



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα: Η επίδραση των
επιπέδων βιταμίνης D ορού στην κλινική έκφραση της νόσου
Covid -19 και η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην
κλινική εκδήλωση της βασικής νόσου**

Γλυμπάτσα Στυλιανή-Σωτηρία

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ντάιος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



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



DIPLOMA THESIS

**The effect of serum vitamin D levels on the clinical manifestation
of Covid-19 disease and the effect of the Mediterranean diet on
the clinical manifestation of autoimmune rheumatic diseases**

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	5
Abstract	7
Εισαγωγή.....	9
Covid-19.....	10
Επιδημιολογία και ιστορική αναδρομή	11
Αιτιολογία.....	13
Μετάδοση και βιολογική δεξαμενή.....	14
Υπόθεση αδρανούς ιού.....	15
Ατμοσφαιρική ρύπανση και εξάπλωση του ιού	15
Παθογένεια.....	17
Σημεία και συμπτώματα.....	18
Διαχείριση και θεραπεία του COVID-19.....	19
Αυτοάνοσα νοσήματα	20
Κλινικά παραδείγματα	22
Κλινικές εκδηλώσεις.....	22
Πρόγνωση ARDs.....	23
Επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά ARD σε ασθενείς	23
Εξέλιξη σε άλλο ARD.....	24
Μαθήματα από γενετικές και επιγενετικές μελέτες	25
Αιτιολογικοί παράγοντες ως εκκινητές ARDs	25
Βιταμίνη D.....	27

Τύποι	28
Ανεπάρκεια	29
Υγεία των οστών	30
Ραχίτιδα.....	30
Οστεομαλακία και οστεοπόρωση	31
Χρήση συμπληρωμάτων	32
Θνησιμότητα.....	32
Υγεία των οστών	33
Μεσογειακή διατροφή.....	34
Χαρακτηριστικά.....	35
Επιπτώσεις στην υγεία.....	36
Μεθοδολογία.....	37
Η πορεία του COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.....	37
Επίδραση των επιπέδων βιταμίνης d ορού στην κλινική έκφραση της νόσου covid 19	42
Επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην έκφραση της νόσου covid 19	43
Επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα αυτόνομα νοσήματα.....	45
Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφία	51

Περίληψη

Η παρούσα διατριβή ερευνήσε την επίδραση των επιπέδων βιταμίνης d ορού στην κλινική έκφανση της νόσου Covid-19 και την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην κλινική εκδήλωση αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα αναζητήθηκε σύγχρονη διεθνής βιβλιογραφία στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Science Direct. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: βιταμίνη D, μεσογειακή διατροφή, αυτοάνοσα και ρευματικά νοσήματα.

Από την παρούσα έρευνα προέκυψε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό μπορεί να έχουν σημασία για ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα που νοσούν με COVID-19, καθώς η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και έχει αναφερθεί ως παράγοντας που ενδέχεται να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχει μια σειρά από τρόπους με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόκριση:

- Αντιφλεγμονώδης Επίδραση
- Ενίσχυση της Ανοσοποιητικής Απόκρισης
- Ενίσχυση της Φυσικής Κυτταρικής Ανοσίας (NK)
- Επίδραση στο Γονίδιο Του Ανοσοποιητικού Συστήματος
- Ρύθμιση των Ψευδάργυρων

Ωστόσο, παρά τις υποθέσεις και τις ενδείξεις, η συγκεκριμένη σχέση δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή και αναμένονται περαιτέρω έρευνες για να διαλευκανθεί. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς πρέπει πάντα να συζητούν τις επιλογές θεραπείας και τις δοσολογίες με τους ιατρούς τους, καθώς η υπερβολική λήψη βιταμίνης D μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις.

Η τήρηση μεσογειακής διατροφής από ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα που νοσούν με COVID-19 μπορεί να έχει σημασία για πολλούς λόγους:

- Αντιφλεγμονώδης Δράση
- Ενίσχυση της Ανοσοποιητικής Λειτουργίας:
- Προστασία της Καρδιαγγειακής Υγείας
- Υψηλή Περιεκτικότητα σε Φυτικές Ίνες
- Προστασία του Νευρολογικού Συστήματος
- Καλή Πηγή Βιταμινών και Μετάλλων
- Προαγωγή Κανονικού Βάρους

Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διατροφή δεν αποτελεί εναλλακτική της ιατρικής αγωγής. Οι ασθενείς πρέπει πάντα να συζητούν τις διατροφικές τους επιλογές με τον ιατρό τους, ιδίως εάν λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία ή αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα ιατρικά ζητήματα.

Abstract

This thesis investigated the effect of serum vitamin d levels on the clinical manifestation of Covid-19 disease and the effect of the Mediterranean diet on the clinical manifestation of autoimmune rheumatic diseases. The study was carried out using the bibliographic review method. More specifically, contemporary international literature was searched in the Google Scholar and Science Direct databases. The keywords used were: vitamin D, Mediterranean diet, autoimmune and rheumatic diseases.

The present research suggests that serum vitamin D levels may be relevant for patients with autoimmune rheumatic diseases who are ill with COVID-19, as vitamin D affects the immune system and has been reported as a factor that may influence the progression of the disease. There are a number of ways that vitamin D can affect the immune response:

- Anti-inflammatory effect
- Strengthening the Immune Response
- Strengthening of Natural Cellular Immunity (NK)
- Effect on the Immune System Gene
- Regulation of Zincs

However, despite the hypotheses and indications, the specific relationship is not yet fully understood and further research is awaited to clarify it. It is important to note that patients should always discuss treatment options and dosages with their doctors, as taking too much vitamin D can have negative effects.

Adherence to a Mediterranean diet by autoimmune rheumatic disease patients with COVID-19 may be important for several reasons:

- Anti-inflammatory Action
- Strengthening the Immune Function:
- Protection of Cardiovascular Health
- High Content in Plant Fibers
- Protection of the Neurological System
- Good Source of Vitamins and Minerals
- Normal Weight Promotion

However, it is important to note that diet is not an alternative to medical treatment. Patients should always discuss their dietary choices with their physician, especially if they are taking medication or have specific medical issues.

Εισαγωγή

Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (APN) είναι μια ομάδα νοσημάτων κατά των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται εναντίον των ιδίων κυττάρων και ιστών του οργανισμού. Η λέξη "αυτοάνοσο" προέρχεται από τον όρο "αυτός" που σημαίνει "ίδιος", και "νόσος" που σημαίνει "ασθένεια". Κάποια από τα πιο γνωστά APN περιλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τη σκληροδερμία και την ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία.

Η ακαδημαϊκή μελέτη σχετικά με τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι ζωτικής σημασίας για αρκετούς λόγους:

Κατανόηση των Αιτίων και των Μηχανισμών: Η έρευνα προσδιορίζει τα αίτια των APN και αναλύει τους μηχανισμούς με τους οποίους το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στον οργανισμό. Αυτή η κατανόηση είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών.

Κλινικές Εφαρμογές: Η έρευνα βοηθάει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών και φαρμάκων που μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τα συμπτώματα ή ακόμη και να επιτύχουν την αντιμετώπιση της αιτίας των APN.

Βελτίωση της Διάγνωσης: Η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια και την ταχύτητα της διάγνωσης των APN, παρέχοντας στους ασθενείς πιο αποτελεσματική ιατρική περίθαλψη.

Εκπαίδευση και Ευαισθητοποίηση: Η έρευνα προωθεί την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και το κοινό γενικότερα σχετικά με τα APN, βοηθώντας στην αύξηση της ευαισθητοποίησης και στην πρόληψη.

Κοινωνικό Σχεδιασμό και Πολιτικές Υγείας: Η κατανόηση της επιδημιολογίας των APN και η αξιολόγηση της κοινωνικής και οικονομικής επίδρασής τους βοηθά στον σχεδιασμό πολιτικών υγείας.

Η συνεχής ακαδημαϊκή έρευνα στον τομέα των APN είναι, επομένως, κρίσιμη για τη βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας αυτών των νοσημάτων.

Covid-19

Η πανδημία COVID-19, η οποία προήλθε από τον ιό του σοβαρού ακαριαίου αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2), έχει εξελιχθεί σε μία σοβαρή παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας τα τελευταία χρόνια. Πρώτο εντοπίστηκε στην πόλη Ουχάν της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας πνευμονίας τον Ιανουάριο του 2020 (1). Από τότε, ο ιός έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως. Μέχρι τις 20 Μαΐου 2020, έχει επηρεάσει 4.806.299 άτομα και έχει οδηγήσει σε 318.599 θανάτους. Οι ιοί SARS-CoV-2, SARS-CoV και MERS-CoV ευθύνονται για την πρόκληση σοβαρής πνευμονίας, με ποσοστά θνητότητας 2,9%, 9,6% και 36% αντίστοιχα. Αντίθετα, οι τέσσεροι άλλοι άνθρωποι κοροναϊοί (OC43, NL63, HKU1 και 229E) συνήθως οδηγούν σε ελαφρά, αυτοπεριοριζόμενα νοσήματα . [49],[60],[117],[118]

Η μέση περίοδος επώασης είναι 5,1 ημέρες (96% CI 4,1 - 7,0 ημέρες) με το 95ο εκατοστημόριο τις 12,5 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων ανίχνευσης επαφών και των καταγεγραμμένων θετικών περιπτώσεων υποδηλώνουν περαιτέρω επιβεβαίωση αυτών των τιμών. Για το λόγο αυτό, έχει υποδειχθεί περίοδος απομόνωσης 14 ημερών από πιθανή έκθεση σε ύποπτο ή επιβεβαιωμένο κρούσμα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης είστε μεταδοτικοί, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα στη συνέχεια. Ο ιός μεταδίδεται μέσω του αέρα, τις περισσότερες φορές μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων . Για τον περιορισμό της μετάδοσής του, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, όπως η διατήρηση διαπροσωπικής απόστασης τουλάχιστον 1,5 μέτρου και η υιοθέτηση σωστών συμπεριφορών προσωπικής υγιεινής (περιοδικό πλύσιμο και απολύμανση χεριών, φτέρνισμα ή βήχας σε ένα μαντήλι ή στην άκρη του αγκώνα, φοράτε μάσκες και γάντια) και περιβαλλοντικά (συχνά ανανεώνουν τον αέρα σε κλειστά περιβάλλοντα ανοίγοντας τα παράθυρα και διατηρώντας το περιβάλλον πολύ καθαρό). Οι κυβερνήσεις και οι αρμόδιοι φορείς συμβουλεύουν όσους πιστεύουν ότι έχουν μολυνθεί να παραμείνουν σε απομόνωση, να φορούν χειρουργική μάσκα, να τηρούν τους κανόνες υγιεινής και να επικοινωνούν με έναν γιατρό το συντομότερο δυνατό για να λάβουν περαιτέρω πληροφορίες [49].

Ο ιός επηρεάζει κυρίως την ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό, αλλά μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που επηρεάζουν όλα τα όργανα και τα συστήματα. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις η λοίμωξη εμφανίζεται εντελώς ασυμπτωματική και στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων παρουσιάζει συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (rauci-συμπτωματική μορφή). Σε μια μειοψηφία των περιπτώσεων (περίπου 5-6% των περιπτώσεων), ωστόσο, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε μέτρια ή σοβαρή μορφή με κίνδυνο ιδιαίτερα αναπνευστικών επιπλοκών (αναπνευστική ανεπάρκεια, ARDS) [61].

Τα πιο συχνά συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη είναι: πυρετός, βήχας, πονοκέφαλος (κεφαλαλγία), δύσπνοια (δύσπνοια), αρθραλγίες και μυαλγίες (πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες), η εξασθένηση

(κούραση) και γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. διάρροια. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της παθολογίας του COVID-19 είναι η ανοσμία (απώλεια όσφρησης) και η αγυσία (απώλεια γεύσης), τα οποία είναι παροδικά.

Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί πνευμονία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σήψη και σηπτικό σοκ, που οδηγούν στο θάνατο του ασθενούς . Πάνω από 76 ειδικά εμβόλια για αυτήν την ασθένεια δοκιμάζονται, συμπεριλαμβανομένων: [62]

40 στη φάση I (μελέτη των χαρακτηριστικών του φαρμάκου).

17 στη φάση II (μελέτη ασφάλειας φαρμάκων).

13 στη φάση III (μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου).

6 (εγκεκριμένο για περιορισμένη χρήση) στη φάση IV (μελέτη παρακολούθησης φαρμάκων).

Η θεραπεία συνίσταται στην απομόνωση του ασθενούς για την πρόληψη της εξάπλωσης της λοίμωξης και στην αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων.

Επιδημιολογία και ιστορική αναδρομή

Στις 29 Δεκεμβρίου 2019 στην πόλη Ουχάν της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας, καταγράφηκαν οι πρώτες περιπτώσεις αναπνευστικής νόσου άγνωστης προέλευσης. [119],[63]

Αρχικά στοιχεία έδειξαν ότι η μόλυνση μπορούσε να μεταδοθεί από άτομο σε άτομο μέσω στενής επαφής. Καθώς η επιδημία προχωρούσε, αυξανόταν ο αριθμός ατόμων που μολύνονταν από τον ιό.[121],[19]

Επιπλέον, αρκετοί επαγγελματίες υγείας μολύνθηκαν, επισημαίνοντας τον κίνδυνο εκθέσεως μέσω επαφής με μολυσμένα άτομα. Και άτομα με υποβαθμισμένα ανοσοποιητικά συστήματα και άτομα με υγιή ανοσοποιητικά συστήματα φάνηκαν ευαίσθητα στη μόλυνση. [122]

Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενήλικες ηλικίας 25 έως 89 ετών επλήγησαν περισσότερο, με την πλειονότητα να ανήκει στο εύρος ηλικιών 35 έως 55 ετών. Αντίθετα, αναφέρθηκαν λιγότερα περιστατικά σε παιδιά και βρέφη. Μελέτες για τα αρχικά πρότυπα μετάδοσης του ιού έδειξαν ότι η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 59 ετών, με εύρος από 15 έως 89 ετών, ενώ η πλειονότητα των περιστατικών (59%) σημειώθηκε σε άνδρες. [123]

Υποδείχθηκε ότι άτομα με υποβαθμισμένα ανοσοποιητικά συστήματα, όπως οι ηλικιωμένοι και όσοι πάσχουν από προβλήματα στα νεφρά και το ήπαρ, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στον ιό.[119]

Ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται μέσω μικροβιοφόρων εστιών και σταγονιδίων κατά την κοντινή επαφή μεταξύ μολυσμένων και μη μολυσμένων ατόμων, συμπεριλαμβανομένων και των συμπτωματικών και των ασυμπτωματικών φορέων. Επιπλέον, η έμμεση μετάδοση μπορεί να συμβεί όταν μολυσμένες σταγόνες που μπορεί να βρίσκονται σε αντικείμενα ή επιφάνειες, όπως πόρτες, χειρολαβές, κτλ έρχονται επαφή με επιφάνειες και, εάν αυτά αγγίζουν το στόμα, τη μύτη ή τα μάτια, να οδηγήσουν σε μόλυνση. Εκτός από το αναπνευστικό σύστημα, έχει παρατηρηθεί αερολυματική μετάδοση σε μερικές μελέτες. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της επιδημίας COVID-19, μια μελέτη σε νοσοκομεία της Ουχάν εντόπισε ιικό RNA σε αεροσωματίδια, υποδεικνύοντας τη δυνατότητα μετάδοσης μέσω αερολυμάτων. Αυτός ο τρόπος μετάδοσης γίνεται πιο εμφανής στις υγειονομικές εγκαταστάσεις λόγω των αεροσωματιδίων που παράγονται κατά τη διάρκεια ιατρικών διαδικασιών, καθιστώντας την κυρίαρχη οδό εξάπλωσης του COVID-19.[120]

Από τον Μάρτιο του 2020, τα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας λόγω της νόσου δεν είναι ακόμη σαφή. Ενώ η θνησιμότητα τείνει να αλλάζει με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας, το ποσοστό των λοιμώξεων που εξελίσσονται σε μια διαγνώσιμη ασθένεια εξακολουθεί να παραμένει απροσδιόριστο. [64] Ωστόσο, η προκαταρκτική έρευνα για τον COVID-19 βρήκε ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ 9% και 11% [28] και, τον Ιανουάριο του 2020, ο ΠΟΥ πρότεινε ότι αυτή η τιμή θα μπορούσε να είναι περίπου 3%. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 55 θανατηφόρες περιπτώσεις διαπίστωσε ότι οι πρώτες εκτιμήσεις θνησιμότητας θα μπορούσαν να είναι πολύ υψηλές καθώς οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις δεν λήφθηκαν υπόψη, εκτιμώντας έτσι ένα ποσοστό θνησιμότητας (η θνησιμότητα μεταξύ των μολυσμένων) μεταξύ 0,8% συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών φορέων και 18% συμπεριλαμβανομένων μόνο συμπτωματικών περιπτώσεων από την επαρχία Hubei. Στις 22 Μαρτίου, μια προσέγγιση μοντελοποίησης που βασίζεται σε γαλλικά δεδομένα παρέχει αποτελεσματικό ποσοστό θνησιμότητας (IFR) 0,8%.

Μέχρι τις 9 Νοεμβρίου 2020, έχουν επιβεβαιωθεί 50.517.420 μολύνσεις, με 1.257.922 θανάτους και 33.083.920 ανάρρωση. [65]

Η εξάπλωση της νόσου αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τις κινεζικές αρχές στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στις 31 Δεκεμβρίου 2019 [49].

Αιτιολογία

Στην ενότητα αυτή θα αναφερθεί κυρίως η εξέλιξη του SARS-CoV-2.

Ένα δείγμα νυχτερίδας που προήλθε από την επαρχία Γιουνάν της Κίνας το 2013 παρήγαγε μια παραλλαγή κορωνοϊού γνωστή ως "RaTG13." Αυτή η συγκεκριμένη στέλεχος πιστεύεται ότι είναι μία από τις πιο στενά συγγενικές σχέσεις του SARS-CoV-2. Το όνομα RaTG13 αντικατοπτρίζει την προέλευσή του από τη νυχτερίδα *Rhinolophus affinis* και το έτος της ανακάλυψής του. [124]

Ευρέως αποδεκτό είναι ότι η γενετική δομή του RaTG13 έχει μια ομοιότητα 96% με αυτήν του SARS-CoV-2. Αρχικά, αυτή η σημαντική ομοιότητα υποδηλώνει μια στενή σύνδεση ανάμεσα σε αυτά τα δύο υικά στελέχη. Πρακτικά, με τη χρήση προγενέστερων γνώσεων για το ρυθμό με τον οποίο αλλάζουν οι αλλαγές στις νουκλεοτιδικές ακολουθίες στους κορωνοϊούς με την πάροδο του χρόνου, γίνεται εφικτή η εκτίμηση του χρόνου μέχρι τον πιο πρόσφατο κοινό πρόγονο τους (tMRCA).[125]

Η γενετική δομή του SARS-CoV-2 αποτελείται κυρίως από ακολουθίες που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, παρόμοιες με άλλους κορωνοϊούς. Για να κατανοήσουμε πώς εξελίσσονται οι ακολουθίες κωδικοποίησης πρωτεϊνών, είναι κρίσιμο να ληφθούν υπόψη οι αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων ως ξεχωριστές οντότητες. Αυτές οι αντικαταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στα αμινοξέα, οι οποίες μπορούν ενδεχομένως να επηρεάσουν τη δομή των πρωτεϊνών (γνωστές ως "μη συνώνυμες αντικαταστάσεις"), ή μπορεί να μην έχουν καμία επίδραση στα αμινοξέα (γνωστές ως "συνώνυμες αντικαταστάσεις"). Αναμένεται ότι αυτά τα δύο είδη αντικαταστάσεων εξελίσσονται με διαφορετικούς ρυθμούς (15). Οι μη συνώνυμες αντικαταστάσεις έχουν τη δυνατότητα να τροποποιήσουν τα αμινοξέα, πιθανώς οδηγώντας σε αλλαγές στα λειτουργικά χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών που προκύπτουν. Για τον λόγο αυτό, είναι πιθανό να επηρεάζονται από τη φυσική επιλογή. Αντίθετα, οι συνώνυμες αντικαταστάσεις έχουν μικρότερη επίδραση στη φυσική επιλογή, καθώς δεν επηρεάζουν σημαντικά τις πρωτεΐνες που προκύπτουν. Παρόλο που κάποιες συνώνυμες αντικαταστάσεις μπορεί ακόμα να υπόκεινται στη φυσική επιλογή, σε πολλά είδη, η εμφάνισή τους καθορίζεται κυρίως από τις ρυθμούς μετάλλαξης και την τυχαία γενετική ορμή. [126],[127]

Στις περισσότερες γενωμικές συγκρίσεις, η συχνότητα των μη συνώνυμων αντικαταστάσεων είναι σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν των συνώνυμων αντικαταστάσεων.

Μετάδοση και βιολογική δεξαμενή

Αν και οι τρόποι μετάδοσης του ιού δεν είναι ακόμη απολύτως σαφείς, έχει επιβεβαιωθεί ότι μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ένας αξιωματούχος δημόσιας υγείας στην πολιτεία της Ουάσιγκτον στις ΗΠΑ σημείωσε ότι οι κοροναϊοί μεταδίδονται κυρίως «μέσω στενής επαφής με άλλο άτομο, ιδιαίτερα με το βήχα και το φτέρνισμα σε κάποιον άλλο που βρίσκεται σε απόσταση περίπου 1 έως 2 μέτρων» [49]. Πιστεύεται, στην πραγματικότητα, ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η εξάπλωση μεταξύ των ανθρώπων συμβαίνει μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων που εκπέμπονται από ένα μολυσμένο άτομο μέσω του βήχα ή του φτερνίσματος, τα οποία στη συνέχεια εισπνέονται από ένα υγιές άτομο που βρίσκεται κοντά. Είναι επίσης πιθανό να μολυνθείτε αφού αγγίζετε επιφάνειες ή αντικείμενα όπου υπάρχει ο ιός, φέρνοντας στη συνέχεια τα χέρια σας προς το στόμα ή προς τη μύτη ή τα μάτια σας αλλά σε πολύ χαμηλά ποσοστά. Ο ιός, υπό ιδανικές συνθήκες, μπορεί στην πραγματικότητα να παραμείνει σε διαφορετικές επιφάνειες για ώρες ή μέρες. Πρόσφατα, έχει αναφερθεί η πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης στην οφθαλμική επιφάνεια με την αναπνοή του ίδιου ασθενούς μετά από οξυγονοθεραπεία με χρήση μάσκας προσώπου ή κράνους CPAP για πνευμονία SARS-CoV-2. Στην πραγματικότητα, ο ιός απομονώθηκε με υψηλή συχνότητα στα δάκρυα και τις ξύσεις του επιπεφυκότα αυτών των ασθενών, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ρινική κάνουλα [66]

Αν και οι ιοί του αναπνευστικού είναι συνήθως μεταδοτικοί όταν το άρρωστο άτομο παρουσιάζει επίσης συμπτώματα, φαίνεται ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να εξαπλωθεί κατά τη στενή επαφή με έναν ασυμπτωματικό ασθενή. Ο καθαρός ρυθμός αναπαραγωγής της μετάδοσης του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο εκτιμάται ότι είναι μεταξύ 2,13. Αυτή η τιμή υποδεικνύει τον αριθμό των άλλων ατόμων στα οποία ένας πρόσφατα μολυσμένος ασθενής μπορεί να μεταδώσει την ασθένεια. Από τις 24 Φεβρουαρίου, ο νέος κορωνοϊός φέρεται μέχρι στιγμής να μπορεί να μεταδοθεί αλυσιδωτή σε έως και τέσσερα άτομα.

Στις 22 Ιανουαρίου 2020, οι επιστήμονες δημοσίευσαν μια εργασία που, αφού εξέτασαν « ανθρώπους, νυχτερίδες, κοτόπουλα, σκαντζόχοιρους, και δύο είδη φιδιών », καταλήγει στο συμπέρασμα ότι «ο SARS-CoV-2 φαίνεται να είναι ένας ανασυνδυασμένος ιός μεταξύ του κορονοϊού της νυχτερίδας και ενός κορωνοϊού άγνωστης προέλευσης» και «μεταξύ των άγριων ζώων, το φίδι είναι η πιο πιθανή δεξαμενή για τον Ψ» από τον SARS-CoV-2 οποία στη συνέχεια μεταδίδεται στον άνθρωπο. Περαιτέρω μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι ο SARS-CoV-2 προήλθε ως αποτέλεσμα του "συνδυασμού ιών από νυχτερίδες και φίδια". Ωστόσο, μέρος της επιστημονικής κοινότητας αμφισβήτησε αυτά τα συμπεράσματα υποστηρίζοντας ότι η νυχτερίδα πρέπει να ήταν η φυσική δεξαμενή, ενώ ο ενδιάμεσος ξενιστής, ένα πουλί ή ένα θηλαστικό και όχι τα ίδια τα φίδια [49].

Από τις 25 Ιανουαρίου 2020, δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί ποια θα μπορούσε να είναι η φυσική δεξαμενή του ιού στην άγρια ζωή και τον ενδιάμεσο ξενιστή που τον μετέδωσε στον άνθρωπο. Ωστόσο, έχει επιβεβαιωθεί ότι ο SARS-CoV-2 καταφέρνει να εισέλθει στο ανθρώπινο κύτταρο μέσω του υποδοχέα ACE 2, όπως ο ιός SARS [67].

Υπόθεση αδρανούς ιού

Στις 5 Ιουλίου 2020, η είδηση εμφανίστηκε στα μέσα ενημέρωσης ότι ιοί SARS-CoV-2 βρέθηκαν σε δείγματα λυμάτων πριν από την αναφορά του πρώτου κρούσματος COVID-19 στην Κίνα. Ο Βρετανός επιδημιολόγος Τομ Τζέφερσον πρότεινε ότι ο SARS-CoV-2 ενδέχεται να είναι ένας "αδρανής" ιός, ο οποίος ενεργοποιήθηκε σε συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες, δημιουργώντας την πανδημία COVID-19. [57],[68]

Στις ερευνητικές μελέτες από το Ινστιτούτο Max Planck και το Ινστιτούτο Karolinska, προέκυψε ότι ο ιός SARS-CoV-2 ήταν παρών ακόμα και στην εποχή του ανθρώπου του Νεάντερταλ. Εντοπίστηκε ένα γονιδιωματικό τμήμα που κληρονομήθηκε από τους Νεάντερταλ και εμφανίζεται σε σημαντικά ποσοστά στην Ασία και την Ευρώπη. Επιπλέον, ο ιός βρέθηκε σε δείγματα λυμάτων από διάφορα συστήματα αποχέτευσης πριν από την πανδημία COVID-19, υποδεικνύοντας ότι οι συνθήκες στα λύματα μπορούν να αποτελούν ιδανικό περιβάλλον για τη διατήρηση του ιού. Αν και η υπόθεση αυτή αμφισβητείται, προσφέρει νέες προοπτικές για την κατανόηση της προέλευσης και της διασποράς του SARS-CoV-2. [62],[63],[64]

Ατμοσφαιρική ρύπανση και εξάπλωση του ιού

Πολλές μελέτες δείχνουν τον ρόλο της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην εξάπλωση και επιμονή του SARS-CoV-2 στην ατμόσφαιρα. Αυτό το στοιχείο, μαζί με τις κλινικές συνθήκες και την ηλικία των ατόμων που επηρεάστηκαν από την COVID-19, εξηγεί την εξάπλωση της λοίμωξης. Παρόμοια σύνδεση είχε ήδη αποδειχθεί το 2002 κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS στην Κίνα. Υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων σωματιδίων σε αστικές περιοχές και της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παθήσεων. Η υψηλή έκθεση σε κοινά αερομεταφερόμενα PM μπορεί να αλλάξει την ανοσία του ξενιστή σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τα

ατμοσφαιρικά PM διευκολύνουν την επιβίωση του ιού στις ροές αέρα για ώρες ή ημέρες, αποτελώντας έναν περιβαλλοντικό παράγοντα που συμβάλλει στην επιταχυνόμενη εξάπλωση του ιού. [65],[66]

Ιταλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της υπέρβασης των νόμιμων ορίων PM10 την περίοδο 10-29 Φεβρουαρίου 2020 και του αριθμού των κρουσμάτων COVID-19 στις 3 Μαρτίου 2020. Η κοιλάδα του Πάδου, όπου καταγράφηκαν υψηλές συγκεντρώσεις PM10, παρουσίασε περισσότερα κρούσματα COVID-19 σε σύγκριση με άλλες περιοχές της Ιταλίας. [53],[67],[69].

Η εξάπλωση του COVID-19 στη Βόρεια Ιταλία μπορεί να συνδέεται με την ατμοσφαιρική ρύπανση, η οποία διευκολύνει την επιβίωση και τη μετάδοση του ιού. Οι υψηλές συγκεντρώσεις σωματιδίων, όπως PM2.5, μπορούν να επηρεάσουν την ανώμαλη εξάπλωση της νόσου. Περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης. [70].

Τον Δεκέμβριο του 2019 και τον Ιανουάριο του 2020, οι συγκεντρώσεις PM2.5 στην κοιλάδα του Πάδου έφτασαν σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά της Hubei, Κίνας, όπου πρωτοεμφανίστηκε η COVID-19. Μια αμερικανική μελέτη έδειξε ότι η μακροχρόνια έκθεση σε PM2.5 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από COVID-19, με αύξηση 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ να συνδέεται με αύξηση 8% στη θνησιμότητα. Το διοξείδιο του αζώτου (NO_2), ένα αέριο που προέρχεται από φυσικές και ανθρωπογενείς πηγές, συνδέεται επίσης με αυξημένη θνησιμότητα από τον ιό. Σε μελέτη σε Ιταλία, Ισπανία, Γαλλία και Γερμανία, περιοχές με υψηλότερη ρύπανση από NO_2 είχαν περισσότερους θανάτους από COVID-19, ιδιαίτερα όταν συνδυάστηκε με συνθήκες που εμποδίζουν τη διασπορά της ρύπανσης. [70].

Σύμφωνα με Ιταλούς ερευνητές, η ατμόσφαιρα πλούσια σε ρύπους, σε συνδυασμό με ορισμένες κλιματολογικές συνθήκες, μπορεί να διευκολύνει την παραμονή των ιικών σωματιδίων στον αέρα, ενισχύοντας τόσο την έμμεση όσο και την άμεση εξάπλωση του ιού. Η εξάπλωση του ιού μπορεί επίσης να επιδεινώνεται από τον ξηρό ή κακώς υγραποιημένο αέρα, ιδιαίτερα σε νοσοκομεία και σε αναπνευστήρες χωρίς επαρκή ύγρανση. Επιπλέον, ένας Ισπανός ερευνητής αναφέρει ότι η μεταφορμίνη μπορεί να καταστείλει τις προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές διεργασίες που προκαλούνται από την αστική ρύπανση με PM. [49].

Παθογένεια

Το SARS-CoV-2 ακολουθεί ένα συγκεκριμένο μονοπάτι για να εισέλθει στα πνευμόνια μέσω της ρινο-οροφαρυγγικής κοιλότητας. Κατά την εισπνοή, ο ιός στοχεύει και αναπαράγεται στους υποδοχείς ACE2 που βρίσκονται στη ρινική κοιλότητα. Αρχικά, αυτή η φάση είναι ασυμπτωματική και διαρκεί περίπου 1-2 ημέρες, κατά τη διάρκεια της οποίας ο ιός πολλαπλασιάζεται στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, αποφεύγοντας τη φυσική ανοσιακή αντίδραση του οργανισμού. Μετά από μια περίοδο επώασης 2-14 ημερών, εμφανίζονται τα κλασικά συμπτώματα της COVID-19, που μοιάζουν με αυτά των SARS και MERS. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, ξηρό βήχα, φαρυγγίτιδα, δυσπνοια, αρθρίτιδα, και κόπωση. Κατά αυτό το στάδιο, υπάρχουν προκλήσεις στην πρόληψη της νοσοκομιακής και έμμεσης μετάδοσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο διάδοσης στην κοινότητα [53].

Ο ιός επηρεάζει επίσης τα γαστρεντερικά όργανα καθώς το ACE2 εκφράζεται σε αφθονία στα αδενικά κύτταρα του γαστρικού, δωδεκαδακτύλου και επιθηλίου του ορθού, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου [61] .

Καθώς η μόλυνση προχωρά, ο ιός μεταφέρεται στο κάτω αναπνευστικό σύστημα, ενεργοποιώντας μια ισχυρή φυσική ανοσιακή αντίδραση. Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο βιώνουν έντονη προφλεγμονώδη αντίδραση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ιική σηψία και διάφορες επιπλοκές, όπως πνευμονικό οίδημα, Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσφορίας (ARDS), ανεπάρκεια οργάνων και ενδεχομένως θανατηφόρα αποτελέσματα. Αντίθετα από άλλες λοιμώξεις από κορονοϊό, συμπτώματα στο εντερικό σύστημα όπως διάρροια σπάνια παρατηρούνται σε μολυσμένα άτομα. Για τον έλεγχο της εξάπλωσης της πανδημίας, συστήνεται ένθεν και ένθεν η καραντίνα των μολυσμένων ατόμων. Η σοβαρότητα της COVID-19 είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ηλικιωμένα άτομα και σε αυτά με συγκεκριμένα προβλήματα υγείας, όπως η μόλυνση από HIV ή η χημειοθεραπεία για καρκίνο, που εμποδίζουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα. Επιπλέον, οι ασθενείς με υπάρχουσες καταστάσεις όπως διαβήτης, άσθμα, υπέρταση, παχυσαρκία, ή διαταραχές καρδιάς, νεφρών ή ήπατος, κινδυνεύουν περισσότερο να αντιμετωπίσουν σοβαρές επιπλοκές εάν μολυνθούν. Αυτοψίες από νεκροψίες σχετιζόμενες με το SARS αποκαλύπτουν αποδείξεις πολυοργανικής δυσλειτουργίας, με τους υψηλότερους ικούς τίτλους που βρίσκονται στους πνεύμονες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που κυκλοφορούν στο σώμα, οδηγώντας σε βλάβες στο πνευμονικό και το ανοσοποιητικό σύστημα.[128]

Ο ιός μπορεί να προκαλέσει οξύ τραυματισμό του μυοκαρδίου και χρόνια βλάβη στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι υποδοχείς ACE2 εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά και εμπλέκονται στην καρδιακή λειτουργία. Υψηλή συχνότητα θρόμβωσης (31%) και φλεβικής θρομβοεμβολής (25%) έχει βρεθεί σε ασθενείς MEΘ με λοιμώξεις από COVID-19 και μπορεί να σχετίζεται με κακές προγνώσεις [62].

Σημειώνεται ότι, τα παιδιά έχουν μικρότερη πιθανότητα να μολυνθούν από το SARS-CoV-2 σε σύγκριση με τους ενήλικες. Τα παιδιά άνω των 15 ετών κατά μέσο όρο παρουσιάζουν πιο ήπια συμπτώματα, τα οποία ενδέχεται να έχουν σοβαρότερες επιπτώσεις αλλά σπάνια θανατηφόρες. Η σοβαρότητα της COVID-19 στα παιδιά φαίνεται να επηρεάζεται από δύο βασικούς παράγοντες: τη δραστηριότητα του ACE2, η οποία είναι υψηλότερη στα παιδιά ηλικίας 4-13 ετών και μειώνεται καθώς πλησιάζουν την εφηβεία, και τις διαφορές στις πληθυσμιακές ομάδες των CD4+ και CD8+ T κυττάρων μεταξύ παιδιών και ενηλίκων. Αναπτύχθηκαν συγκεκριμένα κλινικά και επιδημιολογικά κριτήρια για την αναγνώριση πιθανών περιπτώσεων παιδικής COVID-19. Μια μελέτη που περιλάμβανε παιδιά σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στις ΗΠΑ και στον Καναδά απέδειξε χαμηλότερη εμφάνιση COVID-19 σε παιδιά σε σύγκριση με ενήλικες, με μέση διάρκεια παραμονής στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας 5 ημέρες. Στο Παρίσι και στη Νέα Υόρκη, αναφέρθηκαν περιπτώσεις παιδιών με συμπτώματα που μοιάζουν με νόσο Kawasaki και τοξικό σοκ σύνδρομο, συνδεδεμένα με SARS-CoV-2, προκαλώντας την ανάγκη έκτακτης φροντίδας. [129],[130]

Σημεία και συμπτώματα

Ο COVID-19 παρουσιάζει μια ποικιλία συμπτωμάτων, από ασυμπτωματική πορεία έως σοβαρή νόσηση. Συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, δύσπνοια, ενώ λιγότερο συχνά παρατηρούνται έμετος, διάρροια, ρινική καταρροή, πονόλαιμος, επιπεφυκίτιδα και δερματικά εξανθήματα. Η ανοσμία και η δυσγευσία μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα σε μερικές περιπτώσεις. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε πνευμονία και πολυοργανική ανεπάρκεια, με κίνδυνο θανάτου σε ευάλωτα άτομα. [132]

Η περίοδος επώασης του ιού είναι 2 έως 14 ημέρες, με διάμεσο χρόνο 5-6 ημέρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα κύρια συμπτώματα που παρατηρούνται είναι πυρετός (87,9%), ξηρός βήχας (67,7%), και κόπωση (38,1%). Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, πονόλαιμο, πονοκέφαλο, μυαλγίες, ρίγη, ναυτία, ρινική συμφόρηση, διάρροια, αιμόπτυση και επιπεφυκίτιδα. Οι μελέτες δείχνουν υψηλότερο επιπολασμό γαστρεντερικών διαταραχών, ειδικά διάρροιας, με ποσοστά από 3% έως 31% ανάλογα με τη μελέτη. [131]

Ο COVID-19 σχετίζεται με διάφορες δερματικές εκδηλώσεις, όπως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνίδωση, φυσαλιδώδεις βλάβες, livedo reticularis και μωλωπισμό του δέρματος (πετέχειες). Οι περνιοειδείς βλάβες, γνωστές ως "COVID toe", παρατηρούνται συχνά σε μεγαλύτερα παιδιά και

εφήβους, συνήθως χωρίς άλλα συμπτώματα, και υποχωρούν χωρίς θεραπεία. Η αιτία τους συζητείται, αλλά ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης. [133],[134],[135]

Διαχείριση και θεραπεία του COVID-19

Η διαχείριση του COVID-19 περιλαμβάνει υποστηρικτική φροντίδα, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει θεραπεία υγρών, υποστήριξη οξυγόνου και υποστήριξη άλλων ζωτικών οργάνων που επηρεάζονται. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) περιλαμβάνει τη δεξαμεθαζόνη στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών και συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη στις αυστραλιανές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο. [67] Το CDC συνιστά σε όσους υποψιάζονται ότι μπορεί να είναι φορείς του ιού να φορούν μια απλή μάσκα προσώπου. [68] Η εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO) έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του προβλήματος της αναπνευστικής ανεπάρκειας, αλλά τα οφέλη της ακόμη μελετώνται. [70]

Η προσωπική υγιεινή και ο υγιεινός τρόπος ζωής και διατροφής έχουν προταθεί για τη βελτίωση της ανοσίας. [71] Οι υποστηρικτικές θεραπείες μπορεί να είναι χρήσιμες σε άτομα με ήπια συμπτώματα νωρίς στη μόλυνση. [72] Η ρινική αναπνοή προτείνεται ως τέτοια διαδικασία με βάση αρκετές μελέτες που έχουν αξιολογηθεί από ομοτίμους . [74]

Ο ΠΟΥ, η Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας και τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ έχουν εκδώσει συστάσεις για τη φροντίδα των ατόμων που νοσηλεύονται με COVID-19. [71] Εντατικολόγοι και πνευμονολόγοι στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν συγκεντρώσει συστάσεις θεραπείας από διάφορους φορείς σε μια δωρεάν πηγή, το IBCC . [65]

Αυτοάνοσα νοσήματα

Οι αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις (ARDs), είναι μια ομάδα διακριτών διαταραχών, που μοιράζονται παρόμοιες κλινικές, εργαστηριακές και ανοσολογικές εκδηλώσεις. Το θεμελιώδες παθο-βιολογικό τους εύρημα είναι η εμφάνιση μιας υπερβολικής αυτοαντιδραστικής, καθοδηγούμενης από αντιγόνο, ανοσοαπόκρισης. Με βάση κλινικές και μεταφραστικές ερευνητικές μελέτες, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η παθογένειά τους είναι αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης [1], περιβαλλοντικών προσβολών όπως λοιμώξεων, χημικών και φυσικών παραγόντων, ορμονικών αλλοιώσεων [2], καθώς και αγχωτικών γεγονότων της ζωής. [3, 4].

Με βάση την παρουσία ή την απουσία προφλεγμονώδους απόκρισης, τα ARDs ταξινομούνται σε τρεις ομάδες: αυτοφλεγμονώδη (π.χ. αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα), αυτοάνοσα [π.χ. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)] και εκείνα με επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά. Ανεξάρτητα από τον συγκεκριμένο τύπο ασθένειας, τα προσβεβλημένα όργανα διηθούνται από αυτοαντιδραστικά και ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα και τα χημικά προϊόντα τους, τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [5]. Σε αυτοάνοσες διαταραχές, εκτός από τα αυτοενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, επικρατούν αυτοαντισώματα, μόνα τους ή σε συνδυασμό με κυκλοφορούντα ή σταθερά αυτοαντιγόνα [[6], [7], [8]].

Στην περίπτωση των επικαλυπτόμενων χαρακτηριστικών, η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί την πιο χαρακτηριστική περίπτωση. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι μια χρόνια αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει τις αρθρώσεις και έχει συστηματικά συμπτώματα. Είναι μία νόσος με πολύπλοκη αιτιολογία που περιλαμβάνει γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ενδογενείς παράγοντες. Παράγοντες όπως το κάπνισμα, οι λοιμώξεις, η περιβαλλοντική ρύπανση και το χρόνιο στρες θεωρούνται πιθανοί ενεργοποιητές της έντονης φλεγμονώδους απόκρισης και της παραγωγής προφλεγμονωδών μεσολαβητών που παρατηρούνται στη RA. Τα τελευταία χρόνια, αυξάνονται τα στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση και δραστηριότητα της RA, αν και αυτό δεν έχει επαρκώς ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική ως συμπληρωματική θεραπεία δίπλα στα φαρμακολογικά μέσα. Η παγκόσμια επιδημιολογία της νόσου είναι περίπου 1-2%, με μεγάλη ποικιλία μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν κατά την παθογένεια της νόσου. Ο γενετικός παράγοντας που συνδέεται στενότερα με την RA βρίσκεται στο γονίδιο HLA κατηγορίας II. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η διατροφή και οι λοιμώξεις, επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου. Η διατροφή και η διατροφική πρόσληψη έχουν μελετηθεί ως πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της RA. Η Μεσογειακή διατροφή έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και διαχείριση της νόσου. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να διαπιστωθεί η ακριβής σχέση μεταξύ διατροφής και ρευματοειδούς αρθρίτιδας.[104],[107]

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν μια οικογένεια τουλάχιστον 80 ασθενειών όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου επιτίθεται στους ίδιους τους ιστούς του σώματος. Η παθογένεια και η αιτιολογία αυτών των ασθενειών δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή, τα φάρμακα και οι λοιμώξεις, καθώς και συγκεκριμένα γενετικά υπόβαθρα, έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου. Η αύξηση τους στις δυτικές κοινωνίες μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αυξημένη εντερική διαπερατότητα που προκαλείται από βιομηχανικά πρόσθετα τροφίμων. Η βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων και η κατανάλωση πρόσθετων τροφίμων έχουν επίσης αυξηθεί, παράλληλα με την αύξηση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η δυσλειτουργία των στενών συνδέσεων στο έντερο, μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση μιας αυτοάνοσης απόκρισης. Αυτή η κατάσταση μπορεί να προκληθεί μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως η μοριακή μιμητική δράση μεταξύ συστατικών των τροφίμων και αυτοαντιγόνων, ή η αντίδραση χημικών προϊόντων με αυτομόρια, δημιουργώντας νέα αντιγονικά μόρια. Η Δυτική Διατροφή (Western Diet, WD) χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και επεξεργασμένων τροφίμων, που μπορεί να απορρυθμίσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και να αυξήσουν τη φλεγμονή. Αντίθετα, η Μεσογειακή Διατροφή (Mediterranean Diet, MD) φαίνεται να έχει προστατευτική δράση, υποστηρίζοντας την ομοιότητα του εντερικού μικροβιώματος και την ακεραιότητα του εντέρου. Η μετάβαση από παραδοσιακά διατροφικά πρότυπα σε δυτικά πρότυπα διατροφής στις δυτικές κοινωνίες έχει οδηγήσει σε αύξηση των ανοσο-μεσολαβούμενων ασθενειών. Ενώ έχουν περιγραφεί οι επιδράσεις των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών στους δείκτες ανοσολογικής λειτουργίας, οι γνώσεις που είναι διαθέσιμες αυτή τη στιγμή δεν επαρκούν για να αποδείξουν τον αντίκτυπο συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων στις κλινικές καταλήξεις των ανοσο-μεσολαβούμενων ασθενειών. Η μελέτη της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της διατροφής απαιτεί την ανάπτυξη βελτιωμένων εργαλείων για την εξέταση των διατροφικών συνηθειών στο πλαίσιο των ανοσο-μεσολαβούμενων ασθενειών. Είναι απαραίτητο να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ διατροφής και ανοσοποιητικών αποκρίσεων για την ανάπτυξη διατροφικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στη διαχείριση και μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτή η περίληψη περιλαμβάνει τα βασικά σημεία που παρουσιάζονται στο άρθρο σχετικά με το πώς η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την πορεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. [110], [113]

Είναι αυτές οι οντότητες διαφορετικές ή καθεμία από αυτές αντιπροσωπεύει ένα κομμάτι του «παζλ» που ονομάζεται σήμερα αυτοάνοσα/αυτοφλεγμονώδη νοσήματα; Μέχρι να εντοπιστούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία τους, η ταξινόμηση σε μεμονωμένες οντότητες θα συνεχιστεί.

Συνολικά, οι κοινές κλινικές εκδηλώσεις μεταξύ φαινομενικά διακριτών νοσολογικών οντοτήτων, τα επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά της νόσου στο ίδιο άτομο, η εξέλιξη από τη μια διαταραχή σε μια άλλη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, καθώς και η εφαρμογή μη ειδικών θεραπειών για τη νόσο,

προώθησαν τη διατύπωση μιας υπόθεσης υποδηλώνοντας ότι αυτές οι διαταραχές μπορεί να είναι διαφορετικές κλινικές εκφράσεις του ίδιου ή παρόμοιου αιτιολογικού παράγοντα(ων).

Κλινικά παραδείγματα

Κλινικές εκδηλώσεις

Η παθοβιολογική διαδικασία των ARDs επηρεάζει κυρίως ένα κύτταρο-στόχο και/ή τον ανθρώπινο ιστό. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) έχει μια προτίμηση για τον αρθρικό υμένα. Ο ΣΕΛ, το σκληρόδερμα (SScl) και η αγγειίτιδα επηρεάζουν το αγγειακό ενδοθήλιο διαφορετικών οργάνων, ενώ τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα προσβάλλουν το εκκριτικό επιθήλιο των εξωκρινών αδένων του συνδρόμου Sjögren (SS), των νεφρικών σωληναρίων, της χολαγγειίας και των βρόγχων. Με βάση αυτές τις κλινικο-παθολογικές εκδηλώσεις, προτάθηκε ο όρος αυτοάνοση επιθηλίτιδα για το SS [9]. Μελέτες καλλιεργημένων απομονωμένων επιθηλίων σιελογόνων αδένων από ασθενείς με SS έδειξαν ότι ενεργοποιούνται, μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και να απελευθερώσουν αυτοαντιγόνα μέσω αποπτωτικών φυσαλίδων και εξωσωμάτων [10] .

Πέρα από τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις μιας δεδομένης οντότητας, οι ARDs μοιράζονται αρκετές κοινές κλινικές εκδηλώσεις. Πιο αναλυτικά, η αρθραλγία/αρθρίτιδα, η οροσίτιδα, το φαινόμενο Raynaud, η διάμεση πνευμονοπάθεια και η σπειραματονεφρίτιδα είναι από τα πιο κοινά, που εμφανίζονται με διαφορετικές συχνότητες μεταξύ των οντοτήτων ARD.

Αυτή η μη ειδική εκδήλωση της νόσου, καθώς και άλλες, π.χ. αρθρίτιδα, μπορεί να προηγείται της πλήρους ανάπτυξης μιας συγκεκριμένης ARD για πολλά χρόνια. Σε κλινικούς λόγους, η ταξινόμηση ενός ARD μπορεί μερικές φορές να είναι δύσκολη ή αδύνατη. Για παράδειγμα, ένας ασθενής που παρουσιάζει ξηροστομία, μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα, λευκοπενία, αντιπυρηνικά αντισώματα, anti-Ro/anti-L αυτοαντισώματα και κρυοσφαιρίνες, θα καλείται από ορισμένους ειδικούς ως συστηματικός (εξω-αδενικός για άλλους). Είναι σημαντικό πώς ονομάζεται αυτό το σύνδρομο στην καθημερινή πρακτική; Προφανώς όχι, καθώς και οι δύο ειδικοί θα αντιμετωπίσουν αυτόν τον ασθενή με συστηματική νόσο με τον ίδιο τρόπο: Ενδοφλέβιες μηνιαίως παλμούς γλυκοκορτικοειδών και κυκλοφωσφαμίδης ή συνδυασμός στεροειδών με μυκοφαινόλημοφετίλ. Μια άλλη περίπτωση που είναι δύσκολο να ταξινομηθεί είναι σε άτομο, πιο συχνά γυναίκα, που παρουσιάζει αρθραλγία των μικρών και μεγάλων αρθρώσεων και, μετά από εργαστηριακό έλεγχο, ανιχνεύονται στον ορό αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα (ANA) και αυτοαντισώματα anti-Ro-52. Θα ονομαστεί ότι

πάσχει από αδιαφοροποίητη νόσο του συνδετικού ιστού και θα λάβει θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη καθώς η αρθραλγία αντιμετωπίζεται σε ασθενείς με ΣΕΛ ή ΣΣ.

Δεδομένου ότι τα αυτοαντισώματα ANA και antiRo-52 μπορούν να βρεθούν σε πολλά ARD (βλ. παρακάτω), η μακροχρόνια παρακολούθηση μπορεί να αποκαλύψει την οντότητα της νόσου από την οποία πάσχει ο ασθενής. [11].

Πρόγνωση ARDs

Η πρόγνωση των ARDs δεν βασίζεται στην επισημάνση της νόσου αλλά στην παρουσία ορισμένων κλινικών και ή εργαστηριακών ευρημάτων. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με PA, η υψηλή δραστηριότητα της νόσου, η πρόωμη ανάπτυξη διαβρώσεων των αρθρώσεων, οι υψηλοί τίτλοι ρευματοειδών παραγόντων και οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες [12] . Οι ασθενείς με ΣΕΛ με νεότερη ηλικία έναρξης και πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα έχουν χειρότερη πρόγνωση [13]. Σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, μεγέθυνση της παρωτίδας, πορφύρα, λευκοπενία, χαμηλά επίπεδα C4, παρουσία κυκλοφορούντων ρευματοειδών παραγόντων, κρουσφαίρινες, αυτοαντισώματα κατά Ro/Laαυτοαντιγόνα και διεγερμένο με ιντερφερόνη γονίδιο 15 στο περιφερικό αίμα και στο σαλιαρικό αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφώματος B-κυττάρων [14, 15]. Σε ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, η πνευμονική ίνωση μπορεί να προηγείται άλλων εκδηλώσεων της νόσου για μεταβλητό χρονικό διάστημα, ενώ μπορεί να έχουν κακή πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα [16].

Επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά ARD σε ασθενείς

Επικαλυπτόμενα κλινικά χαρακτηριστικά έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς με ARD. Το χαρακτηριστικό παράδειγμα συνδρόμου επικάλυψης είναι η νόσος του μικτού συνδετικού ιστού (MCTD). Οι ασθενείς με αυτή τη διαταραχή εκδηλώνονται με κλινικά χαρακτηριστικά «τυπικά» διαφορετικών ARDs (SLE, μυοσίτιδα, RA, SScI και SS), χωρίς να πληρούν κριτήρια ταξινόμησης οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα ARD. Οι ασθενείς με MCTD έχουν στους ορούς τους υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων έναντι της μικρής πυρηνικής ριβονουκλεοπρωτεΐνης (sn RNP, ή RNP) [17] .

Ένα άλλο επικαλυπτόμενο σύνδρομο που σχετίζεται με μια ομάδα αυτοαντισωμάτων είναι αυτό που παρουσιάζει χαρακτηριστικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σκληροδερμίας και μυοσίτιδας. Στους ορούς αυτών των ασθενών, ανιχνεύονται αντισώματα στις συνθετάσες t-RNA. Σύμφωνα με διαφορετικές μελέτες, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά διάμεση πνευμονοπάθεια και

αρθρίτιδα/αρθραλγία/μυαλγία. Πάνω από το 40% αυτών πάσχουν από το φαινόμενο Raynaud, ενώ σπανιότερα εμφανίζουν πυρετό και μηχανικά χέρια [18].

Ένα τρίτο σύνδρομο επικάλυψης ARD χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του PM-Scl. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μυοσίτιδας, σκληροδερμίας, διάμεσης πνευμονοπάθειας και τενοντίτιδας [19].

Ένα κλινικό παράδειγμα της νόσου μπορεί να αποτελεί και το σύνδρομο Sjögren, το οποίο πρόκειται για μια αυτοάνοση νόσος που προκαλεί σοβαρή ξηρότητα στο στόμα και τα μάτια, καθώς και κόπωση και άλλα συστηματικά συμπτώματα. Έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής και επιβάρυνει τους ανθρώπους, τα συστήματα υγείας και την κοινωνία. Παράγοντες όπως οι ιοί και οι ορμόνες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξή του, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία είναι περιορισμένα. Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), το κάπνισμα έχει συνδεθεί με μικρότερη σοβαρότητα του Primary Sjögren's syndrome (pSS). Ο ρόλος της διατροφής στο pSS δεν είναι καλά κατανοητός, με υπάρχουσες μελέτες να επικεντρώνονται στη διατροφή σε καθιερωμένη νόσο αντί για τον ρόλο της ως παράγοντας κινδύνου. Στη RA, μελέτες έχουν υποδείξει ένα πιθανό προστατευτικό αποτέλεσμα από την κατανάλωση ψαριού και φυτικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), καθώς και μείωση του κινδύνου με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Ωστόσο, τα ευρήματα σχετικά με τη χαμηλή κατανάλωση βιταμίνης C και την υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος δεν ήταν συνεπή. [106]

Εξέλιξη σε άλλο ARD

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το ένα τέταρτο των ασθενών με PA, μετά από μακρά παρακολούθηση, θα αναπτύξει χαρακτηριστικά SS [20, 21]. Αντίθετα, ορισμένοι ασθενείς με SS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους αναπτύσσουν κλινικά ή/και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ΣΕΛ [22]. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ορισμένοι ασθενείς με οροθετική PA, μπορεί να αναπτύξουν SScl (, πνευμονική υπέρταση, δυσλειτουργία του οισοφάγου και καρδιακή προσβολή), ΣΕΛ (αντίδραση φωτοευαισθησίας, νεφρίτιδα, λευκοπενία, λεμφοπενία, θετική θρομβοπενία, αιμωματική αναιμία. θετικό anti-dsDNA), καθώς και χαρακτηριστικά που θυμίζουν SS [23].

Περιγράψαμε πρόσφατα έναν ασθενή που έπασχε από SScl, ο οποίος παρουσίασε ξαφνικά κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις ηωσινοφιλικής απονευρωσίτιδας, (δερματική όψη «peau d' orange», ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος) και φλεγμονώδη μυοσίτιδα (μυϊκός πόνος και αδυναμία, αυξημένα μυϊκά ένζυμα). Και οι τρεις οντότητες τεκμηριώθηκαν με βιοψία μέσω και μέσω βιοψίας από την περιτονία του δέρματος έως τον μυ [24].

Μαθήματα από γενετικές και επιγενετικές μελέτες

Εάν τα ARD αντιπροσωπεύουν διακριτές κλινικές εκφράσεις παρόμοιου ή του ίδιου αιτιολογικού παράγοντα(ων), πώς μπορεί να εξηγηθεί αυτή η ποικιλομορφία; Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένειά τους. Πράγματι, ο υψηλός επιπολασμός των αυτοάνοσων και αυτοφλεγμονωδών διαταραχών μεταξύ των μελών της οικογένειας υποδηλώνει ιδιαίτερα τη γενετική τους προδιάθεση. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή αντιστοιχία στα πανομοιότυπα δίδυμα (συνήθως μεταξύ 25% και 50%), που είναι 10 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα αδελφικά δίδυμα (συνήθως μεταξύ 2% και 8%) [25], υποδηλώνει τον σημαντικό ρόλο των περιβαλλοντικών συντελεστών στην Η παθογένεια των ARDs, επίσης. Επιπλέον, ο ρόλος των γενετικών παραγόντων επιβεβαιώνεται από τις μελέτες της ένωσης αλληλοαντιγόνων HLA με διαφορετική ευαισθησία στο ARD. Πιο συγκεκριμένα, η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα και η εντεροπαθητική και ψωριασική αρθρίτιδα συνδέονται με το αλληλοαντιγόνο HLA-B27 σε διαφορετικές συχνότητες. Οι ασθενείς με SLE σχετίζονται με HLA-DR2 και HLA-DR15. SScl επίσης με HLA-DR15. SS με HLA-DR3 και HLADQA1*0501 και RA με HLA-DR4 και HLADRB1DQA1-DQB. Επιπλέον, μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος έχουν αποκαλύψει ότι οι αυτοάνοσες διαταραχές σχετίζονται με τα ίδια ή διαφορετικά γονίδια που εμπλέκονται σε διάφορες οδούς του ανοσοποιητικού [26]. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι οι κλινικοί φαινότυποι διαφορετικών ARDs επηρεάζονται έντονα από το γενετικό υπόβαθρο σε μια αντιπαράθεση με περιβαλλοντικούς παράγοντες ενεργοποίησης.

Πιο πρόσφατα δεδομένα σε βιοψίες σιελογόνων αδένων και νεφρών από ασθενείς με SS και SLE αντίστοιχα έδειξαν ότι οι επιγενετικές αλλοιώσεις, όπως η ελαττωματική μεθυλίωση των ενδογενών ρετροϊκών στοιχείων σε επίπεδο ιστού, ως αποτέλεσμα της αλλοιωμένης έκφρασης των μεθυλιωτικών ενζύμων, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υπερέκφραση των ενδογενών ρετροϊκά στοιχεία και ενεργοποίηση των οδών ιντερφερόνης τύπου I σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτές οι παρατηρήσεις θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ότι οι επιγενετικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τον ιστό θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ποικιλομορφία που παρατηρείται μεταξύ των ARDs [27, 28].

Αιτιολογικοί παράγοντες ως εκκινητές ARDs

Διαφορετικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ιοί μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη διαφορετικών αυτοάνοσων διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, ο ιός HIV μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένα μολυσμένα άτομα νόσο που μοιάζει με SS και κρυοσφαιρινμική αγγειίτιδα [29, 30]. Μια παρόμοια αυτοάνοση εικόνα μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C [31]. Πρόσφατα, ο ιός SARS-CoV2 αποδείχθηκε ότι προκαλεί σε ορισμένα άτομα αυτοάνοσες διαταραχές, όπως το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και τα σύνδρομα Kawasaki ή GuillenBarre [32]. Τα καλύτερα παραδείγματα ARDs που προκαλούνται από μικροοργανισμούς

είναι ο ρευματικός πυρετός και η αρθρίτιδα μετά τη μόλυνση, παλαιότερα γνωστή ως σύνδρομο Reiter. Παρά αυτές τις παρατηρήσεις, ένας συγκεκριμένος ιικός αιτιολογικός παράγοντας δεν έχει ακόμη εντοπιστεί στην πλειονότητα των ARD. Ωστόσο, οι ιοί του έρπητα, του Epstein-Bar και του Coxsakie έχουν ενοχοποιηθεί ως κύριοι παράγοντες ενεργοποίησης ορισμένων ARD. Αυτοί οι ιοί μπορούν να ξεκινήσουν την αυτοανοσία μέσω αρκετών μηχανισμών όπως ο μοριακός μιμητισμός και η εξάπλωση επιτόπων[33], [34], [35], [36] . Πρόσφατα, αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα αναπτύχθηκε σε ασθενή που είχε προσβληθεί από τον ιό του Δυτικού Νείλου. Στον ορό του ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά των υποδοχέων της γλυκίνης. Μια ανάλυση in silico αποκάλυψε ορισμένες ομοιότητες αλληλουχίας μεταξύ αντιγόνων του ιού του Νείλου και θραυσμάτων αλληλουχίας υποδοχέα γλυκίνης, υποδηλώνοντας ότι η μοριακή μίμηση μεταξύ των ιικών αντιγόνων και των αυτοαντιγόνων ήταν οι κύριοι παράγοντες στην αυτοανοσοποίηση.[37]

Αντίθετα, ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων υποστηρίζει τον προστατευτικό ρόλο των ιών έναντι της ανάπτυξης αυτοανοσίας [38]. Αυτές οι αντίθετες επιδράσεις των ιογενών λοιμώξεων στην αυτοανοσία επηρεάζονται από διαφορετικές αλληλεπιδράσεις γενετικού ιού-ξενιστή. Περαιτέρω έρευνα μοριακής ιολογίας είναι απαραίτητη για να σκιαγραφηθούν οι αλληλεπιδράσεις ιού-ξενιστή στα ARDs και για να δοθεί μια σαφής παθο-βιολογική βάση για το πώς μια ιογενής λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη μιας αυτοάνοσης νόσου σε ένα άτομο με γενετική προδιάθεση.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών στεροειδών υπεύθυνων για την αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφορικών αλάτων, καθώς και για πολλές άλλες βιολογικές επιδράσεις. Στους ανθρώπους, οι πιο σημαντικές ενώσεις αυτής της ομάδας είναι η βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) .

Η κύρια φυσική πηγή βιταμίνης D είναι η σύνθεση της χοληκαλσιφερόλης στα κατώτερα στρώματα της επιδερμίδας του δέρματος, μέσω μιας φωτοχημικής αντίδρασης του φωτός UVB, από την έκθεση στον ήλιο (συγκεκριμένα την ακτινοβολία UVB) ή τις λάμπες UVB. Η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη μπορούν να ληφθούν από τη διατροφή και τα συμπληρώματα . Μόνο μερικά τρόφιμα, όπως η σάρκα των λιπαρών ψαριών, περιέχουν φυσικά σημαντικές ποσότητες βιταμίνης D. Στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες, το αγελαδινό γάλα και τα υποκατάστατα γάλακτος φυτικής προέλευσης είναι ενισχυμένα με βιταμίνη D, όπως και πολλά δημητριακά πρωινού. Τα μανιτάρια που εκτίθενται στο υπεριώδες φως συμβάλλουν σε χρήσιμες ποσότητες βιταμίνης D₂ . Οι διατροφικές συστάσεις συνήθως υποθέτουν ότι όλη η βιταμίνη D ενός ατόμου λαμβάνεται από το στόμα, επειδή η έκθεση στον ήλιο στον πληθυσμό είναι μεταβλητή και οι συστάσεις σχετικά με την ποσότητα έκθεσης στον ήλιο που είναι ασφαλής είναι αβέβαιες εν όψει του κινδύνου καρκίνου του δέρματος [38] .

Η βιταμίνη D από τη διατροφή, ή από τη σύνθεση του δέρματος, είναι βιολογικά ανενεργή. Ενεργοποιείται με δύο στάδια υδροξυλίωσης ενζύμου πρωτεΐνης, το πρώτο στο ήπαρ και το δεύτερο στα νεφρά. Επειδή η βιταμίνη D μπορεί να συντεθεί σε επαρκείς ποσότητες από τα περισσότερα θηλαστικά εάν λαμβάνουν αρκετό ηλιακό φως, δεν είναι απαραίτητη και επομένως τεχνικά δεν είναι βιταμίνη . Αντίθετα, μπορεί να θεωρηθεί ορμόνη, με την ενεργοποίηση της προ-ορμόνης της βιταμίνης D με αποτέλεσμα τη δραστική μορφή, την καλσιτριόλη, η οποία στη συνέχεια παράγει αποτελέσματα μέσω ενός πυρηνικού υποδοχέα σε πολλαπλές θέσεις.

Η χοληκαλσιφερόλη μετατρέπεται στο ήπαρ σε καλσιφεδιόλη (25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη). Η εργοκαλσιφερόλη μετατρέπεται σε 25-υδροξυεργοκαλσιφερόλη. Αυτοί οι δύο μεταβολίτες της βιταμίνης D (που ονομάζονται 25-υδροξυβιταμίνη D ή 25(OH)D) μετρώνται στον ορό για να προσδιοριστεί η κατάσταση της βιταμίνης D ενός ατόμου. Η καλσιφεδιόλη υδροξυλιώνεται περαιτέρω από τα νεφρά και μερικά από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για να σχηματίσει καλσιτριόλη (1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη), τη βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D. Η καλσιτριόλη κυκλοφορεί ως ορμόνη στο αίμα, έχοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων και προάγοντας την υγιή ανάπτυξη και αναδόμηση των οστών. Η καλσιτριόλη έχει επίσης άλλα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων στην ανάπτυξη των κυττάρων, στις νευρομυϊκές και ανοσοποιητικές λειτουργίες και στη μείωση της φλεγμονής [39].

Η βιταμίνη D έχει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση και το μεταβολισμό του ασβεστίου. Η ανακάλυψή του οφειλόταν στην προσπάθεια να βρεθεί η διατροφική ουσία που λείπει στα παιδιά με ραχίτιδα (η παιδική μορφή της οστεομαλακίας). Τα συμπληρώματα βιταμίνης D χορηγούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη της οστεομαλακίας και της ραχίτιδας. Τα στοιχεία για άλλες επιδράσεις στην υγεία από τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε άτομα που είναι πλούσια σε βιταμίνη D είναι ασυνεπή. Η επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη θνησιμότητα δεν είναι ξεκάθαρη, με μια μετα-ανάλυση να διαπιστώνει μια μικρή μείωση της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους. Εκτός από την πρόληψη της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας σε ομάδες υψηλού κινδύνου, οποιοδήποτε όφελος από τα συμπληρώματα βιταμίνης D για τη μυοσκελετική ή τη γενική υγεία μπορεί να είναι μικρό [40].

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα διαμέσου αλληλεπιδράσεων με διάφορα ανοσοκύτταρα, όπως δένδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και κύτταρα T και B, επιδρώντας στη φλεγμονώδη αντίδραση. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα σε μολυσματικά νοσήματα και την έναρξη ή πρόοδο φλεγμονώδων αυτοανοσιακών νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η πολλαπλή σκλήρυνση. Η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D έχει χρησιμοποιηθεί για την προστασία ή τη θεραπεία αυτών των νοσημάτων, αλλά η αποτελεσματικότητά της παραμένει αμφισβητούμενη. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση των μηχανισμών δράσης της βιταμίνης D σε κάθε νόσο και την ανάπτυξη κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών για το μέλλον. [114]

Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι επίσης πολύ σημαντικός στην εξέλιξη της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθώς η μειωμένη κινητικότητα των ασθενών περιορίζει την έκθεση στον ήλιο και την σύνθεση της βιταμίνης D. Μελέτες έδειξαν ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τις εξάρσεις της νόσου, τα επίπεδα πόνου και το Disease Activity Score 28 (DAS-28), αν και τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα στατιστικά σημαντικά. [104]

Τύποι

Υπάρχουν διάφορες μορφές (βιταμερή) βιταμίνης D. Οι δύο κύριες μορφές είναι η βιταμίνη D 2 ή εργοκαλσιφερόλη και η βιταμίνη D 3 ή χοληκαλσιφερόλη. Η βιταμίνη D χωρίς δείκτη αναφέρεται είτε στο D 2 είτε στο D 3 ή και στα δύο, και είναι συλλογικά γνωστή ως καλσιφερόλη.

Η βιταμίνη D 2 χαρακτηρίστηκε χημικά το 1931. Το 1935, η χημική δομή της βιταμίνης D 3 ορίστηκε και αποδείχθηκε ότι προκύπτει από την υπεριώδη ακτινοβολία της 7-δεϋδροχοληστερόλης. Μια χημική

ονοματολογία για τις μορφές βιταμίνης D προτάθηκε το 1981, αλλά οι εναλλακτικές ονομασίες παραμένουν σε κοινή χρήση [41].

Από χημική άποψη, οι διάφορες μορφές της βιταμίνης D είναι σεκοστεροειδή, δηλαδή στεροειδή στα οποία ένας από τους δεσμούς στους δακτυλίους των στεροειδών έχει σπάσει. Η δομική διαφορά μεταξύ της βιταμίνης D 2 και της βιταμίνης D 3 βρίσκεται στην πλευρική αλυσίδα, η οποία περιέχει έναν διπλό δεσμό, μεταξύ των ανθράκων 22 και 23, και μια ομάδα μεθυλίου στον άνθρακα 24 στη βιταμίνη D 2 . Πολλά ανάλογα βιταμίνης D έχουν συντεθεί.

Ανεπάρκεια

Η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω πολλών μηχανισμών. Ανοσοκύτταρα όπως δονδριτικά κύτταρα, μακροφάγοι, κυττάρων T και B έχουν υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Όταν η βιταμίνη D είναι παρούσα, ενεργοποιείται από μια ειδική ενζύμη (CYP27B1) στα ανοσοκύτταρα, μετατρέποντας την σε ενεργή μορφή (1,25D). Η 1,25D συνδέεται στο VDR, ενεργοποιώντας γονίδια που προάγουν την αντιμικροβιακή άμυνα και την αντιφλεγμονώδη απόκριση.

Η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πολλές λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η πολλαπλή σκλήρυνση. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της 1,25D σε μελέτες *in vitro*. Παρ' όλα αυτά, η χρήση της βιταμίνης D για τη θεραπεία ή πρόληψη μολυσματικών νοσημάτων, όπως η COVID-19, παραμένει αντικείμενο συζητήσεων και περαιτέρω μελετών. [114]

Μια δίαιτα με ανεπαρκή βιταμίνη D σε συνδυασμό με ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο προκαλεί ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία ορίζεται ως επίπεδο 25(OH)D στο αίμα κάτω από 12 ng /mL (30 nmol/λίτρο), ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι 25(Επίπεδο OH)D 12-20 ng/mL (30-50 nmol/λίτρο). Υπολογίζεται ότι ένα δισεκατομμύριο ενήλικες παγκοσμίως είναι είτε ανεπαρκείς είτε ανεπαρκείς σε βιταμίνη D, συμπεριλαμβανομένων των ανεπτυγμένων χωρών της Ευρώπης. Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D στα παιδιά, μια σπάνια ασθένεια στον ανεπτυγμένο κόσμο, προκαλεί μαλάκυνση και αποδυνάμωση των οστών που αναπτύσσονται και μια κατάσταση που ονομάζεται ραχίτιδα [43].

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D εντοπίζεται παγκοσμίως στους ηλικιωμένους και παραμένει συχνή σε παιδιά και ενήλικες. Η ανεπάρκεια οδηγεί σε εξασθενημένη ανοργανοποίηση των οστών και βλάβη των οστών που οδηγεί σε ασθένειες που μαλακώνουν τα οστά, συμπεριλαμβανομένης της ραχίτιδας στα παιδιά και της οστεομαλακίας στους ενήλικες. Χαμηλή ασβεστοδιόλη στο αίμα (25-υδροξυ-βιταμίνη D) μπορεί να προκύψει από την αποφυγή του ήλιου. Η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει την

πτώση της απορρόφησης του διατροφικού ασβεστίου από το φυσιολογικό κλάσμα (μεταξύ 60 και 80 τοις εκατό) σε μόλις 15 τοις εκατό [42].

Τα άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα που ζουν σε εύκρατα κλίματα έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Τα άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα είναι λιγότερο αποτελεσματικά στην παραγωγή βιταμίνης D επειδή η μελανίνη στο δέρμα εμποδίζει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι κοινή στους Ισπανόφωνους και τους Αφροαμερικανούς στις Ηνωμένες Πολιτείες, με τα επίπεδα να πέφτουν σημαντικά το χειμώνα. Αυτό οφείλεται στα επίπεδα μελανίνης στο δέρμα, καθώς δρα ως φυσικό προστατευτικό από την έκθεση στον ήλιο [41].

Υγεία των οστών

Ραχίτιδα

Η ραχίτιδα, μια παιδική ασθένεια, χαρακτηρίζεται από παρεμπόδιση της ανάπτυξης και μαλακά, αδύναμα, παραμορφωμένα μακριά οστά που λυγίζουν και υποκλίνονται κάτω από το βάρος τους καθώς τα παιδιά αρχίζουν να περπατούν. Η ραχίτιδα εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 3 και 18 μηνών. Τα κρούσματα συνεχίζουν να αναφέρονται στη Βόρεια Αμερική και σε άλλες δυτικές χώρες και παρατηρούνται κυρίως σε βρέφη που θηλάζουν και σε εκείνα με πιο σκούρα δέρματα. Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από τα τόξα πόδια, που μπορεί να προκληθούν από ανεπάρκεια ασβεστίου ή φωσφόρου, καθώς και από έλλειψη βιταμίνης D [39]. στον 21ο αιώνα, βρίσκεται σε μεγάλο βαθμό σε χώρες χαμηλού εισοδήματος στην Αφρική, την Ασία ή τη Μέση Ανατολή και σε εκείνες με γενετικές διαταραχές όπως η ραχίτιδα με ανεπάρκεια της βιταμίνης D. [37]

Η μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει εμφανή ασθένεια των οστών πριν από τη γέννηση και μείωση της ποιότητας των οστών μετά τη γέννηση. [38] [39] Η διατροφική ραχίτιδα υπάρχει σε χώρες με έντονο ηλιακό φως όλο το χρόνο όπως η Νιγηρία και μπορεί να εμφανιστεί χωρίς ανεπάρκεια βιταμίνης D. [40] [41]

Αν και η ραχίτιδα και η οστεομαλακία είναι πλέον σπάνια στο Ηνωμένο Βασίλειο, έχουν συμβεί κρούσματα σε ορισμένες κοινότητες μεταναστών στις οποίες τα άτομα με οστεομαλακία περιλάμβαναν γυναίκες με φαινομενικά επαρκή έκθεση στο φως της ημέρας, φορώντας δυτικά ρούχα. [42] Έχοντας πιο σκούρο δέρμα και μειωμένη έκθεση στον ήλιο δεν προκαλούσαν ραχίτιδα εκτός και αν η δίαιτα παρέκκλινε από το μοτίβο των δυτικών παμφάγων που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κρέατος,

ψαριού και αυγών. [43] [44] [45] Οι διατροφικοί παράγοντες κινδύνου για ραχίτιδα περιλαμβάνουν την αποχή από ζωικές τροφές. [42] [46]

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D παραμένει η κύρια αιτία ραχίτιδας στα μικρά βρέφη στις περισσότερες χώρες, επειδή το μητρικό γάλα είναι χαμηλό σε βιταμίνη D και τα κοινωνικά έθιμα και οι κλιματικές συνθήκες μπορούν να αποτρέψουν την επαρκή έκθεση στον ήλιο. Σε ηλιόλουστες χώρες όπως η Νιγηρία, η Νότια Αφρική και το Μπαγκλαντές, όπου η ραχίτιδα εμφανίζεται σε μεγαλύτερα νήπια και παιδιά, έχει αποδοθεί στη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου από τη διατροφή, η οποία είναι χαρακτηριστική της δίαιτας με βάση τα δημητριακά με περιορισμένη πρόσβαση σε γαλακτοκομικά προϊόντα. [45]

Η ραχίτιδα ήταν παλαιότερα ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στον πληθυσμό των ΗΠΑ. Στο Ντένβερ, σχεδόν τα δύο τρίτα των 500 παιδιών είχαν ήπια ραχίτιδα στα τέλη της δεκαετίας του 1920. [47] Μια αύξηση στο ποσοστό της ζωικής πρωτεΐνης [46] [48] στην αμερικανική διατροφή του 20ου αιώνα σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάλωση γάλακτος [49] [50] εμπλουτισμένου με σχετικά μικρές ποσότητες βιταμίνης D συνέπεσε με μια δραματική μείωση της αριθμός περιστατικών ραχίτιδας. [19] Επίσης, στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά, το εμπλουτισμένο με βιταμίνη D γάλα, τα συμπληρώματα βιταμινών για βρέφη και τα συμπληρώματα βιταμινών έχουν βοηθήσει στην εξάλειψη της πλειονότητας των περιπτώσεων ραχίτιδας για παιδιά με καταστάσεις δυσαπορρόφησης λίπους. [29]

Οστεομαλακία και οστεοπόρωση

Η οστεομαλάκυνση είναι μια ασθένεια στους ενήλικες που οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης D. [1] Χαρακτηριστικά αυτής της ασθένειας είναι η μαλάκυνση των οστών, που οδηγεί σε κάμψη της σπονδυλικής στήλης, εγγύς μυϊκή αδυναμία, ευθραυστότητα των οστών και αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα. [1] Η οστεομαλάκυνση μειώνει την απορρόφηση ασβεστίου και αυξάνει την απώλεια ασβεστίου από τα οστά, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο για κατάγματα των οστών. Η οστεομαλακία είναι συνήθως παρούσα όταν τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D είναι μικρότερα από περίπου 10 ng/mL. [51] Αν και τα αποτελέσματα της οστεομαλακίας πιστεύεται ότι συμβάλλουν στον χρόνια μυοσκελετικό πόνο, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία για χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε άτομα με χρόνια πόνο [52] ή ότι η λήψη συμπληρωμάτων ανακουφίζει τον χρόνια μη ειδικό μυοσκελετικό πόνο. [53] Η οστεομαλάκυνση εξελίσσεται σε οστεοπόρωση, μια κατάσταση μειωμένης οστικής πυκνότητας με αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και κίνδυνο καταγμάτων των οστών. Η οστεοπόρωση μπορεί να είναι μια μακροχρόνια επίδραση της ανεπάρκειας ασβεστίου ή/και βιταμίνης D, η οποία συμβάλλει με τη μείωση της απορρόφησης ασβεστίου. [2]

Χρήση συμπληρωμάτων

Η συμπλήρωση με βιταμίνη D είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ραχίτιδας. [1] Από την άλλη πλευρά, οι επιπτώσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη μη σκελετική υγεία είναι αβέβαιες. [54] [55] Μια ανασκόπηση δεν βρήκε καμία επίδραση από τα συμπληρώματα στα ποσοστά μη σκελετικών ασθενειών, εκτός από μια δοκιμαστική μείωση της θνησιμότητας στους ηλικιωμένους. [56] Τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν αλλάζουν τα αποτελέσματα για έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, καρκίνο, κατάγματα οστών ή οστεοαρθρίτιδα γόνατος. [57]

Μια έκθεση του Ινστιτούτου Ιατρικής των ΗΠΑ (IOM) αναφέρει: «Τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τον καρκίνο, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και την υπέρταση, τον διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο, τις πτώσεις και τη σωματική απόδοση, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και τις αυτοάνοσες διαταραχές, τις λοιμώξεις, τη νευροψυχολογική λειτουργία και την προεκλαμψία δεν μπορούσαν να συνδεθούν αξιόπιστα με την πρόσληψη είτε ασβεστίου είτε βιταμίνης D και ήταν συχνά αντικρουόμενες». [58] : 5 Μερικοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι ο ΔΟΜ ήταν πολύ οριστικός στις συστάσεις του και έκανε ένα μαθηματικό λάθος κατά τον υπολογισμό του επιπέδου της βιταμίνης D στο αίμα που σχετίζεται με την υγεία των οστών. [59] Μέλη της ομάδας του ΔΟΜ υποστηρίζουν ότι χρησιμοποίησαν μια "τυποποιημένη διαδικασία για διατροφικές συστάσεις" και ότι η έκθεση βασίζεται σταθερά στα δεδομένα. [59]

Θνησιμότητα

Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 έχει δοκιμαστικά βρεθεί ότι οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο θανάτου στους ηλικιωμένους, [56] αλλά το αποτέλεσμα δεν έχει κριθεί έντονο ή αρκετά βέβαιο, ώστε να συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων. Άλλες μορφές (βιταμίνη D 2, αλφακαλσιδιόλη και καλσιτριόλη) δεν φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τον κίνδυνο θανάτου. Τα υψηλά επίπεδα στο αίμα φαίνεται να σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου, αλλά δεν είναι σαφές εάν η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε αυτό το όφελος. Τόσο η περίσσεια όσο και η ανεπάρκεια σε βιταμίνη D φαίνεται να προκαλούν μη φυσιολογική λειτουργία και πρόωρη γήρανση. Η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της καλσιφεδιόλης στον ορό και της θνησιμότητας από κάθε αιτία είναι "σχήμα U": η θνησιμότητα είναι αυξημένη σε υψηλά και χαμηλά επίπεδα καλσιφεδιόλης, σε σχέση με μέτρια επίπεδα. [58] Η βλάβη από τη βιταμίνη D φαίνεται να εμφανίζεται σε χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον μαύρο πληθυσμό από ότι στον πληθυσμό των λευκών. [58] : 435

Υγεία των οστών

Σε γενικές γραμμές, κανένα καλό στοιχείο δεν υποστηρίζει την κοινή πεποίθηση ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της οστεοπόρωσης . Η γενική χρήση του για την πρόληψη αυτής της ασθένειας σε άτομα χωρίς ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι επομένως πιθανό να μην χρειάζεται. Για ηλικιωμένα άτομα με οστεοπόρωση, η λήψη βιταμίνης D με ασβέστιο μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου, αλλά επίσης αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο στομαχικών και νεφρικών προβλημάτων. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η λήψη συμπληρωμάτων με 800 IU ή περισσότερες ημερησίως, σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν «κάπως ευνοϊκή για την πρόληψη κατάγματος ισχίου και μη σπονδυλικού κατάγματος». Το αποτέλεσμα είναι μικρό ή καθόλου για άτομα που ζουν ανεξάρτητα. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό έχουν συσχετιστεί με πτώσεις και χαμηλή οστική πυκνότητα . Η λήψη επιπλέον βιταμίνης D, ωστόσο, δεν φαίνεται να αλλάζει τον κίνδυνο [59].

Μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή είναι ένα είδος διατροφής που βασίζεται στα παραδοσιακά πιάτα των χωρών στη βόρεια ακτή της Μεσογείου : Γαλλία, Ισπανία, Ελλάδα και Ιταλία. Ένα χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής είναι η κυριαρχία των φυτικών τροφών και των υγιεινών λιπαρών· είναι ευρέως γνωστή ως μία από τις επιλογές υγιεινής διατροφής [1] .

Η μεσογειακή διατροφή χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών του καρδιαγγειακού συστήματος, του διαβήτη, των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, της λιπώδους ηπατικής νόσου και του καρκίνου. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε συνδυασμό με έναν ενεργό τρόπο ζωής -τόσο σωματική όσο και κοινωνική δραστηριότητα- τον λεγόμενο μεσογειακό τρόπο ζωής [1] .

Η μεσογειακή διατροφή δεν είναι ένα διατροφικό σύστημα, αλλά μια συλλογή διατροφικών συνηθειών και αρχών που παραδοσιακά ακολουθούνται από τους μεσογειακούς ανθρώπους. Οι διατροφικές συνήθειες, που ονομάζονται μεσογειακή διατροφή, ενδιαφέρθηκαν για τους επιστήμονες σε σχέση με το λεγόμενο γαλλικό παράδοξο : παρά το γεγονός ότι οι κάτοικοι της νότιας Γαλλίας καταναλώνουν αρκετά μεγάλη ποσότητα λίπους, είναι πολύ λιγότερο πιθανό να υποφέρουν από καρδιαγγειακά νοσήματα από τους κατοίκους των Ηνωμένων Πολιτειών, όπου ζούσαν οι ερευνητές που πρότειναν τον όρο [2].

Η διατροφή μπορεί να είναι και παράγοντας κινδύνου και προστατευτικός παράγοντας για νόσους όπως η Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ), ανάλογα με τις ιδιότητες των τροφών. Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ), που περιλαμβάνει λαχανικά, φρούτα, όσπρια, ψάρια και ελαιόλαδο, συνδέεται με μείωση της συχνότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθώς παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, που προστατεύουν από την ανάπτυξη και επιδείνωση της ΡΑ. Συνολικά, η διατροφή μπορεί να είναι ένα εργαλείο για την πρόληψη και διαχείριση των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. [104]

Μελέτες επίσης αναφέρουν βελτίωση στον πόνο και την φυσική λειτουργία των αρθρώσεων ακολουθώντας τη Μεσογειακή διατροφή. [105]

Υπογραμμίζεται επίσης ότι, η εντερική χλωρίδα συνδέεται στενά με την εμφάνιση και την πορεία της νόσου, με τη διατροφή να αποτελεί κύριο παράγοντα που επηρεάζει αυτές τις διαδικασίες. Η Μεσογειακή Διατροφή, ως ολοκληρωμένο διατροφικό πρότυπο, εμφανίζει δυνητικά ευεργετικές επιδράσεις στην ρύθμιση της εντερικής μικροβιολογικής χλωρίδας και την ενίσχυση της εντερικής φραγματικής λειτουργίας στους ασθενείς με RA. Ειδικότερα, οι συστατικοί της όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα n-3, οι πολυφαινόλες και η φυτική ίνα προσφέρουν πολύτιμες θρεπτικές ιδιότητες που μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων στους ασθενείς με RA. Το σύνολο αυτών των ευρημάτων υποστηρίζει τη σημασία της διατροφής ως

σημαντικού στοιχείου στη διαχείριση της RA και ανοίγει τον δρόμο για περαιτέρω έρευνα και κλινικές εφαρμογές στον τομέα αυτό. [108]

Μία από τις επίσης σχετικές ρευματοειδή αρθρίτιδα μελέτες είναι η μελέτη MADEIRA η οποία έδειξε ότι μια παρέμβαση 12 εβδομάδων με εξατομικευμένη μεσογειακή διατροφή και προώθηση φυσικής δραστηριότητας σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα οδηγεί σε σημαντικές βελτιώσεις στην τήρηση της διατροφής, τη μείωση της δραστηριότητας της νόσου, και ευνοϊκές αλλαγές στη σωματική σύνθεση και τα επίπεδα γλυκόζης και βιταμίνης D. Η μεσογειακή διατροφή, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που βοηθούν στη διαχείριση της φλεγμονής και βελτιώνουν τη συνολική υγεία, καθιστώντας την ευεργετική και για άτομα με μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία). [109]

Επιπρόσθετα και αναφορικά με το σύνδρομο Sjögren (pSS), υπάρχουν μελέτες στις οποίες η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης του pSS. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η γαλακτόζη και οι βιταμίνες A και C έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την πιθανότητα ανάπτυξης του pSS, πιθανώς λόγω των ευεργετικών επιδράσεών τους στην ανοσολογική λειτουργία. [106]

Χαρακτηριστικά

Αρχές της μεσογειακής διατροφής [1] :

- κατανάλωση τροφών κυρίως με μονοακόρεστα λίπη, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τα τρόφιμα που περιέχουν κορεσμένα λίπη· η κύρια πηγή λίπους στη μεσογειακή διατροφή είναι το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο .
- υψηλό ποσοστό λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και δημητριακών·
- μέτριο μερίδιο γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, τα τυριά κυριαρχούν μεταξύ των γαλακτοκομικών προϊόντων.
- περιορισμένες ποσότητες κρέατος, συμπεριλαμβανομένου ελάχιστου ή καθόλου κόκκινου κρέατος στη διατροφή·
- ελάχιστος αριθμός προϊόντων υψηλής επεξεργασίας·
- μικρή ποσότητα γλυκών.

Τουλάχιστον 16 χώρες περιβάλλουν τη Μεσόγειο Θάλασσα και οι διατροφικές παραδόσεις διαφέρουν μεταξύ αυτών των χωρών λόγω κουλτούρας, εθνοτικής καταγωγής και θρησκείας. Αλλά υπάρχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά σε όλα αυτά [3] :

- Υψηλό ποσοστό φρέσκων φρούτων, λαχανικών, πατατών, φασολιών, ξηρών καρπών, σπόρων.
- ψωμί, ζυμαρικά και άλλα προϊόντα με βάση τα σιτηρά .
- Τα φρούτα είναι ένα καθημερινό επιδόρπιο.
- Το ελαιόλαδο και άλλες πηγές λιπών που δεν είναι λιπαρά οξέα είναι η κύρια πηγή ενέργειας, παρέχοντας το 25–35% όλων των θερμίδων.
- γαλακτοκομικά προϊόντα, κυρίως γιαούρτι και τυρί·
- Τα αυγά δεν καταναλώνονται καθόλου ή όχι περισσότερα από 4 αυγά την εβδομάδα.
- τα ψάρια και τα πουλερικά καταναλώνονται σε μικρές έως μεσαίες ποσότητες.
- το ζωικό κρέας καταναλώνεται σε μικρές ποσότητες.
- μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, συνήθως με φαγητό (εκτός από τις μουσουλμανικές χώρες).
- Η διατροφή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον ενεργό τρόπο ζωής.

Επιπτώσεις στην υγεία

Μια μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα 22.000 ατόμων έδειξε ότι η τήρηση του μεσογειακού τύπου διατροφής, σε σύγκριση με τον παραδοσιακό αμερικανικό τύπο διατροφής, μειώνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων κατά 33% και κατά 24% του καρκίνου [4] . Πολλαπλές ιατρικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι κάτοικοι των μεσογειακών χωρών διατρέχουν λιγότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων [5], λιγότερο πιθανό να υποφέρουν από υπερβολικό βάρος [6], υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη . Μελέτες από μια μεγάλη ομάδα συγγραφέων από την Ιταλία έδειξαν ότι η μεσογειακή δίαιτα υπερτερεί αποτελεσματικά σε σχέση με άλλες δίαιτες που συνταγογραφούνται για καρδιαγγειακά νοσήματα [7], γεγονός που επιτρέπει τη δίαιτα να συνιστάται ευρέως ως προληπτική ή θεραπευτική επιλογή στην καρδιολογία. Η μεσογειακή διατροφή μειώνει επίσης τον κίνδυνο της νόσου του Αλτσχάιμερ [8] . Αυτό οφείλεται κυρίως στην άφθονη κατανάλωση φρέσκων λαχανικών και φρούτων, πιάτων με δημητριακά και μέτριες ποσότητες κρέατος και ψαριού (τα λίπη εισέρχονται στον οργανισμό κυρίως από το ελαιόλαδο).

Επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο της Rovira and Virgili (Ισπανία) διεξήγαγαν μελέτες στις οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μεσογειακή διατροφή σε συνδυασμό με σωματική άσκηση βοηθά στη μείωση του βάρους κατά τη διάρκεια του έτους κατά τουλάχιστον πέντε τοις εκατό του αρχικού σωματικού βάρους, καθώς και βελτιώνει την απορρόφηση της γλυκόζης, και με την πάροδο του χρόνου, η θετική δυναμική παρέμεινε. Στη μελέτη συμμετείχαν πάνω από 600 ασθενείς ηλικίας 55 έως 75 ετών που έπασχαν από παχυσαρκία ή υπέρβαρο, καθώς και από μεταβολικό σύνδρομο [9] [10] .

Έχουν γίνει τακτικά προσπάθειες να απομονωθούν τα συστατικά της διατροφής που παρέχουν τόσο ισχυρό ιατρικό αποτέλεσμα και τα λιπαρά ψάρια, τα θαλασσινά, το ελαιόλαδο, το κόκκινο κρασί κ.λπ. έχουν δηλωθεί ως τέτοια [11], αλλά συστηματικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αδύνατο να απομονωθούν ένα ή δύο ξεχωριστά συστατικά, παρά την σίγουρα θετική τους επίδραση [4] .

Μεθοδολογία

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα αναζητήθηκε σύγχρονη διεθνής βιβλιογραφία στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Science Direct. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: βιταμίνη D, μεσογειακή διατροφή, αυτοάνοσα και ρευματικά νοσήματα. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν απορρίφθηκαν μελέτες οι οποίες αφορούσαν μόνο σε αυτοάνοσα νοσήματα χωρίς να εμπλέκουν ως συνιστώσα της μελέτης την μεσογειακή διατροφή ή τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό.

Η πορεία του COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Από την αρχή της πανδημίας, οι ασθενείς με SARD (συστημική αυτοάνοση ρευματική νόσο) αποτελούν επίσης κομβικό σημείο όσον αφορά τον κίνδυνο σοβαρής πορείας του COVID-19 [70-76]. Λόγω της αλλοιωμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος και των ανοσοκατασταλτικών ή βιολογικών θεραπειών, θεωρείται ότι αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Η ανοσοκατεσταλμένη κατάσταση που προκύπτει από την αυτοάνοση παθογένεση αυτών των ασθενειών και η θεραπεία που χρησιμοποιείται έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία σε μόλυνση από διάφορα παθογόνα. Για το λόγο αυτό, το εμβόλιο για τον COVID-19 συνιστάται ειδικά για αυτήν την ομάδα ασθενών από την εισαγωγή του. Επιπλέον, είχαν επίσης πρόσβαση κατά προτεραιότητα σε αναμνηστική δόση [77]. Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε SARD και COVID-19 είναι παρόμοια. Η βλάβη των πνευμόνων που προκαλείται από τη μόλυνση SARS-CoV-2 οφείλεται σε μεγάλο βαθμό ανοσολογικά και η ανοσοτροποποιητική θεραπεία που χρησιμοποιείται για ασθένειες του συνδετικού ιστού προστατεύει από την επιδείνωση της καταγίδας κυτοκινών [78].

Τα δεδομένα σχετικά με τη σοβαρότητα και την κλινική έκβαση του COVID-19 σε ασθενείς με SARD είναι περιορισμένα. Σύμφωνα με διαθέσιμες μελέτες για τον COVID-19 σε ασθενείς με και χωρίς συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, ο κίνδυνος μόλυνσης, τα ποσοστά νοσηλείας και ο κίνδυνος σοβαρής πορείας και θανάτου φαίνεται να είναι συγκρίσιμοι ή ελαφρώς υψηλότεροι [79] . Στην αρχή της πανδημίας COVID-19, ήταν διαθέσιμη μόνο η υποστηρικτική θεραπεία. Ωστόσο, η ταχεία

παγκόσμια εξάπλωση της επιδημίας οδήγησε σε αυξημένες προσπάθειες ερευνητών και επιστημόνων να βρουν ένα αντιικό φάρμακο για τον SARS-CoV-2. Η ανάλυση του δυναμικού των υφιστάμενων φαρμάκων ακολουθούμενη από κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του remdesivir, ενός φαρμάκου που αναπτύχθηκε αρχικά για την καταπολέμηση του ιού Έμπολα, στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 [80]. Στην πραγματικότητα, μέχρι το 2022, ήταν το μόνο διαθέσιμο φάρμακο με αποδεδειγμένη αντιική δράση κατά του SARS-CoV-2. Η αποτελεσματικότητα του remdesivir έχει στη συνέχεια αξιολογηθεί, αλλά μέχρι σήμερα, δεν έχει υπάρξει μελέτη που να εστιάζεται στον πληθυσμό ασθενών με SARD [81, 82,83].

Σε πρόσφατη μελέτη [70] μεταξύ των ασθενών με SARD, κυριαρχούσαν οι περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας (73,5%) και οι μισοί ασθενείς λάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η μέση ηλικία ήταν 66,9 έτη. Το 65,9% των ασθενών είχαν διαγνωστεί με καρδιαγγειακή νόσο, το 20% ήταν παχύσαρκοι και το 18,4% είχαν διαβήτη. Πάνω από το 70% της ομάδας είχε $SpO_2 < 95\%$ κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι πιο συχνές ανωμαλίες που βρέθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις περιλάμβαναν αυξημένους δείκτες φλεγμονής, λεμφοπενία, αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D-διμερούς και επιπέδων LDH, καθώς και μειωμένο GFR. Οι ασθενείς που πέθαναν, σε σύγκριση με αυτούς που επέζησαν, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν χειρότερη αναπνευστική ικανότητα, υψηλότερες φλεγμονώδεις παραμέτρους και χαμηλότερο GFR.

Από την προαναφερθείσα μελέτη [70] δεν βρέθηκαν διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων, μεταξύ των ομάδων SARD και μη SARD. Η αρχική κατάσταση των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ήταν παρόμοια. Οι ασθενείς με SARD είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρδιαγγειακές, πνευμονικές και χρόνιες νεφρικές παθήσεις και η μέση ηλικία ήταν υψηλότερη. Τόσο η διάρκεια νοσηλείας, η διάρκεια της θεραπείας με οξυγόνο και η ανάγκη για HFNO (υψηλής ροής ρινικό οξυγόνο) ή/και NIV (μη επεμβατικός αερισμός) όσο και η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα SARD. Μια τέτοια παρατήρηση δεν έγινε σχετικά με την ανάγκη διασωλήνωσης επειδή ασθενείς με κακή πρόγνωση λόγω ηλικίας, επιβάρυνσης από τη νόσο ή σοβαρών επιπλοκών του COVID-19 συχνά αποκλείονταν από περαιτέρω θεραπεία.

Στην προαναφερθείσα μελέτη, 56 από τους 185 ασθενείς με SARD έλαβαν RDV (remdesivir) και το ποσοστό θνησιμότητας σε αυτήν την ομάδα ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν θεραπεία με RDV (16,1% έναντι 25,6%). Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, $p = 0,156$. Επιπλέον, η αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης δεν άλλαξε τα αποτελέσματα, $p = 0,341$.

Τα δεδομένα σχετικά με το αντίκτυπο των συστηματικών αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων στον κίνδυνο μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 και την πορεία του είναι ασαφή. Η ομάδα του Zen [85] ανέλυσε 916 περιπτώσεις αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων κυριαρχούσαν ασθενείς με ΣΕΛ (397/916) και από τους οποίους μόνο 148 ασθενείς είχαν συμπτώματα. Η κλινική

πορεία στην ομάδα μελέτης ήταν ήπια και δεν σημειώθηκαν θάνατοι. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης του COVID-19 φαίνεται να είναι παρόμοια με τον γενικό πληθυσμό. Παρόμοιες παρατηρήσεις προήλθαν από άλλες μελέτες [86,87,88]. Σύμφωνα με όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, ο επιπολασμός του COVID-19 σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα αναμένεται να είναι ελαφρώς υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό [89]. Ωστόσο, η μεταανάλυση του Akiyama από 62 μελέτες παρατήρησης που αφορούσαν 319.025 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης του COVID-19 ήταν υψηλότερη από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (η υψηλότερη ήταν στην αυτοάνοση ηπατική νόσο και στην ομάδα SLE/SjS/SSc 0,034, το 60% υποβλήθηκε σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε αυτήν την υποομάδα). [88]

Η πορεία του COVID-19 σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα δεν φαίνεται επίσης να διαφέρει σημαντικά από τον γενικό πληθυσμό [79], αν και η πιθανότητα ανεπιθύμητων εκβάσεων επηρεάζεται αναμφίβολα από γνωστούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο (ηλικία, φύλο, συννοσηρότητες) και θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων [79] .

Σε μία από τις πρώτες αναφορές, η ομάδα του D'Silva έδειξε ότι οι ασθενείς με επιλεγμένες ρευματικές παθήσεις (RD), σε αντίθεση με εκείνους χωρίς ρευματική νόσο, ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν εισαγωγή σε εντατική θεραπεία και μηχανικό αερισμό (OR 3,22, 95% CI 1,16–8,92, $p = 0,02$). Γενικά, δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά (συμπτώματα, εργαστηριακά αποτελέσματα και συννοσηρότητες), στις απαιτήσεις σε οξυγόνο, στη νοσηλεία και στα ποσοστά θανάτου. Μόνο υψηλότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και υψηλότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου βρέθηκε στην ομάδα με RD [91]. Στη μελέτη των Pablos et al., η αύξηση της ηλικίας, το αρσενικό φύλο και η ύπαρξη αυτοάνοσης ρευματικής νόσου (OR 1,82, 95% CI 1,00–3,30) βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με τη σοβαρότητα του COVID-19. Η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν συχνότερα στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ. Ωστόσο, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές κατά τη διάρκεια του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών επιπλοκών, υποστήριξης οξυγόνου, εργαστηριακών αποτελεσμάτων, εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και θανάτου [92]. Η μετα-ανάλυση πέντε μελετών των Qi et al. που διεξήχθη, κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα με τους προηγούμενες ερευνητές και αποκάλυψε υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητης πορείας σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις (RR = 1,70, 95% CI 1,35–2,13, $p < 0,0001$, $I^2 = 53\%$) [93].

Οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλες ομάδες ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Νότια Κορέα κατέδειξαν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 με ΣΔ [94,95]. Μια ακόμη μελέτη που στηρίχτηκε στον πληθυσμό της Δανίας σε 58.052 άτομα με ΣΔ έδειξε ότι η συχνότητα νοσηλείας ήταν υψηλότερη σε αυτή την ομάδα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (HR 1,46, 95% CI 1,15–1,86), ειδικά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) και αγγειακή νόσο. Σε άλλη μια μελέτη των Williamson et al. που διεξήχθη για λογαριασμό του NHS

(Εθνική Υπηρεσία Υγείας) της Αγγλίας, η ανάλυση δεδομένων από περισσότερους από 17 εκατομμύρια ενήλικες από την πλατφόρμα OpenSAFELY, έδειξε ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, λύκος ή ψωρίαση) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, αλλά η συσχέτιση δεν ήταν τόσο ισχυρή σε σύγκριση με άλλες χρόνιες ασθένειες (HR 1,19, 95% CI 1,11–1,27) [97].

Η χρόνια θεραπεία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών με ΣΔ. Η έρευνα που διεξήχθη από την επιστημονική ομάδα του Akiyama έδειξε ότι τα γλυκοκορτικοειδή, τα συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου, τα αντιρευματικά φάρμακα (csDMARDs) και ο συνδυασμός αυτής της θεραπείας με βιολογικά (b) ή στοχευμένα συνθετικά (ts) DMARDs αύξησαν τον κίνδυνο αρνητικών εκβάσεων. Ο κίνδυνος νοσηλείας και θανάτου ήταν χαμηλότερος σε όσους υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με b/tsDMARDs, ιδιαίτερα με παράγοντες κατά του παράγοντα νέκρωσης του όγκου [89]. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν εν μέρει με μια ανάλυση από το μητρώο της Παγκόσμιας Ρευματολογικής Ένωσης COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 600 περιπτώσεων από 40 χώρες [98], στις οποίες μια δόση πρεδνιζόνης ≥ 10 mg/ημέρα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας (OR 2,05, 95% CI 1,06 έως 3,96). Τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά τη χρήση των DMARDs μόνα τους ή σε συνδυασμό με βιολογικά/αναστολείς Janus Kinase, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και ανθελονοσιακά φάρμακα. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anti-TNF είχαν μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας (OR 0,40, 95% CI 0,19 έως 0,81). Στην ομάδα της μελέτης, η διάμεση ηλικία των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν τα 62 έτη, με κυρίαρχη ομάδα ασθενών με ΣΔ (38%) και ΣΕΛ (17%). Σημαντικό ήταν ότι το 81% ήταν σε ύφεση ή παρουσίαζε ελάχιστη/χαμηλή δραστηριότητα της νόσου. Ο κίνδυνος θανάτου δεν ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που έπαιρναν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του GC, κάτι που μπορεί να οφείλεται στο ότι ομάδα μελέτης ήταν μικρή σε μέγεθος καθώς και στην έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν, καθιστώντας αδύνατη τη διαίρεση των ασθενών σε υποομάδες σύμφωνα με αυτήν την παράμετρο. Οι παράγοντες κινδύνου για θάνατο περιλάμβαναν την ηλικία, την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, την κατάσταση κατά την εισαγωγή και τα εργαστηριακά αποτελέσματα (ιδίως, υψηλότερες τιμές φλεγμονωδών δεικτών), εκ των οποίων η επίδραση στον θάνατο έχει επιβεβαιωθεί σε πολυάριθμες δημοσιεύσεις [100].

Ορισμένες αποκλίσεις μεταξύ των ερευνητών μπορεί να προκληθούν από διαφορετικές μεθοδολογίες και, κυρίως, από τις διαφορές στις ομάδες που μελετήθηκαν ως προς τον τύπο των ρευματικών παθήσεων και από τη χρόνια θεραπεία που χρησιμοποιείται.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΣΔ και COVID-19 εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς κατά την έναρξη, τις απαιτήσεις σε οξυγόνο και τη φάση της νόσου και γενικά δεν διαφέρει από αυτή των ασθενών χωρίς ΣΔ [$\alpha > 7,31$]. Σε αυτή τη μελέτη, το ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ομάδα RDV ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με

εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Ωστόσο, δεν έφτασε σε στατιστική σημασία. Η RDV ξεκίνησε κατά μέσο όρο στις 6,3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, επιτρέπεται ακόμη μεγαλύτερη περίοδος από την έναρξη της νόσου έως τη χορήγηση του φαρμάκου λόγω μεγαλύτερης ιικής αναπαραγωγής. [101, 102]. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα, από όσο γνωρίζουμε, σχετικά με τη χρήση του RDV αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ, οι παρατηρήσεις μας για μια τάση προς χαμηλότερη θνησιμότητα υποστηρίζουν τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών και μελετών RWE που διεξήχθησαν στο γενικό πληθυσμό σε ασθενείς με COVID-19 [80-83]. Το μικρό μέγεθος της ομάδας μπορεί να είναι περιοριστικός παράγοντας στη στατιστική ισχύ της συγκριτικής ανάλυσης. Η τελική έκβαση των ασθενών με COVID-19 και SARD εξαρτάται από διάφορους παράγοντες αμοιβαίας επιρροής. Αναμφίβολα, η ταυτόχρονη χρήση διαφορετικών θεραπειών μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς από την έρευνα (95/185, 51,4%) χρειάστηκαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω της εξέλιξης του COVID-19 στη φάση της καταιγίδας κυτοκινών. Η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιήθηκε σε 95 ασθενείς, 23 από τους οποίους έλαβαν επίσης tocilizumab. Στη θεραπεία της υπερφλεγμονώδους κατάστασης, η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΣΔ, ακόμη και σε αυτούς που λαμβάνουν άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, ενώ η προσθήκη ενός δευτέρου ανοσορυθμιστή απαιτεί ατομική εξέταση με βάση την ανοσοκαταστολή που χρησιμοποιείται για τη ΣΔ [90]. Το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ που έλαβαν θεραπεία με δεξαμεθαζόνη ήταν σημαντικά υψηλότερο μεταξύ αυτών που πέθαναν σε σύγκριση με τους επιζώντες ($p = 0,002$).

Επίδραση των επιπέδων βιταμίνης d ορού στην κλινική έκφανση της νόσου covid 19

Από τον Σεπτέμβριο του 2022, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν υπέρ ή κατά της χρήσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την πρόληψη ή τη θεραπεία του COVID-19. Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας για την Υγεία και τη Φροντίδα του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE) δεν συνιστά την προσφορά συμπληρώματος βιταμίνης D σε άτομα αποκλειστικά για την πρόληψη ή τη θεραπεία του COVID-19. Και οι δύο οργανισμοί περιέλαβαν συστάσεις για τη συνέχιση των προηγούμενων καθιερωμένων συστάσεων σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D για άλλους λόγους, όπως η υγεία των οστών και των μυών, όπως ήδη ίσχυε. Επίσης, και οι δύο οργανισμοί τόνισαν ότι οι περισσότεροι άνθρωποι μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα λόγω της μικρότερης έκθεσης στον ήλιο κατά τη διάρκεια της πανδημίας [57].

Αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις πολλαπλών μελετών έχουν περιγράψει τις συσχετίσεις της ανεπάρκειας βιταμίνης D με δυσμενείς εκβάσεις στον COVID-19. Στη μεγαλύτερη ανάλυση, με δεδομένα από 76 μελέτες παρατήρησης, συμπεριλαμβανομένων σχεδόν δύο εκατομμυρίων ενηλίκων, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αύξησε σημαντικά την ευαισθησία στη μόλυνση από τον COVID-19, ωστόσο, αυτά τα ευρήματα είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας και ετερογένειας. Βρέθηκε διπλάσια θνησιμότητα, αλλά αυτή η ανάλυση ήταν λιγότερο ισχυρή. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν μικρότερες, προηγούμενες αναλύσεις, μία από τις οποίες, αναφέροντας ότι τα άτομα με COVID-19 τείνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D από τα υγιή άτομα.

Μια μετα-ανάλυση τριών μελετών σχετικά με την επίδραση ταπό του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D ή καλσιφεδιόλης έδειξε χαμηλότερο ποσοστό εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (αναλογία πιθανοτήτων : 0,36) σε σύγκριση με εκείνες χωρίς συμπλήρωμα, αλλά χωρίς αλλαγή στη θνησιμότητα. Μια ανασκόπηση του Cochrane, που ήταν επίσης μετα-ανάλυση τριών μελετών, βρέθηκε ότι τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D για τη θεραπεία του COVID-19 ήταν πολύ αβέβαια. Διαπίστωσε ότι υπήρχε σημαντική κλινική και μεθοδολογική ετερογένεια στις τρεις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, κυρίως λόγω διαφορετικών στρατηγικών ως προς τα συμπληρώματα, σκευασμάτων βιταμίνης D, κατάστασης των ασθενών πριν από τη θεραπεία και των αναφερόμενων αποτελεσμάτων. Μια άλλη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι η χρήση υψηλών δόσεων βιταμίνης D σε άτομα με COVID-19 δεν βασίζεται σε αδιάσειστα στοιχεία, αν και τα συμπληρώματα καλσιφεδιόλης μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση ως προς τις εισαγωγές στη ΜΕΘ [58].

Η βιταμίνη D έχει επίδραση στην αντιμετώπιση της COVID-19, βασιζόμενη σε πληροφορίες από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες. Η ενεργή μορφή της βιταμίνης D, 1,25-υδροξυβιταμίνη D3 (1,25(OH)2D3), ενισχύει τους φυσικούς μηχανισμούς κατά της SARS-CoV-2, αναστέλλοντας την αναπαραγωγή του ιού στην αρχική φάση της λοίμωξης και ενισχύοντας την αντι-ική ανοσολογική

απόκριση. Επιπλέον, η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει την φλεγμονώδη απόκριση στις αργότερες φάσεις της νόσου, βοηθώντας στη μείωση των σοβαρών επιπλοκών. Η έλλειψη βιταμίνης D συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και έχει χειρότερη πρόγνωση, ενώ η συμπληρωματική θεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών. Τέλος, η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και τη φλεγμονώδη απόκριση, αποτελώντας κρίσιμη παράμετρο για την αντιμετώπιση της COVID-19 και άλλων μολυσματικών νοσημάτων. [115],[116]

Επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην έκφανση της νόσου covid 19

Η μεσογειακή διατροφή, ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα παγκοσμίως, που φημίζεται για την αποδεδειγμένη προληπτική της δράση κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων και του διαβήτη τύπου 2 σε αρκετές δοκιμές [60] χαρακτηρίζεται κυρίως από την πρόσληψη φυτών, συγκεκριμένα από φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηρούς καρπούς και ελαιόλαδο, τα οποία είναι όλα σημαντικές πηγές βιοδραστικών πολυφαινόλων. Οι πολυφαινόλες, ιδιαίτερα τα φλαβονοειδή και οι μεταβολίτες τους, επιδεικνύουν πλειοτροπικές επιδράσεις προαγωγής της υγείας, ειδικά σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές διαταραχές, λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων τους [61] . Αυτές οι ιδιότητες γίνονται ακόμη πιο κρίσιμες εν όψει του υπερβολικού φλεγμονώδους και προθρομβωτικού περιβάλλοντος που σχετίζεται με την ασθένεια COVID-19 [62]. Οι πολυφαινόλες ανακουφίζουν την ανοσολογική απόκριση, αυξάνουν την αντιοξειδωτική άμυνα, βελτιώνουν την αγγειακή αντιδραστικότητα και μειώνουν τη φλεγμονή των ιστών καθώς και την κυτταρική διήθηση, προάγοντας έτσι τη μεταβολική και καρδιαγγειακή υγεία. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα φαίνεται να ασκούνται μέσω της πρόληψης της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) και της οξειδάσης της διουκλεοτιδικής φωσφορικής νικοτιναμίδης-αδενίνης (NAPDH) και της μείωσης των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α) [63]. Το ελλαγικό οξύ, μια ιδιαίτερα βιοδραστική πολυφαινόλη που βρίσκεται σε ορισμένα φρούτα και ξηρούς καρπούς, δρα επίσης μέσω της αλληλεπίδρασης με τη μικροχλωρίδα και της επιγενετικής ρύθμισης [64] .

Η κατανάλωση ξηρών καρπών και αποξηραμένων φρούτων, όπως οι σταφίδες, που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της μεσογειακής διατροφής, προάγει την καρδιομεταβολική υγεία μέσω της πλούσιας σύνθεσής τους σε θρεπτικά συστατικά και βιοενεργά φυτοχημικά, μεταξύ των οποίων οι πολυφαινόλες παίζουν κεντρικό ρόλο ως αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη μόρια [65] . Τόσο οι ξηροί καρποί όσο και τα αποξηραμένα φρούτα είναι εύκολα αποθηκευόμενες και συμπακνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών. Τα τελευταία είναι επίσης φορητές εναλλακτικές λύσεις στα φρέσκα φρούτα. Ειδικότερα, η κορινθιακή σταφίδα, που προέρχεται από ένα συγκεκριμένο είδος μαύρου σταφυλιού, χαρακτηρίζεται από χαμηλό έως μέτριο γλυκαιμικό δείκτη [65] και αφθονία σε μέταλλα, βιταμίνες, φυτικές ίνες, φλαβονοειδή και φαινολικά [66] . Η συνεχιζόμενη έρευνα για πιθανές αντιμικροβιακές

ιδιότητες αρκετών μεσογειακών τροφίμων, όπως οι σταφίδες και τα προϊόντα ελιάς, θα πρέπει να εξετάζεται στο πλαίσιο των τρεχουσών ερευνητικών προσπαθειών για την αποσαφήνιση τυχόν προστατευτικών επιδράσεων των φλαβονοειδών και άλλων πολυφαινόλων έναντι της μόλυνσης από τον κορωνοϊό [67] .

Συνοψίζοντας, η τήρηση της μεσογειακής διατροφής έχει ευνοϊκό αντίκτυπο σε καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες καρδιομεταβολικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης που προδιαθέτουν τη μόλυνση από COVID-19 και σε συναφή αποτελέσματα. Η μεσογειακή διατροφή, που έχει υψηλές αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και πιθανές αντιμικροβιακές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, είναι μια πολλά υποσχόμενη και σχετικά εύκολη μέθοδος για την άμβλυνση της σοβαρότητας της λοίμωξης COVID-19. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια κρίσιμη και επικείμενη ανάγκη για περισσότερες *in vivo* μελέτες και καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση των δυνητικά ευεργετικών επιδράσεων της μεσογειακής διατροφής ή/και ορισμένων βασικών συστατικών της, όπως οι ξηροί καρποί, τα αποξηραμένα φρούτα και το ελαιόλαδο, για την πρόληψη από την μόλυνση από τον COVID-19 ή/και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη νόσο.

Η πανδημία COVID-19 οδήγησε σε μια βαθιά αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και των διατροφικών συμπεριφορών, τόσο σε ατομικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο. Μια μεγάλη έρευνα του ιταλικού πληθυσμού διαπίστωσε ότι κατά τη διάρκεια του lockdown για τον COVID-19, το 35,8% των συμμετεχόντων που μελετήθηκαν κατανάλωναν λιγότερα υγιεινά τρόφιμα, ενώ το 48,6% ανέφερε αύξηση βάρους. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγαλύτερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής παρατηρήθηκε στην Κεντρική και Βόρεια Ιταλία, στο επίκεντρο της πανδημίας, στις οποίες περιοχές ο ΔΜΣ ήταν επίσης χαμηλότερος [68]. Οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες ανέφεραν χαμηλότερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με εκείνους που η ηλικία τους ήταν 18-30 ετών. Επιπλέον, σύμφωνα με μια ισπανική μελέτη, το γυναικείο φύλο, η μέση ηλικία και το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο συσχετίστηκαν με υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής κατά τη διάρκεια του περιορισμού στο σπίτι [69] . Αν και φαίνεται ότι τα σχετικά νεότερα και πιο μορφωμένα άτομα αύξησαν την προσήλωση τους στη μεσογειακή διατροφή εν μέσω της πανδημίας, τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της δίαιτας πρέπει να τεκμηριώνονται επίσημα και κατάλληλα και, εάν είναι θετικά όπως αναμένεται, τα ευρήματα πρέπει να διαδοθούν και να γίνουν μέρος της πολιτικής για τη δημόσια υγεία.

Συμπερασματικά, η μεσογειακή διατροφή μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πιθανή στρατηγική ως θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση τόσο βραχυπρόθεσμων όσο και μακροπρόθεσμων συνθηκών που σχετίζονται με τη μόλυνση και τη σοβαρότητα του COVID-19 και τη βελτίωση της θνησιμότητας και της συνολικής ευημερίας των πληγέντων πληθυσμών. Από την άποψη της δημόσιας υγείας, τέτοιες προσπάθειες πρέπει να συνδυαστούν με προγράμματα που στοχεύουν στην αύξηση της κοινωνικής ευαισθητοποίησης για την παχυσαρκία και την ανάγκη πρόληψης και αντιμετώπισής της,

καθώς και μέτρα που απαιτείται για την εξάλειψη των ανισοτήτων στην υγεία και την αντιμετώπιση της έλλειψης πρόσβασης σε υγιεινά και θρεπτικά τρόφιμα.

Επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα αυτόνομα νοσήματα

Η μεσογειακή διατροφή είναι γνωστή για τον πλούτο της σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο και άλλα υγιεινά τρόφιμα. Τα συστατικά αυτά περιέχουν αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, μέταλλα και άλλες θρεπτικές ουσίες που μπορεί να συμβάλουν στην υποστήριξη της υγείας και του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ωστόσο, σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η πρόληψη της μετάδοσης του COVID-19 βασίζεται κυρίως σε μέτρα όπως η χρήση μάσκας, η φύλαξη αποστάσεων, η χρήση απολυμαντικού, η επαρκής υγιεινή χεριών και η εμβολιασμένη κοινότητα.

Σε κάθε περίπτωση, εάν κάποιος έχει αυτόάνοσο νόσημα ή άλλη χρόνια πάθηση, συνιστάται η συμβουλή του γιατρού προτού κάνει αλλαγές στη διατροφή του.

Συμπερασματικά, όπως έχει αναφερθεί τα αυτοάνοσα νοσήματα προκύπτουν όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα και ιστούς, προκαλώντας βλάβες και ασθένειες. Τα πιο γνωστά περιλαμβάνουν τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Αυτά τα νοσήματα είναι πολυπαραγοντικά, με γενετικούς, περιβαλλοντικούς, ορμονικούς και νευροψυχολογικούς παράγοντες να παίζουν ρόλο. Η προδιάθεση για αυτοάνοσα μπορεί να κληρονομείται, αλλά όχι το ίδιο το νόσημα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι μονογονιδιακά και δεν κληρονομούνται όπως τα κλασικά κληρονομικά νοσήματα. [136]

Οι βιταμίνες C και D είναι σημαντικές για την υγεία και μπορούν να ενσωματωθούν στη μεσογειακή διατροφή μέσω διάφορων τροφίμων. Η βιταμίνη C, απαραίτητη για το ανοσοποιητικό σύστημα, την παραγωγή κολλαγόνου, την απορρόφηση του σιδήρου και την προστασία από οξειδωτικές βλάβες, βρίσκεται κυρίως σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά. Η βιταμίνη D, σημαντική για την υγεία των οστών, την απορρόφηση του ασβεστίου και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να παραχθεί από τον οργανισμό με έκθεση στο ηλιακό φως και να ληφθεί μέσω τροφίμων όπως λιπαρά ψάρια (σολομός, σκουμπρί, σαρδέλες), μурουνέλαιο, αυγά (ιδιαίτερα ο κρόκος) και εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η μεσογειακή διατροφή, με την ποικιλία της σε φρέσκα τρόφιμα και υγιεινά λιπαρά, μπορεί να παρέχει επαρκείς ποσότητες βιταμινών C και D όταν συμπληρώνεται με επαρκή έκθεση στον ήλιο. [137]

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέλυσε δεδομένα από 219 μελέτες και κατέληξε ότι η βιταμίνη D έχει ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη αυτοάνοσων νοσημάτων, αν και απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Μια συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας και, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-β, μειώνει την δραστηριότητα της νόσου. Επιπλέον, η βιταμίνη D και ο υποδοχέας της (VDR) επηρεάζουν τη λειτουργία των B και T λεμφοκυττάρων, αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή αυτο-αντισωμάτων των B-κυττάρων, και προάγοντας μια πιο ανεκτική ανοσολογική κατάσταση στα T κύτταρα. Η βιταμίνη D αναστέλλει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, συμβάλλοντας στην προστατευτική της δράση έναντι των αυτοάνοσων νοσημάτων. [138]

Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) φαίνεται να έχει θετική επίδραση στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των συστατικών της, όπως τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ελαιολάδου και της ελαιοκανθάλης. Η κατανάλωση τροφών όπως ελαιόλαδο, δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, ψάρια και οσπρία σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος και μέτρια ποσότητα κόκκινου κρασιού φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση της φλεγμονής και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. [139][140]

Η ΜΔ φαίνεται να επηρεάζει θετικά τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), κυρίως μέσω της κατανάλωσης ελαιολάδου. Το ελαιόλαδο περιέχει ελαϊκό οξύ και ελαιοκανθάλη, οι οποίες έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, παρόμοιες με αυτές των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων από ιχθυέλαια. Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΔ μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή και τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ, ενώ τα αντιοξειδωτικά συστατικά της συμβάλλουν σε αυτά τα θετικά αποτελέσματα. [139]

Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία υπάρχουν στις τροφές της μεσογειακής διατροφής έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή στον οργανισμό, η οποία είναι κεντρικό χαρακτηριστικό της ψωρίασης. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της φλεγμονής του δέρματος και της συνοδευτικής ανοσολογικής απόκρισης, που είναι συχνά υπερενεργή στην ψωρίαση. Επιπλέον, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή των λιπιδικών μεσολαβητών, μειώνοντας την παρουσία εκείνων που συμβάλλουν στην επιδείνωση της ψωρίασης. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη φλεγμονή και βελτίωση της γενικής κατάστασης του δέρματος και της ψωρίασης γενικότερα. [141]

Οι αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς είναι σε ανησυχητική αύξηση παγκοσμίως, κυρίως λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής στις "σύγχρονες" κοινωνίες. Η διατροφή παίζει κρίσιμο ρόλο, καθώς η υπερβολική κατανάλωση υψηλής ενέργειας, πλούσια σε ζωικά λίπη, πρωτεΐνες, αλάτι και ραφινάρισμα ζάχαρη (η ονομαζόμενη "δυτική διατροφή") αυξάνει τον κίνδυνο των αυτοάνοσων νοσημάτων με την αλλοίωση της ανοσολογικής

ισορροπίας και τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ενισχύοντας τον οξειδωτικό στρες και προωθώντας τη φλεγμονή. Αντιθέτως, η Μεσογειακή διατροφή αντιπροσωπεύει ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής, με υψηλή κατανάλωση τροφών από φυτικές πηγές, χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών (κυρίως ελαιόλαδο), μέτρια κατανάλωση ψαριών (κυρίως μικρών λιπαρών ψαριών) και γαλακτοκομικών προϊόντων, μέτρια κατανάλωση κρασιού στα γεύματα και χαμηλή κατανάλωση κρέατος. Λόγω των θεραπευτικών της συστατικών, η Μεσογειακή Διατροφή επηρεάζει θετικά τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και την ισορροπία του οξειδωτικού στρες, προσφέροντας αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αυξητικές ιδιότητες. [142]

Η ΜΔ φαίνεται να προσφέρει επίσης σημαντικά οφέλη για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο ΣΕΛ, μέσω της ρύθμισης των φλεγμονωδών διαδικασιών. Η παρουσία ελαιόλαδου, ωμέγα-3 λιπαρών, καροτενοειδών και βιταμίνης C μπορεί να μειώνει τόσο την οξεία όσο και τη χρόνια φλεγμονή. Οι ασθενείς με ΣΕΛ που ακολουθούν πιστά τη Μεσογειακή Διατροφή έχουν μειωμένα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) και η ομοκυστεΐνη, που συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και παρουσιάζουν καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ, Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και ποσοστό λιπώδους μάζας. Επιπλέον, η κατανάλωση ελαιόλαδου, φρούτων, λαχανικών, ψαριών και ξηρών καρπών, και η αποχή από κόκκινα κρέατα και ζαχαρούχα τρόφιμα, συνδέεται με χαμηλότερη βαθμολογία SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). [143]

Συμπεράσματα

Οι επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό μπορεί να έχουν σημασία για ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα που νοσούν με COVID-19, καθώς η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και έχει αναφερθεί ως παράγοντας που ενδέχεται να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχει μια σειρά από τρόπους με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόκριση:

Αντιφλεγμονώδης Επίδραση: Η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μπορεί να επηρεάσει την φλεγμονή, η οποία είναι μια κρίσιμη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην παρουσία μιας λοίμωξης.

Ενίσχυση της Ανοσοποιητικής Απόκρισης: Η βιταμίνη D ενδέχεται να ενισχύει την ανοσοποιητική απόκριση, συμπεριλαμβανομένης της απόκρισης στον ιό της COVID-19.

Ενίσχυση της Φυσικής Κυτταρικής Ανοσίας (NK): Η βιταμίνη D μπορεί να ενισχύει τη δραστηριότητα των φυσικών κυτταρικών κυττάρων, τα οποία αποτελούν σημαντικό κομμάτι της ανοσολογικής απόκρισης κατά των λοιμώξεων.

Επίδραση στο Γονίδιο Του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ρύθμιση των επιπέδων Ψευδάργυρου: Η βιταμίνη D επηρεάζει τη ρύθμιση του ψευδαργύρου, όπου είναι σημαντικός στην ανοσολογική απόκριση.

Ωστόσο, παρά τις υποθέσεις και τις ενδείξεις, η συγκεκριμένη σχέση δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή και αναμένονται περαιτέρω έρευνες για να διαλευκανθεί. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς πρέπει πάντα να συζητούν τις επιλογές θεραπείας και τις δοσολογίες με τους ιατρούς τους, καθώς η υπερβολική λήψη βιταμίνης D μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις.

Η τήρηση μεσογειακής διατροφής από ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα που νοσούν με COVID-19 μπορεί να έχει σημασία για πολλούς λόγους:

Αντιφλεγμονώδης Δράση: Η μεσογειακή διατροφή είναι γνωστή για την υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά, πολυφαινόλες και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η μείωση της φλεγμονής μπορεί να είναι ειδικά σημαντική για ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, καθώς αυτά συνήθως συνοδεύονται από φλεγμονή.

Ενίσχυση της Ανοσοποιητικής Λειτουργίας: Ορισμένα συστατικά της μεσογειακής διατροφής, όπως η βιταμίνη C και ο ψευδάργυρος, μπορεί να ενισχύουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σύνθεση Λιπαρών Οξέων: Η μεσογειακή διατροφή συνήθως περιλαμβάνει υγιεινές πηγές λιπαρών οξέων, όπως τα καρύδια, το ελαιόλαδο, και τα ψάρια. Αυτά τα τρόφιμα περιέχουν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία της καρδιάς και μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής.

Προστασία της Καρδιαγγειακής Υγείας: Η μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Επειδή οι ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις, η διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας είναι σημαντική.

Υψηλή Περιεκτικότητα σε Φυτικές Ίνες: Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ολικά δημητριακά και άλλες πηγές φυτικών ινών, οι οποίες προάγουν την υγεία του γαστρεντερικού συστήματος και μπορεί να σχετίζονται με μικρότερη φλεγμονή.

Προστασία του Νευρολογικού Συστήματος: Οι ωμέγα-3 λιπαρές ουσίες που βρίσκονται στα ψάρια και το ελαιόλαδο, καθώς και τα αντιοξειδωτικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής, μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο για το νευρολογικό σύστημα.

Καλή Πηγή Βιταμινών και Μετάλλων: Η διατροφή που βασίζεται στη μεσογειακή παράδοση παρέχει μια ποικιλία από βιταμίνες και μέταλλα που είναι σημαντικά για τη γενική υγεία και τη λειτουργία του οργανισμού.

Προαγωγή Κανονικού Βάρους: Η μεσογειακή διατροφή συνδέεται με τη διατήρηση ενός υγιούς βάρους, κάτι που μπορεί να είναι σημαντικό για ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η κατανάλωση μέτριων-έως-υψηλών δόσεων λιπαρών οξέων ωμέγα-3 (EPA-eicosapentaenoic acid- και DHA-docosahexaenoic acid-) μπορεί να έχει θετική επίδραση σε πολλές παραμέτρους της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αν και δε μπορούν να αντικαταστήσουν την κύρια φαρμακευτική αγωγή με αντιρευματικά φάρμακα, Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Για ασθενείς που ενδιαφέρονται για διαιτητική θεραπεία συμπληρωματικά με DMARDs, συνιστάται η κατανάλωση περίπου 3 γραμμαρίων EPA και DHA ημερησίως. [111]

Ωστόσο, οι συμπληρωματικές δόσεις βιταμίνης D δεν έχουν αποδειχθεί θετικές για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ οι μέτριες καταναλώσεις αλκοόλ φαίνεται να συνδέονται με χαμηλότερη δραστηριότητα της νόσου σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Η συμμόρφωση με τη Μεσογειακή διατροφή επίσης φαίνεται να προσφέρει μέτρια οφέλη στη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά χρειάζεται επανάληψη σε διαφορετικά πλαίσια διατροφής πριν από συγκεκριμένες συστάσεις καθώς μπορεί να παρατηρούνται διαφορές όσον αφορά τη συσχέτιση της διατροφής και τα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε πειραματικές μελέτες σε ασθενείς με καθιερωμένη νόσο ΣΕΛ,

υποδεικνύεται θετικός ρόλος ορισμένων θρεπτικών συστατικών, όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.[111],[112]

Συνολικά, παρά τις προκλήσεις στη μελέτη της διατροφής ως συμπληρωματικής θεραπείας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να εξεταστούν άλλα διατροφικά πρότυπα και θρεπτικά συστατικά πριν από τη διατύπωση συγκεκριμένων συστάσεων για ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συννοσηροτήτων όπως η εμφάνιση του Covid-19. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διατροφή δεν αποτελεί αντικατάστατο της ιατρικής αγωγής. Οι ασθενείς πρέπει πάντα να συζητούν τις διατροφικές τους επιλογές με τον ιατρό τους, ιδίως εάν λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία ή αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα ιατρικά ζητήματα.

Βιβλιογραφία

1. David T., Ling S.F., Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2018 doi: 10.1111/cei.13101. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Shukla S.K., Singh G., Ahmad S., Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb. Pathog.* 2018;116:279–288. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Karaikos D., Mavragani C.P., Makaroni S., Zinzaras E., Voulgarelis M., Rabavilas A., Moutsopoulos H.M. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 Jan;68(1):40–46. doi: 10.1136/ard.2007.084152. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18276740. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Skopouli F.N., Katsiogiannis S. How stress contributes to autoimmunity-lessons from Sjögren's syndrome. *FEBS Lett.* 2018;592:5–14. doi: 10.1002/1873-3468.12933. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Kroemer G., Martínez C. Cytokines and autoimmune disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1991 Dec;61(3):275–295. [PubMed] [Google Scholar]
6. Rosenblum M.D., Remedios K.A., Abbas A.K. Mechanisms of human autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2015;125(6):2228–2233. doi: 10.1172/JCI78088. (Validated classification criteria cluster the clinical and laboratory findings of ARDs into specific disease entities) [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Hassan R., Faruqi H., Alquraa R., Eissa A., Alshaiki F., Cheikh M. In: Skills in Rheumatology. Almoallim H., Cheikh M., editors. Springer; Singapore: 2021. Classification criteria and clinical practice guidelines for rheumatic diseases. [CrossRef] [Google Scholar]
8. Moutsopoulos H.M., Hooks J.J. Interferon and autoimmunity. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1983 Jan-Mar;1(1):81–84. PMID: 6085296. [PubMed] [Google Scholar]
9. Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome or autoimmune epithelitis? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007 Jun;32(3):199–200. doi: 10.1007/s12016-007-8042-1. PMID: 17992586. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J. Autoimmun.* 2014 Jun;51:1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.001. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24485155) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Vlachoyiannopoulos P.G., Tzavara V., Dafni U., Spanos E., Moutsopoulos H.M. Clinical features and evolution of antinuclear antibody positive individuals in a rheumatology outpatient clinic. *J. Rheumatol.* 1998 May;25(5):886–891. PMID: 9598885) [PubMed] [Google Scholar]

12. Albrecht K., Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res. Ther.* 2017;19:68. doi: 10.1186/s13075-017-1266-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Ioannidis J.P.A., Boki K.A., Katsorida M.E., Drosos A.A., Skopouli F.N., Boletis J.N., Moutsopoulos H.M. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57(1):258–264. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Fragkioudaki S., Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: an easy tool for clinical use. *Medicine (Baltim.)* 2016 Jun;95(25) doi: 10.1097/MD.0000000000003766. PMID: 27336863; PMCID: PMC4998301. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Cinoku, Verrou K.M., Piperi E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M., Mavragani C.P. Interferon (IFN)-stimulated gene 15: a novel biomarker for lymphoma development in Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 2021 Sep;123:102704. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102704. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34298409. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A., Toya S.P., Boki K.A., Zormpala A., Moutsopoulos H.M. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.* 2010 Jul;36(1):116–121. doi: 10.1183/09031936.00110109. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19926741 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., Gould R.G., Holman H.R. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) *Am. J. Med.* 1972;52(2):148–159. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S., Caso F., Rampudda M., Zen M., Doria A. Overlapconnectivetissuediseasesyndromes. *Autoimmunity Reviews.* 2013;12(3):363–373. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Hanke K., Brückner C.S., Dähnrich C., et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11:R22. doi: 10.1186/ar2614. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Andonopoulos A.P., Drosos A.A., Skopouli F.N., Acritidis N.C., Moutsopoulos H.M. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1987 Dec;14(6):1098–1103. PMID: 3437415. [PubMed] [Google Scholar]
21. Moutsopoulos H.M., Webber B.L., Vlagopoulos T.P., Chused T.M., Decker J.L. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 1979 May;66(5):733–736. doi: 10.1016/0002-9343(79)91110-0. PMID: 443249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Manoussakis M.N., Georgopoulou C., Zintzaras E., Spyropoulou M., Stavropoulou A., Skopouli F.N., Moutsopoulos H.M. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):882–891. doi: 10.1002/art.20093. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Turkcapar N., Olmez U., Ozer D., Duzgun N., Duman M. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol. Int.* 2006 Jul;26(9):841–845. doi: 10.1007/s00296-005-0084-1. Epub 2005 Nov 22. PMID: 16328417. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Zampeli E., Pantelidaki A., Moutsopoulos H.M. Evolution of one systemic rheumatic disease into another: scleroderma evolving to eosinophilic fasciitis with myositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019 Jul-Aug;37(4):149–150. Suppl 119. Epub 2019 Sep 3. PMID: 3149806. [PubMed] [Google Scholar]
25. Ulf-Møller C.J., Svendsen A.J., Viemose L.N., Jacobsen S. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018 Feb;47(4):538–544. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.007. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28755788. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Pers J.-O., Vlachoyiannopoulos P.G., Zampeli E., Moutsopoulos H.M. In: *Immunology and Rheumatology in Questions*. Moutsopoulos H.M., Zampeli E., editors. Springer publishers; 2021. Autoimmune rheumatic disorders: pathogenetic and laboratory aspects; pp. 35–36. [Google Scholar]
27. Mavragani C.P., Sagalovskiy I., Guo Q., Nezos A., Kapsogeorgou E.K., Lu P., Liang Zhou J., Kirou K.A., Seshan S.V., Moutsopoulos H.M. Crow MK expression of long interspersed nuclear element 1 retroelements and induction of type I interferon in patients with systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2016 Nov;68(11):2686–2696. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
28. Mavragani C.P., Nezos A., Sagalovskiy I., Seshan S., Kirou K.A., Crow M.K. Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: role of methylating enzymes. *J. Autoimmun.* 2018 Mar;88:75–82. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Kordossis T., Paikos S., Aroni K., Kitsanta P., Dimitrakopoulos A., Kavouklis E., Alevizou V., Kyriaki P., Skopouli F.N., Moutsopoulos H.M. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br. J. Rheumatol.* 1998 Jun;37(6):691–695. doi: 10.1093/rheumatology/37.6.691. PMID: 9667626. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Dimitrakopoulos A.N., Kordossis T., Hatzakis A., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. *Ann. Intern. Med.* 1999 Feb 2;130(3):226–230. doi: 10.7326/0003-4819-130-3-199902020-00027. PMID: 10049201 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Hoofnagle J.H., Hepatitis C. 2003. *The Clinical Spectrum of disease Hepatology*; pp. 155–205. [Google Scholar]
32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Ramírez-Santana C., Costanzo A., Ridgway W.M., Ansari A.A., Gershwin M.E., Selmi C., Anaya J.M.

- Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020 Nov;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32563547; PMCID: PMC72963260. Hoofnagle. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Bradshaw M.J., Pawate S., Lennon V.A., Bloch K.C., Brown K.M. Herpes simplex virus 1 encephalitis associated with voltage-gated calcium channel autoimmunity. *Neurology.* 2015;85:2176–2177. doi: 10.1212/WNL.0000000000002218. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 34. Cabibi D. Autoimmune hepatitis following Epstein–Barr virus infection. *BMJ Case Rep.* 2008;2008 doi: 10.1136/bcr.06.2008.0071. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 35. Fairweather D., Rose N.R. Coxsackievirus-induced myocarditis in mice: a model of autoimmune disease for studying immunotoxicity. *Methods.* 2007;41:118–122. doi: 10.1016/j.ymeth.2006.07.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 36. Triantafyllopoulou A., Tapinos N., Moutsopoulos H.M. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):2897–2902. doi: 10.1002/art.20463. PMID: 15457458 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 37. Karagianni P., Alexopoulos H., Sourdi A., Papadimitriou D., Dimitrakopoulos A.N., Moutsopoulos H.M. West Nile Virus infection triggering autoimmune encephalitis: Pathophysiological and therapeutic implications. *Clinical Immunology.* 2019 doi: 10.1016/j.clim.2019.07.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 38. Van Schoor, N., de Jongh, R., & Lips, P. (2024). Worldwide vitamin D status. *Feldman and Pike's Vitamin D*, 47-75.
 39. Gil, Á., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87-95.
 40. Van Schoor, N., & Lips, P. (2017). Global overview of vitamin D status. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(4), 845-870.
 41. Holick, M. F., & Slominski, A. T. (2024). Photobiology of vitamin D. In *Feldman and Pike's Vitamin D* (pp. 27-45). Academic Press.
 42. Herrick, K. A., Storandt, R. J., Afful, J., Pfeiffer, C. M., Schleicher, R. L., Gahche, J. J., & Potischman, N. (2019). Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *The American journal of clinical nutrition*, 110(1), 150-157.
 43. Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., ... & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 125-135.
 44. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*, 74(11), 1498-1513.

45. Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status—a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(1), 3-26.
46. Matsui, M. S. (2020). Vitamin D update. *Current dermatology reports*, 9, 323-330.
47. Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, 60(3), 237-244.
48. Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(6), 389-394.
49. Ebadi, M., & Montano-Loza, A. J. (2020). Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European journal of clinical nutrition*, 74(6), 856-859.
50. Aparna, P., Muthathal, S., Nongkynrih, B., & Gupta, S. K. (2018). Vitamin D deficiency in India. *Journal of family medicine and primary care*, 7(2), 324.
51. Sizar, O., Khare, S., Goyal, A., & Givler, A. (2018). Vitamin D deficiency.
52. Berridge, M. J. (2017). Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*, 474(8), 1321-1332.
53. Martineau, A. R., & Forouhi, N. G. (2020). Vitamin D for COVID-19: a case to answer?. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9), 735-736.
54. Wimalawansa, S. J. (2018). Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 60-81.
55. Teymoori-Rad, M., Shokri, F., Salimi, V., & Marashi, S. M. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*, 29(2), e2032.
56. Savastano, S., Barrea, L., Savanelli, M. C., Nappi, F., Di Somma, C., Orio, F., & Colao, A. (2017). Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 215-225.
57. Savastano, S., Barrea, L., Savanelli, M. C., Nappi, F., Di Somma, C., Orio, F., & Colao, A. (2017). Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 215-225.
58. Helde-Frankling, M., & Björkhem-Bergman, L. (2017). Vitamin D in pain management. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2170.
59. Carlberg, C. (2019). Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients*, 11(3), 676.
60. Angelidi, A. M., Kokkinos, A., Katechaki, E., Ros, E., & Mantzoros, C. S. (2021). Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 114.
61. Perez-Araluce, R., Martinez-Gonzalez, M. A., Fernández-Lázaro, C. I., Bes-Rastrollo, M., Gea, A., & Carlos, S. J. C. N. (2022). Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the ‘Seguimiento Universidad de Navarra’ cohort. *Clinical Nutrition*, 41(12), 3061-3068.
62. Detopoulou, P., Demopoulos, C. A., & Antonopoulou, S. (2021). Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: A potential protective role against COVID-19 through modulation of PAF actions and metabolism. *Nutrients*, 13(2), 462.

63. Fedullo, A. L., Schiattarella, A., Morlando, M., Raguzzini, A., Toti, E., De Franciscis, P., & Peluso, I. (2021). Mediterranean diet for the prevention of gestational diabetes in the Covid-19 era: implications of Il-6 in diabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1213.
64. Pfeifer, D., Rešetar, J., Gajdoš Kljusurić, J., PanjkotaKrbavčić, I., Vranešić Bender, D., Rodríguez-Pérez, C., ... & Štalić, Z. (2021). Cooking at home and adherence to the Mediterranean diet during the COVID-19 confinement: the experience from the Croatian COVIDiet study. *Frontiers in nutrition*, 8, 102.
65. Mazza, E., Ferro, Y., Pujia, R., Mare, R., Maurotti, S., Montalcini, T., & Pujia, A. (2021). Mediterranean diet in healthy aging. *The journal of nutrition, health & aging*, 25(9), 1076-1083.
66. Izzo, L., Santonastaso, A., Cotticelli, G., Federico, A., Pacifico, S., Castaldo, L., ... & Ritieni, A. (2021). An Italian survey on dietary habits and changes during the COVID-19 lockdown. *Nutrients*, 13(4), 1197.
67. Sánchez-Sánchez, E., Ramírez-Vargas, G., Avellaneda-López, Y., Orellana-Pecino, J. I., García-Marín, E., & Díaz-Jimenez, J. (2020). Eating habits and physical activity of the Spanish population during the COVID-19 pandemic period. *Nutrients*, 12(9), 2826.
68. Rodríguez-Pérez, C., Molina-Montes, E., Verardo, V., Artacho, R., García-Villanova, B., Guerra-Hernández, E. J., & Ruíz-López, M. D. (2020). Changes in dietary behaviours during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet study. *Nutrients*, 12(6), 1730.
69. Gardner, C. D., Landry, M. J., Perelman, D., Petlura, C., Durand, L. R., Aronica, L., ... & Kim, S. H. (2022). Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(3), 640-652.
70. Rorat, M., Zarębska-Michaluk, D., Kowalska, J., Kujawa, K., Rogalska, M., Kozieliwicz, D., ... & Flisiak, R. (2022). The course of COVID-19 in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(24), 7342.
71. COVID-19 Data Explorer. [(accessed on 29 July 2022)]. Available online: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
72. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100–1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Rahman A., Sathi N.J. Risk Factors of the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75:e13916. doi: 10.1111/ijcp.13916. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Zarębska-Michaluk D., Jaroszewicz J., Rogalska M., Lorenc B., Rorat M., Szymanek-Pasternak A., Piekarska A., Berkan-Kawińska A., Sikorska K., Tudrujek-Zdunek M., et al. Impact of Kidney Failure on the Severity of COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021;10:2042. doi: 10.3390/jcm10092042. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Shields A.M., Burns S.O., Savic S., Richter A.G. UK PIN COVID-19 Consortium COVID-19 in Patients with Primary and Secondary Immunodeficiency: The United Kingdom Experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147:870–875.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Tan E.H., Sena A.G., Prats-Urbe A., You S.C., Ahmed W.-U.-R., Kostka K., Reich C., Duvall S.L., Lynch K.E., Matheny M.E., et al. COVID-19 in Patients with Autoimmune Diseases: Characteristics and Outcomes in a Multinational Network of Cohorts across Three Countries. *Rheumatology.* 2021;60:SI37–SI50. doi: 10.1093/rheumatology/keab250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Mastalerz-Migas A., Owczuk R., Parczewski M., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., et al. Management of SARS-CoV-2 Infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of April 26, 2021. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131:487–496. doi: 10.20452/pamw.15979. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Xu C., Yi Z., Cai R., Chen R., Thong B.Y.-H., Mu R. Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Autoimmun. Rev.* 2021;20:102778. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102778. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Hočevár A., Sodin-Semrl S., Rotar Ž., Čučnik S., Žigon P. COVID-19 in Association with Development, Course, and Treatment of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:611318. doi: 10.3389/fimmu.2020.611318. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19—Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Diaz G.A., Christensen A.B., Pusch T., Goulet D., Chang S.-C., Grunkemeier G.L., McKelvey P.A., Robicsek A., French T., Parsons G.T., et al. Remdesivir and Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2022;74:1812–1820. doi: 10.1093/cid/ciab698. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Mozaffari E., Chandak A., Zhang Z., Liang S., Thrun M., Gottlieb R.L., Kuritzkes D.R., Sax P.E., Wohl D.A., Casciano R., et al. Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients with COVID-19: A Comparative Analysis of in-Hospital All-Cause Mortality in a Large Multi-Center Observational Cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2021;2021:ciab875. doi: 10.1093/cid/ciab875. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A., Tudrujek-Zdunek M., Rogalska M., Piekarska A., Kozielowicz D., Kłos K., Rorat M., Bolewska B., et al. Remdesivir-Based Therapy Improved the

- Recovery of Patients with COVID-19 in the Multicenter, Real-World SARSTer Study. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131:103–110. doi: 10.20452/pamw.15735. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Ho D.E., Imai K., King G., Stuart E.A. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J. Stat. Softw.* 2011;42:1–28. doi: 10.18637/jss.v042.i08. [CrossRef] [Google Scholar]
 85. Zen M., Fuzzi E., Astorri D., Saccon F., Padoan R., Ienna L., Cozzi G., Depascale R., Zanatta E., Gasparotto M., et al. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases in Northeast Italy: A Cross-Sectional Study on 916 Patients. *J. Autoimmun.* 2020;112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 86. Emmi G., Bettiol A., Mattioli I., Silvestri E., Di Scala G., Urban M.L., Vaglio A., Prisco D. SARS-CoV-2 Infection among Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 87. Favalli E.G., Monti S., Ingegnoli F., Balduzzi S., Caporali R., Montecucco C. Incidence of COVID-19 in Patients with Rheumatic Diseases Treated with Targeted Immunosuppressive Drugs: What Can We Learn from Observational Data? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1600–1606. doi: 10.1002/art.41388. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 88. Quartuccio L., Valent F., Pasut E., Tascini C., De Vita S. Prevalence of COVID-19 among Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Treated with Biologic Agents or Small Molecules: A Population-Based Study in the First Two Months of COVID-19 Outbreak in Italy. *Jt. Bone Spine.* 2020;87:439–443. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 89. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80:384–391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 90. Grainger R., Kim A.H.J., Conway R., Yazdany J., Robinson P.C. COVID-19 in People with Rheumatic Diseases: Risks, Outcomes, Treatment Considerations. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18:191–204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 91. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R., Hsu T., Fu X., Gravallese E.M., Choi H.K., Sparks J.A., Wallace Z.S. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Rheumatic Disease: A Comparative Cohort Study from a US “Hot Spot” *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:1156–1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 92. Pablos J.L., Galindo M., Carmona L., Lledó A., Retuerto M., Blanco R., Gonzalez-Gay M.A., Martinez-Lopez D., Castrejón I., Alvaro-Gracia J.M., et al. Clinical Outcomes of Hospitalised Patients with COVID-19 and Chronic Inflammatory and Autoimmune Rheumatic Diseases: A Multicentric Matched Cohort Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:1544–1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

93. Qi G., Wang H., Guo Y., Peng C., Zhang C., Chen T., He J., Jin Z. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Rheumatic Diseases: A Retrospective Cohort Study and Synthesis Analysis in Wuhan, China. *Clin. Rheumatol.* 2022;41:1899–1910. doi: 10.1007/s10067-022-06086-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y.H. Comorbidities Associated with Mortality in 31,461 Adults with COVID-19 in the United States: A Federated Electronic Medical Record Analysis. *PLoS Med.* 2020;17:e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Shin Y.H., Shin J.I., Moon S.Y., Jin H.Y., Kim S.Y., Yang J.M., Cho S.H., Kim S., Lee M., Park Y., et al. Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases and COVID-19 Outcomes in South Korea: A Nationwide Cohort Study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e698–e706. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00151-X. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Cordtz R., Lindhardsen J., Soussi B.G., Vela J., Uhrenholt L., Westermann R., Kristensen S., Nielsen H., Torp-Pedersen C., Dreyer L. Incidence and Severeness of COVID-19 Hospitalization in Patients with Inflammatory Rheumatic Disease: A Nationwide Cohort Study from Denmark. *Rheumatology.* 2021;60:SI59–SI67. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., Carmona L., Danila M.I., Gossec L., Izadi Z., Jacobsohn L., Katz P., Lawson-Tovey S., et al. Characteristics Associated with Hospitalisation for COVID-19 in People with Rheumatic Disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Dorjee K., Kim H., Bonomo E., Dolma R. Prevalence and Predictors of Death and Severe Disease in Patients Hospitalized Due to COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of 77 Studies and 38,000 Patients. *PLoS ONE.* 2020;15:e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Rorat M., Szymański W., Jurek T., Karczewski M., Zelig J., Simon K. When Conventional Oxygen Therapy Fails—The Effectiveness of High-Flow Nasal Oxygen Therapy in Patients with Respiratory Failure in the Course of COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021;10:4751. doi: 10.3390/jcm10204751. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Tam L.S., Tanaka Y., Handa R., Li Z., Lorenzo J.P., Louthrenoo W., Hill C., Pile K., Robinson P.C., Dans L.F., et al. Updated APLAR Consensus Statements on Care for Patients with Rheumatic

- Diseases during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021;24:733–745. doi: 10.1111/1756-185X.14124. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Mastalerz-Migas A., Owczuk R., Parczewski M., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., et al. Management of SARS-CoV-2 Infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of February 23, 2022. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2022;132:16230. doi: 10.20452/pamw.16230. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 103. González-Gay M.A., Mayo J., Castañeda S., Cifrián J.M., Hernández-Rodríguez J. Tocilizumab: From the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020;20:717–723. doi: 10.1080/14712598.2020.1770222. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 104. Gioia, C., Lucchino, B., Tarsitano, M. G., Iannuccelli, C., & Di Franco, M. (n.d.). Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? Review.
 105. Forsyth, C., Kouvari, M., D’Cunha, N.M., Georgousopoulou, E.N., Panagiotakos, D.B., Mellor, D.D., Kellett, J., and Naumovski, N., 2017. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. **Rheumatology International**. [online] Available at: <<https://doi.org/10.1007/s00296-017-3912-1>> [Accessed 13 June 2024].
 106. Machowicz, A., Hall, I., de Pablo, P., Rauz, S., Richards, A., Higham, J., Poveda-Gallego, A., Imamura, F., Bowman, S.J., Barone, F., & Fisher, B.A. (Year). Mediterranean diet and risk of Sjögren’s syndrome. *Journal Name, Volume(Issue), Page numbers.*
 107. Dey, M., Cutolo, M. and Nikiphorou, E., 2020. Beverages in Rheumatoid Arthritis: What to Prefer or to Avoid. **Nutrients**, [online] 12(10), p.3155. Available at: <<https://doi.org/10.3390/nu12103155>> [Accessed 13 June 2024].
 108. Dourado, E., Ferro, M., Guerreiro, C. S., & Fonseca, J. E. (2020). Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8543.
 109. Papandreou P, Gioxari A, Daskalou E, Grammatikopoulou MG, Skouroliakou M, Bogdanos DP. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):676. doi: 10.3390/nu15030676. PMID: 36771382; PMCID: PMC9919932.
 110. Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. How to Tackle the Relationship between Autoimmune Diseases and Diet: Well Begun Is Half-Done. *Nutrients*. 2021 Nov 5;13(11):3956. doi: 10.3390/nu13113956. PMID: 34836210; PMCID: PMC8620243.

111. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2016 May;18(5):23. doi: 10.1007/s11926-016-0575-y. PMID: 27032786. Ev
112. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Grassi D, Ferri C, Gerli R. Diet in Rheumatoid Arthritis versus Systemic Lupus Erythematosus: Any Differences? *Nutrients*. 2021 Feb 27;13(3):772. doi: 10.3390/nu13030772. PMID: 33673487; PMCID: PMC7997440.
113. Michalsen A, Riegert M, Lüdtker R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, Dobos GJ. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005 Dec 22;5:22. doi: 10.1186/1472-6882-5-22. PMID: 16372904; PMCID: PMC1352378.
114. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624. doi: 10.3390/biom11111624. PMID: 34827621; PMCID: PMC8615708.
115. Cutolo M, Smith V, Paolino S, Gotelli E. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May;19(5):265-287. doi: 10.1038/s41584-023-00944-2. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977791; PMCID: PMC10043872.
116. Verma S, Chaturvedi V, Ganguly NK, Mittal SA. Vitamin D deficiency: concern for rheumatoid arthritis and COVID-19? *Mol Cell Biochem*. 2021 Dec;476(12):4351-4362. doi: 10.1007/s11010-021-04245-8. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34453644; PMCID: PMC8401347.
117. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Advances in virus research*. 2018;100:163-88.
118. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):365-88.
119. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020;382(13):1199-207.
120. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
121. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*. 2020:2020.01. 22.914952.
122. Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020.
123. Wang C, Wang X. Prevalence, nosocomial infection and psychological prevention of novel coronavirus infection. *Chin General Pract Nurs*. 2020;18:2-3.

124. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
125. Zhao Z, Li H, Wu X, Zhong Y, Zhang K, Zhang Y-P, et al. Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications. *BMC evolutionary biology*. 2004;4:1-9.
126. Akashi H. Synonymous codon usage in *Drosophila melanogaster*: natural selection and translational accuracy. *Genetics*. 1994;136(3):927-35.
127. Chamary JV, Parmley JL, Hurst LD. Hearing silence: non-neutral evolution at synonymous sites in mammals. *Nature reviews Genetics*. 2006;7(2):98-108.
128. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(3):415-24.
129. Centis R, Sc M. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine*. 2020;382:4-6.
130. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(10):2246. e3-. e6.
131. World Health Organization (WHO), 2024. Coronavirus disease (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accessed 17 June 2024]
132. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2024. Symptoms. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> [Accessed 17 June 2024].
133. Shams S, Rathore SS, Anvekar P, Sondhi M, Kancherla N, Tousif S, Rojas GA, Ahmed NK, Munawwar M, Noman M. Maculopapular skin eruptions associated with Covid-19: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14788. doi: 10.1111/dth.14788. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33481314; PMCID: PMC7995033.
134. Sodeifian F, Mushtaq S, Rezaei N. Cutaneous manifestation of COVID-19: What have we learned an year into the pandemic? *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Feb;113(2):157-165. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.023. PMID: 35244561; PMCID: PMC8893284.
135. Cappel MA, Cappel JA, Wetter DA. Pernio (Chilblains), SARS-CoV-2, and COVID Toes Unified Through Cutaneous and Systemic Mechanisms. *Mayo Clin Proc*. 2021 Apr;96(4):989-1005. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.009. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33714595; PMCID: PMC7826004.
136. Krainer, J., Siebenhandl, S. and Weinhäusel, A. (2020) 'Systemic autoinflammatory diseases', *Journal of Autoimmunity*, 109(February). doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
137. 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.
138. Prietl, B. et al. (2013) 'Vitamin D and immune function', *Nutrients*, 5(7), pp. 2502– 2521. doi: 10.3390/nu5072502.

139. 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.
140. 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
141. Kanda, N., Hoashi, T., & Sacki, 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
142. Ruggeri RM, Barbalace MC, Croce L, Malaguti M, Campennì A, Rotondi M, Cannavò S, Hrelia S. Autoimmune Thyroid Disorders: The Mediterranean Diet as a Protective Choice. *Nutrients*. 2023 Sep 12;15(18):3953. doi: 10.3390/nu15183953. PMID: 37764737; PMCID: PMC10535745.
143. Gabriela Pocovi-Gerardino, María Correa-Rodríguez, José-Luis Callejas-Rubio, Raquel Ríos-Fernández, María Martín-Amada, María-Gracia Cruz-Caparrós, Blanca Rueda-Medina, Norberto Ortego-Centeno, Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 1, January 2021, Pages 160–169, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa210>