



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προβιοτικά και πρεβιοτικά στη ψωρίαση, στη ψωριασική
αρθρίτιδα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Βλάχου Μαρία

Διατροφολόγος - Διαιτολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής.

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



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



**Probiotics and prebiotics in psoriasis, psoriatic arthritis and
rheumatoid arthritis**

Περιεχόμενα

Λίστα πινάκων.....	4
Λίστα σχημάτων.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
1) Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά.....	7
1.1) Ορισμοί.....	7
1.2) Ιστορικά στοιχεία.....	7
1.3) Χαρακτηριστικά.....	8
1.4) Είδη προβιοτικών και πρεβιοτικών.....	9
1.5) Πηγές προβιοτικών και πρεβιοτικών.....	11
1.6) Μηχανισμός λειτουργίας προβιοτικών και πρεβιοτικών.....	13
1.7) Γενικά οφέλη προβιοτικών στην υγεία.....	13
2) Αυτοάνοσα νοσήματα.....	14
2.1) Ορισμοί.....	14
2.2) Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	15
2.3) Ψωρίαση.....	20
2.4) Ψωριασική αρθρίτιδα.....	22
3) Αποτελέσματα μεταanalύσεων και συστηματικών μελετών.....	23
3.1) Προβιοτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	23
3.2) Μικροχλωρίδα και ψωρίαση.....	28
4) Συζήτηση.....	29
5) Μέλλον.....	35
6) Συμπέρασμα.....	35
Βιβλιογραφία.....	36

Λίστα πινάκων

Πίνακας 1. Προβιοτικοί οργανισμοί που χρησιμοποιούνται στην ανθρώπινη διατροφή [9]	10
Πίνακας 2. Παράθεση ερευνών που συμμετείχαν στη μετανάλυση [47].....	27

Λίστα σχημάτων

Σχήμα 1. Ταξινόμηση και τύποι προβιοτικών τροφίμων [12].....	12
Σχήμα 2. Ακολουθία γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη της κλινικά ανιχνεύσιμης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας: Δύο πιθανά μοντέλα [23]	17

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στη μελέτη των επιδράσεων των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στα αυτοάνοσα νοσήματα και συγκεκριμένα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη ψωριασική αρθρίτιδα και τη ψωρίαση.

Αρχικά παρουσιάζονται συνοπτικά οι ορισμοί, οι ιδιότητες, τα οφέλη και οι μηχανισμοί λειτουργίας των προβιοτικών και των πρεβιοτικών. Παράλληλα γίνονται αναφορές στην θετική επίδραση τους στην υγεία με ιδιαίτερο στόχο τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Έχοντας αναφέρει τις αλληλεπιδράσεις των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στα αυτοάνοσα νοσήματα, στη συνέχεια αναλύονται τα τρία αυτοάνοσα που χρήζουν εμβάνθυσης λόγω θέματος.

Η κοινή ανάλυση των προβιοτικών-πρεβιοτικών και των αυτοάνοσων νοσημάτων οδήγησε στην ανάλυση προυπάρχουσων μετααναλύσεων που έφεραν εξέταση και αλληλεπίδραση των δύο θεμάτων. Η διερεύνηση των μετααναλύσεων πυροδότησε την συζήτηση επί του θέματος φέρνοντας στο προσκήνιο παρεμφερή θέματα.

Η διπλωματική εργασία κλείνει με περιεκτικό συμπέρασμα και τις προοπτικές του θέματος για το μέλλον.

Λέξεις-κλειδιά: προβιοτικά, πρεβιοτικά, μικροβίωμα, αυτοάνοσα νοσήματα

Abstract

The present dissertation focuses on the study of the effects of probiotics and prebiotics on autoimmune diseases and in particular on rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriasis.

At first, the definitions, properties, benefits and operating mechanisms of probiotics and prebiotics are briefly presented. At the same time, references are made to their positive effect on health targeting specifically on autoimmune diseases.

Having reported the interactions of probiotics and prebiotics in autoimmune diseases, the three autoimmune diseases that need to be deepened due to being the subject are then analyzed.

The joint analysis of probiotics-prebiotics and autoimmune diseases led to the analysis of pre-existing meta-analysis that examined and connected the two issues. The investigation of the meta-analysis sparked the discussion on the subject, bringing to the foreground similar issues.

The dissertation concludes with a comprehensive conclusion and perspectives on the subject for the future.

Key-Words: probiotics, prebiotics, microbiota, autoimmune diseases

1) Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά

1.1) Ορισμοί

Ο πιο πρόσφατος ορισμός που είναι αποδεκτός από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τον FAO ορίζει τα προβιοτικά ως «ζωντανούς μικροοργανισμούς, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκή ποσότητα προσφέρουν ένα όφελος στην υγεία του ξενιστή. (1)

Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμα συστατικά τροφίμων που επιδρούν ωφέλιμα στον ξενιστή με επιλεκτική διέγερση της ανάπτυξης, της δραστηριότητας ή και των δύο, ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηριακών ειδών, ήδη εγκατεστημένων στο παχύ έντερο. (2)

Η χρήση των προβιοτικών και των πρεβιοτικών σε συνεργιστικό συνδυασμό ορίζεται ως συμβιοτικά. Τα συμβιοτικά είναι μείγματα που βελτιώνουν την επιβίωση και την εμφύτευση των ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων διατροφής στη γαστρεντερική οδό, είτε διεγείροντας την ανάπτυξη ή μεταβολικά ενεργοποιώντας τα βακτήρια που προωθούν την υγεία. (3)

1.2) Ιστορικά στοιχεία

Τα οφέλη από την υγεία των βακτηρίων έχουν αναγνωριστεί σε όλη την ιστορία. Γάλα που είχε υποστεί ζύμωση καταναλώνονταν στην περιοχή της Μέσης Ανατολής το 10.000 π.Χ., ακολουθούμενη από πληθυσμούς της Αιγύπτου (όπως αναφέρθηκαν από ιερογλυφικά), την Ελλάδα και την Ιταλία. Περίπου το 8000 π.Χ., οι θιβετιανοί νομάδες που ζούσαν σε υψόμετρο πάνω από 4000 μ. διατηρούσαν καλή υγεία παρά την απουσία φρούτων και λαχανικών στη διατροφή τους, εν μέρει με την κατανάλωση γάλακτος γιακ που έχει υποστεί ζύμωση και των προϊόντων του. Μόνο οκτώ ουγγιές γάλακτος από γιακ καθημερινά μπορούσαν να παρέχουν >200 δισεκατομμύρια λακτοβάκιλλους, κυρίως *Lactobacillus fermentum* (*L. fermentum*) και *L. casei*. Το γάλα από γιακ έχει δειχθεί επίσης ότι δεν έχει ελεύθερες ρίζες και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Στην αρχαία Ελλάδα και στη Ρώμη περίπου το 400 π.Χ., ένα καρύκευμα που ονομάζεται γάρος, που προέρχεται από τα έντερα, ζυμωνόταν (και εξακολουθεί) για 12-18 μήνες σε πήλινα αγγεία, καταναλωνόταν καθημερινά, έχοντας ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και οφέλοι για την υγεία. Οι Τούρκοι νομάδες χρησιμοποίησαν «yogurtmak» για να θεραπεύσουν τη διάρροια, τις κράμπες και το δέρμα που καίγεται από το ηλιακό φως, όπως αποδεικνύεται από τα γραπτά του 11ου αιώνα και αργότερα ο Τζέκινγκς Χαν, τάζε το στρατό του γιαούρτι, επειδή φαίνεται ότι «έδινε

στους άνδρες του γεναιότητα». Το 1905, ο Elie Metchnikoff της Ρωσίας εξέτασε το ερώτημα γιατί οι Βούλγαροι ζούσαν τόσο πολύ. Ο ίδιος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροζωία τους συνδέεται με τη βαριά κατανάλωση γιαουρτιού που είχε υποστεί ζύμωση, και στη συνέχεια δείχνει ότι από το γιαούρτι θα μπορούσε να αναπτυχθεί ένας βάκιλλος, ο οποίος ήταν πανομοιότυπος με έναν βάκιλλο που βρέθηκε στα κόπρανα τους, που αργότερα ονομάστηκε *L. bulgaricus*. Ταυτόχρονα, ο Henry Tissler του Παρισιού απομόνωσε από ένα βρέφος έναν μικροοργανισμό σχήματος γ που ονόμασε *Bifidobacterium*. Αυτό το βακτήριο ήταν ικανό να μετατοπίσει παθογόνα βακτηρίδια *in vitro*. Τα υγιή βρέφη αποικούταν με το *Bifidobacterium*, ενώ λιγότερο υγιή βρέφη δεν φιλοξενούσαν τον οργανισμό. Αργότερα, στον πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο, πολλοί στρατιώτες πέθαιναν από διάρροϊκή ασθένεια και ο Γερμανός επιστήμονας Alfred Nissle απομόνωσε ένα στέλεχος του *E. coli* από έναν στρατιώτη που είχε *Shigella* στα κόπρανά του αλλά δεν είχε εμφανίσει διάρροια. Το είδος, το οποίο ονόμασε «ανταγωνιστικά ισχυρό», ονομάστηκε κατάλληλα *E. coli* Nissle 1917 και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως προβιοτικό σήμερα (ονομάζεται "Mutaflor").

Ο όρος προβιοτικό εισήχθη το 1953 από τον γερμανό Werner Kollath για να σημαίνει "δραστικές ουσίες απαραίτητες για μια υγιή ζωή". Στη δεκαετία του 1940, οι περισσότερες έρευνες επικεντρώθηκαν στην καλλιέργεια παθογόνων βακτηρίων και την ανάπτυξη αντιμικροβιακών θεραπειών. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, μετά τη δεκαετία του 1950, υπήρχε μεγάλο ενδιαφέρον για τον εντοπισμό προβιοτικών που παρείχαν ανθεκτικότητα στις αποικίες των παθογόνων και η έρευνα άρχισε να επικεντρώνεται στους λακτοβάκιλλους και στα μπιφιντοβακτήρια για την καταπολέμηση της διάρροιας. Η έρευνα αυτή επικεντρώθηκε στο ρόλο των προβιοτικών και της «υγείας του εντέρου» και κατέληξε σε πειστικές αποδείξεις ότι τα προβιοτικά μπορούν να αποτρέψουν και να θεραπεύσουν λοιμώξεις που προκαλούν διάρροια (ιογενή, σαλμονέλωση, σγελλόλωση, χολέρα) και επίσης να διευκολύνουν την επούλωση του πεπτικού έλκους. [46]

1.3) Χαρακτηριστικά

Για να θεωρηθούν προβιοτικά διάφορα βακτηριακά στελέχη θα πρέπει να πληρούν τις εξής προϋποθέσεις: να είναι φυσικοί ξενιστές μιας υγιούς εντερικής οδού, να επιβιώνουν από την ανώτερη πεπτική οδό και να είναι ικανά να επιβιώνουν και να αναπτύσσονται στο έντερο (ανθεκτικότητα σε οξύ και χολή), να είναι ασφαλή για ανθρώπινη κατανάλωση, να παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες όπως οι βακτηριοσίνες και να έχουν την ικανότητα προσκόλλησης στις εντερικές κυτταρικές γραμμές και της αποίκησης. (4) Επιπλέον χαρακτηριστικά θεωρούνται, επίσης, η αποδεδειγμένη γενετική σταθερότητα και η ικανότητα μη ανάπτυξης αντιβιοτικής αντοχής. (5)

Για να εκδηλωθούν οι λειτουργίες των πρεβιοτικών θα πρέπει ούτε να υδρολύονται ούτε να απορροφούνται στο άνω μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα και να είναι επιλεκτικά ζυμωμένα από ένα ή περιορισμένο αριθμό πιθανών ευεργητικών βακτηρίων που αποικούν στο παχύ έντερο. (6)

1.4) Είδη προβιοτικών και πρεβιοτικών

Τα προβιοτικά βακτήρια γενικά ανήκουν στα γένη των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Ωστόσο, άλλα βακτήρια και ζυμομύκητες έχουν προβιοτικές ιδιότητες. Τα κοινά προβιοτικά περιέχουν: 1) γαλακτοβάκιλλους (*Lactobacilli*) όπως *Lactobacillus acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, 2) Gram θετικά κοκκία (Gram-positive cocci) όπως *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*, και 3) *Bifidobacteria* όπως *B. infantis*, *B. animalis*, *B. longum*, *B. thermophilum*. (7) Τα περισσότερα προβιοτικά προϊόντα σήμερα αναπτύσσονται με *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* και άλλα βακτήρια γαλακτικού οξέος όπως *Lactococci* και *Streptococci*. Άλλα υποσχόμενα βακτηριακά στελέχη συμπεριλαμβάνουν τα βακτηριακά γένη *Bacillus*, *Escherichia*, και *Propionibacterium* και μερικά άλλα γένη ζυμομύκητων, κυρίως *Saccharomyces*. (8) Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τους προβιοτικούς οργανισμούς που περιέχονται σε φαρμακευτικά προϊόντα και ως διατροφικά πρόσθετα.

Πίνακας 1. Προβιοτικοί οργανισμοί που χρησιμοποιούνται στην ανθρώπινη διατροφή (9)

Τύποι Λακτοβάκιλων	Τύποι Μπιφιντοβακτηρίων	Άλλα βακτήρια γαλακτικού οξέος	Άλλοι μικροοργανισμοί
L. acidophilus (a),*	B. adolescentis (a)	Enterococcus	Bacillus clausii (a),*
L. amylovorus (b),*	B. animalis (a),*	faecium (a)	Escherichia coli
L. casei (a),(b),*	B. bifidum (a)	Lactococcus lactis	Nissle 1917 (a)
L. gasseri (a),*	B. breve (b)	(b),*	Saccharomyces
L. helveticus (a),*	B. infantis (a)	Streptococcus	cerevisiae (boulardi)
L. johnsonii (b),*	B. longum (a),*	thermophiles (a),*	(a),*
L. pentosus (b),*			
L. plantarum (b),*			
L. reuteri (a),*			
L. ramosus (a), (b),*			

(a) Περισσότερο ως φαρμακευτικά προϊόντα, (b) περισσότερο ως πρόσθετα τροφίμων, *QPS (Qualified Presumption of Safety) (Τεκμηριωμένο τεκμήριο ασφάλειας) μικροοργανισμοί

Η πλειοψηφία των αναγνωρισμένων πρεβιοτικών είναι υδατάνθρακες διαφόρων μοριακών δομών, που προκύπτουν φυσιολογικά στη διατροφή των ανθρώπων και των ζώων. Με βάση τον αριθμό των μονομερών τα πρεβιοτικά μπορούν να ταξινομηθούν σε: δισακχαρίτες, ολιγοσακχαρίτες (3-10 μονομερή), και πολυσακχαρίτες. Τα πιο υποσχόμενα και πληρωτικά κριτήρια φαίνεται να πληρούνται από τους ολιγοσακχαρίτες, όπως έχει δείξει από in vitro και in vivo έρευνες, συμπεριλαμβάνοντας τους φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS), γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS), ισομαλτοολιγοσακχαρίτες (IMO), ξυλοολιγοσακχαρίτες (XOS), διαγαλακτοολιγοσακχαρίτες (TOS), και ολιγοσακχαρίτες σόγιας (SBOS). Επίσης, πολυσακχαρίτες όπως η ινουλίνη, reflux starch, η κυτταρίνη, η ημικυτταρίνη και η πηκτίνη μπορεί δυνητικά να είναι πρεβιοτικά. (9)

1.5) Πηγές προβιοτικών και πρεβιοτικών

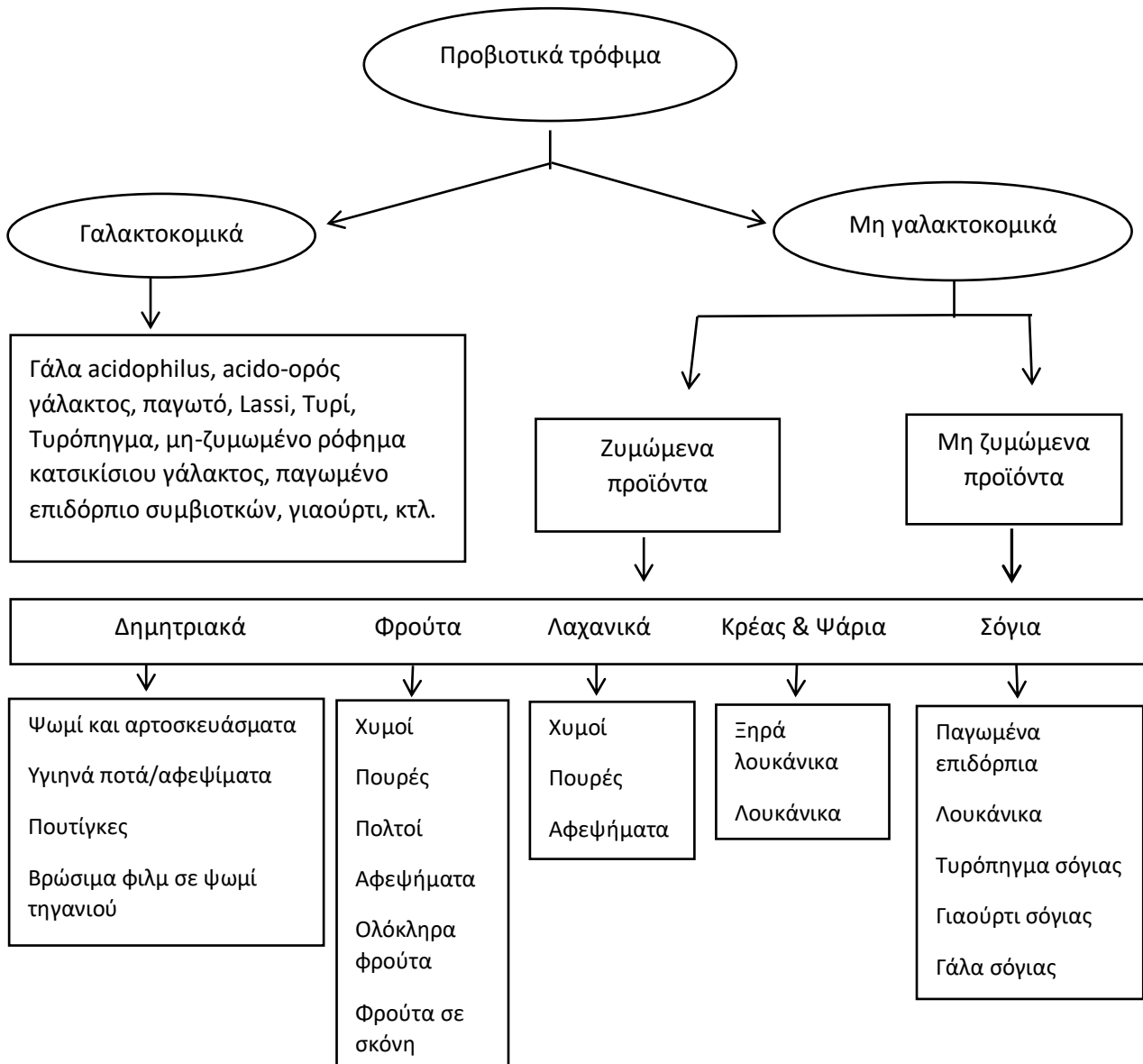
Για πολύ καιρό, περιορισμένος μόνο αριθμός μικροβιακών στελεχών που χρησιμοποιούνται σήμερα σε τρόφιμα ή ως συμπληρώματα θεωρούνταν ως προβιοτικά σύμφωνα με τις σχετικές ιδιότητές τους. Η μεγάλη ποικιλία λειτουργικών ζυμόμενων προϊόντων και η μοντεροποίηση των βιοχημικών και γενετικών ερευνών των μικροοργανισμών έχει οδηγήσει σε μια αύξηση στον αριθμό των μικροοργανισμών με προοπτικές προβιοτικών. (10)

Τα προβιοτικά παράγονται και χρησιμοποιούνται ως μεμονομένες, μικτές ή πολλαπλές αρχικές καλλιέργειες. Οι πιο κοινές μορφές στις οποίες παράγονται και διατίθενται στο εμπόριο τα προβιοτικά είναι οι συμπηκνωμένες καλλιέργειες σε γάλα ή ορό γάλακτος ή λιποφιλισμένη σκόνη ως κάψουλες ή δισκία. (11)

Προβιοτικά συμβατικά προστίθενται σε γαλακτοκομικά προϊόντα όπως γιαούρτι, dahi, και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση καθιστώντας τα λειτουργικά γαλακτοκομικά τρόφιμα. Τα εμπορικά προβιοτικά πωλούνται σε ολόκληρο τον κόσμο κυρίως με τη μορφή ζυμωμένων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση, τα οποία παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο ως φορείς των προβιοτικών.

Οι μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά είναι συνήθως ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης. (12)

Σχήμα 1. Ταξινόμηση και τύποι προβιοτικών τροφίμων [12]



Εκτός από την ανάγκη για δημιουργία λειτουργικών τροφίμων ωφέλιμα για την υγεία που περιέχουν πρεβιοτικά, η προσοχή στρέφεται επίσης και στα πολλά είδη φυτών που περιέχουν μη αφομοιώσιμους φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες. Μερικές πηγές ινουλίνης είναι το κρεμμύδι, το σκόρδο, το πράσο, η

μπανάνα, το σπαράγγι, αγκινάρες Ιερουσαλήμ, ραδίκια και σιτάρι. Ωστόσο η περιεκτικότητά τους είναι χαμηλή για να υπάρξει μια σημαντική επίδραση ορού. [13]

1.6) Μηχανισμός λειτουργίας προβιοτικών και πρεβιοτικών

Μελέτες δείχνουν ότι τα προβιοτικά επηρεάζουν τις συστηματικές ανοσολογικές απαντήσεις, εξασφαλίζουν την ομοίωση του υγιούς μικροβιώματος στο εντερικό βλενογόνο και θα μπορούσε, επομένως, να χρησιμοποιηθεί ως βοηθητική θεραπεία για τη θεραπεία νόσων του ανοποιητικού συστήματος. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την επίτευξη αυτού περιλαμβάνουν, έκκριση βλέννης, παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, η διατήρηση της λειτουργίας του γαστροεντερικού-επιθηλιακού φράγματος, εξασφαλίζοντας επαρκείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και των βλενογονικών ανοσοκυττάρων, και τέλος, παρέχει βοήθεια στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή σε απάντηση σε παθολογικά βακτήρια. [14]

Τα πρεβιοτικά εκτός από την άμεση επίδραση τους ως υποστρώματα για την τόνωση της ανάπτυξης των προβιοτικών οργανισμών και κατ'επέκταση της εντερικής διαμόρφωσης, μπορούν, επίσης, να προσφέρουν προστασία μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης έναντι των παθογόνων. [15]

Τα προβιοτικά και τα ωφέλιμα βακτήρια επόμενης γενιάς επηρεάζουν τα ευκαρυωτικά κύτταρα μέσω διαφορετικών μηχανισμών. [16]

1.7) Γενικά οφέλη προβιοτικών στην υγεία

Υπάρχουν πολλές μελέτες για τα οφέλη στη υγεία από την κατανάλωση ζυμώμενων τροφίμων και προβιοτικών. Ωστόσο, σε περισσότερες από αυτές τις μελέτες, οι μελετητές δεν χρησιμοποίησαν επαρκή αριθμό υποκείμενων για το δείγμα τους ή οι χρησιμοποιούμενοι μικροοργανισμοί δεν προσδιορίστηκαν πλήρως. Έτσι, ενώ ορισμένες από τις αναφερόμενες επιδράσεις έχουν μόνο μερικώς καθοριστεί, μερικές άλλες μπορούν να θεωρηθούν ως καθιερωμένα και κλινικά τεκμηριωμένες για συγκεκριμένα στελέχη. Αυτές οι επιδράσεις στην υγεία είναι οι εξής:

- Διαχείριση δυσανεξίας στη λακτόζη
- Βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Προστασία έναντι του καρκίνου παχέως εντέρου
- Μείωση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πλάσματος

- Μείωση αρτηριακής πίεσης
- Μείωση φλεγμονής
- Μείωση των αλλεργικών συμπτωμάτων
- Ωφέλιμα αποτελέσματα στον μεταβολισμό ιχνοστοιχείων, ειδικά στην οστική πυκνότητα και σταθερότητα.
- Μείωση της μόλυνσης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*)
- Καταστολή παθογόνων μικροοργανισμών (αντιμικροβιακά αποτελέσματα)
- Πρόληψη οστεοπόρωσης
- Πρόληψη ουρογεννητικών λοιμώξεων [17]

Καθώς η συγκεκριμένη εργασία πραγματεύεται την επίδραση των προβιοτικών και πρεβιοτικών στα αυτοάνοσα νοσήματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας θα αναλυθούν οι επιδράσεις αυτών μόνο στο πλαίσιο του ανοσοποιητικού συστήματος.

2) Αυτοάνοσα νοσήματα

2.1) Ορισμοί

Η λειτουργία ενός φυσιολογικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι να αντιμετωπίζει ξένους εισβολείς, αλλά υπό ορισμένες συνθήκες, αυτό το σύστημα προστασίας επιτίθεται στην ίδια την οντότητα που θα έπρεπε να προστατεύει. Η συνέπεια μιας τέτοιας αποκλίνουσας απόκρισης, η οποία μπορεί να παραταθεί διότι το ερέθισμα είναι συνεχές, είναι η ανάπτυξη χρόνιων φλεγμονοδών αποκρίσεων και ένα ευρύ φάσμα ασθενειών. Με βάση την έκταση των εμπλεκόμενων ιστών, οι ασθένειες αυτές μπορούν να χωριστούν σε δύο ευρείες κατηγορίες: την οργανο-ειδική και τη συστηματική. Ένας περαιτέρω διαχωρισμός βασίζεται στους ανοσοπαθολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν βλάβη στον ιστό, δηλαδή, αυτοαντισώματα (τύπου II, αυτοαντισώματα κατά των κυτταρικών επιφανειών ή των αντιγόνων μήτρας και τύπου III, διαμεσολαβούμενο από ανοσολογικά σύμπλοκα) ή κυτταροτοξικά T κύτταρα (τύπος IV). [18]

Στην παρούσα διπλωματική έρευνα θα γίνει λόγος για τρία αυτοάνοσα νοσήματα σε συνάρτηση με την επίδραση των προβιοτικών και των πρεβιοτικών σ'αυτά. Τα νοσήματα που θα αναπτυχθούν είναι: η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια συστηματική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις και έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή τους. Ειδικότερα, αυτή η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και των οστών αντιπροσωπεύει ένα μοναδικό και σημαντικότερο χαρακτηριστικό της νόσου και προκύπτει από την αλληλεπίδραση της αρθρικής υπερπλασίας, της χρόνιας φλεγμονής και της αυτοανοσίας. Ωστόσο, η προοδευτική καταστροφή αρθρώσεων όχι μόνο διακρίνει την ΡΑ από άλλες αρθρίτιδες, αλλά και καθορίζει το αποτέλεσμά της στην πλειονότητα των ασθενών. [19]

Η ψωριασική αρθρίτιδα έχει οριστεί ως μία φλεγμονώδης αρθρίτιδα, συνήθως οροαρνητική, συσχετιζόμενη με τη ψωρίαση. [20] Ασθενείς με αυτή τη χρόνια συστηματική φλεγμονώδη διαταραχή, μπορεί να αναπτύξουν όχι μόνο περιφερική αρθρίτιδα αλλά και αξονική ασθένεια, δακτυλίτιδα, ενθεσίτιδα, και ψωρίαση δέρματος και νυχιών, με επακόλουθες δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία και την ποιότητα ζωής. [21]

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης και υπερπολλαπλασιαστική δερματική νόσος με γενετική βάση. Ενώ η επιδερμική υπερπλασία και η αλλοιωμένη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων είναι προεξέχοντα χαρακτηριστικά, σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι προκαλείται ανοσολογικά. [22]

2.2) Ρευματοειδής αρθρίτιδα

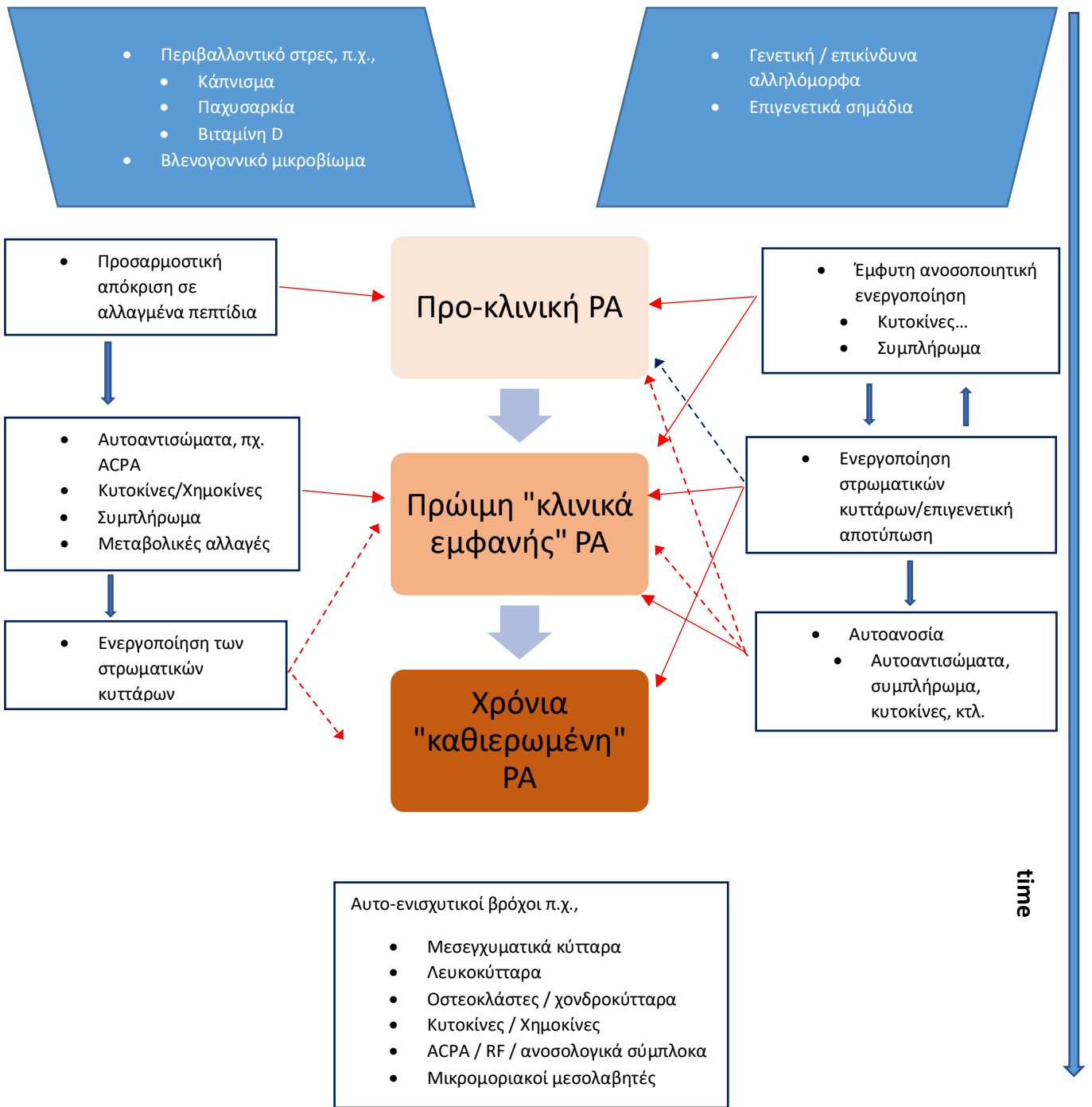
Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης αρθροπάθεια. Η πλειοψηφία των στοιχείων, που προέρχονται από τη γενετική, την ανάλυση ιστών, τα μοντέλα και τις κλινικές μελέτες, δείχνουν μία ανοσομεσολαβούμενη αιτιολογία που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του στρωματικού ιστού που μαζί προωθούν τη χρόνια φλεγμονή και την αρθρική καταστροφή. Μια φάση πριν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (pre-RA) που διαρκεί από μήνες έως χρόνια, χαρακτηρίζεται από παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων, αυξάνοντας τη συγκέντρωση και το εύρος των κυτοκινών και των χημειοκινών, και αλλαγμένο μεταβολισμό. Η έναρξη της κλινικής νόσου αρθροθυλακίτιδα και συστηματικές συνοσηρότητες που επηρεάζουν το αγγειακό σύστημα, το μεταβολισμό και τα οστά. Οι στοχοθετημένες ανοσοθεραπευτικές και επιθετικές στρατηγικές θεραπείας έχουν βελτιωμένες κλινικές εξελίξεις και ενημερωμένη παθογενετική κατανόηση, αλλά δεν υπάρχει θεραπεία μέχρι σήμερα.

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από ενδείξεις αποπροσανατολισμένης έμφυτης ανοσίας, συμπεριλαμβανομένης της σύνθετης ανοσο-μεσολαβούμενης ενεργοποίησης συμπληρώματος, προσαρμοστικών ανοσοαποκρίσεων έναντι «αυτό» αντιγόνων που περιλαμβάνουν κυρίως μετα-μεταφραστικώς τροποποιημένες πρωτεΐνες, κυτταροκίνες με μη ρυθμισμένα δίκτυα, ενεργοποίηση οστεοκλαστών και

χονδροκυττάρων και αποτύπωση των στρωματικών κυττάρων του ξενιστή που με τη σειρά του αναπτύσσει ημιαυτόνομα χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν την πρόοδο της νόσου.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, όπως προτείνεται από μερικές έρευνες, ξεκινά με ένα γενετικό υπόβαθρο υψηλού κινδύνου το οποίο σε συνδυασμό με επιγονιδιακά σημάδια που συμβάλλουν στην κληρονομικότητα και στην χρονικότητα της ασθένειας και στοχαστικές περιβαλλοντικές εκθέσεις που δημιουργούν νέο-επιτόπια, εγκαινιάζουν έναν καταρράκτη γεγονότων που προκαλούν αρθρίτιδα και τελικά χρόνια καταστροφική αρθρίτιδα.

Με βάση την ποικιλομορφία των κλινικών αποκρίσεων σε πολύ στοχευμένους θεραπευτικούς παράγοντες, προτείνεται ότι η RA πιθανώς δεν περιλαμβάνει μια ενιαία οντότητα. Αντιθέτως, θεωρείται πιθανότερο ένα σύνδρομο με κοινό κλινικό φαινότυπο που προκύπτει από διαφορετικές οδούς που λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο, αν και συχνά με αλληλοεπικάλυψη, σε μεμονωμένους ασθενείς.



Σχήμα 2. Ακολουθία γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη της κλινικά ανιχνεύσιμης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας: Δύο πιθανά μοντέλα

Στο μοντέλο Α (αριστερά), μία προ-ΡΑ φάση περιλαμβάνει πρώιμη παραγωγή αυτοαντισωμάτων (ACPA) που μπορούν να δεσμευτούν μετα-μεταφραστικώς τροποποιημένες αυτό-πρωτεΐνες, ιδιαίτερα μέσω κιτρουλίνωσης. Αυτό ακολουθείται από την ενίσχυση της κλίμακας των εξειδικεύσεων της ACPA και από την επεξεργασία κυτοκινών και χημοκινών, συμπλήρωματος και μεταβολικής διαταραχής κατά τους μήνες πριν την κλινική ανάπτυξη της νόσου. Ένα μεταβατικό συμβάν που απαιτεί μία «δεύτερη ώθηση» (που μέχρι στιγμής δεν είναι

κατανοητή) επιτρέπει την ανάπτυξη αρθρίτιδας/θυλακίτιδας. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, μεταβολές στο στρωματικό χώρο και τροποποίηση ιστού που οδηγεί σε αρθρική βλάβη. Στο μοντέλο Β (δεξιά), το οποίο δεν είναι αμοιβαίο αποκλειστικά, υπάρχει μία πρόιμη αλληλεπίδραση μεταξύ της εγγενούς ανοσοποιητικής ενεργοποίησης και των στρωματικών παραγόντων που οδηγούν σε αλλοίωση των στρωματικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των επιγενετικών τροποποιήσεων που ξεκινούν έναν κύκλο από στρωματομεσολαβούμενες φλεγμονώδεις βλάβες. Η αυτοανοσία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να συμβάλλουν άμεσα ή σε βρόχο ενίσχυσης στη διαίωση της νόσου. [23]

Η ΡΑ θεωρείται σωστά μια ανοσομεσολαβούμενη ασθένεια με ισχυρή γενετική επίδραση. Ωστόσο, η προέλευσή της μπορεί να περιλαμβάνει τη διεπαφή μεταξύ των εξωτερικών επιρροών και του ανοσοποιητικού συστήματος, που εκδηλώνεται ιδιαίτερα στις βλεννογόνες επιφάνειες. Τρεις θέσεις έχουν συσχετισθεί ιδιαίτερα με την ΡΑ, οι πνεύμονες, ο βλεννογόνος του στόματος, και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει υποψιαστεί για χρόνια και έχει υποστηριχθεί από προκλινικές μελέτες. Για παράδειγμα, η ευαισθησία και η σοβαρότητα της αρθρίτιδας σε μια ποικιλία τροφικών στελεχών μειώνονται όταν διατηρούνται απαλλαγμένα από μικρόβια ή σε περιβάλλοντα με περιορισμένη βακτηριακή χλωρίδα. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα βακτήρια παρέχουν σύνθετες βοηθητικές λειτουργίες που ενισχύουν την αυτοανοσία, είτε άμεσα (π.χ., βακτηριακά κυτταρικά τοιχώματα ή λιποπολυσακχαρίτες) είτε δια κρίσιμης τροποποίησης του ανοσορυθμιστικού βλεννογονικού περιβάλλοντος. Το τελευταίο θα μπορούσε να υποστηρίξει ιδιαίτερα την παραγωγή απαντήσεων τύπου 17 που εμπλέκονται σε διάφορα ζωικά μοντέλα της ΡΑ. [23]

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αναμένονται να εκδοθούν στο τέλος του 2019 με αρχές 2020. Οι τελευταίες οδηγίες είχαν εκδοθεί το 2015 και ήταν μία διευρυμένη εκδοχή των οδηγιών του 2012. Το κατάλληλο σχήμα θεραπείας επιλέγεται με βάση τη δραστηριότητα της νόσου και τις συστάσεις των ειδικών για αυτές. Κάποιοι από τους τρόπους που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, μεμονωμένα ή συνδυαστικά είναι τα συμβατικά DMARDS (Disease-modifying antirheumatic drugs) (Τροποποιητικά νόσου αντιρευματικά φάρμακα), βιολογικά DMARDS, tofacitinib (εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας JAK), τα γλυκοκορτικοστεροειδή και ενέσιμα DMARDS. [24]

Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι ευαίσθητες, ζεστές και πρησμένες αρθρώσεις, αρθρική δυσκαμψία ιδιαίτερα το πρωί και μετά από αδράνεια, κόπωση, πυρετός και απώλεια όρεξης. Η πρόιμη ρευματοειδής αρθρίτιδα τείνει να επηρεάσει πρώτα τις μικρότερες αρθρώσεις σας, ιδιαίτερα τις αρθρώσεις που συνδέουν τα δάχτυλά στα χέρια και τα δάχτυλα των ποδιών στα πόδια. Καθώς η

ασθένεια εξελίσσεται, τα συμπτώματα συχνά εξαπλώνονται στους καρπούς, τα γόνατα, τους αστραγάλους, τους αγκώνες, τους γοφούς και τους ώμους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα εμφανίζονται στις ίδιες αρθρώσεις και στις δύο πλευρές του σώματος. Περίπου το 40% των ανθρώπων που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν επίσης συμπτώματα που δεν αφορούν τους αρθρώσεις. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να επηρεάσει πολλές μη συνδυασμένες δομές, όπως δέρμα, μάτια, πνεύμονες, καρδιά, νεφρά, σιελογόνοι αδένες, νευρικό ιστό, μυελό των οστών, αιμοφόρα αγγεία. [25]

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορεί να είναι δύσκολη στα πρώτα στάδια της επειδή τα πρώτα συμπτώματα μιμούνται εκείνα πολλών άλλων ασθενειών. Δεν υπάρχει αιματολογικός έλεγχος ή φυσική διαπίστωση για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης, μπορούν να ελεγχθούν οι αρθρώσεις για οίδημα, ερυθρότητα και αυξημένη θερμοκρασία. Επίσης μπορεί να ελεγχθούν τα αντανακλαστικά και η μυϊκή δύναμη.

Ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία φλεγμονώδους διαδικασίας στο σώμα, είναι συνήθως αυξημένες σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Άλλες συνηθισμένες εξετάσεις αίματος αναζητούν ρευματοειδή παράγοντα και αντικυκλικά αντισώματα με πεπτιδία με κιτρουλίνη. Οι ακτινογραφίες μπορεί να προταθούν για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου καθώς επίσης και η μαγνητική τομογραφία και οι υπερήχοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δείξουν τη σοβαρότητα της νόσου. [26]

Ο επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αυξάνεται. Το 2005, η RA εκτιμήθηκε ότι επηρέασε 1,3 εκατομμύρια ενήλικες στην ΕΕ. Μέχρι το 2007, εκτιμήθηκε ότι 1,5 εκατομμύρια ενήλικες των Η.Π.Α. είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της RA εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 1% στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο επιπολασμός στις ΗΠΑ εμπίπτει στο χαμηλό φάσμα ανεπτυγμένων χωρών στο 0,6% του πληθυσμού.

Το 2011, η RA διαγνώστηκε σε 6,4 εκατομμύρια περιπατητικές (μη νοσοκομειακές) επισκέψεις. Μεταξύ αυτών των επισκέψεων, γυναίκες, μη ισπανόφωνοι λευκοί και εκείνοι ηλικίας 45 ετών και άνω αντιπροσώπευαν τους μεγαλύτερους πληθυσμούς που αναζητούσαν υγειονομική περίθαλψη για αυτή την ασθένεια.

Οι κίνδυνοι θνησιμότητας είναι 60-70% υψηλότεροι σε ασθενείς με RA σε σύγκριση με αυτούς του γενικού πληθυσμού. Το συνολικό χάσμα επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με RA και αυτών χωρίς RA δεν κλείνει τις τελευταίες δεκαετίες.

Βάσει των δεδομένων των ΗΠΑ για το 2005 (Medicare/Medicaid), το συνολικό ετήσιο κοινωνικό κόστος της RA (άμεσα, έμμεσα και άυλα) αυξήθηκε σε 39,2 δισεκατομμύρια δολάρια. Τα άμεσα (8,4 δισ.) και τα έμμεσα (10,9 δισ. δολάρια) έξοδα για ασθενείς με RA μεταφράζονται σε συνολικό ετήσιο κόστος 19,3 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Οι άυλες δαπάνες περιελάμβαναν (10,3 δισ. δολάρια) την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και την πρόωρη θνησιμότητα (9,6 δισ. δολάρια). [27]

2.3) Ψωρίαση

Η ψωρίαση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη δερματική νόσο σχετιζόμενη με ισχυρή γενετική προδιάθεση και αυτοάνοσους μηχανισμούς. Ο επιπολασμός της νόσου είναι 2% παγκοσμίως αλλά πλησιάζει το 100% σε Σκανδιναβικούς και Καυκάσιους λαούς. Η νόσος κατηγοριοποιείται σε πολλούς υπότυπους με πιο συχνά εμφανιζόμενο την βλατιδώδη ψωρίαση (psoriasis vulgaris) στο 90% των περιστατικών, όπου εμφανίζεται με τη μορφή μεγάλων ερυθριματωδών πλακών με απολέπιση και προσβάλλει συνήθως τον κορμό, τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και το τριχωτό της κεφαλής. Οι υπόλοιποι υπότυποι είναι η ανάστροφη ψωρίαση, η φλυκταινώδης ψωρίαση και η σταγονοειδής.[29]

Η ψωρίαση έχει συσχετιστεί με πλήθος συστηματικών εκδηλώσεων που έχουν οδηγήσει στο να προταθεί πως πρόκειται για συστηματικό νόσημα. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό τα άτομα με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα υπερλιπιδαιμίας, υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο ΔΜΣ. Επιπροσθέτως, το μεταβολικό σύνδρομο ή Σύνδρομο X (που αποτελεί συνδυασμό των παραπάνω ευρημάτων στον ίδιο ασθενή) είχε διπλάσια συχνότητα στους πάσχοντες από ψωρίαση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Όμοιο πρότυπο αναφέρεται και στη συχνότητα ανεύρεσης αθηρωματικών πλακών, στα στεφανιαία, στα άτομα με ψωρίαση. Αυτή η αύξηση στη συχνότητα της αγγειακής βλάβης φαίνεται να οφείλεται στη χρόνια υποξεία φλεγμονή που υφίστανται όλα τα αγγεία του σώματος στους ασθενείς αυτούς (που είναι πιο έντονη στα σημεία των ψωριασικών βλαβών). Επίσης, βρέθηκε άμεση σχέση μεταξύ της ορθής ρύθμισης της νόσου και της προόδου των αθηρωματικών βλαβών.[29]

Η ψωρίαση προσβάλλει, επίσης, και τις αρθρώσεις, οπότε μιλάμε για ψωριασική αρθρίτιδα, στην οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα παρακάτω.

Το βασικό χαρακτηριστικό της ψωρίασης είναι η διαρκής φλεγμονή που οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δυσχερή διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και συνοδό νεοαγγειογένεση λόγω τοπικής έκκρισης φλεγμονωδών παραγόντων. Τα T-λεμφοκύτταρα είναι η κύρια ομάδα κυττάρων, υπεύθυνη για την φλεγμονώδη απάντηση που χαρακτηρίζει την ψωρίαση. Η παθογένεση της νόσου

μπορεί να χωριστεί στην εναρκτήρια φάση η οποία πυροδοτείται από τραυματισμό (φαινόμενο Koebner), λοίμωξη ή φάρμακα και μια φάση συντήρησης η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια κλινική εξέλιξη.[29] Η διαδικασία επούλωσης που έπεται του τραυματισμού επάγει νεοαγγειογένεση στην περιοχή για προαγωγή της αναδημιουργίας των ιστών. Στα πλαίσια αυτής πιστεύεται πως κυκλοφορούντες παράγοντες, που σχετίζονται με την παθογένεση της ψωρίασης, έρχονται σε επαφή με τους ιστούς της περιοχής αυτής με αποτέλεσμα την δημιουργία μιας νέας εστίας της νόσου.[30]

Είναι γνωστό πως η νόσος έχει και γενετική βάση, αποτελεί, όμως, ευρύ πεδίο γενετικής έρευνας λόγω του μεγάλου αριθμού των γονιδίων που εμπλέκονται. Ο γενετικός τόπος PSORS1, που βρίσκεται εντός του συμπλέγματος MHC και είναι τμήμα του γονιδίου HLA-B, φαίνεται να οφείλεται για το 50% της κληρονομικότητας της νόσου. Άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου είναι τα HLA-Cw6 και HLA-C*06:02.[29]

Το μικροβίωμα του δέρματος φαίνεται, επίσης, πως έχει κάποιες διαφορές στους ψωριασικούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η συνολική ποικιλότητα του μικροβιώματος είναι αυξημένη στις ψωριασικές πλάκες αλλά παρατηρείται αύξηση σε συγκεκριμένα γένη όπως τα Firmicutes, Actinobacteria, Corynebacterium, Propionibacterium και Staphylococcus.[29]

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί επηρεασμένη ανακύκλωση του οστού σε ασθενείς με ψωρίαση που απώτερα οδηγεί στην ανάπτυξη ψωριασικής αρθρίτιδας.[31]

Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ψωρίασης κατατάσσονται σε εξωγενείς και ενδογενείς. Οι σημαντικότεροι από τους εξωγενείς παράγοντες είναι ο μηχανικός ερεθισμός (τραύμα), η ατμοσφαιρική ρύπανση (με κύριο εκπρόσωπο το κάδμιο), η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (συσχέτιση με το γονίδιο HLA-Cw*0602), η χρήση φαρμάκων, ο εμβολιασμός (αντιγριπικό εμβόλιο, BCG), οι δερματικές λοιμώξεις (*S. aureus* και *Candida*) και ο τρόπος ζωής. Όσον αφορά τους ενδογενείς παράγοντες οι πιο αξιοσημείωτοι εξ αυτών είναι η παχυσαρκία (αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων από τον λιπώδη ιστό), ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και το stress.[30]

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν αυξηθεί ιδιαιτέρως τα τελευταία χρόνια με σημαντικότερη προσθήκη στην φαρμακολογική φαρέτρα, αυτή των βιολογικών παραγόντων. Η φωτοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για αρκετά χρόνια με ικανοποιητικά αποτελέσματα (75% εξάλειψη ή μείωση των σημείων της νόσου με χρήση UVB ακτινοβολίας), με βασικό μειονέκτημα την ανάγκη συχνών θεραπευτικών συνεδριών. Επιπροσθέτως, η χρήση ουσιών, όπως η ακιτρετίνη, η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη, φθίνει ραγδαία, μετά την εισαγωγή στη θεραπευτική των βιολογικών παραγόντων, λόγω του κακού προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών που διαθέτουν. Άλλο ένα νέο φάρμακο (έλαβε έγκριση από τον FDA το 2014), η απρεμιλάστη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί των βιολογικών παραγόντων σε περιπτώσεις αδυναμίας χρήσης αυτών. Τέλος, οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν ένα μεγάλο σύνολο

ουσιών (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, brodalumab, ixekizumab και secukinumab) με διαφορετικά μόρια στόχους και μηχανισμό δράσης έχοντας όμως έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό το γεγονός ότι βασίζονται και μιμούνται ή αποκλείουν τη λειτουργία βιολογικών μορίων. Είναι η βάση της θεραπευτικής της νόσου στις μέρες μας.[32]

2.4) Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωρίαση αποτελεί μια συστηματική φλεγμονώδη νόσο που στα αρχικά στάδια προσβάλλει το δέρμα των εκτατικών περιοχών. Σε ποσοστό 20-30% των προσβεβλημένων αναπτύσσεται ψωριασική αρθρίτιδα ως αποτέλεσμα της συστηματικής φλεγμονής (η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου εξαρτάται από τη βαρύτητα της ψωρίασης). Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του μυοσκελετικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως άτομα 40-50 ετών, ανεξαρτήτως φύλου. Εμπλέκονται περιφερικές και αρθρώσεις του αξονικού σκελετού, ενθέσεις, δέρμα και νύχια. Έχει αποδειχθεί πως όσο μεγαλύτερη είναι η καθυστέρησή στην διάγνωση της νόσου τόσο χειρότερη είναι και η πορεία του ασθενούς. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου σε άτομα με πάνω από τρία σημεία προσβολής της ψωρίασης ή σε άτομα με ψωριασικές βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής. Αποδείχθηκε πως η έκφραση των HLA αλληλίων B*08, B*27, και B*38 αποτελεί παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση ψωριασικής αρθρίτιδας.[33]

Η παθογένεια της νόσου σχετίζεται στενά με την ψωρίαση. Βασικοί γενετικοί παράγοντες είναι τα αλληλία HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*08 και HLA-B*39 τα οποία έχουν συσχετιστεί και με κάποιους φαινότυπους της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μείζονος σημασίας περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις και το μηχανικό stress των αρθρώσεων. Η ανταπόκριση της νόσου στα ανοσοτροποποιητικά δείχνει την έντονη εμπλοκή των λεμφοκυττάρων, και πιο συγκεκριμένα των CD8+ T-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της νόσου. Επιπλέον, αποδείχθηκε πως η διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να πυροδοτήσει φλεγμονώδη αντίδραση στον εντερικό αυλό με αποτέλεσμα ερεθισμό των Th17 κυττάρων για απελευθέρωση IL-23 που προάγει τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και διαταραχή της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Άλλος ένας πιθανός μηχανισμός εμπλοκής της χλωρίδας του εντέρου είναι η μετανάστευση των βακτηρίων του εντέρου στις αρθρώσεις (που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν στείρες μικροβίων) μέσω των λεμφικών καναλιών του εντέρου.[33][34]

Για την αξονική νόσο η EULAR συνιστά ΜΣΑΦ ως θεραπεία πρώτης γραμμής με συμπληρωματική χρήση κορτικοστεροειδών ή βιολογικών παραγόντων. Για τη θεραπεία της ενθεσίτιδας οι οδηγίες είναι

παρόμοιες με αυτές της αξονικής νόσου. Εν αντιθέσει για την θεραπεία της δακτυλίτιδας κάποιοι οργανισμοί προτείνουν την χρήση ανοσοτροποποιητικών ως θεραπεία πρώτης γραμμής.[35]

3) Αποτελέσματα μεταanalύσεων και συστηματικών μελετών

3.1) Προβιοτικά και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Αποτελέσματα από την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση όσον αφορά τη θεραπευτική δράση των προβιοτικών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική μείωση στην προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-6. Το πιθανό θεραπευτικό αποτέλεσμα των προβιοτικών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα με βάση τη μείωση της κυτοκίνης IL-6 έχει να κάνει με το γεγονός ότι η εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας σχετίζεται με ανισορροπία παραγωγής κυτοκινών και υπερπαραγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών που οδηγούν σε φλεγμονή και συνεπώς σε ανοσολογικές νόσους.

Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε το 2017 και συντάχθηκε από τον Mohammed A.T. et al. Στη μετα-ανάλυση συμμετείχαν 6 έρευνες και ο συνολικός αριθμός ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 361. Συνολικά οι 6 έρευνες σύγκριναν προβιοτικά (120 ασθενείς) με placebo (126 ασθενείς) και ήταν οι εξείς: Hatakka et al., Mandel et al., Alipour et al., Pineda et al., και Zamani et al. και Shukla et al. (Πίνακας 2)

Αναλυτικότερα, η πιλοτική μελέτη των Hatakka et al., είχε ως σκοπό να μελετήσει τα αποτελέσματα των βακτηριακών στελεχών *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η μεθοδολογία περιλάμβανε 21 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν 2 κάψουλες από LGG ή μία κάψουλα εικονικού φαρμάκου (placebo) δύο φορές καθημερινά με διπλά τυφλό σύστημα για 12 μήνες. Η δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας εκτιμήθηκε με κλινική εξέταση, δείκτη HAQ, και με εργαστηριακά τεστ (πχ. ESR, CRP, προ- και αντι- φλεγμονώδεις κυτοκίνες). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές στις κλινικές παραμέτρους, στις βιοχημικές μεταβλητές και στο δείκτη HAQ μεταξύ των ομάδων της μελέτης στο διάστημα της παρέμβασης. Η μέση τιμή των εύθραυστων και πρησμένων αρθρώσεων μειώθηκε από 8,3 σε 4,6 στην ομάδα των *Lactobacillus* και από 5,5 σε 4,8 στην ομάδα του placebo ($p=0.41$). Σύμφωνα με την ολική αξιολόγηση η δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μειώθηκε στο 71% (ομάδα LGG) έναντι του 30% (ομάδα ελέγχου) ($p=0.15$). Η IL-1 βήτα ορού αυξήθηκε ελαφρώς στην ομάδα LGG ($p=0.07$), αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα IL-6, TNF-alpha, MPO, IL-10 ή IL-12.

Συμπερασματικά, αν και δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, περισσότερα άτομα στην ομάδα LGG ανέφεραν υποκειμενική ευεξία.

Η πιλοτική μελέτη του Mandel et al. διεξάχθει με σκοπό να εκτιμήσει τις επιδράσεις του προβιοτικού παρασκευάσματος λακτοβακίλλων (LAB), *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, σε συμπτώματα και μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε συνδυασμό με φαρμακολογική αντι-αρθριτική θεραπεία. 45 άντρες και γυναίκες τους ανατέθηκε να λαμβάνουν μία φορά καθημερινά *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 ή εικονικό φάρμακο σε διπλά τυφλού τύπου μορφή για 60 μέρες επιπρόσθετα με τις τυπικές τους αντι-αρθριτικές θεραπείες. Η δραστηριότητα της αρθρίτιδας εκτιμήθηκε με κλινική εξέταση, με κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), με το δείκτη ερωτηματολόγιο HAQ-DI (Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index) και εργαστηριακά τεστ για το ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων και της αντιδρώσας πρωτεΐνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα που έλαβαν το προβιοτικό σκεύασμα λακτοβακίλλων βίωσαν οριακά στατιστικά σημαντική βελτίωση στο βαθμό εκτίμησης πόνου του ασθενούς και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κλίμακα πόνου έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 αποτέλεσε στη βελτίωση της συνολικής αξιολόγησης του ασθενούς και της αυτό εκτιμούμενης αναπηρίας, μείωση της CRP, καθώς και τη δυνατότητα να περπατάνε 2 μίλια και να συμμετέχουν σε καθημερινές δραστηριότητες. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτής της πιλοτικής μελέτης δείχνουν ότι η συμπληρωματική θεραπεία με το προβιοτικό παρασκεύασμα λακτοβακίλλων *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για ασθενείς που υποφέρουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Λόγω του μικρού πληθυσμού της μελέτης, απαιτούνται μεγαλύτερες δοκιμές για την επαλήθευση αυτών των αποτελεσμάτων.

Οι Alipour et al. με σκοπό τη διερεύνηση των επιδράσεων της συμπλήρωσης με *Lactobacillus casei* 01 σε συμπτώματα και φλεγμονώδεις βιοδείκτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε γυναίκες, διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή με γυναίκες ασθενείς 20-80 ετών, με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα πάνω από ένα χρόνο και δείκτη μάζα σώματος κάτω από 40, οι οποίες ακολούθουσαν σταθερή θεραπευτική αγωγή τουλάχιστον 3 μήνες πριν από τη συμπλήρωση. Τα άτομα κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάμβάνουν είτε μια κάψουλα που περιείχε 10 (8) αποικίες *L. casei* 01, ή μια κάψουλα εικονικού φαρμάκου για 8 εβδομάδες. Η κατανομή ήταν στρωματοποιημένη κατά ΔΜΣ και κατάσταση εμμηνόπαυσης. Υπολογίστηκε το DAS28, το EULAR και οι κυτοκίνες (IL)-1β, IL-6, IL-10 και ο TNF-α. 30 ασθενείς προσλήφθηκαν σε κάθε ομάδα, εκ των οποίων 22 και 24 αναλύθηκαν από την ομάδα των προβιοτικών και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η συμπλήρωση με *L. casei* 01 μείωσε τα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού, τις μετρήσεις των

ευαίσθητων και πρησμένων αρθρώσεων, το σκορ παγκόσμιας υγείας και το DAS28. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα L. casei 01 είχαν ήπια ανταπόκριση στη θεραπεία, βάση των κριτηρίων EULAR, με το πέρας της μελέτης. Στο τέλος της μελέτης, μια σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων στα IL-10, IL-12 και TNF- α , υπέρ της ομάδας των προβιοτικών. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για την παρέμβαση. Η μελέτη συμπεραίνει ότι η προσθήκη προβιοτικών μπορεί να είναι μια κατάλληλη συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με ΡΑ και θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση των φλεγμονωδών κυτοκινών.

Οι de los Angeles et.al. για να εξετάσουν την επίδραση των προβιοτικών ως συμπληρωματική αγωγή για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εκτέλεσαν μια διπλά τυφλή τρίμηνη έρευνα με ελεγχόμενη την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε δείγμα μεγέθους 30 ατόμων. Έγινε από του στόματος χρήση των προβιοτικών *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 και *Lactobacillus reuteri* RC-14 σε κάψουλες. Τα κριτήρια που απαιτούνταν για να συμπεριληφθούν τα άτομα στην έρευνα ήταν ύπαρξη τουλάχιστον τεσσάρων πρησμένων και τεσσάρων ευαίσθητων αρθρώσεων και σταθερή φαρμακευτική θεραπεία χωρίς στεροειδή για τουλάχιστον ένα μήνα πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης. 29 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία. Εκτιμήθηκαν οι αποκρίσεις στο ACR20, τα επίπεδα κυτοκίνης ορού και οι παράμετροι ασφάλειας. 15 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα των προβιοτικών και 14 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. 3 άτομα από την ομάδα των προβιοτικών (20%) και 1 από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7%) πέτυχαν απόκριση ACR20. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών των κριτηρίων του ACR20. Οι αλλαγές στις κυτοκίνες ήταν υπέρ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Υπήρξε σημαντική βελτίωση στο HAQ σκορ στην ομάδα των προβιοτικών από την πρώτη επίσκεψη μέχρι την Τρίτη αλλά όχι μεταξύ των ατόμων της ομάδας. Λόγω των κριτηρίων επιλεξιμότητας των υποκειμένων, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν σταθερή ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια synovitis και γι' αυτό το λόγο μπορεί να ήταν δύσκολο για μια συμπληρωματική θεραπεία να δείξει βελτίωση μέσα σε τρεις μήνες. Παρόλο που τα προβιοτικά δεν βελτίωσαν κλινικά τη ρευματοειδή αρθρίτιδα όπως μετρήθηκε από το ACR20, έχει ενδιαφέρον που δείχθηκε λειτουργική βελτίωση μεταξύ των ατόμων της ομάδας των προβιοτικών σε σχέση με τα άτομα του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη αυτή εκτελέστηκε από τους Zamani et.al. το 2016 με σκοπό να υπολογιστούν οι επιδράσεις της συμπλήρωσης προβιοτικών σε κλινικό και μεταβολικό επίπεδο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. 60 ασθενείς ηλικίας 25-70 χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, να λαμβάνουν κάψουλες προβιοτικών (30) ή εικονικό φάρμακο (30). Οι ασθενείς στην ομάδα των προβιοτικών λάμβανε μια κάψουλα καθημερινά που περιείχε τρία βιώσιμα και λυοφιλωμένα στελέχη: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* και *Bifidobacterium bifidum*, για 8 εβδομάδες. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβε κάψουλες με κυτταρίνη για το ίδιο χρονικό διάστημα. Δείγματα αίματος νηστείας ελήφθησαν

στην αρχή και στο τέλος της μελέτης για την ποσοτικοποίηση των σχετικών δεικτών. Με το πέρας 8 εβδομάδων παρέμβασης, η συμπλήρωση με προβιοτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αποτέλεσε σε βελτιωμένο σκορ DAS-28. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης ορού, ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης λειτουργίας Β κυττάρων (HOMA-B) και συγκεντρώσεις υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης, έπειτα από συμπλήρωση προβιοτικών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που έλαβαν κάψουλες προβιοτικών είχαν οριακά στατιστικά σημαντική βελτίωση στα επίπεδα ολικής και χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η συμπλήρωση με προβιοτικά για 8 εβδομάδες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είχε ευεργετικές επιδράσεις στο DAS-28, στα επίπεδα ινσουλίνης, στο HOMA-B και στα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Τέλος, λόγω του ότι το εντερικό μικροβίωμα και η δυσβίωση ως περιβαλλοντικός παράγοντας έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της νεανικής αρθρίτιδας συσχετιζόμενης με ενθεσίτιδα (JIA-ERA) οι Shukla A., et al., αποφάσισαν να πραγματοποιήσουν μια μελέτη απόδειξης των προβιοτικών για τη ρύθμιση της εντερικής χλωρίδας και τη μελέτη των επιδράσεων στις ανοσολογικές και κλινικές παραμέτρους των παιδιών που εμφάνιζαν τη νόσο. 46 παιδιά με ενεργή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε placebo ή σε θεραπεία προβιοτικών με ΜΣΑΦ για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με τον δείκτη δραστηριότητας σύνθετης ασθένειας 6 σημείων βασιζόμενο στην πρωινή ακαμψία, στην εκτίμηση των συνδέσμων, στην εκτίμηση τις ενθεσίτιδας, σαρκοειδίτιδα/φλεγμονώδη οσφυαλγία, ραγοειδίτιδα και ESR/CRP. Οι συχνότητες των Th1, Th2, Th17 και τα T-ρυθμιστικά κύτταρα στο αίμα μετρήθηκαν με κυτομετρία ροής. Οι κυτοκίνες ορού IFN- γ , IL-4, IL-17, IL-10, TNF- α και IL-6 μετρήθηκαν με συστοιχία χαντρών κυτοκίνης με κυτόμετρο ροής. Η μέση ηλικία των παιδιών (44 αγόρια) ήταν 15 ετών με εύρος 2,5 χρόνια και χρόνος ασθένειας 3,5 χρόνια με εύρος 3 χρόνων. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη βελτίωση του mJSrADA μεταξύ των δύο ομάδων. Τα επίπεδα IL-6 ορού έδειξαν μείωση στην ομάδα των προβιοτικών. Η συχνότητα Th2 κυττάρων και τα επίπεδα IL-10 ορού έδειξαν μια αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Από την άλλη η χρήση προβιοτικών δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στους ανοσολογικούς παράγοντες συγκρινόμενη με αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δυσμενείς επιδράσεις μεταξύ των ομάδων προβιοτικών και εικονικού φαρμάκου ήταν η διάρροια (36%/45%), κοιλιακός πόνος (9%/20%), ασήμαντες μολύνσεις (4,5%/20%) και φούσκωμα (23%/15%) αντιστοίχως. Έτσι μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η θεραπεία με προβιοτικά σε παιδιά με JIA-ERA είναι καλά ανεκτή αλλά απέτυχε να δείξει κάποια σημαντική ανοσολογική ή κλινική επίδραση πάνω στη θεραπεία με ΜΣΑΦ [47],[48],[49],[50],[51],[52]

Προβιοτικό βακτηριακό στέλεχος	Δόση	Ομάδες	Δείγμα	Μέση ηλικία (SD)	Φύλο Γυναίκες N (%)	Μέση διάρκεια (μήνες) (SD)	Τρέφουσα φαρμακευτική	Μεθοτρεξάτη	Κορτικοστεροειδή	ΜΣΑΦ	Υδροξυχλωροκίνη	Διάρκεια Follow-up (μήνες)
Lactobacillus rhamnosus	10 ¹⁰	Probiotics	8	50	4 (50)	99.6(87.6)	8 (100)	NR	6 (75)	6 (75)	NR	360
	CFU	Placebo	13	53	8 (61.5)	132	13 (100)	NR	8 (62)	10 (77)	NR	
Bacillus coagulans	2*10 ⁹	Probiotics	22	NR	NR	NR	18	NR	NR	2 (9.1)	NR	60
	CFU	Placebo	22	NR	NR	NR	(81.8)	NR	NR	3 (13.6)	NR	
Lactobacillus casei	10 ⁸	Probiotics	22	41.14	22 (100)	63 (45-120)	NR	15	21 (95.5)	NR	18	58
	CFU	Placebo	24	(12.6)	24 (93.3)	120	NR	(68.2)	23 (95.8)	NR	(81.8)	
L. rhamnosus and L. reuteri	2*10 ⁹	Probiotics	15	63.8	14 (93.3)	228	NR	11 (73)	4 (26)	NR	6 (40)	90
	CFU	Placebo	14	(7.5)	13 (83.3)	(148.8)	NR	11 (78)	3 (21)	NR	7 (50)	
L. acidophilus, L. casei, Eight different strains	2*10 ⁹	Probiotics	30	52.2	25 (83.3)	84		29	27 (90)		20	56
	CFU/g each	Placebo	30	(12.2)	26 (84)	(80.4)		(96.7)	28 (93.3)		(66.7)	
Eight different strains	112.5	Probiotics	23	16 (13-19)	2 (8,7)	36 (18-60)	0	0	0	23 (100)	0	84
	*10 ⁹	cs	23		0	60	0	0	0	23 (100)	0	

Συγγραφέας	Hatakka, 2003	Mandel, 2010	Alipour, 2014	Pineda, 2011	Zamani, 2016	Shukla, 2016
------------	------------------	-----------------	------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Πίνακας 2. Παράθεση ερευνών που συμμετείχαν στη μετανάλυση [47]

3.2) Μικροχλωρίδα και ψωρίαση

Στην αναζήτηση εύρεσης πρόσφατης μετα-ανάλυσης ή συστηματικής ανασκόπησης που να συζητάει τις επιδράσεις των προβιοτικών στην ψωρίαση βρέθηκε μία συστηματική ανασκόπηση που συζητάει τον ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου και του δέρματος στην παθογένεση της ψωρίασης. Αν και περιέχει αρκετά βοηθητικά στοιχεία, η άμεση σύνδεση μεταξύ δερματικής μικροχλωρίδας και της παθογένεσης της ψωρίασης δεν έχει καθιερωθεί ακόμη σαφώς.

Η συστηματική ανασκόπηση των Benhadou F., Mintoff D., Schnebert B., και Thio H. B., είχε ως σκοπό την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την συζήτηση του μικροβιώματος του δέρματος και του εντέρου και τον επαναπροσδιορισμό του ρόλου τους στην παθογένιση της ψωρίασης.

Η εντερική μικροχλωρίδα είναι ικανή να επηρεάσει εξωεντερικά σημεία όπως δέρμα, πνεύμονες, ήπαρ, νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Ο χειρισμός του εντερικού μικροβιώματος είτε με την επιλεκτική αύξησή του μέσω της εισαγωγής ζωντανών μικροοργανισμών (προβιοτικά) ή αυξάνοντας την ανάπτυξη θετικά χορηγώντας μη αφομοιώσιμους υδατάνθρακες (πρεβιοτικά) έχει καθιερωθεί εδώ και καιρό. Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά σκούν ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα στο δέρμα και μπορούν να δυναμώσουν τη λειτουργία του φραγμού του με το να μειώνουν το δερματικό βακτηριακό φορτίο καθώς και με το να εναντιώνονται σε επιθετικά συμβιωτικά βακτήρια.

Στη ρύθμιση της ψωρίασης, το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να αλλάζει αρκετά, με μια σημαντική μείωση της αφθονίας του *Akkermansia muciniphilia* όταν γίνεται σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Στη συσχέτιση μεταξύ εντέρου και δέρματος, ο ρόλος του *Lactobacillus* έχει στοχευθεί. Οι Gueniche et al. παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που τους χορηγείται ημερήσια δόση από του στόματος *Lactobacillus parasei* NCC2461 εκδηλώνουν μειωμένη δερματική ευαισθησία, έχουν γρήγορη ανάκτηση της λειτουργίας του φραγμού και διατηρούν αποτελεσματικότερα τους παράγοντες ενυδάτωσης ουρίας και γαλακτικού νάτριου.

Οι Chen et al. έδειξαν ότι ποντίκια που τους χορηγήθηκε *Lactobacillus pentosus* σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ανέπτυξαν μία ηπιότερη μορφή ψωριάσης οφειλόμενη στην ιμικιμόδη. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι ποντίκια που τους χορηγήθηκε *Lactobacillus pentosus* είχε κατασταλλεί η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών συσχετιζόμενες με την ψωρίαση και την Th17, όπως ο TNF- α , IL-6, IL-3, IL-17A, IL-17F και IL-22. [53]

Στην αναζήτηση μεταanalύσεων και συστηματικών μελετών που να σχετίζονται με τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τη ψωρίαση, τη ψωριασική αρθρίτιδα και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα ευρήματα ήταν λίγα. Συγκεκριμένα, δεν βρέθηκε, στην πρόσφατη και μη βιβλιογραφία, μετανάλυση ή συστηματική μελέτη που να διαπραγματεύεται τα αποτελέσματα από τη σχέση ρευματοειδούς αρθρίτιδας και πρεβιοτικών, ψωριάσης και προβιοτικών, ψωριασικής αρθρίτιδας και προβιοτικών, ψωριασικής αρθρίτιδας και πρεβιοτικών.

4) Συζήτηση

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας στην αυτοανοσία, καθώς η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής μπορεί να προκληθεί από αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση. Οι μικροοργανισμοί μπορούν να προκαλέσουν την ανοσοαπόκριση έναντι του ξενιστή εάν οι μηχανισμοί ανοχής αποτύχουν για διάφορους λόγους.

Τα στοιχεία από την έρευνα στην νευροεπιστήμη υποδηλώνουν ότι το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και την ωρίμανση του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και για τις συμπεριφορικές και γνωστικές λειτουργίες. Η επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντέρου είναι αμφίδρομη και αναφέρεται ως ο «άξονας εντερικού μικροβιώματος-εγκεφάλου». Το έντερο μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον εγκέφαλο μέσω διαφόρων οδών και μέσω του συναφούς μεταβολισμού, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).

Η βακτηριακή ζύμωση στο ανθρώπινο κόλον οδηγεί στο σχηματισμό SCFAs (γαλακτικό, οξικό, προπιονικό και βουτυρικό). Τα SCFAs είναι κρίσιμα για τον μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων, για παράδειγμα, το βουτυρικό είναι μία από τις κύριες πηγές ενέργειας για τα εντεροκύτταρα και τα κύτταρα του κόλον.

Η μειωμένη επάρκεια των SCFAs συνδέεται με αυξημένη διαρροή του εντέρου που επιτρέπει τη διάχυση μικροβιακών περιεχομένων του εντέρου στην κυκλοφορία και οδηγεί σε φλεγμονή.

Η αναδυόμενη βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι SCFA που προέρχονται από μικροβιοκτόνα του εντέρου μπορούν επίσης να διαμορφώσουν αρκετούς σημαντικούς παράγοντες στην υγεία του ξενιστή όπως ανοσοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, μύες, παγκρεατικά κύτταρα, λιπώδη ιστό και νευρωνικά κύτταρα.

Το βουτυρικό αυξάνει την έκφραση πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης για τη μείωση της υπερδιαπερατότητας του εντέρου που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη φλεγμονή/ενδοτοξαμία που σχετίζεται με διαρρήξεις του εντέρου.

Ένα πιο διαφοροποιημένο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να παράγει υψηλότερα επίπεδα SCFAs. [28]

Τα ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα και τα κλινικά οφέλη για την υγεία των προβιοτικών έχουν υπάρξει ελκυστικά για τη θεραπεία διαφόρων εκφυλιστικών ασθενειών.

Μερικές από τις ιδιότητες των προβιοτικών που επικεντρώνονται οι ερευνητές περιλαμβάνουν επιδράσεις στην ανοσία, όπως η αντιπαθογονικότητα, η αντι-παχυσαρκία και οι διαβητικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές, αντιαλλεργικές και αγγειογόνες δραστηριότητες και έχουν ως αποτέλεσμα επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ η αποτελεσματικότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον μηχανισμό δράσης.

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει βασικούς μοριακούς μηχανισμούς, όπως αυξημένη έκκριση IgA, παραγωγή κυτοκινών, παραγωγή αντιβακτηριακών ουσιών, ενισχυμένες στενές ενώσεις του εντερικού φραγμού κατά της ενδοκυτταρικής βακτηριακής εισβολής και ανταγωνισμό με νέους παθογόνους μικροοργανισμούς για προσκόλληση εντεροκυττάρων, ρυθμίζουν την επιθηλιακή υγεία του εντέρου, αν και τα ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα των προβιοτικών δεν είναι τα ίδια σε κάθε άτομο και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον και τις επιγενετικές αλληλεπιδράσεις με τον ξενιστή.

Η ανοσοτροποποιητική επίδραση των προβιοτικών αποδίδεται στην απελευθέρωση κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκίνων (ILs), των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF), των ιντερφερονών (IFNs), του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (TGF) και των χημειοκινών από ανοσοκύτταρα (λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα (DCs)) που ρυθμίζουν περαιτέρω το έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα.

Τα προβιοτικά έχουν αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν με εντεροκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα Th1, Th2 και Treg στο έντερο και για τη ρύθμιση της προσαρμοστικής ανοσίας στην προ-και / ή την αντιφλεγμονώδη δράση.

Ένας μηχανισμός ανοσολογικής ρύθμισης, περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές κατηγορίες προβιοτικών (ανοσοδιεγερτικό και ανοσορυθμιστικό). Τα ανοσοδιεγερτικά προβιοτικά έχουν την ικανότητα να δρουν έναντι της λοίμωξης και των καρκινικών κυττάρων προκαλώντας παραγωγή IL-12, η οποία ενεργοποιεί NK κύτταρα και αναπτύσσει κύτταρα Th1. Αυτά τα προβιοτικά δρουν επίσης κατά της αλλεργίας μέσω ισορροπίας μεταξύ Th1 και Th2. Από την άλλη πλευρά, τα ανοσορυθμιστικά προβιοτικά έχουν χαρακτηριστεί με παραγωγή κυττάρων IL-10 και Treg, τα οποία οδηγούν σε μειώσεις στην αλλεργία, την IBD, τις αυτοάνοσες ασθένειες και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. [36]

Μερικές, αλλά όχι όλες, επιδημιολογικές μελέτες και case control μελέτες έχουν αποδείξει ότι η περιοδοντίτιδα είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με ενεργή RA σε σχέση με τον κανονικό πληθυσμό και ότι ο επιπολασμός της RA είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με περιοδοντίτιδα από αυτούς χωρίς. Τόσο η περιοδοντίτιδα όσο και η RA μοιράζονται αιτιολογικούς δεσμούς με τη γήρανση και το κάπνισμα, καθώς επίσης και την παθογένεση που βασίζεται σε φλεγμονή με τη μεσολάβηση κυτοκίνης, διάσπαση ιστού και οστικές διαβρώσεις. Η περιοδοντίτιδα εμφανίζεται όταν τα Gram αρνητικά βακτηρίδια, συμπεριλαμβανομένων των *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* και *Tannerella forsythia*, αποικίζουν το δόντι των ούλων, αλλάζουν τη σύνθεση της τοπικής μικροβιακής και προκαλούν ανοσοαπόκριση. Αυτό το είδος παρατήρησης αύξησε την πιθανότητα ότι η διακοπή ή η αναστροφή της μετατόπισης στο στοματικό μικροβίωμα θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα της RA.

Το έντερο μπορεί επίσης να είναι μια θέση δυσβίωσης και, πιθανώς, κίρτουλίνωση, καθώς και άλλων πιθανών αλλοιώσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης RA και άλλων αυτοάνοσων νόσων. Πρόσφατα διαγνωσθέντες ασθενείς με RA μπορεί επίσης να έχουν αλλοιώσεις στα κυρίαρχα βακτηρίδια του εντέρου σε σύγκριση με υγιή άτομα, τα οποία μπορεί να συσχετιστούν με την παραγωγή IL-17. Τα προβιοτικά έχουν προταθεί να προσφέρουν έναν άλλο τρόπο με τον οποίο η χλωρίδα του εντέρου θα μπορούσε να χειριστεί για να μειώσει τόσο τον κίνδυνο ανάπτυξης της RA όσο και τη θεραπεία της όταν διαγνώστηκε. Παρόλα αυτά, η επίδραση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου ως θεραπευτικής παρέμβασης παραμένει ενδιαφέρουσα. [37]

Τα πειράματα σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι το μικροβίωμα επηρεάζει την τοπική και συστηματική ανοσία και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των αρθρώσεων. [14]

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το *Lactobacillus* μείωσε σημαντικά τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της προκαλούμενης από καρραγενάνες αρθρίτιδας με την καθοδική ρύθμιση της οδού προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κατανομή του μικροβιώματος στο έντερο επηρεάζει την ευαισθησία, την ανάπτυξη και την εξέλιξη της αρθρίτιδας. Ο Kohashi και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι αρουραίοι

απαλλαγμένοι από μικρόβια εμφάνισαν σοβαρή φλεγμονή στις αρθρώσεις με 100% επίπτωση ενός ανοσοενισχυτικού μοντέλου αρθρίτιδας.

Το 2015, ο Zhang και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τεχνολογία μεταγονιδιωματικής αλληλουχίας για να αναλύσουν δείγματα κοπράνων, δοντιών και σάλιων από μια μεγάλη ομάδα ασθενών με PA καθώς και από υγιείς μάρτυρες. Ανίχνευσαν δυσβίωση στο έντερο και στο μικροβίωμα από το στόμα των ασθενών με PA που μερικώς διέφεραν μετά από αγωγή για PA. Τα επίπεδα *Haemophilus spp.* μειώθηκαν σε ασθενείς με PA, ενώ τα επίπεδα του *Lactobacillus salivarius* αυξήθηκαν. Οι συμβιωτικές σχέσεις μεταξύ των εντερικών μικροοργανισμών έχουν επίσης αναφερθεί ότι έχουν μεταβληθεί σε ασθενείς με PA. Τα επίπεδα στελεχών όπως τα *Bifidobacterium*, *Bacteroides* και *Lactopositive colibacteria* μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα του ευκαιριακού *Enterobacterium* και *Staphylococcus* ήταν αυξημένα. Οι ερευνητές πρότειναν ότι το τροποποιημένο μικροβίωμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την ταυτοποίηση των ασθενών με PA. Έτσι, η απομόνωση από τα μικροβιακά είδη ανθρώπινου εντέρου μπορεί να έχει θεραπευτική δυνατότητα για φλεγμονώδεις διαταραχές. [38]

Ψωρίαση

Στη ρύθμιση της ψωρίασης, το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά, με σημαντικά μειωμένη αφθονία της *Akkermansia muciniphilia* σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η μικροβιακή κατάσταση του εντέρου των ασθενών με ψωρίαση αποδείχθηκε ότι έχει υψηλότερη αναλογία *Firmicutes* / *Bacteroides* σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες.

Στο πλαίσιο της ψωρίασης, ο ρόλος της διατροφής (συχνά σε συνδυασμό με την άσκηση) έχει προωθηθεί συχνά υποστηρίζεται για την ικανότητά της να διαμορφώνει και να βελτιώνει τις ψωριασικές πλάκες των ασθενών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. [41]

Οι ερωτηθέντες ανέφεραν διατροφικά στοιχεία που μπορεί να βελτιώσουν την ψωρίαση. Μια θετική ανταπόκριση του δέρματος αναφέρθηκε από τους ερωτηθέντες κατά την προσθήκη ιχθυελαίου / ωμέγα-3 (44,6%), λαχανικών (42,5%), από του στόματος βιταμίνης D (41%), προβιοτικών (40,6%), βιολογικών τροφίμων φρούτα (34,6%).

Προηγούμενες μελέτες έχουν ενοχοποιήσει διατροφικά συστατικά στην πρόκληση αλλοιώσεων της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, ερεθίζοντας την εντερική επένδυση και την ανοδική ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα διατροφικά απλά σάκχαρα οδηγούν σε δυσβίωση του μικροβιώματος ευνοώντας τα επιβλαβή βακτηριακά είδη και αύξηση των φλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα προβιοτικά αποσκοπούν στην αποκατάσταση της ισορροπίας στο μικροβίωμα του ξενιστή. Ωστόσο, τα σημερινά στοιχεία σχετικά με το ρόλο των προβιοτικών στην ψωρίαση είναι περιορισμένα. Η πραγματική επίδραση των προβιοτικών μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως η προβιοτική σύνθεση, η δόση, η οδός χορήγησης και η αλληλεπίδραση με τις διατροφικές συνήθειες. [39]

Τα τοπικά προβιοτικά αντιπροσωπεύουν μια άμεση μέθοδο για την τροποποίηση του μικροβιακού δέρματος και της ανοσοαπόκρισης σε διάφορες ασθένειες. Παρόλο που σήμερα είναι λίγες, αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν ήδη δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα με τοπική προβιοτική χρήση.

Έχει προταθεί ότι η αλλοίωση του δερματικού μικροβιώματος μπορεί να πυροδοτήσει την ενεργοποίηση της οδού Th17 στην ψωρίαση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει διαφορές μεταξύ των δερματικών μικροβιακών κοινοτήτων του ψωριαστικού δέρματος σε σύγκριση με το μη προσβεβλημένο δέρμα, όπως η τάση για μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία. Τα ακτινοβακτήρια είναι υποεκπροσωπούμενα σε ψωριασικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με το υγιές δέρμα. Τα *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes* είναι επίσης ελάχιστα παρόντα ως απόντα σε ψωριασικές αλλοιώσεις. Ωστόσο, πολλά είναι ακόμα άγνωστα δεδομένου του περιορισμένου αριθμού μελετών με διαφορετικές τεχνικές δειγματοληψίας.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν μελέτες που διερευνούν το ρόλο των προβιοτικών στην ψωρίαση, αν και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα προβιοτικά μπορεί να ασκήσουν ευεργετικά ανοσορυθμιστικά αποτελέσματα μειώνοντας τη φλεγμονή. Σε ασθενείς με ψωρίαση, η χορήγηση από το στόμα *Bifidobacterium infantis* για 8 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντικά μειωμένα επίπεδα φλεγμονώδους C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και παράγοντα νέκρωσης όγκου-α, αν και δεν είναι σαφές εάν αυτό συνοδεύτηκε από κλινικές βελτιώσεις. Εντούτοις, σε μοντέλο ψωρίασης ποντικού, η στοματική χορήγηση του *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 μείωσε τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και τις αξονικές κυτοκίνες IL-23-IL-17, οι οποίες συσχετίστηκαν με μειωμένες αλλοιώσεις ερυθρηματώδους κλιμάκωσης. Περισσότερη αναζήτηση που διερευνά το ρόλο του μικροβιώματος και τη διαμόρφωσή του ως θεραπεία στην ψωρίαση θα ήταν συμπληρωματική των πολλών διεξαγόμενων μελετών ανοσολογικής θεραπείας. [40]

Η χειραγώγηση του μικροβιώματος του εντέρου είτε με την επιλεκτική αύξηση του μέσω της εισαγωγής ζωντανών οργανισμών (προβιοτικά) είτε με την προώθηση της ανάπτυξης θετικά μέσω της χορήγησης μη αφομοιώσιμων υδατανθράκων (πρεβιοτικά) έχει καθιερωθεί εδώ και καιρό.

Τα πρεβιοτικά και προβιοτικά ασκούν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στο δέρμα και μπορούν να ενισχύσουν τη λειτουργία του φραγμού, μειώνοντας το βακτηριδιακό φορτίο του δέρματος καθώς και αποκρούοντας επιθετικά στελέχη. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν περαιτέρω την ιδέα μιας άμεσης σύνδεσης μεταξύ του εντέρου και του δερματικού μικροβιώματος και υποδηλώνουν ότι μια «τεχνητή»

μικροβιακή μονάδα μπορεί να διαμορφώσει την «φυσική» μικροβιακή χλωρίδα για θεραπευτικούς σκοπούς. Η έρευνα που υποστηρίζει έναν τέτοιο ισχυρισμό προέρχεται από ανεπίσημα στοιχεία που τεκμηριώνουν τη θετική θεραπευτική απόκριση της φλυκταινώδους ψωρίασης στη χορήγηση του προβιοτικού *Lactobacillus*. [41]

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η υποκλινική φλεγμονή του εντέρου εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 100% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να έχει καλυφθεί από την έλλειψη ανακοινώσιμων συμπτωμάτων του εντέρου παρά την επικράτηση των κολονοσκοπικών μεταβολών σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση. [42]

Έχει πρόσφατα προταθεί ότι οι βλεννογονικές θέσεις που εκτίθενται σε υψηλό φορτίο βακτηριακών αντιγόνων, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορεί να αντιπροσωπεύουν την αρχική θέση διάσπασης της ανοσολογικής ανοχής στη ψωριασική αρθρίτιδα.

Σε μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι πολλά εντερικά βακτηρίδια, συμπεριλαμβανομένων των *Akkermansia* και *Ruminococcus*, ουσιαστικά ήταν ανύπαρκτα σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT-Fecal Microbiota Transplantation) χρησιμοποιείται σήμερα για την αποκατάσταση ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. [43]

Ο Kragstnaes και οι συνεργάτες του πρότειναν πρόσφατα ένα πρωτόκολλο εργασίας για τη διερεύνηση των επιδράσεων της FMT από υγιείς δότες σε άτομα που πάσχουν από ψωριασική αρθρίτιδα. [44]

Ο Scher και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι τα *Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Pseudobutyribrio*, και *Clostridia* ήταν λιγότερο παρόντα στο έντερο ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα απ' ό,τι στο έντερο υγιών ατόμων. Συγκεκριμένα, το μικροβίωμα του εντέρου διέφερε μεταξύ των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση μόνο, με τα *Akkermansia*, *Ruminococcus* να βρίσκονται λιγότερα συχνά και τα *Bacteroidetes* και τα *Coprobacillus* να βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Εκτός από την εντερική βακτηριακή σύνθεση ο Scher και οι συνεργάτες του επίσης εξέτασαν τη φλεγμονώδη κατάσταση μόνο των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Αξιοσημείωτα, τα επίπεδα εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης A (sIgA) είχαν αυξηθεί και ο ενεργοποιητής υποδοχέα πυρηνικού παράγοντα kappa B-λιγνάνης κοπράνων (RANKL) είχε μειωθεί σε άτομα με ψωριασική αρθρίτιδα σε σχέση με άτομα με ψωρίαση και με υγιείς συμμετέχοντες. Ο RANKL είχε συσχετιστεί θετικά με τα *Lachnospiraceae* τα οποία ήταν και αυτά μειωμένα στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. [45]

5) Μέλλον

Τα προβιοτικά είναι πιθανό να χρησιμοποιηθούν σε αυτοάνοσες ασθένειες ως συστατικό διαφόρων θεραπευτικών αγωγών. Η επιλογή των βέλτιστων προβιοτικών ή πολλαπλών ειδών στελεχών θα εξελιχθεί για κάθε ασθενή οντότητα που μελετάται. Δεν ταιριάζουν όλα τα προβιοτικά με όλους τους οργανισμούς.

Όταν τα ζητήματα ασφάλειας σε ευάλωτους πληθυσμούς αντιμετωπιστούν επαρκώς με σωστά ελεγχόμενες και ρυθμιζόμενες δοκιμές, αναμένεται ευρεία χρήση σε παιδιά και ενήλικες με αυτοάνοσες διαταραχές και (ελπίζεται) για κάλυψη από ασφαλιστικά προγράμματα.

Τα προβιοτικά προϊόντα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αντικαταστήσουν τα ίδια τα προβιοτικά. Μπορούν να αναγνωριστούν μεταβολίτες που είναι δυνατόν να δοθούν αντί ή μαζί με ζωντανούς μικροοργανισμούς. Οι μηχανιστικές μελέτες έχουν αρχίσει να αποκαλύπτουν τα μυστικά των προβιοτικών επιδράσεων. Οι μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, αυξητικοί παράγοντες, βακτηριοκίνες, μεταβολίτες τρυπτοφάνης και παράγωγα αδενοσίνης, θα μπορούσαν να είναι ευεργετικοί. Αν ο βέλτιστος και πιο ισχυρός μεταβολίτης εντοπιστεί για μια δεδομένη ασθένεια, μπορεί να είναι δυνατόν να επιτευχθεί το προβιοτικό αποτέλεσμα χωρίς τους εγγενείς κινδύνους των ζωντανών καλλιιεργειών. Εντούτοις, είναι πιθανό ότι δεν μπορεί να επιτευχθούν παρατεταμένα επίπεδα luminal με μια τέτοια προσέγγιση ή ότι η επίδραση του προβιοτικού απαιτεί τη σύνθεση μεταβολιτών από μικροβιακές κοινοπραξίες.

Τέλος, η επιστημονική κοινότητα μπορεί να αρχίσει να αναφέρει τα προβιοτικά ως τεκμηριωμένη και όχι ως «εναλλακτική» ιατρική. [46]

6) Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η διπλωματική εργασία που εκπονήθηκε επιβεβαιώνει εν μέρη τους ισχυρισμούς για τα πολλαπλά έμμεσα οφέλη των προβιοτικών-πρεβιοτικών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη ψωριασική αρθρίτιδα και τη ψωρίαση. Επιπλέον, αποδεικνύεται πως είναι μείζονος σημασίας η περαιτέρω διερεύνηση τους θέματος σε μελλοντικές έρευνες με σκοπό τη συλλογή περισσότερων δεδομένων και απαντήσεων. Παρόλο που οι έρευνες για τις επιδράσεις των προβιοτικών-πρεβιοτικών στα αυτοάνοσα

νοσήματα που αναφέρονται είναι λιγοστές μπορεί να διαπιστωθεί ότι τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά θα διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο ως θεραπευτικό συστατικό στα παραπάνω αυτοάνοσα νοσήματα.

Βιβλιογραφία

- 1) Sanders, M.E. 2003. Probiotics: Considerations for human health. *Nutrition Reviews* 61: 91–99.
- 2) Nagpal, R. and A. Kaur. 2011. Synbiotic effect of various prebiotics on in vitro activities of probiotic lactobacilli. *Ecology of Food & Nutrition* 50(1): 63–68.
- 3) Ravinder Nagpal, Hariom Yadav, Manoj Kumar, Shalini Jain, Yuichiro Yamashiro, Francesco Marotta. 2014. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: An Introduction. In: Sahim Otles. *Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health*. Taylor & Francis Group. Boca Raton, FL. pp 3
- 4) Morelli, L. 2000. In vitro Selection of Probiotic Lactobacilli: A Critical Appraisal. *Current Issues in Intestinal Microbiology* 1: 59–67.
- 5) Paone, F.M. 2012. Bacteria and intestinal health: from babies to adults. Update on probiotics and inflammatory bowel disease in children. *International J. Probiotics & Prebiotics*
- 6) Collins, M.D. and G.R. Gibson. 1999. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *American Journal of Clinical Nutrition* 69: 1052S–7S.
- 7) Mercenier, A., S. Pavan and B. Pot. 2002. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr. Pharm. Des.* 8: 99–110.
- 8) Md.Abul Kalam Azad, Manobendro Sarker, Tiejun Li, Jie Yin. 2018. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Research International*. 2018:8
- 9) Paulina Markowiak, Katarzyna Slizewska. 2017. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 9:1021
- 10) Grattepanche, F., C. Lacroix. 2010. Production of High-Quality Probiotics Using Novel Fermentation and Stabilization Technologies, In: D. Bagchi , C.L. Francis and D.K. Ghosh [eds.]. *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*. CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, USA, pp. 361–388

- 11) Seth, S.D. and M. Maulik. 2011. Probiotics a Pharmacologist's Perspective. In: G. Balakrish Nair and T. Yoshifumi [eds.]. Probiotic Foods in Health and Disease. CRC Press, Boca Raton, New York, Oxon, Science Publishers, Enfield, New Hampshire, USA, pp. 41–47.
- 12) Bathal Vijaya Kumar, Sistla Venkata Naga Vijayendra, Obulam Vijaya Sarathi Reddy. 2015. Trends in dairy and non-dairy probiotic products - a review. *Journal Food Science Technology*. 52(10):6112–6124
- 13) Crow, D. 2004. Inulin: a comprehensive scientific review. Retrieved April 28 (from http://members.shaw.ca/duncancrow/inulin_review.html).
- 14) Gislane Lelis Vilela de Oliveira, Aline Zazeri Leite, Bruna Stevanato, Higuchi Marina, Ignácio Gonzaga, Vânia Sammartino Mariano. 2017. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 152, 1–12
- 15) Andrea Monteagudo-Mera, Robert A. Rastall, Glenn R. Gibson², Dimitris Charalampopoulos, Afroditi Chatzifragkou. 2019. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 103:6463–6472
- 16) Grégoire Wieërs, Leila Belkhir, Raphaël Enaud, Sophie Leclercq, Jean-Michel Philippart de Foy, Isabelle Dequenne, Philippe de Timary, Patrice D. Cani. 2020. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 9:454
- 17) De Groote, M.A., D.N. Frank, E. Dowell, M.P. Glode and N.R. Pace. 2005. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect. Dis. J*. 24: 278–280.
- 18) De Groote, M.A., D.N. Frank, E. Dowell, M.P. Glode and N.R. Pace. 2005. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect. Dis. J*. 24: 278–280.
- 19) Gay, S., R.E. Gay, and W.J. Koopman. 1993. Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? *Ann. Rheum. Dis*. 52 Suppl 1:S39–47.
- 20) D. D. Gladman, C. Antoni, P. Mease, D. O. Clegg, P. Nash. 2005. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 64:ii14–ii17
- 21) C. T. Ritchlin, A. Kavanaugh, D. D. Gladman, P. J. Mease, P. Helliwell, W-H. Boehncke, K. de Vlam, D. Fiorentino, O. FitzGerald, A. B. Gottlieb, N. J. McHugh, P. Nash, A. A. Qureshi, E. R.

- Soriano, W. J. Taylor. 2009. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 68:1387–1394
- 22) E. Gudjonsson, James T. Elde. 2007. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology.* 25: 535-546
- 23) Gary S. Firestein, Iain B. McInnes. 2017. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 46
- 24) Singh et. al. 2015. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.*
- 25) Mayo Clinic. Rheumatoid arthritis. Symptoms and causes. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/symptoms-causes/syc-20353648>
- 26) Mayo Clinic. Rheumatoid arthritis. Diagnosis and treatment. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>
- 27) Arthritis Foundation. 2020. Arthritis by numbers. 50-51
- 28) F. De Luca, Y. Shoenfeld. 2018. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology.* 195: 74–85
- 29) Rendon A, Schäkel K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 20(6):1475
- 30) Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. 2019. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 20(18):4347
- 31) Paine A., Ritchlin C. 2018. Altered Bone Remodeling in Psoriatic Disease: New Insights and Future Directions. *Calcif Tissue Int.* 102(5):559–574.
- 32) Pariser D.M., Kircik L.H., Stein Gold L.F. 2019. Treating psoriasis: patient assessment, treatment goals, and treatment options. *Cutis.* 103(4S):S4–S7
- 33) Ocampo D. V., Gladman D. 2019. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 8:F1000
- 34) Chimenti M.S., Perricone C., Novelli L., et al. 2018. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 17(3):276–283
- 35) Stiff K.M., Glines K.R., Porter C.L., Cline A., Feldman S.R. 2018. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(12):1209–1218.

- 36) Md. Abul Kalam Azad, Manobendro Sarker, Dan Wan. 2018. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Research International*.
- 37) Annemarie Schorpion, Sharon L. Kolasinski. 2017. Can Probiotic Supplements Improve Outcomes in Rheumatoid Arthritis?. *Curr Rheumatol Rep* 19, 73
- 38) HudanPan, RunzeLi, TingLi, JunWang, Liang Liu. 2017. Whether Probiotic Supplementation Benefits Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Engineering* 3. 115–12
- 39) Afifi, L., Danesh, M.J., Lee, K.M. et al. 2017. Dietary Behaviors in Psoriasis: Patient-Reported Outcomes from a U.S. National Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)* 7, 227–242
- 40) Y. Yu, S. Dunaway, J. Champer, J. Kim, A. Alikhan. 2019. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*.
- 41) Farida Benhadou, Dillon Mintoff, Benjamin Schnebert, Hok Bing Thio. 2018. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases*. 6. 47
- 42) Lowe Judith, Briggs Andrew, Whittle Samuel, Hoon Elizabeth, Stephenson Matthew. 2018. Effectiveness of probiotics in the management of inflammatory arthritis, a systematic review protocol. *JBI evidence synthesis*. 16(12): 2295-2303
- 43) Kragtsnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC, et al. 2018. Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, doubleblind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ Open*. 8:e019231
- 44) Despoina E. Kioussi, Athanasios Karapetsas, Kyriaki Karolidou, Mihalis I. Panayiotidis, Aglaia Pappa, Alex Galanis. 2019. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*, 11(4), 788
- 45) Bakytgul Yermekbayeva, Togzhan Algazina, Madina Razbekova, Albert Pinhasov, Gulnar Batpenova, Almagul Kushugulova. 2018. Elucidating role of bacteria in psoriatic disease: from skin and gut perspectives. *Preprints*.
- [46] Yuying Liu, Jane J. Alookaran, J. Marc Rhoads. 2018. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*. 10. 1537
- [47] Abdelrahman Tarek Mohammed, Mohammed Khattab, Ali Mahmoud Ahmed, Tarek Turk, Nora Sakr, Adham M. Khalil, Mohamed Abdhlim, Bisher Sawaf, Kenji Hirayama, Nguyen Tien Huy. 2017. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol*. 36: 2697-2707

- [48] Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T, Saxelin M, Vapaatalo H, Moilanen E, Korpela R (2003) Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—a pilot study. *Scand J Rheumatol* 32(4):211–215
- [49] Mandel DR, Eichas K, Holmes J (2010) *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 10(1):1
- [50] Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Nakhjavani MR, Mohtadi-Nia J (2014) Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 17(5):519–527
- [51] de los Angeles Pineda M, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G (2011) A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit* 17(6):CR347–CR354
- [52] Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akhavan R, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z (2016) Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis* 19(9):869–879
- [52] Shukla A, Gaur P, Aggarwal A (2016) Effect of probiotics on clinical and immune parameters in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol* 185(3):301–308
- [53] Farida Benhadou, Dillon Mintoff, Benjamin Schnebert, Hok Bing Thio. 2018. Psoriasis and Microbiota: A Systemic Review. *Diseases*. 6. 47