



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση αυτοάνοσων
δερματικών νοσημάτων: Ψωρίαση, λεύκη και γυροειδή
αλωπεκία- Βιβλιογραφική ανασκόπηση»**

Καρκαλέτσου Ναυσικά
Επόπτης Δημόσιας Υγείας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Παπαδοπούλου Σουζάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Επιστημών Διατροφής και
Διαιτολογίας, Διεθνούς Πανεπιστημίου Ελλάδος, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



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



DIPLOMATHESES

**«The effect of vitamin D on the development of autoimmune skin
diseases: psoriasis, vitiligo and alopecia areata
- Literature review»**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εξώφυλλο και Σελίδα τίτλου	1
Περιεχόμενα	2
Κατάλογος συντομογραφιών	5
Ευχαριστίες	6
Περίληψη στα Ελληνικά.....	7
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)	9
Εισαγωγή	10
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: BITAMINH D	
1.1 Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά	12
1.2 Πηγές βιταμίνης D	12
1.2.1 Ηλιακή ακτινοβολία – Ηλιακή ακτινοβολία και φωτογήρανση	12
1.2.2. Διατροφή – Πρόσληψη της βιταμίνης D από τα τρόφιμα	14
1.2.3. Συμπληρώματα διατροφής	16
1.3 Απορρόφηση βιταμίνης D	17
1.4 Η σημασία της βιταμίνης D στην υγεία και στο δέρμα	18
1.5 Η σημασία της βιταμίνης D στα αυτοάνοσα νοσήματα	19
1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D	19
1.6.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες	19
1.6.2 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	21
2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΨΩΡΙΑΣΗ	
2.1 Ορισμός	22
2.2 Κλινική εικόνα	22
2.3 Τύποι της ψωρίασης	23
2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα	24
2.5 Στοιχεία παθοφυσιολογίας	25
2.6 Τρόποι αντιμετώπισης	26
2.7 Συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση	28
2.8 Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ψωρίαση	30
2.9 Σχέση ψωρίασης και VDR	30
2.10. Ανεπάρκεια βιταμίνης D	31
2.11. Επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης D στην ψωρίαση	31
2.12. Σχέση μεταξύ ψωρίασης, παχυσαρκίας και βιταμίνης D	32

3	<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΛΕΥΚΗ</u>	
3.1	Ορισμός	33
3.2	Κλινική εικόνα	33
3.3	Μορφές της λεύκης	33
3.4	Λεύκη και αποχρωματισμός του δέρματος	34
3.5	Επιδημιολογικά δεδομένα	34
3.6	Στοιχεία παθοφυσιολογίας.....	35
3.7	Τρόποι αντιμετώπισης	36
3.8	Ο ρόλος της βιταμίνης D στη λεύκη	39
3.9	Ανεπάρκεια βιταμίνης D	40
3.10	Επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης D στη λεύκη	40
4	<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΓΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΛΩΠΕΚΙΑ</u>	
4.1	Ορισμός	41
4.2	Μορφές της γυροειδούς αλωπεκίας	41
4.3	Επιδημιολογικά δεδομένα	42
4.4	Στοιχεία παθοφυσιολογίας.....	42
4.5	Τρόποι αντιμετώπισης	43
4.6	Συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση	44
4.7	Ο ρόλος της βιταμίνης D στη γυροειδή αλωπεκία	44
4.8	Ανεπάρκεια βιταμίνης D	45
4.9	Επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης D στη γυροειδή αλωπεκία	45
4.10	Γυροειδής αλωπεκία και ψυχολογική επιβάρυνση	46
5	Συμπεράσματα	47
5.1	Ψωρίαση	47
5.2	Λεύκη	48
5.3	Γυροειδής αλωπεκία	48
6	Βιβλιογραφικές αναφορές	50

Κατάλογος συντομογραφιών

D3: Βιταμίνη D

VDR: Υποδοχέας βιταμίνης D

NB-UVB: Υπεριώδης ηλιακή ακτινοβολία

ΓΑ: Γυροειδής αλωπεκία

Π.χ.: Παραδείγματος χάριν

IFN:Ιντερφερόνη

IL:Ιντερλευκίνη

Ευχαριστίες

Εκφράζω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας με θέμα «Η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση αυτοάνοσων δερματικών παθήσεων: ψωρίαση, λεύκη και γυροειδής αλωπεκία». Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, Καθηγητή Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Ποταμιάνο Σπυρίδων, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας - Παθολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οι οποίοι μεριμνούν αδιάκοπα για τις ανησυχίες και τους προβληματισμούς των νέων ανθρώπων διοργάνωσαν αυτό το πολύ επιτυχημένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, δίνοντας στους επαγγελματίες υγείας την ευκαιρία να εμπλουτίσουν τις γνώσεις τους. Ιδιαίτερα, όμως τους ευχαριστώ διότι με το ήθος που τους διακατέχει αποτελούν έμπνευση ιατρικής δεοντολογίας, ανθρωπιάς, εργατικότητας και δικαιοσύνης. Επίσης ευχαριστώ την κυρία Νάντια Κουλιπούλου, που εργάζεται ακούραστα για την ομαλή διεξαγωγή των προγραμμάτων και φροντίζει με πραγματικό ενδιαφέρον για το βέλτιστο καλό των φοιτητών.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να εκφράσω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τόσο για την επιλογή αυτού του ενδιαφέροντος θέματος, όσο και για τις συμβουλές που πρόθυμα πάντα πρόσφερε καθώς και για την πολύτιμη βοήθειά της και την υπομονή της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Επιπλέον, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες μου στην κ. Παπαδοπούλου Σουζάνα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας του Διεθνούς Πανεπιστημίου της Ελλάδος και στην κ. Κατσιάρη Χριστίνα, Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου για την πολύτιμη υποστήριξη που μου πρόσφερε καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού και κυρίως κατά το διάστημα συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας. Το ταξίδι από την αρχή μέχρι την ολοκλήρωση της εργασίας ήταν μια συλλογική προσπάθεια και θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου εκτίμηση σε όλους όσους συνέβαλαν στη διεκπεραίωσή της.

Περίληψη

Τα επίπεδα της βιταμίνης D διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει αποδειχθεί ότι η βιταμίνη αυτή ασκεί ιδιαίτερα ευεργετική και θεραπευτική δράση σε αυτοάνοσες δερματοπάθειες, όπως η ψωρίαση, η λεύκη και η γυροειδής αλωπεκία. Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται είτε μέσω της διατροφής είτε συντίθεται ενδογενώς στο δέρμα με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB. Όταν τα επίπεδά της είναι ανεπαρκή, συστήνεται η λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων που την περιέχουν. Η επαρκής συγκέντρωση βιταμίνης D αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης, καθώς διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις διεργασίες και ενισχύει την άμυνα του οργανισμού απέναντι σε λοιμώξεις. Παράλληλα, συμβάλλει στη βέλτιστη απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το γαστρεντερικό σύστημα, υποστηρίζοντας έτσι την ομαλή ανάπτυξη των οστών, των δοντιών και τη φυσιολογική κυτταρική διαφοροποίηση. Δεν είναι, άλλωστε, τυχαίο ότι η πλειονότητα των ατόμων που πάσχουν από ψωρίαση, λεύκη ή/και γυροειδή αλωπεκία παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D3.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ποιοτικός προσδιορισμός βιβλιογραφικής ανασκόπησης και μελετήθηκαν άρθρα στις βάσεις αναζήτησης επιστημονικών δεδομένων PubMed, Google Scholar και Science Direct σύμφωνα με τις λέξεις κλειδιά που τέθηκαν, «psoriasis and vitamin D», «psoriasis and autoimmune disease», «vitiligo and vitamin D», «vitiligo and nutrition», «alopecia areata and vitamin D» και «alopecia areata and diet». Προέκυψαν 283 άρθρα και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις σχετικά με την ψωρίαση, 208 για τη λεύκη και 76 για τη γυροειδή αλωπεκία, αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα άρθρα περιορίστηκαν στη βάση των κριτηρίων που τέθηκαν και αφορούσαν την ημερομηνία 2015-2025 και την Αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση των λέξεων κλειδιών στις βάσεις επιστημονικών δεδομένων ανιχνεύτηκε πως η βιταμίνη D κατέχει έναν ιδιαίτερα σημαντικό και ευεργετικό ρόλο στη θεραπεία της ψωρίασης, λεύκης και γυροειδούς αλωπεκίας. Φαίνεται πως η βιταμίνη D δρα πλήρως θεραπευτικά. Τα ανάλογα προϊόντα της εντείνουν το χρόνο αποκατάστασης της φλεγμονής και επιτυγχάνουν την ταχεία επανόρθωση του δέρματος στις περιοχές που έχει εκδηλωθεί η νόσος.

Συμπεράσματα: Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τον καθοριστικό ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη και αντιμετώπιση αυτοάνοσων δερματοπαθειών, όπως η ψωρίαση, η λεύκη και η γυροειδής αλωπεκία, μέσω της ανοσορρυθμιστικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της. Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, ιδιαίτερα μέσω των ενεργών μορφών της και σε συνδυασμό με

εξατομικευμένες θεραπείες, συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: βιταμίνη D, ψωρίαση, λεύκη, γυροειδής αλωπεκία, διατροφή.

Abstract

Vitamin's D levels play an important role in the proper functioning of the immune system. It has been proven that this vitamin exerts particularly beneficial and therapeutic effects on autoimmune skin diseases such as psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. Vitamin D is obtained either through diet or synthesized endogenously in the skin under the influence of ultraviolet (UVB) radiation. When its levels are insufficient, it is recommended to take dietary supplements containing it. Adequate vitamin D levels are an important factor in boosting immune response, as it possesses anti-inflammatory properties, regulates inflammatory processes, and enhances the body's defense against infections. Additionally, it contributes to the optimal absorption of calcium and phosphorus from the gastrointestinal system, thereby supporting the proper development of bones, teeth, and normal cellular differentiation. It is no coincidence that the majority of individuals suffering from psoriasis, vitiligo, or alopecia areata exhibit low levels of vitamin D3.

Materials and Methods: A qualitative bibliographic review was conducted and articles were studied from scientific databases such as PubMed, Google Scholar, and Science Direct, using the keywords: "psoriasis and vitamin D," "psoriasis and autoimmune disease," "vitiligo and vitamin D," "vitiligo and nutrition," "alopecia areata and vitamin D," and "alopecia areata and diet." A total of 283 articles and reviews related to psoriasis, 208 for vitiligo, and 76 for alopecia areata were identified. The selected articles were limited based on criteria including publication date from 2015 to 2025 and in English language.

Results: From the keyword searches in scientific databases, it has been detected that vitamin D plays a particularly important and beneficial role in the treatment of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. It appears that vitamin D acts with full therapeutic efficacy. Its analog products accelerate the inflammation healing process and achieve rapid skin repair in the affected areas.

Conclusions: The literature review highlighted the crucial role of vitamin D in the prevention and management of autoimmune skin diseases such as psoriasis, vitiligo, and alopecia areata, through its immune-modulatory and anti-inflammatory effects. Supplementation with vitamin D, especially in its active forms and in combination with personalized treatments, significantly contributes to the improvement of symptoms and the quality of life of patients.

Keywords: vitamin D, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, nutrition.

Εισαγωγή

Αυτοάνοσο νόσημα ορίζεται η πάθηση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον του ίδιου του οργανισμού, αδυνατώντας να διακρίνει τα ίδια του τα κύτταρα και τους ιστούς, τους οποίους αναγνωρίζει εσφαλμένα ως ξένους και επιχειρεί να τους καταστρέψει.

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος και καλύπτει τη μεγαλύτερη έκταση του σώματος προκειμένου να προστατεύσει τα εσωτερικά όργανα. Αποτελείται από τρεις βασικές στιβάδες, την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ιστό. Από τις πιο σημαντικές λειτουργίες που διαθέτει είναι η προστασία από εξωτερικούς παράγοντες, η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, η αποθήκευση βιταμινών και η αισθητηριακή αντίληψη. Η παραγωγή βιταμίνης D μέσω της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί την πιο σημαντική λειτουργία του δέρματος.

Η βιταμίνη D έχει θεωρηθεί ως η κινητήριος δύναμη του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς επιφέρει στην πλειοψηφία της θετικά αποτελέσματα και χαρακτηρίζεται ως ο πιο σημαντικός παράγοντας στις πλεονάζουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις με έμφαση στις αυτοάνοσες δερματικές παθήσεις.

Ωστόσο, βρίσκεται σε έλλειμμα στην πλειοψηφία των ανθρώπων ανεξαρτήτου φύλου και φυλής. Αυτοί οι δύο παράγοντες είναι αρκετά σημαντικοί σε αυτή την περίπτωση καθώς συνδέονται άμεσα με κοινωνικές και θρησκευτικές πεποιθήσεις ανθρώπων ανά τον κόσμο. Πιο συγκεκριμένα έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα της σε γυναίκες μουσουλμανικής καταγωγής διότι λόγω θρησκείας έχουν καλυμμένο το μεγαλύτερο μέρος του σώματος τους με μακριά ολόσωμη ενδυμασία και μούργκα στο πρόσωπο τους αφήνοντας ακάλυπτα μόνο τα μάτια κατά τη διάρκεια όλου του έτους μη επιτρέποντας την έκθεση σε UVBακτινοβολία και κατ'επέκταση τη φυσική σύνθεση/παραγωγή της βιταμίνης. Στην ίδια κατηγορία κατατάσσονται και οι άνδρες οι οποίοι ανήκουν σε διάφορες φυλές που φορούν κι εκείνοι ολόσωμη ενδυμασία που τους επιτρέπει να έχουν ακάλυπτο μόνο το πρόσωπο τους. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με έρευνες έχει παρατηρηθεί πως τα άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα D3 στον ορό του αίματος. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι τα άτομα αυτά χρειάζονται μεγαλύτερη χρονικά έκθεση στον ήλιο και το ανοσοποιητικό τους σύστημα δυσκολεύεται να απορροφήσει την ηλιακή ακτινοβολία εξαιτίας της αυξημένης μελανίνης.

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια μη μεταδοτική αυτοάνοση δερματική πάθηση. Χαρακτηρίζεται από την ταχεία ανανέωση των κυττάρων του δέρματος, η οποία οδηγεί στη δημιουργία κόκκινων ή ροζ πλακών μεγάλου μεγέθους που καλύπτονται συνήθως από ασημένιες ή λευκές φολίδες. Μπορεί να προσβάλει όλα τα σημεία του σώματος με έμφαση τα άνω και κάτω άκρα[29].

Λεύκη καλείται η αυτοάνοση δερματική πάθηση που χαρακτηρίζεται από την απώλεια του χρώματος του δέρματος με αποτέλεσμα τη δημιουργία λευκών ή ανοιχτόχρωμων κηλίδων. Ο αποχρωματισμός του δέρματος προκύπτει από τη καταστροφή των μελανοκυττάρων ή τη μειωμένη παραγωγή μελανίνης. Προσβάλλει όλα τα σημεία του σώματος[60].

Η γυροειδής αλωπεκία είναι μια μορφή τριχόπτωσης που εκδηλώνεται με την αιφνίδια απώλεια τριχών σε στρογγυλές ή ωοειδείς περιοχές του τριχωτού της κεφαλής, ως αποτέλεσμα αυτοάνοσης δυσλειτουργίας, κατά την οποία τα λεμφοκύτταρα επιτίθενται στους θύλακες των τριχών, αναστέλλοντας την ανάπτυξή τους. Οι περιοχές του σώματος που επηρεάζονται είναι τα φρύδια, οι βλεφαρίδες, το πρόσωπο (π.χ. τα γένια ή το μουστάκι) και το υπόλοιπο σώμα[23].

Η προσβολή σε όλα τα σημεία του σώματος ανεξαρτήτου φύλου, ηλικίας και γεωγραφικής περιοχής αποτελεί το κοινό γνώρισμα όλων των προαναφερθέντων ασθενειών. Επιπλέον κοινό χαρακτηριστικό όλων των αυτοάνοσων δερματικών νοσημάτων είναι τα χαμηλά ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Περαιτέρω στοιχεία όπως οι παράγοντες και οι αιτίες που συμβάλουν σε αυτή την παρατήρηση, θα αναλυθούν στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία.

Βιταμίνη D

1.1 Ορισμός και βασικά χαρακτηριστικά

Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που εντοπίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό και συνδέεται άμεσα με την έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου UVB και στη συνέχεια με την κατανάλωση τροφών που την περιέχουν[1].

Ο χημικός τύπος της βιταμίνης D είναι $25(\text{OH})\text{D}$, ενώ συναντάται και ως $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Αυτή η διαφοροποίηση εξαρτάται από τις ενζυματικές μετατροπές του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, η καλσιδιόλη $25(\text{OH})\text{D}$, η κύρια κυκλοφορούσα μορφή βιταμίνης D στο αίμα, παράγεται στο ήπαρ μέσω της 25-υδροξυλίωσης. Στη συνέχεια, η καλσιδιόλη μετατρέπεται στους νεφρούς μέσω της 1-α-υδροξυλίωσης στην πιο δραστική της μορφή, την καλσιτριόλη, που είναι υπεύθυνη για τις βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D, όπως η ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου και έχει χημικό τύπο $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [1].

Η βιταμίνη D διακρίνεται στην D_2 χαρακτηριζόμενη ως εργοκαλσιφερόλη και προέρχεται από φυτικές πηγές στον οργανισμό και στην D_3 ονομαζόμενη ως χοληκαλσιφερόλη περιλαμβανόμενη στις ζωικές πηγές[1]. Σε αυτές τις μορφές της βιταμίνης προστίθεται ακόμη μία ως μεταβολίτης της βιταμίνης D, η 25 υδροξύ βιταμίνη D, η οποία επίσης περιλαμβάνεται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης[2].

1.2 Πηγές βιταμίνης D

Ο ανθρώπινος οργανισμός προσλαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα βιταμίνη D από την ηλιακή ακτινοβολία UVB και τη διατροφή. Όμως όταν τα επίπεδά της δεν είναι τα προσδοκώμενα έτσι ώστε να παρέχουν στον οργανισμό την εύρυθμη λειτουργία του τότε χορηγούνται συμπληρώματα διατροφής.

1.2.1 Ηλιακή ακτινοβολία

Η πιο ευρέως διαδεδομένη πηγή βιταμίνης αποτελεί η υπεριώδης ακτινοβολία UVB του ήλιου. Η δερματικά παραγόμενη προβιταμίνη D μετατρέπεται σε βιταμίνη D_3 μέσω θερμικής ισομερείωσης και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος δεσμευμένη στην πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D[17].

Οι άνθρωποι αναμένεται να συνθέτουν πάνω από το 80% της βιταμίνης D μέσω άμεσης έκθεσης στο ηλιακό φως, και συγκεκριμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία τύπου UVB(280–315 nm)[22]. Τα φωτόνια UVB φωτολύουν τον πρόδρομο 7-δεϋδροχοληστερόλη (DHC) στο δέρμα σε προβιταμίνη D3, η οποία ισομερίζεται αργότερα για να σχηματίσει βιταμίνη D3[23]. Η ποσότητα της βιταμίνης D που συντίθεται εξαρτάται από την περιεκτικότητα του δέρματος σε μελανίνη, τη διάρκεια της έκθεσης στον ήλιο, την ένταση του ηλιακού φωτός και την ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D[19]. Λόγω της αυξημένης απορρόφησης UV από τη μελανίνη, απαιτείται πιο έντονη έκθεση στον ήλιο για την παραγωγή βιταμίνης D σε πιο σκούρο δέρμα[24]. Παρά αυτή την ευεργετική επίδραση, η UV ακτινοβολία προκαλεί επίσης βλάβες στο δέρμα προκαλώντας φωτογήρανση και πολλών μορφών καρκίνου του δέρματος[22].

Ηλιακή ακτινοβολία και φωτογήρανση του δέρματος

Η υπεριώδης ακτινοβολία αποτελεί τον κυριότερο εξωγενή περιβαλλοντικό παράγοντα που δρα στο δέρμα, κυρίως σε σημεία με συχνή ή παρατεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Η υπεριώδης ακτινοβολία αποτελείται από τρεις κύριες περιοχές: την UVA, την ασθενέστερη (320–400 nm), την UVB (280–320 nm) και την UVC, την ισχυρότερη (100–280 nm)[22]. Ωστόσο, η UVC απορροφάται πλήρως από τη στιβάδα του όζοντος και δεν φτάνει στη Γη. Τόσο η UVA όσο και η UVB φτάνουν στη Γη σε επαρκή επίπεδα και μπορούν να προκαλέσουν φωτογήρανση του ανθρώπινου δέρματος. Η UVB προκαλεί κυρίως ερύθημα που προκαλείται από την UV και άμεση βλάβη στο DNA, συμβάλλοντας στη μετάλλαξη και του καρκίνου του δέρματος[25]. Η χαμηλής ενέργειας UVA είναι είκοσι φορές πιο άφθονη στην ατμόσφαιρα της Γης και δεν εμποδίζεται από το γυαλί. Αν και η UVB απορροφάται κυρίως από την επιδερμίδα του δέρματος, η UVA διεισδύει βαθιά στα δερματικά στρώματα. Επιπλέον, η UVA προκαλεί έμμεση βλάβη στο DNA και αποδόμηση των ινών κολλαγόνου και ελαστίνης μέσω οδών οξειδωτικού στρες, καθιστώντας την τον κύριο κινητήριο παράγοντα της φωτογήρανσης[22].

Από την πλευρά της η υπεριώδης ακτινοβολία διευκολύνει επίσης την αποδόμηση των συστατικών της δερματικής εξωκυττάριας ουσίας (ECM) όπως το κολλαγόνο, η ελαστίνη και οι γλυκοπρωτεΐνες[26]. Το κολλαγόνο θρυμματίζεται και αποδομείται κυρίως, παρέχοντας μια ρυτιδωμένη εμφάνιση του φωτογηρασμένου δέρματος. Η έκφραση και η έκκριση των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (MMPs) από τους δερματικούς ινοβλάστες επίσης ενισχύονται, αποδομώντας περαιτέρω την ECM και προκαλώντας ηλιακή ελάστωση[26,27].

Το δέρμα από την πλευρά του διαθέτει ποικίλα ανοσοεπαρκή κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Langerhans, των μακροφάγων και των μαστοκυττάρων. Ενώ πυροδοτούν φλεγμονή και γήρανση, τόσο η UVA όσο και η UVB προκαλούν επίσης τοπική και συστηματική ανοσοκαταστολή του δέρματος, προάγοντας έτσι τη φωτογήρανση[27]. Το δέρμα που έχει υποστεί ακτινοβόληση UV

αυξάνει την επέκταση και τη δραστηριότητα των Treg κυττάρων, προάγοντας την απελευθέρωση της ανοσοκατασταλτικής κυτοκίνης IL-10 για την πρόκληση γενικής ανοσοκαταστολής. Η UVB ακτινοβολία μετατρέπει επίσης την L-τρυπτοφάνη σε 6-φορμυλινδολ (3,2-b) καρβαζόλη (FICZ), ενεργοποιώντας τον υποδοχέα αρυλοϋδρογονανθράκων (AhR), για τη ρύθμιση πολλών ανοσοκατασταλτικών δραστηριοτήτων[22].

Συνοψίζοντας, η UV ακτινοβολία ασκεί τόσο ευεργετικές όσο και επιβλαβείς επιδράσεις στο δέρμα. Ενώ η UV προκαλούμενη φωτογήρανση προκαλεί επιζήμια επίδραση στο δέρμα, η UVB προκαλούμενη δερματική σύνθεση βιταμίνης D προστατεύει το δέρμα από διάφορες καταπονήσεις[23]. Μετά την έκθεση στην UV ακτινοβολία, μηχανισμοί που περιλαμβάνουν βλάβη στο DNA, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, απόπτωση, αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας, αποδόμηση κολλαγόνου και ανοσοκαταστολή προκαλούν πρόωρη γήρανση του δέρματος. Η βιταμίνη D μπορεί να αντισταθμίσει τις αρνητικές επιδράσεις της φωτοβλάβης ενισχύοντας τα συστήματα επιδιόρθωσης του DNA, την αντιφλεγμονώδη δράση και την ανοσορύθμιση[28].

1.2.2 Διατροφή – Πρόσληψη της βιταμίνης D από τα τρόφιμα

Η διατροφή είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της πρόσληψης της βιταμίνης D. Μελέτες έχουν υπολογίσει ότι η ποσότητα της κατανάλωσης βιταμίνης D που θα διασφάλιζε ότι η πλειοψηφία του πληθυσμού διατηρεί συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό του πλάσματος είναι 8,7 mg/ημέρα. Κατά πλειοψηφία στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης περιέχεται φυσικά η βιταμίνη D, η περιεκτικότητα της οποίας εξαρτάται από την περιεκτικότητα σε βιταμίνη D στις ζωοτροφές, σε λιπαρά του προϊόντος κρέατος και το γεωγραφικό πλάτος όπου έχουν βοσκήσει τα ζώα. Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω δύο διατροφικών συνδυασμών αυτών της εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D2) και της χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3)[33].

Εργοκαλσιφερόλη

Παράγεται από τα φυτά, αν και τα φρούτα και τα λαχανικά στη διατροφή του ανθρώπου περιέχουν ελάχιστες μόνο ποσότητες αυτού του θρεπτικού συστατικού. Η εργοκαλσιφερόλη συναντάται κατά κόρον στα μανιτάρια (21,1-58,7 μg/100g) και συγκεκριμένα στις ποικιλίες άγριο μπούφο, χρυσό καθαρίνσο και μάιτακε που έχουν εκτεθεί στην ηλιακή ακτινοβολία[6,2]. Αν και για να αποφευχθεί η μείωση της ποσότητας σε D2 συστήνεται να μαγειρεύονται πριν την ένδειξη ‘καλύτερης χρήσης’ στη συσκευασία πώλησης. Σύμφωνα με έρευνες σε παγκόσμιο επίπεδο τα μανιτάρια αποτελούν τη μοναδική πηγή μη ζωικής προέλευσης όπου σε μία μόνο μερίδα περιλαμβάνουν σημαντική ποσότητα βιταμίνης D[6]. Τα μανιτάρια περιέχουν ποικίλες ποσότητες βιταμίνης D2 και εάν εκτεθούν στο

υπεριώδες φως υπό ελεγχόμενες συνθήκες, τότε αυτά μπορούν να βελτιώσουν την περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη D₂[33].

Χοληκαλσιφερόλη

Βρίσκεται φυσικά σε ορισμένες ζωικές τροφές, ιδιαίτερα σε λιπαρά ψάρια, συμπεριλαμβανομένου του σολομού, της ρέγγας, του σκουμπριού και στα ιχθυέλαια. Επιπρόσθετα, ο κρόκος του αυγού έχει υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃, η οποία συσχετίζεται έντονα με την περιεκτικότητα της τροφής της κότας σε βιταμίνη D₃. Επίσης, η βιταμίνη D₃ συναντάται στο γάλα, στο χυμό πορτοκαλιού και στα δημητριακά[33]. Η χοληκαλσιφερόλη εντοπίζεται στα άγρια ψάρια όπως είναι ο άγριος σολομός του Ειρηνικού ωκεανού, η πέστροφα, ο τόνος και το σκουμπρί καθώς και στα έλαια από συκώτι ψαριών (250 μg/100 g)[7,2].

Η απαιτούμενη κάλυψη του ανθρώπινου οργανισμού για την εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος γίνεται είτε μέσω της διατροφικής πρόσληψης είτε μέσω της σύνθεσης στο δέρμα με την έκθεση στον ήλιο. Οι διατροφικές πηγές της βιταμίνης D είναι το μωρουνέλαιο, ο ξιφίας, ο σολομός, ο τόνος, οι σαρδέλες, το μοσχαρίσιο συκώτι, το αυγό και το τυρί. Η έκθεση ολόκληρου του σώματος στην ακτινοβολία UVB που προκαλεί την ελάχιστη δόση ερυθρήματος για 15 έως 20 λεπτά οδηγεί στην παραγωγή έως και 10.000 μονάδες IU βιταμίνης ενώ η συνιστώμενη διατροφική δόση βιταμίνης D για ενήλικες μέχρι 70 ετών είναι 600 μονάδες IU βιταμίνης ημερησίως. Ωστόσο, η επιδείνωση της νόσου της ψωρίασης το χειμώνα μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη χαμηλή έκθεση του οργανισμού στον ήλιο όπου και συνεπάγεται με τη χαμηλή παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα[32].

Αξίζει να σημειωθεί πως σύμφωνα με μελέτες εντοπίζεται υψηλότερη ποσότητα βιταμίνης D₃ σε άγρια ζώα και ψάρια παρά σε εκτρεφόμενα εξαιτίας της διατροφής τους και της έκθεσης τους στην ηλιακή ακτινοβολία UVB[7]. Για παράδειγμα ο εκτρεφόμενος σολομός περιέχει μόνο 25% περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃ σε σχέση με τον άγριο σολομό[8]. Επίσης, η μαύρη σοκολάτα (4μg/100 g), το μοσχαρίσιο συκώτι και γαλακτοκομικά προϊόντα όπως τα αυγά, το τυρί, το γάλα και το γιαούρτι καθώς και ο χυμός πορτοκαλιού (1,3–2,9μg/100g) προσφέρουν D₃[2]. Αξιοσημείωτο χαρακτηρίζεται το γεγονός πως ο κρόκος των αυγών που προέρχεται από κοτόπουλα ελευθέρως βοσκής μπορεί να έχει και 3,5 φορές μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε D₃ από τον κρόκο των αυγών που προέρχεται από κοτόπουλα εκτρεφόμενα σε κλειστές εγκαταστάσεις λόγω της διατροφής τους [9]. Αξίζει να σημειωθεί πως σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας των Τροφίμων, η ημερήσια κατανάλωση βιταμίνης ανέρχεται στα 15μg[2].

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Τροφίμων (EFSA), η ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα βιταμίνης D ανά ηλικία ορίζεται, για τα βρέφη (0-1 ετών) 10 μg την

ημέρα, για τα παιδιά (1-18 ετών) 15 µg την ημέρα και για τους ενήλικες (18+ ετών) 15-20 µg την ημέρα[34].

Για τον φυσιολογικό κύκλο της τρίχας και για την καταπολέμηση της τριχόπτωσης στη γυροειδή αλωπεκία ύψιστης σημασία κατέχουν τα ικανοποιητικά επίπεδα του ανοσοποιητικού συστήματος σε D3. Μικροθρεπτικά συστατικά όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, τα αμινοξέα, το ασβέστιο και οι βιταμίνες έχουν ανοσοτροποποιητική δράση και ρυθμίζουν την ανάπτυξη των θυλάκων της τρίχας[106]. Συνεπώς συστήνεται η υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε αυτά τα ιχνοστοιχεία. Απαραίτητα προς κατανάλωση θεωρούνται τα φρούτα και τα λαχανικά. Αυτά τα συμπληρώνει ο κουρκουμάς και τα προβιοτικά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς αποφεύγουν την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και αλκοόλ [115].

1.2.3 Συμπληρώματα διατροφής

Όλες οι μορφές της βιταμίνης εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό από τις κατάλληλες πηγές και με την περιεκτικότητα που έχει αναφερθεί σε ποικίλες μελέτες. Όταν όμως τα επίπεδα είτε της πιο συχνής μορφής της 25(OH)D είτε της 1,25(OH)₂D δεν είναι τα κατάλληλα για την εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος τότε συνιστάται η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής της βιταμίνης D[2]. Η βιταμίνη D εντοπίζεται πλέον σε πολυβιταμίνες και πολυμεταλλικά παρασκευάσματα και συνιστάται να καταναλώνεται ως D3 από 1000 έως 5000 μονάδες IU βιταμίνης ανά δόση και ως D2 έως 50000 μονάδες IU βιταμίνης αντίστοιχα[11]. Εξαιτίας της σπουδαιότητάς τους, η EFSA (Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων) και η FDA (Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων) ενέκριναν τη διεξαγωγή σκόνης μανιταριών επεξεργασμένη από UVB ακτινοβολία ως συμπλήρωμα διατροφής[2].

Οι παρατηρήσεις από του στόματος τακτική χορήγηση βιταμίνης D3 καταδεικνύουν ελπιδοφόρο και διαρκή έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων της ψωρίασης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες ή υποτροπή. Η μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) στον ορό του αίματος και η κλινική πρόγνωση χρησιμοποιήθηκαν ως οδηγός για την απόφαση της δοσολογίας της βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα που συνάγονται σε αυτή τη μελέτη συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη που ανέφερε ότι η χορήγηση βιταμίνης D3 σε δόση 35.000 IU/ημέρα για 6 μήνες προσφέρει καλύτερη πρόγνωση στην ψωρίαση [52]. Επιπλέον, αναφορές υποδεικνύουν ότι υψηλές δόσεις βιταμίνης D έως και 50.000 IU ημερησίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε αυτοάνοσες καταστάσεις [56]. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει την ατομική αντίσταση στη βιταμίνη D και προκαλεί κλινικά σημαντικά αποτελέσματα.

Η επίδραση των συμπληρωμάτων διατροφής της D3 μπορεί να αποδοθεί στις ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της βιταμίνης D3 στα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα T-κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης [56]. Η μελέτη αυτή κατέχει την πρώτη περίπτωση αναφοράς που καταδεικνύει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της καθημερινής από του στόματος βιταμίνης D3 σε υψηλότερες δόσεις για τη θεραπεία της ψωρίασης, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν κακή ανταπόκριση ή συμμόρφωση στη συμβατική θεραπεία. Ωστόσο, αυτή είναι μια αναφορά περίπτωσης και τα ευρήματα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά μέσω καλά σχεδιασμένων μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με περισσότερα μέτρα έκβασης όπως η ποιότητα ζωής, μέτρα ψυχικής υγείας και επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών[56,52].

1.3 Απορρόφηση βιταμίνης D

Η απορρόφηση της βιταμίνης D, που διασπάται σε D2 και D3, εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος[2]. Σε αυτούς ανήκει η πολυπλοκότητα του διατροφικού μίγματος δηλαδή η ποσότητα και ο τύπος των λιπαρών οξέων, η διαιτητική ίνα και η αλληλεπίδραση της με άλλες λιποδιαλυτές ενώσεις που διασπώνται με την D2 και D3. Επίσης στην απορρόφηση της συμβάλλουν σημαντικά και παράγοντες που συνδέονται με τον ξενιστή όπως είναι η ηλικία, η γενετική ποικιλομορφία, η παχυσαρκία και τυχόν ασθένειες ή χειρουργικές επεμβάσεις που έχει υποβληθεί ο οργανισμός[3]. Αξίζει να σημειωθεί πως η απορρόφηση της στο γαστρεντερικό σύστημα από διατροφικές πηγές κυμαίνεται σε ποσοστό μεταξύ 55% έως 99%[4].

Καλσιδιόλη

Η 25(OH)D ή καλσιδιόλη αποτελεί το υπόστρωμα προκειμένου να ενεργοποιηθούν ιστοί που σχηματίζουν τη βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D, την 1,25 διυδροξύ βιταμίνη D, την 1,25(OH)₂D ή καλσιτριόλη. Η καλσιδιόλη (25(OH)D) συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και σε ιστούς που προάγουν την ενζυματική δραστηριότητα[2].

Καλσιτριόλη

Η καλσιτριόλη 1,25(OH)₂D δρα μέσω ενδοκρινών, αυτοκρινών και παρακρινικών επιδράσεων. Η 1,25(OH)₂D αυτοκαταστρέφεται προκειμένου να μεταβολιστούν η 25(OH)D και η 1,25(OH)₂D σε υδατοδιαλυτές ανενεργές μορφές. Οι ορμόνες όπως η παραθορμόνη και οι μεταβολίτες όπως το ασβέστιο και ο φώσφορος επηρεάζουν την ενεργοποίηση της βιταμίνης D στους νεφρούς. Ωστόσο, η ενεργοποίηση της σε μη νεφρικά κύτταρα στόχους εξαρτάται από την συγκέντρωση της καλσιδιόλης[5,2]. Η καλσιτριόλη μπορεί επίσης να παραχθεί εντός των περιφερικών κυττάρων-στόχων,

λειτουργώντας ως τοπική κυτοκίνη και μόριο σηματοδότησης[22]. Η ενεργή 1,25(OH)₂D που κυκλοφορεί μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ασκεί τις βιολογικές της δράσεις δεσμευόμενη στον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) στους ιστούς μέσω γονιδιωματικών και μη γονιδιωματικών οδών[19].

1.4 Η σημασία της βιταμίνης D στην υγεία και στο δέρμα

Η παρουσία της βιταμίνης D στην υγεία του ανθρώπου μόνο θετικά οφέλη μπορεί να επιφέρει. Πιο συγκεκριμένα, αυτή είναι απαραίτητη για την ομοιοστάση του ασβεστίου, του φωσφορικού άλατος και των οστών και δρα ως ανοσοτροποποιητικός παράγοντας, επηρεάζοντας το έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση των παθογόνων ασθενειών[13]. Αξίζει να σημειωθεί πως για να ενεργοποιηθούν οι ανοσοτροποποιητικές της λειτουργίες επιβάλλεται η παραγωγή καλσιτριόλης σε μονοκύτταρα και μακροφάγα κύτταρα [13]. Η απουσία της ωστόσο είναι ορατή στην υγεία των οστών και του ευρύτερου μυοσκελετικού συστήματος καθώς θεωρείται υπεύθυνη για κατάγματα. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με έρευνες, το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D, δηλαδή το VDR, επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη φλεγμονώδη απόκριση[11]. Η ανεπάρκεια της συχνά παρουσιάζει νευρολογικές ασθένειες αφού το VDR είναι άρτια συνδεδεμένο με περιοχές του εγκεφάλου όπως είναι ο ιππόκαμπος, υποθάλαμος, ο θάλαμος και η μέλαινα ουσία. Επίσης με την έλλειψη της έχει ως αποτέλεσμα να απορρυθμίζεται η λειτουργία των νευροτροφινών και των νευροδιαβιβαστών συμπεριλαμβανομένων της ακετυλοχολίνης, ντοπαμίνης και του Γ-αμινοβουτυρικού οξέως[11]. Επίσης, η βιταμίνη D συνδέεται άρτια με την υγεία του εντέρου διότι εξισορροπείται η σχέση μεταξύ του ξενιστή και της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η παρουσία της σηματοδοτεί την ακεραιότητα των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και περιορίζει τη βλάβη των βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών στο εντερικό επιθήλιο[12].

Η φυσιολογική επίδραση της ορμονικής μορφής της καλσιτριόλης είναι η ρύθμιση της ομοιοστάσης του ασβεστίου και του φωσφόρου μέσω γονιδιωματικών αλληλεπιδράσεων με τον VDR και μη γονιδιωματικών επιδράσεων στις μεμβράνες. Με τη ρυθμιστική επίδραση της παραθορμόνης (PTH), η καλσιτριόλη προάγει τη φυσιολογική ανάπτυξη και οστεοποίηση των οστών, προλαμβάνοντας τη ραχίτιδα, την οστεομαλακία και την οστεοπόρωση[18]. Επιπλέον, η βιταμίνη D βελτιώνει το μέγεθος των μυών, την κυτταρική ανάπτυξη, τη δύναμη και τη νευρομυϊκή απόδοση[20]. Εκτός από αυτές τις μυοσκελετικές επιδράσεις, αυτή ασκεί μια πλειοτροπική δράση ελέγχοντας πολλαπλά συστήματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του αναπνευστικού, αναπαραγωγικού, νευρικού, γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος [19]. Παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αντιμετώπιση οξέων λοιμώξεων όπως η σήψη και η COVID-19, και στην πρόληψη της αυτοανοσίας[21]. Επομένως, η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα

ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοσων, καρδιαγγειακών, νευρολογικών διαταραχών, ακόμη και καρκίνου[22].

1.5 Η σημασία της βιταμίνης D στα αυτοάνοσα νοσήματα

Αυτοάνοσο νόσημα καλείται το νόσημα που χαρακτηρίζεται από απώλεια της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα την αλλοιωμένη αναγνώριση αυτοαντιγόνου ακολουθούμενη από καταστροφή του ιστού του σώματος από αυτοαντιδραστικά ανοσοκύτταρα[14]. Για την ανάπτυξη οποιουδήποτε αυτοάνοσου νοσήματος σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο συνδυασμός των επιδημιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς επίσης και της γενετικής προδιάθεσης του ατόμου[15].

Σύμφωνα με μελέτες η παρουσία ή απουσία της 25(OH)D στον οργανισμό σχετίζεται με την ανάπτυξη ή μη των ασθενειών[16]. Συνεπώς τα χαμηλά επίπεδά της και του υποδοχέα της VDR συμβάλουν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων διότι διαθέτουν ανοσορρυθμιστική δράση[16,14]. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη D συμβάλλει στη ρύθμιση της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων, τα οποία διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση. Επίσης παρέχονται αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μειώνοντας έτσι την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Επιπροσθέτως αρκετά ιδιαίτερος παράγοντας αποτελεί η διατήρηση της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού προλαμβάνοντας κάποια πιθανή λοίμωξη ή μόλυνση του ανοσοποιητικού συστήματος[14].

1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σε έντονο βαθμό η έλλειψη βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό ακόμα και σε άτομα που ζουν σε περιοχές πλούσιες στην παρουσία του ήλιου. Αυτό οφείλεται στο σύγχρονο τρόπο ζωής δηλαδή στον προστατευτικό ιματισμό που χρησιμοποιείται (π.χ. κασκόλ ή μαντήλα), στη χρήση αντηλιακών προϊόντων και στη μειωμένη έκθεση στον ήλιο εξαιτίας της αύξησης της επαγγελματικής δραστηριότητας σε εσωτερικό χώρο. Ωστόσο υπάρχουν ορισμένοι τροποποιήσιμοι και μη παράγοντες που ευθύνονται για αυτή την κατάσταση.

1.6.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Εκεί συγκαταλέγονται η έκθεση στον ήλιο, η χρήση αντηλιακών προϊόντων, οι διατροφικές συνήθειες, ο τύπος ρουχισμού, η δραστηριότητα (επαγγελματική και αθλητική), το φύλο και η φυλή. Πιο αναλυτικά:

Έκθεση στον ήλιο

Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D με απολύτως φυσικό τρόπο εξαρτάται από το χρονικό διάστημα έκθεσης του οργανισμού στον ήλιο με πρωτεύοντα ρόλο την ποιοτική άντληση των πλεονεκτημάτων του. Γεγονός που σηματοδοτεί την ελεγχόμενη έκθεση του οργανισμού. Η περίοδος όπου η ηλιακή παρουσία είναι στο αποκορύφωμά της μέσα στη μέρα, συνήθως από τα μέσα του πρωινού μέχρι λίγο μετά το μεσημέρι, είναι εκείνη κατά την οποία ο οργανισμός μπορεί να αξιοποιήσει στο έπακρο την αλληλεπίδραση με το φως για την ενίσχυση της βιταμίνης D. Παρόλα αυτά, επειδή εκείνες οι ώρες συνοδεύονται και από αυξημένη πιθανότητα εγκαυμάτων ή φωτοευαισθησίας, είναι φρόνιμο να τηρείται μέτρο.

Χρήση αντηλιακών προϊόντων

Παρά την υψηλή σπουδαιότητα των προϊόντων αυτών παράλληλα αποτρέπεται η απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας στο μέγιστο βαθμό. Αποτελεί έναν παράγοντα αντιρροπούμενο καθώς από τη μία η χρήση τους επιφέρει την προστασία που ζητά το δέρμα από την άλλη όμως αποτρέπει την διείσδυση του σε θεραπευτικό βαθμό.

Διατροφικές συνήθειες

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει αλλάξει τόσο τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων όσο και τον τρόπο μαγειρέματος. Οι ποικίλες επιλογές γευμάτων στο εμπόριο αυτομάτως σηματοδοτούν την τροποποίηση στις προσλαμβανόμενες θρεπτικές ουσίες ενώ παράλληλα κρίνονται ένοχες για την αύξηση του σωματικού λίπους. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως η μεταβολή του σωματικού βάρους επιφέρει και αλλαγές στο μεταβολισμό καθώς και δυσκολία στον τρόπο απορρόφησης των προσλαμβανόμενων θρεπτικών συστατικών.

Τύπος ρουχισμού

Οι άνθρωποι ανά τους λαούς έχουν υιοθετήσει διαφορετικό τύπο ένδυσης σύμφωνα με τις θρησκευτικές τους πεποιθήσεις. Έτσι οι λαοί που επιβάλλονται να κυκλοφορούν όλο το χρόνο με μακριά ενδύματα, μαντήλες και ιματισμό που καλύπτει όλο το πρόσωπο τότε καταναγκαστικά διακατέχονται από χαμηλά επίπεδα της D3. Εν αντιθέση όμως τους υπόλοιπους λαούς δίχως υποχρεωτική ενδυμασία, τα άτομα που φορούν προστατευτικό ιματισμό όπως για παράδειγμα κασκόλ και γάντια υπόκεινται κι εκείνοι στην κατηγορία της υποβιταμίνωσης.

Επαγγελματική και αθλητική δραστηριότητα

Σε αρκετά μεγάλο ποσοστό έχουν σχεδόν καταργηθεί οι χειρωνακτικές εργασίες σε υπαίθριο περιβάλλον εργασίας. Άρα στην περίπτωση αυτή η επαγγελματική δραστηριότητα μεταφέρεται σε εσωτερικό χώρο και συνεπώς μειώνεται η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Ενδέχεται η συνθήκη αυτή να εξισορροπηθεί με την επιλογή της αθλητικής δραστηριότητας σε υπαίθριο χώρο επιφέροντας φυσικά και τα αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα αυτής της επιλογής.

Φύλο και φυλή

Σύμφωνα με έρευνες τα άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα χρειάζονται μεγαλύτερη ποσότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας καθώς το μελανό χρώμα της επιδερμίδας τους λειτουργεί αυτόματα ως προστατευτικό φίλτρο και εμποδίζει την διείσδυση της NB-UVB και συνεπώς την περαιτέρω παραγωγή μελανίνης. Βέβαια τα κατάλληλα επίπεδα της D3 διαφοροποιούνται από άνδρα σε γυναίκα και αντίστροφα εξαιτίας των διαφορετικών απαιτήσεων που έχουν τα δύο φύλα γενικότερα.

1.6.2 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ηλικία, γεωγραφική περιοχή και η εποχή. Πιο συγκεκριμένα:

Ηλικία

Είναι ευρέως διαδεδομένο πως τα βρέφη και οι ηλικιωμένοι έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και πιο αυξημένα οι υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες. Τα βρέφη λόγω του χαμηλού ανοσοποιητικού συστήματος σε συνδυασμό με την ελλιπή διατροφική κάλυψη είναι πιο επιρρεπή στην απουσία της. Πολλές φορές στους ηλικιωμένους συναντάται αντίσταση του οργανισμού στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και συνεπώς είναι πιο επιρρεπής σε παθήσεις και κατάγματα των οστών. Ενώ δύσκολα συναντάται αυτό το φαινόμενο στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες εξαιτίας της σωστής θρέψης και της δραστηριότητας τους.

Γεωγραφική περιοχή

Πολύ συχνά συναντώνται ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης D σε άτομα που διαμένουν σε χώρες μακριά από τον ισημερινό με ελάχιστη ή/και ανύπαρκτη παρουσία του ήλιου. Σε αντίθεση με τους λαούς που διαβιούν σε εύκρατα κράτη όπου βασιλεύει η ηλιακή ακτινοβολία.

Εποχή

Σημαντικό ρόλο έχει η εποχή καθώς έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της 25(OH)D στον οργανισμό κατά τους χειμερινούς μήνες και αύξηση τους καλοκαιρινούς. Αυτό συμβαίνει και λόγω της καθημερινής δραστηριότητας και λόγω των ενδυμάτων αλλά δεν αποκλείεται και η θερμοκρασία σε αλληλουχία με την ποιότητα του ήλιου που δέχεται το δέρμα αφού τον χειμώνα είναι πιο ανεκτός και λιγότερο βλαβερός.

Ψωρίαση

2.1 Ορισμός

Ψωρίαση ονομάζεται η φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από υπερπολλαπλασιασμό και ανώμαλη διαφοροποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων[32]. Χαρακτηρίζεται ως μία χρόνια αυτοάνοση, μη μεταδοτική φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος. Γνώρισμα της νόσου αποτελεί ο κνησμός και οι αργυρόχρωμες πλάκες του δέρματος με έμφαση στις περιοχές του αγκώνα, γονάτου, τριχωτού της κεφαλής, του κορμού, των άκρων με συχνή προσβολή και των ονύχων καθώς και τη γεννητική περιοχή[29]. Η παρουσία της νόσου στον ανθρώπινο οργανισμό δεν διαχωρίζεται ανά ηλικία φύλο και γεωγραφική περιοχή. Η νόσος θεωρείται ως αυτοάνοση δερματική πάθηση μη έχοντας όμως ακόμη ανιχνευτεί το αυτό-αντιγόνο που προκαλεί τον ερεθισμό με σημαντική υποψία αυτή της γενετικής προδιάθεσης και της κληρονομικότητας[35]. Όλες οι ψωριασικές μορφές εμφανίζουν τα κύρια χαρακτηριστικά της απολέπισης, πάχυνσης και φλεγμονής[29].

Η ψωρίαση ως μια χρόνια, πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται παρά τον επιπολασμό και τη σημαντική επίδρασή της στην ποιότητα ζωής. Πέρα από τις σωματικές διαστάσεις της νόσου, η ψωρίαση έχει εκτεταμένη συναισθηματική και ψυχοκοινωνική επίδραση επηρεάζοντας την κοινωνική λειτουργία και τις διαπροσωπικές σχέσεις. Ως ασθένεια συστηματικής φλεγμονής, σχετίζεται με πολλαπλές συννοσηρότητες συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, της κακοήθειας ,ψωριασικής αρθρίτιδας, διαβήτη, κατάθλιψης και άγχους στους ασθενείς, που απαιτούν έγκαιρη θεραπεία για τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική και σπάνια απαιτείται βιοψία δέρματος.

2.2 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ψωρίασης αποτελεί μια πολυδιάστατη οντότητα που επηρεάζει στο σύνολο όλο το άτομο τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο. Αναφορές υποδεικνύουν ότι η διαχείριση της ψωρίασης είναι δύσκολη, λόγω πολλαπλών ζητημάτων όπως οι υποτροπές, η κακή συμμόρφωση και η μη ανταπόκριση στην τυπική συμβατική θεραπεία [52]. Η πρόσφατη βιβλιογραφία δικαιολογεί την εισαγωγή νέων θεραπειών που μπορούν να προσφέρουν βιώσιμα αποτελέσματα, βελτιωμένη ποιότητα ζωής και συμμόρφωση των ασθενών [54].

2.3 Τύποι της ψωρίασης

Η νόσος ανάλογα με την κλινική της εικόνα και τα σημεία προσβολής τους σώματος διαχωρίζεται σε οκτώ διαφορετικές μορφές, την κοινή ή ψωρίαση κατά πλάκας, σταγονοειδής, φλυκταινώδης, ερυθροδερμική, ανάστροφη, ψωρίαση των γεννητικών οργάνων, ψωριασική ονυχία, αρθροπαθητική ή ψωριασική αρθρίτιδα[28].

Ψωρίαση κατά πλάκας

Αυτή η μορφή της νόσου αποτελείται από φλεγμονώδεις ερυθρές και ξηρές πλάκες διαφορετικών μεγεθών. Πρόκειται για πλάκες με υψηλά επίπεδα πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων με αποτέλεσμα της πάχυνση του δέρματος[36]. Οι πλάκες μπορεί να είναι λίγες και μπορούν να επεκταθούν σε μεγαλύτερες περιοχές καθώς υπάρχει η πιθανότητα επίσης να εμφανιστούν ως ερυθροδερμία που επηρεάζει ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος. Το ερυθρόδερμα είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή ασθένεια και οποιαδήποτε μορφή ψωρίασης μπορεί να γίνει ερυθροδερμική[46]. Προσβάλλει κυρίως το τριχωτό της κεφαλής και την περιοχή πίσω από τα αυτιά[36].

Σταγονοειδής ψωρίαση

Κατά βάση εμφανίζεται στην παιδική και εφηβική ηλικία ατόμων που έχουν ήδη διαγνωστεί με ψωρίαση και προσβάλλει τις περιοχές του κορμού, άνω και κάτω άκρων. Το εξάνθημα χαρακτηρίζεται από μικρές ροδόχρωμες πλάκες που μοιάζει με σταγόνες[36]. Η μορφή αυτή είναι δυνατόν να εκδηλωθεί έπειτα από στρεπτοκοκκική λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Γεγονός που δεν αποκλείεται να προκύψει από τις αντιγονικές ομοιότητες μεταξύ των στρεπτοκοκκικών πρωτεϊνών και των αντιγόνων των κερατινοκυττάρων κάτι που εξηγεί την πυροδότηση από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις[46]. Συνήθως συνοδεύει κάποια λοίμωξη ανωτέρου ή κατωτέρου αναπνευστικού ή ουροποιητικού συστήματος.

Φλυκταινώδης ψωρίαση

Παρουσιάζεται με λευκές, άσηπτες, φλύκταινες που συνενώνονται για να σχηματίσουν μεγάλες πυώδεις φουσκάλες στην επιφάνεια του δέρματος. Η ασθένεια μπορεί γρήγορα να εξελιχθεί σε γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση και να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή [46]. Προσβάλλει τόσο μικρές περιοχές όπως παλάμες, μεσοδακτύλιες περιοχές και πέλματα των ποδιών όσο και μεγάλη επιφάνεια του σώματος[36]. Η εντοπισμένη μορφή της νόσου διακρίνεται σε δύο μορφές τη φλυκταινώδη ψωρίαση palmoplantaris (παλαμοπελματιαία μορφή) η οποία επηρεάζει τις παλάμες και τα πέλματα και την ακροδερματίτιδα όπου θίγονται συνήθως οι άκρες των δακτύλων των χεριών ή των ποδιών ή και τα δύο[46].

Ερυθροδερμική ψωρίαση

Πρόκειται για μία επιθετική φλεγμονώδεις μορφή ψωρίασης καθώς θεωρείται και η πιο απειλητική για τη ζωή αφού μπορεί να προκαλέσει υποθερμία, υπολευκωματιναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια. Παρουσιάζεται με έντονη ερυθρότητα σε μεγάλο μέρος του σώματος και πιθανή απώλεια μέρος του δέρματος, έντονος πόνος και κνησμός, αυξημένος καρδιακός παλμός καθώς και μεταβολές στη θερμοκρασία του σώματος[38].

Ανάστροφη ψωρίαση

Εκδηλώνεται με ερυθρές υγρές κηλίδες. Προσβάλλει τις μασχάλες, τις καμτικές επιφάνειες του αγκώνα και του γονάτου, κάτωθεν των μαστών και της κοιλιάς, τη βουβωνική χώρα και την περιοχή των γεννητικών οργάνων[36]. Πρόκειται για αυτή τη μορφή της νόσου που εμφανίζεται σε πτυχές και παρατριμματικές περιοχές και στερείται φολίδων λόγω της τριβής και της υγρασίας σε αυτές τις θέσεις[46].

Ψωριασική ονυχία

Προσβάλλει τους όνυχες των άνω και κάτω άκρων παρεμποδίζοντας αρκετές φορές τη λειτουργική ικανότητα των χεριών. Αυτή η νόσος μπορεί να προσβάλει μόνο ένα ή όλα τα νύχια και μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια συνοδευόμενη από σοβαρή καταστροφή ή απώλεια των νυχιών. Επίσης, δεν αποκλείεται η πιθανότητα η ψωριασική ονυχία να αποτελεί προδιαθεσιακό παράγοντα για βακτηριακή ή μυκητιασική λοίμωξη και συχνά να συνοδεύεται από ψωριασική αρθρίτιδα[37].

Αρθροπαθητική ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα

Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή μιας άρθρωσης ή περισσότερων των αρθρώσεων, φλεγμονή στις ενώσεις των τενόντων ή/και της σπονδυλικής στήλης. Η κλινική εικόνα αυτή της μορφής της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια πόνο και αλλαγή της φυσικής κατάστασης των δακτύλων[39].

2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα

Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος εμφάνισης της ψωρίασης στη ζωή των ασθενών. Ωστόσο, η μέση ηλικία εμφάνισης της κοινής ψωρίασης λογίζεται στα 33 έτη, με το 75% των περιπτώσεων να εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 46 ετών. Κάποιες μελέτες υποδηλώνουν ότι η νόσος παρουσιάζει δυο ηλικιακές αιχμές εμφάνισης, μεταξύ 16 και 22 ετών και μεταξύ των 57 και 60 ετών αντίστοιχα. Σύμφωνα με μελέτες η ηλικία έναρξης φαίνεται να είναι πρόωμη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της ψωρίασης ποικίλουν λόγω εθνικότητας, φυλής και γεωγραφικής κατανομής του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση της νόσου είναι αποδεδειγμένα πιο συχνή σε λευκούς ανθρώπους, υπολογίζοντας όμως ότι επηρεάζει μόνο το 0,3% του γενικού πληθυσμού στην Κίνα. Το γεωγραφικό πλάτος της περιοχής επηρεάζει κι αυτό τον επιπολασμό εξαιτίας της ευεργετικής επίδρασης του ηλιακού φωτός στην ασθένεια[44]. Στις ΗΠΑ επηρεάζει περίπου το 2% του πληθυσμού. Υψηλά ποσοστά ψωρίασης έχουν αναφερθεί σε ανθρώπους των νησιών Φερόε, όπου μια μελέτη ανέδειξε ότι το 2,8% του πληθυσμού πάσχει από τη νόσο. Ο επιπολασμός της νόσου είναι χαμηλός σε ορισμένες εθνότητες, όπως οι Ιάπωνες, και μπορεί να απουσιάζει από τους λαούς της Αυστραλίας και της Ινδίας[45]. Παρόλο αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου ανέρχονται μεταξύ 1,5% και 3% του γενικού πληθυσμού της Βόρειας Ευρώπης και της Σκανδιναβίας, εξισώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης και των δύο φύλων. Σε γενική ομολογία η ψωρίαση προσβάλλει κατά 60% περισσότερο τον λευκό πληθυσμό παγκοσμίως[44].

Σύμφωνα με μία έρευνα που διεξήχθη στη Γερμανία η σταγονοειδής ψωρίαση αποδείχτηκε πως προσβάλλει κατά κόρον τα παιδιά και εφήβους σε ποσοστό 0,71% με επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 2% αντίστοιχα[46].

2.5 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Η παθοφυσιολογία της ψωρίασης διαφέρει ανάλογα με τη μορφή της νόσου. Πιο συγκεκριμένα:

Στην σταγονοειδή ψωρίαση, τα στρεπτοκοκκικά αντιγόνα μπορούν να διεγείρουν τη λειτουργία των T κυττάρων στο δέρμα μέσω της μοριακής μίμησης. Η αλληλουχία μεταξύ των πρωτεϊνών M του στρεπτοκοκκικού και των πρωτεϊνών ανθρώπινης κερατίνης 17 είναι σημαντική και αυτός ο μηχανισμός μπορεί να προκαλέσει ανοσολογικές αποκρίσεις σε ασθενείς με το HLA-Cw6 αλληλόμορφο. Οι αποκρίσεις των CD8(+) T κυττάρων IFN- γ προκαλούνται από τα πεπτίδια K17 και M6 σε αυτούς τους ασθενείς[43].

Η φλυκταινώδης ψωρίαση χαρακτηρίζεται από την αυξημένη έκφραση των μεταγραφών IL-1 β , IL-36 α και IL-36 γ [40]. Η σηματοδότηση της IL-17 εμπλέκεται επίσης σε αυτή τη μορφή και οι ασθενείς με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση χωρίς μεταλλάξεις IL-36R ανταποκρίθηκαν σε θεραπείες κατά της IL-17[41]. Ωστόσο, οι παράγοντες αναστολής νέκρωσης όγκων TNF που αποτελούν αποτελεσματικοί μέθοδοι της θεραπείας της ψωρίασης έχουν επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση φλυκταινωδών ψωριασόμορφων εξανθημάτων, που εντοπίζονται κυρίως στις παλάμες και τα πέλματα[46].

Στην ψωρίαση των νυχιών και στην ψωριασική αρθρίτιδα (PsA), μια αυξημένη έκφραση των TNF-α, NFκB, IL-6 και IL-8 σε νύχια που έχουν προσβληθεί από ψωρίαση συμφωνεί με τους φλεγμονώδεις δείκτες που βρίσκονται στο αλλοιωμένο ψωριασικό δέρμα.

Η παθοφυσιολογία αυτής της εντόπισης και της ψωρίασης κατά πλάκας είναι κοινή διότι ο αρθρικός ιστός στην ψωριασική αρθρίτιδα εκφράζει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, IFN-γ και TNF-α[42]. Διηθητικά κύτταρα σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε δέρμα και αρθρικό υγρό αποκάλυψαν μεγάλες κλωνικές επεκτάσεις των CD8⁺ T κυττάρων. Η παθολογία της άρθρωσης, συγκεκριμένα η καταστροφή των οστών, προκαλείται εν μέρει μέσω της σηματοδότησης IL-17A, η οποία επάγει τον ενεργοποιητή υποδοχέα του συνδέτη πυρηνικού παράγοντα Kβ (RANKL) και με τη σειρά της ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες. Ο RANKL παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της οστικής αναδόμησης και της ανοσολογικής λειτουργίας. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1β και TNF-α δρουν σε συνέργεια με το τοπικό περιβάλλον[43].

Η ανοσοπαθогένεση της ψωρίασης περιλαμβάνει έναν πολύπλοκο φλεγμονώδη καταρράκτη, ο οποίος αρχικά πυροδοτείται από έμφυτα ανοσοκύτταρα, δηλαδή τα κερατινοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα, NK κύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες και T-κύτταρα που ενεργοποιούνται από εξωτερικούς παράγοντες όπως τραύμα, UV ακτινοβολία, μικροοργανισμοί, φάρμακα, κάπνισμα, διατροφή και παχυσαρκία ή εσωτερικούς παράγοντες όπως στρες, αυτό-αντιγόνα και σύμπλεγμα DNA/RNA AMP σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα έμφυτα κύτταρα ενεργοποιούν τα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα ώστε να αυξήσουν την παραγωγή κυτταροκινών που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων στα κύρια προσαρμοστικά ανοσοκύτταρα Th1, Th22 και Th17, τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθогένεση της νόσου. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από αυτά τα κύτταρα, οι οποίες περιλαμβάνουν TNF-α, IL-22 και IL-17A/F οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, νέα αγγειογένεση, παραγωγή χημειοκινών, μετανάστευση ουδετερόφιλων και CD8⁺ κυττάρων στην επιδερμίδα και χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία. Για το λόγο αυτό, τα βιολογικά φάρμακα που στοχεύουν ILs όπως οι IL-17, IL-23 και TNF-α αποτελούν τον κύριο πυλώνα στη διαχείριση της σοβαρής ψωρίασης [31].

2.6 Τρόποι αντιμετώπισης

Για την αντιμετώπιση της νόσου συστήνονται ποικίλες θεραπευτικές μέθοδοι με την χρήση πολλαπλών προϊόντων όπως είναι αυτά της πίσσας, ουρίας, σαλικυλικού οξέως, ενυδατικών προϊόντων, τοπικών κορτικοστεροειδή, ανάλογα της βιταμίνης D3 όπως η καλσιποτριόλη και η καλσιτριόλη και προϊόντων από εκχυλίσματα φαρμακευτικών φυτών[29]. Πιο συγκεκριμένα:

Πίσσα

Απαρτίζεται από ένα σύνθετο μείγμα φαινολών, πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων και ετεροκυκλικών ενώσεων. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Παρόλο αυτά, έχει γνωστοποιηθεί πως καταστέλλει τη σύνθεση του DNA και μειώνει τη μιτωτική δραστηριότητα στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας. Διαθέτει κερατολυτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικνησμώνδεις, αντιμυκητιασικές, απολυμαντικές και αντιπαρασιτικές ιδιότητες. Η πίσσα είναι φωτοευαισθητοποιός ουσία, ιδιότητα που χρησιμοποιείται για θεραπεία, σε συνδυασμό με έκθεση σε UV ακτινοβολία. Η χρήση της είναι περιορισμένη, δεδομένου ότι περιέχει πολλούς πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και πιθανόν να συνδέονται με το DNA, καταστρέφοντάς το, οπότε η μακροχρόνια έκθεση πιθανόν να μπορεί να προκαλέσει καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων[29].

Ουρία

Βρίσκεται στην επιδερμίδα, προερχόμενη από τους ιδρωτοποιούς αδένες, και αποτελεί το τελικό προϊόν του καταβολισμού των πρωτεϊνών στον οργανισμό. Πρόκειται για υγρή ουσία που εφαρμόζεται τοπικά, ενσωματώνεται στην κεράτινη στιβάδα, μειώνει την επιδερμική απώλεια ύδατος και αυξάνει την ενυδάτωση του δέρματος ασκώντας μαλακτική και ήπια κερατολυτική δράση[29].

Σαλικυλικό οξύ

Είναι λιπόφιλο και εισέρχεται ιδιαίτερα από τα στόμια των τριχοσμηγματογόνων μονάδων, επομένως εξασκεί τις κερατολυτικές του ιδιότητες όχι μόνο επιφανειακά για να λειάνει τις ρυτίδες, αλλά και πιο βαθιά για τη μείωση του μεγέθους των πόρων και την πρόληψη της ακμής. Ως ένας εξαιρετικός κερατολυτικός παράγοντας, το σαλικυλικό οξύ διακόπτει την πρόσφυση των κερατινοκυττάρων κατά στρώσεις, από την επιφάνεια προς τα κάτω. Επίσης, είναι άμεσα βακτηριοστατικό. Η απομάκρυνση των υπερκερατωσικών βλαβών (λεπιών) αποτελεί σημαντικό βήμα σε όλα τα τοπικά θεραπευτικά σχήματα για την ψωρίαση, καθώς τα παχιά λέπια παρεμποδίζουν την απορρόφηση των δραστικών ουσιών που εφαρμόζονται τοπικά[29].

Ανάλογα της βιταμίνης D3

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η καλσιποτριόλη και η καλσιτριόλη, οι οποίες συμβάλλουν στη ρύθμιση του επιδερμικού κυτταρικού υπερπολλαπλασιασμού, στην επαγωγή του φυσιολογικού ρυθμού κερατινοποίησης, καθώς επίσης και στην επαγωγή της διαδικασίας απόπτωσης των φλεγμονωδών κυττάρων[29].

Τοπική θεραπεία

Προσφέρει μια ασφαλέστερη θεραπευτική επιλογή, καθώς οι δραστικές ενώσεις μπορούν να στοχεύσουν άμεσα στις περιοχές της βλάβης, χωρίς υπερβολική συστηματική είσοδο[30]. Επίσης, η τοπική θεραπεία της βιταμίνης D είναι αποτελεσματική για την ψωρίαση καθώς καταστέλλει τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την έκφραση του TNF-Α στις δερματικές βλάβες[32]. Επομένως αυτή η μορφή της θεραπείας θεωρείται έγκυρη συμπεριλαμβανομένων των αναλόγων της βιταμίνης D (δηλαδή της καλσιποτριόλης και της καλσιτριόλης) καθώς τα κερατινοκύτταρα στις ψωριασικές βλάβες εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D στην ήπια έως μέτριου βαθμού ψωρίαση και στην ψωρίαση κατά πλάκας[31]. Η θεραπεία με καλσιποτριόλη συστήνεται σε υψηλά σημαντικό βαθμό καθώς έχει χαρακτηριστεί ως αποτελεσματική και ανοσοενισχυτική ουσία για τον οργανισμό ατόμου έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση της IL-6, χωρίς αλλαγές στην έκφραση TNF-α[32]. Τα ανάλογα βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για περιοχές που δύσκολα αντιμετωπίζονται όπως το πρόσωπο ή οι βουβωνικές περιοχές που είναι ευαίσθητες στην ατροφία που προκαλείται από στεροειδή καθώς αυτά δεν παρουσιάζουν αναφυλαξία, όπως φαίνεται με τα κορτικοστεροειδή και η τοπική θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί επ' αόριστον χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Επομένως, η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας είναι ευκρινές στις ψωριασικές δερματικές βλάβες ενηλίκων, παιδιών και ηλικιωμένων[33]. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της ψωρίασης με αλοιφή που περιέχει καλσιποτριόλη ήταν μεγαλύτερη από τη θεραπεία με UVB ακτινοβολία μόνο[30]. Η θεραπεία με UVB αύξησε τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό των ασθενών με ψωρίαση παράλληλα με τη βελτίωση της νόσου[32]. Η τοπική εφαρμογή της βιταμίνης D και των παραγώγων της αποτελεί σημαντικό στοιχείο διαχείρισης της ψωρίασης και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους[30].

Αξίζει να σημειωθεί πως τα θεραπευτικά αποτελέσματα της τοπικής βιταμίνης D συμβαίνουν μέσω ενός γονιδιωματικού μηχανισμού με τη μεσολάβηση των πολυμορφισμών του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), με αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και με τη μεσολάβηση μη γονιδιωματικών μηχανισμών που επάγουν τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων αυξάνοντας τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ασβεστίου[33].

2.7 Συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωρίασης

Εκτός των πολλαπλών τοπικών θεραπευτικών επιλογών η αντιμετώπιση της ψωρίασης ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μέτριες έως σοβαρές μορφές της νόσου πραγματοποιείται με συστηματικές θεραπείες όπως μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ρετινοειδή, εστέρες φουμαρικού οξέως ή απρεμιλάστη.

Επίσης τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ολοένα και συχνότερα οι βιολογικοί παράγοντες, ως οι πιο στοχευμένες θεραπείες έναντι TNF-α, IL-12/23 και IL-23, IL-17.

Ασιτρετίνη

Πρόκειται για ένα συνθετικό ρετινοειδές που ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης. Ο ρόλος του ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλους συστημικούς παράγοντες έχει τεκμηριωθεί καλά για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας, τις χαμηλότερες δόσεις και τη μείωση της εμφάνισης παρενεργειών. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονοδερματική ξηρότητα, αρθραλγία, γαστρεντερικές διαταραχές και φωτοευαισθησία. Αυτό το φάρμακο μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει τρανσαμινίτιδα και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Η ασιτρετίνη είναι ένα ισχυρό τερατογόνο που καλύτερα να αποφεύγεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και δυνητικής. Συνιστάται οι γυναίκες να μην μείνουν έγκυες για 3 χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου[58].

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αναστολέας της βιοσύνθεσης του φυλλικού οξέος, που χρησιμοποιείται για τις κυτταροστατικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στη θεραπεία της μέτριας σοβαρής έως σοβαρής ψωρίασης, καθώς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Παρά την ουσιαστική κλινική εμπειρία με αυτό το φάρμακο, μεγάλες ισχυρές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξε βελτίωση 75% στη βαθμολογία Περιοχής Ψωρίασης και Δείκτη Σοβαρότητας σε σχεδόν 40% των ασθενών με μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με 18,9% των ασθενών με εικονικό φάρμακο στις 16 εβδομάδες. Μια πολύ γνωστή παρενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητα. Άλλες πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπωση [58].

Κυκλοσπορίνη

Αποτελεί έναν αναστολέα της καλσινευρίνης που ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης. Υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του στην ψωριασική αρθρίτιδα[58]. Έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική βελτίωση ή πλήρη ύφεση στο 80% έως 90% των ασθενών εντός 12 έως 16 εβδομάδων σε μια ανοιχτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 1 έτους με 400 ασθενείς[31]. Τα πλεονεκτήματα έναντι άλλων συστηματικών παραγόντων περιλαμβάνουν ταχεία έναρξη δράσης και λιγότερη ανησυχία για μυελοκαταστολή ή ηπατοτοξικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νεφροτοξικότητα, υπέρταση, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπερπλασία των ούλων, τρόμο, υπομαγνησιαμία, υπερκαλιαιμία, πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και κακοήθειες όπως καρκίνοι του δέρματος και λέμφωμα[58].

Βιολογική θεραπεία

Τα βιολογικά φάρμακα έχουν αναδειχθεί ως εξαιρετικά ισχυρές θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς για τους οποίους οι παραδοσιακές συστηματικές θεραπείες αποτυγχάνουν να αποδώσουν επαρκή ανταπόκριση, δεν γίνονται δηλαδή ανεκτές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή είναι ακατάλληλες λόγω συννοσηροτήτων. Δεν υπάρχει μεμονωμένη αλληλουχία με την οποία τα βιολογικά θα πρέπει να ξεκινούν ή να αλλάζουν [58]. Ωστόσο, μια μετά-ανάλυση βασικών μελετών φάσης III έδειξε ότι το infliximab(anti-TNF) μπορεί να είναι το πιο αποτελεσματικό, ακολουθούμενο από το ustekinumab(antiIL12/23), το adalimumab και το etanercept (anti-TNF). Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τις κλινικές ανάγκες, τα οφέλη και τους κινδύνους, τις προτιμήσεις των ασθενών και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Προηγούμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές και αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιολογική θεραπεία δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας ή σοβαρής λοίμωξης[59]. Νεότερες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν δυο νέες κατηγορίες βιολογικών παραγόντων, τους παράγοντες antiIL-17 και antiIL-23 που φαίνεται να εμπλουτίζουν σημαντικά το θεραπευτικό «οπλοστάσιο» στην αντιμετώπιση της χρόνιας αυτής πάθησης.

2.8 Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ψωρίαση

Η βιταμίνη D έχει καταστεί σημαντική θεραπευτική επιλογή στη θεραπεία της ψωρίασης εξαιτίας του ρόλου της που διαδραματίζει στον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των κερατινοκυττάρων[30]. Έρευνες έχουν αναφέρει πως η έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί τον ανθρώπινο οργανισμό σε εκδήλωση της νόσου[38]. Η αναφορά αυτή δικαιολογείται από το γεγονός ότι η βιταμίνη D είναι ο βασικός ρυθμιστής της φλεγμονής καθώς δρα στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και ρυθμίζει την παραγωγή τους [32]. Συνεπώς κάποια μεταβολή της βιταμίνης D συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια της ψωρίασης [31]. Η σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα ξεκινά με τη μετατροπή της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προβιταμίνη D₃ μετά την απορρόφηση της UVB. Οι φωτοθεραπείες της ψωρίασης βασίζονται σε UVB ακτινοβολία.

2.9 Σχέση ψωρίασης και VDR

Σε αυτοάνοσες διαταραχές η βιταμίνη D₃ δρα ως ανοσοτροποποιητική ορμόνη. Από την άλλη πλευρά όμως ο υποδοχέας της, δηλαδή ο VDR θεωρείται μια πυρηνική ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση καθώς και στον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Μια μελέτη ανέφερε τη χρήση του VDR στη διατήρηση της ομοιόστασης του δερματικού φραγμού στο ψωριασικό δέρμα[55]. Η αποκατάσταση της ομοιόστασης του δερματικού φραγμού αποκαθιστά την έκφραση των

στεγανών συνδέσεων (TJ) που υπάρχουν στα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, οι οποίες διαφορετικά είναι εξασθενημένες στην ψωρίαση. Αυτό αποτρέπει τις υπερβολικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις του δέρματος, οι οποίες θεωρούνται σημαντικό βήμα στην παθογένεση της ψωρίασης δικαιολογώντας κατά αυτό τον τρόπο τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 στη διαχείριση της ψωρίασης[55,52].

2.10 Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως η ανεπάρκεια της βιταμίνης D εμπλέκεται στην παθογένεια της ψωρίασης. Ορισμένες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ψωριασικούς ασθενείς σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου[31]. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται άμεσα με τους δείκτες ενεργοποίησης φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, CRP) και παχυσαρκία[33]. Εντούτοις, οι δίαιτες χαμηλών θερμίδων φαίνεται να οδηγούν σε βελτιωμένη δραστηριότητα της νόσου της ψωρίασης, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι[31].

Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D οδηγούν σε αυξημένο επίπεδο παραθορμόνης (PTH) λόγω του άμεσου μηχανισμού ανάδρασης που μοιράζεται με το σύστημα της βιταμίνης D. Με τη θεραπεία με βιταμίνη D3, τα επίπεδα της PTH αναμένεται να μειωθούν[52]. Ωστόσο, λόγω της αντίστασης στη βιταμίνη D στους VDR (υποδοχείς βιταμίνης D) που βρίσκονται σε άτομα με αυτοάνοσες διαταραχές, η μείωση της PTH μπορεί να είναι μη βέλτιστη, δικαιολογώντας την αύξηση της δόσης της βιταμίνης D για την καταπολέμηση αυτής της αντίστασης και την επίτευξη καλύτερων βιολογικών δράσεων[53]. Συμβάλλει επίσης στην επούλωση τραυμάτων καθώς και στη βελτίωση άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων που σχετίζονται με την ψωρίαση π.χ. ψωριασική αρθρίτιδα.

2.11 Επιπτώσεις της έλλειψης της στην ψωρίαση

Δεδομένου ότι η ψωρίαση αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη νόσο και μία υπερπολλαπλασιαστική διαταραχή του δέρματος η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στο δέρμα δυσχεραίνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έναντι της νόσου[47]. Η φλεγμονή που δημιουργείται στην ψωρίαση μετά από έκθεση σε αυτό-αντιγόνο σχετίζεται με τα κύτταρα Th1, Th17 και Th22[48]. Η καλσιτριόλη, η ενεργή μορφή της βιταμίνης D, αναστέλλει τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων, την παρουσίαση αντιγόνου και την ενεργοποίηση των υποδοχέων IL-1β, IL-6, IL-8 και TNF-α[49]. Συνεπώς η ανεπάρκεια της καλσιτριόλης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη θεραπεία της ψωρίασης, καθώς η 25(OH)D παράγεται στο δέρμα και τα κερατινοκύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της, το VDR [51,50].

2.12 Σχέση μεταξύ ψωρίασης, παχυσαρκίας και βιταμίνης D

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της ψωρίασης. Η κατανομή του λίπους στην περιοχή γύρω από τη μέση συνδέεται με το σπλαχνικό λίπος, απαρτίζοντας την κύρια πηγή φλεγμονωδών κυτοκινών στους ασθενείς με παχυσαρκία. Η σχέση της ψωρίασης και της παχυσαρκίας είναι αντιστρόφως ανάλογη καθώς η παχυσαρκία και ειδικότερα η σπλαχνική προδιαθέτει για ψωρίαση και αντιστοίχως η ψωρίαση ευνοεί την παχυσαρκία. Αφότου και οι δύο καταστάσεις είναι προφλεγμονώδεις προκύπτει ότι η ισορροπία των λιποκινών μετατοπίζεται υπέρ των προφλεγμονωδών αδιποκινών [33].

Μελέτες έχουν αποδείξει συσχετίσεις μεταξύ της χαμηλής συγκέντρωσης της βιταμίνης D και του αυξημένου κινδύνου παχυσαρκίας και των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Πιο συγκεκριμένα ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης D. Αρκετά συχνά τα παχύσαρκα άτομα υποβάλλονται σε περιοριστικές δίαιτες απώλειας βάρους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαμηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D. Ωστόσο, συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες στη χαμηλή συγκέντρωση της 25(OH)D στα παχύσαρκα άτομα όπως η δέσμευση της βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό και η μικρότερη χρονικά έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία εξαιτίας της περιορισμένης υπαίθριας δραστηριότητας σε αντίθεση με υγιείς ενήλικες[33].

Λεύκη

3.1 Ορισμός

Λεύκη ονομάζεται μια επίκτητη αυτοάνοση μελαγχρωματική δερματική νόσος που προκαλείται από την απώλεια της λειτουργίας των μελανοκυττάρων. Χαρακτηρίζεται από εντοπισμένη ή γενικευμένη πλήρη απώλεια χρωστικής του δέρματος και/ή των βλεννογόνων[60]. Εκδηλώνεται ως αχρωμικές κηλίδες στο δέρμα, χωρίς μελανή χρωστική[66]. Εμφανίζεται συνήθως στο πίσω μέρος των δακτύλων, στον καρπό, στον πήχη, στο πρόσωπο, στον λαιμό και γύρω από τα γεννητικά όργανα, ενώ δεν αποκλείεται η εμφάνισή της σε όλα τα μέρη του σώματος, επηρεάζοντας τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες[61]. Έχει διαπιστωθεί συσχέτιση με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η κακοήθης αναιμία, η γυροειδής αλωπεκία ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η θυρεοειδίτιδα. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση[87].

3.2 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της νόσου χαρακτηρίζεται από την παρουσία άχρωμων, λευκών κηλίδων με σαφή όρια στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος. Η αιτιολογία της νόσου αποδίδεται σε αυτοάνοση διαταραχή, η οποία σχετίζεται με δυσλειτουργίες του μεταβολισμού, την επίδραση του οξειδωτικού στρες και παθήσεις που εμπλέκουν μηχανισμούς κυτταρικής αποκόλλησης [90]. Οι ψυχολογικά επώδυνες συνέπειες της νόσου επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, υπογραμμίζοντας ότι η νόσος δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θεωρείται απλώς αισθητικής φύσεως ή δευτερευούσης σημασίας.

3.3 Μορφές της λεύκης

Η λεύκη διακρίνεται σε μορφές ανάλογα με την έκταση, το βαθμό επαναχρωματισμού αλλά και το σημείο του σώματος που έχει προσβληθεί. Μετά την πάροδο έξι μηνών από την έναρξη της θεραπείας, η πορεία της λεύκης αξιολογείται ως σταθερή όταν δεν παρατηρείται εμφάνιση νέων βλαβών και δεν υπάρχει περαιτέρω απώλεια χρωστικής. Ο βαθμός επαναχρωματισμού ταξινομείται ως εξής: σταθερή νόσος (0%), ήπια ανταπόκριση (1–25%), μέτρια (26–50%), καλή (51–75%) και εξαιρετική (76–100%). Η απουσία επαναχρωματισμού, σε συνδυασμό με τη μη εμφάνιση νέων βλαβών, καθορίζει τη σταθερότητα της νόσου. Εντούτοις, η εμφάνιση νέων άχρωμων βλαβών ή η

διεύρυνση των υπαρχουσών κηλίδων ορίστηκε ως εξέλιξη[63].Σύμφωνα όμως με το σημείο του σώματος που έχει προσβληθεί διακρίνεται σε τέσσερις τύπους, την μη τμηματική (NSV), τμηματική (SV), μικτή και τους αταξινόμητους τύπους της λεύκης [68].

Μη τμηματικός τύπος (NSV)

Εντοπίζεται κυρίως στο πρόσωπο, στην ραχιαία όψη των φαλάγγων των δακτύλων και στις περιοχές με μηχανική τριβή δηλαδή μασχάλη και αγκώνας (γνωστό ως το φαινόμενο Koebner) [69].Οι περιοχές που επηρεάζονται δύνανται να εμφανίσουν λευκοτριχία ενώ δεν αποκλείεται να προσβληθούν ο κοιλότητες του βλεννογόνου και μελλοντικά να προκύψει καθολικός αποχρωματισμός[68].

Τμηματική μορφή (SV)

Προσβάλλει συνήθως ένα τμήμα του σώματος. Πολύ συχνά εκκινείτε η εκδήλωση της από το στάδιο της NSV[70].Οι πιθανότητες υποτροπής της νόσου είναι αρκετές σταθεροποιείται όμως εντός ενός έτους από την εκδήλωση της [61].

Μικτός τύπος

Συγκαταλέγονται η μη και η τμηματική μορφή της λεύκης. Ενώ οι μη ταξινομήσιμοι τύποι της ασθένειας περιλαμβάνουν την εστιακή λεύκη (μόνο μία μεμονωμένη αποχρωματισμένη βλάβη), τη λεύκη punctata (αποχρωματισμό που μοιάζει με κομφετί), τη λεύκη ελάσσονα ή υποχρωμική λεύκη (υποχρωματισμένες ωχρές κηλίδες σε ασθενείς με σκούρο τύπο δέρματος) και τη θυλακική λεύκη (απομονωμένη λευκοτριχία). Όλες αυτές οι μορφές συναντώνται κυρίως σε ασθενείς με σκούρο δέρμα[62].

3.4 Λεύκη και αποχρωματισμός του δέρματος

Η λεύκη χαρακτηρίζεται από αποχρωματισμό του δέρματος, ο οποίος οφείλεται στην καταστροφή των μελανοκυττάρων στις προσβεβλημένες περιοχές [87]. Η μελανίνη παράγεται στα μελανοκύτταρα, όπου ενσωματώνεται σε μελανοσώματα. Αυτά μεταφέρονται μέσω των δενδριτικών προσεκβολών των μελανοκυττάρων στα γειτονικά κερατινοκύτταρα. Στη συνέχεια, τα κερατινοκύτταρα μεταφέρουν τη μελανίνη κατά μήκος του βασικού στρώματος της επιδερμίδας προς τις ανώτερες στιβάδες, φθάνοντας τελικά στην κεράτινη στιβάδα, όπου αποπίπτουν και αποβάλλονται στο περιβάλλον [91].

3.5 Επιδημιολογικά δεδομένα

Παγκοσμίως, ο επιπολασμός της λεύκης εκτιμάται ότι κυμαίνεται από ένα χαμηλό 0,5% έως ένα υψηλό 2% στους ενήλικες και η περίοδος κορύφωσης της εμφάνισης είναι μεταξύ 10 και 30 ετών[62].

Δηλαδή προσβάλει το 1-4% του παγκόσμιου πληθυσμού χωρίς όμως αναγνωρισμένη προτίμηση φύλου ή τόνου δέρματος. Βέβαια είναι πιο έντονα ορατό στις σκουρόχρωμες επιδερμίδες λόγω του αποχρωματισμού του δέρματος.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης που έγινε στο Bornholm της Δανίας το 1977, ανέδειξε πως το περίπου 50% των ασθενών εκδήλωσαν την εμφάνιση της νόσου μετά την ηλικία των 40 ετών[82]. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς εκτιμάται ότι νοσούν πριν από την ηλικία των 20 ετών και σχεδόν το 70-80% πριν από την ηλικία των 30 ετών[83]. Βέβαια η εκδήλωση της νόσου εξαρτάται και από τον τύπο της, δηλαδή η μη τμηματική λεύκη αναπτύσσεται σε όλες τις ηλικίες, με έμφαση όμως στους νέους μεταξύ 20 και 30 ετών[83]. Η παιδική λεύκη, πριν από την ηλικία των 12 ετών αναφέρεται ότι είναι συχνή και επηρεάζει το 32-37% των ασθενών[84]. Από την άλλη πλευρά, η τμηματική λεύκη τείνει να εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 30 ετών στο 87% των περιπτώσεων και πριν από την ηλικία των 10 ετών στο 41,3%. Αυτή η μορφή αντιπροσωπεύει το 5-16% των συνολικών περιπτώσεων λεύκης [85].

Σε μία άλλη έρευνα που αφορούσε τον πληθυσμό στις γαλλικές Άλπεις της Ινδίας, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της λεύκης στον μαύρο πληθυσμό των γαλλικών Δυτικών Ινδιών είναι σχεδόν ο ίδιος ή ελαφρώς μικρότερος από τα αποδεκτά δεδομένα για τους λευκούς[86]. Συνολικά, η υψηλότερη επίπτωση έχει καταγραφεί στην Ινδία 8,8%, ακολουθούμενη από το Μεξικό 2,6–4% και την Ιαπωνία 1,68%. Η διαφορά μεταξύ των δεδομένων επιπολασμού και επίπτωσης μπορεί να οφείλεται στην υψηλή αναφορά δεδομένων σε μέρη όπου το κοινωνικό και πολιτιστικό στίγμα είναι κοινό, αναγκάζοντας τους ασθενείς να αναζητήσουν έγκαιρη διαβούλευση ή όπου οι βλάβες είναι πιο εμφανείς σε πληθυσμούς με σκουρόχρωμο δέρμα [87].

3.6 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Η λεύκη είναι γνωστή ως μία πολύπλοκη νόσος με ποικίλους παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένειά της. Η γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με το στρες και μερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται πως συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξή της. Πρόκειται για μία αυτοάνοση δερματοπάθεια, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τα μελανοκύτταρα[77]. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς που νοσούν έχουν αυξημένα επίπεδα αυτοαντισωμάτων και T-κυττάρων έναντι των μελανοκυττάρων. Η λεύκη συχνά συνοδεύεται από μια ποικιλία ασθενειών που σχετίζονται με το αυτοάνοσο σύστημα, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ο διαβήτης τύπου Ι[75]. Σε ασθενείς που ήδη νοσούν έχουν ανιχνευτεί γονίδια της λεύκης σε ισχυρά πιο υψηλό ποσοστό ατόμων με οικογενειακό ιστορικό έναντι άλλων ασθενών. Σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση πυροδοτεί έντονα την εμφάνιση της, το στρες στη ζωή ενός ατόμου. Σύμφωνα με τη θεωρία του οξειδωτικού στρες εντοπίζεται ανισορροπία μεταξύ των ελεύθερων και των αντιοξειδωτικών ριζών

που κυκλοφορούν στο σώμα και συμβάλουν στην καταστροφή των μελανοκυττάρων[76].Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες συγκαταλέγονται τα ηλιακά εγκαύματα και η έκθεση του δέρματος σε χημικά προϊόντα γεγονός που μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση ή την επιδείνωση της νόσου[75].

3.7 Τρόποι αντιμετώπισης

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από το σημείο προσβολής της, το ανοσοποιητικό σύστημα και την έκταση της λεύκης δηλαδή το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. Για την αντιμετώπιση της δύνανται να χρησιμοποιηθούν κρέμες και αλοιφές που εφαρμόζονται στο σημείο που το δέρμα έχει αποχρωματιστεί[67].Η θεραπευτική αντιμετώπιση της λεύκης υλοποιείται είτε φαρμακολογικά καθοδηγούμενη είτε με κάποιας μορφής φωτοθεραπεία είτε με συνδυασμό μεθόδων. Πιο συγκεκριμένα για τη φαρμακολογική μορφή αντιμετώπισης χρησιμοποιούνται τα τοπικά κορτικοστεροειδή φάρμακα, οι αναστολείς καλσινευρίνης και τα ανάλογα βιταμίνης D3. Αντιστοίχως για την αντιμετώπιση μέσω φωτοθεραπείας πραγματοποιείται η έκθεση του οργανισμού στη UVB ακτινοβολία και στην PUVA.

Τοπικά κορτικοστεροειδή

Η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή απευθύνεται σε όλες τις μορφές της λεύκης αλλά είναι περισσότερο αποτελεσματική στις σκουρόχρωμες επιδερμίδες και ιδιαίτερα στην περιοχές του προσώπου και του λαιμού. Αυτά τα φάρμακα έχουν θεραπευτική επίδραση καθώς επιφέρουν περί 75% επαναχρωματισμό του δέρματος[68].Τα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική φαρμακευτική επίδραση στη λεύκη ρυθμίζοντας και καταστέλλοντας τη φλεγμονώδη απόκριση. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS) είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη λεύκη, είτε είναι ισχυρή (βαλερική βηταμεθαζόνη) είτε πολύ ισχυρή (προπιονική κλοβεταζόλη). Τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι ισχυρότερα σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο, ενώ οι ακραίες ζώνες συνήθως παράγουν φτωχά αποτελέσματα [93].

Αναστολείς καλσινευρίνης

Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (TCIs) στοχεύουν στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού περιλαμβάνουν την τακρόλιμους (0,03% ή 0,1%) και την πιμεκρόλιμους (1%) έχοντας λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα χωρίς κίνδυνο ατροφίας.[96] Για τουλάχιστον 6 μήνες, το TCI μπορεί να χρησιμοποιηθεί δύο φορές την ημέρα. Η πορεία της θεραπείας μπορεί να παραταθεί εάν υπάρχουν ορατά θετικά αποτελέσματα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται μέτρια καθημερινή έκθεση στον ήλιο [95].

Ανάλογα βιταμίνης D3

Τα τοπικά ανάλογα βιταμίνης D3 δεν είναι αποτελεσματικά ως αυτόνομη θεραπεία για τη λεύκη λόγω των ανοσοτροποποιητικών τους ιδιοτήτων, οι οποίες μειώνουν τη λειτουργία των T κυττάρων, προάγουν το σχηματισμό μελανοκυττάρων και προκαλούν μελανογένεση. Ωστόσο, είναι χρήσιμα ως συμπληρώματα σε άλλες θεραπείες[92].

Παρόλο αυτά σε μια συστηματική ανασκόπηση που ανέλυσε 27 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, η καλσιποτριόλη αναδείχθηκε ως το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κατά 70% τοπικό ανάλογο της βιταμίνης D ως θεραπεία για ασθενείς με λεύκη, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της καταστροφής των μελανοκυττάρων, ενώ η τακαλσιτόλη και η χοληκαλσιφερόλη αντιπροσωπεύουν το 22% και το 8%, αντίστοιχα [87,90].

Θεραπευτική αντιμετώπιση με τη βοήθεια της κρέμας με ρουξολιτινίμπη

Σύμφωνα με έρευνες τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί στη θεραπευτική φαρέτρα η κρέμα ruxolitinib 1,5% (ρουξολιτινίμπη), που αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη τοπική θεραπεία, ενός εκλεκτικού JAK1/JAK2 αναστολέα, για τον τύπο της μη τμηματικής λεύκης. Σε 52 εβδομάδες 1 στους 2 ασθενείς πέτυχε 75% επαναχρωματισμό του προσώπου με την κρέμα ρουξολιτινίμπη [121,120].

Μορφές φωτοθεραπείας

Φωτοθεραπεία με UV

Η επίδραση της βιταμίνης D στη θεραπεία της λεύκης έχει διερευνηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με φωτοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ψωραλένης με UVA (μήκος κύματος 320-400 nm, PUVA), της στενού φάσματος UVB (μήκος κύματος 280-320 nm, NB-UVB) ή του λέιζερ excimer 308 nm[23]. Η ακτινοβολία UVB είναι πιο εμφανής από την UVA. Η υπεριώδης ακτινοβολία φαίνεται να έχει πολλές συστημικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης του κεντρικού άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, όπου εκκινείτε η προπιομελανοκορτίνη στον υποθαλαμικό τοξοειδές πυρήνα δίνοντας ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα και γονιδιακά αποτελέσματα οπιοειδών [92]. Η φωτοδυναμική θεραπεία NB-UVB καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, διεγείρει το διαχωρισμό των μελανοκυττάρων, αυξάνει τη σύνθεση μελανίνης και προκαλεί μετανάστευση μελανοκυττάρων από το περιβληματικό δέρμα για τη θεραπεία της λεύκης [93].

Η φωτοθεραπεία γίνεται μέσω ιατρικών μηχανημάτων που παρέχουν ειδικό τύπο φωτός στο σημείο προσβολής[67]. Οι συνεδρίες διεξάγονται σε φωτοθεραπευτικά εξωτερικά ή εξειδικευμένα ιατρεία με εφαρμογή διακριτής δόσης ερυθρίματος δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα σε περίοδο πολλών μηνών. Ενώ υπάρχει η δυνατότητα της κατ' οίκον θεραπείας μέσω της NB-UVB ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας φορητά συστήματα ακτινοβολίας μερικού ή/και ολόκληρου σώματος [73]. Η

φωτοθεραπεία είναι ικανή να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και να συμβάλει θετικά στον επαναχρωματισμό του δέρματος. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών ενδέχεται να μην είναι άμεσα ορατά τα αποτελέσματα σε όλα τα σημεία του σώματος καθώς η βλάβη στα άνω και κάτω άκρα μοιάζει πιο επιρρεπής από τα υπόλοιπα σημεία του σώματος [67]. Η μέθοδος αυτή σύμφωνα με έρευνες ορίστηκε ως αποτελεσματική όχι μόνο στους ενήλικες αλλά και σε παιδιά σε ποσοστό περίπου 75% [68].

Θεραπεία με PUVA

Η ακτινοβολία PUVA (μήκος κύματος 320-340 nm) προκαλεί παραγωγή μελανίνης καταστέλλοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και ενισχύοντας ένα περιβάλλον που ευνοεί τον σχηματισμό μελανοκυττάρων. Αυτή η θεραπεία δεύτερης γραμμής συνήθως περιλαμβάνει την τοπική εφαρμογή ψωραλένης ή από του στόματος κατανάλωση και στη συνέχεια την έκθεσή της σε UVA ακτινοβολία. Τα ψωραλένια σκευάσματα λαμβάνονται από το στόμα για 1-3 ώρες πριν από την έκθεση στην UVA[93].

Σε μια μελέτη, 32 ασθενείς που έπασχαν από λεύκη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συστηματική PUVA τρεις φορές την εβδομάδα μαζί με τοπική καλσιποτριόλη δύο φορές την ημέρα μόνο στη μία πλευρά του σώματος. Βάσει των παρατηρήσεων, η πλευρά που έλαβε θεραπεία με καλσιποτριόλη και PUVA εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα από την φωτοθεραπεία μόνη της, υποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας[23].

Μεταμόσχευση δέρματος

Τα τελευταία χρόνια σύμφωνα με μελέτες η μεταμόσχευση του δέρματος, η μεταφορά δηλαδή δέρματος ή κυττάρων από ένα υγιές σημείο στο σημείο που έχει προσβληθεί από λεύκη έχει αναδειχθεί ως μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή [67]. Ενέχει όμως τον κίνδυνο αποχρωματισμού σε σημεία τραυματισμού.

Θεραπευτική αντιμετώπιση στην περίοδο της εγκυμοσύνης/γαλουχίας

Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ή/και γαλουχίας μιας γυναίκας πρέπει να ακολουθούνται ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές και πάντα κάτω από την αυστηρή επίβλεψη γυναικολόγου, δερματολόγου. Συστήνεται η κατανάλωση τοπικών στεροειδών φαρμάκων και η ασφαλής φωτοθεραπεία με NB-UVB. Αναφορικά με τα τοπικά στεροειδή φάρμακα, αυτά θα πρέπει να εφαρμόζονται σε μικρή έκταση και περιορισμένη ποσότητα καθώς έχει παρατηρηθεί πιθανή συσχέτιση με χαμηλό βάρος γέννησης του εμβρύου. Επιπλέον, για τις γυναίκες που διανύουν αυτή την περίοδο συνιστάται η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής φυλλικού οξέως ενώ παράλληλα δεν παραλείπεται η τακτική παρακολούθηση εκδήλωσης μελάσματος [115].

3.8 Ο ρόλος της βιταμίνης D στη λεύκη

Η λεύκη έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αν και ο παθογενετικός της μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να ενισχύσει τη μελανογένεση και την έκφραση της τυροσινάσης στα ανθρώπινα μελλανοκύτταρα, μέσω της αντι-αποπτωτικής της δράσης, συμβάλλοντας έτσι στην πρόληψη της απώλειας χρωστικής [64]. Η τυροσινάση είναι ένα βασικό ένζυμο της μελανογένεσης, το οποίο καταλύει τον οξειδωτικό μετασχηματισμό της τυροσίνης σε διυδροξυφαινυλαλανίνη (DOPA), πρόδρομη ένωση των μελανινών[66]. Η 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] φαίνεται να αναστέλλει μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της λεύκης, καταστέλλοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και IL-8, καθώς και των παραγόντων νέκρωσης όγκου TNF-α και IFN-γ. Παράλληλα, ρυθμίζει τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, περιορίζοντας την παρουσίαση αντιγόνων [65]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η ενεργή μορφή της βιταμίνης D μειώνει την αποπτωτική δραστηριότητα των μελανοκυττάρων που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία UVB [66]. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D ασκεί δράση μέσω των υποδοχέων της στο δέρμα, επηρεάζοντας τη λειτουργία και την επιβίωση τόσο των μελανοκυττάρων όσο και των κερατινοκυττάρων.

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η βιταμίνη D ή τα ανάλογα της, συμπεριλαμβανομένης της καλσιποτριόλης και της τακαλσιτόλης, προκαλούν εκ νέου μελάγχρωση στο δέρμα ασθενών με λεύκη καταστέλλοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών[74]. Συνεπώς, η 25-υδροξυβιταμίνη D3 (καλσιφεδιόλη) δρα στους υποδοχείς της διυδροξυβιταμίνης D3 στα μελλανοκύτταρα για την έναρξη της έκκρισης της μελανίνης [64]. Ερευνητές έχουν αναφέρει πως τα επίπεδα βιταμίνης D επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς εκείνο διαθέτει ένζυμα που μπορούν να τη μεταβολίσουν, υποδεικνύοντας ότι αυτό συμβάλλει στη μετατροπή των ανενεργών μορφών βιταμίνης σε ενεργές μορφές καλσιτριόλης. Γεγονός που δημιουργεί μια σχέση μεταξύ της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος και των επιπέδων βιταμίνης D που κυκλοφορούν. Οποιαδήποτε έκπτωση στα επίπεδα βιταμίνης D θα είχε ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογίας του ανοσοποιητικού συστήματος [79].

3.9 Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την κατανόηση της επίδρασης της βιταμίνης D σε ασθενείς με λεύκη. Σύμφωνα με μια πιλοτική μελέτη των Finamoretal., η οποία περιελάμβανε 16 ασθενείς, χορηγούνταν τακτικά 35.000 IU (διεθνής μονάδα) βιταμίνης D3 καθημερινά για έξι μήνες. Από τους

16, οι 14 ασθενείς εμφάνισαν 25% έως 75% επαναμελάγχρωση, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη της νόσου[78].

Παρόλο αυτά δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί η συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D όσον αφορά τη σχέση της με τη λεύκη και τις πολλαπλές μορφές αυτοανοσίας. Στην περίπτωση αυτή είτε τα χαμηλά επίπεδα 25(OH) D αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς αυτοανοσίας είτε οι αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διεργασίες καταναλώνουν υπερβολική βιταμίνη D, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων 25(OH)D. Σε κάθε περίπτωση, ο έλεγχος των επιπέδων 25(OH)D μπορεί να είναι μια χρήσιμη εξέταση για την απόφαση εάν θα πρέπει να ελεγχθούν για δευτεροπαθείς αυτοάνοσες νόσους οι ασθενείς με λεύκη[87].

3.10 Επιπτώσεις της έλλειψης της στη λεύκη

Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι τα άτομα που πάσχουν από λεύκη εμφανίζουν συχνά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Στον αντίποδα όμως αυτοί οι ασθενείς δεν επιτρέπεται να εκτεθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ηλιακή ακτινοβολία προκειμένου να απορροφήσει ο οργανισμός τους τα επαρκή επίπεδα της 25(OH)D. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα της επιβράδυνση της αποκατάστασης της υγείας τους.

Τα ελλιπή επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D μπορεί να είναι υπεύθυνα στη μη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου να προάγει τη μελανογένεση και την ανοσολογική του λειτουργία[81].

Γυροειδής αλωπεκία

4.1 Ορισμός

Ως Γυροειδής Αλωπεκία (ΓΑ) ονομάζεται μια αυτοάνοση διαταραχή του οργανισμού που χαρακτηρίζεται από ξαφνική, κατά τόπους τριχόπτωση χωρίς ουλές με τη μεσολάβηση των Τ κυττάρων[103,23]. Μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε τριχωτή περιοχή του σώματος, όπως το τριχωτό της κεφαλής, τα γένια και τις τρίχες του σώματος, οδηγώντας συχνά σε σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών [101]. Η πάθηση αυτή συνήθως ξεκινά στην παιδική ηλικία και στην νεαρή ενήλικη ζωή, αν και δεν αποκλείεται να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία ανεξάρτητα από τον τόνο του δέρματος και το φύλο [23]. Η αιτιολογία της γυροειδούς αλωπεκίας δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως ωστόσο, θεωρείται ότι οφείλεται στη σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση της. Έχει καταγραφεί αυξημένη γενετική προδιάθεση σε άτομα με παρουσία του αντιγόνου HLA-DQ3, σε μονοζυγωτικούς διδύμους, καθώς και σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου [101].

Ιστολογικά, παρατηρείται περιβολβική λεμφοκυτταρική διήθηση που αποτελείται κυρίως από TH1 κύτταρα με υψηλή αναλογία CD4 προς CD8. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία (ΓΑ) παρουσιάζουν κατά περίπου 16% αυξημένο δια βίου κίνδυνο εμφάνισης άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η λεύκη, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και ο ομαλός λειχήνας σε ασθενείς με ΓΑ[100].

4.2 Μορφές της γυροειδούς αλωπεκίας

Η ΓΑ ανάλογα με το βαθμό προσβολής της διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή. Μια από τις πιο σοβαρές μορφές αποτελεί η οφίαση, που χαρακτηρίζεται από απώλεια τριχών σε σχήμα φιδιού που επεκτείνεται στο όριο του τριχωτού της κεφαλής ή ως απώλεια μαλλιών σε σχήμα κύματος στην περιφέρεια του κεφαλιού[94].

Πιο συγκεκριμένα, η νόσος ταξινομείται ως ήπια όταν παρατηρούνται έως και τρεις εστίες αλωπεκίας, με μέγιστη διάμετρο έως 3 cm η καθεμία, ή όταν η απώλεια τριχοφυΐας περιορίζεται στις βλεφαρίδες και τα φρύδια. Ως μέτρια μορφή χαρακτηρίζεται όταν υπάρχουν περισσότερες από τρεις εστίες με διάμετρο άνω των 3cm, χωρίς να παρατηρείται ολική ή καθολική αλωπεκία. Η σοβαρή μορφή αντιστοιχεί σε περιπτώσεις ολικής ή καθολικής απώλειας τριχοφυΐας [102].

Όταν παρουσιάζεται τμηματική τριχόπτωση στο τριχωτό της κεφαλής καλείται εστιακή μορφή γυροειδής αλωπεκίας, η ολική απώλεια των μαλλιών του τριχωτού της κεφαλής ως ολική και η απώλεια τόσο των μαλλιών του τριχωτού της κεφαλής όσο και των τριχών του σώματος ως καθολική[105].

4.3 Επιδημιολογικά δεδομένα

Οι τελευταίες επιδημιολογικές μετρήσεις αναδεικνύουν στοιχεία πως έως και το 2% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από γυροειδή αλωπεκία με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης στις γυναίκες, ειδικά σε ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου, δηλαδή σε ηλικία άνω των 50 ετών[95]. Η ΓΑ κυμαίνεται από 0,7% έως 3,8% των ασθενών που επισκέπτονται δερματολογικές κλινικές με ένα δια βίου κίνδυνο 1,7% και επηρεάζει όλους τους ανθρώπους ανεξαρτήτου φύλου και φυλής[94]. Η ΓΑ δύναται να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά το πιο κοινό εύρος ηλικιών είναι μεταξύ 30 και 40 ετών, με ορισμένες διαφορές στην ηλικία διάγνωσης μεταξύ ανδρών και γυναικών. Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν στην παιδική ηλικία, ενώ στις γυναίκες είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί κατά την εφηβεία[110]. Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει ότι είναι η τρίτη πιο συχνή εκδήλωση δερματικής νόσου στα παιδιά και πως ο αριθμός των νέων περιπτώσεων αυξάνεται κάθε χρόνο[111].

4.4 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Η ακριβής παθοφυσιολογία αυτής της νόσου παραμένει άγνωστη παρόλο που προκαλείται από τα T κύτταρα σε ασθενείς με γεννητική προδιάθεση. Πρόκειται για μια χρόνια πάθηση που προκαλείται από διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που στοχεύει στους θύλακες των τριχών, οδηγώντας στην πρόωρη μετάβαση του αναγενούς θύλακα της τρίχας στις καταγενείς και τελογενείς φάσεις[103]. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι μία από τις κύριες αιτίες της παθογένεσης της ΓΑ, με μη φυσιολογικά T και B λεμφοκύτταρα σε αυτούς τους ασθενείς που εκκρίνουν κυτοκίνες και αυτό-αντισώματα που επιτίθενται στα κύτταρα των τριχοθυλακίων, οδηγώντας σε απώλεια μαλλιών. Αυτά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού απελευθερώνουν κυτοκίνες, όπως η ιντερφερόνη IFN- γ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, όταν εισέρχονται στο θύλακα της τρίχας και στη συνέχεια προκαλούν απόπτωση των κυττάρων του θύλακα της τρίχας[112]. Ως αυτοάνοσο νόσημα, το ανοσοποιητικό σύστημα αντιλαμβάνεται λανθασμένα τους θύλακες των τριχών ως εξωγενείς οντότητες, υποκινώντας μια ανοσολογική απόκριση που οδηγεί σε απώλεια μαλλιών. Επιπλέον, τα αυτό-αντισώματα συνδέονται με αντιγόνα σχηματίζοντας ανοσο-συμπλέγματα που βλάπτουν περαιτέρω τα κύτταρα των τριχοθυλακίων[113]. Στην παθοφυσιολογία της νόσου

σημαντικό ρόλο κατέχουν οι γενετικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένων του συμπλέγματος γονιδίων HLA στο χρωμόσωμα 6. Συγκεκριμένες παραλλαγές γονιδίου HLA, όπως HLA-DQB1 και HLA-DRB1, αλλά κι άλλες παραλλαγές γονιδίου μη HLA, όπως TLR7, IL-2/IL και το IL-23R συνδέονται με τη νόσο [94]. Οι μελέτες υποστηρίζουν ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την ανάπτυξη της. Συμπεραίνεται πως η παθογένεια είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει πολλαπλά κύτταρα, μόρια και παθολογικές διεργασίες [113].

4.5 Τρόποι αντιμετώπισης

Για την αντιμετώπιση της ασθένειας έχουν αναφερθεί επιτυχημένες θεραπείες που συνδυάζουν καλσιποτριόλη με ισχυρά κορτικοστεροειδή όπως η μομεταζόνη και η κλομπεταζόλη οι οποίες παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις μεμονωμένες θεραπείες [97].

Οι θεραπευτικές μέθοδοι για την ΓΑ περιλαμβάνουν επίσης τη χρήση ενδοφλεβικής βιταμίνης D. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Rashad, η έγχυση ενδοφλεβικής βιταμίνης D σε 60 ασθενείς με κατά τύπους ΓΑ κάθε 4 εβδομάδες για έως και 3 συνεδρίες είχε ως αποτέλεσμα την αναγέννηση μαλλιών κατά 53%. Ωστόσο, αναφέρθηκαν αρκετές παρενέργειες, όπως η στιγμιαία αιμορραγία και πόνος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιταμίνη D. Διάφορα παράγωγα της D, συμπεριλαμβανομένων της καλσιτριόλης, της καλσιποτριόλης, της τακαλσιτόλης, της μαξακαλσιτόλης και της 1,25(OH)₂D, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία της νόσου [98].

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Όταν εντοπίζεται μικρής έκτασης προσβεβλημένη περιοχή από τη νόσο τότε συστήνεται η χρήση στεροειδών φαρμάκων. Αυτά εφαρμόζονται απευθείας στο δέρμα ως αλοιφή, κρέμα ή υγρό διάλυμα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοστεί ενέσιμη θεραπεία στεροειδών που συμβάλει στη μείωση της φλεγμονής στους θύλακες των τριχών. Στην περίπτωση αυτή χρειάζονται εβδομαδιαίες συνεδρίες με το δερματολόγο για έως έξι εβδομάδες [109]. Οι ενέσιμες θεραπείες εφαρμόζονται 1 φορά κάθε 3 με 4 εβδομάδες.

Στην περίπτωση μεγαλύτερης απώλειας μαλλιών τότε συστήνεται από τον δερματολόγο η χρήση θεραπείας με αναστολείς jak κινασών πχ. Baricitinib. Αυτή η μορφή της θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα της γυροειδούς αλωπεκίας [109].

4.6 Συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση της γυροειδούς αλωπεκίας

Καθολική ΓΑ

Σύμφωνα με τους ερευνητές για την αντιμετώπιση της καθολικής μορφής γυροειδούς αλωπεκίας χρησιμοποιείται η ενεργός ορμόνη καλσιτριόλη και το ανάλογό της παρικαλσιτόλη. Με τη συστηματική τους χρήση εντοπίζεται ορατή επίδραση στην αναγέννηση των μαλλιών του τριχωτού της κεφαλής και του σώματος (κάποιες φορές ως χνούδι), των φρυδιών και των βλεφαρίδων, υποδεικνύοντας ότι η βιταμίνη D διαθέτει ανοσοτροποποιητική ικανότητα που παρεμβαίνει στον μηχανισμό της νόσου. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις η καλσιτριόλη δύναται να προκαλέσει στον οργανισμό υπερασβεστιασμία, υπερασβεστιουρία και τότε αντικαταστέιτε με παρικαλσιτόλη, ένα λιγότερο ασβεστιαμικό ανάλογο [104].

Εστιακή ΓΑ

Σε αυτή την περίπτωση συστήνεται η έγκαιρη έναρξη θεραπείας με υψηλή ημερήσια δόση χοληκαλσιφερόλης, αποκαθιστώντας πλήρως τις περιοχές αλωπεκίας χωρίς περαιτέρω υποτροπές[104].

4.7Ο ρόλος της βιταμίνης D στη γυροειδή αλωπεκία

Σύμφωνα με μελέτες, ο υποδοχέας της βιταμίνης D, ο VDR εκφράζεται έντονα στη βασική δομή των ανθρώπινων τριχοθυλακίων και η έκφραση των VDR στα κερατινοκύτταρα είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του φυσιολογικού κύκλου της τρίχας. Συνεπώς οι ελλειπείς ή μειωμένοι VDR μειώνουν την ανάπτυξη των τριχοθυλακίων[94]. Οι VDR είναι ενεργοί στα βλαστοκύτταρα στην περιοχή του εξογκώματος του θύλακα της τρίχας και παίζουν σημαντικό ρόλο στον κύκλο της. Προκύπτει ότι η 1,25 διυδροξυβιταμίνη D₃ ασκεί τη δράση της μετά τη σύνδεσή της με τους VDR, η οποία ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που ανταποκρίνονται στη βιταμίνη D [101]. Επομένως, ελέγχει τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο του θύλακα της τρίχας[100]. Από την πλευρά της η βιταμίνη D χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου αποδεικνύοντας τη μείωση της έκφρασης του υποδοχέα VDR στους θύλακες των τριχών οδηγώντας σε ενεργές πλάκες ΓΑ [95].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D αναστέλλει την έκκριση κυτοκινών των βοηθητικών T κυττάρων TH1 και διεγείρει την έκκριση κυτοκινών TH2. Η πόλωση του ανοσοποιητικού συστήματος προς τον φαινότυπο TH2 καταστέλλει τα αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούνται από το TH1. Επιπλέον, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D αναστέλλει τη λειτουργία των κυττάρων TH17, τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιπρόσθετα, ενισχύει τα ρυθμιστικά T κύτταρα, τα οποία παίζουν βασικό ρόλο στην καταστολή των αυτοάνοσων αποκρίσεων[99].

Ο ρόλος της βιταμίνης D και των υποδοχέων 1,25 διυδροξυβιταμίνηD στα κερατινοκύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για τον φυσιολογικό κύκλο και την αναγέννηση των μαλλιών. Η δραστηριότητα της βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ταχύτητα της παραγωγής. Συνεπώς, οι φάσεις αναγέννησης δεν ξεκινούν όταν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D[103].

Επιπροσθέτως, η βιταμίνη D αναστέλλει τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των DCs, μειώνει την έκφραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας II, CD40, CD80 και CD86 και αναστέλλει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης IL-1, IL-2, IL-6, ιντερφερόνης IFN-2-γ. Αναστέλλει επίσης την IL-12, η οποία είναι μια ανοσοδιεγερτική κυτοκίνη κρίσιμη για την πόλωση του ανοσοποιητικού συστήματος προς τον φαινότυπο Th1. Επομένως, μετατοπίζει την ανοσολογική απόκριση προς τον φαινότυπο Th2. Έτσι, η έκκριση κυτοκίνης Th2 και ιντερλευκινών IL-4, IL-5 και IL-10 αυξάνονται[102].

4.8Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Τα επίπεδα βιταμίνης D είναι διαφορετικά για κάθε οργανισμό καθώς η συγκέντρωση της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό ρυθμίζεται από το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα, τη συννοσηρότητα, τη διατροφή, το επίπεδο έκθεσης στον ήλιο, την εποχή της αιμοληψίας και τυχόν θεραπείες, όπως η φωτοθεραπεία. Ωστόσο έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με ΓΑ έχουν υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας 25-υδροξυβιταμίνης D[99].

Έχει αποδειχθεί ότι η έλλειψη VDR μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επιδερμική διαφοροποίηση και τους θύλακες των τριχών. Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης υποστηρίξει μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D, ψευδαργύρου και φυλλικού οξέος στον ορό σε ασθενείς με ΓΑ σε σύγκριση με τους υγιείς[95].

4.9Επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης Dστη γυροειδή αλωπεκία

Όταν παρατηρείται έλλειψη της D3 τότε διαπιστώνεται δυσλειτουργία των κερατινοκυττάρων και μειώνεται ο πολλαπλασιασμός τους. Παράλληλα στο δέρμα εντοπίζονται αντιμικροβιακές και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζεται η εύρυθμη λειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων[114].

4.10 Γυροειδής αλωπεκία και ψυχολογική επιβάρυνση

Η ΓΑ συνδέεται με κατάθλιψη, άγχος, κοινωνική φοβία και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Οι ψυχικές ασθένειες μπορεί να εμφανιστούν μήνες ή και χρόνια πριν από την εκδήλωση της [104]. Η βιταμίνη D λειτουργεί κι ως νευροστεροειδής ορμόνη. Αυτή η ορμόνη ενεργοποιεί τη μεταγραφή της τρυπτοφάνης υδροξυλάσης για να προάγει την απελευθέρωση της 5-υδροξυτρυπταμίνης, με παρόμοιο τρόπο με τα αντικαταθλιπτικά όπως η υδροχλωρική φλουοξετίνη [106]. Επιπλέον, ενισχύει τη γονιδιακή έκφραση της τυροσίνης υδροξυλάσης, η οποία κατέχει το ρυθμιστικό βήμα της σύνθεσης κατεχολαμινών [107]. Η καταλυτική σύνθεση αυτών των νευροδιαβιβαστών συμβάλλει στη διόρθωση των διαταραχών της διάθεσης.

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της γυροειδούς αλωπεκίας είναι το οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλείται από την υπερβολική παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και την ανεπαρκή αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Μια συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε ότι τα επίπεδα μαλονδιαλδεϋδης, νιτρικού οξειδίου και ολικού οξειδωτικού στον ορό του αίματος ήταν αυξημένα, ενώ η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η γλουταθειόνη υπεροξειδάση ήταν μειωμένες σε ασθενείς με ΓΑ [108]. Αποδεικνύεται πως η βιταμίνη D εμπλέκεται έμμεσα στη σύνθεση αντιοξειδωτικών και στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες [104].

5. Συμπεράσματα

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση και την ανάλυση των ερευνών που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, προκύπτει ότι η βιταμίνη D, παρά το γεγονός ότι συχνά παραβλέπεται ή υποτιμάται, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανεπάρκειά της συνδέεται με σοβαρές δυσλειτουργίες του οργανισμού και φαίνεται να αποτελεί κοινό παρονομαστή στην αιτιοπαθογένεια όλων των αυτοάνοσων νοσημάτων που εξετάστηκαν. Η πλειονότητα των μελετών, τόσο τυχαιοποιημένων όσο και μη, καταγράφει χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στους ασθενείς, ενώ η συμπληρωματική χορήγησή της προτείνεται συχνά ως θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Επιπλέον, τεκμηριώνεται σαφής αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της εκδήλωσης των υπό μελέτη νοσημάτων. Παρά ταύτα, ανεξαρτήτως της εκάστοτε θεραπευτικής στρατηγικής, η διατροφή εξακολουθεί να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για τη διατήρηση της υγείας.

5.1 Ψωρίαση

Στην περίπτωση της ψωρίασης, πέρα από τη διατήρηση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό του αίματος, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης η παραθορμόνη και ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR), καθώς επηρεάζουν την απόκριση στη θεραπεία και τη συνολική αποκατάσταση του ασθενούς. Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως με υπερκερατωσικές πλάκες και σταγονοειδείς ή πολυάριθμες αλλοιώσεις κατά τις εξάρσεις, με σημαντικές ψυχοκοινωνικές συνέπειες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σκευάσματα βιταμίνης D, όπως η καλσιποτριόλη και η καλσιτριόλη, τα οποία κατατάσσονται μεταξύ των πιο αποτελεσματικών τοπικών θεραπειών. Η τοπική τους εφαρμογή επιτρέπει την άμεση στόχευση των προσβεβλημένων περιοχών, μειώνοντας τη φλεγμονή και τις δερματικές βλάβες, ενώ παράλληλα περιορίζονται οι συστηματικές παρενέργειες που σχετίζονται με άλλες μορφές θεραπείας. Τα σκευάσματα αυτά προάγουν τη φυσιολογική διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων, επηρεάζοντας θετικά τον κυτταρικό κύκλο και αναστέλλοντας την παθολογική υπερπλασία.

Επιπλέον, η βιταμίνη D φαίνεται να επιδρά ρυθμιστικά στο ανοσοποιητικό σύστημα, μειώνοντας την υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση και καταστέλλοντας την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην ανάπτυξη των δερματικών πλακών. Έτσι, αναδεικνύεται ως ουσιώδες θεραπευτικό εργαλείο, τόσο για την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων όσο και για τη μακροπρόθεσμη διαχείριση της νόσου.

5.2 Λεύκη

Η λεύκη χαρακτηρίζεται από αποχρωματισμό του δέρματος, μια κατάσταση που συχνά συνοδεύεται από κοινωνικό στιγματισμό και ψυχολογική επιβάρυνση των πασχόντων. Ωστόσο, χάρη στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις και τις τεχνολογικές εξελίξεις στον ιατρικό εξοπλισμό, η διαδικασία επαναμελάγχρωσης των προσβεβλημένων περιοχών καθίσταται πλέον ταχύτερη και λιγότερο επώδυνη. Εκτός από τον κληρονομικό παράγοντα, κρίσιμος παράγοντας στην επιτυχία της αποκατάστασης είναι και η χροιά του δέρματος. Σε σκουρόχρωμα δέρματα δηλαδή, η διαδικασία αποκατάστασης απαιτεί περισσότερο χρόνο λόγω της αυξημένης παραγωγής μελανίνης. Ωστόσο, κομβικό ρόλο στην επαναφορά του φυσιολογικού χρωματισμού φαίνεται να διαδραματίζει η βιταμίνη D, καθώς τα επίπεδά της στον ορό του αίματος σχετίζονται άμεσα με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η ενεργοποιημένη μορφή της βιταμίνης D ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες διεργασίες, αναστέλλοντας τη δράση των ανοσοκυττάρων που στοχεύουν τα μελανοκύτταρα. Η δράση αυτή επιτελείται κυρίως μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος εκφράζεται σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Συνεπώς, η βιταμίνη D δεν συμβάλλει μόνο στη μελάγχρωση του δέρματος αλλά και στην ανοσολογική ρύθμιση, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα στη συνολική θεραπευτική στρατηγική της λεύκης.

5.3 Γυροειδής αλωπεκία

Η γυροειδής αλωπεκία είναι μια αυτοάνοση νόσος που εκδηλώνεται αιφνίδια, προσβάλλοντας κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από την τοπική απώλεια τριχών, συνήθως σε μικρές, καλά περιγεγραμμένες περιοχές του σώματος. Η αναγέννηση των τριχοθυλακίων μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη χρήση τοπικών σκευασμάτων, όπως κρέμες και αλοιφές, είτε με τη χορήγηση ισχυρότερων φαρμακευτικών αγωγών. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητη η αυστηρή τήρηση των οδηγιών του δερματολόγου.

Για την πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση της γυροειδούς αλωπεκίας, προτείνεται η χορήγηση βιταμίνης D και ειδικότερα της ενεργής μορφής της, της καλσιδιόλης. Η καλσιδιόλη συμβάλλει στην ανάπτυξη και διατήρηση της τριχοφυΐας, ενώ ταυτόχρονα ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας την αυτοάνοση αντίδραση εναντίον των τριχοθυλακίων. Η δράση της βιταμίνης D ασκείται κυρίως μέσω του υποδοχέα VDR (Vitamin D Receptor), του οποίου η ενεργοποίηση είναι κρίσιμη για την ομαλή λειτουργία των θυλάκων.

Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση ή επιδείνωση της νόσου, καθώς προκαλεί διαταραχές στις ανοσοτροποποιητικές αποκρίσεις και ενισχύει τη φλεγμονώδη δράση ενάντια στους θύλακες των τριχών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- [1] Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
- [2] Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J VitamNutr Res*. 2022;92(2):118-125. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733>
- [3] Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;54(12):3753-3765. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2840-0>
- [4] Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct*. 2015;6(2):356-362. <https://doi.org/10.1039/c4fo00579a>
- [5] Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, Yacoubian V, Wang J, Hewison M, et al. Vitamin D binding protein and the biological activity of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:718. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00718>
- [6] Cardwell G, Bornman JF, James AP, Black LJ. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*. 2018;10(10):1–11. <https://doi.org/10.3390/nu10101498>
- [7] Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, Pehrsson PR, Taylor CL. Vitamin D in foods: an evolution of knowledge. In *Vitamin D*. 2017 4:41–77 <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.017>
- [8] Jakobsen J, Smith C, Bysted A, Cashman KD. Vitamin D in wild and farmed atlantic salmon (salmosalar) – What do we know? *Nutrients*. 2019;11(5):982. <https://doi.org/10.3390/nu11050982>
- [9] Kühn J, Schutkowski A, Kluge H, Hirche F, Stangl GI. Freerange farming: A natural alternativetoproduce vitamin Denriched eggs. *Nutrition*. 2014;30(4):481-4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.002>
- [10] Institute of Medicine. DRI Dietary reference intakes: Calcium, Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press 2011 <https://doi.org/10.17226/13050>
- [11] Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(1):145. <https://doi.org/10.3390/ijms20010145>
- [12] Lee C, Lau E, Chusilp S, Li B, Zhu H, Yamoto H, et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. *Pediatric Surgery Int*. 2019;35:1395–1401. <https://doi.org/10.1007/s00383-019-02045-8>
- [13] Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9784. <https://doi.org/10.3390/ijms23179784>
- [14] Prietl B, Treiber G, Pieber T-R, Amrein K. Vitamin D and Immune Regulation: Current Evidence. *Nutrients* 2020;12(7):2117. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- [15] Becker K.G. The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol*. 2001;1:399–405. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000011052.77127.a6>

- [16] Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003;89:552–572. <https://doi.org/10.1079/bjn2003837>
- [17] Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:60–81. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
- [18] Wimalawansa SJ. Physiological basis for using vitamin D to improve health. *Biomedicines.* 2023;11:1542. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061542>
- [19] Wimalawansa SJ. Controlling chronic diseases and acute infections with vitamin D sufficiency. *Nutrients.* 2023;15:3623. <https://doi.org/10.3390/nu15163623>
- [20] Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, Zwart P, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients.* 2016;8:319. <https://doi.org/10.3390/nu8060319>
- [21] Wimalawansa SJ. Rapidly increasing serum 25(OH)D boosts the immune system, against infections-sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2022;14:2997. <https://doi.org/10.3390/nu14142997>
- [22] Ambagaspiya SS, Appuhamillage GA, Dassanayake RS. Impact of vitamin D on ultraviolet-induced photoaging and skin diseases. *Explor Med.* 2024;5:363–83. <https://doi.org/10.37349/emed.2024.00225>
- [23] Neville JJ, Palmieri T, Young AR. Physical determinants of vitamin D photosynthesis: a review. *JBMR Plus.* 2021;5:10460. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10460>
- [24] Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel).* 2019;8:30. <https://doi.org/10.3390/biology8020030>
- [25] Gromkowska KJ, Jakubik A, Markiewicz R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging-review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3427–31. <https://doi.org/10.1111/jocd.14033>
- [26] Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>
- [27] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflamm Res.* 2022;71:817–31. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01598-8>
- [28] Bosch R, Philips N, Suárez JA, Juarranz A, Devmurari A, Chalensouk J, et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants (Basel).* 2015;4:248–68. <https://doi.org/10.3390/antiox4020248>
- [29] Ε.Σκαλτσά. Φυσικά προϊόντα στην Κοσμητολογία και Φαρμακολογία του δέρματος. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. 2022. <http://dx.doi.org/10.57713/kallipos-49>
- [30] Brozyna AA, Slominski RM, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Slominski AT. Vitamin D Signaling in Psoriasis: Pathogenesis and Therapy. *Int J of Mol Sci.* 2022;23(15):8575. <https://doi.org/10.3390/ijms23158575>

- [31] Formisano E, Proietti E, Borgarelli C, Pisciotta L. Psoriasis and Vitamin D: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(15):3387. <https://doi.org/10.3390/nu15153387>
- [32] Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and Psoriasis. *IntJ of Mol Sci*. 2020;21(15):5405. <https://doi.org/10.3390/ijms21155405>
- [33] Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C. et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:195–205. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>
- [34] European Food Safety Authority (EFSA). Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the target species. *EFSA Journal*. 2021;1:19.
- [35] Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>
- [36] Δ. Πρέζας. Β. Τζεμολλάρι. Αυτοάνοσες δερματικές παθήσεις και ο ρόλος της διατροφής Βιβλιοθήκη Πανεπιστημίου. Κρήτης. 2018. https://apothesis.lib.hmu.gr/bitstream/handle/20.500.12688/9100/PrezasDimitrio_TzemollariViola2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [37] Shivani B. A Comprehensive Review on Autoimmune Diseases https://www.researchgate.net/publication/354964083_A_Comprehensive_Review_on_Autoimmune_Diseases
- [38] Singh R, Lee K, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. 2016;6:93–104. <https://www.dovepress.com/terms.php>
- [39] Tang MM, Chang CC, Chan LC, Heng A. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2013;52(3):314-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05340.x>
- [40] Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017;140:109–120. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.056>
- [41] Wilsmann D, Schnell LM, Ralser V, Bieber T, Schon MP, Huffmeier U, Mossner R. Successful treatment with interleukin-17a antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J. Dermatol*. 2018;45:850–854. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14318>
- [42] Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun. Rev*. 2017;16:10–15. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.015>
- [43] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>

- [44]Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61128-3)
- [45] Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):18-25. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217>
- [46]Boehncke WH, Schön MP, Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7)
- [47]Mohammed A, Mirshafiey H, Vahedi A, Hemmasi H, Moussavi G, Khameneh N, et al. Immunoregulation of Inflammatory and Inhibitory Cytokines by Vitamin D3 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand. J. Immun*. 2017;85:386–394.<https://doi.org/10.1111/sji.12547>
- [48]Holick MF. Active Vitamin D Compounds and Analogues: A New Therapeutic Era for Dermatology in the 21st Century. *Mayo Clin. Proc*. 1993;68:925–927. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60704-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60704-6)
- [49] Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis. *J. Investig. Dermatol*. 2010;130:1373–83. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.399>
- [50] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J. Investig. Dermatol*. 2013;133:377–385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
- [51] Holick MF. The Photobiology of Vitamin D and its Consequences for Humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1985;453:1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb11793.x>
- [52] Mahtani R, Pradeep MK. Daily oral vitamin D3 without concomitant therapy in the management of psoriasis: A case series, *Clinical Immunology Communications*. 2022;12:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.clicom.2022.01.001>
- [53] Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front Immunol*. 2021;7(12):655-739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655739>
- [54] Feldman SR, B Goffe, Rice G, Mitchell M, Kaur M, Robertson D, et al. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives.*Am Health Drug Benefits*. 2016;9:504–513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28465778>
- [55]Visconti B, Paolino G, Carotti S, PendolinoAL, Morini S, RichettaAG, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin, *J. Eur. Acad. Dermatol.Venereol*. 2015;29:2038–2042. <https://doi.org/10.1111/jdv.12736>
- [56] Holick MF. Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):561-4. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.015>

- [57] Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-285. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5389757>
- [59] Kim WB, Marinas JE, Qiang J, Shahbaz A, Greaves S, Yeung J. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):237-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.023>
- [60] Song J, Liu K, Chen W, Liu B, Yang H, Lv L, et al. Circulating Vitamin D Levels and Risk of Vitiligo: Evidence From Meta-Analysis and Two-Sample Mendelian Randomization. *Front Nutr*. 2021;22(8):782270. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782270>
- [61] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386:74–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60763-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60763-7)
- [62] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236:571–92. <https://doi.org/10.1159/000506103>
- [63] Colucci R, Conti R, Dragoni F, Cammi A, Cianferotti L, Brandi ML, et al. Evidence of a possible therapeutic role of vitamin D in a cohort of adult Caucasian vitiligo patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020;90(3-4):200-204. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000605>
- [64] Al Ghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:750–8. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.120720>
- [65] Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Im*. 2000;164:2405–11. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405>
- [66] Mazzariol M, Gisondi P. The role of vitamin D in dermatological diseases Vitamin D. 2023;6(3):86-89. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-5e>
- [67] LeWitt TM, Kundu RV. Vitiligo. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1136. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1688>
- [68] Böhm M, Schunther JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, Tanew A. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(3):365-378. <https://doi.org/10.1111/ddg.14713>
- [69] Geel N, Speckaert R, Taieb A, Picardo M, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:564–73. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148x.2011.00838.x>
- [70] Geel N, De Lille S, Vandenhautte S, Gauthier Y, et al. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:673–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03847.x>

- [71] Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *DermatolClin*. 2017;35:145–50. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.005>
- [72] Cario M, Pain C, Goussot JF, et al. Follicular vitiligo: A report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1178–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.049>
- [73] Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, Whitton M, Batchelor J, Williams H. Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: Home Intervention of Light therapy). *Trials*. 2014;8(15):51. <https://doi.org/10.1186/1745-621515-51>
- [74] Birlea SA, Costin GE, Norri DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med ResRev*. 2009;29:514-546. <https://doi.org/10.1002/med.20146>
- [75] Sandru F, Carsote M, Albu SE, Dumitrascu MC, Valea A. Vitiligo and chronic autoimmune thyroiditis. *J Med Life*. 2021;14(2):127-130. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0134>
- [76] Speeckaert R, Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):733-744. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0298-5>
- [77] Song J, Liu K, Chen W, Liu B, Yang H, Lv L, et al. Circulating Vitamin D Levels and Risk of Vitiligo: Evidence From Meta-Analysis and Two-Sample Mendelian Randomization. *Front Nutr*. 2021;22(8):782-270. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782270>
- [78] Finamor DC, Sinigaglia R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):222-34. <https://doi.org/10.4161/derm.24808>
- [79] Dutta RR, Kumar T, Ingle N. Diet and Vitiligo: The Story So Far. *Cureus*. 2022;14(8):28516. <https://doi.org/10.7759/cureus.28516>
- [80] Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-Calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci. Rep*. 2019;9(1):1768. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>
- [81] Mahmmod Z, Ismael DK. Vitamin D Deficiency in Patients With Vitiligo: A Cross-Sectional Study From Basrah, Iraq. *Cureus*. 2021;13(12):20733. <https://doi.org/10.7759/cureus.20733>
- [82] Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of Vitiligo: Epidemiological Survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *ArchDermatol*. 1977;113(1):47–52. <https://doi.org/10.1001/archderm.113.1.47>
- [83] Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(3):149-56. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.32708>

- [84] Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):954-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.010>
- [85] Silverberg, Nanette B. Update on childhood vitiligo. *Current Opinion in Pediatrics* 2010;22(4):445-452. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32833b6ac3>
- [86] Boisseau A M, Garsaud P, Calès D, Hélénor R, Quénéhervé C, Claire RC. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J of Derm*. 2000;39:18-20. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00880.x>
- [87] Hashmi FN, Nimma N, Maram R. Association of vitamin D (serum 25 hydroxy vitamin D3) and vitiligo at Tertiary care teaching Center. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2024;7:171-175. <https://healthcare-bulletin.co.uk/article/volume-14-issue-1-pages171-175-ra>
- [88]Awad SM, Morsy H, Abdel AM, Ibrahim AK. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum vitamin D levels in patients with vitiligo. *J Egyptian Women's Dermatol Soc*.2016;13:37-42. <http://dx.doi.org/10.1097/01.EWX.0000473579.35791.9a>
- [89] Smadi K, Ali M, Alavi SE, Jin X, Imran M, Leite VR, et al. Using a topical formulation of vitamin D for the treatment of vitiligo: a systematic review. *Cells*. 2023;12:2387. <https://doi.org/10.3390/cells12192387>
- [90]Joge RR, Kathane PU, Joshi SH. Vitiligo: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(9):29307. <https://doi.org/10.7759/cureus.29307>
- [91] Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.010>
- [92] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol*. 2021;48(3):252-270. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15743>
- [93] Bleuel R, Eberlein B: Therapeutic management of vitiligo. *J Deutsch Dermatol Ges*. 2018;16:1309-13. <https://doi.org/10.1111/ddg.13680>
- [94] Marahatta S, Agrawal S, Khan S. Study on Serum Vitamin D in Alopecia Areata Patients. *J Nepal Health Res Counc*. 2019;17(1):21-25. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.1475>
- [95] Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia areata: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immun*. 2021;61:403–23. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
- [96]Dasankunju BB, Nair PS, George AE. Serum vitamin D levels and alopecia areata: a comparative cross-sectional study. *J Skin Sex Transm Dis*. 2023;5:36–9. http://dx.doi.org/10.25259/JSSTD_24_2021
- [97] Gupta ML, Singh S, Hasan Khan B. Comparative Evaluation of efficacy between topical calcipotriol used along with topical clobetasol and topical clobetasol monotherapy in treatment of

- alopecia areata: a randomised clinical trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2021;15:05–8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/48438.14823>
- [98] Rashad AF, Elgamal E, Fouda I. Intralesional vitamin D3 in treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:4617–22. <https://doi.org/10.1111/jocd.14844>
- [99] Tsai TY, Huang YC. Vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):207-209. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.051>
- [100] Ghafoor R, Anwar MI. Vitamin D Deficiency in Alopecia Areata. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(4):200-202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492146>
- [101] Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013;22:1-5. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3049>
- [102] Bakry OA, El Farargy SM, El Shafiee MK, Soliman A. Serum Vitamin D in patients with alopecia areata. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):371-377. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.190504>
- [103] Abedini R, Shakiba S, Ghandi N, Yazdaniamjad F, Haddadi N, Nasimi M. Study of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata attending a dermatology center in Iran. *Iranian Journal of Dermatology.* 2021;24(2): 97-101. <https://doi.org/10.22034/ijd.2021.132456>
- [104] Papadimitriou DT, Bothou C, Dermitzaki E, Alexopoulos A, Mastorakos G. Treatment of alopecia totalis/universalis/focalis with vitamin D and analogs: Three case reports and a literature review. *World J Clin Pediatr* 2021;10(6):192-199. <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v10.i6.192>
- [105] Zhu B, Zhang L, Wang J, Tan G. Vitamin D supplementation for patients with alopecia areata: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(42):31089. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031089>
- [106] Alghamdi S, Alsulami N, Khoja S, Alsufiani H, Tayeb HO, Tarazi FI. Vitamin D Supplementation Ameliorates Severity of Major Depressive Disorder. *J Mol Neurosci.* 2020;70(2):230-235. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01461-2>
- [107] Cui X, Pertile R, Liu P, Eyles DW. Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator. *Neuroscience.* 2015;304:90-100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.048>
- [108] Acharya P, Mathur MC. Oxidative stress in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2020;59(4):434-440. <https://doi.org/10.1111/ijd.14753>
- [109] Gaurav A, Eang B, Mostaghimi A. Alopecia Areata. *JAMA Dermatol.* 2024;160(3):372. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4661>

- [110] Villasante A C, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8:397–403. <https://doi.org/10.2147/CCID.S53985>
- [111] Afford R, Leung AK, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr. Pediatr. Rev.* 2021;17:45–54. <https://doi.org/10.2174/1573396316666200430084825>
- [112] Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J. Autoimmun.* 2019;98:74–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.12.001>
- [113] Ho CY, Wu CY, Chen JF. Clinical and Genetic Aspects of Alopecia Areata: A Cutting Edge Review. *Genes*. 2023;14(7):1362. <https://doi.org/10.3390/genes14071362>
- [114] Gerkowicz A, Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G. The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2653. <https://doi.org/10.3390/ijms18122653>
- [115] K.E. ΚΟΥΣΚΟΥΚΗΣ, A.B. ΡΟΥΣΑΚΗ, E. ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ. ΕΠΙΤΟΜΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑ. ΝΕΟΝ (ΚΩΣΤΑΚΗΣ ΔΗΜ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ) 2021;1.