	24
3.5 ω6/ω3 στα αυτοάνοσα	25
3.6 Κουρκουμίνη στα αυτοάνοσα	26
3.7 Αλάτι (νάτριο) στα αυτοάνοσα.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ	28

4.1 Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) / Multiple Sclerosis (MS).....	28
4.1.2 Παθοφυσιολογία σκλήρυνσης κατά πλάκας	29
4.1.3 Επιδημιολογία σκλήρυνσης κατά πλάκας	30
4.1.4 Παράγοντες κινδύνου σκλήρυνσης κατά πλάκας.....	30
4.1.5 Θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας	31
4.1.6 Ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στη σκλήρυνση κατά πλάκας.....	31
4.1.7 Ο ρόλος της διατροφής στη σκλήρυνση κατά πλάκας	32
4.1.8 Βιταμίνες και σκλήρυνση κατά πλάκας	34
4.1.9 Γαλακτοκομικά και σκλήρυνση κατά πλάκας.....	35
4.1.10 Φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και σκλήρυνση κατά πλάκας	35
4.1.11 Αλάτι και σκλήρυνση κατά πλάκας.....	37
4.2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) / Rheumatoid Arthritis (RA)	37
4.2.1 Παθοφυσιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	38
4.2.2 Επιδημιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας	39
4.2.3 Παράγοντες κινδύνου ρευματοειδούς αρθρίτιδας	40
4.2.4 Θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	41
4.2.5 Μικροβίωμα και ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	42
4.2.6 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ρευματοειδής αρθρίτιδα	44
4.2.7 Προβιοτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	45
4.2.8 Βιταμίνη D και ρευματοειδής αρθρίτιδα	45
4.3 Κοιλιοκάκη / Coeliac Disease (CD).....	47
4.3.1 Παθοφυσιολογία κοιλιοκάκης.....	49
4.3.2 Επιδημιολογία κοιλιοκάκης.....	51
4.3.3 Παράγοντες κινδύνου κοιλιοκάκης	52
4.3.4 Θεραπεία Κοιλιοκάκης.....	52
4.3.5 Δίαιτα χωρίς γλουτένη στην κοιλιοκάκη.....	54

4.3.6 Προβιοτικά και κοιλιοκάκη.....	55
4.4. Αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες / Autoimmune Thyroiditis	57
4.4.1 Ο ρόλος της διατροφής στις αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες	57
4.4.2 Νόσος Hashimoto / Hashimoto disease (HT)	58
4.4.3 Παθοφυσιολογία Hashimoto	59
4.4.4 Επιδημιολογία Hashimoto	60
4.4.5 Παράγοντες κινδύνου Hashimoto.....	61
4.4.6 Θεραπεία Hashimoto	61
4.4.7 Ιώδιο, σελήνιο, βιταμίνη D και θυρεοειδίτιδα Hashimoto	62
4.4.8 Πρωτεΐνη και θυρεοειδίτιδα Hashimoto.....	65
4.4.9 Σίδηρος, ψευδάργυρος, μαγνήσιο και θυρεοειδίτιδα Hashimoto	66
4.4.10 Μικροβίωση και φλεγμονώδεις διεργασίες στη Hashimoto	67
4.4.11 Δίαιτες αποκλεισμού στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto	68
4.4.12 Νόσος Graves/ Graves Disease (GD)	69
4.4.13 Παθοφυσιολογία Graves.....	69
4.4.14 Επιδημιολογία Graves	70
4.4.15 Παράγοντες κινδύνου Graves.....	70
4.4.16 Θεραπεία Graves	71
4.4.17 Ιώδιο και νόσος Graves	71
4.5 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)/ Type 1 Diabetes Mellitus (T1D)	72
4.5.1 Παθοφυσιολογία ΣΔ1	72
4.5.2 Επιδημιολογία ΣΔ1	73
4.5.3 Παράγοντες κινδύνου ΣΔ1	75
4.5.4 Θεραπεία ΣΔ1	76
4.5.5 Μείωση πρόσληψης υδατανθράκων και παθογένεση ΣΔ1	76
4.5.6 Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων ως θεραπεία στο ΣΔ1.....	77

4.5.7	Αγελαδινό γάλα, κρέας, αυγό και ΣΔ1	78
4.5.8	Ψάρια, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ΣΔ1	78
4.5.9	Φρούτα και λαχανικά και ΣΔ1	79
4.5.10	Δημητριακά, γλουτένη, φυτικές ίνες και ΣΔ1	79
4.5.11	Υδατάνθρακες, ζάχαρη και ΣΔ1	79
4.5.12	Βιταμίνη D και ΣΔ1	79
4.6	Ψωρίαση/ Psoriasis	80
4.6.1	Παθοφυσιολογία ψωρίασης	82
4.6.2	Επιδημιολογία ψωρίασης	83
4.6.3	Παράγοντες κινδύνου ψωρίασης	84
4.6.4	Θεραπεία ψωρίασης	88
4.6.5	Ο ρόλος της διατροφής στην ψωρίαση	88
4.6.6	Κορεσμένα λιπαρά (SFA), κόκκινο κρέας και ψωρίαση	89
4.6.7	Απλά σάκχαρα και ψωρίαση	90
4.6.8	Αλκοόλ και ψωρίαση	90
4.6.9	ω6 και ω3 και ψωρίαση	91
4.6.10	Βιταμίνες και ψωρίαση	92
4.6.11	Προβιοτικά και ψωρίαση	94
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	95
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	108
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

1. Εικόνα 1-1 Λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος	13
2. Εικόνα 1-2 Ανθρώπινα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας/ HLA.....	14
3. Εικόνα 2-1 Μικροβίωμα και Αυτοάνοσα	16
4. Εικόνα 2-2 Ο ρόλος της διατροφής στο μικροβίωμα.....	18
5. Εικόνα 2-3 Μεσογειακή διατροφή στη συστηματική φλεγμονή.....	21
6. Εικόνα 3-1 Προστατευτικές επιδράσεις των διατροφικών λιπαρών οξέων	26
7. Εικόνα 4-1 Φθορές ΣΚΠ	29
8. Εικόνα 4-2 Πρώιμη και προχωρημένη ΡΑ	38
9. Εικόνα 4-3 Παθοφυσιολογία ΡΑ	39
10. Εικόνα 4-4 Ιδανική πυραμίδα για ασθενείς με ΡΑ	43
11. Εικόνα 4-5 Συστατικά που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΡΑ.....	46
12. Εικόνα 4-6 Επιπολασμός των κλινικών φαινοτύπων της κοιλιοκάκης ενηλίκων	48
13. Εικόνα 4-7 Ευρήματα ενδοσκόπησης στην κοιλιοκάκη	48
14. Σχήμα 4-8 Η παθογένεση της κοιλιοκάκης	50
15. Εικόνα 4-9 Κατάποση γλουτένης και κοιλιοκάκη.....	51
16. Πίνακας 4-1 Περιεκτικότητα ιχνοστοιχείων στα ψευδοδημητριακά	53
17. Εικόνα 4-10 Βιταμίνη D και αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες.....	58
18. Πίνακας 4-2 Απαιτήσεις πρόσληψης ιωδίου ανά στάδιο ζωής	63
19. Εικόνα 4-11 Τυπική περιεκτικότητα σε σελήνιο σε πηγές τροφίμων	64
20. Εικόνα 4-12 Παθογένεση ΣΔ1	73
21. Εικόνα 4-13 Χρονικές τάσεις στην επίπτωση του διαβήτη τύπου 1	74
22. Εικόνα 4-14 Η συχνότητα και ο επιπολασμός του ΣΔ1 στα παιδιά.....	75
23. Εικόνα 4-15 Κλινικές εκδηλώσεις της ψωρίασης	81
24. Πίνακας 4-3 Μορφολογικά είδη ψωρίασης.....	83

25. Εικόνα 4-15 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση/ έξαρση της ψωρίασης.....	87
26. Εικόνα 4-16 Συστατικά που προάγουν/ βελτιώνουν την ψωρίαση	88
27. Εικόνα Α Πηγές διατροφικών πολυφαινολών και οφέλη.....	97
28. Εικόνα Β Διατροφή/Ροφήματα και μικροβίωμα	102
29. Εικόνα Γ Μηχανισμοί μικροβίων και ξενιστή	105

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα αποτελούν σχετικά νέα κατηγορία νοσημάτων καθώς η αρχή τους καταγράφεται το 1958 που περιγράφηκε το πρώτο μοντέλο αυτοανοσίας σε ποντίκι. Ακολούθησε η ανεύρεση αυτοαντισωμάτων θυρεοειδούς στον άνθρωπο και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έγινε η πρωτότυπη αυτοάνοση ασθένεια σηματοδοτώντας την αρχή της έκρηξης της έρευνας για αυτές τις ασθένειες. Τα αυτοάνοσα γενικά θεωρούνται σπάνια αλλά μέχρι σήμερα η αιτιολογία τους παραμένει άγνωστη. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου παίζουν ρόλο αλλά εξίσου σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ιδίως η διατροφή (2).

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι αν και κατά πόσο η διατροφή έχει ρόλο στην εμφάνιση αυτοάνοσου νοσήματος γενικά αλλά και κατά περίπτωση. Ακόμα ερευνάται αν η διατροφή επηρεάζει την πορεία ή ακόμα και την έκβαση μιας τέτοιας ασθένειας. Επιπλέον, ορίζεται η έννοια της αυτοανοσίας και πως προκαλείται στον άνθρωπο, ενώ περιγράφονται τα πιο συνήθη αυτοάνοσα και αν ή πώς βοηθά η διατροφή στην αναχαίτιση της κλινικής τους εικόνας. Αναζητήθηκαν στην διεθνή βιβλιογραφία οι πλέον πρόσφατες γνώσεις που συνδέουν γενικότερα την διατροφή με τα αυτοάνοσα νοσήματα. Πρόκειται για μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω του Pubmed με πρόσφατες δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας.

Α' ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.1 Τι είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα

Το ανοσοποιητικό σύστημα ενός οργανισμού είναι σύστημα οργάνων και βιολογικών μηχανισμών υπεύθυνο για την άμυνά του. Αποτελείται από πολλά διαφορετικά κύτταρα, ιστούς, και όργανα. Σε αυτά δημιουργούνται και αναπτύσσονται τα ειδικά κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσα νοσήματα, φλεγμονώδεις νόσους και καρκίνο.

Το ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίζει ανοσολογική ανοχή έναντι των δικών του στοιχείων που ονομάζεται **αυτοανοχή**. Η απώλεια της αυτοανοχής οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις που ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι συνεπώς αυτά που προκαλούνται από την επίθεση του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού εναντίον δικών του κυττάρων, ιστών και οργάνων με αποτέλεσμα τη βλάβη τους και την ακόλουθη ανάπτυξη νόσου. Τα πιο συνηθισμένα αυτοάνοσα νοσήματα περιλαμβάνουν τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο αλλά καταγράφεται μακρύς κατάλογος αυτοάνοσων που συνεχώς αυξάνεται.

Τα νοσήματα αυτά είναι πολυπαραγοντικά, δηλαδή στην ανάπτυξη τους συμβάλλει η δράση πολλών παραγόντων. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονικοί και νευροψυχολογικοί παράγοντες φαίνεται να συμμετέχουν στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν κληρονομούνται, κληρονομείται όμως η προδιάθεση σε αυτά. Για τον λόγο αυτό, είναι δυνατόν πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας να πάσχουν από κάποιο, όχι υποχρεωτικά το ίδιο αυτοάνοσο νόσημα. Όμως, οφείλεται να τονιστεί ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι μονογονιδιακά, επομένως δεν κληρονομούνται όπως τα κλασικά κληρονομικά νοσήματα (39).

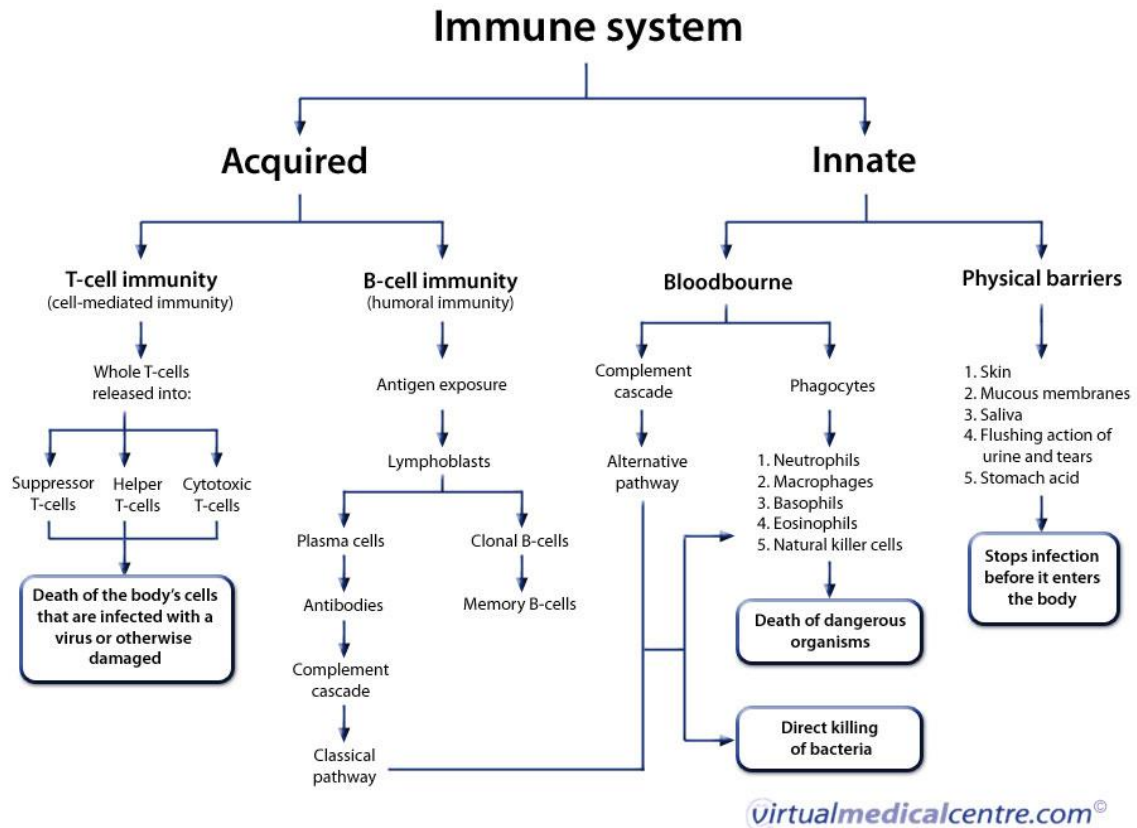
Άλλοι παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ενός τέτοιου νοσήματος, όπως περιβαλλοντικοί (π.χ. ιοί, μικρόβια, υπεριώδης ακτινοβολία), ψυχολογικοί (π.χ. ψυχοτραυματικά γεγονότα, έντονο στρες) και ορμονικοί (π.χ.

οιστρογόνα). Ο ρόλος της διατροφής στην εξέλιξη των αυτοάνοσων διαταραχών είναι ελάχιστα κατανοητός και επί του παρόντος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (41).

1.1.1 Παθοφυσιολογία

Το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα έχει σκοπό την προστασία του οργανισμού από ξένους εισβολείς όπως είναι τα μικρόβια, οι ιοί, τα παράσιτα, τα ξένα κύτταρα κλπ. Δρα σε δύο επίπεδα: το πρώτο αφορά την μη ειδική ανοσολογική απόκριση (φυσική ανοσία) και το δεύτερο την ειδική (επίκτητη ανοσία). Η φυσική ανοσία έχει μη ειδική δράση και η καταστροφή των παθογόνων στοιχείων επιτυγχάνεται μέσω κυττάρων, όπως τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα και μακροφάγα) και τα κύτταρα φυσικοί-φονείς (NK Natural Killer) καθώς και χημικών ουσιών, όπως οι πρωτεΐνες οξείας φάσης (συμπλήρωμα και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και οι κυτταροκίνες. Παράλληλα, η φυσική ανοσία παρουσιάζει τους εισβολείς στο ανοσολογικό σύστημα για να αναπτυχθεί ειδική ανοσία (επίκτητη), ώστε σε επόμενη επαφή να αναγνωριστούν άμεσα από το ανοσολογικό σύστημα και να υπάρξει αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση τους (39).

Το μακροφάγο, ένα από τα κύτταρα-συστατικά της φυσικής ανοσίας, προσλαμβάνει, πέπτει τον μικροοργανισμό και τον παρουσιάζει μέσω ειδικών στοιχείων της επιφάνειας του στα κύτταρα-συστατικά της επίκτητης ανοσίας, τα T κύτταρα. Τα T λεμφοκύτταρα διαθέτουν υποδοχείς με τους οποίους αναγνωρίζουν ειδικά τα στοιχεία του μικροοργανισμού που τους παρουσιάζονται από τα μακροφάγα. Στη συνέχεια τα T κύτταρα είτε “συνομιλούν” με άλλα κύτταρα, τα B λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν τα ειδικά αντισώματα, είτε εξελίσσονται σε ειδικά κυτταροτοξικά T κύτταρα που σκοτώνουν τον εισβολέα και τα προσβεβλημένα από αυτόν κύτταρα (39).



(100)

1. Εικόνα1-1 Λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος

1.1.2 Επιδημιολογία

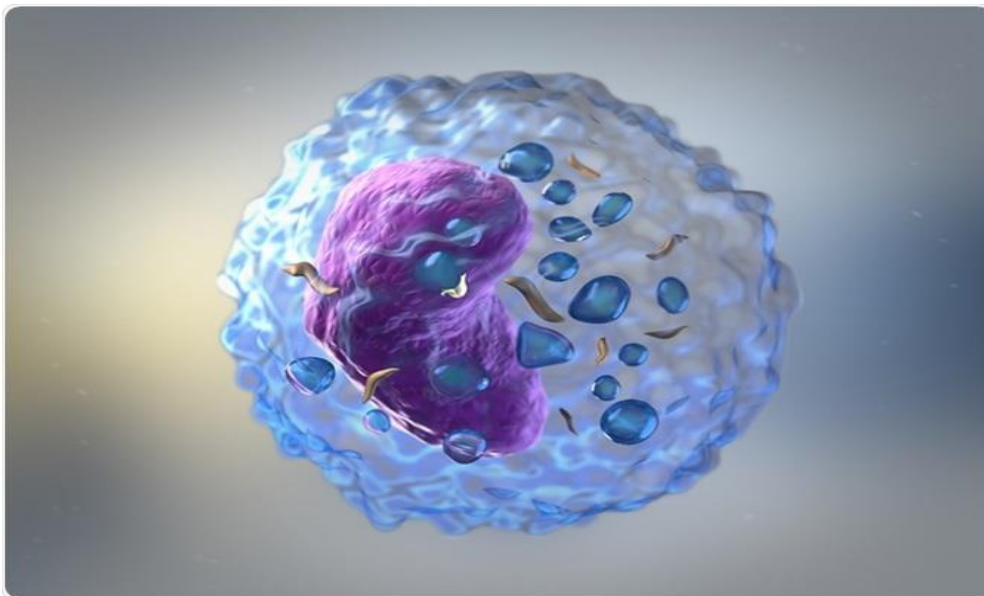
Τα αυτοάνοσα νοσήματα θεωρούνται γενικά ως σχετικά σπάνια, αλλά οι επιπτώσεις τους στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα είναι σημαντικές. Ο συνολικός επιπολασμός της αυτοανοσίας είναι περίπου 3-5% στο γενικό πληθυσμό και ποικίλλει μεταξύ των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η μελέτη της επιδημιολογίας τους γίνεται πιο περίπλοκη όταν λαμβάνονται υπόψη οι διακυμάνσεις στην ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά διαφορετικά νοσήματα έχουν τη δική τους χαρακτηριστική ηλικία έναρξης. Υπάρχει αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων στις γυναίκες, με αναλογία γυναικών προς άνδρες με εξαίρεση τη νόσο του Crohn (14).

Η εντυπωσιακή γυναικεία επικράτηση είναι ιδιαίτερα εμφανής σε πολλές συστηματικές ρευματικές ασθένειες όπως το σύνδρομο Sjogren, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η μυκτή νόσος του συνδετικού ιστού και το δευτερογενές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Αυτές οι συχνά συνυπάρχουσες ασθένειες δείχνουν μια γυναικεία κυριαρχία

περίπου 70-90%. Πολλές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί προσπαθώντας να εξηγήσουν τις διαφορές μεταξύ των φύλων στον επιπολασμό αυτοάνοσων νοσημάτων ωστόσο το ερώτημα παραμένει αναπάντητο (38).

1.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Σήμερα οι ειδικοί κατανοούν καλύτερα την παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων. Γνωρίζουν λοιπόν ότι τέσσερις είναι οι παράμετροι που σε συνδυασμό θέτουν σε κίνηση το αμυντικό σύστημα των ασθενών εναντίον του εαυτού του: 1) το γενετικό υπόστρωμα, 2) οι ορμόνες, 3) το στρες και 4) το περιβάλλον. Για να εκδηλώσει κάποιος αυτοάνοσο νόσημα, πρέπει να έχει γενετική προδιάθεση. Συνήθως οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν στην οικογένεια τους και άλλον ή άλλα άτομα με αυτοάνοσο νόσημα. Επιπρόσθετα τη γενετική προδιάθεση για τα νοσήματα αυτά τονίζει η συσχέτιση τους με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (39). Τα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (HLA Human Leukocyte Antigen) υπάρχουν **στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων** σε άλλους ιστούς. Τα αντιγόνα αυτά μπορούν να ανιχνευθούν πιο εύκολα στην κυτταρική επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Η παρουσία ή η απουσία αυτών των αντιγόνων καθορίζεται γενετικά και είναι διαφορετικά στο κάθε άτομο.



(79)

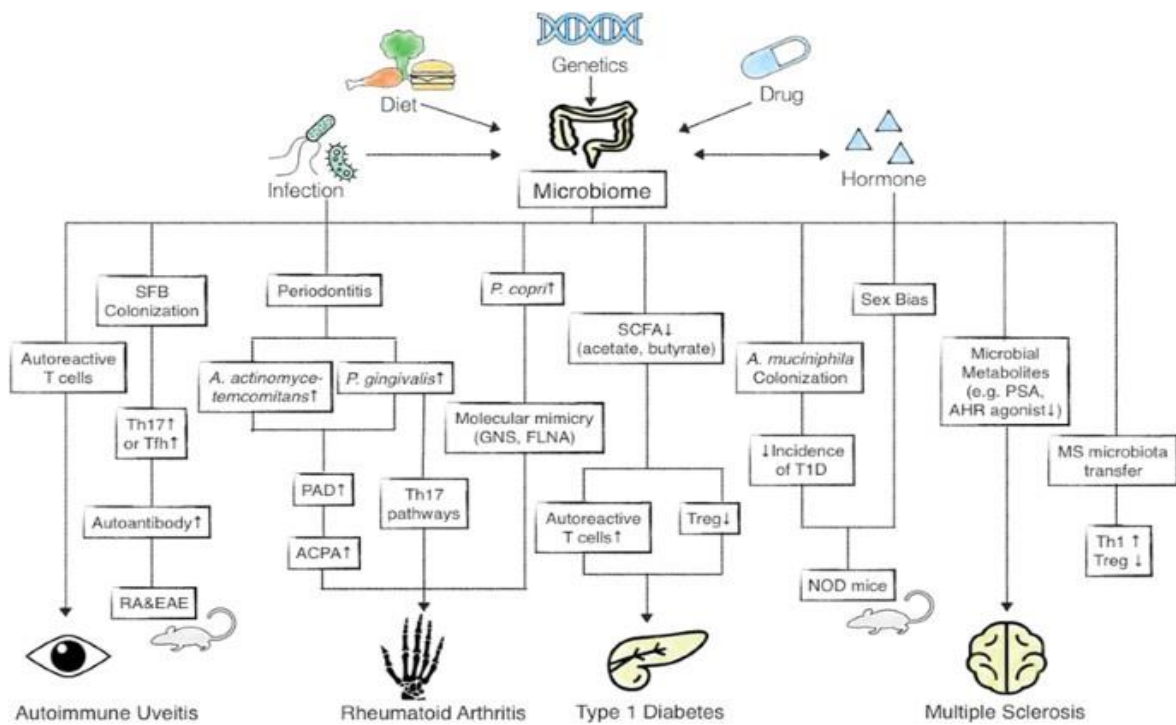
2. Εικόνα 1-2 Ανθρώπινα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας/HLA

Η δεύτερη παράμετρος για την εκδήλωση των νοσημάτων αυτών είναι οι ορμόνες του φύλου και είναι ο λόγος που προσβάλλονται περισσότερο οι γυναίκες ενώ το στρες είναι η τρίτη παράμετρος (38). Είναι γνωστό ότι το νευρικό και το ανοσολογικό σύστημα αλληλοεπηρεάζονται. Έτσι ένα στρεσογόνο γεγονός μπορεί να επάγει ή να υποτροπιάσει τα νοσήματα αυτά. Η αποφυγή του στρες, η άσκηση και η υγιεινή διατροφή θεωρούνται τόσο σημαντικές για τους ασθενείς αυτούς όσο και η θεραπευτική αγωγή. Τέλος, διάφοροι παράγοντες του περιβάλλοντος, μπορούν να προκαλέσουν εκδήλωση των αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ηλιακή ακτινοβολία, τα φάρμακα και οι λοιμώξεις (38).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ

2.1 Ορισμός

Περίπου 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμοί με περισσότερα από αυτούς βακτήρια, αλλά και ιοί, μύκητες και πρωτόζωα υπάρχουν στο γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου. Το σύνολο των γονιδιωμάτων των μικροοργανισμών αυτών αποτελεί το μικροβίωμα του μετατρέποντας το ως όργανο του σώματος. Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από περίπου 23.000 γονίδια, ενώ το μικροβίωμα κωδικοποιεί πάνω από τρία εκατομμύρια γονίδια που παράγουν χιλιάδες μεταβολίτες, οι οποίοι αντικαθιστούν πολλές από τις λειτουργίες του ξενιστή, επηρεάζοντας κατά συνέπεια την ικανότητα, τον φαινότυπο και την υγεία του ξενιστή (7).



3.Εικόνα 2-1 Μικροβίωμα και Αυτοάνοσα

(106)

Εικόνα 2-1 Μικροβίωμα και Αυτοάνοσα

Η προτεινόμενη σύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και των συστηματικών αυτοάνοσων ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), ο διαβήτης τύπου 1 (T1D) και η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). PAD, (απιδίωση πεπτιδυλαργινίνης), ACPA (αντισώματα κατά της κίτρουλινομένης πρωτεΐνης), GNS (Νακετυλογλυκοζαμινο-6-σουλφατάση), FLNA (φιλαμίνη Α), SCFAs (λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας), NOD (μη παχύσαρκος διαβήτης), PSA, (πολυσακχαρίτης που προέρχεται από το *Bacteroides fragilis*) AHR (υποδοχέας αρυλδρογονάνθρακα), SFB (τμηματοποιημένο νηματώδες βακτήριο) Tfh (ωοθυλακικό βοηθητικό Τ κύτταρο) EAE (πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα) (106).

2.1.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση μικροβιώματος

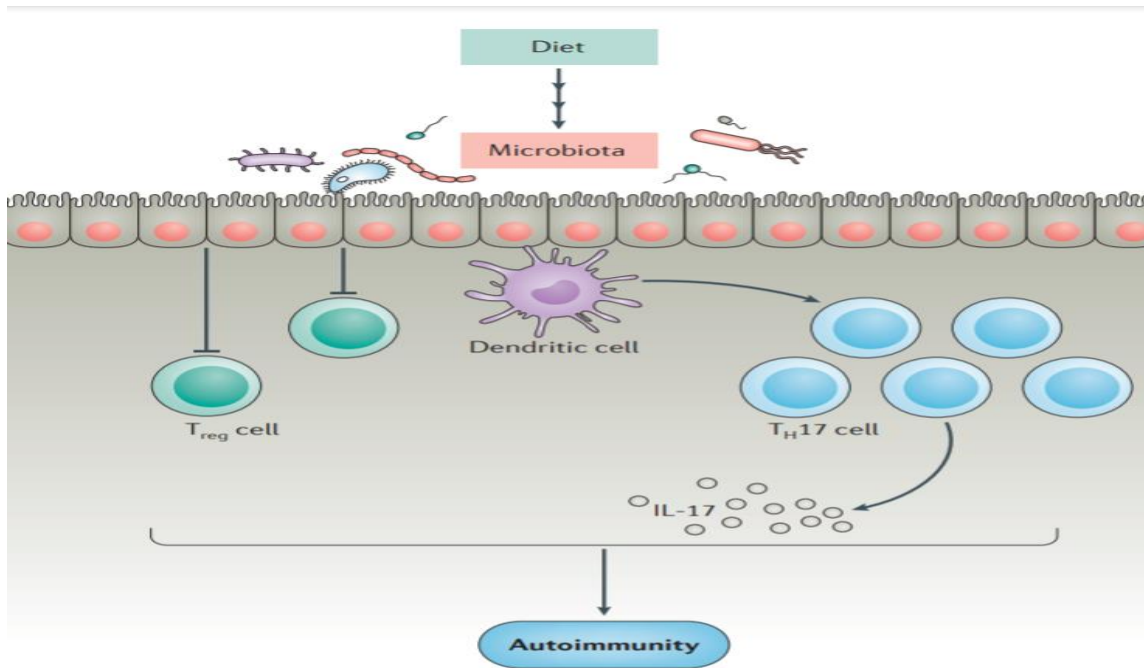
Μελέτες σε δίδυμα έχουν δείξει ότι υπάρχει κληρονομικότητα στο μικροβίωμα του εντέρου, ωστόσο περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή, τα φάρμακα και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία είναι επίσης καθοριστικοί της σύνθεσης των μικροβίων. Πειράματα σε ζωικά μοντέλα μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό

μικροβίων και των μηχανισμών που χρησιμοποιούν. Στους ανθρώπους, οι μελέτες παρατήρησης μόνο μπορούν να δείξουν συσχετισμούς μεταξύ μικροβίων και νόσων (7).

Η σύνθεση της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να επηρεαστεί από πλήθος περιβαλλοντικών παραμέτρων, όπως pH, επίπεδα οξυγόνου, η κατάσταση οξειδοαναγωγής, η διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών, η ενυδάτωση και η θερμοκρασία, επιτρέποντας σε διάφορους πληθυσμούς να ευδοκιμούν με το περιβάλλον του ανθρώπινου ξενιστή (36).

2.1.2 Τρόπος δράσης μικροβιώματος

Συγκεκριμένα συστατικά του μικροβιώματος του εντέρου έχουν εμπλακεί στην παραγωγή **προ-φλεγμονωδών κυτοκινών** που είναι μια ομάδα πεπτιδίων που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ώστε να επικοινωνούν μεταξύ τους και στη μετέπειτα δημιουργία κυττάρων Th17 (T helper 17 cells) (7). Τα κύτταρα Th17 συμβάλλουν στη φλεγμονή και στην ιστική βλάβη. Τα κοινά βακτήρια επίσης μπορούν να προωθήσουν τη δημιουργία ρυθμιστικών T-κυττάρων (Treg) Σχήμα 2-1. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου μπορούν να προκαλέσουν την δημιουργία των Treg (ρυθμιστικά T κύτταρα ή κατασταλτικά κύτταρα). Τα Tregs φαίνεται ότι ελέγχουν την έκφραση και την εξέλιξη της αυτοανοσίας καταστέλλοντας τα αυτοαντιδραστικά T- κύτταρα (7). Επιπλέον, το μικροβίωμα του εντέρου βοηθά στη ζύμωση μη εύπεπτων υποστρωμάτων όπως οι διαιτητικές ίνες. Με τη ζύμωση αναπτύσσονται ειδικά μικρόβια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) (7). Το **βουτυρικό οξύ** είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα ανθρώπινα κύτταρα του παχέος εντέρου καταναλώνοντας μεγάλες ποσότητες οξυγόνου μέσω της β-οξειδωσης, δημιουργώντας μια κατάσταση υποξίας στο έντερο, αποτρέποντας τη μικροβιακή δυσβίωση του εντέρου (7). Το **οξικό οξύ** που είναι το πλέον άφθονο SCFA , αποτελεί βασικό μεταβολίτη για την ανάπτυξη άλλων βακτηρίων, χρησιμοποιείται στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και τη λιπογένεση (7). Το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ, αλλά όχι το οξικό, φαίνεται ότι ελέγχουν τις ορμόνες του εντέρου σύμφωνα με πειράματα που έγιναν σε ποντίκια (7). Οι μεταβολίτες της τροπτοφάνης (ένα τα 8 απαραίτητα αμινοξέα για την ανθρώπινη διατροφή) μπορούν να καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Προφανώς λοιπόν η υπερβολική κατανάλωση διαιτητικών συστατικών επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μικροβιώματος και ανοσοποιητικού συστήματος (7).



4. Εικόνα 2-2 Ο ρόλος της διατροφής στο μικροβίωματος

Διάφοροι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου και προκαλούν αλλαγές στον τύπο και την αφθονία των μικροοργανισμών, με αποτέλεσμα τη δυσβίωση. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος είναι πολύπλοκες και χρησιμοποιούν πολλούς μοριακούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των αντιφλεγμονωδών ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg) και της επαγωγής της διαφοροποίησης των κυττάρων T helper 17 (TH17), η οποία μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία σε αυτοάνοσες ασθένειες.(108)

2.2 Μικροβίωμα και κατάσταση υγείας ατόμου

Μικρή βακτηριακή ποικιλία έχει παρατηρηθεί σε άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα όπως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ψωριασική αρθρίτιδα, διαβήτη τύπου 1, ατοπικό έκζεμα, κοιλιοκάκη, αλλά και νοσήματα όπως παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Στη νόσο του Crohn οι καπνιστές έχουν ακόμη μικρότερη ποικιλία μικροβίων στο έντερο. Η συσχέτιση μεταξύ μειωμένης ποικιλομορφίας και ασθενειών υποδεικνύει ότι **ένα πλούσιο μικροβίωμα του εντέρου είναι πιο ισχυρό** έναντι περιβαλλοντικών επιδράσεων. Κατά συνέπεια, η ποικιλομορφία φαίνεται να είναι ένας γενικά καλός δείκτης ενός «υγιούς εντέρου». Όμως, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι σημαντικές αυξήσεις των διαιτητικών ινών μπορούν να μειώσουν προσωρινά την ποικιλομορφία και τα

μικρόβια που διασπούν ίνες εμπλουτίζονται και εξαιρεση, οδηγώντας σε αλλαγή στη σύνθεση και μέσω ανταγωνιστικών αλληλεπιδράσεων σε μειωμένη ποικιλομορφία (7).

2.3 Προβιοτικά και πρεβιοτικά

Καθώς η σημασία της μικροχλωρίδας του εντέρου για την υγεία και τις ασθένειες αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, το ενδιαφέρον για παρεμβάσεις που μπορούν να ρυθμίσουν τη μικροχλωρίδα και τις αλληλεπιδράσεις της με τον ξενιστή έχει αυξηθεί στα ύψη. Εκτός από τη διατροφή, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά αντιπροσωπεύουν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία που χρησιμοποιείται σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί ένα υγιές μικροβίωμα ή να αποκατασταθεί η ισορροπία όταν πιστεύεται ότι η βακτηριακή ομοιότητα έχει διαταραχθεί σε ασθένεια (91).

Προβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί οργανισμοί που έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία, βρίσκονται υπό συνεχή μελέτη και εξέταση για βοηθητικές θεραπείες σε εντερικές παθήσεις. Βρίσκονται σε τρόφιμα, συμπληρώματα διατροφής ή φάρμακα (κυρίως τα είδη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*). **Το μικροβίωμα του εντέρου είναι ανεξάρτητο από τα προβιοτικά**, καθώς αυτά μπορούν να επηρεάσουν την υγεία μέσω άμεσων επιδράσεων στο ξενιστή (7).

Τα προβιοτικά περιέχουν μικροοργανισμούς, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι βακτήρια **παρόμοια με τα ευεργετικά βακτήρια** που απαντώνται φυσικά στο ανθρώπινο έντερο. Έχουν μελετηθεί ευρέως σε μια ποικιλία γαστρεντερικών παθήσεων και τα πιο μελετημένα είδη περιλαμβάνουν τους *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Saccharomyces*. Τα προβιοτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη **διατήρηση της ανοσολογικής ισορροπίας** στο γαστρεντερικό σωλήνα μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης με τα ανοσοκύτταρα. Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών μπορεί να είναι ανάλογα με το είδος, τη δόση και την ασθένεια και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική

ένδειξη. Τα προβιοτικά είναι ασφαλή για βρέφη, παιδιά, ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά συνιστάται **προσοχή σε ανοσολογικά ευάλωτους πληθυσμούς (88)**.

Σε 22 συστηματικές μελέτες (7) φάνηκε ότι τα συμπληρώματα προβιοτικών έχουν ωφέλιμες επιδράσεις στην πρόληψη της διάρροιας, της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, των οξέων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, των πνευμονικών παροξύνσεων σε παιδιά με κυστική ίνωση και σε παιδιά με έκζεμα. Ακριβείς συστάσεις για την δόση των συμπληρωμάτων δεν υπάρχουν, καθώς οι μελέτες δεν ήταν ομοιογενείς (7). Αναλόγως το προφίλ των μικροβίων σε ασθενείς με φλεγμονή, καρκίνο, μεταβολισμό λιπιδίων ή παχυσαρκία, χορηγούνται συμβιοτικά, δηλαδή συνδιασμός προβιοτικών και πρεβιοτικών, για καλύτερα αποτελέσματα (7).

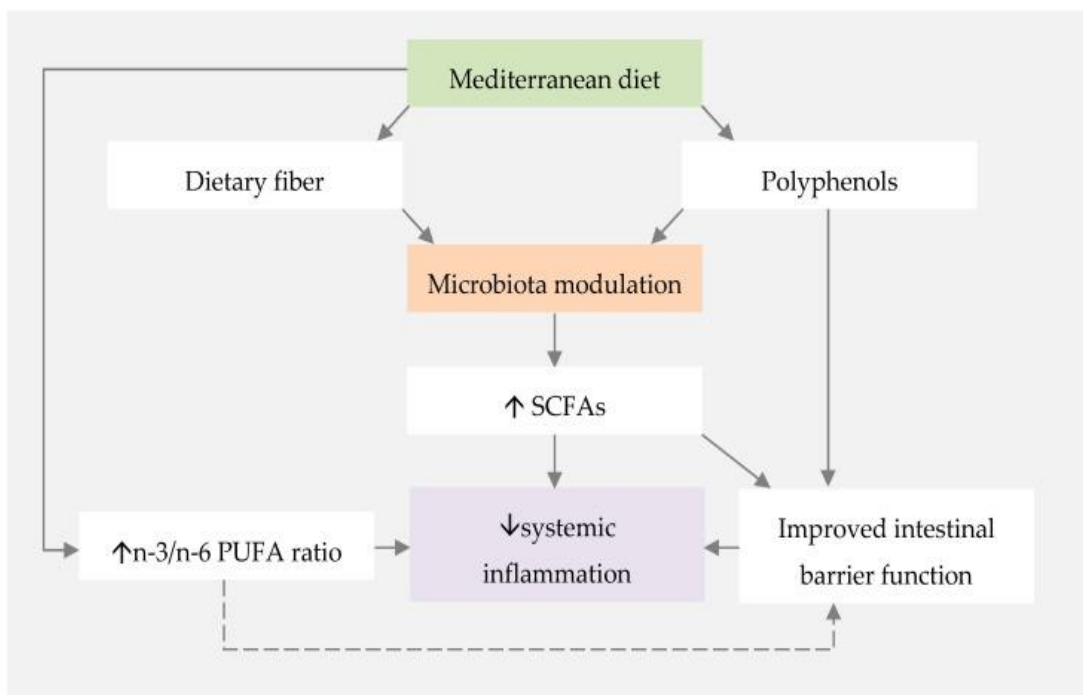
Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά είναι **μη εύπεπτα για τον άνθρωπο συστατικά των τροφίμων** που χρησιμεύουν ως υποστρώματα ανάπτυξης των μικροβίων του παχέος εντέρου. Η πρεβιοτική έννοια είναι λίγο ασαφής και για αυτό χρησιμοποιείται από ορισμένους επιστήμονες ο όρος «Υδατάνθρακες ευνοϊκοί για το μικροβίωμα» που έχουν παρόμοια χρήση με ζυμώσιμες διαιτητικές ίνες. Η κατανάλωση τέτοιων συστατικών που δεν μπορούν να αφομοιωθούν από το λεπτό έντερο του ανθρώπου αλλά υφίσταται ζύμωση από τα βακτήρια που αποικίζουν το παχύ έντερο έχει ευεργετικά οφέλη στην υγεία, εμπλουτίζοντας συγκεκριμένες βακτηριακές ομάδες (*Bifidobacterium adolescentis*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale*) (7). Οι μικροοργανισμοί ζουν σε πολύπλοκα λειτουργικά οικοσυστήματα. Μέσα σε αυτά τα οικοσυστήματα, τα βακτήρια έχουν πολλούς ρόλους, συμπεριλαμβανομένης της μετατροπής των εισερχόμενων διατροφικών υδατανθράκων, πρωτεϊνών και ορισμένων λιπαρών σε μεταβολίτες που μπορεί να έχουν θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ξενιστή (89).

Συμπερασματικά, η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συνβιοτικών έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική που είναι γενικά ασφαλής σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα. Ωστόσο, χρειάζονται επείγοντως πιο συγκεκριμένα και προσανατολισμένα στις ασθένειες, τα προβιοτικά επόμενης γενιάς. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες πριν μπορέσουν να επιτευχθούν οι τελικές συστάσεις (90).

2.4 Επίδραση μικροβιώματος στην ανοσία

Το μικροβίωμα του εντέρου επεξεργάζεται τα θρεπτικά συστατικά σε βιοδραστικά μόρια προετοιμάζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Επίσης, παρέχει ανοσοδιεγερτικά σήματα που μπορούν να ενεργοποιήσουν έμφυτες αλλά και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως τον έλεγχο της ωρίμανσης και της λειτουργίας των μικρογλοβίων του ΚΝΣ. Επισημαίνεται πως το μικροβίωμα δεν επηρεάζει τον αριθμό των εγγενών ανοσοκυττάρων, αλλά την λειτουργία τους. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης. Συμπερασματικά, το έντερο διερευνάται για να κατανοηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ κοινών βακτηρίων - διαίτας - αυτοανοσίας. Επίσης πολυάριθμα βακτήρια και διαιτητικές παρεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν τις παθολόγες διεργασίες κατά την διάρκεια νευροφλεγμονής (6).



5.Εικόνα 2-3 Μεσογειακή διατροφή στη συστηματική φλεγμονή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΡΟΛΟΣ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΣΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ

3.1 Γλουτένη στα αυτοάνοσα

Το σιτάρι είναι η πιο σημαντική πηγή υδατανθράκων στο δυτικό κόσμο. Δεδομένου ότι η γλουτένη αποτελεί το 80% των σύγχρονων πρωτεϊνών σίτου και χρησιμοποιείται επίσης ως πρόσθετο τροφίμων στις βιομηχανίες τροφίμων, χωρίς αμφιβολία η κατανάλωσή της αυξάνεται παράλληλα με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πολλαπλών αυτοάνοσων ασθενειών τις τελευταίες δεκαετίες. Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήθηκε οκταπλάσια αύξηση της περιεκτικότητας σε γλουτένη σιταριού από την ανακάλυψή του 15.000 χρόνια πριν. Λόγω της εξελικτικής αύξησης της περιεκτικότητάς του σε γλουτένη, της αυξημένης τοξικότητάς του και ανοσογονικότητάς του (ικανότητα μιας ουσίας να επάγει ανοσολογική απόκριση) και των πολλαπλών επιβλαβών επιδράσεων, **η γλουτένη μπορεί να σχετίζεται με κάποια σύγχρονη ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών (1).**

Η γλουτένη είναι ένα ιδανικό υπόστρωμα για την ενζυματική μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών. Έτσι, μετατρέπεται σε ένα νέο επιτόπιο πεπτίδιο με συνέπεια η μετασχηματισμένη γλουτένη να γίνεται πρωταρχικός υποψήφιος για την αυτοανοσογένεση. Στην πραγματικότητα, παρά τη δημοφιλή χρήση της στα τρόφιμα, η γλουτένη φαίνεται να έχει **πολλαπλές παρενέργειες**: αυξάνει την εντερική διαπερατότητα, αλλάζει τη σύνθεση και την ποικιλομορφία της αναλογίας μικροβίων, αυξάνει το οξειδωτικό στρες και αλλάζει τις επιγενετικές διαδικασίες. **Η γλουτένη αποδείχθηκε ανοσογόνο, κυτταροτοξικό, προαποπτωτικό και προφλεγμονώδες.** Σε κυτταρικό επίπεδο, μειώνει τη διαφοροποίηση και τη βιωσιμότητα των κυττάρων (1).

3.2 Βιταμίνη D στα αυτοάνοσα

Τα τελευταία χρόνια, τονίζεται ιδιαίτερα η σημαντικότητα της διαθεσιμότητας επαρκών επιπέδων βιταμίνης D (15). Η βιταμίνη D3 είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και ορμόνη. Οι

φυσικές πηγές που παρέχουν στους ανθρώπους μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D3 είναι τα ψάρια (μουρουνέλαιο, άγριος φρέσκος σολομός, ξιφίας, σαρδέλες), το μοσχαρίσιο συκώτι και τα γαλακτοκομικά προϊόντα (42). Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν συσχετίσεις μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και υψηλότερης συχνότητας αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ΣΔ τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα και φλεγμονώδη νόσο παχέος εντέρου. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (15) ανέλυσε τα αποτελέσματα από 219 δημοσιευμένες μελέτες και κατέληξε στο συμπέρασμα πως η βιταμίνη D **παίζει ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη των αυτοάνοσων νοσημάτων**, ωστόσο χρήζει περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε αυτόν τον τομέα. Μάλιστα, σε μελέτη φάνηκε πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ανθρώπους είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας, καθώς η χρήση της ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-β (κυτοκίνη) μείωσε την δραστηριότητα της νόσου (15).

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D και το VDR (**Vitamin D Receptor**) έχουν επίδραση τόσο στα B όσο και στα T λεμφοκύτταρα. Ωστόσο, η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των B-κυττάρων αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους, προάγοντας την απόπτωση τους και τέλος, **μειώνοντας την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης, συμπεριλαμβανομένων των αυτο-αντισωμάτων**. Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να επηρεάσει τη λειτουργία των T κυττάρων, μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των βοηθητικών κυττάρων T (Th) και προάγοντας τη μετάβαση από μια προφλεγμονώδη σε μια πιο ανεκτική ανοσοποιητική κατάσταση. Πράγματι, η βιταμίνη D **αναστέλλει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών Th1** (IL2, ιντερφερόνη-γ, παράγοντας νέκρωσης όγκου α), Th9 (IL9) και Th22 (IL22) **και προάγει την παραγωγή περισσότερων αντιφλεγμονωδών κυτοκινών Th2** (IL3, IL4, IL5, IL10). Αυτά τα ευρήματα μπορεί να εξηγούν την προστατευτική δράση της βιταμίνης D στον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων νοσημάτων (44).

3.3 Βιταμίνη C στα αυτοάνοσα

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό που δεν μπορεί να συντεθεί από τον άνθρωπο λόγω της απώλειας ενός βασικού ενζύμου στη βιοσυνθετική οδό (101). Ωστόσο, διατηρείται σε υψηλά επίπεδα στα περισσότερα κύτταρα του

ανοσοποιητικού και μπορεί να επηρεάσει πολλές πτυχές της ανοσολογικής απόκρισης (102). Γενικά, η βιταμίνη C μπορεί να χορηγηθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους —με τροφή, ως συμπλήρωμα διατροφής και ως συνθετικό προϊόν που χορηγείται ανεξάρτητα από την τροφή, συνήθως από το στόμα ή ενδοφλέβια. Από χημική άποψη, το φυσικό και το συνθετικό ασκορβικό οξύ είναι πανομοιότυπα, αλλά αναφέρεται ότι η βιταμίνη C από φυσικές πηγές απορροφάται καλύτερα από το συνθετικό της ή η βιολογική δραστηριότητα της φυσικής βιταμίνης C είναι ανώτερη από τα συνθετικά της σκευάσματα (103).

Αυτές οι απόψεις δεν υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες που έδειξαν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα ασκορβικού οξέος από διάφορες φυσικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των πορτοκαλιών, του μπρόκολου και των ακτινιδίων, με εκείνη της συνθετικής βιταμίνης C. Επιπλέον, η περιεκτικότητα σε βιταμίνη C καθώς και σε πολλά άλλα θρεπτικά συστατικά που είναι ευεργετικά για την υγεία στα φρούτα και τα λαχανικά μειώνεται χρονικά όπως φαίνεται από τους Davis et al. (103) στη δημοσίευσή τους ορόσημο που δείχνει περίπου 60 τοις εκατό μείωση της περιεκτικότητας σε βιταμίνη C στις καλλιέργειες το 1999 σε σύγκριση με το 1950 (103).

Συνολικά, η βιταμίνη C φαίνεται να ασκεί ένα πλήθος ευεργετικών επιδράσεων στις κυτταρικές λειτουργίες τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Αν και η βιταμίνη C είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που προστατεύει τον οργανισμό από ενδογενείς και εξωγενείς οξειδωτικές προκλήσεις, είναι πιθανό η δράση της ως συμπάρονα για πολυάριθμα βιοσυνθετικά και γενετικά ρυθμιστικά ένζυμα να παίζει βασικό ρόλο στις ανοσοτροποποιητικές της επιδράσεις. Η βιταμίνη C διεγείρει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων στο σημείο της μόλυνσης, ενισχύει τη φαγοκυττάρωση και τη δημιουργία οξειδωτικών ουσιών και τη θανάτωση των μικροβίων. Ταυτόχρονα, **προστατεύει τον ιστό του ξενιστή από υπερβολική βλάβη, ενισχύοντας την απόπτωση και την κάθαρση των ουδετερόφιλων από τα μακροφάγα και μειώνοντας τη νέκρωση και τη NETosis (Neutrophil Extracellular Traps/Εξοκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων)**. Έτσι, είναι προφανές ότι η βιταμίνη C είναι απαραίτητη για το ανοσοποιητικό σύστημα να αναπτύξει και να διατηρήσει μια επαρκή απόκριση έναντι των παθογόνων, αποφεύγοντας παράλληλα την υπερβολική βλάβη στον ξενιστή (101).

3.4 Βιταμίνη B12 στα αυτοάνοσα

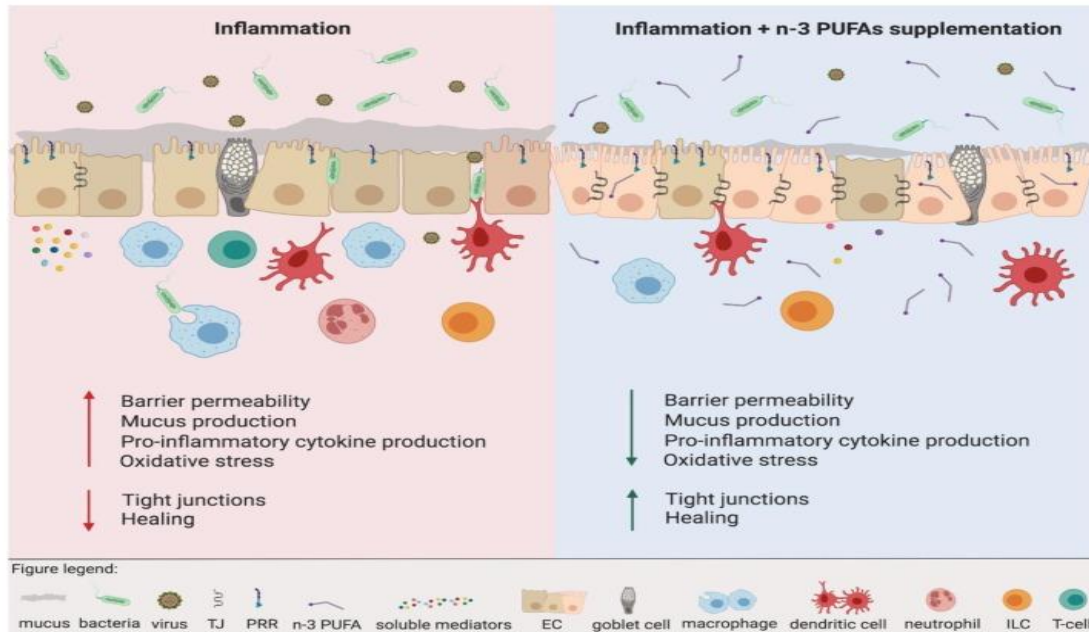
Η βιταμίνη Β (Β12), ή κοβαλαμίνη, είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της υγείας των νευρώνων και της αιμοποίησης. Η κλινική ανεπάρκεια Β12 είναι σπάνια στις ανεπτυγμένες χώρες και προκαλείται κυρίως από γενετικές εκτροπές (43). Η βιταμίνη Β12 υπάρχει σε ψάρια/οστρακοειδή (όστρακο, στρείδι, αχιβάδα ή αυγοτάραχο σολομού) ή στο συκώτι (μοσχάρι, χοιρινό, κοτόπουλο). Η βιταμίνη Β12 **καθαρίζει τα οξειδία του αζώτου και τις δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive oxygen species/ROS) και έτσι προστατεύει διάφορα κύτταρα από το φλεγμονώδες οξειδωτικό στρες**. Η παραγωγή ROS ενεργοποιεί την οδό NF-κΒ προς τα κάτω και η βιταμίνη Β12 καταστέλλει την επαγόμενη από το ROS ενεργοποίηση NF-κΒ και την εξαρτώμενη από NF-κΒ παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Επίσης, η βιταμίνη Β12 καταστέλλει την παραγωγή της IL6, της IFN-γ ή της IL-1β σε μονοκύτταρα ανθρώπινου περιφερικού αίματος. Ακόμα από πειράματα σε αρουραίους φαίνεται να καταστέλλει την ενεργοποίηση της οξειδάσης NADPH και κατά συνέπεια τη φωσφορυλίωση, τη παραγωγή NF-κΒ και TNF-α και τέλος αποκατέστησε την μειωμένη παραγωγή IL-10 (33).

3.5 ω6/ω3 στα αυτοάνοσα

Οι άνθρωποι στις Δυτικές κοινωνίες έχουν πολύ υψηλή αναλογία ω6/ω3 στην διατροφή τους, έως και 50:1, γεγονός που μπορεί να αυξήσει σημαντικά την νοσηρότητα ή/και τη θνησιμότητα. Μια μη ισορροπημένη διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ω6 λιπαρά οξέα διαταράσσει την ισορροπία των προ και αντιφλεγμονωδών παραγόντων στο σώμα, παράγοντας την χρόνια φλεγμονή (18). Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα ω3- PUFA, τα οποία παράγουν αντιφλεγμονώδη μόρια, καιμία χαμηλής αναλογίας ω6/ω3 διαίτα ασκούν κατασταλτικά αποτελέσματα. Οι αλλαγές στους ιστούς που προκαλούνται από έλλειψη ω3 είναι τελικά υπεύθυνες για την παθογένεση όλων των τύπων φλεγμονωδών ασθενειών (18).

Μέσω μελετών έχει φανεί πως τα ω6- PUFA και τα trans λιπαρά οξέα μειώνουν την HDL και αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, το stress και την φλεγμονή. Η μειωμένη κατανάλωση ω3 λιπαρών οξέων και οι πλούσιες δίαιτες σε ζωικές πρωτεΐνες, κορεσμένα λίπη και φυτικά έλαια με ω6 λιπαρά οξέα συνδέονται με υψηλότερη συχνότητα αυτόανοσων διαταραχών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός

ερυθηματώδης λύκος. Τα ω3 λιπαρά οξέα-PUFA, ιδιαίτερα εκείνα που βρίσκονται στα ιχθυέλαια έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι της φλεγμονής, δεδομένης της γνώσης ότι οι βιολογικές επιδράσεις των EPA (εικοσαπεντανοϊκό οξύ) και DHA (εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ) περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων και την ρύθμιση των συμπτωμάτων σε αυτοάνοσα και σε άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες (18).



6. Εικόνα3-1 Προστατευτικές επιδράσεις των διατροφικών λιπαρών οξέων

↓—καθοδική ρύθμιση ή μείωση. ↑ — ανοδική ρύθμιση ή αύξηση. TJ—Σφιχτή διασταύρωση. PRR—Δέκτης αναγνώρισης προτύπων. n-3 PUFA-n-3 Πολυακόρεστο Λιπαρά Οξύ; EC-Επιθηλιακό Κύτταρο; ILC—Εγγενές ανοσοκύτταρο (111)

3.6 Κουρκουμίνη στα αυτοάνοσα

Η κουρκουμίνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και κυρίαρχη πολυφαινόλη στη ρίζα του κουρκουμά, έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλούς πολιτισμούς εδώ και χιλιετίες για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Πράγματι, η υψηλή δόση κουρκουμίνης (3 gr/ημέρα) προκάλεσε κλινική και ενδοσκοπική ύφεση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια δραστηριότητα της ελκώδης κολίτιδας. Μεγαλύτερη δοκιμή με 300 ασθενείς με ήπια ή μέτρια ελκώδη κολίτιδα, δεν είχε σημαντικό κλινικό όφελος όταν χρησιμοποιήθηκαν πολύ χαμηλότερες δόσεις κουρκουμίνης (450 mg/ημέρα). Μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες δοκιμές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα με μέτριες δόσεις κουρκουμίνης (120

mg -1,2 gr ανά ημέρα) φάνηκαν να έχουν κλινικά οφέλη στις ευαίσθητες και πρησμένες αρθρώσεις.

Όσον αφορά την ψωρίαση, η τοπική θεραπεία με κουρκουμίνη έδειξε αναστολή του φλεγμονώδους άξονα IL-23/ IL-17 και άλλων φλεγμονοδών κυτοκινών. Φαίνεται λοιπόν, πως οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της κουρκουμίνης μπορεί στην πραγματικότητα να προσφέρουν οφέλη ως συμπληρωματική θεραπεία σε φλεγμονώδεις ασθένειες, αν και οι μελέτες δείχνουν ότι ίσως απαιτούνται υψηλές δόσεις για να δούμε μεγαλύτερα αποτελέσματα (17).

3.7 Αλάτι (νάτριο) στα αυτοάνοσα

Η υψηλή πρόσληψη αλατιού, η οποία είναι κοινή στον δυτικό κόσμο, είναι η αιτία πολλών ασθενειών του τρόπου ζωής. Πρόσφατες έρευνες ρίχνουν φως σε νέες διεργασίες, οι οποίες παίζουν ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας του νατρίου (92).

Βραχυπρόθεσμα, η αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στους ιστούς μπορεί να ενισχύσει την ανοσολογική απόκριση έναντι λοιμώξεων. Ωστόσο, μακροπρόθεσμα η συγκέντρωση νατρίου στους ιστούς πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο μπορεί να ξεκινήσει παθοφυσιολογικές διεργασίες προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση (92). Λόγω του ανοσορυθμιστικού ρόλου του νατρίου, **ενεργοποιούνται κύτταρα του έμφυτου και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ ορισμένα ρυθμιστικά κύτταρα καταστέλλονται, καταλήγοντας τελικά σε μια προφλεγμονώδη κατάσταση.** Πειράματα που εφαρμόζουν διατροφική υπερφόρτωση αλατιού/εξάντληση αλατιού υποδηλώνουν το ρόλο του νατρίου στην έναρξη/παρόξυνση αρκετών ασθενειών. Έτσι, η σχέση μεταξύ του νατρίου και του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να δώσει μια εξήγηση στον μηχανισμό ασθενειών με άγνωστη μέχρι στιγμής προέλευση, όπως στα αυτοάνοσα νοσήματα (92). Μάλιστα, πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν καταλήξει σε ισχυρές ενδείξεις ότι η υπερβολική διατροφική ποσότητα νατρίου θα μπορούσε να επηρεάσει τη σοβαρότητα πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων όπως κολίτιδας, συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ) και ΣΚΠ (18).

Οι διαταραχές του ανοσοποιητικού του εντέρου μπορεί να ευθύνονται για νευροφλεγμονώδεις ασθένειες. Η υπόθεση ότι το διαιτητικό αλάτι μπορεί να έχει

αντίκτυπο στην πρόοδο της αυτοάνοσης εγκεφαλιτιδας έχει φανεί πειραματικά σε ποντίκια. Τα ποντίκια που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (High Salt Diet/HSD) υποκύπτουν σε πιο σοβαρή ΕΑΕ. Αυτό προκαλείται από μια πιο έντονη δειξήδυση παθογόνων TH17 κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (18).

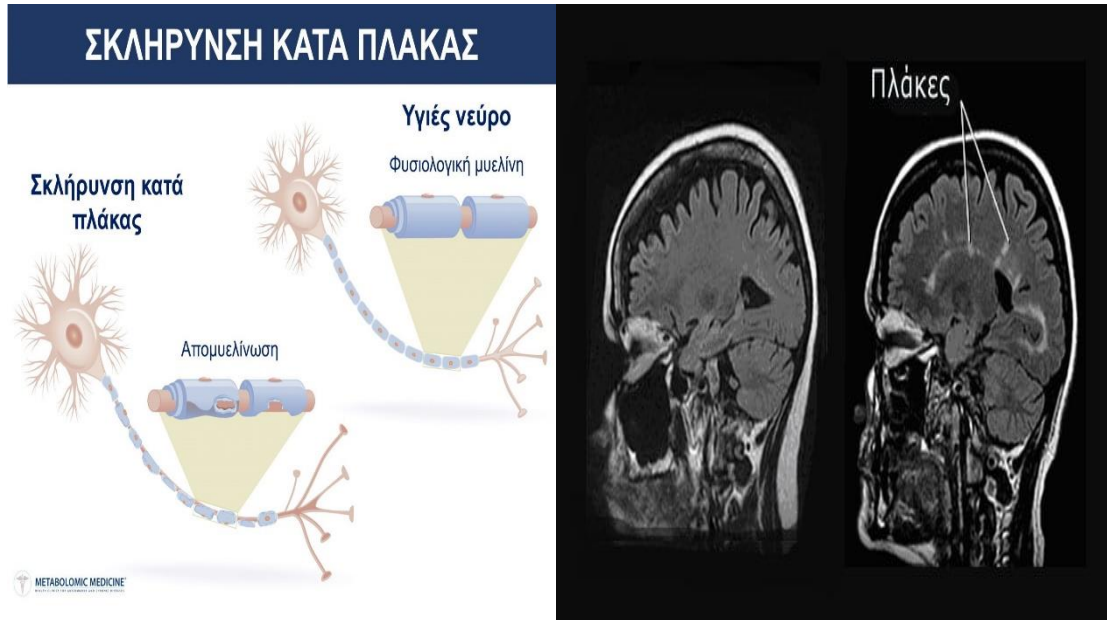
Μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η υπερβολική πρόσληψη αλατιού μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΚΠ. Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε συνεχή διαιτητική πρόσληψη αλατιού που κυμαινόταν είτε από 6 έως 12 g/ημέρα για αρκετούς μήνες. Ο αριθμός των μονοκυττάρων στο αίμα κορυφώθηκε μετά το διάστημα των 12 g/ημέρα και μειώθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα με την προσαρμογή του διαιτητικού αλατιού στα 6 g/ημέρα. Ομοίως, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και IL-23 αλλά και η συγκέντρωση της IL-17 στον ορό ήταν αυξημένη στην ομάδα των 12 g/ημέρα (18). Τέλος, μια μελέτη (25) διερεύνησε την επίδραση διαφορετικών σταθερών ποσοτήτων πρόσληψης αλατιού στο ανοσοποιητικό σύστημα υγιών ανθρώπων. Αποδείχθηκε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα πρόσληψης αλατιού συσχετίστηκαν με την μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των IL-6 και IL-23, και αυξημένη παραγωγή αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης όπως η IL-10 (25).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ

4.1 Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) / Multiple Sclerosis (MS)

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αυτοάνοσης αιτιολογίας (26). Τα ανοσοκύτταρα επιτίθενται στο περιβλήμα της μυελίνης που καλύπτει και προστατεύει τους νευρώνες, με αποτέλεσμα μια μεγάλη ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων που προκύπτουν από την απομυελίνωση και την απώλεια νευραξόνων και νευρώνων (27). Η νόσος χαρακτηρίζεται από πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα επεισόδια νευρολογικής αναπηρίας, που συνήθως διαρκούν από ημέρες έως εβδομάδες. Τα τυπικά εμφανιζόμενα σύνδρομα περιλαμβάνουν αδυναμία των

άκρων ή αισθητική απώλεια λόγω εγκάρσιας μυελίτιδας, διπλή όραση ή αταξία λόγω παρεγκεφαλιδικής βλάβης (28).



7. Εικόνα 4-1 Φθορές ΣΚΠ

4.1.2 Παθοφυσιολογία σκλήρυνσης κατά πλάκας

Η βλάβη των ιστών στη σκλήρυνση κατά πλάκας προκύπτει από μια πολύπλοκη και δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος, των γλοίων (ολιγοδενδροκύτταρα που παράγουν μυελίνη και των πρόδρομών τους, μικρογλοία και αστροκύτταρα) και των νευρώνων (28).

Οι υποτροπές της ΣΚΠ προκαλούνται από τη **διήθηση των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ**, συμπεριλαμβανομένων των Τ κυττάρων, των Β κυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα, σε συνδυασμό με γλοιακά κύτταρα που κατοικούν στο ΚΝΣ, οδηγούν σε φλεγμονή, απομυελίνωση και νευροεκφυλισμό μέσω της κυτταρικής επαφής, της έκκρισης διαλυτών μεσολαβητών και του οξειδωτικού στρες. Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου (συνήθως προοδευτική νόσος), η διείσδυση των ανοσοκυττάρων στο ΚΝΣ μειώνεται, οδηγώντας σε περαιτέρω απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων (94). Το παθολογικό χαρακτηριστικό της ΣΚΠ είναι η

παρουσία απομυελινωτικών βλαβών στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το οπτικό νεύρο. Αυτές οι βλάβες χαρακτηρίζονται από διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων (94).

4.1.3 Επιδημιολογία σκλήρυνσης κατά πλάκας

Για άγνωστους λόγους, περίπου τα τρία τέταρτα των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι γυναίκες, όπως συμβαίνει συχνά σε αυτοάνοσες νόσους. Όσοι έχουν προσβεβλημένο συγγενή πρώτου βαθμού έχουν 2-4% κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΚΠ (σε σύγκριση με ~0,1% στο γενικό πληθυσμό) και η συμφωνία στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 30-50% (28).

4.1.4 Παράγοντες κινδύνου σκλήρυνσης κατά πλάκας

Δεν έχει εντοπιστεί συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, έχουν αποδειχθεί διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου (28). Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα, βασισμένες σε δείγματα που συγκεντρώθηκαν από χιλιάδες άτομα με ΣΚΠ έχουν εντοπίσει >200 παραλλαγές γονιδίων που αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΚΠ, εκ των οποίων η πιο σημαντική παραμένει ο απλότυπος του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού **αντιγόνου DRB1*1501** (28). Από περιβαλλοντικής πλευράς, η νόσος εμφανίζεται μεγαλύτερη συχνότητα σε πιο εύκρατα κλίματα πιθανά αντανακλώντας τη μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως που επηρεάζουν τα επίπεδα **βιταμίνης D**. Οι **ιογενείς λοιμώξεις** σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες μπορεί να ξεκινήσουν μια αυτοάνοση διαδικασία (28). Οι **ορμόνες του φύλου** αποτελούν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την ανάπτυξη της ΣΚΠ, γεγονός που αντανακλάται στην αύξηση των περιπτώσεων ΣΚΠ στις γυναίκες. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας και έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης εμφανίζουν μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου (27). Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους οι γενετικοί πολυμορφισμοί και οι περιβαλλοντικές εκθέσεις αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΠ παραμένουν αντικείμενο εντατικής έρευνας (28).

4.1.5 Θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας

Δεν υπάρχει θεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η θεραπεία συνήθως επικεντρώνεται στην επιτάχυνση της ανάρρωσης από επιθέσεις, στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ. Μερικοί άνθρωποι έχουν τόσο ήπια συμπτώματα που δεν απαιτείται θεραπεία (93). Ωστόσο, χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπείες ανάλογες με την κατάσταση της νόσου όπως: Θεραπείες για κρίσεις της ΣΚΠ που είναι τα κορτικοστεροειδή και θεραπείες για την τροποποίηση της εξέλιξης που είναι το ocrelizumab (93).

4.1.6 Ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στη σκλήρυνση κατά πλάκας

Το μικροβίωμα του εντέρου συμμετέχει σε ανοσορυθμιστικές οδούς για τη ρύθμιση της αυτοανοσίας του ΚΝΣ (26). Μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει το μικροβίωμα του εντέρου ασθενών με ΣΚΠ. Τα βακτηριακά είδη *Methanobrevibacter* και *Akkermansia* να είναι αυξημένα και τα βακτήρια *Butyricimonas* να είναι μειωμένα σε ασθενείς με ΣΚΠ. Άλλες μελέτες ΣΚΠ έχουν βρει ότι οι **στη μικροχλωρίδα του εντέρου συσχετίστηκαν με νευροεκφυλισμό** σε παιδιατρική σκλήρυνση κατά πλάκας πρόσφατης έναρξης. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η υψηλή συχνότητα των εντερικών κυττάρων Th17 συσχετίζεται με μικροβιακές αλλοιώσεις και δραστηριότητα της νόσου στη σκλήρυνση κατά πλάκας (26).

Μια πιθανότητα είναι ότι υπάρχει μοριακός μιμητισμός μεταξύ ενός οργανισμού του εντέρου και των δομών του ΚΝΣ. Αυτό έχει παρατηρηθεί για τον σταφυλόκοκκο. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι η δυσβίωση του εντέρου που σχετίζεται με τη διατροφή και το περιβάλλον θα μπορούσε να επηρεάσει τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, προάγοντας μια λιγότερο ανεκτική κατάσταση στα αυτοαντιγόνα του ΚΝΣ. Η υπόθεση της υγιεινής υποδηλώνει ότι η έλλειψη έκθεσης στην πρώιμη παιδική ηλικία σε μολυσματικούς παράγοντες, συμβιωτικούς μικροοργανισμούς (όπως η μικροχλωρίδα του εντέρου ή προβιοτικά) και τα παράσιτα αυξάνει την ευαισθησία του ατόμου σε αλλεργικές και αυτοάνοσες ασθένειες καταστέλλοντας τη φυσική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλώντας ελαττώματα στην εγκατάσταση ανοσολογικής ανοχής (26).

Η ρύθμιση του μικροβιώματος του εντέρου μέσω προβιοτικών, ανεκτικών μικροοργανισμών ή θεραπείας υποκατάστασης κοπράνων θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως φυσιολογική, μη τοξική μορφή θεραπείας και μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη της νόσου (26).

4.1.7 Ο ρόλος της διατροφής στη σκλήρυνση κατά πλάκας

Κορεσμένα λιπαρά

Τα κορεσμένα λίπη έχουν συνδεθεί με φλεγμονές και ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την αύξηση των καρδιαγγειακών παθήσεων στις ανεπτυγμένες χώρες. Η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών αυξάνει την **LDL χοληστερόλη, η οποία σχετίζεται με κακή έκβαση στη ΣΚΠ**. Τα κορεσμένα λίπη επηρεάζουν άμεσα το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της ενεργοποίησης προφλεγμονωδών υποδοχέων, οδηγώντας σε μελλοντικές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του NF-Kb. Σε ένα ζωικό μοντέλο σκλήρυνσης κατά πλάκας, ποντίκια που τρέφονταν με «δυτική» δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά εμφάνισαν επιδεινωμένα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με αυξημένη διήθηση **T-κυττάρων και μακροφάγων και έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών** νωτιαίου μυελού IL-1B, IL-6 και IFN γ . Τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCFA) όπως αυτά που απαντώνται συνήθως σε επεξεργασμένα τρόφιμα που εμφανίζονται στις «δυτικές» δίαιτες προάγουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων T σε προφλεγμονώδη TH1 και TH17 κύτταρα. Αντίθετα, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) έχουν αποδειχθεί ότι ευνοούν τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα SCFA παράγονται σε μεγάλο βαθμό από τη μικροχλωρίδα του εντέρου ως απόκριση στη διατροφική πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες (68).

Πιο πρόσφατα, μια προοπτική μελέτη (68) σε παιδιατρική σκλήρυνση κατά πλάκας με αυστηρά συλλεγμένες πληροφορίες ασθένειας από 219 συμμετέχοντες που διήρκεσε σχεδόν 2 χρόνια, σημείωσε **συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης από το λίπος και της υποτροπής**. Ιδιαίτερα, η ίδια αύξηση στην ενεργειακή πρόσληψη τριπλασιάστηκε από τα κορεσμένα λίπη. Αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η

κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η διάρκεια της νόσου, η χρήση θεραπείας τροποποίησης της νόσου της ΣΚΠ, η συνολική ενεργειακή πρόσληψη και ο ΔΜΣ (68).

Πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά

Συγκεκριμένα, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs). Τα PUFA μειώνουν τη φλεγμονή μέσω της μετατροπής στις αντιφλεγμονώδεις προσταγλανδίνες E1 και E2, με επιδράσεις στην παραγωγή κυτοκίνης, στη μετανάστευση λευκοκυττάρων και σε άλλα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα των PUFAs στην ΕΑΕ, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών και των επαγόμενων υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισωμάτων (PPAR) σε T-κύτταρα που διεισδύουν στο ΚΝΣ. Επιπλέον, από τα ζωικά μοντέλα φαίνεται τα PUFA να αποτρέπουν την απομυελίνωση και να προάγουν τη νευροπροστασία και την επαναμυελίνωση. Τα ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με currizone και ταΐστηκαν με δίαιτα σολομού έδειξαν μικρότερο όγκο βλαβών, λιγότερη απομυελίνωση, και ενισχυμένη επαναμυελίνωση στο μεσολόβιο (εγκεφαλικός σχηματισμός αποτελούμενος κυρίως από λευκή ουσία που συνδέει τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (68).

Μια σουηδική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου (68) βρήκε μειωμένη συχνότητα ΣΚΠ μεταξύ εκείνων που ανέφεραν υψηλή πρόσληψη λιπαρών ψαριών (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 0,82). Παρομοίως, μια αυστραλιανή μελέτη βρήκε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ενός πρώτου κλινικού απομυελινωτικού συμβάντος μεταξύ εκείνων που ανέφεραν υψηλή πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 0,61) καθώς ωστόσο, μία πρόσθετη μελέτη σημείωσε μια σχέση μεταξύ της πρόσληψης φρέσκου ψαριού και της εμφάνισης του σκλήρυνσης κατά πλάκας, ανεξάρτητα από το επίπεδο βιταμίνης D, ειδικά όταν αυτά προέρχονταν από θαλασσινά και όχι φυτικά προϊόντα (68).

4.1.8 Βιταμίνες και σκλήρυνση κατά πλάκας

Βιταμίνη D

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΣΚΠ και επίσης αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την ΣΚΠ. Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D μπορεί να επηρεαστούν από τη βιοδιαθεσιμότητα, τις μεταβολικές ή/και λειτουργικές διαταραχές ή ακόμα και τη χαμηλή έκθεση στον ήλιο. Η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D ή η χαμηλή έκθεση στο ηλιακό φως που είναι η πιο σημαντική πηγή της, **έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ, καθώς και επιδείνωση της νόσου και αυξημένο κίνδυνο υποτροπών**. Πράγματι, η γεωγραφική κατανομή της νόσου συνήθως συνδέεται με μειωμένη διαθεσιμότητα βιταμίνης D μέσω χαμηλής έκθεσης στον ήλιο. Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με ΣΚΠ από ότι σε υγιή άτομα. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ΣΚΠ (65).

Η αποκατάσταση των βέλτιστων συγκεντρώσεων βιταμίνης D θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της κλινικής αντιμετώπισης της ΣΚΠ λόγω του ρόλου της στον οξειδωτικό και αντιφλεγμονώδη μεταβολισμό (65).

Βιταμίνη B12

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B-12 σχετίζεται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας λόγω του ρόλου της στο σχηματισμό του περιβλήματος της μυελίνης, εκτός από την ανοσοτροποποιητική της δράση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι **οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης B-12 και του φολικού οξέος στο πλάσμα μειώθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας**, αλλά οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης αυξήθηκαν σημαντικά. Άλλοι συγγραφείς ισχυρίστηκαν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης B-12 και του χρόνου έναρξης και διάρκειας των συμπτωμάτων της ΣΚΠ και των τύπων αναπηρίας που δημιουργούνται (65).

4.1.9 Γαλακτοκομικά και σκλήρυνση κατά πλάκας

Η έρευνα έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας σε γυναίκες με υψηλή πρόσληψη πλήρους γάλακτος κατά την εφηβεία. Οι γυναίκες που κατανάλωναν πλήρες γάλα 3 ή περισσότερες φορές την ημέρα είχαν 47% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ σε σύγκριση με εκείνες που κατανάλωναν < 1 μερίδα την ημέρα. Οι ασθενείς με ΣΚΠ έχουν δείξει ασυνήθιστα αυξημένες αποκρίσεις T-λεμφοκυττάρων στα αντιγόνα του γάλακτος, που διαφέρουν σε συγκεκριμένους επίτοπους (επίτοπος = ειδικό κομμάτι του αντιγόνου στο οποίο συνδέεται ένα αντίσωμα) από ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και αυτούς χωρίς αυτοάνοση νόσο, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Η πρωτεΐνη γάλακτος βουτυροφιλίνη έχει ενοχοποιηθεί μέσω αντιγονικής μίμησης με τη γλυκοπρωτεΐνη των ολιγοδενδροκυττάρων της μυελίνης σε ΕΑΕ καθώς και σε ασθενείς με ΣΚΠ. Η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί επίσης να συμβάλει σε αυτές τις επιπτώσεις. Για παράδειγμα, σε ένα ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, μια διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά γάλακτος συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση και σοβαρότητα κολίτιδας, που συνδέεται με τη διάρκεια ζωής του *pro Bilophila wadsworthia* (βακτήριο) και την πρόκληση ανοσοαπόκρισης TH1 (68).

Στο πλαίσιο της μελέτης HOLISM (Health Outcomes in a Sample of People with MS), 2047 ασθενείς με επιβεβαιωμένη σκλήρυνση κατά πλάκας συμπλήρωσαν ένα διατροφικό ερωτηματολόγιο εκτός από την παροχή πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση της ΣΚΠ. Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν κατανάλωναν γαλακτοκομικά ήταν λιγότερο πιθανό να αναφέρουν πρόσφατη δραστηριότητα ασθένειας και ανέφεραν υψηλή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε σύγκριση με εκείνους που ανέφεραν ότι κατανάλωναν γαλακτοκομικά (68).

4.1.10 Φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και σκλήρυνση κατά πλάκας

Στη μελέτη HOLISM που περιγράφεται παραπάνω, η υψηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας ασθένειας και αναπηρίας που ανέφεραν οι ασθενείς (68).

Η πιθανή παιδιατρική σκλήρυνση κατά πλάκας που μελετήθηκε παραπάνω σημείωσε επίσης μείωση των ποσοστών υποτροπής με την αύξηση της πρόσληψης λαχανικών. Εξαιρουμένων των πατατών και των οσπρίων, μια ισοδύναμη αύξηση της πρόσληψης λαχανικών με μόλις ένα φλιτζάνι μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 50% (68).

Μια πιλοτική μελέτη αξιολόγησε τα αποτελέσματα μιας δίαιτας υψηλών λαχανικών/ χαμηλής πρωτεΐνης σε σύγκριση με μια τυπική «δυτική διαίτα» (WD) σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας για 12 μήνες. Σε σύγκριση με το WD, η ομάδα HV/LP (HighVegetables/LowProtein) έδειξε μείωση στα προφλεγμονώδη T-λεμφοκύτταρα IL-17+ και PD-1+ και αύξηση στα αντιφλεγμονώδη μονοκύτταρα PD-L1+ (68).

Άλλοι μηχανισμοί μπορεί να εξηγήσουν την πιθανή σχέση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της ΣΚΠ. Για παράδειγμα, τα σταυρανθή λαχανικά παρέχουν το απαραίτητο αμινοξύ τρυπτοφάνη. **Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης**, που παράγονται απευθείας από τη διατροφή καθώς και από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, **ενεργοποιούν τον υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου (AhR)**. Μέσω του AhR αυτοί οι μεταβολίτες έχουν πολλαπλές δράσεις σχετικές με το περιφερειακό ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής FoxP3+ Tregs και ρυθμιστικών T κυττάρων τύπου 1 που παράγουν IL-10 (Tr1) καθώς και παρεμβολής στη διαφοροποίηση των κυττάρων TH17. Επιπλέον, αρκετοί από αυτούς τους μεταβολίτες είναι σε θέση να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ενεργοποιήσουν το AhR στα αστροκύτταρα. Η αλληλεπίδραση του AhR με το SOCS2 **αναστέλλει το NF-κB**, και τελικά αναστέλλει την τοπική συγκέντρωση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, τη μικρογλοιακή ενεργοποίηση και τη νευροτοξικότητα (68).

Τα φλαβονοειδή, φυτοχρώματα που βρίσκονται σε φρούτα και λαχανικά (και άλλα τρόφιμα όπως ο καφές και το τσάι) που αντιπροσωπεύουν την πιο άφθονη κατηγορία πολυφαινολών, είναι επίσης αγωνιστές AhR. Θετικές επιδράσεις τροφών και εκχυλισμάτων τροφίμων όπως οι φράουλες, το σπανάκι και τα βατόμουρα έχουν αποδειχθεί σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες (68).

4.1.11 Αλάτι και σκλήρυνση κατά πλάκας

Προκλινικές μελέτες έχουν υποδείξει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι στη ΣΚΠ. **Η προφλεγμονώδης διαφοροποίηση των κυττάρων TH17 προκαλείται από υψηλή πρόσληψη αλατιού (68).**

Τα κύτταρα TH17 που αναπτύσσονται σε περιβάλλον με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι παρουσιάζουν πιο παθογόνο φαινότυπο και τα ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι εμφάνισαν επιδείνωση της πορείας της ΕΑΕ. Σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης νατρίου, αυτοί με μέτρια ή υψηλή πρόσληψη είχαν ποσοστά κλινικής υποτροπής 2,75 και 3,95 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα (68).

Ωστόσο, πρόσθετες μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα. Μια μελέτη περιπτώσεων-ελέγχου σε παιδιατρική σκλήρυνση κατά πλάκας με χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφής για την εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου δεν βρήκε συσχέτιση με τον κίνδυνο ΣΚΠ μεταξύ 170 περιπτώσεων ΣΚΠ και 331 μαρτύρων (68).

Μια μελέτη παρατήρησης που χρησιμοποίησε το ίδιο παιδιατρικό δίκτυο ΣΚΠ δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης νατρίου και του κινδύνου υποτροπής μεταξύ 174 ασθενών με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας που παρακολουθήθηκαν για διάμεσο διάστημα 1,8 ετών (68).

4.2. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) / Rheumatoid Arthritis (RA)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συστηματική νόσος του συνδετικού ιστού που επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις και αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια μιας αυτοάνοσης φλεγμονώδους διαδικασίας που προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες σε ένα άτομο με γενετική προδιάθεση (22).

Η ασθένεια επηρεάζει σοβαρά την ποιότητα ζωής με αυξημένη νοσηρότητα και μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Ο ρυθμός εξέλιξης είναι σημαντικά γρήγορος τα πρώτα χρόνια της μη ανιχνευμένης ή εσφαλμένης διάγνωσης ΡΑ. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της ΡΑ είναι περίπλοκη λόγω της ετερογενούς φύσης της νόσου. Δεν υπάρχει διαθέσιμος βιοδείκτης για την ανίχνευση της πρώιμης έναρξης της νόσου και οι παραδοσιακοί

βιοδείκτες μπορεί να μην προσδιορίζουν όλους τους ασθενείς που χρειάζονται πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις, και έτσι οι ασθενείς αντιμετωπίζουν σοβαρές επιπλοκές με σοβαρή βλάβη και αναπηρία στις αρθρώσεις (23).

Οι ακριβείς αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, αν και είναι γνωστό ότι η ευαισθησία στη ΡΑ καθορίζεται από διάφορους παράγοντες (21).

Πρώιμη ΡΑ



Προχωρημένη ΡΑ



8. Εικόνα 4-2 Πρώιμη και προχωρημένη ΡΑ

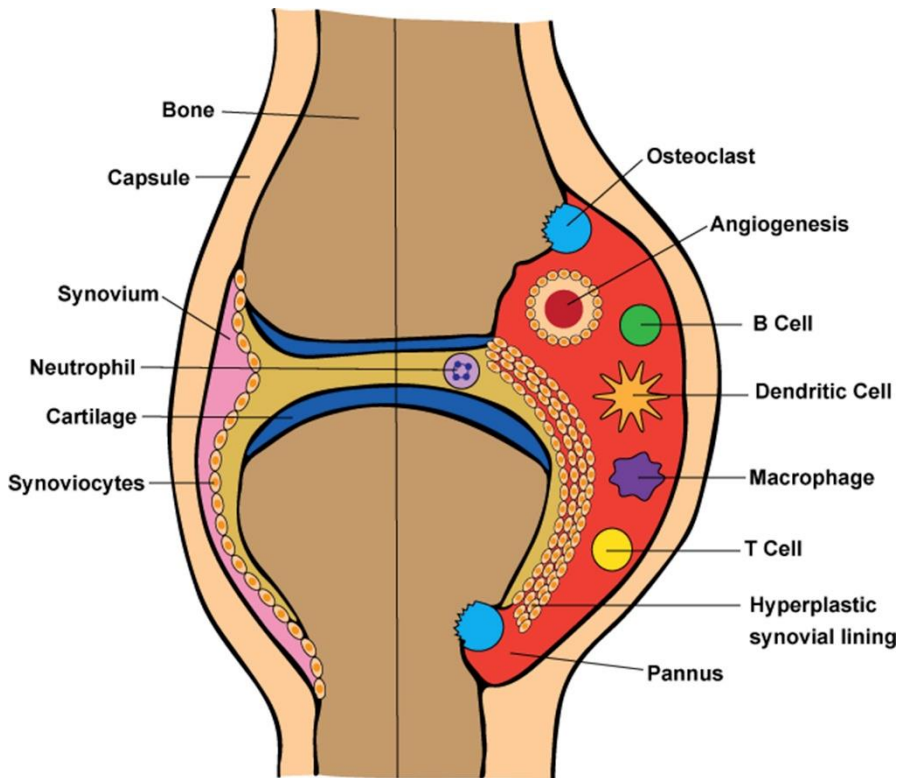
(112)

4.2.1 Παθοφυσιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η πρωτογενής αιτιοπαθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας θεωρείται ότι είναι αυτοάνοση, που περιλαμβάνει μια πρώιμη φάση στην οποία συστηματικοί ανοσομεσολαβητές ανιχνεύουν αυτοαντισώματα και κυτοκίνες, οδηγούν στη συνέχεια σε κλινικά εμφανή, αρθρική έναρξη της «πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας» που εξελίσσεται σε χρόνια φλεγμονή («εγκατεστημένη ΡΑ») και συσχετίζεται με αναδιαμόρφωση ιστού και βλάβη (64).

Διάφορες μελέτες (23) αναφέρουν ένα μείγμα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που ευθύνονται για την πλήρη έκφραση της νόσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των T και B κυττάρων προκαλεί παραγωγή παθολογικών αντισωμάτων, όπως ACPA (Αντι-

κιτρουλλινικά αντισώματα) και RF. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (MMP-9, CRP, TNF- α , IL15, IRF5), οι ανοσοϋποδοχείς (IL2RB, IL2RA, IL23R, IL-4R) και οι υποδοχείς χημειοκίνης (CCL21, CCR5, CCL20, CCR6) ενοχοποιούνται κατά τη χρόνια φλεγμονή στη ρευματοειδή αρθριτιδα. Όλες αυτές οι παραπάνω αλληλεπιδράσεις καταλήγουν τελικά στην καταστροφή των αρθρώσεων και των χόνδρων (23).



9. Εικόνα 4-3 Παθοφυσιολογία RA

(112)

Το αριστερό μισό της εικόνας είναι φυσιολογικής αρθρικής άρθρωσης. Το δεξιό μισό επιδεικνύει βασικές παθοφυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της αρθρικής υπερπλασίας, της εμφάνισης φλεγμονωδών κυττάρων, της νεοαγγειογένεσης, της καταστροφής του χόνδρου και των περιαρθρικών-οστικών-διαβρώσεων

4.2.2 Επιδημιολογία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται γύρω στο 1-2%, με μεγάλη διακύμανση μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών. Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες και περιλαμβάνει όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η κατανομή του επιπολασμού της RA δείχνει

μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΡΑ στις δυτικές χώρες, σε αντίθεση με τον ανατολικό κόσμο και τις αναπτυσσόμενες χώρες (4). Μελέτες σε μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν δείξει πολύ υψηλά επίπεδα (τετραπλάσια ή υψηλότερα) συμφωνίας όχι μόνο στη ΡΑ, αλλά και σε άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) και η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) (70).

4.2.3 Παράγοντες κινδύνου ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε διάρρηξη της ανοσολογικής ανοχής στα αυτοαντιγόνα (4). Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η σκόνη, η διατροφή και οι λοιμώξεις, συμβάλλουν στην ανάπτυξη εμφάνισης συστηματικής αυτοανοσίας και **αυτοαντισωμάτων χρόνια πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων**. Ωστόσο, ο καθορισμός του ρόλου των περιβαλλοντικών παραγόντων στην έναρξη της νόσου καθίσταται κατά κάποιο τρόπο αδύνατος λόγω της συγκέντρωσης κατά την έναρξη της νόσου (4).

Οι πρώιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το υψηλό βάρος γέννησης προάγουν τις πιθανότητες ανάπτυξης ΡΑ και η πρώιμη έναρξη του θηλασμού μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης ΡΑ. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και οι μολυσματικές ασθένειες ενέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ (23).

Η διατροφή και τα θρεπτικά συστατικά έχουν λάβει μεγάλη προσοχή ως πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Αν και μια σειρά από μελέτες (4) πρότειναν συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών συνηθειών, κυρίως όσον αφορά την πρόσληψη φρούτων, λαχανικών ή κρέατος και την ανάπτυξη της νόσου, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι ασαφή. Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών διερεύνησε τον ρόλο της διαίτας και της διατροφής ως πιθανά εργαλεία για την πρόληψη και τη διαχείριση της ΡΑ. Η συσχέτιση του HLA (Human Leukocyte Antigen/ Αντιγόνο Ανθρώπινων Λευκοκυττάρων) με ασθένειες (π.χ. HLA-DR4 και DR1 σε RA) έχει βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής βάσης της συγκεκριμένης νόσου. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δε συμβαίνει πάντα και ιδίως σε μονοζυγωτικά δίδυμα υπογραμμίζει το γεγονός ότι η αιτιολογία δεν οφείλεται απλώς σε γενετικά αίτια (82). Πράγματι, αρκετές πρόσφατες μελέτες (71) αναφέρουν μια πιθανή σχέση μεταξύ διατροφικών παραγόντων και αλλαγών στα επιγενετικά μονοπάτια. Για

παράδειγμα, μεταξύ των ποτών, τόσο το τσάι όσο και ο καφές έχει προταθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κινδύνου ασθένειας στους ανθρώπους, με τη μεσολάβηση των αλλαγών στη μεθυλίωση του DNA (71).

4.2.4 Θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η θεραπεία της RA μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τους θεραπευτικούς στόχους του ασθενούς και του γιατρού και ανάλογα με τα εξατομικευμένα αποτελέσματα που μπορούν να επιτευχθούν. Οι στόχοι έκβασης μπορεί να ποικίλλουν (δηλαδή, ύφεση, χαμηλή δραστηριότητα της νόσου) και μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν πρόληψη βλάβης των αρθρώσεων και της αναπηρίας, μείωση της θνησιμότητας και καρδιαγγειακών συμβάντων. Στην ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, απαιτείται ταχεία επίτευξη αυστηρού ελέγχου της δραστηριότητας της νόσου με συχνές αξιολογήσεις του ασθενούς και τροποποίηση της θεραπείας μέχρι να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ο στόχος (95).

Ο αριθμός των διαθέσιμων θεραπευτικών πόρων για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει αυξηθεί τρομερά τα τελευταία 30 χρόνια. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα φάρμακα περιλαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, γλυκοκορτικοειδή και DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) όπως μεθοτρεξάτη ή στοχευμένα DMARDs, όπως αναστολείς κινάσης Janus[JAK]) ή βιολογικής προέλευσης DMARDs, όπως αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου [TNF], τροποποιητές συνδιέγερσης, αναστολείς ιντερλευκίνης-6, και φάρμακα που καταστρέφουν τα B κύτταρα (95).

Ωστόσο, οφείλεται να επισημανθεί ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας στη διαχείριση και αξιολόγηση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι αερόβιες ασκήσεις και οι ασκήσεις αντίστασης, 2-3 φορές την εβδομάδα για 30-60 λεπτά όχι μόνο παρέχουν γενικά οφέλη για την υγεία, αλλά έχουν επίσης αποδειχθεί ότι προσφέρουν πλεονεκτήματα ειδικά για την ασθένεια, όπως μειωμένο πόνο, βελτιωμένη μυϊκή λειτουργία και καθυστερημένη εμφάνιση αναπηρίας σε ασθενείς με RA (96).

4.2.5 Μικροβίωμα και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση συστηματικών φλεγμονωδών ασθενειών όπως η ΡΑ. Η επίδραση δυνητικά μεσολαβείται από τη μεταβολή της διαπερατότητας του επιθηλίου και του βλεννογόνου και της ανοσολογικής ανοχής στην γηγενή μικροχλωρίδα (60). Ωστόσο, η πρόσφατη κατανόησή μας για τον ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στον επηρεασμό της δραστηριότητας της ΡΑ έχει αυξηθεί, οδηγώντας σε υποθέσεις ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τα βακτήρια του εντέρου και ως εκ τούτου τη δραστηριότητα της νόσου ΡΑ. Η σχέση μεταξύ του γαστρεντερικού μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος είναι καλά εδραιωμένη και το ένα μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα του άλλου (60).

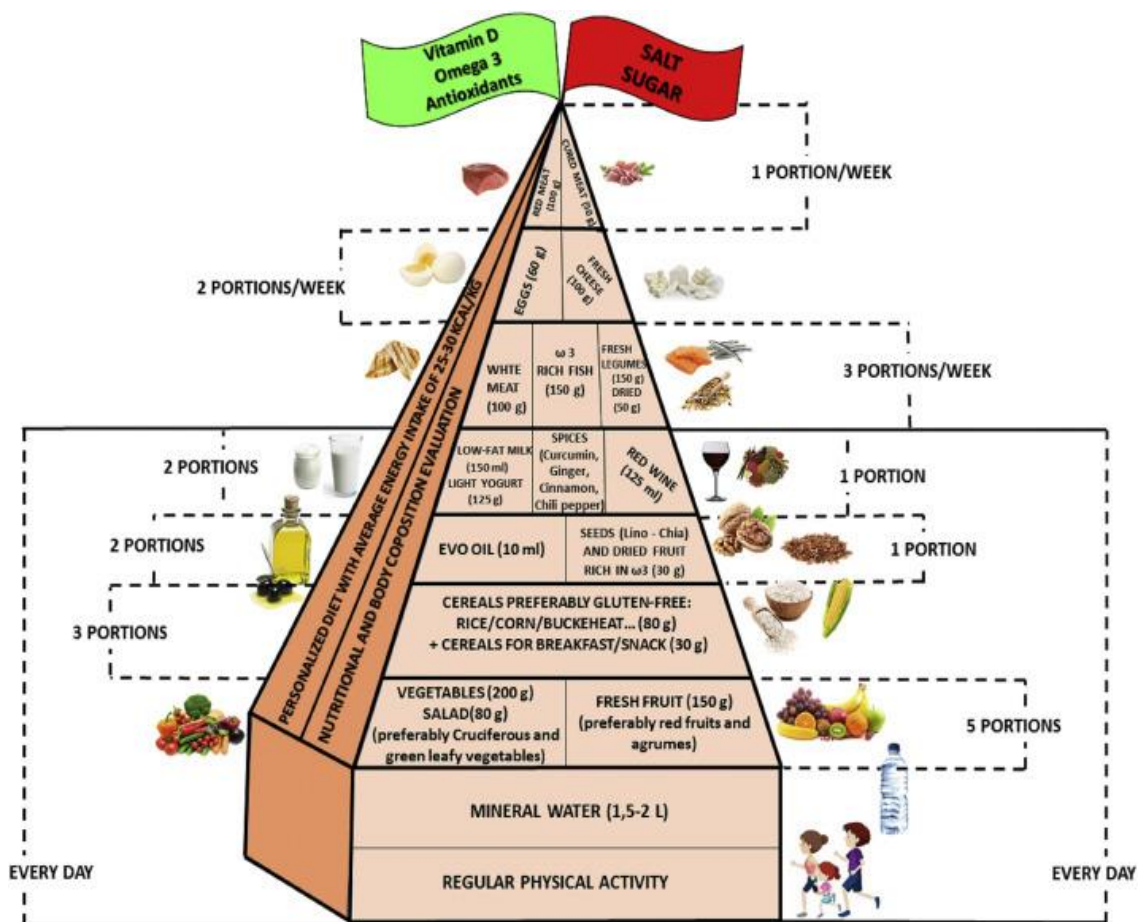
Μελέτες (60) έχουν δείξει ότι υπάρχει διακίνηση ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων στις αρθρώσεις και αλλοιωμένη έκφραση αντιγόνων. Έχει αναφερθεί ότι τα νηματοειδή βακτήρια στο έντερο οδηγούν στην αυτοάνοση αρθρίτιδα μέσω της επιρροής τους στα κύτταρα T helper 17. Η μικροχλωρίδα των κοπράνων έχει χαρακτηριστεί σε ΡΑ και τα στοιχεία υποστηρίζουν τη συμμετοχή των εντερικών μικροβίων στην παθογένεση της ΡΑ. Οι αλλαγές στο μικροβίωμα λόγω της αλλαγής του τρόπου ζωής αλλά και των διατροφικών συνηθειών έχουν οδηγήσει σε ανοσολογικές ανισορροπίες. Αυτή η δυσβίωση μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική βλάβη σε καταστάσεις όπως η ΡΑ και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (60).

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα γενικά παραπονούνται για προβλήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, ιδιαίτερα δυσπεψία (φούσκωμα, πληρότητα μετά το φαγητό, ναυτία, πρώιμο κορεσμό, επιγαστρικό άλγος, κάψιμο και ερυγές), έλκος του βλεννογόνου και αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου (δυσκοιλιότητα/διάρροια) (23).

Μια αλλοιωμένη εντερική μικροχλωρίδα έχει επομένως εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεση της ΡΑ. Πρόσφατα, το εργαστήριο Littman εντόπισε το *Prevotella copri*, (gram-αρνητικό βακτήριο που κατοικεί στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα), σημαντικά διαδεδομένο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, υποστηρίζοντας ότι η υπόθεση «άξονας εντέρου-άρθρωσης» σχετίζεται με τις ανθρώπινες ρευματικές παθήσεις και μπορεί να οδηγήσει σε παθογένεση της ΡΑ (23).

Με την αυξημένη κατανόηση του μικροβιώματος σε συστηματικές φλεγμονώδεις

ασθένειες όπως η ΡΑ, οι διατροφικές παρεμβάσεις και τα προβιοτικά μπορεί να βρουν εφαρμογή στη διαχείριση τέτοιων καταστάσεων. Οι διατροφικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα οδηγώντας σε τοπική φλεγμονή και αυξημένη διαπερατότητα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συστηματική εξάπλωση προφλεγμονωδών λεμφοκυττάρων και κυτοκινών που οδηγεί σε φλεγμονή σε απομακρυσμένα σημεία όπως οι αρθρώσεις (23).



10. Εικόνα4-4 Ιδανική πυραμίδα για ασθενείς με ΡΑ

(52)

4.2.6 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η σχέση μεταξύ πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε πολλές μελέτες (61), αλλά πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Ο αντίκτυπός τους στο ανοσοποιητικό σύστημα και στις φλεγμονώδεις ασθένειες είναι πράγματι γοητευτικός: τα ω6 PUFA ασκούν κυρίως προφλεγμονώδη χαρακτηριστικά, ενώ τα ω3 PUFA έχουν αντιφλεγμονώδη και προκαταρκτική δράση (61).

Σήμερα, είναι πολύ γνωστό πως τα PUFAs μπορούν να επηρεάσουν βαθιά τον μεταβολισμό των οστών, με τρόπο που εξαρτάται αυστηρά από τη φύση της εξεταζόμενης ένωσης, έτσι ώστε μια δίαιτα με υψηλή αναλογία ω3/ω6 λιπαρών οξέων να θεωρείται προστατευτική από την απώλεια οστικής πυκνότητας (61). Ενδιαφέρον, εάν τα ω6 PUFAs, αλλά όχι τα ω3 PUFAs, είναι υπεύθυνα για την αναστολή της οστεοβλαστογένεσης και την επαγωγή της λιπογένεσης των ανθρώπινων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, ενεργώντας ως αναστολείς της έκφρασης του γονιδίου *opg/rankl* στους οστεοβλάστες και, κατά συνέπεια, αλλάζοντας τη διαδικασία διαφοροποίησής τους και προάγοντας, με αυτόν τον τρόπο, την απώλεια οστικής μάζας (61).

Η μακροχρόνια πρόσληψη ψαριών και άλλων πηγών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας ω3 PUFAs έχει αναφερθεί ότι είναι προστατευτική για την ανάπτυξη ΡΑ. Σε μια προοπτική μελέτη (60) σε 205 γυναίκες με ΡΑ, η διατροφική πρόσληψη ω3 PUFA (>0,21 g/ημέρα) μακράς αλυσίδας συσχετίστηκε με 35% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ σε σύγκριση με χαμηλότερη πρόσληψη. Η μακροχρόνια πρόσληψη σταθερά >0,21 g/ημέρα συσχετίστηκε με 52% μειωμένο κίνδυνο και η σταθερή μακροχρόνια κατανάλωση (ψάρι ≥ 1 μερίδα την εβδομάδα σε σύγκριση με <1) με 29% μείωση του κινδύνου. Ορισμένες μελέτες (60) υποστηρίζουν το ρόλο της συμπλήρωσης ω3 PUFAs ως πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για τη βελτίωση των συμπτωμάτων, τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων, τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας και την απαίτηση για ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα) στη ΡΑ (60).

4.2.7 Προβιοτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Τα προβιοτικά αποτελούν μια ελκυστική θεραπευτική στρατηγική στη ΡΑ λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων με το μικροβίωμα, ωστόσο τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε επεμβατικές μελέτες (60). Το *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium* είναι τα κύρια προβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε εμπορικά και φαρμακευτικά προϊόντα. Με βάση τον ρόλο του μικροβιώματος στην παθογένεση της ΡΑ και τις αλλαγές της σε ασθενείς με ΡΑ, τα προβιοτικά θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μια συμπληρωματική θεραπεία στη ΡΑ (4).

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή (60), 60 γυναίκες με εγκατεστημένη ΡΑ έλαβαν *Lactobacillus casei* 01 ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε τον ρόλο του *Lactobacillus casei* 01 ως συμπληρωματική θεραπεία για να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση των φλεγμονωδών κυτοκινών στη ΡΑ. Το συμπλήρωμα προβιοτικών μείωσε τα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό και τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων. Η θεραπεία με προβιοτικά δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές δεν έχουν αποδείξει καμία συνεπή και αξιοσημείωτη επίδραση στα μέτρα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή ή στα εργαστηριακά αποτελέσματα (60).

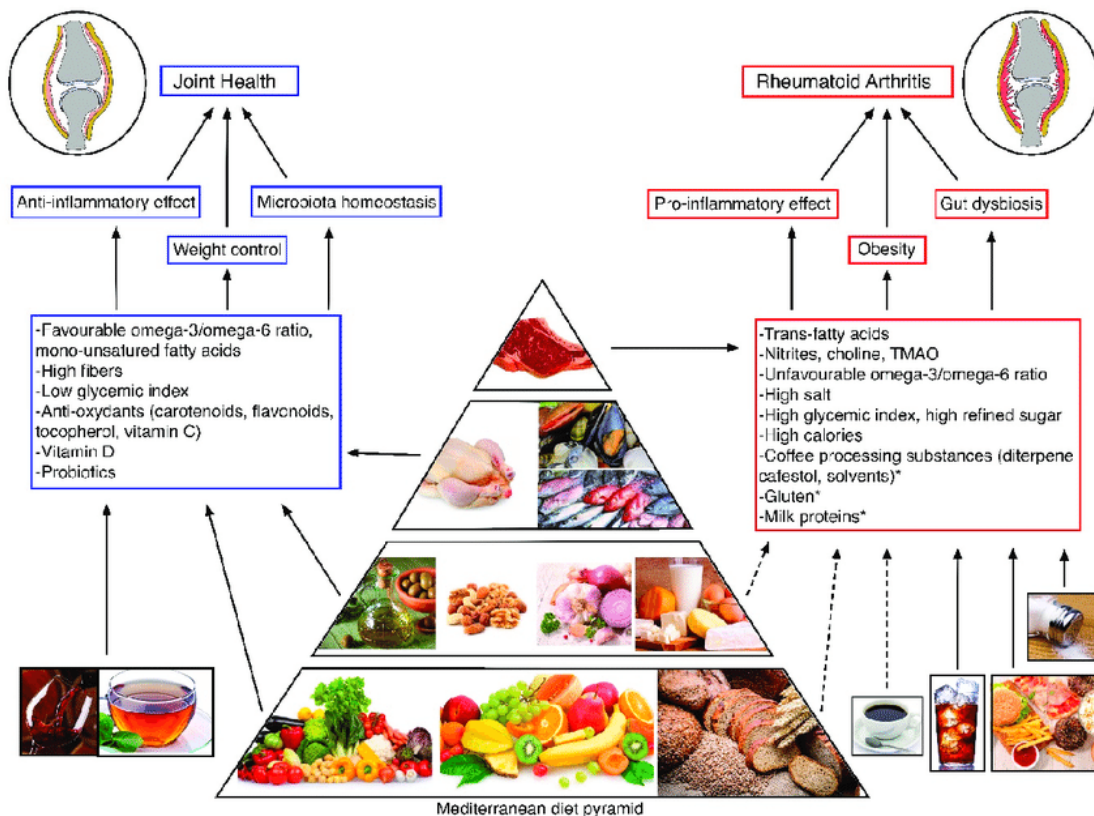
4.2.8 Βιταμίνη D και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η σχέση της βιταμίνης D και της ΡΑ είναι πολύπλοκη καθώς η βιταμίνη έχει αποδεδειγμένο ρόλο στο ανοσολογικό περιβάλλον στην παθοφυσιολογία της ΡΑ. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή σε ασθενείς με ΡΑ. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου, τη δόση κορτικοστεροειδών και συννοσηρότητες στη ΡΑ. Είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη ότι η σοβαρότητα της νόσου μπορεί επίσης να περιορίσει την κινητικότητα των ασθενών, περιορίζοντας την πρόσβαση στο υπεριώδες φως (UV) και έτσι μειώνοντας τη συμβατική επιδερμική σύνθεση της βιταμίνης D (83). Ωστόσο, τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν έχουν επίδραση τροποποίησης της νόσου στη ΡΑ (4).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή δοκιμή 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη μελέτη (60) με

εικονικό φάρμακο 25-υδροξυ βιταμίνης D 50.000 IU εβδομαδιαία έναντι εικονικού φαρμάκου (n=117) στη ΡΑ, φάνηκε ότι η λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνη D δεν επηρέασε τη δραστηριότητα της νόσου στη ΡΑ. Η βιταμίνη D έχει ισχυρά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα πιθανώς λόγω της καταστολής των T κυττάρων IL-17 + και IFN γ + που εμπλέκονται στη ΡΑ. Οι ασθενείς με ενεργό ΡΑ υπό θεραπεία με στεροειδή μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άγχους και της κατάθλιψης (60).

Πρόσφατα, μια μετα-ανάλυση (84) εντόπισε 9 τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου (RCTs) συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ρευματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων 5 μελετών ασθενών με ΡΑ. Μεταξύ των ασθενών με ΡΑ, η ομάδα συμπληρωμάτων βιταμίνης D έδειξε μειωμένο ποσοστό εξάρσεων της νόσου, επίπεδα πόνου, χωρίς ωστόσο να φθάνει σε στατιστική σημασία (84).



11. Εικόνα 4-5 Συστατικά που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΡΑ

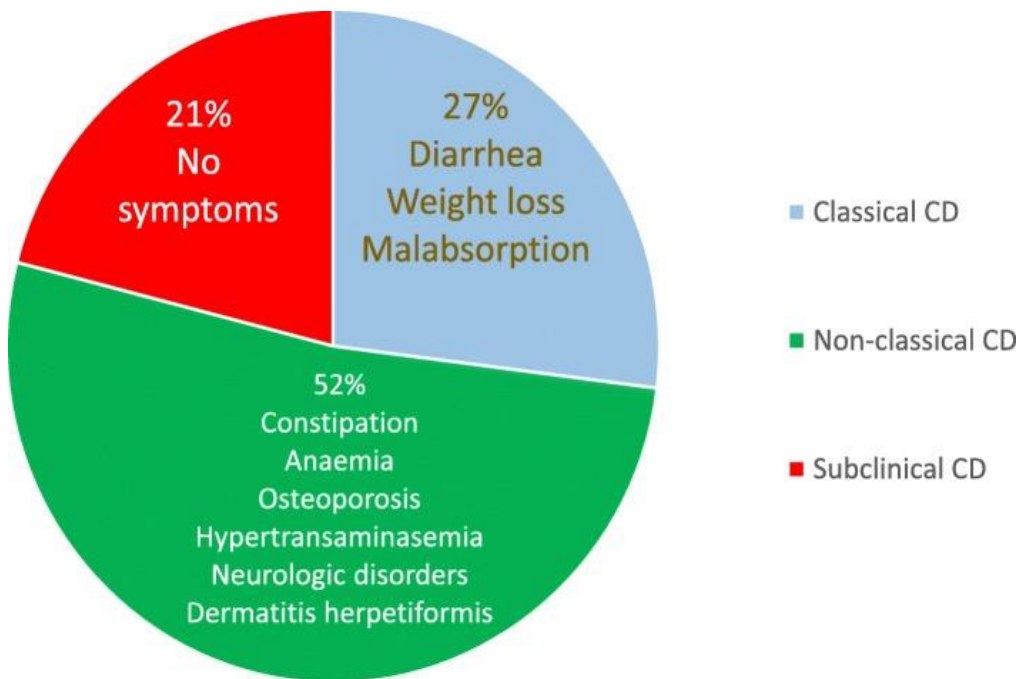
*Θρεπτικά συστατικά με λιγότερο καθορισμένα στοιχεία (4).

4.3 Κοιλιοκάκη / Coeliac Disease (CD)

Η κοιλιοκάκη ορίζεται ως μια αυτοάνοση διαταραχή έναντι της γλουτένης σε ευαισθητοποιημένα άτομα (31). Η γλουτένη βρίσκεται στο κριθάρι, τη σίκαλη και το σιτάρι. Σε άτομα με κοιλιοκάκη η κατανάλωση γλουτένης οδηγεί σε εντεροπάθεια με βλάβη της επιφάνειας του βλεννογόνου οδηγώντας σε μη φυσιολογική απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Η ακατάλληλη ανοσολογική αντίδραση λαμβάνει χώρα με τη μεσολάβηση κυττάρων και αντισωμάτων στη γλιαδίνη, ένα πεπτίδιο που παράγεται από την πέψη της διατροφικής γλουτένης από ένζυμα στα όρια του δωδεκαδακτύλου (30).

Η κοιλιοκάκη μπορεί να θεωρηθεί σύνδρομο, λόγω του ευρέος φάσματος κλινικών εκδηλώσεων και της εμπλοκής διαφόρων ανθρώπινων συστημάτων. Επιπροσθέτως, παρουσιάζει ιδιόμορφα χαρακτηριστικά σε σύγκριση με άλλες αυτοάνοες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους αποκατάστασης της βλάβης του βλεννογόνου καθώς και της αναστρεψιμότητας της εξέλιξης και της χρόνιας δυναμικής της, με πλήρη αποφυγή της γλουτένης. Θεωρείται ότι σχετίζεται με πολλές άλλες καταστάσεις, ιδιαίτερα με αυτοάνοσα νοσήματα (29).

Η κοιλιοκάκη χαρακτηρίζεται από δυσαπορρόφηση, απώλεια σωματικού βάρους και ανεπάρκεια βιταμινών και μετάλλων. Με το εγγύς λεπτό έντερο να είναι το πιο εμφανές προσβεβλημένο όργανο αναμένονται ελλείψεις υδατοδιαλυτών βιταμινών καθώς αυτή είναι η κύρια θέση απορρόφησης. Η εφαρμογή μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη βελτιώνει τη συνολική κλινική πορεία της κοιλιοκάκης καθώς και τις συνακόλουθες παθήσεις της (31).



12. Εικόνα 4-6 Επιπολασμός των κλινικών φαινοτύπων της κοιλιοκάκης ενηλίκων (56)



13. Εικόνα 4-7 Ευρήματα ενδοσκόπησης στην κοιλιοκάκη

Τα Ευρήματα αυτά δείχνουν τη χαρακτηριστική απώλεια κυκλικών πτυχών, ρωγμών και εμφάνισης δίογκωσης κυττάρων του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου (114).

4.3.1 Παθοφυσιολογία κοιλιοκάκης

Η κοιλιοκάκη είναι μια μοναδική αυτοάνοση ασθένεια καθώς τα βασικά γενετικά της στοιχεία που είναι το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (HLA/Human Leucocyte Antigen-DQ2 και -DQ8), το εμπλεκόμενο αυτοαντιγόνο (ιστοτρανσγλουταμινάση (tTG)) και ο περιβαλλοντικός διεγέρτης (γλουτένη) που είναι όλα καλά καθορισμένα (56).

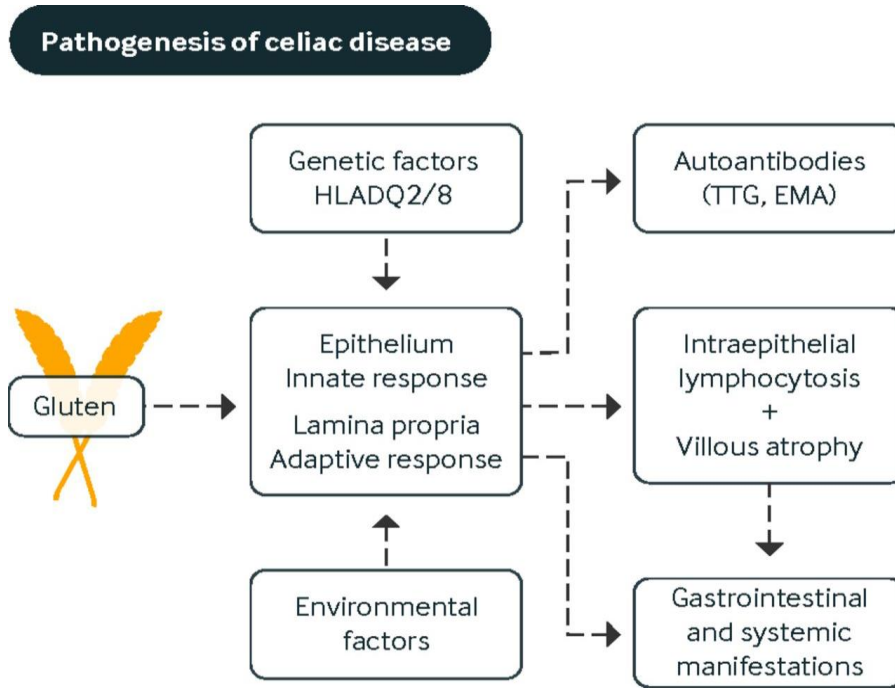
Η κοιλιοκάκη είναι μια κοινή εντεροπάθεια του λεπτού εντέρου που εμφανίζεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση και προκαλείται από την πρόσληψη γλουτένης στη διατροφή. Έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι για την κατανόηση του ρόλου του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος σε απόκριση στα πεπτίδια γλουτένης. Παρά τη λεπτομερή γνώση αυτών των προσαρμοστικών ανοσολογικών μηχανισμών, η πλήρης σειρά παθογόνων συμβάντων που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της ιστικής βλάβης παραμένει λιγότερο βέβαιη (74).

Παρά τη σειρά σημαντικών ανακαλύψεων που έγιναν σχετικά με την ενεργοποίηση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος στη CD, οι ακριβείς μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της βλάβης παραμένουν αβέβαιοι. Συγκεκριμένα, δεν έχει απαντηθεί το ερώτημα ποιά γεγονότα αναγκάζουν τις ψηλές λάχνες του λεπτού εντέρου να αποκτήσουν μια πεπλατυσμένη όψη, στην οποία οι λάχνες είτε απουσιάζουν εντελώς είτε είναι άκαμπτες. Είναι προφανές τόσο από μελέτες in vivo όσο και in vitro ότι η βλάβη των εντεροκυττάρων συμβαίνει γρήγορα μετά την έκθεση στη γλουτένη. Ωστόσο, το ερώτημα παραμένει, πώς αυτό οδηγεί στα τελικά παθολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης; Είναι ενδιαφέρον ότι, αν και στοχεύονται τα εντεροκύτταρα, δεν υπάρχουν ενδείξεις νέκρωσης ή εξέλκωσης ιστού, όπως παρατηρείται στη νόσο του Crohn του λεπτού εντέρου (75).

Είναι προφανές ότι τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται κοντά στα εντεροκύτταρα εμφανίζουν κυτταροτοξικές ιδιότητες (74).

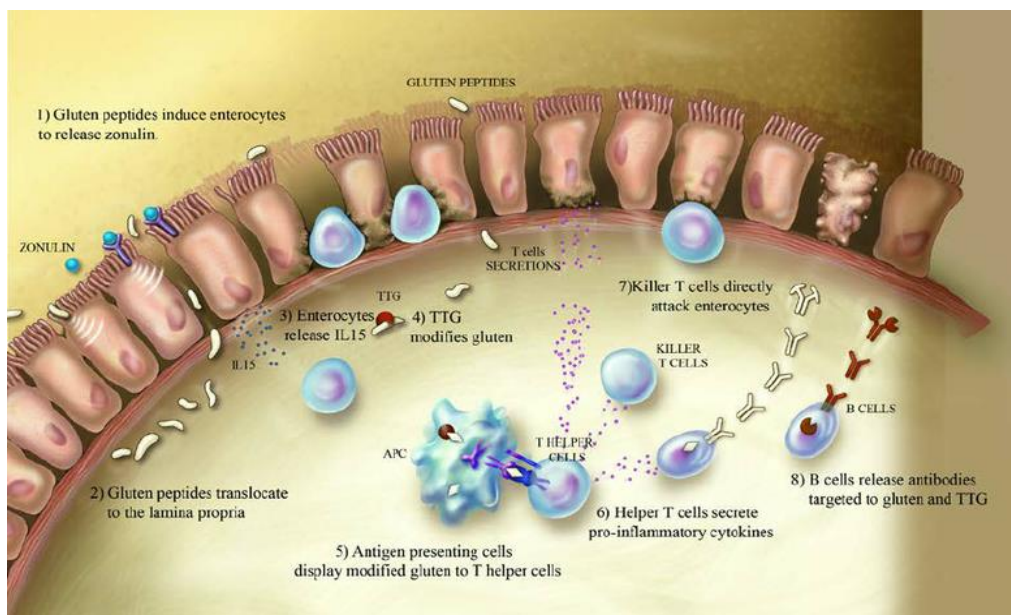
Σε γενετικά ευαίσθητους ασθενείς, η παθογένεση της νόσου ξεκινά με την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη, τα οποία διασπώνται ατελώς στον εντερικό αυλό σε δυνητικά ανοσογόνα πεπτίδια που προέρχονται από γλουτένη. Η ανοσογονικότητα αυτών των πεπτιδίων ποικίλλει. Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC/ Antigen Presenting

cells) μεταφέρουν πεπτίδια γλουτένης σε κύτταρα CD4+T, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Επίσης δημιουργούνται αντισώματα κατά της γλιαδίνης και αντι-tTG. Η απόκριση στη γλιαδίνη είναι μια διαδικασία που καθοδηγείται από Th1, ενώ οι κυτοκίνες Th17 αυξάνονται (58).



14. Σχήμα 4-8 Η παθογένεση της κοιλιοκάκης

Η παθογένεση της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει μια τριάδα προδιαθεσικών γονιδίων (απλότυποι HLA-DQ2 και HLA-DQ8), διαιτητική γλουτένη και άλλους λιγότερο καλά καθορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι εγγενείς και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις στα θραύσματα γλουτένης στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου έχουν ως αποτέλεσμα χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα, ιστολογικές αλλαγές (ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση και ατροφία των λαχνών) και κλινικά συμπτώματα (όπως διάρροια ή σιδηροπενική αναιμία) (62).



15. Εικόνα 4-9 Κατάποση γλουτένης και κοιλιοκάκη

Μηχανισμοί με τους οποίους η κατάποση γλουτένης πυροδοτεί κοιλιοκάκη. Η χωνεμένη γλουτένη αλληλεπιδρά με τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και προκαλεί τη διακοπή των στενών συνδέσεων (1). Η συνακόλουθη αυξημένη εντερική διαπερατότητα οδηγεί στη μετατόπιση των πεπτιδίων γλουτένης στη lamina propria(2) όπου επάγουν την παραγωγή της IL-15 (3). Στο lamina propria, τα πεπτίδια γλουτένης τροποποιούνται από τα ένζυμα της τρανσγλουταμίνωσης του ιστού (4) και καταληκτικά προκαλούν μια προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση(5-8) **(99)**.

4.3.2 Επιδημιολογία κοιλιοκάκης

Είναι μια από τις πιο κοινές αυτοάνοσες διαταραχές, με αναφερόμενο επιπολασμό 0,5-1% του γενικού πληθυσμού, με εξαίρεση τις περιοχές που παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα γονιδίων προδιάθεσης και χαμηλή κατανάλωση γλουτένης (π.χ. υποσαχάρια Αφρική και Ιαπωνία). Μελέτες έχουν δείξει άτομα με κοιλιοκάκη δεν εντοπίζονται λόγω απουσίας ορολογικού ελέγχου, ετερογενών συμπτωμάτων ή/και χαμηλής επίγνωσης της νόσου. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται στις δυτικές χώρες. Μεταξύ των ετών 1975 και 2000 αυξήθηκε 5 φορές στις ΗΠΑ, για άγνωστους λόγους επί του παρόντος. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος σε συγγενείς πρώτου βαθμού CD (10-15%) και σε άλλες ομάδες κινδύνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σύνδρομο Down, διαβήτη τύπου 1 ή ανεπάρκεια IgA **(56)**.

Ο επιπολασμός του CD είναι υψηλότερος σε άτομα που πάσχουν από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (10 έως 15%) όπως: διαβήτη τύπου 1 (3 έως 16%), θυρεοειδίτιδα Hashimoto (5%) ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων ηπατικών παθήσεων, του συνδρόμου Sjögren και IgA νεφροπάθεια), σύνδρομο Down (5%), σύνδρομο Turner (3%) και ανεπάρκεια IgA (9%) **(73)**.

Οι λόγοι για τη σύμπτωση μεταξύ αυτών των αυτοάνοσων νοσημάτων περιλαμβάνουν τον κοινό γενετικό κίνδυνο HLA. Είναι ευρέως γνωστό ότι το επίπεδο έκφρασης των μορίων HLA στην κυτταρική επιφάνεια σχετίζεται με την παθοφυσιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων και, επί του παρόντος, η έρευνα εστιάζεται στη μελέτη της εξατομικευμένης πρόληψης αυτοάνοσων νοσημάτων που ρυθμίζουν τη σχέση HLA-συνδέτη **(73)**.

Η κοιλιοκάκη μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων πληθυσμών. Τέτοιες διαγνώσεις δεν υποδηλώνουν απαραίτητα την ανακάλυψη μακροχρόνιας κοιλιοκάκης- θα μπορούσαν να προκύψουν από de novo απώλεια ανοχής στη γλουτένη. Μελέτες σε σειρά δειγμάτων ορού έχουν αναφέρει απώλεια ανοχής στη γλουτένη στην ενήλικη ζωή. Ωστόσο, πρόσφατες προοπτικές μελέτες κούρτης έχουν βρει ότι οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν κοιλιοκάκη πριν από την ηλικία των 10 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης της κοιλιοκάκης είναι υψηλότερη στις γυναίκες από τους άνδρες αλλά αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή οι άνδρες είναι πιο πιθανό να παραμείνουν αδιάγνωστοι (57).

4.3.3 Παράγοντες κινδύνου κοιλιοκάκης

Οι παράγοντες που εξηγούν τον ποικίλο και αυξανόμενο επιπολασμό της κοιλιοκάκης παραμένουν ασαφείς. Υπάρχει παραλλαγή στη συχνότητα των απλοτύπων HLA (Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας, HLA Human Leukocyte Antigen) που προδιαθέτουν για κοιλιοκάκη παγκοσμίως, αλλά ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει επίσης σε πληθυσμούς με παρόμοιο υπόβαθρο HLA. Αυτή η διακύμανση μπορεί να εξηγηθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες και όχι από γενετικούς. Οι πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την κατανάλωση δημητριακών που περιέχουν γλουτένη, την έναρξη στα πρώτα χρόνια της ζωής και τη χαμηλότερη οικονομική κατάσταση καθώς και ένα κατώτερο περιβάλλον υγιεινής (104).

4.3.4 Θεραπεία Κοιλιοκάκης

Ο βασικός άξονας της θεραπείας της κοιλιοκάκης παραμένει η τήρηση μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη. Η βελτίωση και η επίλυση των συμπτωμάτων συνήθως συμβαίνει εντός ημερών ή εβδομάδων και συχνά προηγείται της ομαλοποίησης των ορολογικών δεικτών και της ατροφίας των λαχνών του δωδεκαδακτύλου. Παρά την αποτελεσματικότητά της στην επίτευξη ομαλοποίησης αυτών των παραμέτρων στους περισσότερους ασθενείς, η δίαιτα

χωρίς γλουτένη έχει πολυάριθμες δυσκολίες. Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα κοιλιοκάκη θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό διαιτολόγο, επειδή η δίαιτα χωρίς γλουτένη απαιτεί γνώση όχι μόνο των κρυφών πηγών γλουτένης, αλλά και υγιών υποκατάστατων σιτηρών χωρίς γλουτένη που παρέχουν επαρκείς φυτικές ίνες και θρεπτικά συστατικά (54).

Τα υποκατάστατα σιτηρών χωρίς γλουτένη είναι το ρύζι, βρώμη και ταψευδοδημητριακά. Σε αντίθεση με τα πιο κοινά δημητριακά, τα ψευδοδημητριακά αποτελούνται κυρίως από αλβουμίνες και σφαιρίνες. Ως εκ τούτου, είναι καλά υποκατάστατα των δημητριακών σε τρόφιμα gluten free (GF) (76). Τα ψευδοδημητριακά είναι ο αμάραντος, η κινόα, το φαγόπυρο, ο αραβόσιτος, το κεχρί, το σόργο, τοαλεύρι ολικής, οι σπόροι chia και τα όσπρια (76).

Seed	Ca	Mg	Zn	Fe
Amaranth	180.1 ± 6.1	279.2 ± 1.1	1.6 ± 0.0	9.2 ± 0.2
Quinoa	32.9 ± 3.3	206.8 ± 6.4	1.8 ± 0.0	5.5 ± 0.5
Buckwheat	60.9 ± 3.3	203.4 ± 8.8	1.0 ± 0.0	4.7 ± 0.1
Wheat	34.8 ± 0.0	96.4 ± 3.7	1.2 ± 0.1	3.3 ± 0.1

From Alvarez-Jubete *et al.* (2009). Data presented as mg/100 g dry-weight basis ± standard deviation.

16. Πίνακας 4-1 Περιεκτικότητα ιχνοστοιχείων στα ψευδοδημητριακά

(76)

Μετά τη διάγνωση, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου του σιδήρου, του φολικού οξέος, της βιταμίνης B12 και της βιταμίνης D (54).

Σπάνια απαιτείται νοσηλεία για κοιλιοκάκη, αλλά μπορεί να είναι απαραίτητη όταν η σοβαρή δυσαπορρόφηση οδηγεί σε ανωμαλίες υγρών ή ηλεκτρολυτών που χρειάζονται βραχυπρόθεσμη θεραπεία, όπως σε σοβαρή ανθεκτική κοιλιοκάκη. Ενδέχεται επίσης να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή νόσο όταν ξαναρχίζει η εντερική σίτιση (55).

4.3.5 Δίαιτα χωρίς γλουτένη στην κοιλιοκάκη

Η δίαιτα χωρίς γλουτένη (Gluten Free Diet/ GFD) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για την κοιλιοκάκη. Η αφαίρεση της αντιγονικής ουσίας που ευθύνεται για την ανώμαλη ανοσοαπόκριση και την εντεροπάθεια σχεδόν πάντα αναστρέφει τις εκδηλώσεις της νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να τηρούν αυστηρά τη δίαιτα για να αποφύγουν επιπλοκές όπως απώλεια οστικής μάζας και αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο (55).

Διατροφικές Συστάσεις

Παλιότερα, τα αλεύρια χωρίς γλουτένη δεν ήταν εμπλουτισμένα με θρεπτικά συστατικά, γεγονός που οδήγησε σε διατροφικές ελλείψεις (για παράδειγμα, σε σίδηρο ή βιταμίνες Β) σε ασθενείς με κοιλιοκάκη μετά από GFD. Οι τρέχουσες συστάσεις επικεντρώνονται στο τι μπορεί να καταναλωθεί και στην επιλογή φυσικών προϊόντων χωρίς γλουτένη με υψηλή θρεπτική αξία, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών ινών. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να αποφεύγουν τα επεξεργασμένα τρόφιμα που είναι πλούσια σε ζάχαρη και λίπος για καλύτερη διατροφή (55).

Ειδικά θα πρέπει να υπάρχει διατήρηση μιας δια βίου δίαιτας χωρίς γλουτένη*, επιλογή φυσικών τροφίμων χωρίς γλουτένη*, βελτίωση θρεπτικού περιεχομένου των γευμάτων και των σνακ, μείωση κατανάλωσης επεξεργασμένων ή συσκευασμένων τροφίμων. Επιπλέον, να υπάρχει αποφυγή γαλακτοκομικών προϊόντων που περιέχουν λακτόζη (γάλα, κρέμα, παγωτό, φρέσκα τυριά) για τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη μιας δίαιτας χωρίς γλουτένη έως ότου αποκατασταθούν τα επίπεδα λακτάσης του εντέρου (εκτός εάν ο ασθενής έχει επίσης δυσανεξία στη λακτόζη, οπότε η λακτόζη θα πρέπει να αποφεύγεται επ' αόριστον)*. Συστήνεται η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων που είναι φυσικά χαμηλά σε λακτόζη, όπως γιαούρτι, τυριά ή κεφίρ, επιλογή τροφίμων που είναι πλούσια σε βιοδιαθέσιμο σίδηρο, ειδικά το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια (οι φυτικές πηγές ή τα συμπληρώματα από το στόμα είναι λιγότερο βιοδιαθέσιμα) (55).

*Δεν είναι απαραίτητο για άτομα χωρίς κοιλιοκάκη ή ευαισθησία στη γλουτένη, αλλά όλες οι άλλες συστάσεις είναι χρήσιμες για τα περισσότερα άτομα (55).

4.3.6 Προβιοτικά και κοιλιοκάκη

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί οργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες παρέχουν όφελος για την υγεία του ξενιστή. Διαμορφώνουν το μικροβιακό προφίλ του δωδεκαδακτύλου και αυξάνουν τα ευεργετικά μικρόβια αποικισμού που επηρεάζουν την πρόγνωση της Κοιλιοκάκης. Μελέτες *in vitro* (58) έδειξαν ότι επιλεγμένα στελέχη *Lactobacilli* όταν προστίθενται στην ζύμωση με προζύμι, πεπτίδια γλουτένης πλούσια σε γλουταμίνη, μειώνουν τη συγκέντρωση γλουτένης σε <10 ppm (χωρίς γλουτένη) και μειώνουν την ανοσοτοξικότητά τους (58).

Συγκεκριμένα, μελέτη των Lindfors et al. (58) τόνισε ότι συγκεκριμένα προβιοτικά, όπως το *Lactobacillus fermentum* ή το *Bifidobacterium lactis*, έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι των τοξικών επιδράσεων της γλιαδίνης σε εντερικές κυτταροκαλλιέργειες (κύτταρα Caco-2) του ανθρώπινου παχέος εντέρου. Πράγματι, η ενεργοποίηση της φλεγμονής μέσω της επαγωγής του καταρράκτη των κυτοκινών από την οδό NF-kB είναι μία από τις κύριες αιτίες συμπτωμάτων. Άλλα στελέχη *Bifidobacterial* είναι σε θέση να βελτιώσουν την αλλοιωμένη βακτηριακή σύνθεση του εντέρου στην κοιλιοκάκη, μειώνοντας τη φλεγμονή, όπως καταδεικνύεται από τους Laparra et al. (58).

Σε μια άλλη μελέτη (59), η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι μόρια που έχουν υποστεί πέψη με γλιαδίνη και *Bifidobacteria* (συγκεκριμένα *B. longum* CECT 7347) επάγουν μια αρνητική ρύθμιση της έκφρασης RNA των προφλεγμονωδών κυτοκινών (NFkB, TNF-άλφα και IL-1 βήτα). Το ίδιο είδος μπόρεσε επίσης να αποκαταστήσει την έκφραση του υποδοχέα ηπατικής τρανσφερρίνης (TfR)-2, που μειώνεται από τη γλιαδίνη, και να βελτιώσει τις διαταραχές που προκαλούνται από τη γλιαδίνη (59).

Η επίδραση του χρόνου εισαγωγής της γλουτένης στον κίνδυνο κοιλιοκάκης ήρθε στο προσκήνιο με τη σουηδική «επιδημία» κοιλιοκάκης τη δεκαετία του 1980-1990. Δυνητικά, βασισμένα στον πληθυσμό δεδομένα σημείωσαν ότι, το 1985, υπήρξε τετραπλάσια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης κοιλιοκάκης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, η οποία μειώθηκε απότομα σε ποσοστά πριν από το 1985 μια δεκαετία αργότερα. Δέκα χρόνια αργότερα, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στα παιδιά της Σουδίας που γεννήθηκαν κατά τη διάρκεια της επιδημίας παραμένει τρεις φορές υψηλότερος από τον επιπολασμό του πληθυσμού. Αυτή η ταχεία αύξηση και μείωση της επίπτωσης της νόσου συσχετίστηκε

με αλλαγές στις πρακτικές σίτισης των βρεφών, συμπεριλαμβανομένης της νεότερης ηλικίας εισαγωγής γλουτένης, της αύξησης της ποσότητας γλουτένης στη διατροφή και του μειωμένου θηλασμού (77).

Μια προοπτική, δεκαετής μελέτη παρατήρησης (77) σε παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο για κοιλιοκάκη σημείωσε πενταπλάσιο κίνδυνο αυτοανασίας της κοιλιοκάκης όταν η γλουτένη εισήχθη τους πρώτους 3 μήνες σε σύγκριση με τους 4-6 μήνες της ζωής, κάτι το οποίο μας δίνει περαιτέρω ενδείξεις ότι η πρόωμη εισαγωγή γλουτένης αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Παρά αυτές τις οικολογικές και επιδημιολογικές μελέτες, οι λόγοι για τους οποίους η πρόωμη εισαγωγή γλουτένης προκαλεί υψηλότερο κίνδυνο κοιλιοκάκης παραμένουν ανεξήγητοι. Ο θηλασμός έχει επίσης αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες ότι είναι προστατευτικός έναντι της κοιλιοκάκης. Μια μετα-ανάλυση συγκέντρωσε πέντε μελέτες περιπτώσεων ελέγχου και βρήκε μείωση 52% της κοιλιοκάκης σε σχέση με τη διάρκεια του θηλασμού. Οι υποθέσεις για την προστατευτική επίδραση του θηλασμού στην κοιλιοκάκη περιλαμβάνουν την αποφυγή της πρόωμης εισαγωγής γλουτένης, την προστασία από λοιμώξεις, τη μειωμένη ανοσοαπόκριση λόγω των αντισωμάτων IgA στο μητρικό γάλα και τα ειδικά κατασταλτικά αποτελέσματα για τα T κύτταρα. Ως εκ τούτου, οι μητέρες με βρέφη σε κίνδυνο συμβουλεύονται να συνεχίσουν το θηλασμό όσο το δυνατόν περισσότερο και να εισάγουν γλουτένη μεταξύ 4-6 μηνών (77).

Ωστόσο, η επίδραση της πρόωμης διατροφής στη μακροπρόθεσμη υγεία δεν εμφανίζεται μόνο κατά την εμβρυϊκή-νεογνική περίοδο αλλά παρατείνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής. Η κοιλιοκάκη (CD) είναι μια συστηματική διαταραχή, που προκαλείται από μια ανοσολογική αντίδραση που προκαλείται από την κατάποση γλουτένης και σχετικών πρωτεϊνών, η οποία εμφανίζεται σε άτομα που φέρουν απλότυπους κατηγορίας II του ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρου DQ2 και/ή DQ8 και είναι που χαρακτηρίζεται από έναν μεταβλητό συνδυασμό υψηλών τίτλων αντισωμάτων ειδικών για CD, μια φλεγμονώδη εντεροπάθεια με ένα ευρύ φάσμα πεπτικών και/ή συστηματικών συμπτωμάτων. Πρόσφατα άρθρα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του HLA-DQ στον γενικό παγκόσμιο πληθυσμό είναι περίπου 40-50%. Αυτή η παθολογική απόκριση προκαλεί σοβαρή ατροφία των εντερικών λαχνών και σοβαρή δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Η γλουτένη προκαλεί ανώμαλη ανοσολογική απόκριση σε ασθενείς, δημιουργώντας αυτοαντισώματα τρανσγλουταμινάση τύπου 2 (TG2) και έχει ισχυρό κληρονομικό γενετικό συστατικό, όπως μαρτυρείται από την υψηλή οικογενειακή της

υποτροπή (~10-15%) και την υψηλή συμφωνία της νόσου μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων (75–80%). Υπό αυτή την έννοια, η επιγενετική περιλαμβάνει τη μελέτη ενδομήτριων διαταραχών, οι οποίες αναπτύσσονται ασθένειες στον ενήλικα, όπως καρκίνο, καρδιαγγειακές και μεταβολικές ασθένειες, νευρολογικές, αναπαραγωγικές και ανοσολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου και του CD (73).

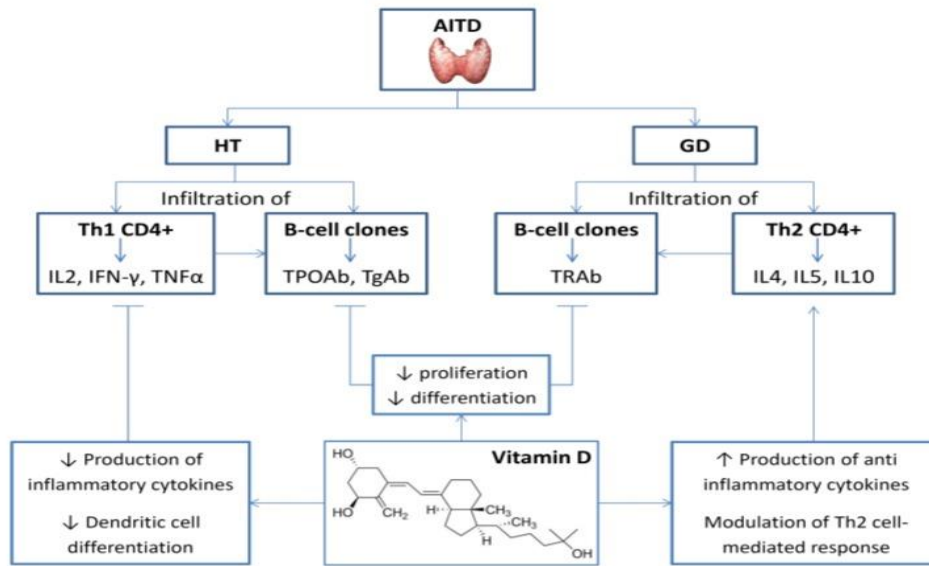
4.4. Αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες / Autoimmune Thyroiditis

Οι αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και νόσου Graves, είναι οι πιο συχνές αυτοάνοσες διαταραχές ειδικών οργάνων. Αυτά τα δύο είναι πολυγονιδιακά νοσήματα που προκύπτουν από συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης (γονίδια ειδικά για τον θυρεοειδή και ανοσοτροποποιητικά γονίδια) και περιβαλλοντικών παραγόντων (ιώδιο, σελήνιο, φάρμακα, ακτινοβολία, κάπνισμα, λοιμώξεις, στρες κ.λπ.), που χαρακτηρίζονται από λεμφοκυτταρική διήθηση στον θυρεοειδή αδένα και παραγωγή θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η διαταραχή αυτών των ανοσο-ενδοκρινικών αλληλεπιδράσεων από περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να μετατοπίσει την ισορροπία μεταξύ της ανοσοαπόκρισης Th1-Th2. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια αυτοάνοση αντίδραση που προκαλείται από Th1 κύτταρα με καταστροφή θυρεοειδών και **υποθυρεοειδισμό** στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αλλά και σε μια υπεραντιδραστική Th2-μεσολαβούμενη χυμική απόκριση έναντι του υποδοχέα TSH (TSHR) με διεγερτικά αντισώματα που οδηγούν σε **υπερθυρεοειδισμό** στη νόσο Graves (19).

4.4.1 Ο ρόλος της διατροφής στις αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες

Το σελήνιο και το ιώδιο είναι απαραίτητα για τη σύνθεση και τη λειτουργία των θυρεοειδικών ορμονών. Το σελήνιο εμπλέκεται στην προστασία του θυρεοειδούς αδένα από τις ελεύθερες ρίζες που προέρχονται κατά τη σύνθεση της θυρεοειδικής ορμόνης. Το ιώδιο είναι ένα ουσιαστικό συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών και η ανεπάρκεια του προκαλεί διαφορετικές διαταραχές που περιλαμβάνουν βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό. Αυτά τα δύο μικροθρεπτικά συστατικά θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην παθογένεση

των αυτοάνοσων θυρεοειδών παθήσεων όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto, η νόσος του Graves (7).



17.Εικόνα 4-10 Βιταμίνη D και αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες

Η **θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT)** είναι μια ενδοκρινική αυτοάνοση νόσος που προκαλείται από T-κύτταρα. Οι ασθενείς διαθέτουν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPOAb) και TgAb ορού και ενδοαδενική διήθηση θυρεοειδούς λεμφοκυττάρων B και T με υπεροχή του υποτύπου CD4+ Th1. Η **νόσος του Graves (GD)** χαρακτηρίζεται από μια προεξέχουσα χυμική απόκριση που προκαλείται από Th2, η οποία επάγει την έκφραση διεγερτικών αντισωμάτων. Η βιταμίνη D είναι σε θέση να μειώσει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων σε κύτταρα πλάσματος και να επάγει τον αποπτωτικό καταρράκτη της ανοσοσφαιρίνης. Σε αυτό το πλαίσιο, η βιταμίνη D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th1 καθώς και την παραγωγή κυτοκινών που προκαλείται από Th1 (IL-2, IFN-γ και TNFα) και ρυθμίζει τα κύτταρα Th2 και την παραγωγή κυτοκινών (IL-4, IL-5 και IL-10) επαγωγή του φαινοτύπου Th2Τα βέλη χρησιμοποιούνται για να απεικονίσουν μειωμένη (↓) ή αυξημένη (↑) παραγωγή συγκεκριμένων δράσεων,κυττάρων ή μορίων (110).

4.4.2 Νόσος Hashimoto / Hashimoto disease (HT)

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) που ονομάζεται επίσης χρόνια λεμφοκυτταρική ή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, είναι μια αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς που χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο θυρεοειδούς, λεμφοκυτταρική διήθηση του παρεγχύματος και παρουσία αντισωμάτων ειδικών για τα αντιγόνα του θυρεοειδούς (85).

Η διάγνωση της νόσου προκύπτει από εξετάσεις για έλεγχο θυρεοειδούς και συγκεκριμένα από τις τιμές των αυτοαντισωμάτων anti-TPO (αντισώματα θυρεοειδικής υπεροξειδάσης)

και των αντισωμάτων anti-Tg (αντισώματα θυρεοσφαιρίνης) (9). Η διάγνωση της ΗΤ βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα, αντιθυρεοειδικά αντισώματα και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Τα αντισώματα anti-TPO ορού θεωρούνται το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό της ΗΤ και υπάρχουν στο 95% περίπου των ασθενών. Αντίθετα, τα αντισώματα anti-Tg υπάρχουν σε χαμηλότερο ποσοστό περιπτώσεων (60-80%) και επομένως είναι λιγότερο αξιόπιστα για τη διάγνωση (85). Ο ακριβής μηχανισμός της προοδευτικής καταστροφής του ιστού του θυρεοειδούς δεν είναι σαφής, πέρα από το γεγονός πως θεωρείται διαταραχή ανοσίας προκαλούμενη από τα T-κύτταρα (9).

Λόγω του ρόλου των θυρεοειδικών ορμονών στη ρύθμιση του μεταβολισμού, ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας στους ασθενείς μειώνεται με τη μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς, εξ ου και η πιθανή συνοδευτική **αύξηση του σωματικού βάρους (72)**. Υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ του ανεπτυγμένου λιπώδους ιστού και της έντασης του οξειδωτικού στρες, των φλεγμονωδών και αυτοάνοσων διεργασιών. Λόγω του συχνά εμφανιζόμενου υπερβάλλοντος σωματικού βάρους ή παχυσαρκίας στη νόσο του Hashimoto, σημαντικό στοιχείο της διαιτητικής θεραπείας είναι η ατομικά **καθορισμένη ενεργειακή εκτίμηση**. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον τρόπο ζωής και τη σωματική δραστηριότητα που συνιστάται για αύξηση στην περίπτωση της υπάρχουσας παχυσαρκίας, αντί να εισάγει περιορισμούς στην ενέργεια. Ο ίδιος ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην εντερική οδό, οδηγώντας σε προβλήματα με δυσκοιλιότητα, επομένως πρέπει να δοθεί προσοχή στην επαρκή πρόσληψη νερού και φυτικών ινών, η οποία φάνηκε πως στους Πολωνούς ασθενείς με νόσο του Hashimoto είναι πολύ χαμηλή (72).

4.4.3 Παθοφυσιολογία Hashimoto

Αν και ανακαλύφθηκε πριν από έναν αιώνα, η παθογένεια της ΗΤ παραμένει ασαφής. Είναι επί του παρόντος αποδεκτό ότι οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις της γενετικής ευαισθησίας, των περιβαλλοντικών παραγόντων και των διαταραχών του ανοσοποιητικού συμβάλλουν στην ανάπτυξή της. Οι μελέτες για οικογένειες και δίδυμα έχουν επιβεβαιώσει σημαντική γενετική προδιάθεση στην ευαισθησία στην ΗΤ (86).

Ωστόσο, το ποσοστό συμφωνίας για τον υποθυρεοειδισμό Hashimoto που βρέθηκε στα μονοζυγωτικά δίδυμα της Δανίας ήταν 55%, υποδεικνύοντας σχεδόν εξίσου σημαντικό ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση της νόσου. Το πιθανό μηχανιστικό μοντέλο είναι ότι σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να πυροδοτήσουν την θυρεοειδική αυτοανοσία αυξάνοντας την ανοσογονικότητα των αυτοαντιγόνων του θυρεοειδούς, ενισχύοντας την παρουσίαση αντιγόνου στον θυρεοειδή και μειώνοντας την αυτοανοχή (86).

Κατά συνέπεια, παράγονται διάφορες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες από κύτταρα του ανοσοποιητικού και του θυρεοειδούς, με αυξημένη αναλογία Th1/Th2. Εν τω μεταξύ, η αυξημένη παραγωγή προ-αποπτωτικών κυτοκινών οδηγεί σε απόπτωση θυρεοειδούς και, τέλος, καταστροφή του θυρεοειδούς. Επιπλέον, ένας μειωμένος αριθμός ή η εξασθενημένη λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της περιφερικής ανοχής και την καταστολή της υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης, έχει αναγνωριστεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της HT (86).

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τα στοιχεία υποδηλώνουν υψηλή πρόσληψη ιωδίου, ανεπάρκεια σεληνίου, μόλυνση, ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες σε κίνδυνο, ενώ το κάπνισμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχουν προστατευτική δράση. Μελέτες έχουν προτείνει επίσης ρόλο για άλλα κοινά μικροθρεπτικά συστατικά, κυρίως τον σίδηρο και τη βιταμίνη D, στον κίνδυνο HT. Αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για την επίδραση της βιταμίνης A και του ψευδαργύρου στον μεταβολισμό του θυρεοειδούς, υπάρχουν μόνο αραιά δεδομένα για τη σχέση τους με την HT (86).

4.4.4 Επιδημιολογία Hashimoto

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς είναι υψηλότερος στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ότι ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με την ηλικία και ότι υπάρχει γεωγραφική ετερογένεια. Επιπλέον, φάνηκε η επίπτωση των αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς είναι υψηλότερη σε κατάσταση επαρκούς ιωδίου σε σχέση με την ελλειπή. Τέλος, ο επιπολασμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ATA) διαφέρει ανάλογα με τη φυλή, αυξάνεται με την ηλικία και μειώνεται με το κάπνισμα (45).

Όπως αναφέρθηκε στην έρευνα του Whickham (45), η μέση επίπτωση και ο επιπολασμός του υποθυρεοειδισμού, ως συνέπειαν αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς, ήταν αντίστοιχα 3,5-5 / 1000 στις γυναίκες (μέση ηλικία 57 ετών) και αντίστοιχα 0,6-1/1000 σε άνδρες. Άλλες μελέτες έχουν συλλέξει παρόμοια δεδομένα σε άλλες γεωγραφικές περιοχές (45).

Τα τρέχοντα δεδομένα έδειξαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς, με / χωρίς ταυτόχρονο υποθυρεοειδισμό, στην ίδια γεωγραφική περιοχή από τις παλαιότερες μελέτες. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι βαθύτεροι λόγοι αυτού του φαινομένου και εάν αυτό εξαρτάται από την τρέχουσα αυξημένη επίπτωση ή άλλους λόγους, που μπορεί να σχετίζεται, για παράδειγμα, με τη μελέτη σχεδιασμού ή με πιο ακριβείς διαγνωστικές εξετάσεις. Ωστόσο, η αυξημένη επίπτωση των αυτοάνοσων παθήσεων θυρεοειδούς παγκοσμίως είναι γεγονός (45).

4.4.5 Παράγοντες κινδύνου Hashimoto

Πολλές επιδημιολογικές έρευνες (45) έδειξαν στοιχεία για **γενετική ευαισθησία** στην Hashimoto. Παράγοντας κινδύνου αποτελεί επίσης η **υπερβολική πρόσληψη ιωδίου**. Σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου εμφανίζεται χαμηλότερος επιπολασμός. Για παράδειγμα, στην Κίνα, η νόσος Hashimoto βρίσκεται στο 0,3% των ασθενών περιοχών με ήπια έλλειψη ιωδίου, ενώ στο 1,3% αυτών με υπερβολική πρόσληψη ιωδίου (45). Το **ψυχολογικό στρες** σχετίζεται με τη νόσο πιθανώς λόγω των επιδράσεων της κορτιζόλης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ακολουθούμενη από ανοσολογική υπερδραστηριότητα που οδηγεί στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς. **Τα σεξουαλικά στεροειδή** έχουν παθογενετικό ρόλο στην Hashimoto λαμβάνοντας υπόψη την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτής της νόσου μεταξύ του γυναικείου φύλου (45). **Ωστόσο, καθώς οι ηλικιωμένες γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν Hashimoto περισσότερο από τις νεότερες γυναίκες, πιθανώς η παρουσία ή η απουσία οιστρογόνων είναι περιορισμένης σημασίας (45).**

4.4.6 Θεραπεία Hashimoto

Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού Hashimoto χρησιμεύει για την εξουδετέρωση των συμπτωμάτων, αλλά δεν θεραπεύει τη νόσο. Συνθετικές θυρεοειδικές ορμόνες είναι η

θεραπεία που πρέπει να λαμβάνει ο ασθενής καθημερινά για όλη τη ζωή. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού και επίσης το εύρος αναφοράς για την TSH (45).

4.4.7 Ιώδιο, σελήνιο, βιταμίνη D και θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Ιώδιο

Το **ιώδιο (I)** είναι ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό της διατροφής που απαιτείται για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ιωδίου για ενήλικες είναι 150g, αυξάνεται στα 250g κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Οι κύριες πηγές ιωδίου μέσω της διατροφής είναι τα θαλασσινά (π.χ. φύκια, χτένια, μπακαλιάρος, σαρδέλες, γαρίδες, σολομός και τόνος) τα ζωικά προϊόντα (γιαούρτι, αγελαδινό γάλα, αυγά) και τα φρούτα (κράνμπερι και φράουλες). Η ανεπάρκεια του ιωδίου έχει αρκετές συνέπειες και εκδηλώνεται με ένα ευρύ κλινικό εύρος από βρογχοκήλη έως κρετινισμό. Επιπλέον, μια μελέτη (9) από τη νότια Κίνα έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη ιωδίου ήταν πιθανό να οδηγήσει στην εμφάνιση ασθενειών του θυρεοειδούς, όπως η νόσος Hashimoto, η οζώδης βρογχοκήλη και ο υπερθυρεοειδισμός, μέσω μιας μακροπρόθεσμης διαδικασίας. Ακόμη και μικρές αυξήσεις στην πρόσληψη ιωδίου σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (9).

Η μεγάλη πρόσληψη ιωδίου είναι τοξική για τα κύτταρα, μπορεί να προκαλέσει βλάβη και να προκαλέσει απόπτωση ή νέκρωση. Αυτό οφείλεται στην πιθανή οξειδωτική δράση του ιωδίου, επομένως ως οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική καταστροφή και ατροφία των ιστών (72).

Σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε σελήνιο μαζί με περίσσεια ιωδίου, δεν παρατηρήθηκε παθολογία του θυρεοειδούς. Διαπιστώθηκε επίσης ότι το σελήνιο ανέστρεψε τις αλλαγές που προκλήθηκαν από το ιώδιο που χορηγήθηκε σε περίσσεια. **Η σωστή πρόσληψη σεληνίου μπορεί να προστατεύσει από τις δυσμενείς επιπτώσεις του ιωδίου.** Το σελήνιο διεγείρει τη δραστηριότητα των ρυθμιστικών κυττάρων για να μπλοκάρει την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης (IL)-2, η οποία διεγείρει τα

αυτοαντιδραστικά Τ-κύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα κατά του θυρεοειδούς (72).

Αξίζει να επισημανθούν οι αναφορές για το ρόλο του σεληνίου στην αναστολή της έκκρισης φλεγμονωδών κυτοκινών από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η περιεκτικότητα σε σελήνιο στα τρόφιμα ποικίλλει. Υπάρχει πολύ στη μαγιά. Ωστόσο, σε προϊόντα καθημερινής χρήσης περιέχεται κυρίως σε συνδυασμό με πρωτεΐνες, ως εκ τούτου, το κρέας, τα ψάρια, τα παραπροϊόντα των ζώων και τα μη επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών αποτελούν καλή πηγή σεληνίου. Τα δημητριακά μαζί με τα γαλακτοκομικά περιέχουν ελαφρώς μικρότερες ποσότητες, αν και εξακολουθούν να είναι καλύτερη πηγή από τα λαχανικά και τα φρούτα τα οποία περιέχουν μικρή ποσότητα πρωτεΐνης και υψηλή ποσότητα νερού και επομένως λίγο σελήνιο (72).

Age	EFSA AI ($\mu\text{g}/\text{d}$) ⁽³⁰⁾	USA RDA ($\mu\text{g}/\text{d}$) ⁽³¹⁾	ICCIDD/UNICEF/ WHO RNI ($\mu\text{g}/\text{d}$) ⁽³²⁾
0–6 month	–	110 (AI)	90
7–12 month	70	130 (AI)	90
1–6 year	90	90	90
7–10 year	90	90–120	120
11–14 year	120	120–150	120–150
15–17 year	130	–	–
15–50 year	–	150	150
≥18 year	150	–	–
Pregnancy	200	220	250
Lactation	200	290	250

18. Πίνακας 4-2 Απαιτήσεις πρόσληψης ιωδίου ανά στάδιο ζωής

(11)

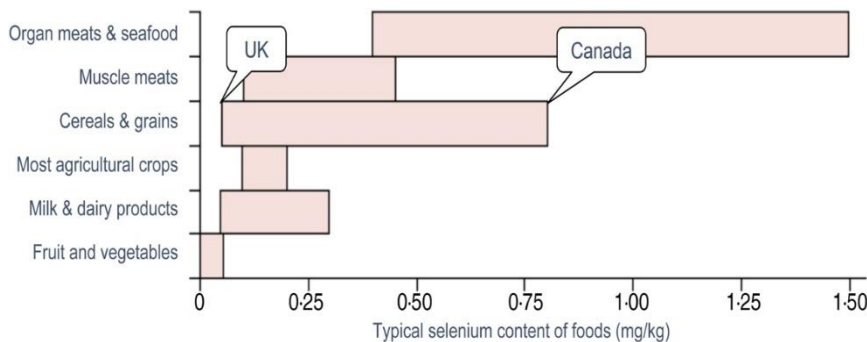
Σελήνιο

Το **σελήνιο (Se)** αποτελεί ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό της διατροφής, αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες, που αυξάνει την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Ο θυρεοειδής είναι το όργανο με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε Se ανα gr ιστού. Το σελήνιο υπάρχει στο έδαφος και εισέρχεται στην τροφική αλυσίδα μέσω των φυτών. Η τρέχουσα συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη Se σε ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 55 και

75g ανά ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δραστηριότητα της GPX (glutathione peroxidase/ υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης) στο πλάσμα ή στην ερυθροκύτταρα με κύρια λειτουργική αποστολή την προστασία του οργανισμού από το οξειδωτικό στρες. Τροφές πλούσιες σε Se είναι τα καρύδια Βραζιλίας, τα στρείδια, ο τόνος, το ψωμί ολικής αλέσεως, οι ηλιόσποροι, τα περισσότερα είδη κρέατος (χοιρινό, μοσχάρι, αρνί, γαλοπούλα κοτόπουλο), τα μανιτάρια και η σίκαλη (9).

Η χρόνια κατάποση μεγάλων ποσοτήτων Se μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, καθώς θα μπορούσε να είναι τοξική όχι μόνο για τις αυξητικές ορμόνες και το IGF-I (Insulin-like growth factor 1) αλλά και για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Πιθανές σημαντικές παρενέργειες περιλαμβάνουν: απώλεια νυχιών και μαλλιών, ανορεξία, διάρροια, κατάθλιψη, αιμορραγία, νέκρωση του ήπατος και των νεφρών, τύφλωση, αταξία και αναπνευστικές διαταραχές. Η πρόσληψη Se 50-400g/ημέρα θεωρείται ασφαλής για ενήλικες, ενώ 850-900g είναι το ελάχιστο πρόσληψης για τοξικότητα.

Σε περίπτωση ευαισθησίας Se, οι υπερβολικές ποσότητες μπορούν να οδηγήσουν σε αμέτρητη παραγωγή T4 και σε συνακόλουθη βλάβη των κυττάρων του θυρεοειδούς αδένου(9).



19. Εικόνα 4-11 Τυπική περιεκτικότητα σε σελήνιο σε πηγές τροφίμων

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D ως λιποδιαλυτή βιταμίνη και ως στεροειδής ορμόνη παίζει καταλυτικό ρόλο στην ομοίωση του οργανισμού, όπως έχει τονισθεί (9).

Μελέτες (9) έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας για όλες τις ηλικίες και ότι τα συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης (D3) είναι αποτελεσματικά στη μείωση των TPO-Ab (αντισώματα θυρεοειδικής υπεροξειδάσης) σε ασθενείς με Hashimoto με αποσύνθεση βιταμίνης D. Ασαφές ωστόσο παραμένει το αν

τα χαμηλά 25 [OH] D επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με Hashimoto είναι το αποτέλεσμα της ίδιας ασθένειας ή στην πραγματικότητα μέρος της αιτίας της. Εκτός από τις λειτουργίες της ομοιόστασης ασβεστίου/φωσφορικού άλατος, η βιταμίνη D θεωρείται ένας από τους φυσικούς ρυθμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος και ρυθμιστής διαφόρων διεργασιών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Endocrine Society of USA αναφέρουν ότι η καθημερινή πρόσληψη VitD 1500-2000 IU είναι απαραίτητη για να αυξηθεί το επίπεδο της 25(OH)D στο αίμα συνεχώς πάνω από 30 ng/mL (9).

Πλούσιες πηγές βιταμίνης D είναι τα λιπαρά ψάρια (σαρδέλες, σολομός, μπακαλιάρος) και τα μανιτάρια, ειδικά όταν είναι αποξηραμένα στον ήλιο. **Η έρευνα υποδεικνύει την παρουσία ανεπάρκειας βιταμίνης D στο αίμα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες**, στους οποίους οι τίτλοι αντισωμάτων και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνονται με τη βελτίωση της διατροφής με χοληκαλσιφερόλη. Το βιολογικά ενεργό 1,25-(OH)₂D₃ συνδεδεμένο με ειδικούς υποδοχείς διεισδύει στον πυρήνα του κυττάρου όπου δημιουργεί ένα τελικό σύμπλοκο με ρετινοϊκό οξύ, το οποίο αλληλεπιδρά με τα υπεύθυνα στοιχεία της βιταμίνης D στην περιοχή προαγωγέα του ρυθμιζόμενου γονιδίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια ενεργοποίηση ή καταστολή έως και 200500 γονιδίων, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 3% του ανθρώπινου γονιδιώματος. Οι ασθενείς με νόσο Hashimoto, σε σύγκριση με υγιή άτομα, μπορεί να έχουν ακόμη και διπλάσια επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα (72).

4.4.8 Πρωτεΐνη και θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Μία από τις παραδοχές της θεραπευτικής δίαιτας είναι η επαρκώς υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών, καλύπτοντας την ημερήσια απαίτηση στην κατάσταση της νόσου. Στην περίπτωση της νόσου του Hashimoto, η αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης από μη επεξεργασμένα προϊόντα (κρέας, θαλασσινά ψάρια, ιδιαίτερα λιπαρά ψάρια, αυγά) μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Λόγω της πιθανής ανάγκης εξάλειψης του γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων, μπορεί να μην αποτελούν πηγή πρωτεΐνης στη νόσο του Χασιμότο, αν και υποκατάστατα λαχανικών όπως το γάλα καρύδας, αμυγδάλου ή ρυζιού περιέχουν επίσης πρωτεΐνη (72).

4.4.9 Σίδηρος, ψευδάργυρος, μαγνήσιο και θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Σίδηρος

Η ανεπάρκεια σιδήρου συχνά συνυπάρχει στη νόσο του Hashimoto και είναι συχνή συνέπεια η αναιμία, η οποία, αν και δεν οφείλεται στην ίδια τη νόσο, προκαλείται συνήθως από τη συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη, οδηγώντας σε δυσαπορρόφηση άλλων μετάλλων, όχι μόνο του σιδήρου. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. **Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μείωση της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών. Η αναιμία μπορεί επομένως να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδικής νόσου** και η βελτίωση της πρόσληψης σιδήρου σε περίπτωση ανεπάρκειας του βελτιώνει τη λειτουργία του θυρεοειδούς (72).

Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στην παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανεπάρκειας ψευδαργύρου στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να είναι η τριχόπτωση, η οποία θα ανασταλεί με τη βελτίωση της διατροφής με ψευδάργυρο. Μεταξύ των προϊόντων που περιέχουν τις μεγαλύτερες ποσότητες ψευδαργύρου είναι οι σπόροι κολοκύθας, οι σπόροι λιναριού, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, όπως το ψωμί ολικής αλέσεως, το κεχρί και το φαγόπυρο (72).

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι ένα από τα πολλά μέταλλα, οι ανεπάρκειες του οποίου είναι πιο κοινές στον κόσμο. Ως αποτέλεσμα της εκτεταμένης συμμετοχής του στον ανθρώπινο μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένης της συμμετοχής στις λειτουργίες πολλών εκατοντάδων ενζυμικών πρωτεϊνών, η ανεπάρκεια μαγνησίου συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πολλών ασθενειών και την εξέλιξή τους. Όσον αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα, το μαγνήσιο έχει αντιφλεγμονώδη δράση, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του

επιπέδου της αντιδρώσας C πρωτεΐνης και του επιπέδου των αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης (72).

4.4.10 Μικροβίωση και φλεγμονώδεις διεργασίες στη Hashimoto

Τα έντερα περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα ιστού και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται σε στενή επαφή με την εντερική μικροχλωρίδα. Η κατάσταση της μικροχλωρίδας στους ενήλικες είναι αρκετά σταθερή, αν και προσαρμόζεται συνεχώς στις διατροφικές συνήθειες και αλλάζει κατά τη διάρκεια της ασθένειας. Σε ασθενείς με Hashimoto, παρατηρείται μικροβιακή δυσβίωση, η οποία διεγείρει τις αυτοάνοσες διεργασίες (72).

Οι ίδιες οι διακυμάνσεις των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να επηρεάσουν τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και την ποσότητα της, και οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν βακτηριακή υπερανάπτυξη του εντέρου, αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (72).

Η βελτίωση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι απαραίτητη για τη μείωση της έντασης των φλεγμονωδών διεργασιών στο σώμα διεγείροντας τις αυτοάνοσες διεργασίες. Προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα της μικροχλωρίδας, οι ασθενείς θα πρέπει να καταναλώνουν τη **σωστή ποσότητα λαχανικών και φρούτων**. Προσοχή πρέπει επίσης να δοθεί στον τύπο λιπαρών που καταναλώνονται. Η υπερβολική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη μικροχλωρίδα προς μια κατεύθυνση που ευνοεί το εντερικό σύνδρομο με διαρροή και μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα. Αντίθετα, η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προάγει την ποιότητα της μικροχλωρίδας και τη βελτίωση των μεταβολικών λειτουργιών (72).

Καλό είναι επίσης να επιλέγονται **προϊόντα με χαμηλότερο βαθμό επεξεργασίας**. Τα προϊόντα ολικής αλέσεως περιέχουν περισσότερες διαιτητικές ίνες, σε σύγκριση με τα επεξεργασμένα προϊόντα. Η κατανάλωση τροφών ολικής αλέσεως σχετίζεται με μια πιο ευεργετική σύνθεση μικροβίων (72).

Η αύξηση της κατανάλωσης **τροφών πλούσιων σε δευτερογενείς φυτικούς μεταβολίτες**, συμπεριλαμβανομένων των φαινολικών ενώσεων είναι επίσης σημαντική. Ρυθμίζουν τη

σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας ή υποστηρίζουν την ισορροπία στην κατάσταση της δυσβίωσης. Αυτά είναι: κακάο, μέλι, φρούτα και λαχανικά (72).

Ακόμη, προσοχή πρέπει να δοθεί στην ποσότητα των **ωμέγα-3 λιπαρών οξέων** που καταναλώνονται στη διατροφή, λόγω της σχέσης τους με το εντερικό μικροβίωμα, τις ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις τους. Η κατανάλωση λιπαρών ψαριών συνιστάται δύο φορές την εβδομάδα. Τα ωμέγα-3 οξέα σε ποσότητα ~1–2 g πρέπει να παρέχονται καθημερινά. Τα τρόφιμα που τα περιέχουν είναι σίγουρα καλύτερη επιλογή από τα συμπληρώματα με τη μορφή κάψουλων, τα οποία θα πρέπει να εισάγονται μόνο όταν συνιστάται από επαγγελματία ιατρό (72). Σε ασθενείς με λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα μπορεί να χρειαστεί να αναλυθεί η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και η πιθανή χρήση προ-, προ- ή συμβιωτικών, καθώς και η κατάσταση του εντερικού τοιχώματος σε σχέση με πιθανή αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε σχέση με υγιείς ανθρώπους (72). Τέλος, η **κατανάλωση τουλάχιστον 25g διαιτητικών ινών** φέρει οφέλη. Τα υποσιτισμένα εντερικά βακτήρια οδηγούν σε αλλαγές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης αυτοάνοσων διεργασιών, και παρατηρείται μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την εντερική διαπερατότητα (72).

4.4.11 Δίαιτες αποκλεισμού στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Αποκλεισμός της γλουτένης

Η γλουτένη είναι το πιο συχνά απαραίτητο συστατικό που πρέπει να αποβάλλεται από τη διατροφή των ασθενών με λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα λόγω της πιθανής συνύπαρξης άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων με τα οποία σχετίζεται η πρόσληψη της γλουτένης, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιοκάκης και της μη κοιλιοκάκης δυσανεξίας στη γλουτένη. Η κοιλιοκάκη στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto εμφανίζεται από αρκετές έως 10 φορές συχνότερα από ό,τι στον υγιή πληθυσμό. Για το λόγο αυτό, εάν υπάρχει υποψία κοιλιοκάκης, γίνεται διαγνωστική εξέταση (72).

Αποκλεισμός λακτόζης

Ο αποκλεισμός δηλαδή των γαλακτοκομικών προϊόντων που περιέχουν λακτόζη. Η δυσανεξία στη λακτόζη διαγιγνώσκεται στο 75,9 % των ασθενών με ΗΤ. Αυτή η παρέμβαση είναι ακόμη πιο σημαντική σε άτομα που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη, καθώς η δυσανεξία στη λακτόζη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου και επιβάλλει τη χρήση υψηλότερων δόσεων (72).

4.4.12 Νόσος Graves/ Graves Disease (GD)

Η νόσος του Graves περιλαμβάνει σημεία και συμπτώματα που αποτελούνται από βρογχοκήλη, ταχυκαρδία και εξόφθαλμο/ πρόπτωση βολβού. Η ασθένεια του Graves αντιπροσωπεύει ένα μέρος της πιο εκτεταμένης αυτοάνοσοθυρεοειδούς νόσου (AITD), οδηγεί σε δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισώματος υποδοχέα ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (TRAb) προκαλώντας υπέρλειτουργία του θυρεοειδή. Η υπέρλειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε θυρεοτοξίκωση και διεύρυνση του θυρεοειδούς αδένα. Η διάγνωση της νόσου του Graves (GD) βασίζεται σε σημεία, συμπτώματα και το αποτέλεσμα των βοηθητικών εργαστηριακών εξετάσεων. Κλινικά, η GD μπορεί να διαγνωστεί με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα της θυρεοτοξίκωσης (10).

4.4.13 Παθοφυσιολογία Graves

Η εμφάνιση της νόσου του Graves περιλαμβάνει μια διάσπαση της ανοσοανεκτικότητας προς τις δομές του θυρεοειδούς. Στη νόσο του Graves, η αυτοάνοση αντίδραση επάγει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά των υποδοχέων TSH (anti-TSH-R) που δεισδύουν στο θυρεοειδή αδένα. Το λειτουργικό αποτέλεσμα της παρουσίας τους στον θυρεοειδή εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τη δραστικότητα τους (διεγερτική ή αποκλεισμού). Στην πλειονότητα η διεγερτική δράση κυριαρχεί όμως μερικές φορές, είτε αρχικά είτε μετά την περίοδο του υπερθυρεοειδούς, αναλαμβάνει η ανασταλτική δράση, προκαλώντας υποθυρεοειδισμό. Παράλληλα, η διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής επεκτείνεται σε άλλα αντιγόνα του θυρεοειδούς, που ευθύνεται για την παρουσία αντισωμάτων θυρεοειδικής υπεροξυδάσης (TPO) και/ή αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης (Tg) σε 50-70% των περιπτώσεων της νόσου του Graves (46).

4.4.14 Επιδημιολογία Graves

Ο επιπολασμός του υπερθυρεοειδισμού είναι 0,5-2% στις γυναίκες, σε γεωγραφικές περιοχές που δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια ιωδίου. Τα αρσενικά παρουσιάζουν 10 φορές χαμηλότερο επιπολασμό. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος σε γεωγραφικές περιοχές που επηρεάζονται από ανεπάρκεια ιωδίου. Στη Σουηδία, η οποία δεν επηρεάζεται από ανεπάρκεια ιωδίου, η συχνότητα εμφάνισης είναι 27,6/100.000 άτομα ετησίως, με 86% συμπτωματικές και 14% υποκλινικές μορφές. Η νόσος του Graves αντιπροσωπεύει το 77,5% των περιπτώσεων, η τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη το 15,6% και το τοξικό αδένωμα το 6,5% (46).

4.4.15 Παράγοντες κινδύνου Graves

Γενετικοί παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό GD θεωρείται παράγοντας κινδύνου. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη GD μπορεί να αποδοθεί στην κληρονομικότητα για περίπου 79%, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν το 21% του κινδύνου (104).

Ενδογενείς παράγοντες

Η GD έχει θηλυκή κυριαρχία και οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα οιστρογόνου ESR2 είναι συχνοί στην GD, υποδεικνύοντας τη σημασία των οιστρογόνων στην παθοφυσιολογία της. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του εμμηνορροϊκού κύκλου και της εμμηνόπαυσης, η διακύμανση των οιστρογόνων μπορεί να διευκρινίσει τις διακυμάνσεις της νόσου (104).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Διαφορετικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες (δηλαδή ιοί, κάπνισμα, στρες, ακτινοβολία, φάρμακα, ιώδιο, κ.λπ.) μπορούν να προκαλέσουν αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδούς σε ευαίσθητα άτομα (104).

4.4.16 Θεραπεία Graves

Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος και η διόρθωση της κατάστασης με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου του Graves δηλαδή των αντιδράσεων αντιγόνου-αντισώματος στους θυρεοειδείς αδένες. Το γλυκοκορτικοειδές μπορεί να μειώσει τη μετατροπή της T4 σε T3 και να μειώσει τη θυρεοειδική ορμόνη με άγνωστο μηχανισμό. Λαμβάνοντας υπόψη τη μακροχρόνια θεραπεία της GD, η παρατεταμένη χρήση γλυκοκορτικοειδούς μπορεί να φέρει μεγαλύτερες βλάβες παρά οφέλη, επομένως δεν χρησιμοποιείται συνήθως ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι τρόποι για τη θεραπεία της GD αποτελούνται από αντιθυρεοειδικά φάρμακα, χειρουργική επέμβαση και ραδιενεργό ιώδιο (RAI). Η επιλογή της θεραπείας βασίζεται σε διάφορους παράγοντες όπως η σοβαρότητα της θυρεοτοξίκωσης, η ηλικία, το μέγεθος της βρογχοκλήης, η διαθεσιμότητα των τρόπων θεραπείας, η ανταπόκριση στις θεραπείες και άλλες συννοσηρότητες (10).

4.4.17 Ιώδιο και νόσος Graves

Το ιώδιο είναι βασικό στοιχείο στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και σημαντικός ρυθμιστής της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Η διατροφική πρόσληψη ιωδίου έχει προταθεί ότι επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα υψηλά επίπεδα ιωδίου στον θυρεοειδή αδένα θα ενίσχυαν την αντιγονικότητα της θυρεοσφαιρίνης (TG) και θα ανέβαζαν τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς στον ορό, τα οποία επηρεάζουν δυσμενώς τη διαχείριση της GD (87).

Πρόσθετες μελέτες αποκάλυψαν ότι η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου μείωσε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς (Autoimmune thyroid disease /ATD) και αύξησε το ποσοστό υποτροπής. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο αυστηρός περιορισμός της πρόσληψης ιωδίου είτε βελτίωσε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ATD είτε μείωσε το ποσοστό υποτροπής. Από την άλλη πλευρά, η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου ούτε μείωσε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ATD ούτε αύξησε την υποτροπή της. Μερικοί ερευνητές δοκίμασαν ακόμη

και πρώιμα συμπληρώματα ιωδίου σε υψηλή δόση για να βοηθήσουν τη θεραπεία της ATD της GD και πέτυχαν καλή αποτελεσματικότητα. Επομένως, είναι ακόμη αμφιλεγόμενο εάν η περιορισμένη πρόσληψη ιωδίου μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της ATD και τη μείωση της υποτροπής της GD. Απαιτούνται μελέτες κλινικής παρέμβασης μεγάλης κλίμακας σχετικά με την επίδραση της πρόσληψης ιωδίου στην πρόγνωση της GD (87).

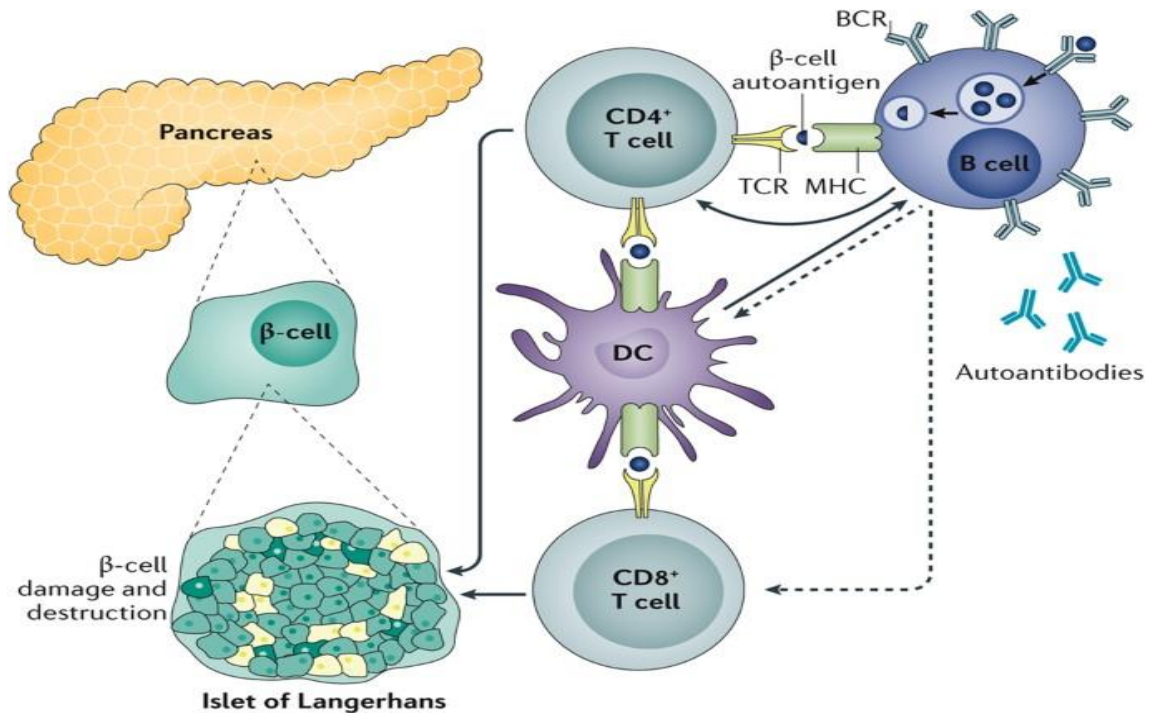
4.5 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)/ Type 1 Diabetes Mellitus (T1D)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή νεανικός ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης είναι επίσης μία χρόνια αυτοάνοση ασθένεια. Είναι μία από τις πιο συχνές ενδοκρινικές και μεταβολικές παθήσεις που εμφανίζονται συνήθως σε παιδική ηλικία ως συνέπεια της απώλειας β-κυττάρων των νησίδων του παγκρέατος. Ο ΣΔ γενικά χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), δηλαδή σάκχαρο νηστείας >120 md/dl και σάκχαρο μετά το γεύμα >160 md/dl (24).

Τα κλασσικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας εμφανίζονται συνήθως γρήγορα (μέρες έως εβδομάδες) κατά την έναρξη, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά και περιλαμβάνουν πολουρία, πολυδιψία, απώλεια σωματικούς βάρους, κοιλιακά συμπτώματα, πονοκεφάλους και κετοξέωση (24).

4.5.1 Παθοφυσιολογία ΣΔ1

Κατά την εμφάνιση ΣΔ1 συμβαίνουν συγγενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ T-λεμφοκυττάρων και B-λεμφοκυττάρων που μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων στόχευσης νησίδων. Ωστόσο, το συμβάν ενεργοποίησης είναι άγνωστο. Πιθανώς, η συνδυασμένη εμφάνιση μιας ιογενούς λοίμωξης και έκθεσης στο περιβάλλον αντιπροσωπεύει ένα συμβάν ενεργοποίησης. Η έρευνα σε ζώα δεν ήταν κατατοπιστική, πιθανώς επειδή οι ανοσολογικές αντιδράσεις των τρωκτικών είναι πολύ διαφορετικές από αυτές των ανθρώπων. Εμφανίζεται σε παιδιά με απλότυπους HLA-DR3-DQ2 και HLA-DR4-DQ8 (24).



Nature Reviews | Disease Primers

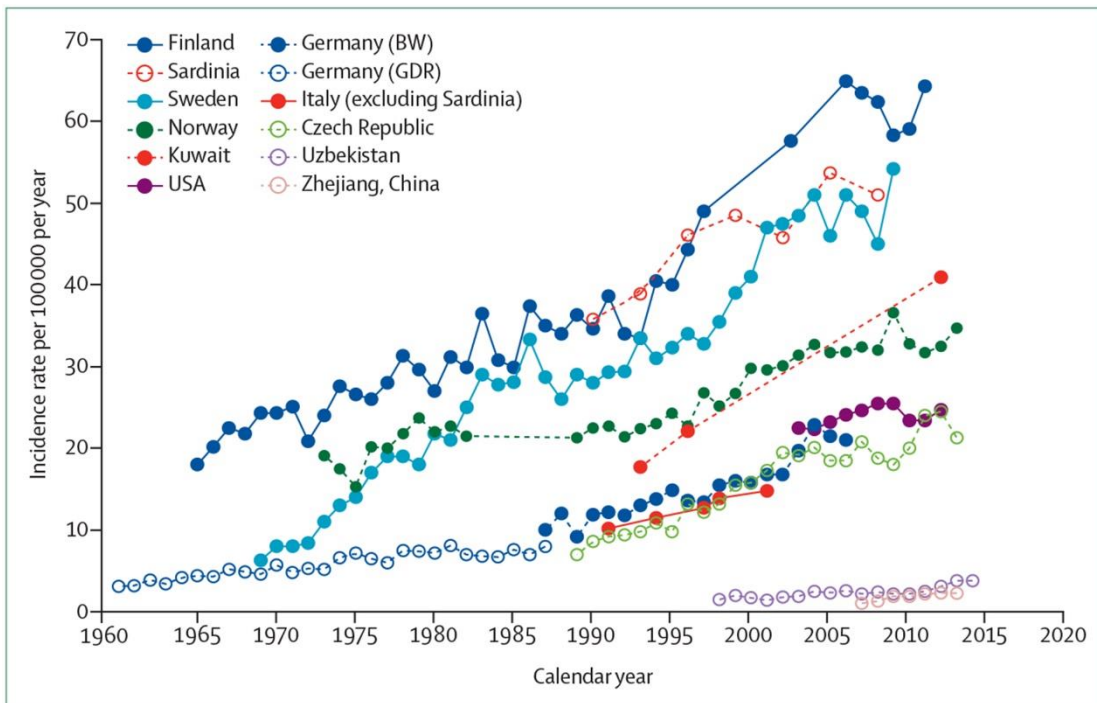
20. Εικόνα 4-12 Παθογένεση ΣΔ1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) είναι μια ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα ενεργοποιημένα B κύτταρα αλληλεπιδρούν με κύτταρα CD4+ και CD8+T, καθώς και με δενδριτικά κύτταρα (DCs). Η παρουσίαση αντιγόνου από B κύτταρα και DCs οδηγεί την ενεργοποίηση των ειδικών B και T κυττάρων. Επιπλέον, η έκθεση των B κυττάρων σε αυτοαντιγόνα β-κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων στόχευσης νησίδων, τα οποία χρησιμεύουν ως βιοδείκτες ασυμπτωματικής νόσου. Τα διακεκομμένα βέλη υποδεικνύουν τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ B κυττάρων και κυττάρων CD8+T και μεταξύ B κυττάρων και DC. BCR, υποδοχέας B κυττάρων; TCR, υποδοχέας T κυττάρων (24).

4.5.2 Επιδημιολογία ΣΔ1

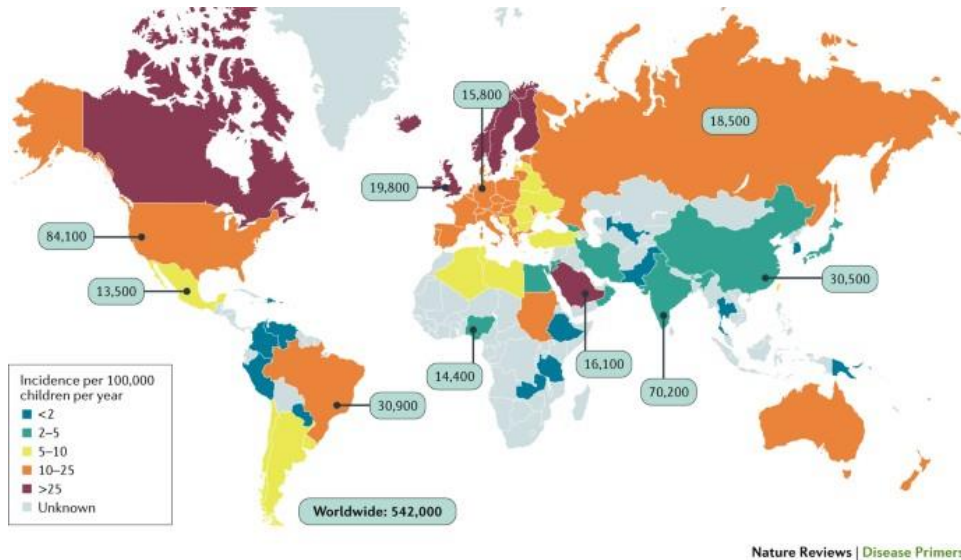
Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 αυξάνεται με την ηλικία έως το αποκορύφωμα των 10-14 ετών. Βέβαια, να τονισθεί πως η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Η συχνότητα εμφάνισης τείνει να είναι υψηλότερη στα αγόρια παρά στα κορίτσια σε χώρες υψηλής συχνότητας, με το αντίθετο μοτίβο να παρατηρείται σε χώρες με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης. Μετά την εφηβεία, οι άνδρες τείνουν να έχουν ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 από τις γυναίκες, ακόμη και σε χώρες χαμηλής επίπτωσης όπως η Κίνα. Τα περισσότερα τυποποιημένα μακροπρόθεσμα δεδομένα επίπτωσης επικεντρώνονται σε παιδιά κάτω των 15 ετών, με

συχνότητα που κυμαίνεται από 1 έως 3 ανά 100.000 ετησίως στην Κίνα και σε άλλες χώρες της Ασίας και της Νότιας Αμερικής, περίπου 10–20 ανά 100.000 στις χώρες της Νότιας Ευρώπης και στις ΗΠΑ και 30–60 ανά 100.000 στη Σκανδιναβία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η συχνότητα του ΣΔ1 άρχισε να αυξάνεται τη δεκαετία του 1950 με μέση ετήσια αύξηση 3–4% τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Η σχετική αύξηση τείνει να είναι υψηλότερη σε χώρες με χαμηλή επίπτωση. Μακροπρόθεσμα, οι περισσότερες χώρες έχουν παρουσιάσει μη γραμμικές αλλαγές με περιόδους μικρής ή καθόλου αύξησης, όπως στη Νορβηγία από το 2004 έως το 2012 και στη Φινλανδία από το 2006 έως το 2011. Μικρή αύξηση της επίπτωσης παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ το 2002- 2012 (47).



21.Εικόνα 4-13 Χρονικές τάσεις στην επίπτωση του διαβήτη τύπου 1

(47)



22. Εικόνα 4-14 Η συχνότητα και ο επιπολασμός του ΣΔ1 στα παιδιά

Η συχνότητα και ο επιπολασμός του ΣΔ1 στα παιδιά. Ο εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) σε παιδιά (<15 ετών) ανά 100.000 άτομα το 2015. Σημειώνεται ο επιπολασμός του ΣΔ1 στις 10 χώρες που έχουν προσβληθεί περισσότερο (24).

4.5.3 Παράγοντες κινδύνου ΣΔ1

Οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ1 είναι κυρίως περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Μητρικοί και περιγεννητικοί παράγοντες

Η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, η μητρική παχυσαρκία πριν από την κύηση και η πρώιμη κύηση είναι παράγοντες που έχουν γίνει συχνότεροι τις τελευταίες δεκαετίες και συνδέονται επίσης με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 στην παιδική ηλικία. Το υψηλότερο βάρος γέννησης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 σε μεγάλες μελέτες (47).

Βρεφική ανάπτυξη και παιδική παχυσαρκία

Η παιδική παχυσαρκία και άλλες μετρήσεις ανάπτυξης είναι παράγοντες κινδύνου που πιστεύεται ότι επηρεάζουν το στρες των β-κυττάρων. Μελέτες έχουν δείξει ότι το βάρος, η αύξηση βάρους κατά το πρώτο έτος της ζωής και ο ΔΜΣ πρώιμης ζωής συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 (47).

4.5.4 Θεραπεία ΣΔ1

Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται και αποτελείται από: ινσουλινοθεραπεία, διατροφική εκπαίδευση με αυτοέλεγχο γλυκόζης και ψυχοκοινωνική φροντίδα (24).

Ινσουλινοθεραπεία

Η ένδειξη για ινσουλινοθεραπεία στον διαβήτη τύπου 1 είναι μόνιμη και δια βίου. Για τον προγραμματισμό της ινσουλινοθεραπείας αυτά που είναι σημαντικά είναι η εξέταση του τρόπου με τον οποίο η πρόσθετη απαίτηση σε ινσουλίνη εξαρτάται από την διατροφική πρόσληψη (γευματική ινσουλίνη που είναι πάντα συμπληρωματική της βασικής απαίτησης σε ινσουλίνη) και η αναλογία μεταξύ βασικής (χωρίς πρόσληψη τροφής) και γευματικής (μετά την λήψη τροφής) απαίτησης σε ινσουλίνη (24).

Κατανοούμε λοιπόν πως η σωστή διατροφή είναι ζωτικής σημασίας για την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, καθώς οι ασθενείς μπορούν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της γλυκόζης της διατροφής τους, προκειμένου να προσαρμόσουν ανάλογα την δόση της ινσουλίνης (20).

4.5.5 Μείωση πρόσληψης υδατανθράκων και παθογένεση ΣΔ1

Η φυσιολογική ομοιόσταση του εντέρου είναι η συνέπεια μιας βελτιωμένης ισορροπίας μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας, της εντερικής διαπερατότητας και της ανοσίας του βλεννογόνου. Σε αυτή τη σύνθετη αλληλεπίδραση, μία ή περισσότερες αλλαγές μπορούν να αναπτύξουν ή/και να εξελίξουν την φλεγμονή ή την αυτοανοσία, φέροντας ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι γνωστό πως η διατροφή παίζει καταλυτικό ρόλο στο μικροβίωμα του εντέρου. Μία οξεία αλλαγή στη

δίαιτα μπορεί να μεταβάλλει την μικροβιακή σύνθεση μέσα σε μόλις 24 ώρες. Πώς θα μπορούσε λοιπόν η μείωση των διατροφικών υδατανθράκων και η σχετική αύξηση της πρόσληψης λίπους ή πρωτεΐνης, να επηρεάσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου και τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 1; Η απάντηση έχει ως εξής. Μία δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (πολυακόρεστα και μονοακόρεστα) παράγει αυτοαντισώματα, επομένως και προστατευτικό ρόλο κατά την ανάπτυξη μίας αυτοάνοσης νόσου όπως είναι ο ΣΔ1. Μια άλλη πτυχή που πρέπει να εξεταστεί είναι εάν διαφορετικοί τρόποι διατροφικών περιορισμών μπορούν να παίξουν ρόλο στην παθογένεση του ΣΔ1. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι τόσο ο τύπος όσο και τα επίπεδα των θρεπτικών συστατικών μπορούν να επηρεάσουν τη δημιουργία, την επιβίωση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεάσουν ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα σε κάποιο βαθμό (32).

4.5.6 Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων ως θεραπεία στο ΣΔ1

Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, οι αυστηρές δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με σοβαρό περιορισμό των υδατανθράκων ($\leq 10\text{g}/\text{ημέρα}$) ήταν η μόνη διαθέσιμη επιλογή για τη θεραπεία του ΣΔ1. Παρά την μεγάλη αλλαγή ως προς την θεραπευτική πρόοδο, η διαχείριση του ΣΔ είναι ακόμη υπο βελτίωση ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο. Ιδιαίτερη προσοχή οφείλεται να δοθεί στο κομμάτι της διατροφής καθώς παίζει σπουδαίο ρόλο στην διαχείριση δόσης ινσουλίνης πριν από τα γεύματα. Καθώς οι υδατάνθρακες είναι η κύρια υπεύθυνη θρεπτική ουσία για την μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ορισμένοι συγγραφείς ανέφεραν οφέλη απ' τον περιορισμό των υδατανθράκων σε ασθενείς με ΣΔ1, όσον αφορά τις διακυμάνσεις γλυκόζης αίματος και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Αξίζει να σημειωθεί η σύγκριση που έγινε μεταξύ ασθενών που πραγματοποίησαν LCD (Low Carbohydrates Diet) και ασθενών που πραγματοποίησαν KD (Keto Diet), δηλαδή αυστηρό περιορισμό υδατανθράκων ($< 55\text{ gr}/\text{day}$). Φάνηκε λοιπόν πως οι ασθενείς που πραγματοποίησαν LCD είχαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη HbA1c και καμία αλλαγή στη μεταβλητότητα γλυκόζης (32).

Αντίθετα, οι ασθενείς που πραγματοποίησαν KD είχαν καλά επίπεδα HbA1c και μειωμένη μεταβλητότητα γλυκόζης, αλλά δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια και LDL) και αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Ως προς την LCD,

αναφέρεται πως υπάρχει δυσκολία τήρησης λόγω περιορισμένης επιλογής τροφίμων, παρόλα αυτά οι προσκολλημένοι ασθενείς παρουσίασαν σταθερή μείωση της HbA1c. Επιπλέον, σύμφωνα με παρατηρήσεις φάνηκε πως ο περιορισμός υδατανθράκων σε αναπτυσσόμενα παιδιά οδήγησε σε ανθρωπομετρικά ελλείματα, αυξημένο μεταβολικό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου και κόπωση. Η KD και η LCD, αν και είναι πολύ δημοφιλείς μεταξύ των ασθενών, δεν περιλαμβάνονται στις συστάσεις της ιατρικής διατροφικής θεραπείας για τον ΣΔ1. Συνοπτικά, η LCD μπορεί να είναι επιλογή για βραχυπρόθεσμη βελτίωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας σε ασθενείς με ΣΔ1, αν και αναγνωρίζουμε την περιορισμένη γνώση που βασίζεται σε στοιχεία σε αυτόν τον τομέα, ο οποίος χρειάζεται πραγματικά καλά σχεδιασμένες δοκιμές σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της LCD (32).

4.5.7 Αγελαδινό γάλα, κρέας, αυγό και ΣΔ1

Η μετέπειτα εισαγωγή στο αγελαδινό γάλα ($\geq 2-3$ έναντι $< 2-3$ μηνών) συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον ΣΔ1 ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ΙΑ (islet autoimmunity /αυτοανοσία νησίδων). Η υψηλότερη πρόσληψη προϊόντων αγελαδινού γάλακτος στην παιδική ηλικία προσέφερε αυξημένο κίνδυνο τόσο για ΣΔ1 όσο και για ΙΑ (98). Για τον ΣΔ1, παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις σε σχέση με την πρόσληψη κρέατος, πρωτεΐνης και νιτροδών στην παιδική ηλικία. Αντίθετα, η επίπτωση του ΣΔ1 φάνηκε να μην σχετίζεται με την ηλικία κατά την εισαγωγή στο κρέας, την πρόσληψη αυγού, σιδήρου και νιτροζαμίνης στην παιδική ηλικία και την έκθεση του εμβρύου σε συμπληρώματα σιδήρου (98).

4.5.8 Ψάρια, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ΣΔ1

Τα αποτελέσματα ήταν συμβατά με μειωμένο κίνδυνο ΣΔ1 σε σχέση με την υψηλότερη πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην παιδική ηλικία, αλλά οι συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές. Η έκθεση του εμβρύου σε μητρική πρόσληψη ωμέγα-3 δεν συσχετίστηκε ούτε με ΣΔ1 ούτε με ΙΑ. Δεν υπήρχε ένδειξη μειωμένου κινδύνου ΣΔ1 σε σχέση με την πρόσληψη ψαριών στην παιδική ηλικία (98).

4.5.9 Φρούτα και λαχανικά και ΣΔ1

Μια αντίστροφη συσχέτιση με τον ΣΔ1 παρατηρήθηκε για την ηλικία κατά την εισαγωγή στα φρούτα, με παρόμοια τάση για την ηλικία κατά την εισαγωγή στα λαχανικά και κατανάλωση χυμών φρούτων στην παιδική ηλικία. Υψηλότερες προσλήψεις βιταμίνης C και βιταμίνης A στην παιδική ηλικία, από διατροφικές πηγές ή συμπληρώματα, συσχετίστηκαν επίσης με μειωμένο κίνδυνο ΣΔ1. Δεν υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ΙΑ και της έκθεσης του εμβρύου ή της ηλικίας κατά την εισαγωγή στα φρούτα και τα λαχανικά. Δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο ΙΑ σε σχέση με την έκθεση των παιδιών σε φρούτα, λαχανικά ή βιταμίνη C (98).

4.5.10 Δημητριακά, γλουτένη, φυτικές ίνες και ΣΔ1

Η μεταγενέστερη εισαγωγή στη γλουτένη (3-6 έναντι <3-5 μηνών) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΣΔ1 με παρόμοια τάση για τα εισαγωγή δημητριακών. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες συσχετίσεις για την ΙΑ, αλλά η ετερογένεια ήταν υψηλή και για την εισαγωγή γλουτένης και πιθανώς εξηγήθηκε από τη γενετική ευαισθησία. Η πρόσληψη γλουτένης στην παιδική ηλικία έδειξε μια τάση προς θετική συσχέτιση τόσο με τον ΣΔ1 όσο και με την ΙΑ, αλλά τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν μεγάλα και η ετερογένεια σημαντική (98).

4.5.11 Υδατάνθρακες, ζάχαρη και ΣΔ1

Υπήρξαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ του ΣΔ1 και της πρόσληψης υδατανθράκων, ζάχαρης και ποτών με ζάχαρη στην παιδική ηλικία, η οποία ήταν πιο έντονη για τους υδατάνθρακες και χωρίς καμία ένδειξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Αυτοί οι παράγοντες δεν μπόρεσαν να αναλυθούν μετα-ανάλυση για ΙΑ (98).

4.5.12 Βιταμίνη D και ΣΔ1

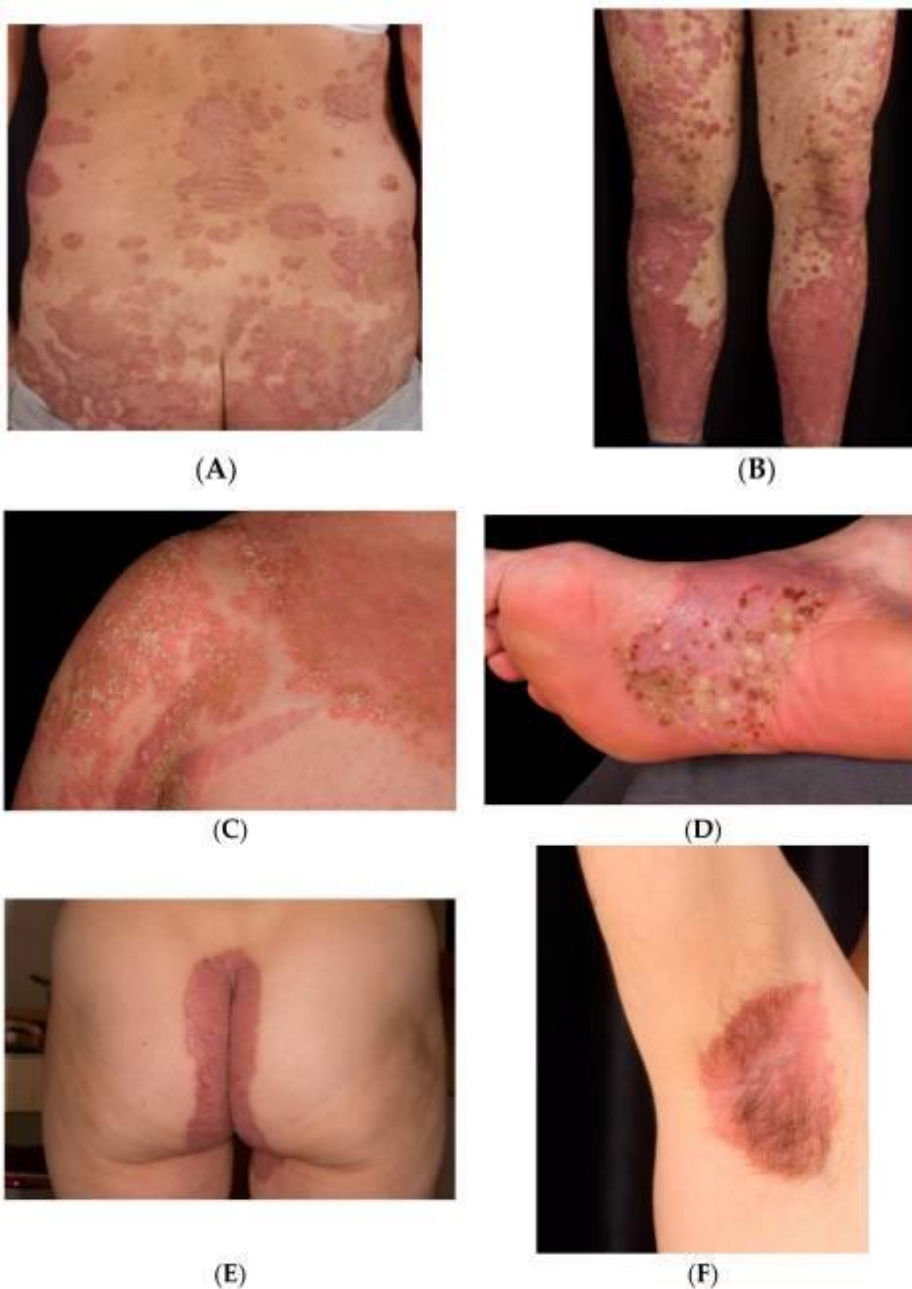
Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη βρεφική ηλικία συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον ΣΔ1, αλλά η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν υψηλή και οι πηγές της δεν μπορούσαν να εντοπιστούν. Μειωμένος κίνδυνος ΣΔ1 παρατηρήθηκε επίσης σε σχέση με

τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό στην ενήλικη ζωή. Ούτε η προγεννητική έκθεση ούτε τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό ή στο πλάσμα της βρεφικής ή παιδικής ηλικίας συσχετίστηκαν με τον ΣΔ1. Τα επίπεδα 25(OH)D στο πλάσμα στην παιδική ηλικία θα μπορούσαν να μετα-αναλυθούν σε σχέση με την εξέλιξη από ΙΑ σε ΣΔ1 καθώς δεν υπήρχε ένδειξη αντίστροφης συσχέτισης **(98)**.

Ο κίνδυνος ΣΔ1 και ΙΑ διερευνήθηκε επίσης σε σχέση με την πρόσληψη ωμέγα-6 λιπαρών οξέων κατά την παιδική ηλικία και την πρόσληψη καφέ από τη μητέρα, αλλά δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις **(98)**.

4.6 Ψωρίαση/ Psoriasis

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος που χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενο παράγοντα όγκου IL23/IL17, υπερπολλαπλασιασμό και ανώμαλη διαφοροποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων **(33)**. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από ισχυρή γενετική προδιάθεση και αυτοάνοσα παθογόνα χαρακτηριστικά **(34)**. Επίσης, οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν παχυσαρκία, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακές παθήσεις ή φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου **(33)**. Οι δερματολογικές εκδηλώσεις της ψωρίασης ποικίλλουν. Η κοινή ψωρίαση ονομάζεται επίσης ψωρίαση κατά πλάκας και είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος. Οι όροι ψωρίαση και κοινή ψωρίαση χρησιμοποιούνται εναλλακτικά στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διακρίσεις μεταξύ των διαφορετικών κλινικών υποτύπων. Περίπου το 90% των περιπτώσεων ψωρίασης αντιστοιχεί σε χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας. Οι κλασικές κλινικές εκδηλώσεις είναι έντονα οριοθετημένες, ερυθρηματώδεις, κνησμώδεις πλάκες καλυμμένες με αργυρόχρωμα λέπια. Οι πλάκες μπορούν να ενωθούν και να καλύψουν μεγάλες περιοχές του δέρματος. Οι κοινές θέσεις περιλαμβάνουν τον κορμό, τις εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων και το τριχωτό της κεφαλής **(34)**.



23.Εικόνα 4-15 Κλινικές εκδηλώσεις της ψωρίασης

Στη φωτογραφία Α, Β προβάλλεται η κοινή ψωρίαση που εμφανίζεται με ερυθματώδεις φολιδωτές πλάκες στον κορμό και τις εκτεινόμενες επιφάνειες των άκρων.

Στη φωτογραφία C προβάλλεται η γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

Στη φωτογραφία D προβάλλεται η φλυκταινώδης ψωρίαση εντοπισμένη στα πέλματα των ποδιών. Αυτή η παραλλαγή συνήθως επηρεάζει και τις παλάμες των χεριών.

Στη φωτογραφία E, F προβάλλεται η αντίστροφη ψωρίαση η οποία επηρεάζει τις πτυχές του δέρματος (δηλαδή τη μασχαλαία, τη μεσογλουτιαία, την υπομαστική και τη γεννητικήπροσβολή) (34).

4.6.1 Παθοφυσιολογία ψωρίασης

Ο άξονας TNF α -IL23-Th17 παίζει κεντρικό ρόλο στην ψωρίαση κατά πλάκας που προκαλείται από T- κύτταρα, όπως και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα που παίζει πιο σημαντικό ρόλο στις φλυκταινώδεις παραλλαγές της ψωρίασης.

Διαφορετικοί παθομηχανισμοί σχετίζονται με διακριτούς υποτύπους ψωρίασης (49).

Στην σταγονοειδή ψωρίαση (guttate psoriasis), τα στρεπτοκοκκικά υπεραντιγόνα πιστεύεται ότι διεγείρουν την επέκταση των T κυττάρων στο δέρμα. Αποδείχθηκε ότι υπάρχει σημαντική ομολογία αλληλουχίας μεταξύ των στρεπτοκοκκικών πρωτεϊνών και των πρωτεϊνών ανθρώπινης κερατίνης. Ο μοριακός μιμητισμός μπορεί να παίζει ρόλο σε ασθενείς με το αλληλόμορφο HLA-Cw6 μείζονος ιστοσυμβατότητας, καθώς οι αποκρίσεις CD8(+) T κυττάρων IFN- γ προκλήθηκαν από τα πεπτίδια K17 και M6 στους εν λόγω ασθενείς (49).

Η φλυκταινώδης ψωρίαση (pustular psoriasis) χαρακτηρίζεται από την αυξημένη έκφραση της IL Μεταγραφές -1 β , IL-36 α και IL-36 γ , που έχουν βρεθεί σε φλυκταινώδη ψωρίαση σε σύγκριση με τη κοινή ψωρίαση. Ωστόσο, η σηματοδότηση της IL-17 εμπλέκεται επίσης στη φλυκταινώδη ψωρίαση και οι ασθενείς με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση χωρίς μεταλλάξεις IL-36R ανταποκρίθηκαν σε θεραπείες κατά της IL-17 (49). Στην ψωρίαση των νυχιών και την ψωριασική αρθρίτιδα (PsA), μια αυξημένη έκφραση των TNF- α , NF κ B, IL-6 και IL-8 στα νύχια που έχουν προσβληθεί από ψωρίαση είναι σύμφωνη με τους φλεγμονώδεις δείκτες που βρίσκονται στο αλλοιωμένο ψωριασικό δέρμα. Η παθοφυσιολογία του PsA και της ψωρίασης είναι κοινή καθώς ο αρθρικός ιστός στην ψωριασική αρθρίτιδα εκφράζει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες: IL-1, IFN- γ και TNF α . Διηθητικά κύτταρα σε ψωρίαση αρθρίτιδα, ιστούς και αρθρικό υγρό αποκάλυψαν μεγάλες κλωνικές επεκτάσεις των CD8 T κυττάρων. Η παθολογία της άρθρωσης, συγκεκριμένα η καταστροφή των οστών, προκαλείται εν μέρει μέσω της σηματοδότησης της IL-17A, η οποία επάγει τον ενεργοποιητή υποδοχέα του συνδέτη πυρηνικού παράγοντα κάπα β (RANKL) και με τη σειρά της ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1 β και TNF- α δρουν σε συνέργεια με τον τοπικό milieu (49).

Table 1. Morphological varieties of psoriasis			
Type of psoriasis	Prevalence (%)	Morphology	Typical areas affected
Plaque (Figures 1 and 2)	80	Well-demarcated, scaling plaques	Elbows, knees, scalp, inter-gluteal cleft, palms and soles, genitals
Inverse		Shiny, red scale-less plaques	Flexural sites
Guttate (Figure 3)	10	Erythematous small scaling plaques, 1 cm in diameter, may develop post streptococcal infections	Trunk and extremities
Pustular	3	Monomorphic sterile pustules, can be associated with fever	Trunk and extremities
Palmoplantar	1.5	Thickening and scaling of entire palms and soles or well-circumscribed plaques	Palms and soles of feet
Erythrodermic	1.5	Widespread inflamed scaling and erythema of over 90% of the body, dysregulation of temperature and fluid balance	Widespread

24. Πίνακας 4-3 Μορφολογικά είδη ψωρίασης

(49)

4.6.2 Επιδημιολογία ψωρίασης

Η ψωρίαση συνήθως αναφέρεται ότι επηρεάζει το 1-3% του παγκόσμιου πληθυσμού.

Αυτή η εκτίμηση ωστόσο, βασίζεται σε πληθυσμιακές μελέτες περιορισμένων γεωγραφικών/εθνοτικών ομάδων. Στην πραγματικότητα, ο επιπολασμός της ψωρίασης είναι αρκετά μεταβλητός και έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 0,05 έως 3,7% ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική θέση, με τις περισσότερες έρευνες να υποδηλώνουν υψηλότερο ποσοστό ψωρίασης στους λευκούς σε σύγκριση με τις μη λευκές εθνοτικές ομάδες. Η χρόνια ψωρίαση κατά πλάκας είναι η πιο κοινή και πιο μελετημένη μορφή ψωρίασης σε όλες τις εθνότητες, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 90% των περιπτώσεων. Η φλυκταινώδης ψωρίαση αντιπροσωπεύει μόνο το 1-3% των περιπτώσεων (48).

Στις ΗΠΑ, ο συνολικός επιπολασμός της ψωρίασης εκτιμάται ότι είναι 3,7% το 2003 έως το 2006 και το 2009 έως το 2010 με βάση τα δεδομένα από το National Health and Nutrition Examination Surveys. Το ποσοστό είναι υψηλότερο στα λευκά άτομα (3,7%), ακολουθούμενο από τα μαύρα (2,0%) και τα άλλα άτομα (1,6%). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ο πιθανός αντίκτυπος της ελλιπούς αναφοράς και της προκατάληψης στις

εκτιμήσεις του επιπολασμού της ψωρίασης στις εθνοτικές μειονότητες. Τα μη λευκά άτομα είναι πιο πιθανό να έχουν μη διαγνωσμένη ψωρίαση από τα λευκά άτομα (λόγω των φραγμών στη φροντίδα και της μειωμένης χρήσης υγειονομικής περίθαλψης σε αυτές τις ομάδες), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης μπορεί να υποτιμηθεί (48). Ως προς την ηλικία, υπάρχουν δύο συχνές κύριες ηλικίες έναρξης: η πλειονότητα των ασθενών αναπτύσσει ψωρίαση μεταξύ 15-23 ετών και 50-60 ετών (49).

4.6.3 Παράγοντες κινδύνου ψωρίασης

Οι παράγοντες κινδύνου για την ψωρίαση διακρίνονται σε: εξωτερικούς και εσωτερικούς (53).

Εξωτερικοί Παράγοντες Κινδύνου:

Δερματικές βλάβες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται σε μη εμπλεκόμενες περιοχές μετά από διάφορους. Η ακτινοθεραπεία, η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) Β και ακόμη και ένας ελαφρύς ερεθισμός του δέρματος έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν νέες βλάβες ψωρίασης (53).

Ατμοσφαιρικοί ρύποι και έκθεση στον ήλιο

Η αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με τα χρόνια είχε σημαντικές επιπτώσεις στο ανθρώπινο δέρμα και διάφοροι ατμοσφαιρικοί ρύποι όπως πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, πτητικές οργανικές ενώσεις, οξείδια, σωματίδια, όζον, βαρέα μέταλλα και UV βλάπτουν το δέρμα προκαλώντας οξειδωτικό στρες. Το κάδμιο είναι ένας από τους ατμοσφαιρικούς ρύπους που επηρεάζουν την παθογένεση της ψωρίασης. Οι ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση είχαν υψηλότερο κάδμιο στο αίμα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (53).

Φάρμακα

Η συσχέτιση της ψωρίασης με φάρμακα αναγνωρίζεται ως η έναρξη και η έξαρση της ψωρίασης που σχετίζεται με ορισμένα φάρμακα. Συχνά είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι αιτίες της ψωρίασης που σχετίζονται με φάρμακα σε κλινικές καταστάσεις. Αυτό συμβαίνει επειδή η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης των ψωριασικών δερματικών βλαβών μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των φαρμάκων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έξαρση της ψωρίασης μπορεί να επιμείνει ακόμη και μετά τη διακοπή του ύποπτου φαρμάκου. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει μικρή διαφορά μεταξύ της ψωρίασης και της σχετιζόμενης με φάρμακα ψωρίασης όσον αφορά τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα. Η ψωρίαση που σχετίζεται με φάρμακα θα εκδηλωθεί ως ψωρίαση κατά πλάκας, παλαμοπελματιαία ψωρίαση, ψωρίαση των νυχιών, ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, φλυκταινώδη ψωρίαση και ερυθροδερμική ψωρίαση (53).

Εμβολιασμός

Οι ασθενείς με ψωρίαση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης, κυρίως λόγω της θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Έτσι, συνιστάται ο εμβολιασμός για την πρόληψη συγκεκριμένων λοιμώξεων. Ωστόσο, ο εμβολιασμός μπορεί συχνά να προκαλέσει και να επιδεινώσει την ψωρίαση. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ του αντιγριπικού εμβολιασμού και της έξαρσης της ψωρίασης. Ομοίως, η ψωρίαση μπορεί να προκληθεί από άλλα εμβόλια όπως ο εμβολιασμός για την πρόληψη της φυματίωσης, ο εμβολιασμός κατά του τετάνου-διφθερίτιδας και ο εμβολιασμός με πολυσακχαρίτες πνευμονιόκοκκου. Αυτοί οι εμβολιασμοί πιστεύεται ότι δημιουργούν ανοσοαποκρίσεις T helper 1 (Th1) και Th17 που οδηγούν στην έναρξη και έξαρση της ψωρίασης, αν και οι ακριβείς παθομηχανισμοί της ψωρίασης που προκαλείται από τον εμβολιασμό παραμένουν προς αποσαφήνιση. Να τονισθεί πως η επίπτωση της ψωρίασης που προκαλείται από τον εμβολιασμό είναι πολύ χαμηλή (53).

Μόλυνση

Η συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης είναι καλά τεκμηριωμένη. Η ψωρίαση εμφανίζεται μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη και ο πιο κοινός τύπος είναι η σταγονοειδής ψωρίαση (53).

Κάπνισμα, αλκοόλ

Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ έχουν συσχετιστεί με την ψωρίαση. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιο πιθανό να είναι νυν ή πρώην καπνιστές. Το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψωρίασης. Επιπλέον, το κάπνισμα συνδέεται έντονα με φλυκταινώδεις αλλοιώσεις της ψωρίασης (53).

Η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ψωρίαση. Ωστόσο, μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν αρκετά στοιχεία για να διαπιστωθεί εάν η κατανάλωση αλκοόλ ήταν πράγματι παράγοντας κινδύνου. Ωστόσο, η κατανάλωση αλκοόλ παρατηρήθηκε ότι είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ψωρίαση από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (53).

Εσωτερικοί Παράγοντες Κινδύνου:

Παχυσαρκία (μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία)

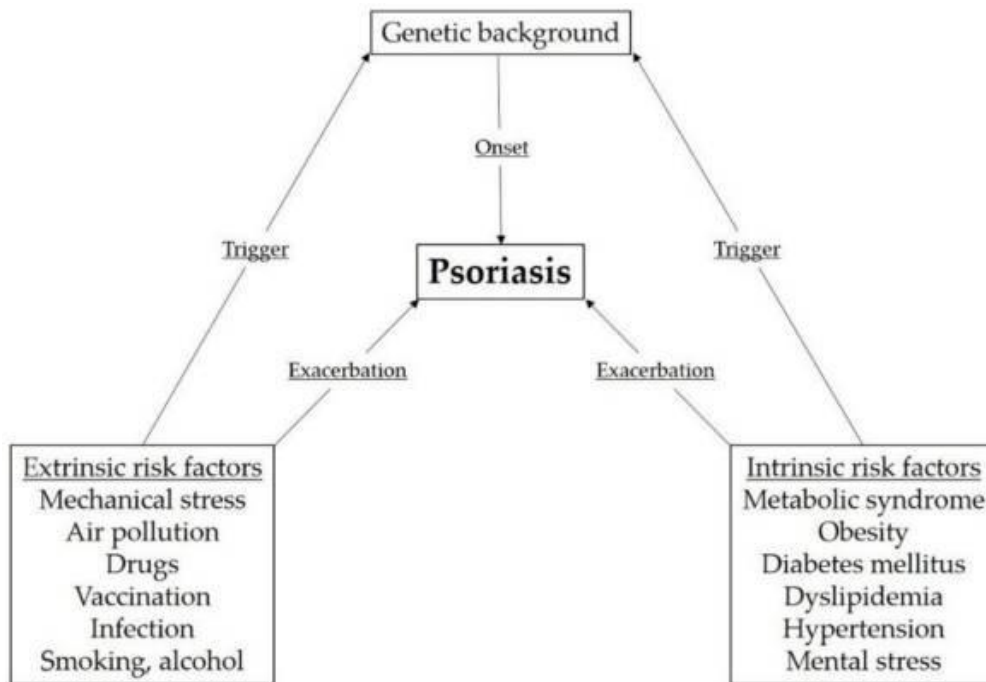
Η ψωρίαση σχετίζεται με την παχυσαρκία και η περίσσεια λιπώδους ιστού μπορεί να συμβάλλει στο μεταβολικό σύνδρομο και στη δυσλιπιδαιμία. Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό παχυσαρκίας καθώς και υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι συχνό σε ασθενείς με ψωρίαση και η παχυσαρκία σχετίζεται έντονα με την έναρξη και την έξαρση της ψωρίασης. Επιπλέον, οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν υψηλότερο επιπολασμό δυσλιπιδαιμίας, η οποία είναι πιθανό να αυξάνεται με τη σοβαρότητα της ψωρίασης (53).

Υπέρταση

Σε μια μετα-ανάλυση, οι ασθενείς με ψωρίαση έδειξαν μεγαλύτερο επιπολασμό και συχνότητα υπέρτασης. Αυτή η μετα-ανάλυση αποκάλυψε επίσης ότι η σοβαρή ψωρίαση συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση υπέρτασης (53).

Ψυχικό στρες

Το ψυχικό στρες θεωρείται συνήθως ως ένας βασικός πυροδότης της ψωρίασης και πολλοί γιατροί πιστεύουν ότι το ψυχικό στρες επιδεινώνει την συγκεκριμένη νόσο (53).



25.Εικόνα 4-15 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση/ έξαρση της ψωρίασης

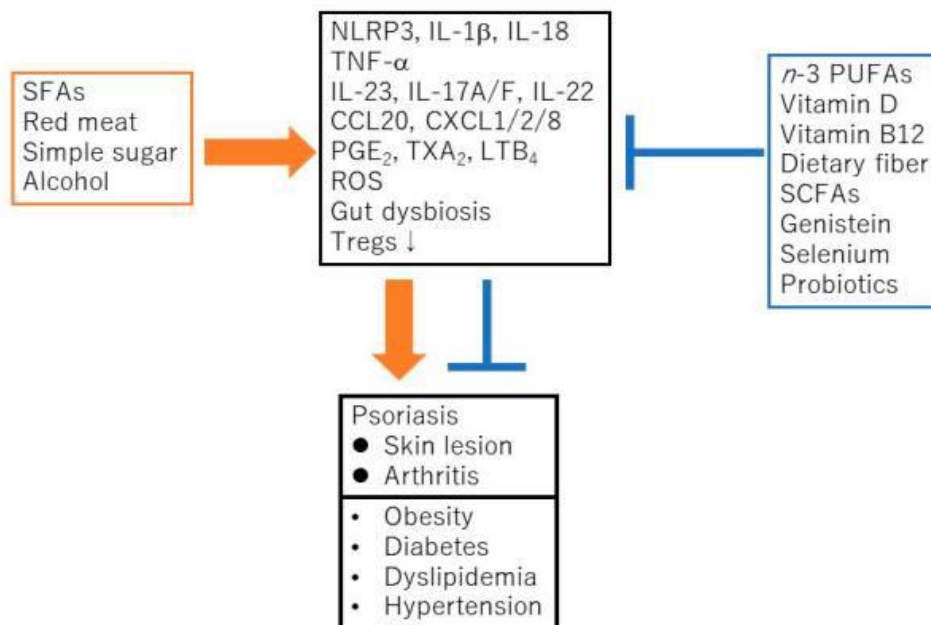
Όπως φαίνεται σε αυτό το σχήμα, εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση και την έξαρση της ψωρίασης (53).

4.6.4 Θεραπεία ψωρίασης

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος, η οποία συχνά απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία. Η επιλογή της θεραπείας για την ψωρίαση καθορίζεται από τη σοβαρότητα της νόσου, τις συννοσηρότητες, την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η σοβαρότητα της κλινικής νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορούν να βαθμολογηθούν βάσει ενός αριθμού διαφορετικών βαθμολογιών (PASI). Η ήπια έως μέτρια ψωρίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί τοπικά με συνδυασμό γλυκοκορτικοειδών, βιταμινών D analogues και φωτοθεραπείας. Η μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση απαιτεί συχνά συστηματική θεραπεία. Η παρουσία συννοσηροτήτων όπως η ψωρίαση αρθρίτιδας είναι επίσης πολύ σημαντική στην επιλογή θεραπείας (34). Η μεθοτρεξάτη (MTX), η κυκλοσπορίνη A και τα ρετινοειδή είναι παραδοσιακές συστηματικές επιλογές θεραπείας για την ψωρίαση. Όλα τα πρώτα είναι φάρμακα από το στόμα με εξαίρεση το MTX, το οποίο είναι επίσης διαθέσιμο για υποδόρια χορήγηση (34). Στο πλαίσιο της θεραπείας της ψωρίασης, η τρέχουσα χρήση του όρου “βιολογικά” αναφέρεται σε πολύπλοκα κατασκευασμένα μόρια που περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα και πρωτεΐνες σύντηξης υποδοχέα όπως είναι τα: TNF- α , L23/Th17 axis, ustekinumab (ενέσιμο), Tofacitinib (34).

4.6.5 Ο ρόλος της διατροφής στην ψωρίαση

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα απλά σάκχαρα, το κόκκινο κρέας ή το αλκοόλ επιδεινώνουν την ψωρίαση μέσω της μηχανισμών, ενώ τα ω 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα,



26.Εικόνα 4-16 Συστατικά που προάγουν/ βελτιώνουν την ψωρίαση

η βιταμίνη D, η βιταμίνη B12, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, το σελήνιο, η γενιστεΐνη (ισοφλαβόνες), οι διαιτητικές ίνες ή τα προβιοτικά βελτιώνουν την ψωρίαση μέσω της καταστολής των φλεγμονωδών μονοπατιών ή της επαγωγής ρυθμιστικών T κυττάρων. Οι ασθενείς με ψωρίαση σχετίζονται με δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου και την ανεπάρκεια βιταμίνης D ή σεληνίου (33).

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs), το κόκκινο κρέας, τα απλά σάκχαρα ή το αλκοόλ προάγουν την ανάπτυξη και την πρόοδο της ψωρίασης και τις συννοσηρότητές της μέσω της ενεργοποίησης της περιοχής δέσμευσης νουκλεοτιδίων, της λευκίνης, του καταρράκτη φλεγμονωδών περιοχών που περιέχει πυρίνη-3 (NLRP3), του άξονα TNF- α /IL-23/IL-17, της δημιουργία δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), των προστανοειδών/λευκοτριενίων, της δυσβίωσης του εντέρου ή καταστολή ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs). Αντίθετα, τα ω 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), βιταμίνη D, βιταμίνη B12, οι διαιτητικές ίνες, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), η γενιστεΐνη, το σελήνιο ή τα προβιοτικά βελτιώνουν την ψωρίαση ή τις συννοσηρότητες της μέσω της καταστολής των παραπάνω φλεγμονωδών οδών σηματοδότησης ή της πρόκλησης Tregs. (33).

4.6.6 Κορεσμένα λιπαρά (SFA), κόκκινο κρέας και ψωρίαση

Τα SFA, όπως το παλμιτικό οξύ ή το στεατικό οξύ, βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο βούτυρο και στο κόκκινο κρέας. Πέρα από το δεδομένο του ότι η αυξημένη πρόσληψη SFAs είναι παράγοντας κινδύνου παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακών παθήσεων, γίνεται γνωστό πως επιδεινώνει την ψωρίαση κατόπιν πειράματος σε ποντίκια (33). Τα SFAs ενεργοποιούν την περιοχή δέσμευσης νουκλεοτιδίων με αποτέλεσμα να δημιουργείται φλεγμονή. Επιπλέον, η αύξηση της IL-1 β προάγει την έκφραση CCL20 στην επιδερμίδα η οποία με την σειρά της οδηγεί σε συσσώρευση κυττάρων Th17 και $\gamma\delta$ T17 που φέρουν δερματικές βλάβες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί πως τα SFAs δρουν στα κερατινοκύτταρα (είναι τα πολυπληθέστερα κύτταρα στην επιδερμίδα και είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της κερατίνης, είτε στην κεράτινη στιβάδα, είτε στο στέλεχος της τρίχας). Με τη μετάβασή τους στην επιφάνεια του δέρματος, παράγουν λιπίδια, φυσικό παράγοντα ενυδάτωσης (NMF) και κερατίνη- και στα ενδοθηλιακά κύτταρα κάτι το οποίο πιθανώς να σχετίζεται με την επιδείνωση της ψωρίασης (33).

Το κόκκινο κρέας (μοσχάρι, χοιρινό) περιέχει άφθονα SFAs, που προκαλούν φλεγμονές του NLRP3 και την οδό IL-23/IL-17, και στην αίμη (χημική ένωση που είναι υπεύθυνη για το κόκκινο χρώμα του αίματος). Η διατροφική αίμη (σίδηρος) σε ποντίκια προκάλεσε δυσβίωση του εντέρου και αύξησε τα Enterobacteriaceae και τα E. coli ενώ μείωσε τα Firmicutes και τον Lactobacillus και μείωσε τη σύνθεση βουτυρικού που επιδείνωσε τη προκαλούμενη από θειικό νάτριο σπαστική κολίτιδα η οποία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε φλεγμονή του δέρματος. Φαίνεται λοιπόν ότι η υπερβολική πρόσληψη κόκκινου κρέατος μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή στην ψωρίαση μέσω των επιδράσεων των SFAs και της αίμης (33).

4.6.7 Απλά σάκχαρα και ψωρίαση

Η υπερβολική πρόσληψη απλών σακχάρων όπως η σακχαρόζη μπορεί να επιδεινώσει την ψωρίαση. Οι αρουραίοι με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα IL17 στον ορό σε σύγκριση με τους αρουραίους ελέγχου. Σε ποντίκια με υψηλή πρόσληψη γλυκόζης φάνηκε η επιδείνωση της αυτοανοσοκολίτιδας και της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας. Υψηλές ποσότητες γλυκόζης προώθησαν ειδικά τη διαφοροποίηση κυττάρων Th17 ενεργοποιώντας τον TGF-β από τη λανθάνουσα μορφή του μέσω της ανοδικής ρύθμισης των μιτοχονδριακών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) στα T κύτταρα. Μία δυτική διατροφή που περιέχει υψηλά επίπεδα λίπους και απλά σάκχαρα σε ποντίκια για 12 έως 16 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την επαγόμενη από το IMQ ψωρίαση. Ενώ, αντίθετα η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη δεν είχε ως αποτέλεσμα την επαγόμενη ψωρίαση (33).

4.6.8 Αλκοόλ και ψωρίαση

Η ψωρίαση μπορεί να προκληθεί ή να επιδεινωθεί από την πρόσληψη αλκοόλ. Η υψηλότερη από τη μέση κατανάλωση αλκοόλ είναι κοινή στους ασθενείς με ψωρίαση. Μια θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της σοβαρότητας της ψωρίασης αναφέρεται για τις γυναίκες. Έχει φανεί ότι το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη φλεγμονή σε ψωριασικές δερματικές βλάβες: η αιθανόλη αυξάνει την παραγωγή μονοκυττάρων/μακροφάγων TNF και αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα. Η πρόσληψη

αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει επίσης κνησμό του δέρματος. Ακόμη, η ηπατική βλάβη που προκαλείται από το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του δερματικού φραγμού μέσω του TNF- α . Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ στους ανθρώπους προκαλεί δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου, μειώνοντας τα βακτηρίδια και αυξάνοντας τα πρωτεοβακτήρια, τα φουζοβακτήρια και τα δυνητικά παθογόνα βακτήρια από τα Prevotellaceae, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae ή Veillonellaceae ή Streptococcaceae, συμπεριλαμβανομένης της υπεραιμίας του δέρματος. Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ σε ποντίκια, που εκφράστηκε σε 5% αιθανόλη στο πόσιμο νερό για 10 εβδομάδες (33), επιδείνωσε την επαγόμενη από το IMQ ψωρίαση με αυξημένο πάχος της επιδερμίδας και έκφραση κυτοκίνης που σχετίζεται με Th17 κύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το αλκοόλ μπορεί να προάγει την οδό Th17 που ενεργοποιεί την φλεγμονή. Παίζει σημαντικό ρόλο η σχέση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης αλκοόλ και του αυξημένου άγχους και της κατάθλιψης. Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν 60% μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν λόγω αιτιών που σχετίζονται με το αλκοόλ, σε σύγκριση με τους υγιείς ελέγχους, όπως π.χ. αλκοολικές ηπατικές ασθένειες ή ψυχολογικές και συμπεριφορικές διαταραχές που οφείλονται στο αλκοόλ (33).

4.6.9 ω 6 και ω 3 και ψωρίαση

ω 6-PUFAs

Το απαραίτητο λινολεϊκό οξύ ω 6-PUFAs βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε φυτικά έλαια ή μαργαρίνες. Οι σχέσεις κατανάλωσης λινολεϊκού οξέος και ψωρίασης εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενες. Το λινολεϊκό οξύ υφίσταται μεταβολική μετατροπή σε αραχιδονικό οξύ, το οποίο ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη. Όταν οι ιστοί εκτίθενται σε ερεθίσματα όπως τραυματισμοί ή κυτοκίνες, το αραχιδονικό οξύ απελευθερώνεται από τις μεμβράνες και μετατρέπεται σε λιπιδικούς μεσολαβητές από διάφορα ένζυμα. Τα προστανοειδή και τα λευκοτριένια (LTs) είναι οι κύριοι λιπιδικοί μεσολαβητές που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ και μπορεί να προάγουν την ψωρίαση. Μεταξύ των προστανοειδών, η θρομβοξάνη A (TXA) δεσμεύει τον υποδοχέα TXA (TP) και έτσι, το επίπεδο της TXA αυξάνεται στην ψωρίαση ποντικού που προκαλείται από IMQ. Η διέγερση της TP σε κύτταρα γδT17 ενίσχυσε την επαγόμενη από την IL-23 παραγωγή της IL-17A ενώ οι αναστολείς της συνθάσης TXA βελτίωσαν την

επαγόμενη από το IMQ ψωρίαση δερματίτιδα και κατέστειλαν την παραγωγή IL-17 από τα κύτταρα γδΤ17. Τα ποντίκια με έλλειψη TP παρουσίασαν μειωμένη φλεγμονή με μειωμένο αριθμό κυττάρων γδΤ17 στη δερματίτιδα που προκαλείται από IMQ (33).

ω3-PUFAs

Το ω3- PUFAs, εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA), που βρίσκονται σε ψάρια, μεταβολίζονται σε ρεσολβίνη E1 και D1, αντίστοιχα. Οι Barrea et al.(33) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έδειξαν χαμηλότερη πρόσληψη ω3 PUFA σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα ω3 PUFA ορού σε ασθενείς με ψωρίαση συσχετίζονται αντιστρόφως με την περιοχή της ψωρίασης και τον δείκτη βαρύτητας (PASI). Επιπλέον είναι ιδιαίτερα σημαντικό πως τα ω3 PUFAs έχουν υποπτευθεί ότι έχουν αντιψωριασικά αποτελέσματα. Αναφέρεται ακόμα ότι τα ω3 PUFAs αναστέλλουν τη διαφοροποίηση Th17: Τα DCs (δενδριτικά κύτταρα) που υποβλήθηκαν σε αγωγή με DHA έδειξαν μειωμένη έκφραση συνδιεγερτικών μορίων, CD40, CD80, CD86, μειωμένη έκκριση IL-12, IL-23, IL-6 και άσκησαν μειωμένη ικανότητα στην πρόκληση διαφοροποίησης Th1/Th17 (33).

4.6.10 Βιταμίνες και ψωρίαση

Βιταμίνη D

Έχει φανεί πως η βιταμίνη D έχει ευεργετικά αποτελέσματα για το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς κατευνάζει την φλεγμονή. Ιδιαίτερα στην ψωρίαση που αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα του δέρματος, έχει θεραπευτικό ρόλο καθώς ομαλοποιεί τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Η επιδείνωση της νόσου της ψωρίασης το χειμώνα μπορεί να οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στη χαμηλή έκθεση στον ήλιο και εν συνεχεία χαμηλή παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα. Η βιταμίνη D είναι βασικός ρυθμιστής της φλεγμονής. Η βιταμίνη D δρα στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και ρυθμίζει προς τα κάτω την παραγωγή TNF-α, IL-1β, IL-6 ή IL-8. Επιπροσθέτως, διεγείρει τη σύνθεση της φιλαγκρίνης-FLG (πρωτεΐνη που σχετίζεται με νήματα και συνδέεται με ίνες κερατίνης σε επιθηλιακά κύτταρα) και οι περιοχές ασθενών με ψωρίαση σχετίζονται με

μεταλλάξεις γονιδίου FLG. Αναφέρεται ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό είναι μειωμένα σε ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με τους μάρτυρες **(33)**.

Ακόμη, ως προς την θεραπευτική δράση της τοπικής βιταμίνης D, είναι αποτελεσματική για την ψωρίαση καθώς καταστέλλει τον υπερπολλαπλασιασμό στα κερατινοκύτταρα και μειώνει τη διήθηση των κυττάρων 2 και την έκφραση του ThIL1. /23 p40, IL-1α, IL-1β, ή TNF-α στις δερματικές βλάβες. Πολλές δοκιμές από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D3 βρίσκονται σε εξέλιξη για θεραπευτική χρήση σε ασθενείς με ψωρίαση **(33)**.

Βιταμίνη Α

Οι διατροφικές πηγές βιταμίνης Α (ρετινόλη) είναι συκώτια, ψάρια, αυγά, ή βούτυρο, ενώ η προβιταμίνη Α, όπως η β-καροτίνη, η οποία μετατρέπεται σε βιταμίνη Α μετά την εντερική απορρόφηση, βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε πράσινα/κίτρινα λαχανικά όπως τα καρότα ή το σπανάκι. Η διατροφική βιταμίνη Α απορροφάται από το έντερο, χορηγείται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στα νεφρά, στους λιπώδεις ιστούς ή στο μυελό των οστών. Οι περισσότερες από τις δράσεις της βιταμίνης εξαρτώνται από τους ενεργούς μεταβολίτες της, τα ρετινοϊκά οξέα (RAs) που σχηματίζονται στους ιστούς στόχους μέσω του ενδοκυτταρικού οξειδωτικού μεταβολισμού. Τα συνθετικά παράγωγα βιταμίνης Α, ρετινοειδή όπως η ετρετινάτη ή η ασιτρετίνη, μετά την από του στόματος χορήγηση, απορροφώνται στο λεπτό έντερο, μεταφέρονται στο λίπος, το ήπαρ, το έντερο ή τα νεφρά, όπου μεταβολίζονται στη μορφή ενεργού οξέος RA **(33)**.

Τα ρετινοειδή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη θεραπεία της ψωρίασης. Τα RA δρουν μέσω των υποδοχέων ρετινοϊκού οξέος και των υποδοχέων ρετινοειδούς X. Τα RA δρουν στα κερατινοκύτταρα στις βλάβες της ψωρίασης και ομαλοποιούν τον υπερπολλαπλασιασμό και διεγείρουν την τελική διαφοροποίηση. Ακόμη, αναστέλλουν την παραγωγή TNF-α και μειώνουν τα επίπεδα mRNA της επαγωγίσιμης συνθάσης νιτρικού οξειδίου στα κερατινοκύτταρα. Επάγουν τη δημιουργία Tregs και ταυτόχρονα αναστέλλουν την ανάπτυξη των κυττάρων Th17 αναστέλλοντας την έκφραση των IL-6Ra και IL- 23R **(33)**.

Η θεραπεία με ρετινοειδή μπορεί να σχετίζεται με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, υπερόστωση ή ασβεστοποίηση ιστών. Αναφέρεται ότι η μακροχρόνια θεραπεία με

ρετινοειδή, όπως η ετρετινάτη για 5 ή 7 χρόνια οδήγησε σε σκελετικά προβλήματα. Η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν υψηλότερη από αυτή σε ασθενείς με ψωρίαση χωρίς αρθρίτιδα σε μια ιαπωνική μελέτη. Η σχέση μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης βιταμίνης Α και της ανάπτυξης ή επιδείνωσης της ψωριασικής αρθρίτιδας θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω (33).

4.6.11 Προβιοτικά και ψωρίαση

Τα προβιοτικά, όπως έχουμε ξανά αναφέρει, είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που προσφέρουν οφέλη για την υγεία στον ξενιστή όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες. Η χορήγηση προβιοτικών έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ψωρίαση. Ορισμένα μικρόβια του εντέρου (*Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium cluster VI* και *XIVa*) και οι μεταβολίτες τους (RAs, πολυσακχαρίτης Α, SCFAs) προάγουν τη δραστηριότητα και τον αριθμό των Tregs. Μερικά μικρόβια και οι μεταβολίτες τους εισέρχονται στην κυκλοφορία και μπορούν να φτάσουν στο δέρμα και να συντονίσουν την επιδερμική διαφοροποίηση, να αποκαταστήσουν τον φραγμό του δέρματος και να εξισορροπήσουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Η από του στόματος χορήγηση του *Lactobacillus brevis* SBC8803 σε ανθρώπους μείωσε την διαεπιδερμική απώλεια νερού και αύξησε την ενυδάτωση του κερατοειδούς (33).

Ως προς τους ασθενείς με ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα αναφέρεται πως παρουσιάζουν δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η μικροχλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς με ψωρίαση εμφάνισε μείωση στα ωφέλιμα είδη *Parabacteroides* και *Coprobacillus*, που είναι κοινό στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ενώ οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα εμφάνισαν μείωση στα *Akkermansia* και *Ruminococcus*, προστατευτικά είδη που παράγουν SCFAs. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι το έντερο ασθενών με ψωρίαση δεν παρουσίαζε άφθονο *Faecalibacterium prausnitzii* που παράγει βουτυρικό και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, σε σύγκριση με τους ελέγχους. Μειωμένα επίπεδα βακτηρίων ωφέλιμων μπορεί να οδηγήσουν σε κακή ρύθμιση της εντερικής και συστηματικής φλεγμονής συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και των αρθρώσεων (33).

Β' ΜΕΡΟΣ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια δεδομένης της αλλαγής που μπορεί να επιφέρουν στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Μέχρι και πριν από μερικά χρόνια η δίαιτα δεν θεωρείτο σε καμία περίπτωση ότι έχει επίδραση στην πορεία της ΣΚΠ, και ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου στη σκλήρυνση κατά πλάκας κρίθηκε μόνο υποθετικός, χωρίς καμία βάση. Είναι πλέον σαφές ότι οι διατροφικές μας συνήθειες επηρεάζουν την υγεία, συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών διαταραχών, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος Parkinson (PD), η νόσος Alzheimer (AD), ο αυτισμός, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η διάθεση και η ευερεθιστότητα.

Υπάρχουν πολλά θεωρητικά μονοπάτια μέσω των οποίων οι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να ασκήσουν συστηματική επιρροή με αποτέλεσμα ευεργετικά αποτελέσματα στη φλεγμονή. Οι διατροφικοί παράγοντες επάγουν την παραγωγή συγκεκριμένων μεταβολιτών από τη μικροχλωρίδα του εντέρου καθώς και πιο έμμεσα επηρεάζουν την παραγωγή μεταβολιτών τροποποιώντας τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου. Εκτός από τις επιδράσεις που προκαλούνται από μεταβολίτες, η μικροχλωρίδα του εντέρου αλληλεπιδρά άμεσα με το μόνιμο ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (π.χ. υποδοχείς τύπου toll) σε εντερικά επιθηλιακά και δενδριτικά κύτταρα αναγνωρίζουν μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με μικροοργανισμούς και στη συνέχεια επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων στους μεσεντερικούς λεμφαδένες μέσω επιδράσεων στην παρουσίαση αντιγόνου (68).

Το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου ζει σε συμβίωση με τον ξενιστή του. Ανταποκρίνεται γρήγορα και δραματικά στις αλλαγές στα διαθέσιμα θρεπτικά συστατικά. Για παράδειγμα, η κατανάλωση αμιγώς ζωικών ή φυτικών προϊόντων για 5 ημέρες αλλάζει σημαντικά το μικροβίωμα και οι συνήθειες κατανάλωσης ροφημάτων είναι πιθανό να έχουν παρόμοια αποτελέσματα. Το μικροβίωμα έχει εμπλακεί σε πολλαπλές αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΡΑ. Δυσβίωση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς πριν από την έναρξη ή κατά τη διάγνωση της ΡΑ, με επακόλουθη μερική υποχώρηση μετά τη

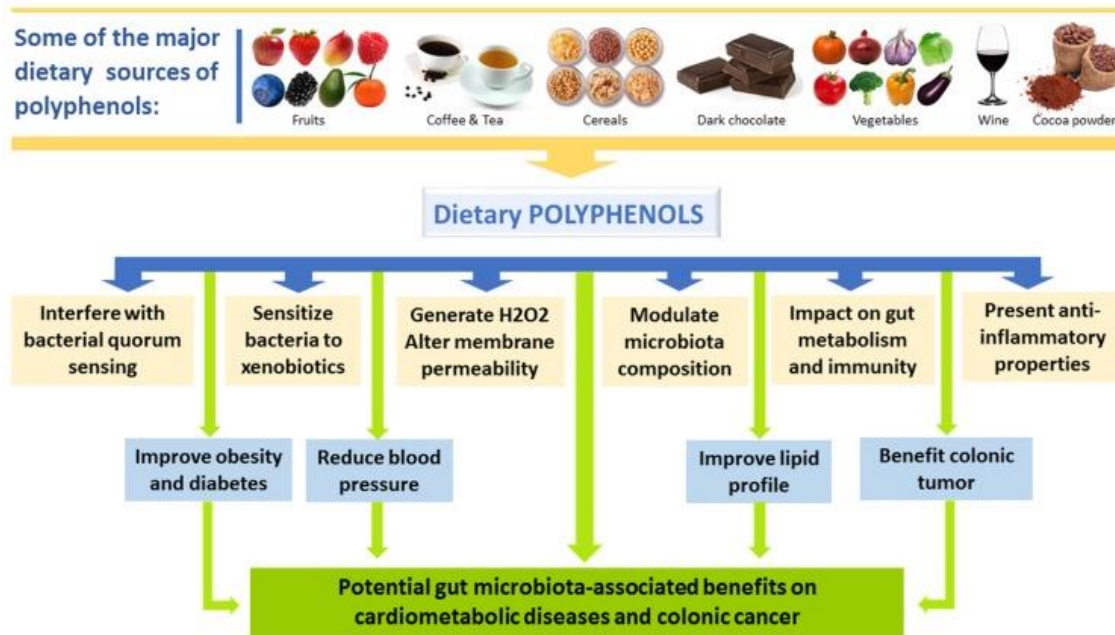
θεραπεία. Συγκεκριμένα, ο εμπλουτισμός των μελών της βακτηριακής οικογένειας Prevotellaceae, ιδιαίτερα του Prevotella spp., έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την έναρξη της ΡΑ, αλλάζει το μικροβίωμα και είναι άγνωστο σε ποιο βαθμό αυτές οι αλλαγές είναι ωφέλιμες ή επιβλαβείς (69).

Μια υγιεινή διατροφή πρέπει να έχει **υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (> 10–15 g/ημέρα)** και πρέπει να ποικίλλει όσο το δυνατόν περισσότερο, καθώς αυτό μπορεί να επιτρέψει μεγαλύτερο αριθμό διαφορετικών μικροβιακών ειδών. Όσον αφορά τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού και τον έλεγχο της με διατροφική παρέμβαση, πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα τρόφιμα περιέχουν παράγοντες που έχουν προ- ή αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Στην περίπτωση χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, η διατροφή θα πρέπει να είναι **αντιφλεγμονώδης και επομένως να είναι κυρίως χορτοφαγική (63)**.

Μία από τις πρώτες πηγές διατροφής για τον άνθρωπο είναι το **μητρικό γάλα**, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι είναι κρίσιμο για τη δημιουργία των θεμελίων του μικροβιώματος του εντέρου του βρέφους.

Οι **πολυφαινόλες** είναι μια ποικιλόμορφη κατηγορία φυτικών μεταβολιτών, που συχνά συνδέονται με το χρώμα, τη γεύση και τον αμυντικό μηχανισμό φρούτων και λαχανικών. Έχουν μελετηθεί εδώ και καιρό ως η πιο πιθανή κατηγορία ενώσεων ικανές να επηρεάσουν τις φυσιολογικές διαδικασίες που προστατεύουν από χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με τη διατροφή. Η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μετατροπή των διατροφικών πολυφαινολών σε απορροφήσιμα **βιολογικά ενεργά είδη**. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η διατροφική παρέμβαση με εκχυλίσματα πολυφαινόλης, κυρίως εκχύλισμα πολυφαινόλης από **κόκκινο κρασί** και φλαβανόλες που προέρχονται από **κακάο**, ρυθμίζουν τη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου προς ένα «προφίλ προαγωγής της υγείας» αυξάνοντας τη σχετική αφθονία των 'bifidobacteria' και των γαλακτοβακίλλων. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν πως ορισμένα λειτουργικά τρόφιμα είναι ικανά να ρυθμίζουν τη δομή και τη λειτουργία της μικροβιακής κοινότητας, συμβάλλοντας στην υγεία της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ξενιστή του (37). Τα **φρούτα**, πλούσια σε πολυφαινόλες, είναι ευεργετικά για την υγεία λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Ο **χυμός ροδιού**, ο οποίος έχει υψηλή συγκέντρωση πολυφαινολών, έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς και στη ΡΑ. Μια μικρή μελέτη πενήντα πέντε ασθενών με ΡΑ έδειξε ότι η κατάποση εκχυλίσματος ροδιού για οκτώ εβδομάδες οδηγεί σε σημαντικές μειώσεις στη

βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου (βαθμολογίες πόνου και ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων) σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν εκχύλισμα ροδιού (69).



27.Εικόνα Α Πηγές διατροφικών πολυφαινολών και οφέλη

(109)

Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των διατροφικών καροτενοειδών, όπως αυτές που βρίσκονται στον **χυμό πορτοκαλιού**, μπορεί επίσης να προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη σε φλεγμονώδεις διαταραχές. Οι χρωστικές Betalain στο **κόκκινο παντζάρι** πλούσιο σε νιτρικά άλατα έχουν ποικίλες ευεργετικές ιδιότητες σε φλεγμονώδεις καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του οξειδωτικού στρες. Στις ρευματικές παθήσεις, αυτό έχει πρόσφατα αποδειχθεί στο φαινόμενο Raynaud (που παρατηρείται κατάλληλα στο ένα πέμπτο των ασθενών με RA), καθώς και στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (69). Οι ενώσεις Betalain έχουν επίσης αποδειχθεί ευεργετικές στη βελτίωση των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς σε άτομα με δυσφορία στο γόνατο. Ο χυμός **cranberry** είναι ένα άλλο ρόφημα που είναι γνωστό ότι έχει αντιοξειδωτικές επιδράσεις, υποδηλώνοντας ότι ο χυμός cranberry μπορεί να έχει

αποδώσει θεραπευτικά αποτελέσματα παράλληλα με τα συμβατικά φάρμακα σε ασθενείς με ΡΑ (69).

Το τσάι και ο καφές έχουν πολλαπλές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία μέσω ποικίλων μηχανισμών. Οι διατροφικές φαινόλες τόσο στο τσάι όσο και στον καφέ μπορούν να αλλάξουν τη μεθυλίωση του DNA, με μελλοντικές επιδράσεις σε παράγοντες όπως η φλεγμονή (69). Το **πράσινο τσάι** (*Camellia sinensis*), έχει κερδίσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια και έχουν επίσης μελετηθεί οι προστατευτικές επιδράσεις στο πλαίσιο αυτοάνοσων νοσημάτων. Η ισορροπία των Th17 και Treg είναι ζωτικής σημασίας για την παθογένεση της ΡΑ, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τα οφέλη της κατανάλωσης πράσινου τσαγιού σε αυτήν την ασθένεια. Το εκχύλισμα πράσινου τσαγιού μειώνει την παραγωγή χημειοκίνης στους αρθρικούς ινοβλάστες της ΡΑ, οδηγώντας σε μειωμένη φλεγμονή, καθώς και σε μέτρια βελτίωση της αρθρίτιδας που προκαλείται από ανοσοενισχυτικά σε μοντέλα αρουραίων (69).

Ο θεραπευτικός ρόλος του **καφέ** στη ΡΑ παραμένει λιγότερο σαφής. Όταν εξετάζεται η επίδραση του καφέ στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ΡΑ, η καφεΐνη είναι το κύριο συστατικό ενδιαφέροντος, η οποία έχει αποδειχθεί ότι έχει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι σε θέση να καταστέλλει τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) σε μελέτες σε ποντίκια και ανθρώπους, με μειωμένο πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων, εν μέρει λόγω της αναστολής από την καφεΐνη της κυκλικής φωσφοδιεστεράσης μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) (69). Ενώ αυτό το ρόφημα ασκεί προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη ορισμένων αυτοάνοσων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της ελκώδους κολίτιδας, η κατανάλωση φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οροθετικής ΡΑ, αν και αυτό δεν παρατηρείται στην οροαρνητική ΡΑ ή στην κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη. Σε συμφωνία με αυτό, μια συγχρονική μελέτη διαπίστωσε ότι ο αριθμός των φλιτζανιών καφέ που έπιναν καθημερινά ήταν ευθέως ανάλογος με τον επιπολασμό της θετικότητας, αν και αυτό μπορεί να συγχέεται από παράγοντες όπως πχ. ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα σε αυτόν τον πληθυσμό (69). Η καφεΐνη έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες ότι μειώνει την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, των πιο συχνά συνταγογραφούμενων αντιρευματικών φαρμάκων τροποποίησης της νόσου (DMARD) στη θεραπεία της ΡΑ. Μια μικρή μελέτη 39 ασθενών διαπίστωσε συγκεκριμένα ότι >180

mg/ημέρα καφεΐνη παρεμβαίνει στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με RA, σε σύγκριση με ασθενείς που καταλάωναν <120 mg/ημέρα (69).

Το **κακάο** παραδοσιακά θεωρείται θεραπευτικό, με αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Το κακάο μειώνει ειδικά την έκφραση κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-2 και TNF α , καθώς και την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου και οξειδίου του αζώτου.

Η κατανάλωση αγελαδινού ημιαποβουτυρωμένου **γάλατος** καθυστέρησαν την έναρξη της αρθρίτιδας και τη μειωμένη παθολογία του χόνδρου και τη φλεγμονή του μυελού των οστών. Τα επίπεδα MCP-1 και IL-6 στον ορό καθώς και Th1 και Th17 μειώθηκαν επίσης. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί στη χορήγηση γάλακτος καμήλας σε μοντέλα αρουραίων με αρθρίτιδα που προκαλείται από ανοσοεπιχειρησιακά, με μείωση του TNF α και ρύθμιση προς τα πάνω της αντιφλεγμονώδους IL-10. Προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης της αρθρίτιδας που προκαλείται από κολλαγόνο, δείχνουν ότι η IL-10 αναστέλλει αποτελεσματικά τη φλεγμονή (69).

Η ανοδική ρύθμιση της IL-10 μέσω άλλων εξωγενών πηγών, συμπεριλαμβανομένων των ποτών όπως το γάλα, μπορεί επομένως να αποδειχθεί μια χρήσιμη εναλλακτική λύση. Οι ανθρώπινες μελέτες που διερευνούν τις συνολικές επιδράσεις του γάλακτος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι περιορισμένες σε αριθμό και έχουν δώσει ανάμεικτα αποτελέσματα. Δεδομένα από τη σουηδική μελέτη κούρτης με μαστογραφία δεν έδειξαν καμία σχέση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων για 12 χρόνια και του κινδύνου εμφάνισης RA. Ωστόσο, μια μεγάλη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου έδειξε ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας κατά την κατανάλωση γάλακτος πλήρους λιπαρών. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και αντιφατικά, αλλά το γάλα παρέχει ζωτικής σημασίας θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνη D, ασβέστιο και πρωτεΐνες (69).

Η υψηλή κατανάλωση σακχάρων, όπως η **φρουκτόζη**, που βρίσκεται σε χυμούς και ανθρακούχα ποτά, μπορεί να μειώσει την πυκνότητα των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου, όπως αποδεικνύεται σε μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Η υψηλή πρόσληψη γλυκόζης επιδεινώνει την αυτοάνοση σε μοντέλα ποντικών με κολίτιδα και πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, μέσω της προώθησης της διαφοροποίησης των κυττάρων Th17. Μια μεγάλης κλίμακας επιδημιολογική μελέτη βασισμένη στη

Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας (NHS) που ξεκίνησε το 1976, με περισσότερες από 121.000 εγγεγραμμένες νοσηλεύτριες, έδειξε ότι η τακτική κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη, αλλά όχι διαίτης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οροθετικής ΡΑ σε γυναίκες, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες διατροφής και τρόπου ζωής. Αυτή η συσχέτιση μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην περίσσεια ελεύθερης φρουκτόζης (EFF/ Effects of Excess Fructose), η οποία όταν δεν απορροφάται, συμβάλλει στον σχηματισμό τελικών προϊόντων προφλεγμονώδους προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs/ Advanced Glycosation Endproducts), όπως βρίσκεται στο συστατικό καραμέλας των αναψυκτικών. Αυτά τα μη απορροφημένα συστατικά συσσωρεύονται σε άλλους ιστούς, όπως ο αρθρικός ιστός, συμβάλλοντας δυνητικά στην αυτοάνοση αρθρίτιδα. Η επίδραση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα έντονη στους νεαρούς ενήλικες (69). Μια συγχρονική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι άτομα ηλικίας 20-30 ετών που κατανάλωναν οποιονδήποτε συνδυασμό ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε $EFF \geq 5$ φορές την εβδομάδα (αλλά όχι αναψυκτικό διαίτης) είχαν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν φλεγμονώδη αρθρίτιδα, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η σωματική δραστηριότητα, άλλα διατροφικά συστατικά, γλυκόζη αίματος και κάπνισμα. Είναι επομένως πιθανό, τουλάχιστον στους νεαρούς ενήλικες, η τακτική υπερβολική κατανάλωση ροφημάτων με ζάχαρη, ειδικά εκείνων που περιέχουν φρουκτόζη, να ενέχει αυξημένο κίνδυνο ΡΑ (69).

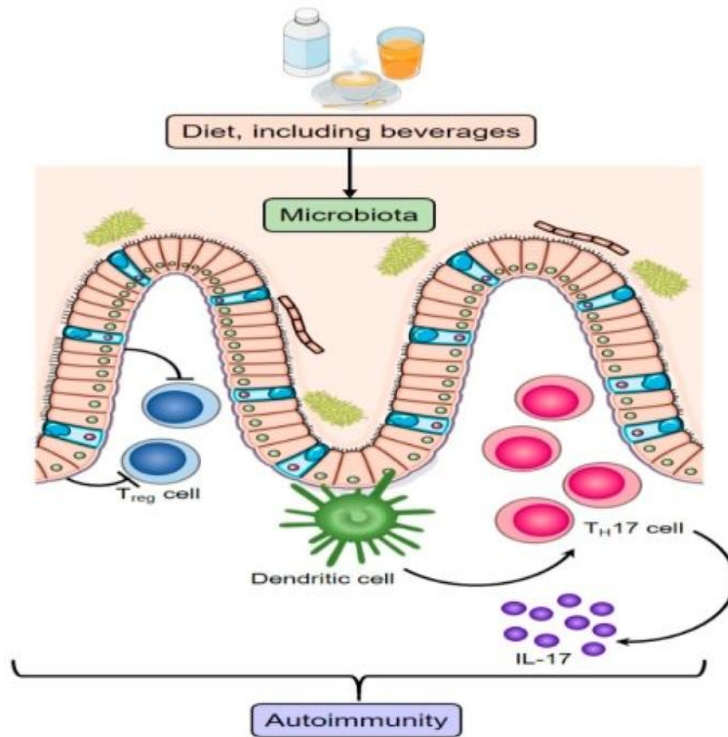
Συγκεκριμένα τρόφιμα και φάρμακα φέρουν αρνητικές επιδράσεις στο μικροβίωμα του εντέρου (7). Κάποια υποκατάστατα ζάχαρης όπως η σουκραλόζη, η ασπαρτάμη, και η σακχαρίνη έχουν αποδειχθεί ότι **διαταράσσουν την ισορροπία και την ποικιλομορφία των μικροβίων** του εντέρου (7). Οι γαλακτοματοποιητές επίσης, που βρίσκονται κυρίως στα επεξεργασμένα τρόφιμα δημιουργούν προβλήματα (7). Ο όρος "γαλακτοματοποιητής" μπορεί να συμπεριλάβει πηκτικές ουσίες είτε πρωτεΐνες, φωσφολιπίδια, υδατάνθρακες που παίζουν ρόλο στη βελτίωση της εμφάνισης, της υφής και της αίσθησης του φαγητού, την παροχή ή τη συγκάλυψη των γεύσεων ή και την επίτευξη εύγευστων φαγητών με χαμηλά λιπαρά (78). Η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοματοποιητών έχει **ισχυρή θετική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο του Crohn (CD)**, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαιτητικοί γαλακτοματοποιητές είναι επίσης υπεύθυνοι για πολλές σύγχρονες ασθένειες που σχετίζονται με την ανοσία του εντέρου (66).

Παρά την έλλειψη έρευνας για την κατανάλωση **νερού** κατά την έναρξη και την πρόγνωση της ΡΑ, τα οφέλη για την υγεία από το πόσιμο νερό και την επαρκή ενυδάτωση είναι πολυάριθμα λόγω του πλούσιου θρεπτικού και μεταλλικού περιεχομένου.

Εκτός από την διατροφή, τα φάρμακα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου. Σύμφωνα με μία Ολλανδική έρευνα τα φάρμακα έχουν μεγάλη ισχύ στην μικροβιοσύνθεση (7). Μεγάλες έρευνες έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο για γαστρεντερική λοίμωξη σε άτομα που λαμβάνουν PPI'S (αναστολείς αντλίας πρωτονίων) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του έλκους και της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου. Τα αντιβιοτικά επίσης φαίνεται να έχουν επίδραση στο μικρόβιομα. Αρκετές μελέτες παρατήρησης του ανθρώπου έχουν επισημάνει την επίδραση των αντιβιοτικών στην αύξηση της συσσώρευσης λίπους στον άνθρωπο, ακόμη και στις μικροσκοπικές δόσεις που βρέθηκαν στα τρόφιμα (7). Ως προς τα φυτοφάρμακα και τα χημικά αλλά και τα βιολογικά τρόφιμα δεν υπάρχουν προς το παρόν σταθερά στοιχεία για τις επιπτώσεις που φέρουν στην υγεία εντέρου. Συνοψίζοντας, παρόλο που υπάρχουν αποδείξεις για διαιτητικά δεδομένα βασισμένα στο μικρόβιομα του εντέρου δεν είναι κλινικά επαρκή (7).

Αν και δεν υπάρχει επίσημη καθοδήγηση για την κατανάλωση **αλκοόλ** στη ΡΑ, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες. Μια μετα-ανάλυση συνολικά 195.029 συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένων 1878 περιπτώσεων ΡΑ έδειξε ότι οι γυναίκες με χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ είχαν 9% μείωση στον κίνδυνο ΡΑ και, ανεξάρτητα από το φύλο, η σταθερή χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ για τουλάχιστον 10 χρόνια οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 17%. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μελέτη 596 ασθενών, πρότεινε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αυξημένη ακτινογραφική εξέλιξη στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες, με πρώιμη ΡΑ (69). Ένα ιδιαίτερο χημικό ενδιαφέρον για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της είναι η ρεσβερατρόλη, που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κόκκινο κρασί. Η ρεσβερατρόλη ασκεί τις ανοσοτροποποιητικές της επιδράσεις με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του (NF)-κβ, των προσταγλανδινών και της COX-2. Σε μοντέλα αρουραίων επαγόμενης από αντιγόνο αρθρίτιδας, η ρεσβερατρόλη μειώνει σημαντικά τα παθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ΡΑ, όπως το οίδημα στο γόνατο και την ιστολογική βαθμολόγηση του αρθρικού ιστού. Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους είναι λίγες σε αριθμό, αλλά φαίνεται να υποστηρίζουν την κατανάλωση ρεσβερατρόλης ως

επικουρικού στη συμβατική φαρμακολογική θεραπεία σε ΡΑ. Παρά αυτά τα θετικά ευρήματα, είναι σημαντικό να το λαμβάνουμε στο πλαίσιο των γνωστών σημαντικών επιβλαβών επιδράσεων του αλκοόλ και των κινδύνων ηπατικής τοξικότητας με ορισμένα φάρμακα ΡΑ, όπως η μεθοτρεξάτη και η σουλφασαλαζίνη (69).



28. Εικόνα Β Διατροφή/Ροφήματα και μικροβίωμα

Οι διατροφικοί παράγοντες που βρίσκονται στα ποτά μπορούν να αλλάξουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου, με αποτέλεσμα τη δυσβίωση. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος είναι πολύπλοκες και περιλαμβάνουν πολλούς μοριακούς μηχανισμούς. Ένα παράδειγμα είναι η καταστολή των αντιφλεγμονωδών ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg) και η επαγωγή της διαφοροποίησης των κυττάρων T helper 17 (TH17), η οποία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Οι **περιοριστικές δίαιτες** (ελλιπείς χορτοφαγικές, ωμές τροφές ή αποτοξινωτικές δίαιτες, δίαιτες χωρίς γλουτένη, lowFODMAP δίαιτες) **αποτελούν απειλή για την υγεία του εντέρου**. Συγκεκριμένα, η χαμηλή διαίτα σε FODMAP ωφελεί στη θεραπεία ευερέθιστου εντέρου αλλά οδηγεί σε σημαντική αλλαγή άγνωστης διάρκειας στο μικροβίωμα (7).

Το FODMAP είναι ένα ακρωνύμιο για τους ζυμώσιμους ολιγο-, δι- και μονοσακχαρίτες και πολυόλες (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols). Αυτοί οι υδατάνθρακες βραχείας αλυσίδας, διατεταγμένοι σε φθίνουσα σειρά, σχετίζονται με την επιδείνωση ή την πρόκληση λειτουργικών γαστρεντερικών συμπτωμάτων όπως κράμπες, φούσκωμα και διάρροια **(80)**. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε FODMAP θα πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση προϊόντων σίτου και σίκαλης, ορισμένων φρούτων με πυρήνα (συμπεριλαμβανομένων βερίκοκων, κερασιών, ροδάκινων και δαμάσκηων), λωτούς, καρπούζια, αγκινάρες, παντζάρια, μερικά σταυρανθή λαχανικά, μάραθο, σκόρδο, πράσο, κρεμμύδια, αρακάς, κριθάρι, μερικούς ξηρούς καρπούς και σπόρους, φακές, ρεβίθια, μανιτάρια ή τεχνητά γλυκαντικά. Η λίστα που αναφέρεται παραπάνω δεν είναι πλήρης, αλλά παρέχει μια ιδέα για το εύρος των περιορισμών. Ωστόσο, στο μεσοδιάστημα οι ασθενείς ενθαρρύνονται να τρώνε τόφου, ορισμένους ξηρούς καρπούς, όσπρια και κινόα. Εναλλακτικά, εάν υπάρχει σχετική αντένδειξη για να ακολουθηθεί μια αυστηρή δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε FODMAP, έμπειροι κλινικοί γιατροί μπορεί να προτείνουν μια ήπια δίαιτα FODMAP στην οποία αποφεύγονται μόνο ορισμένες τροφές πλούσιες σε FODMAP. Οι σχετικές αντενδείξεις είναι λίγες και περιλαμβάνουν εγκυμοσύνη και υποσιτισμό **(81)**. Ο κύριος μηχανισμός δράσης των διαιτών FODMAP πιστεύεται ότι είναι η μείωση της απορρόφησης από το λεπτό έντερο των οσμωτικά ενεργών υδατανθράκων βραχείας αλυσίδας (aSCCs - active short-chain carbohydrates), με αποτέλεσμα μειωμένη περιεκτικότητα εντερικού νερού και μεταγενέστερες επιδράσεις στη ζύμωση του παχέος εντέρου, την παραγωγή αερίων και το κοιλιακό άλγος **(40)**.

Τα διατροφικά πρότυπα, μέσω τροποποιήσεων του μικροβιώματος του εντέρου, είναι σε θέση να επηρεάσουν την έμφυτη ανοσοποιητική δραστηριότητα μέσω της αλλοιωμένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα ποντίκια που έλαβαν «**Δυτική δίαιτα**» υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής περιεκτικότητας σε σακχαρόζη αναπτύσσουν απορρυθμισμένη σύνθεση χολικών οξέων με αυξημένη συστηματική φλεγμονή, καθώς και αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη (IFN)- γ και ο TNF α . Επιπλέον, η δυτική διατροφή διαθέτει υψηλή περιεκτικότητα σε ροφήματα με ζάχαρη, όχι μόνο ανθρακούχα αλλά και σε ζαχαρούχους καφέδες και προϊόντα με βάση το κακάο, τα οποία, όπως αναφέρθηκε, έχουν αποδειχθεί ότι έχουν προφλεγμονώδη αποτελέσματα και συμβάλλουν σε κακή κλινική και αναφερόμενη από ασθενείς έκβαση στη φλεγμονώδη

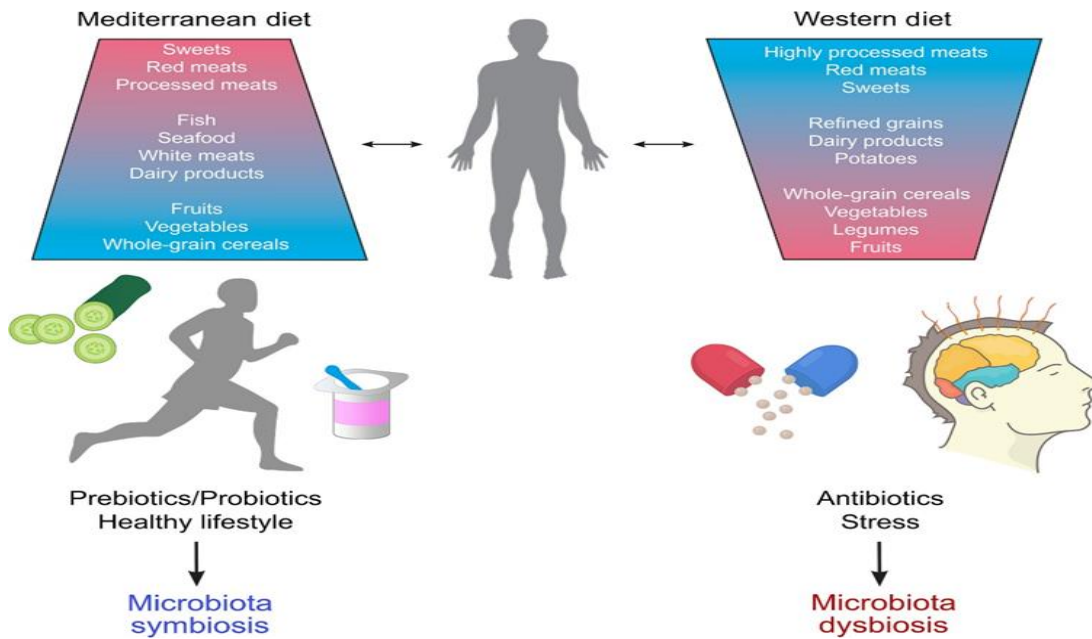
αρθρίτιδα. Οι προσθήκες υψηλών επιπέδων ζάχαρης σε ποτά όπως ο καφές, για παράδειγμα, μπορεί να αναιρέσουν τυχόν ευεργετικές επιδράσεις αυτού του ποτού (69).

Ελάχιστη έρευνα έχει γίνει σχετικά με τις **μεσογειακές δίαιτες** στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Ωστόσο, τα προκαταρκτικά στοιχεία που εξετάστηκαν παραπάνω σχετικά με το ρόλο των διαφόρων διατροφικών συστατικών υποδηλώνουν ότι αυτός ο τύπος διαίτας μπορεί να είναι επωφελής. Οι δίαιτες μεσογειακού τύπου είναι χαμηλές σε κορεσμένα λιπαρά, υψηλές σε πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά (ιδίως ψάρι και ελαιόλαδο), πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά και χαμηλές σε επεξεργασμένα τρόφιμα και χαμηλής περιεκτικότητα σε αλάτι (68). Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ), μαζί με γενετικούς και άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής, θα μπορούσε να εξηγήσει τη χαμηλότερη επίπτωση της ΡΑ στη Νότια Ευρώπη (0,3–0,7%) σε σύγκριση με τη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (0,5–1,1%) (4). Η μεσογειακή διατροφή βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην κατανάλωση τροφών που προέρχονται από φυτικές πηγές με περιορισμένη κατανάλωση κρέατος. Η κύρια πηγή λιπαρών είναι οι μικρές ποσότητες κρασιού και ελαιολάδου. Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής στις ρευματικές παθήσεις προέρχεται από τις αντιφλεγμονώδεις και προστατευτικές ιδιότητες των ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και βιταμινών (60).

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) και ιδιαίτερα η Κρητική ΜΔ περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, ψαριών και οσπρίων ενώ χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος και μέτριας ποσότητας κόκκινου κρασιού στη διατροφή. Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Sköldstam et al. (23) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι με τη χορήγηση κρητικής ΜΔ σε ασθενείς με ΡΑ, μειώθηκε η φλεγμονή και βελτιώθηκαν οι σωματικές λειτουργίες και η ζωτικότητα (23).

Ένα σημαντικό συστατικό της Μεσογειακής Διατροφής είναι το ελαιόλαδο που έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, είναι πλούσιο σε ελαϊκό οξύ, μεταβολίζεται για να σχηματίσει εικοσατριενοϊκό οξύ και έχει αντιφλεγμονώδη δράση παρόμοια με αυτά των ω3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από ιχθυέλαια (23). Επιπλέον, φυσική αντιφλεγμονώδης ιδιότητα έχει και η ελαιοκανθάλη γνωστή ως πολυφαινόλη (60). Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία για τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής στη ΡΑ. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει μείωση του πόνου και της δραστηριότητας της νόσου με τη μεσογειακή διατροφή στη ΡΑ. Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή 12 εβδομάδων σε 51 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (60), η παρέμβαση μεσογειακής διαίτας έδειξε μείωση της

δραστηριότητας της νόσου, βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, και αυξημένη ζωτικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν εν μέρει να αποδοθούν σε τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά κατά τη διάρκεια της μεσογειακής διατροφής (60).



29. Εικόνα Γ Μηχανισμοί μικροβίων και ξενιστή

Κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη διασταυρούμενη συνομιλία μεταξύ μικροβίων και ξενιστή. Η ισορροπία μεταξύ υγιών και παθολογικών καταστάσεων εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων, των τροφίμων (μεσογειακή έναντι της δυτικής διατροφής), της πρόσληψης πρεβιοτικών/προβιοτικών, του στρες και των αντιβιοτικών θεραπειών (107).

Η φλεγμονή και ο πόνος έχουν αποδειχθεί ότι μειώνονται μετά από περιόδους **νηστείας (fasting)**, με τη φλεγμονή να επανέρχεται με την επανέναρξη της κανονικής διαίτας. Η νηστεία έχει επίσης διερευνηθεί σε μοριακό επίπεδο, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα IL-6 και δραστηριότητα της νόσου. Η IL-6 έχει διάφορους ρόλους στην αυτοάνοση νόσο και οι αλλαγές στην έκφρασή της επηρεάζουν τη δραστηριότητα της νόσου στο επόμενο στάδιο. Η IL-6 έχει πλειοτροπικές βιολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων υπό ορισμένες συνθήκες. Ωστόσο, στη ΡΑ, η υπερπαραγωγή της, ιδιαίτερα στα αρθρικά κύτταρα και τα μακροφάγα στις αρθρώσεις, συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και βλάβη των αρθρώσεων. Η IL-6 επίσης συμβάλλει και διευκολύνει τη διατήρηση της αυτοανοσίας μέσω της διαμόρφωσης των Β κυττάρων

και του Th17. Αν και αυτός είναι ένας τομέας που αξίζει περαιτέρω έρευνα, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η νηστεία μπορεί να έχει οφέλη στη ΡΑ τόσο σε μοριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο (69).

Στην ανάπτυξη και την πρόοδο της Κοιλιοκάκης σημαντικό δεν είναι μόνο ο τύπος και η διάρκεια του θηλασμού, αλλά και ο χρόνος εισαγωγής της συμπληρωματικής σίτισης και τα χαρακτηριστικά της. Τα τρέχοντα στοιχεία συνιστούν την αποφυγή της εισαγωγής στερεών τροφών πριν από 4 μήνες για την αποφυγή της παχυσαρκίας και ορισμένων αλλεργιών. Ωστόσο, σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες, οι Lionetti et al. έδειξε ότι ούτε η καθυστερημένη εισαγωγή γλουτένης ούτε ο θηλασμός τροποποιούν τον κίνδυνο CD στα βρέφη, αν και η μεταγενέστερη εισαγωγή γλουτένης συσχετίστηκε με καθυστερημένη έναρξη της νόσου. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν πως δεν είναι μόνο το χαμηλό βάρος γέννησης που προδιαθέτει τα βρέφη σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών στην ενήλικη ζωή, αλλά και υπερβολική εμβρυϊκή ανάπτυξη (μακροσωμία), όπως συμβαίνει στους απογόνους παχύσαρκων ή διαβητικών εγκύων γυναικών (73). Οι στρατηγικές για τη μείωση της ανάπτυξης της κοιλιοκάκης δεν έχουν αποδειχθεί επιτυχείς σε τυχαίοποιημένες δοκιμές, αλλά η ποσότητα της έκθεσης στη γλουτένη κατά τη διάρκεια της πρώιμης ζωής έχει αποτελέσει κύριο επίκεντρο της προσπάθειας πρόληψης (57).

Στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto οι δίαιτες αποκλεισμού περικλείουν τη λακτόζη και τη γλουτένη. Ο αποκλεισμός δηλαδή των γαλακτοκομικών προϊόντων που περιέχουν **λακτόζη**. Η δυσανεξία στη λακτόζη διαγιγνώσκεται στο 75,9 % των ασθενών με ΗΤ. Αυτή η παρέμβαση είναι ακόμη πιο σημαντική σε άτομα που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη, καθώς η δυσανεξία στη λακτόζη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου και επιβάλλει τη χρήση υψηλότερων δόσεων (72). Η **γλουτένη** είναι το πιο συχνά απαραίτητο συστατικό που πρέπει να αποβάλλεται από τη διατροφή των ασθενών με λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα λόγω της συνύπαρξης άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων με τα οποία σχετίζεται η πρόσληψη γλουτένης, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιοκάκης και της μη κοιλιοκάκης δυσανεξίας στη γλουτένη. Η κοιλιοκάκη στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto εμφανίζεται από αρκετές έως 10 φορές συχνότερα από ό,τι στον υγιή πληθυσμό. Για το λόγο αυτό, εάν υπάρχει υποψία κοιλιοκάκης, γίνεται διαγνωστική εξέταση (72).

Το τρέχον επίπεδο στοιχείων δεν επαρκεί ακόμη για να συστήσει **GFD (Gluten Free Diet)** σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, ψωρίαση, ΣΔ1 ή ATDs. Μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις συστηματικών ανασκοπήσεων υποστηρίζουν ότι η ψωρίαση, η ΣΔ1 και οι ATDs σχετίζονται όλα με το CD, αλλά αυτό δεν φαίνεται να ισχύει για την ΣΚΠ. Η μόνη κλινική δοκιμή που μελέτησε τα αποτελέσματα μιας GFD μεταξύ ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας βρήκε θετικά αποτελέσματα για την ΣΚΠ, ωστόσο, η δημοσίευση υπόκειται σε σημαντικούς περιορισμούς. Περαιτέρω μελέτες δικαιολογούνται για την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων που βρέθηκαν από τους Rodrigo et al. και να διευκρινιστεί εάν τυχόν ευεργετικά αποτελέσματα θα μπορούσαν να περιοριστούν σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. Όσον αφορά την ψωρίαση, τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με αντισώματα ή CD που σχετίζονται με τη γλουτένη μπορεί να ωφεληθούν από μια GFD, ωστόσο, εξακολουθούν να λείπουν μεγαλύτερες δοκιμές. Η πλειονότητα των μελετών απέτυχε να αποκαλύψει την επίδραση μιας GFD στα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με τον διαβήτη, ωστόσο, φαίνεται πιθανό ότι μια GFD μπορεί να συμβάλει στην ομαλοποίηση του μεταβολικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔ1. Επιπλέον, ορισμένες δημοσιεύσεις αναφέρουν ότι το CD χωρίς θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολικό έλεγχο και τις διαβητικές επιπλοκές σε ασθενείς με ΣΔ1. Αντίθετα, μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι τα σχετιζόμενα με τον θυρεοειδή αντισώματα μπορεί να ανταποκρίνονται σε GFD σε ασθενείς με ταυτόχρονη CD και ATD, ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει ασχοληθεί με τις επιδράσεις μιας GFD σε μη κοιλιοκακικούς ασθενείς με ATDs μέχρι σήμερα. Τέλος, σε ασθενείς με ταυτόχρονη CD και ATD, μια GFD μπορεί να βελτιώσει την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης **(115)**.

Συμπερασματικά, μερικά από τα αγαπημένα μας ποτά, όπως το τσάι, ο φρέσκος χυμός φρούτων και ακόμη και μέτριες ποσότητες κόκκινου κρασιού, μπορούν να προσφέρουν οφέλη σε μοριακό, επιγενετικό και κλινικό επίπεδο όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με παραδοσιακές θεραπείες **(69)**.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, συνδυαστικά με τη μελέτη και τη σύγκριση των ερευνών, αποδείχθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα σε κάποια τρόφιμα/ροφήματα και στην εμφάνιση αυτοάνοσου νοσήματος, καθώς επίσης και στην αναχαίτιση της κλινικής τους εικόνας. Η φλεγμονή είναι το κοινό χαρακτηριστικό μιας αυτοάνοσης ασθένειας που μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος. Το μικροβίωμα του εντέρου είναι αυτό το οποίο επεξεργάζεται τα λιπαρά οξέα και άλλους θρεπτικούς παράγοντες για να παράγει μεταβολίτες με επιδράσεις στην ομοιοστάση του οργανισμού. Ο συνδυασμός λιπιδίων με άλλα θρεπτικά συστατικά -όπως οι διαιτητικές ίνες- επηρεάζει θετικά τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Η υψηλή κατανάλωση γλουτένης, ω6 λιπαρών οξέων και νατρίου παράγει αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, σε αντίθεση με τις βιταμίνες D, C, B12 και κάποιες πολυφαινόλες (κουρκουμίνη, κακάο, κόκκινο κρασί, χυμός ροδιού) που έχουν προστατευτική δράση έναντι της φλεγμονής. Το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής (εν αντιθέσει προς τη δυτική διατροφή) φάνηκε πως μειώνει τη φλεγμονή και βελτιώνει τις σωματικές λειτουργίες και τη ζωτικότητα στα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Τέλος, η ισορροπία και η ποικιλομορφία των μικροβίων του εντέρου μπορεί να διαταραχθεί και να φέρει τη δυσβίωση από υψηλή κατανάλωση γάλακτος πλήρων λιπαρών, σακχάρων, όπως η φρουκτόζη -που βρίσκεται σε χυμούς και ανθρακούχα ποτά- από περιοριστικές δίαιτες, γαλακτοματοποιητών, υποκατάστατων ζάχαρης, αλκοόλ και φαρμάκων. Επομένως, η ενδεδειγμένη διατροφή με σωστή αναλογία ω6/ω3, υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών, ψαριών και οσπρίων μπορεί επηρεάσει το μικροβίωμα είτε αρνητικά (δυσβίωση), δρώντας ως πρόφλεγμονή και επιδεινώνοντας τα αυτοάνοσα νοσήματα, είτε θετικά (συμβίωση), δρώντας με αντιφλεγμονώδη τρόπο και βελτιώνοντας τα συγκεκριμένα νοσήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aaron Lerner, Ajay Ramesh, Torsten Matthias (2018), “Going gluten free in non-celiac autoimmune diseases: the missing ingredient” *Expert Rev Clin Immunol* . Nov;14(11):873-875. doi: 10.1080/1744666X.2018.1524757. Epub 2018 Sep 26.
2. Lifeng Wang , Fu-Sheng Wang , M Eric (2015) “Gershwin Human autoimmune diseases: a comprehensive update “*J Intern Med* 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395. Epub 2015 Jul 25.
3. Ayelet Armon-Omer et al, (2019) “New Insights on the Nutrition Status and Antioxidant Capacity in Multiple Sclerosis Patients” *Nutrients*.2019 Feb; 11(2): 427. Published online 2019 Feb 18. doi: 10.3390/nu11020427
4. Chiara Gioia et al, (2020) “Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations?” *Nutrients*. 2020 May; 12(5): 1456. Published online 2020 May 18. doi: 10.3390/nu12051456
5. Fernanda Cristofori et al, (2018) “Probiotics in Celiac Disease” *Nutrients*. 2018 Dec; 10(12): 1824. Published online 2018 Nov 23. doi: 10.3390/nu10121824
6. Stefanie Haase et al, (2018) “Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity” *Immunology*. 2018 Jun; 154(2): 230–238. Published online 2018 Apr 30. doi: 10.1111/imm.12933
7. Ana M Valdes, Jens Walter, Eran Segal, Tim D Spector, “Role of the gut microbiota in nutrition and health” *BMJ*. 2018; 361: k2179. Published online 2018 Jun 13. doi: 10.1136/bmj.k2179 PMID: 29899036 Science and Politics of Nutrition
8. Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). “The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease”. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. doi:10.1056/nejmra1600266

9. Article, R. and Lontiris, M. I. (2017) ‘A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation’, Hellenic Journal of Nuclear Medicine, pp. 51–56.
10. Subekti, I. and Pramono, L. A. (2018) ‘Current Diagnosis and Management of Graves’ Disease’, Acta medica Indonesiana, 50(2), pp. 177–182.
11. Rayman, M. P. (2019) ‘Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease’, Proceedings of the Nutrition Society, 78(1), pp. 34–44. doi: 10.1017/S0029665118001192.
12. Xu H. et al. (2019) ‘The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases’, Journal of Immunology Research, 2019. doi: 10.1155/2019/7546047.
13. Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune Diseases. New England Journal of Medicine, 345(5), 340–350. doi:10.1056/nejm200108023450506
14. Wang, L., Wang, F. S. and Gershwin, M. E. (2015) ‘Human autoimmune diseases: A comprehensive update’, Journal of Internal Medicine, 278(4), pp. 369–395. doi: 10.1111/joim.12395.
15. Prietl, B. et al. (2013) ‘Vitamin D and immune function’, Nutrients, 5(7), pp. 2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502.
16. Choi, I. Y., Lee, C. and Longo, V. D. (2017) ‘Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence’, Molecular and Cellular Endocrinology, 455, pp. 4–12. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.042.
17. Jadhav, P. et al. (2020) ‘Efficacy of dietary supplements in inflammatory bowel disease and related autoimmune diseases’, Nutrients, 12(7), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu12072156.

18. Willebrand, R. and Kleinewietfeld, M. (2018) ‘The role of salt for immune cell function and disease’, *Immunology*, 154(3), pp. 346–353. doi: 10.1111/imm.12915.
19. Kim, D. (2017). ‘The role of vitamin D in thyroid diseases’. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 9). MDPI AG. doi.org/10.3390/ijms18091949
20. Haak, T., Gölz, S., Fritsche, A., Fuchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., Klein, H. H., Uebel, T., & Droßel, D. (2019). ‘Therapy of Type 1 Diabetes’. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127, S27–S38. doi.org/10.1055/a-0984-5696
21. Philippou, E. and Nikiphorou, E. (2018) ‘Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis’, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier, 17(11), pp. 1074–1077. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.009.
22. Skoczyńska, M. and Swierkot, J. (2018) ‘The role of diet in rheumatoid arthritis’, *Reumatologia*, 56(4), pp. 259–267. doi: 10.5114/reum.2018.77979.
23. Khanna, S., Jaiswal, K. S. and Gupta, B. (2017) ‘Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions’, *Frontiers in Nutrition*, 4(November). doi: 10.3389/fnut.2017.00052.
24. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, A. (2017). ‘Type 1 diabetes mellitus’. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. doi.org/10.1038/nrdp.2017.16
25. Sharif, K., Amital, H. and Shoenfeld, Y. (2018) ‘The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth’, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier, 17(11), pp. 1069–1073. doi:10.1016/j.autrev.2018.05.007.
26. Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J. and Weiner, H. L. (2018) ‘Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy’, *Neuron*. Elsevier Inc., 97(4), pp. 742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021.
27. Kubsik-Gidlewska, A. M. et al. (2017) ‘Rehabilitation in multiple sclerosis’, *Advances*

in *Clinical and Experimental Medicine*, 26(4), pp. 709–715. doi: 10.17219/acem/62329.

28. Reich, D. (2017) ‘Multiple Sclerosis’, *Nejm*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1056/NEJMra1401483.Multiple.

29. Pathophysiology, G. (2011) ‘World Journal of Pediatrics’, *World J Pediatr*, 7(2).

30. Owen, D. R. and Owen, D. A. (2018) ‘Celiac disease and other causes of duodenitis’, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 142(1), pp. 35–43. doi: 10.5858/arpa.2016-0608-RA.

31. Lodhi, M. U. et al. (2018) ‘Celiac Disease and Concomitant Conditions: A Case-based Review’, *Cureus*, 10(2). doi: 10.7759/cureus.2143.

32. Bolla, A. M., Caretto, A., Laurenzi, A., Scavini, M., & Piemonti, L. (2019). ‘Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes’. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 5). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu11050962

33. Kanda, N., Hoashi, T., & Saeki, H. (2020). ‘Nutrition and psoriasis’. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 15, pp. 1–19). MDPI AG. doi.org/10.3390/ijms21155405

34. Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). ‘Psoriasis pathogenesis and treatment.’ In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 6). MDPI AG. doi.org/10.3390/ijms20061475

35. Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O’Toole, P. W. (2021). ‘The Healthy Microbiome—What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome?’ *Gastroenterology*, 160(2), 483–494. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057

36. Milani, C. et al. (2017). ‘The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota’. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4). doi.org/10.1128/membr.00036-17

37. Marchesi, et al (2016). ‘The gut microbiota and host health: A new clinical frontier’. *Gut*, 65(2), 330–339. doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990
38. Tiniakou, E., Costenbader, K. H. and Kriegel, M. A. (2013) ‘Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases’, *Clinical Immunology*. Elsevier Inc., 149(2), pp. 182–191. doi: 10.1016/j.clim.2013.02.011
39. Krainer, J., Siebenhandl, S. and Weinhäusel, A. (2020) ‘Systemic autoinflammatory diseases’, *Journal of Autoimmunity*, 109(February). doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
40. Altobelli, E., del Negro, V., Angeletti, P. M., & Latella, G. (2017). Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. In *Nutrients* (Vol. 9, Issue 9). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu9090940
41. Gershteyn, I. M. et al. (2020) ‘Immunodietica: interrogating the role of diet in autoimmune disease’, 32(12), pp.771–783. doi:10.1093/intimm/dxaa054.
42. Kechichian E., Ezzedine K. Vitamin D and the skin: An update for dermatologists. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018;19:223–235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8.
43. van de Lagemaat E.E., de Groot L., van den Heuvel E. Vitamin B(12) in relation to oxidative stress: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11:482. doi: 10.3390/nu11020482.
44. Murdaca, G., Tonacci, A., Negrini, S., Greco, M., Borro, M., Puppo, F., & Gangemi, S. (2019). Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 18, Issue 9). Elsevier B.V. doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350
45. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos’ thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 33, Issue 6). Bailliere Tindall Ltd. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367

46. Drui, D., du Pasquier Fediaevski, L., Vignal Clermont, C., & Daumerie, C. (2018). Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 656–664. doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.005
47. Norris, J. M., Johnson, R. K., & Stene, L. C. (2020). 'Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology'. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 8, Issue 3, pp. 226–238). Lancet Publishing Group. doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30412-7
48. Kaufman, B. P., & Alexis, A. F. (2018). Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. In *American Journal of Clinical Dermatology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 405–423). Springer International Publishing. doi.org/10.1007/s40257-017-0332-7
49. Mounsey, S. J., & Kulakov, E. (2018). Psoriasis. *British Journal of Hospital Medicine*, 79(8), C114–C117. doi:10.12968/hmed.2018.79.8.c114
50. Badsha, H. (2018) 'Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity', *The Open Rheumatology Journal*, 12(1), pp. 19–28. doi: 10.2174/1874312901812010019.
51. Navarini, L. et al. (2017) 'Polyunsaturated fatty acids: Any role in rheumatoid arthritis?', *Lipids in Health and Disease*. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s12944-017-0586-3.
52. Rondanelli, M. et al. (2021) 'Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review', *Clinical Nutrition*. Elsevier Ltd, 40(3), pp. 661–689. doi: 10.1016/j.clnu.2020.08.020.
53. Kamiya, K., Kishimoto, M., Sugai, J., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2019). Risk factors for the development of psoriasis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 18). MDPI AG. doi.org/10.3390/ijms20184347

54. Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. In *The Lancet* (Vol. 391, Issue 10115, pp. 70–81). Lancet Publishing Group. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8
55. Rubin, J. E., & Crowe, S. E. (2020). Celiac disease. *Annals of Internal Medicine*, 172(1), ITC1–ITC16. doi.org/10.7326/AITC202001070
56. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., de Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: A comprehensive current review. In *BMC Medicine* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z
57. Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. In *Gastroenterology* (Vol. 160, Issue 1, pp. 63–75). W.B. Saunders. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098
58. Chibbar, R., & Dieleman, L. A. (2019). The gut microbiota in celiac disease and probiotics. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu11102375
59. Marasco, G., Cirotta, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., di Biase, A. R., Colecchia, A., Volta, U., de Giorgio, R., Festi, D., & Caio, G. (2020). Probiotics, prebiotics and other dietary supplements for gut microbiota modulation in celiac disease patients. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 9, pp. 1–17). doi.org/10.3390/nu12092674
60. Badsha, H. (2018) ‘Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity’, *The Open Rheumatology Journal*, 12(1), pp. 19–28. doi: 10.2174/1874312901812010019.
61. Navarini, L. et al. (2017) ‘Polyunsaturated fatty acids: Any role in rheumatoid arthritis?’, *Lipids in Health and Disease*. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s12944-017-0586-3.
62. Lebwohl, B., Ludvigsson, J. F., & Green, P. H. R. (2015). Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. In *BMJ (Online)* (Vol. 351). BMJ Publishing Group. doi.org/10.1136/bmj.h4347

63. Riccio, P. and Rossano, R. (2018) ‘Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis’, *Neurotherapeutics*, pp. 75–91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.
64. Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., la Barbera, L., Ciccia, F., & Guggino, G. (2021). Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. doi.org/10.3389/fimmu.2021.637829
65. Review, A. S. and Martínez-tomé, M. (2017) ‘Influence of Diet in Multiple Sclerosis ’: doi: 10.3945/an.116.014191.concentrations.
66. Dunne, M. R., Byrne, G., Chirido, F. G., & Feighery, C. (2020). Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374
67. Bahr, L. S., Bock, M., Liebscher, D., Bellmann-Strobl, J., Franz, L., Prüß, A., Schumann, D., Piper, S. K., Kessler, C. S., Steckhan, N., Michalsen, A., Paul, F., & Mähler, A. (2020). Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): Protocol of a randomized controlled study. *Trials*, 21(1). doi.org/10.1186/s13063-019-3928-9
68. Katz Sand, I. (2018) ‘The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence’, *Current Nutrition Reports*, pp. 150–160. doi: 10.1007/s13668-018-0236-z.
69. Dey, M., Cutolo, M. and Nikiphorou, E. (2020) ‘Beverages in rheumatoid arthritis: What to prefer or to avoid’, *Nutrients*, 12(10), pp. 1–19. doi: 10.3390/nu12103155
- Kupfer, S. S. and Jabri, B. (2012) ‘Pathophysiology of Celiac Disease’, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 22(4), pp. 639–660. doi: 10.1016/j.giec.2012.07.003.
70. Cooper G.S., Miller F.W., Pandey J.P. The role of genetic factors in autoimmune disease: Implications for environmental research. *Environ. Health Perspect.*

71. Ek W.E., Tobi E.W., Ahsan M., Lampa E., Ponzi E., Kyrtopoulos S.A., Georgiadis P., Lumey L.H., Heijmans B.T., Botsivali M., et al. Tea and coffee consumption in relation to DNA methylation in four European cohorts. *Hum. Mol. Genet.*
72. Ichnatowicz, P., Drywien, M., Wator, P., & Wojsiat, J. (2020). The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. In *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* (Vol. 27, Issue 2, pp. 184–193). Institute of Agricultural Medicine. doi.org/10.26444/aaem/112331
73. Martín-Masot, R., Diaz-Castro, J., Moreno-Fernandez, J., Navas-López, V. M., & Nestares, T. (2020). The role of early programming and early nutrition on the development and progression of celiac disease: A review. *Nutrients*, 12(11), 1–18. doi.org/10.3390/nu12113427
74. Dunne, M. R., Byrne, G., Chirido, F. G., & Feighery, C. (2020). Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374
75. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. (2018) 64:20– 57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001
76. Hosseini, S., Soltanizadeh, N., Mirmoghtadaee, P., Banavand, P., Mirmoghtadaie, L., & Shojaee-Aliabadi, S. (2018). Gluten-free products in celiac disease: Nutritional and technological challenges and solutions. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23(1). doi.org/10.4103/jrms.JRMS_666_18
77. Kupfer, S. S. and Jabri, B. (2012) 'Pathophysiology of Celiac Disease', *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 22(4), pp. 639–660. doi: 10.1016/j.giec.2012.07.003.
78. Halmos, E. P., Mack, A., & Gibson, P. R. (2019). Review article: emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. In *Alimentary Pharmacology and*

Therapeutics (Vol. 49, Issue 1, pp. 41–50). Blackwell Publishing Ltd. doi.org/10.1111/apt.15045

79. Mosaad, Y. M. (2015). Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 82(4), 283–306 doi.org/10.1111/SJI.12329/FULL

80. Syed, K., & Iswara, K. (2022). Low-FODMAP Diet. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562224/>

81. Halmos, E. P., & Gibson, P. R. (2019). Controversies and reality of the FODMAP diet for patients with irritable bowel syndrome. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 34, Issue 7, pp. 1134–1142). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/jgh.14650>

82. van Drongelen, V., & Holoshitz, J. (2017). Human Leukocyte Antigen–Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 43, Issue 3, pp. 363–376). W.B. Saunders. doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.003

83. Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016). Serum Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(1). doi.org/10.1371/journal.pone.0146351

84. Franco A.S., Freitas T.Q., Bernardo W.M., Pereira R.M.R. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96:e7024. doi: 10.1097/MD.00000000000007024.

86. Hu, S., & Rayman, M. P. (2017). Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. In *Thyroid* (Vol. 27, Issue 5, pp. 597–610). Mary Ann Liebert Inc. doi.org/10.1089/thy.2016.0635

87. Huang, H., Shi, Y., Liang, B., Cai, H., Cai, Q., & Lin, R. (2018). Optimal iodine supplementation during antithyroid drug therapy for Graves' disease is associated with

lower recurrence rates than iodine restriction. *Clinical Endocrinology*, 88(3), 473–478. doi.org/10.1111/cen.13543

88. Wilkins, T., Sequoia, J., Jennings, W., & Dorn, B. (2017). Related editorial: Which Probiotics Should I Take? A Practical Guide for Family Physicians. In *Am Fam Physician* (Vol. 96, Issue 3). <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/p170.html2/12>

89. Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 605–616). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>

90. Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. In *Journal of Biomedical Science* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central Ltd. doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6

91. Quigley, E. M. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 17, Issue 2, pp. 333–344). W.B. Saunders. doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028

92. István, A. R., Dániel, S., Domonkos, P., & Szabó Attila, J. (2019). The immunomodulatory role of sodium. *Orvosi Hetilap*, 160(17), 646–653. doi.org/10.1556/650.2019.31292

93. *Multiple sclerosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic*. (n.d.). (2022)<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>

94. Multiple sclerosis. (2018). *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi:10.1038/s41572-018-0046-z

95. Burmester, G. R., & Pope, J. E. (2017). Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. In *The Lancet* (Vol. 389, Issue 10086, pp. 2338–2348). Lancet Publishing Group. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5

96. Hernández-Hernández, M. V., & Díaz-González, F. (2017). Papel de la actividad física en el manejo y evaluación de la artritis reumatoide. In *Reumatologia Clinica* (Vol. 13, Issue 4, pp. 214–220). Ediciones Doyma, S.L. doi.org/10.1016/j.reuma.2016.04.003
97. Karami, J., Aslani, S., Jamshidi, A., Garshasbi, M., & Mahmoudi, M. (2019). Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. In *Gene* (Vol. 702, pp. 8–16). Elsevier B.V. doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033
98. Lampousi, A. M., Carlsson, S., & Löfvenborg, J. E. (2021). Dietary factors and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*, 72. doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103633
99. Serena, G. et al. (2015) ‘The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes’, *Nutrients*, 7(9), pp. 7143–7162. doi: 10.3390/nu7095329.
100. Peakman M, Vergani D. *Basic and Clinical Immunology*. London, Churchill Livingstone (Elsevier), 2003.
101. Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. In *Nutrients* (Vol. 9, Issue 11). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu9111211
102. Ang, A., Pullar, J. M., Currie, M. J., & Vissers, M. C. M. (2018). Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. In *Biochemical Society Transactions* (Vol. 46, Issue 5, pp. 1147–1159). Portland Press Ltd. doi.org/10.1042/BST20180169
103. Pawlowska, E., Szczepanska, J., & Blasiak, J. (2019). Pro- And antioxidant effects of Vitamin C in cancer in correspondence to its dietary and pharmacological concentrations. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2019). Hindawi Limited. doi.org/10.1155/2019/7286737
104. Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., & Kaukinen, K. (2019). Coeliac disease. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 5, Issue 1). Nature Publishing Group. doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z

105. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., Patrizio, A., Giusti, C., Gonnella, D., Cristaudo, A., Foddìs, R., Shoenfeld, Y., & Fallahi, P. (2020). Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 34, Issue 1). Bailliere Tindall Ltd. doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387
106. Li, B., Selmi, C., Tang, R., Gershwin, M. E., & Ma, X. (2018). The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut–liver axis. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 595–609). Chinese Soc Immunology. doi.org/10.1038/cmi.2018.7
107. Illiano, P., Brambilla, R., & Parolini, C. (2020). The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. In *FEBS Journal* (Vol. 287, Issue 5, pp. 833–855). BlackwellPublishingLtd. doi.org/10.1111/febs.15217
108. Dahan, S., Segal, Y., & Shoenfeld, Y. (2017). Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: A recipe for therapy? In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 13, Issue 6, pp.348–358).NaturePublishingGroup. doi.org/10.1038/nrrheum.2017.4
109. Singh, A. K., Cabral, C., Kumar, R., Ganguly, R., Rana, H. K., Gupta, A., Lauro, M. R., Carbone, C., Reis, F., & Pandey, A. K. (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 9).MDPIAG. doi.org/10.3390/nu11092216
110. Bellan, M., Andreoli, L., Mele, C., Sainaghi, P. P., Rigamonti, C., Piantoni, S., Benedittis, C. de, Aimaretti, G., Pirisi, M., & Marzullo, P. (2020). Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin d in autoimmunity: Focus on chronic autoimmune diseases. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu12030789
111. Radzikowska, U., Rinaldi, A. O., Sözener, Z. Ç., Karaguzel, D., Wojcik, M., Cypryk, K., Akdis, M., Akdis, C. A., & Sokolowska, M. (2019). The influence of dietary fatty acids on immune responses. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 12). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu11122990

112. Littlejohn, E. A., & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In *Primary Care - Clinics in Office Practice* (Vol. 45, Issue 2, pp. 237–255). W.B.Saunders. doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010
113. Dourado, E., Ferro, M., Guerreiro, C. S., & Fonseca, J. E. (2020). Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1–19). MDPI AG. doi.org/10.3390/nu12113504
114. Hujoel, I. A., Reilly, N. R., & Rubio-Tapia, A. (2019). Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. In *Gastroenterology Clinics of North America* (Vol. 48, Issue 1, pp. 19–37). W.B.Saunders. doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001
115. Sclerosis, M. et al. (2020) ‘nutrients Current Evidence on the E ffi cacy of Gluten-Free Diets’, pp. 1–26.