



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Επίπεδα Βιταμίνης D3 στις Δερματικές Παθήσεις που Χαρακτηρίζονται από Ξηροδερμία - Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας»

Αρχοντή Ελευθερία

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτωρία, Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Επιβλέπουσα Καθηγήτρια.

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

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, 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**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Levels of vitamin D3 in patients with the skin diseases characterized
by dry skin (xerosis) – A review of the literature»**

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Μεθοδολογία. Πρωτόκολλο ανασκόπησης	4
Abstract	5
Background Protocol	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
Βιταμίνη D	6
Γενικά	6
Πηγές της Βιταμίνης D.....	7
Ηλιοφάνεια.....	7
Σύνθεση στο Δέρμα και μεταβολισμός.....	8
Δράση	10
Επίπεδα Βιταμίνης D.....	11
Ανεπάρκεια της βιταμίνης D	13
Παράγοντες που Επηρεάζουν τα Επίπεδα της Βιταμίνης D.....	15
Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες.....	15
Τροποποιήσιμοι Παράγοντες	17
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ	20
Κύριοι ρόλοι της βιταμίνης D στο δέρμα.....	20
Διαγνωστικά κριτήρια ανεπάρκειας βιταμίνης D.....	22
Υποβιταμίνωση D και Συννοσηρότητες.....	22
Ανεπάρκεια στον γενικό πληθυσμό	23
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	24
Ατοπική Δερματίτιδα	24
Γενικά.....	24
Διάγνωση.....	27
Ατοπική Δερματίτιδα και συννοσηρότητες.....	28
Ατοπική Δερματίτιδα και βιταμίνη D.....	29
Επίπεδα Καλσιδιόλης στην Ατοπική δερματίτιδα.....	29
Βιταμίνη D και αλλεργική νόσος	32

Βιταμίνη D και βαρύτητα της AD.....	34
Διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D:.....	35
Θεραπευτική υποβοήθηση με βιταμίνη D:.....	35
Αντικατάσταση της βιταμίνης D με ηλιοθεραπεία. Αξιολόγηση στη σοβαρότητα της AD.....	36
Βιταμίνη D και αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMP).....	37
S. aureus	37
Ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού.....	38
Ενυδάτωση	39
Συσχέτιση με Th1 – Th2	39
Συσχέτιση με τους VDR.....	39
Ατοπική Δερματίτιδα και βιταμίνη D - Συμπεράσματα.....	40
Ψωρίαση.....	44
Ορισμός και επιδημιολογία.....	44
Αιτιολογία	44
Κλινική ταξινόμηση	45
Ιστολογία.....	45
Παθογένεια.....	46
Κύριες κυτοκίνες και τύποι κυττάρων στην ψωρίαση	47
Μικροβίωμα	49
Ψωρίαση και Συννοσηρότητες.....	49
Βιταμίνη D και Ψωρίαση	51
Ψωρίαση και επίπεδα βιταμίνης D	52
Η ψωρίαση, η Βιταμίνη D και η παχυσαρκία.....	59
Θεραπεία	61
Συμπεράσματα : Ψωρίαση και βιταμίνη D.....	62

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ κατ αρχήν τους κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής και κ. Ποταμιάνο Σπυρίδων, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας – Παθολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οι οποίοι αφουγκραζόμενοι τον παλμό της εποχής και τις ανησυχίες των απλών ανθρώπων διοργάνωσαν αυτό το πολύ επιτυχημένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, δίνοντας στους επαγγελματίες υγείας την ευκαιρία να εμπλουτίσουν τις γνώσεις τους. Ιδιαίτερα, όμως πρέπει να τους ευχαριστήσω γιατί με το ήθος που τους χαρακτηρίζει αποτελούν έμπνευση ιατρικής δεοντολογίας, ανθρωπιάς, εργατικότητας και δικαιοσύνης. Επίσης ευχαριστώ την κυρία Νάντια Κουλιοπούλου, που εργάζεται ακούραστα για την ομαλή διεξαγωγή των προγραμμάτων και φροντίζει με πραγματικό ενδιαφέρον για το βέλτιστο καλό των φοιτητών.

Ευχαριστώ την κα. Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική – Βικτωρία, Καθηγήτρια επιβλέπουσα Δερματολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τόσο για την επιλογή αυτού του ενδιαφέροντος θέματος, όσο και για τις συμβουλές που πρόθυμα πάντα πρόσφερε. Επίσης την κ. Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επίκουρο Καθηγήτρια - Δερματολογίας στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής για την προθυμία της και τη στήριξη της στην εκπόνηση της εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου για την πολύτιμη υποστήριξη που μου πρόσφερε καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού και κυρίως κατά το διάστημα συγγραφής του παρόντος.

Περίληψη

Το δέρμα είναι το κύριο όργανο σύνθεσης της D3. Αποτελεί κύρια πηγή βιταμίνης D για το σώμα, ενώ επίσης χαρακτηρίζεται από την ικανότητα μεταβολισμού της προς τους δραστικούς μεταβολίτες. Πολυάριθμες λειτουργίες του δέρματος ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D ή / και του υποδοχέα της (π.χ. αναστολή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων).

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση των εργασιών που διαπραγματεύονται την συσχέτιση των επιπέδων D3 με διάφορους επιμέρους παράγοντες, όπως π.χ. ηλικία, φύλο, φωτότυπος δέρματος, φυλή, σωματικό λίπος, έκθεση στο ηλιακό φως, γεωγραφική θέση κατοικίας, χρήση αντηλιακών σκευασμάτων, επιμέρους ήθη (ενδυμασία, υπαίθριες δραστηριότητες, διατροφή) κ.α.

Θα προσπαθήσουμε να κατανοήσουμε τις διακυμάνσεις της βιταμίνης D3 αλλά και την σημασία της για τον οργανισμό ή για συγκεκριμένα συστήματα του οργανισμού, τον πιθανά προληπτικό ρόλο της βιταμίνης D για πλειάδα συμπτωμάτων. Αποτυπώνεται ο ρόλος της βιταμίνης D3, όπως αυτή εμφανίζεται σε πρόσφατες μελέτες, σε σχέση με την λειτουργία δερματικού φραγμού, την ανοσιακή απάντηση του δέρματος, την έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, και την ενυδάτωση της επιδερμίδας.

Διερευνάται η συσχέτιση της βιτ. D με την κλινική εκδήλωση της ατοπικής δερματίτιδας και της ψωρίασης, τα επίπεδα σοβαρότητας νόσου, και των συννοσηροτήτων τους, καθώς και η πιθανή θεραπευτική δράση της. Επίκαιρο παραμένει το ερώτημα της αποτελεσματικότητας της εξωγενούς χορήγησης βιταμίνης d3 ως προληπτικού μέτρου αποφυγής παθολογικών καταστάσεων. Παρατίθεται ανασκόπηση των αποτελεσμάτων σε μελέτες που χορηγήθηκε βιτ. D σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα ή ψωρίαση καθώς και υποβοήθησης μέσω ηλιοθεραπείας ή άλλων πηγών UV.

Μεθοδολογία. Πρωτόκολλο ανασκόπησης

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση θα εστιάσει σε άρθρα τα οποία έχουν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα σε επιστημονικά περιοδικά, από το 1990 έως τον Ιανουάριο του 2020. Για αυτό τον σκοπό θα αξιοποιηθεί η βάση MEDLINE/PubMed και Scopus. Οι βιβλιογραφικές πηγές ανασκοπήσεων θα αξιοποιηθούν επίσης.

Κριτήρια επιλογής: Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, από τον Ιανουάριο του 1985 έως τον Ιανουάριο του 2020.

Κριτήρια αποκλεισμού: Κείμενα του συντάκτη, γνώμες ειδικών, άρθρα σε μη επιστημονικά περιοδικά.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση φαίνονται παρακάτω:

Λέξεις κλειδιά

Βιταμίνη D / Έλλειψη βιταμίνης D/ ανεπάρκεια βιταμίνης D

Ξηροδερμία / Ξηρό δέρμα / Δερματοπάθεια, Ατοπική δερματίτιδα / ψωρίαση

Abstract

The skin is the main organ of D3 synthesis. It is a major source of vitamin D for the body, and is also characterized by its ability to metabolize the active metabolites. Numerous functions of the skin are regulated by vitamin D and / or its receptor (eg inhibition of keratinocytes proliferation).

This paper attempts to review the work that deals with the association of D3 levels with various sub-factors, such as: age, gender, skin color, race, body fat, exposure to sunlight, geographical location of residence, use of sunscreen, individual habits (clothing, outdoor activities, nutrition) etc.

We will try to understand the fluctuations of vitamin D3 and its importance for the human organism or for specific systems of the body, the potential preventive role of vitamin D for a variety of symptoms related to skin barrier function, the immune response of the skin, expression of antimicrobial peptides, and skin hydration.

We will try to understand the fluctuations of vitamin D3 and its importance for the body or for specific systems of the body, the potential preventive role of vitamin D for a variety of symptoms. related to skin barrier function, immune response to the skin, expression of antimicrobial peptides, and skin hydration.

The association between vitamin D and the clinical manifestation of atopic dermatitis and psoriasis, the severity of the disease, and their comorbidities, as well as its potential therapeutic effect, are being investigated. The question of the efficacy of exogenous vitamin D3 administration as a preventive measure of pathological avoidance remains topical. A review of the results of studies of vitamin D in patients with atopic dermatitis or psoriasis as well as sunbathing or other UV sources is provided.

Background Protocol

The literature review will focus on articles published in English in scientific journals from 1990 to January 2020. The MEDLINE / PubMed and Scopus databases will be used for this purpose. Bibliographic sources will also be utilized.

Selection Criteria: Studies published in English from January 1985 to January 2020.

Exclusion criteria: Author's texts, expert opinions, articles in non-scientific journals.

Keywords

Vitamin D / deficiency / insufficiency

Xerosis / dry skin / skin disease

Atopic dermatitis /eczema / psoriasis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βιταμίνη D

Γενικά

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει σχεδόν το 50% του πληθυσμού παγκοσμίως (1). Υπολογίζεται ότι 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως, σε όλες τις εθνότητες και τις ηλικιακές ομάδες, έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D (2). Αυτή η πανδημία της υποβιταμίνωσης D μπορεί να αποδοθεί κυρίως στον τρόπο ζωής και στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μειώνουν την έκθεση στο ηλιακό φως, που απαιτούνται για την παραγωγή βιταμίνης D που προκαλείται από υπεριώδη-B (UVB) στο δέρμα. Οι μαύροι άνθρωποι απορροφούν περισσότερο UVB στη μελανίνη του δέρματός τους από ό, τι οι λευκοί άνθρωποι και συνεπώς απαιτούν περισσότερη έκθεση στον ήλιο για να παράγουν την ίδια ποσότητα βιταμίνης D (3).

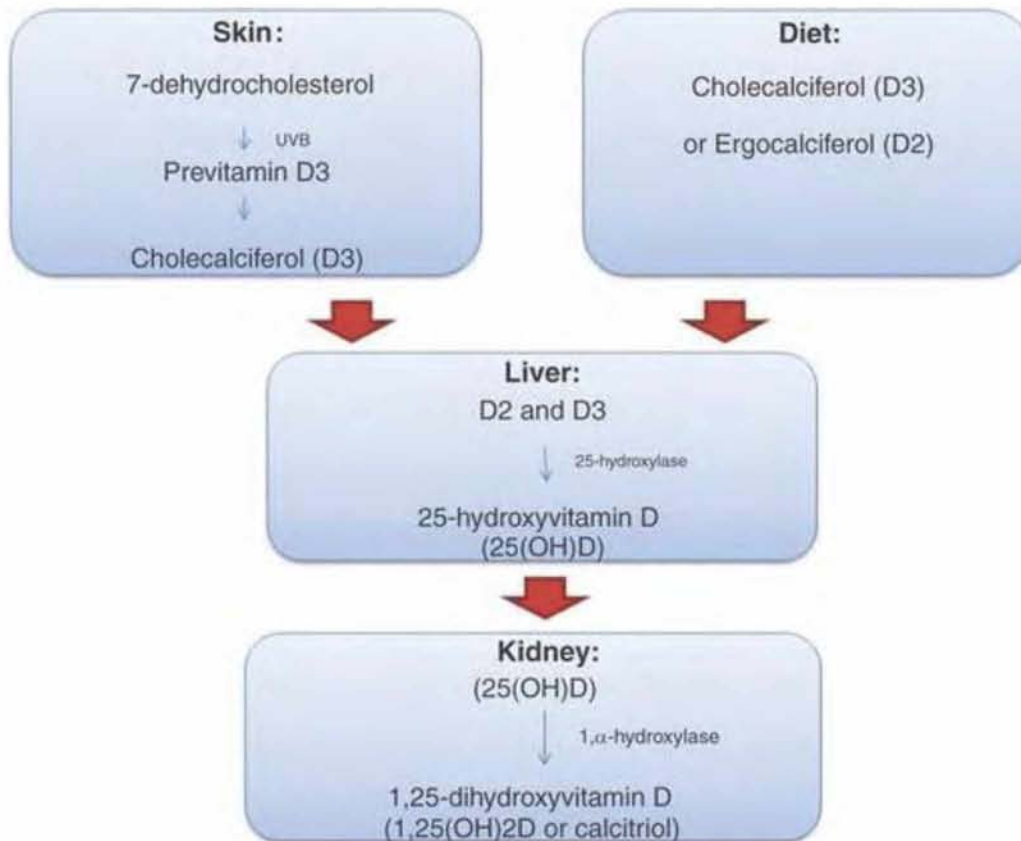
Η υψηλή επικράτηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, επειδή η υποβιταμίνωση D είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη συνολική θνησιμότητα του γενικού πληθυσμού. Η αναδυόμενη έρευνα υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο της βιταμίνης D έναντι του καρκίνου, των καρδιακών παθήσεων, των καταγμάτων και των πτώσεων, των αυτοάνοσων ασθενειών, της γρίπης, του διαβήτη τύπου 2 και της κατάθλιψης. Πολλοί πάροχοι της υγειονομικής περίθαλψης έχουν αυξήσει τις συστάσεις τους για χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε τουλάχιστον 1000 IU (Harvard School of Public Health Nutrition Source, 2010). Μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2007 έδειξε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D συνδέεται με σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα(3). Σε αυτήν την επισκόπηση, θα επικεντρωθούμε στη βιολογία της βιταμίνης D και θα συνοψίσουμε τους μηχανισμούς που υποτίθεται ότι αποτελούν τη βάση της σχέσης μεταξύ της βιταμίνης D και των κλινικών επιπτώσεων της.

Η βιταμίνη D παράγεται από το ανθρώπινο σώμα ως αποτέλεσμα της έκθεσης του δέρματος στο ηλιακό φως (UVB). Στην πραγματικότητα, το μερίδιο της συνολικής πρόσληψης βιταμίνης D είναι περιορισμένο και η ενδογενής σύνθεση εκτιμάται ότι συνεισφέρει στο 90% της συνολικής βιταμίνης D στο ανθρώπινο σώμα (4).

Οι ραχίτιδες στα παιδιά και η οστεομαλακία σε ενήλικες είναι οι πιο συνηθισμένες παρουσιάσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D (4).

Πηγές της Βιταμίνης D

Υπάρχουν 3 γνωστές πηγές βιταμίνης D. Το φως του ήλιου, η διατροφή και τα συμπληρώματα βιταμίνης D.



«Benson et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases»

«Allergy, Volume: 67, Issue: 3, Pages: 296-301»(5)

Ηλιοφάνεια

Η πιο γνωστή πηγή βιταμίνης D είναι μέσω της σύνθεσης στο δέρμα που προκαλείται από την έκθεση στον ήλιο. Ο Ηρόδοτος πρώτος (525 π.Χ.) περιέγραψε τα αποτελέσματα του ηλίου στον ανθρώπινο οργανισμό, όταν κατά τον έλεγχο των πεσόντων μαχητών παρατήρησε τις διαφορές στα κρανία τους. Παρατήρησε ότι τα κρανία των Περσών έσπασαν πολύ εύκολα ακόμα και όταν χτυπήθηκαν με ένα βότσαλο, ενώ τα Αιγυπτιακά παρέμειναν άθικτα παρά τα πιο ισχυρά χτυπήματα που δέχτηκαν. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στο ερυθρό χρώμα που αποκτούσαν στο κεφάλι τους ως παιδιά οι Αιγύπτιοι, λόγω της έκθεσης του στον ήλιο, σε αντιδιαστολή με αυτά των Περσών που παρέμεναν χλωμά λόγω συνεχούς κάλυψης. Αργότερα, στα μέσα του 17ου αιώνα ο Francis Glisson, Καθηγητής Φυσικής στο Πανεπιστήμιο του Κέιμπριτζ, στην πραγματεία του για την ραχίτιδα παρατήρησε ότι η ασθένεια ήταν

κοινή μεταξύ των νηπίων και των μικρών παιδιών των αγροτών που έτρωγαν καλά και των οποίων η διατροφή ήταν γνωστό ότι περιλάμβανε αυγά και βούτυρο, αλλά που ζούσαν σε βροχερές, ομιχλώδεις περιοχές της χώρας και που φυλάσσονταν σε κλειστούς χώρους κατά τη διάρκεια των μακρών χειμώνων (Holick M.F, 1999).

Σύνθεση στο Δέρμα και μεταβολισμός

Η βιταμίνη D₃ (καλσιτριόλη) παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ανθρώπινου ασβεστίου και έχει ένα ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων (6).

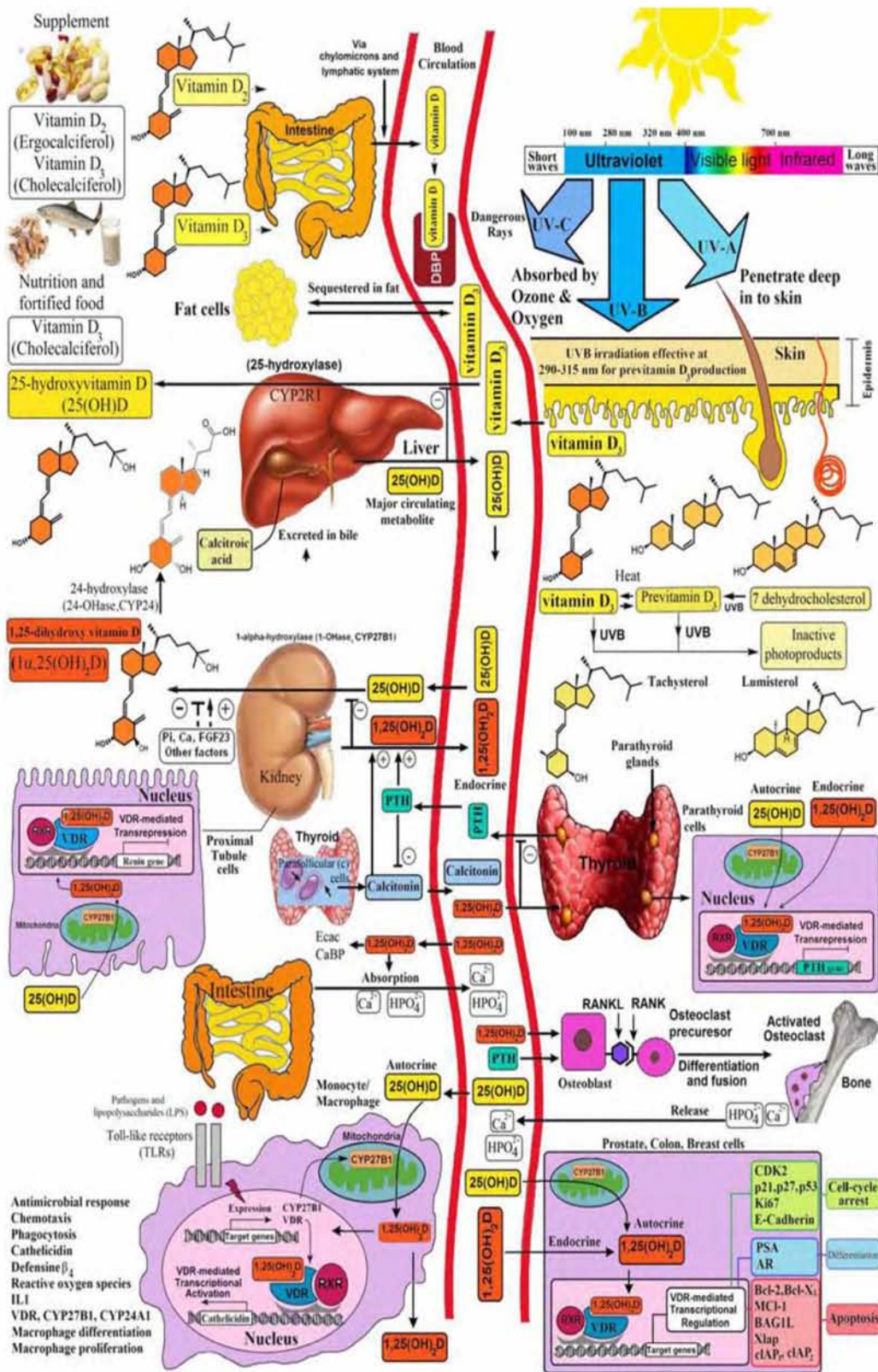
Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή ουσία που συντίθεται κυρίως στο δέρμα. Όταν υπάρχει έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB), η 7-δεϋδροχοληστερόλη μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη)(6).

Η έκθεση ολόκληρου του σώματος σε UVB ακτινοβολία (255-330 nm) που προκαλεί το ελαφρώς ροζ χρώμα της ελάχιστης δόσης ερυθήματος (MED) για 15-20 λεπτά είναι ικανή να προκαλέσει παραγωγή 250 µg βιταμίνης D (10 000 IU)(7).

Μετά από μια έκθεση σε MED η συγκέντρωση της προβιταμίνης D₃ φθάνει τα μέγιστα επίπεδα και η περαιτέρω υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί φωτο-ισομερισμό της προβιταμίνης D₃ σε λουμιστερόλη και ταχυστερόλη, οι οποίες είναι βιολογικά αδρανείς ουσίες. Αυτός ο βρόγχος ανάδρασης εξισορροπεί τη δερματική βιοσύνθεση της βιταμίνης D₃ και εξασφαλίζει ότι δεν μπορεί να παραχθεί υπερβολική βιταμίνη D₃ μόνο με φωτοεκθέσεις.

Η προβιταμίνη D₃ εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και συνδέεται με πρωτεΐνη που δεσμεύει την βιταμίνη D (DBP) (7). Μόλις φτάσει στο ήπαρ (D₂ και D₃) μετατρέπεται από την ηπατική υδροξυλάση σε 25-υδροξυβιταμίνη D (ή 25 (OH) D ή calcidiol ή καλσιδιόλη).

Στα νεφρικά σωληνάκια, σε μια διαδικασία η οποία συνήθως ελέγχεται στενά από την παραθυρεοειδή ορμόνη, το 25 (OH) D υδροξυλιώνεται με ένζυμο 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25 (OH)₂ D, ή καλσιτριόλη], η οποία αποτελεί την βιολογικά δραστική μορφή βιταμίνης D σε πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) στους ιστούς-στόχους. Σε πολλά όργανα και ιστούς έχουν αναγνωρισθεί υποδοχείς για την βιτ. D. Το ένζυμο 1α-υδροξυλάση εκφράζεται επίσης σε εξωγενή όργανα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής οδού, του δέρματος, των αιμοφόρων αγγείων, των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού, των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών (8).



Holick Michael F ,2013. Schematic representation of the synthesis and metabolism of vitamin D for skeletal and non-skeletal function.

Η ανεπαρκής προσφορά βιταμίνης D μειώνει το επίπεδο κυκλοφορίας της καλσιτριόλης (9).

Η εκτίμηση της βιταμίνης D του οργανισμού γίνεται με την μέτρηση της 25 (OH) D στον ορό, καθώς αποτελεί την κύρια μορφή αποθήκευσης της. Αυτή υποδεικνύει την συνολική βιτ. D, δηλαδή αυτή που έχει παραχθεί από έκθεση σε UV ακτινοβολία και αυτή που έχει ληφθεί μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων.

Αυτή η κυκλοφορούσα μορφή είναι βιολογικά ανενεργή, εκτός από πολύ υψηλά, μη φυσιολογικά επίπεδα. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 εβδομάδες και επίπεδα περίπου 1.000 φορές υψηλότερα από αυτά των 1,25 (OH)₂D. Περισσότερο από το 95% των μετρήσιμων επιπέδων ορού 25 (OH) D₃ αντιστοιχεί σε 25 (OH) D₃(8).

Οι συγκεντρώσεις βιταμίνης D₃ στον ορό κορυφώνονται 24-48 ώρες μετά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία. Στη συνέχεια, τα επίπεδα βιταμίνης D₃ μειώνονται εκθετικά με ένα χρόνο ημιζωής στον ορό που κυμαίνεται από 36 έως 78 ώρες. Ως λιποδιαλυτή η βιταμίνη D₃ μπορεί να απορροφηθεί από τα λιποκύτταρα και να αποθηκευτεί υποδόρια στο λίπος για μεταγενέστερη χρήση. Η αποθήκευση της βιταμίνης D₃ στο λιπώδη ιστό παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής του συνολικού σώματος σε περίπου δύο μήνες, όπως αρχικά εντοπίστηκε σε πειράματα σε υποβρύχιο (9).

Τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα συνεισφέρουν επίσης στο απόθεμα βιτ. D, με τη μορφή της Εργοκαλσιφερόλης ή Χοληκαλσιφερόλης (D₂ και D₃, αντιστοίχως). Το δέρμα δεν είναι σε θέση να συνθέσει τη βιταμίνη D₂ (9) (8).

Δράση

Η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου, και επομένως σχετίζεται με τον μεταβολισμό των οστών. Η ραχίτιδα είναι το κύριο σύμπτωμα που αναγνωρίζεται στα παιδιά, όταν υπάρχει έλλειψη της. Στο ανοσοποιητικό σύστημα οι δράσεις της είναι πολλές και καθοριστικές(9).

Αρκετές λειτουργίες του δέρματος ρυθμίζονται από την 1,25 (OH)₂D ή / και του υποδοχέα του, μεταξύ των οποίων: στα κερατινοκύτταρα : αναστολή πολλαπλασιασμού και διέγερση της διαφοροποίησής τους, καθορισμός διαπερατότητας φραγμού, προώθηση της έμφυτης ανοσίας, και δράση στον κύκλο θύλακα της τρίχας (4).

Η ανακάλυψη του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) και η υδροξυλίωση του 25 (OH) D σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων έχει οδηγήσει στην αναγνώριση του ανοσοδιαμορφωτικού του ρόλου στο ανθρώπινο σώμα.

« Τα VDR έχουν ανιχνευθεί σχεδόν σε κάθε κύτταρο του ανοσοποιητικού συστήματος (δηλαδή, T κύτταρα, B κύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα). Η σύνδεση της βιταμίνης D και η μείωση της έκκρισης κυτοκίνης Th1 και η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων T αποκαλύφθηκαν σε πρόσφατες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές αντιφάσεις σχετικά με τον ρόλο

του Th2 και αυξημένη και μειωμένη έκφραση των κυτοκινών Th2, IL-4, IL-5 και IL-10 σε καλλιέργειες κυττάρων ενήλικων περιφερικού αίματος» (4).

Το VDR έχει βρεθεί σε μια ποικιλία κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κερατινοκυττάρων, και πολυάριθμα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η 1,25 (OH)₂ D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων (ιδιαίτερα κύτταρα Th1 ικανά να παράγουν ιντερφερόνη-γ, IL-2 και ενεργοποιούν τα μακροφάγα) και των Th17 (ικανά να παράγουν IL-17 και IL-22) (8).

Επιπλέον, οι ρυθμιστικές CD4 + / CD25 + T κύτταρα ενισχύθηκε με 1,25 (OH)₂ D, με επακόλουθη διέγερση της IL-10 παραγωγής, η οποία μειώνει περαιτέρω την ανάπτυξη των κυττάρων Th1 και Th17 (8).

Δράση και στην ρύθμιση πολλών γονιδίων της αποδίδονται επίσης. Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από διακόσια και ολοένα αυξάνονται.(8).

«Η Καλσιτριόλη ή 1,25 (OH)₂ D παραγόμενη τοπικά σε ιστούς όπως ο μαστός, το παχύ έντερο και ο προστάτης ρυθμίζει αρκετά γονίδια που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, την απόπτωση και την αγγειογένεση. Αυτό εξηγεί την πρόσφατη συσχέτιση ανεπάρκειας βιταμίνης D με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών σε αυτά τα όργανα. Η καλσιτριόλη που παράγεται στα νεφρά μειώνει την παραγωγή ρενίνης και διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β κύτταρα» (8).

Επίπεδα Βιταμίνης D

Η βιταμίνη D (25 OHD) είναι μια ζωτική βιταμίνη για την ομοιόσταση του ασβεστίου του ανθρώπινου σώματος. Η μορφή της βιταμίνης D3 παράγεται στο δέρμα που εκτίθεται στο φως του ήλιου για να καλύψει τις ανάγκες του ανθρώπου. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και τη συντήρηση των οστών. Αυτό οφείλεται στη βιταμίνη D που επηρεάζει το ρόλο του λεπτού εντέρου στην απορρόφηση του ασβεστίου και επίσης λειτουργεί η παραθυρεοειδής ορμόνη για να επηρεάσει την σκελετική ανοργανοποίηση (2).

Οι Mesquita et al. ότι «υπήρξαν περισσότερες εργασίες που δημοσιεύθηκαν σχετικά με τη βιταμίνη D στο 21^ο αιώνα από ό, τι για οποιοδήποτε άλλο βιταμίνη, αντανακλώντας την μαζική επέκταση αυτού του τομέα της έρευνας. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου, βακτηριακών λοιμώξεων, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ασθένειας Crohn, περιοδοντικής νόσου, σκλήρυνσης κατά πλάκας, άσθματος, ατοπικής δερματίτιδας, διαβήτη τύπου 1, μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακών παθήσεων, περιφερική αρτηριακή νόσος,

υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, μυϊκή αδυναμία, γνωστική εξασθένηση, ασθένεια Alzheimer, κατάθλιψη και πρόωρο θάνατο.

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τα βέλτιστα επίπεδα ορού της βιταμίνης D».

Διαφορετικές τιμές για το φυσιολογικό όριο της βιταμίνης D έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι πρόσφατα Ένα επίπεδο 50 nmol / L έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον προσδιορισμό ανεπάρκειας 25 (OH) D, ενώ μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει 37,5 nmol/L ως το χαμηλότερο επίπεδο επάρκειας (10). Περαιτέρω μελέτες υποδηλώνουν ότι απαιτείται ένα επίπεδο 25- (OH) D τόσο υψηλό όσο 75 nmol / L ή μεγαλύτερο για να καλυφθούν όλες οι φυσιολογικές λειτουργίες της βιταμίνης D και συνεπώς θα πρέπει να θεωρούνται βέλτιστες.

« Τα επίπεδα της Calcidiol που απαιτούνται για την υγεία των οστών γενικά καθορίζονται με την αξιολόγηση του επιπέδου από το οποίο αρχίζει η αντισταθμιστική αύξηση της παραθορμόνης ορού (PTH) στον ορό. Αυτό το σημείο διέφερε - ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε - περίπου μεταξύ 12 και 30 ng/ml»(8).

Για τα παιδιά και τους ενήλικες, τα επίπεδα βιταμίνης D ορού > 30ng / ml είναι επαρκή και η ανεπάρκεια είναι 20-30ng / ml (11), ενώ οι τιμές κάτω από 20 ng / ml ταξινομούνται ως έλλειψη βιταμίνης D. Παγκοσμίως η ανεπάρκεια βιταμίνης D (30ng/ml) επηρεάζει περισσότερα από ένα δισεκατομμύριο άτομα, όπως ο ΠΟΥ εκτιμάται (12)

Το εύρος των τιμών που υιοθετήθηκε από την *Εταιρεία Ενδοκρινολογίας* περιγράφεται στο παρακάτω πίνακα:

Επίπεδα αναφοράς ορού για 25 (OH) D		
Κατάσταση βιταμίνης D		
Έλλειψη	<20 ng/ml	50 nmol / l
Ανεπάρκεια	20 -29,9 ng/ml	51 – 74 nmol/L
Επάρκεια	30 -100	75-125 nmol / l

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D

Η έλλειψη και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική και αυτό μπορεί να κάνει μια διάγνωση δύσκολη.

«Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής που έχουν επιτελεστεί τις τελευταίες δεκαετίες, όπως η μειωμένη έκθεση στον ήλιο λόγω της εσωτερικής εργασίας, η χρήση προστατευτικού μαιτισμού και αντηλιακών, εξηγούν σε μεγάλο βαθμό αυτή την έλλειψη βιταμινών»(13) (8). Η ανεπαρκής κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνη D και των προδρόμων του αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα(14).

Λαμβάνοντας υπόψη τη φυσιολογία της βιταμίνης D, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η επικράτηση της ανεπάρκειας της θα ήταν χαμηλή σε **ηλιόλουστες χώρες**, παραδόξως όμως αυτό δεν ισχύει.

Η έκθεση στο ηλιακό φως είναι ένα θέμα επιδημιολογικού ενδιαφέροντος λόγω τόσο των οφελών όσο και των επιβλαβών επιπτώσεών του στην ανθρώπινη υγεία.

Τα αναμφισβήτητα οφέλη από τη χρήση **αντηλιακής προστασίας** αντιμετωπίζουν επί του παρόντος μια έντονη συζήτηση που αμφισβητεί τον ρόλο της φωτοπροστασίας στην ανεπάρκεια βιταμίνης D που βρίσκεται όλο και περισσότερο στην εποχή μας.

Η υποβιταμίνωση D είναι ένα ευρύτατο πρόβλημα, το οποίο υπάρχει σε όλες τις ηλικιακές ομάδες στις αναπτυσσόμενες χώρες.

«Είναι ένα από τα πλέον διαδεδομένα προβλήματα υγείας στην **παιδική ηλικία**, μαζί με μολυσματικές ασθένειες και υποσιτισμό. Αυτή η υποβιταμίνωση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Κίνα, τη Μογγολία, την Αφρική νοτίως της Σαχάρας, τη Μέση Ανατολή και τη Λατινική Αμερική, ειδικά σε παιδιά, γυναίκες και ηλικιωμένους. Στην Κίνα και τη Μογγολία, επηρεάζει περισσότερο από το 50% των παιδιών»(8).

Η καλσιτριόλη επηρεάζεται δυσμενώς από το **μειωμένη νεφρική λειτουργία**, τις υψηλές συγκεντρώσεις του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 (FGF23) και τα υψηλά επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνη (IL) -1, IL-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα TNF-α (13).

Πίνακας: «Risc factors of low vitamin D status» Holick M. 2013.

Παράγοντες κινδύνου για ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D
ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΗΛΙΑΚΗ ΕΚΘΕΣΗ
Απουσία έκθεσης στον ήλιο. Έκθεση πίσω από υαλοπίνακες
Ιδρυματισμός
Χρήση Αντηλιακών
Τύπος ρούχων (που καλύπτουν υπερβολικά το σώμα: πέπλα, κασκόλ κλπ.)
Ατμοσφαιρική ρύπανση
ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Φωτότυπος δέρματος σκούρος
Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
Παχυσαρκία
Νεφρικές / Ηπατικές παθήσεις (π.χ. βραχύ έντερο
Νεογνά που σιτίζονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα
Νεογέννητα, παιδιά προσχολικής ηλικίας,
Κύηση. Πολλές κυήσεις σε σύντομα χρονικά διαστήματα
Ηλικιωμένοι
ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
Χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
Χαμηλή πρόσληψη μέσω διατροφής χωρίς πρόσθετη λήψη συμπληρώματος D
Δυσανεξία λακτόζης
Λήψη συμπληρώματος D χαμηλή ή μηδαμινή
Χαμηλό UVR
Χειμώνας
Ώρες εκτός από 10π.μ. – 3μ.μ.
Εντόπιση: γεωγραφικό πλάτος υψηλό
ΦΑΡΜΑΚΑ (π.χ. ριφαμπικίνη, γλυκοκορτικοειδή, αντισπασμωδικά, αντιρετροϊκά)

Η έλλειψη βιταμίνης D θεωρήθηκε αρχικά ασυνήθιστη σε μέρη του κόσμου που έχουν πρόσβαση στον ήλιο όλο το χρόνο. Τα επίπεδα βιταμίνης D επηρεάζονται από τον πληθυσμό που αξιολογείται, την περιφερειακή σχύρωση των τροφίμων, τη γεωγραφική θέση και την εποχή (15).

Η ατομική κατάσταση της βιταμίνης D επηρεάζεται επίσης από τα γονίδια καθώς και από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες π.χ. διατροφή και έκθεση στον ήλιο. Παραλλαγές γονιδίων για τα

γονίδια που κωδικοποιούν για ένζυμο 25-υδροξυλάσης βιταμίνης D(CYP2R1) και ο υποδοχέας βιταμίνης D (VDR) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας της βιταμίνης D (16).

Οι διαταραχές των οστών όπως η οστεοπόρωση, η οστεομαλακία και η ραχίτιδα συνδέονται με ανεπαρκή επίπεδα 25OHD (17). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν ανακαλύψει σχέσεις μεταξύ ανεπαρκών επιπέδων βιταμίνης D και πολλαπλών νοσηρών καταστάσεων π.χ. σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και στεφανιαίας νόσου που είναι κοινές ασθένειες(18). Η βιταμίνη D είναι ένας ανοσορυθμιστής, καταστολέας όγκων και έχει επιρροή στη λειτουργία πολλών γονιδίων (19).

Παράγοντες που Επηρεάζουν τα Επίπεδα της Βιταμίνης D

Η απάντηση του κάθε οργανισμού στην χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να παρουσιάσει διαβαθμίσεις επηρεαζόμενη από διάφορους παράγοντες, π.χ. (1) βιολογικά χαρακτηριστικά και (2) άλλα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συνθηκών ή περιβάλλοντος.

Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες

Ηλικία

Στους ηλικιωμένους πολύ συχνά διαπιστώνονται χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D.(20), (21). Έχει προταθεί ότι η ικανότητα της επιδερμίδας να συνθέτει βιταμίνη D (λόγω μείωσης της πρόδρομης 7-αυδροχοληστερόλης)(22) και της έκφρασης πρωτεΐνης δέσμευσης βιταμίνης D (23) διακυβεύεται από τη γήρανση.

«Ωστόσο, φαίνεται ότι η γήρανση έχει ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στην ανταπόκριση στη συμπλήρωση βιταμίνης D. Συγκρίνοντας υγιείς άντρες ηλικίας 18-35 ετών με άνδρες ηλικίας 62-79 ετών, οι Harris και Dawson-Hughes (2002) έδειξαν ότι η συμπλήρωση με 800 IU βιταμίνης D ανά ημέρα για οκτώ εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική και συγκρίσιμη αύξηση κατά μέσο όρο 25 (OH) και στις δύο ηλικιακές ομάδες (24)». Άλλες μελέτες δεν ανέφεραν επίσης καμία επίδραση της γήρανσης σε 25 (OH) D απόκριση σε συμπληρώματα βιταμίνης D(25).

Φύλο, Φυλή, Φωτότυπος δέρματος

Στις ομάδες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D, συμπεριλαμβάνονται οι γυναίκες, αφρικανοί, και άτομα με σκούρο τύπο δέρματος (9).

Η μελανίνη δρα ως φυσικό αντηλιακό και μειώνει την παραγωγή βιταμίνης D στο ανθρώπινο δέρμα. Τα άτομα με περισσότερο σκούρο δέρμα απαιτούν μεγαλύτερη έκθεση στον ήλιο για να παράγουν την ίδια ποσότητα βιταμίνης D σε σύγκριση με εκείνες με ανοιχτόχρωμες επιδερμίδες(26).

Η κατάσταση της βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντικά διαφορετική σε διαφορετικές φυλές ή εθνικότητες. Η ανταπόκριση όμως στην χορήγηση βιτ. D δεν έχει διερευνηθεί αρκετά, στα πλαίσια διαφορετικών εθνικοτήτων και φυλών(27). Οι Aloia et al. και Gallagher et al. δεν ανέφεραν διαφορά στις τιμές δόσης-απόκρισης μεταξύ Αφροαμερικανών και λευκών Αμερικανών. Ωστόσο, οι Αφροαμερικανοί χρειάστηκαν υψηλότερες δόσεις από τους λευκούς Αμερικανούς για να επιτύχουν συγκεντρώσεις 25 (OH) D κατά 75 nmol / L ή περισσότερο κατά 18 εβδομάδες (+ 50%), γεγονός που οφείλεται κυρίως στις χαμηλότερες βασικές συγκεντρώσεις 25 (OH) ομάδα (28).

Γεωγραφική θέση

« Στις ενδοτροπικές ζώνες (μεταξύ 23,5 ° N και 23,5 ° S), οι ακτίνες UVB είναι πιο έντονες και η σύνθεση βιταμίνης D είναι δυνατή καθ 'όλη τη διάρκεια του έτους. Σε εύκρατες ζώνες (23,5° - 66,5°), οι άνθρωποι δεν διαθέτουν επαρκή UVB για σύνθεση βιταμίνης D για 1 μήνα κατά τη διάρκεια του έτους, ενώ εκείνες που βρίσκονται πιο κοντά στους πόλους δεν έχουν αρκετή UVB ακτινοβολία για το μεγαλύτερο μέρος του έτους. Η σύνθεση της βιταμίνης D επηρεάζεται επίσης από την εποχή του έτους, με εποχιακή μείωση που παρατηρείται το χειμώνα. Μελέτες έχουν δείξει επικράτηση επιπολασμού βιταμίνης D κάτω από 10 mg / ml που κυμαίνεται από 0 έως 32% στους εφήβους, ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος και την εποχή» (8).

Εποχή

Η επίδραση της εποχής του χρόνου στις συγκεντρώσεις 25 (OH) D έχει επίσης διερευνηθεί. Παρατηρείται συχνότερα χαμηλότερη το χειμώνα σε σύγκριση με το καλοκαίρι(29).

Πολλοί συγγραφείς επίσης διερεύνησαν την ανταπόκριση στη συμπλήρωση βιταμίνης D σε διαφορετικές εποχές(30)(31)(32). Σε σύγκριση με τους θερμότερους μήνες, όταν η συμπλήρωση της βιταμίνης D αρχίζει σε ψυχρότερους μήνες, η αυξητική μεταβολή της συγκέντρωσης 25 (OH) D στην κυκλοφορία είναι υψηλότερη.

Η αρχική τιμή παίζει ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στην προσπάθεια αναπλήρωσης της βιταμίνης. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25 (OH) D σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα PTH στην κυκλοφορία, και υψηλότερα επίπεδα PTH, από την άλλη πλευρά, μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της ηπατικής 25 (OH) D(7). « Παρόλο που η συγκέντρωση 25 (OH) D της βάσης αναφοράς ελέγχθηκε σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, η επίδραση της εποχής παρέμεινε σημαντική» σε μία μελέτη από τους Zhao et al. (31). Ο Holick, στην ανασκόπηση του, πρότεινε έναν «ενδογενή μηχανισμό με τον οποίο οι άνθρωποι προστατεύονται από τη δηλητηρίαση από τη βιταμίνη D κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας έκθεσης στον ήλιο τους καλοκαιρινούς μήνες» (1).

« Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο υποβαθμίζει τόσο την προ-βιταμίνη D3 όσο και τη βιταμίνη D3 και τα μετατρέπει σε αδρανή φωτοπροϊόντα» (33).

Τροποποιήσιμοι Παράγοντες

Έκθεση στο ηλιακό φως

Η παραγωγή βιταμίνης D ευνοείται με την απευθείας έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως, κυρίως στο διάστημα 10π.μ – 3μ.μ (UVB).

Αντιθέτως δεν είναι εφικτή κατά τις υπόλοιπες ώρες ή στην σκιά, ή πίσω από υαλοπίνακες.

15-20 λεπτά έκθεσης στο ηλιακό φως από τις 10 πμ μέχρι τις 2 μμ, , 3 φορές την εβδομάδα είναι ικανό χρονικό διάστημα ώστε να παράσχει στον οργανισμό την απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D. Το διάστημα αυτό ο οργανισμός μπορεί να παράξει 10.000 μέχρι με 20.000 μονάδες (IU) βιταμίνης D.

Χρήση αντηλιακών σκευασμάτων

Τα αναμφισβήτητα οφέλη από τη χρήση **αντηλιακής προστασίας** αντιμετωπίζουν επί του παρόντος μια έντονη συζήτηση που αμφισβητεί τον ρόλο της φωτοπροστασίας στην ανεπάρκεια βιταμίνης D που βρίσκεται όλο και περισσότερο στην εποχή μας.

Διατητική πρόσληψη

«Υπάρχουν πολύ λίγες δοκιμασίες που εξετάζουν την επίδραση της πρόσληψης ασβεστίου μέσω διατροφής στην απόκριση ορού 25 (OH) D στη συμπλήρωση βιταμίνης D και τα αποτελέσματα αναμειγνύονται. Οι περισσότερες μελέτες απόκρισης δόσης και αποτελεσματικότητας χορηγούν συμπληρώματα ασβεστίου μαζί με συμπληρώματα βιταμίνης D για να εξασφαλιστεί η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου των 1200-1500 mg και για να ελαχιστοποιηθεί το φαινόμενο συγχύσεως της πρόσληψης ασβεστίου μέσω της πρόσληψης συμπληρώματος». Οι Goussous et al. (2005) χορήγησαν σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες με αρχική πρόσληψη ασβεστίου ≤ 600 mg / d (δίαιτα συν συμπληρώματα) για να λάβουν 800 IU βιταμίνης D3 και 1000 mg ασβεστίου ή 800 IU βιταμίνης D3 και εικονικό φάρμακο ημερησίως για τρεις μήνες(34) Οι συγκεντρώσεις κυκλοφορούντος 25 (OH) D αυξήθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες και η μέση αύξηση ήταν συγκρίσιμη και στις δύο ομάδες ($+ 16,2 \pm 14,8$ nmol / L στην ομάδα του ασβεστίου και $+16,6 \pm 17,4$ nmol / L σε ομάδα ελέγχου, $p > 0,05$).

Σε μια άλλη μελέτη, ωστόσο, οι Bell, Shaw και Turner (1987) έδειξαν ότι η προσθήκη 2000 mg ασβεστίου ημερησίως σε ημερήσια δόση 100.000 IU βιταμίνης D για τέσσερις ημέρες οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη αύξηση της μέσης συγκέντρωσης 25 (OH) D. « Η αύξηση στην ομάδα του ασβεστίου ήταν μικρότερη από το ήμισυ εκείνης που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου (63% έναντι 133%, αντίστοιχα, $p < 0,02$). Πρέπει να σημειωθεί ότι η δόση της βιταμίνης D δεν ήταν κοντά σε μια φυσιολογικά φυσιολογική δόση.

Αντίθετα, οι Thomas et al., έδειξαν ότι η συμπλήρωση με 1000 mg ασβεστίου για μία εβδομάδα με επιπλέον 1000 IU βιταμίνης D ημερησίως για 7 εβδομάδες αύξησε τη μέση συγκέντρωση 25 (OH) D αποτελεσματικότερα από τη βιταμίνη D ή το ασβέστιο μόνο(35). Παρόμοια αποτελέσματα

αναφέρθηκαν σε μελέτες απόκρισης δόσης που διεξήχθησαν για τον προσδιορισμό της επίδρασης διαφορετικών δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D σε συγκεντρώσεις 25 (OH) D». Χρησιμοποιώντας ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, οι Gallagher et al. (25) ότι η συνολική πρόσληψη ασβεστίου (δίαιτα συν συμπλήρωμα) είχε μια σημαντική συνάφεια. Κάθε αύξηση 1000 mg της πρόσληψης ασβεστίου συσχετίστηκε με αύξηση 9,5 nmol / L σε συγκεντρώσεις 25 (OH) D σε ανεπαρκείς για τη βιταμίνη D μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της Αφρικής, συμπληρωμένες με βιταμίνη D.

«Η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου συνδέεται με ελαφρά αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό και με χαμηλότερα επίπεδα PTH στον ορό. Η μείωση των επιπέδων της PTH οδηγεί σε μείωση της παραγωγής 1,25 (OH)₂D από τους νεφρούς και αύξηση των επιπέδων 25 (OH) D στην κυκλοφορία»(36). Η αύξηση σε 25 (OH) D (1) αναστολή της 25-υδροξυλάσης από 1,25 (OH)₂D ως αποτέλεσμα της αρνητικής ανάκαμψης βρόχου (2) μείωση στη χρήση του 25 (OH) D ως υπόστρωμα, και (3) καθυστερημένη μεταβολική κάθαρση του 25 (OH) D στο ήπαρ (35).

Σωματικό λίπος

Τα άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) ανήκουν στις ομάδες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D(9).

Όπως αναφέρεται και σε επόμενο κεφάλαιο, ο λιπώδης ιστός απομονώνει τη βιταμίνη D μετά τη σύνθεσή της, η οποία παρέχει έναν αιτιώδη μηχανισμό για τη συσχέτιση μεταξύ του BMI και του 25 (OH) D (34).

«Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και είναι εύλογο να υποδείξουμε ότι μια ορισμένη ποσότητα λίπους στη διατροφή βελτιώνει την απορρόφησή της». Οι Mulligan και Licata διαπίστωσαν ότι « ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D με άδειο στομάχι ή με μικρό γεύμα δεν πέτυχαν επαρκή αύξηση στις συγκεντρώσεις των 25 (OH) D (n = 17)»(37). Ενώ όταν οι ασθενείς έλαβαν τα συμπληρώματα με το μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας που συνήθως περιέχει περισσότερο λίπος, τότε η μέση συγκέντρωση 25 (OH) D αυξήθηκε κατά 56,7 ± 36,7% (από 76,25 ± 11,75 στην αρχική τιμή έως 118,00 ± 27,25 nmol / L μετά την τροποποίηση διατροφής). Μειονέκτημα αυτής της μελέτης ήταν η έλλειψη της ομάδας ελέγχου και ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων. Σε μια συστηματική ανασκόπηση που αξιολογεί την επίδραση του τύπου του οχήματος στη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D, οι Grossmann et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε σύγκριση με τη βιταμίνη D ως σκόνη ή διαλυμένη σε αιθανόλη, διαλυτοποιημένη βιταμίνη D σε μικρή ποσότητα ιχθυελαίου παρήγαγε μεγαλύτερη μεταβολή στις συγκεντρώσεις 25 (OH) D (μέση μεταβολή 4,05, 2,75 και 0,5 nmol / L ανά 100 IU / ημέρα βιταμίνης D σε ιχθυέλαιο, σκόνη και αιθανόλη, αντίστοιχα). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση εξετάστηκαν στην κυκλοφορία 25 (OH) D, αλλά όχι στη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D(38).

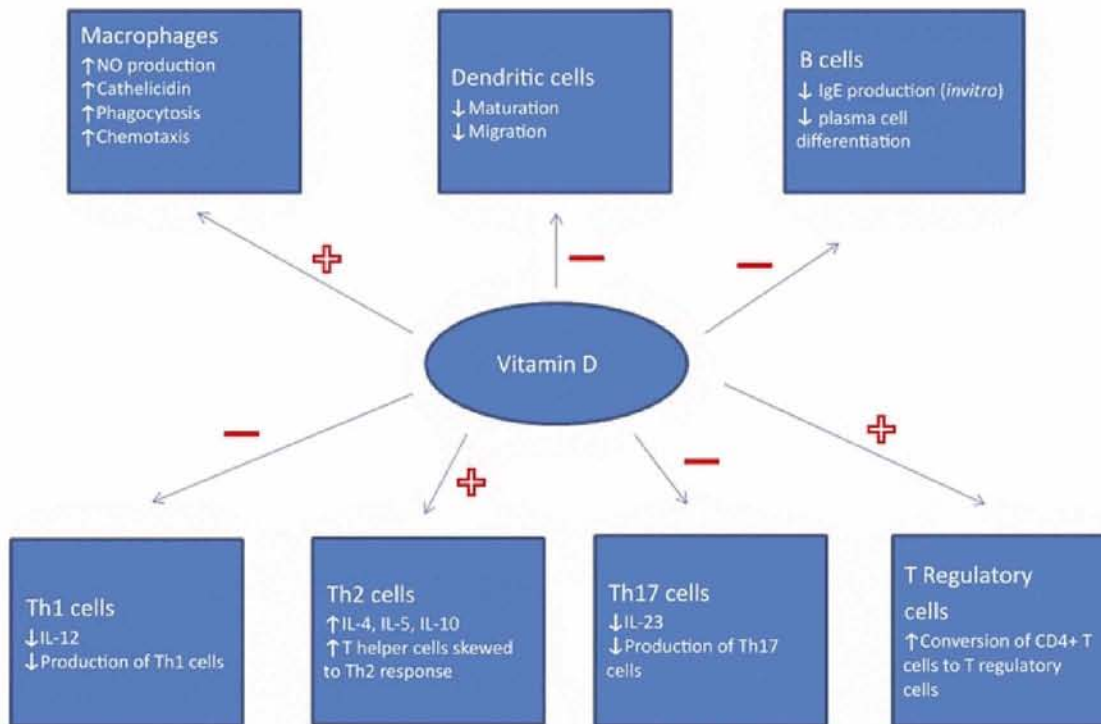
Οι Tangpricha et al. δεν διαπίστωσαν καμία επίδραση της περιεκτικότητας σε λιπαρά (γάλα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, γάλα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή αραβοσιτέλαιο) στη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D(10). Οι Niramitmaharanya et al. επίσης δεν κατάφεραν να αποδείξουν οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφής και της ανταπόκρισης στη συμπλήρωση(39). Οι συγγραφείς, ωστόσο, διαπίστωσαν ότι η λιπώδης σύνθεση συνδέεται σημαντικά με την ανταπόκριση στη συμπλήρωση. Η αύξηση της συγκέντρωσης πλάσματος-25 (OH) D συνδέθηκε αρνητικά με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA, $p = 0,038$), αλλά θετικά με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA, $p = 0,016$) και με αναλογία MUFA / PUFA ($p = 0,014$). Αντίθετα, μια πολύ πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με n-3 PUFA δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις 25 (OH) D (40).

Παραμένουν άγνωστοι οι μηχανισμοί με τους οποίους ο τύπος λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της βιταμίνης D. Οι Niramitmaharanya et al. (39) πρότειναν ότι «τα λιπαρά οξέα όπως το λινελαϊκό και το λινολενικό οξύ μπορεί να αυξήσουν τη διαλυτότητα της βιταμίνης D στα μικκύλια τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να αυξήσουν το μέγεθος των μικκυλίων. Κατά συνέπεια, η βιταμίνη D μπορεί να παραμείνει περισσότερο στα μικκύλια και μπορεί να έχει δυσκολία στη διέλευση του εντερικού βλεννογόνου».

Πολιτιστικά χαρακτηριστικά (ενδυμασία, υπαίθριες δραστηριότητες, διατροφή) κ.α.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα είναι μοναδικό στο να είναι όχι μόνο η πηγή της βιταμίνης D για το σώμα, αλλά και να είναι σε θέση να αποκρίνεται στον ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D, 1,25 (OH) 2D. Τόσο το 1,25 (OH) 2D όσο και ο υποδοχέας του (VDR) παίζουν βασικούς ρόλους στο δέρμα.



Benson et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases
Allergy, Volume: 67, Issue: 3, Pages: 296-301

Κύριοι ρόλοι της βιταμίνης D στο δέρμα

Διαφοροποίηση και Πολλαπλασιασμός των Κυττάρων του Δέρματος και Βιταμίνη D: Τόσο το ασβέστιο όσο και το 1,25 (OH) 2D εκτελούν σημαντικές και αλληλοεπιδρώσες λειτουργίες για τη ρύθμιση της διαδικασίας διαφοροποίησης του δέρματος.

Αντιμικροβιακή Δράση και Βιταμίνη D: Το 1,25 (OH) 2D και ο υποδοχέας του ρυθμίζουν την επεξεργασία των γλυκοζυλοκεραμιδίων μακράς αλυσίδας που είναι κρίσιμα για το σχηματισμό φραγμού του δέρματος, το οποίο είναι κρίσιμο για την υπεράσπιση του δέρματος.

Δερματική Έμφυτη και Προσαρμοστική Ανοσία

Η 1,25 (OH) 2D, in vitro , αναστέλλει τις Th1 κυτοκίνες, ενώ προάγει τις κυτταροκίνες Th2. Μία τρίτη ομάδα Th κυττάρων που είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από τη βιταμίνη D είναι κύτταρα που εκκρίνονται από ιντερλευκίνη-17 (IL-17) T (κύτταρα Th17).

Φωτοπροστασία:

Ανάλογα με τη δόση, το υπεριώδες φως μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του DNA, φλεγμονώδεις αποκρίσεις, απόπτωση κυττάρων του δέρματος (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο), γήρανση του δέρματος και καρκίνο του δέρματος

Επούλωση πληγών

Η 1,25-Διϋδροξυβιταμίνη D3 «ρυθμίζει την έκφραση της cathelicidin (LL-37 / hCAP18), μιας αντιμικροβιακής πρωτεΐνης που φαίνεται να προκαλεί έμφυτη ανοσία στο δέρμα, προάγοντας επούλωση πληγών και αποκατάσταση ιστών. Μια ανθρώπινη μελέτη διαπίστωσε ότι η έκφραση της cathelicidin ρυθμίζεται προς τα πάνω κατά τα πρώτα στάδια της φυσιολογικής επούλωσης των πληγών. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η cathelicidin ρυθμίζει τη φλεγμονή στο δέρμα και προκαλεί αγγειογένεση και βελτιώνει την επανεπιθηλίωση (διαδικασία αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού για την αποκατάσταση ενός λειτουργικού φραγμού που προστατεύει τα κύτταρα από περιβαλλοντικές εκθέσεις). Η δραστική μορφή της βιταμίνης D και των αναλογών της έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει εκ των προτέρων την έκφραση της cathelicidin σε καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό του ρόλου της βιταμίνης D στην επούλωση τραυμάτων και τη λειτουργία της επιδερμικής φραγής και εάν η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D ή η τοπική θεραπεία με ανάλογα βιταμίνης D είναι χρήσιμη για την επούλωση χειρουργικών τραυμάτων.

Οι δράσεις της βιταμίνης D στη βιολογία του δέρματος και στην παθογένεια της ψωρίασης απαριθμούνται στον παρακάτω πίνακα (41):

Δράσεις βιταμίνης D στο δέρμα
Ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης
Ρύθμιση του δερματικού ανοσοποιητικού συστήματος (αναστολή του πολλαπλασιασμού των T κυττάρων, επαγωγή Tregs)

Ρύθμιση προς τα κάτω των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών
Διέγερση έκφρασης αντιμικροβιακών πεπτιδίων
Ρύθμιση ακεραιότητας φραγμού και διαπερατότητας

Διαγνωστικά κριτήρια ανεπάρκειας βιταμίνης D

Η συγκέντρωση ορού 25 (OH) D είναι η καλύτερη παράμετρος για την αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης VD. Οι τρέχουσες Οδηγίες του Ιδρύματος για την Οστεοπόρωση πρότειναν ένα επίπεδο στόχου 30 ng / ml, το οποίο συνδέεται με τη μέγιστη καταστολή της PTH.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της κατάστασης Vit. D παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

βιταμίνη D: 25(OH)D₃	(ng /ml)
Σοβαρή έλλειψη	0-10
Έλλειψη	10-20
Ανεπάρκεια	20-30
Βέλτιστη συγκέντρωση	30-80
Κίνδυνος τοξικότητας	> 100

Υπάρχουν αρκετοί εμπορικοί ποσοτικοί προσδιορισμοί διαθέσιμοι για την αξιολόγηση του 25 (OH) D που παράγουν αξιόπιστα αποτελέσματα, αλλά έχουν αξιοσημείωτη μεροληψία σε σύγκριση με τη μέθοδο αναφοράς HPLC. Η διακύμανση μεταξύ των εργαστηρίων μπορεί να φθάσει το 30%. Υγρή χρωματογραφία φασματοσκοπία μάζας εν σειρά (LC-MS: Liquid chromatography tandem mass spectroscopy) θεωρείται ιδανική(gold standard) για την αξιολόγηση της κατάστασης VD. Άλλες διαθέσιμες μέθοδοι όπως RIA, ELISA, δοκιμασία χημειοφωταύγειας υπάρχει κίνδυνος να μην μετρήσουν όλες τις κυκλοφορούντες μορφές του VD.

Υποβιταμίνωση D και Συννοσηρότητες

Αυτοάνοσες καταστάσεις που σχετίζονται με μειωμένη βιταμίνης D επίπεδα περιλαμβάνουν ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ1), και η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), οι οποίες μοιράζονται μερικά ανοσολογικές χαρακτηριστικά με ψωρίαση , όπως Th1 / Th2 δυσρύθμιση (42).

Ανεπάρκεια στον γενικό πληθυσμό

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται και σε ηλιόλουστες χώρες (όπως και η Ελλάδα) αλλά και σε τροπικές ζώνες. Αφορά επίσης όλες τις ηλικίες στις αναπτυσσόμενες χώρες.

«Είναι ένα από τα πλέον διαδεδομένα προβλήματα υγείας στην παιδική ηλικία, μαζί με μολυσματικές ασθένειες και υποσιτισμό. Αυτή η υποβιταμίνωση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Κίνα, τη Μογγολία, την Αφρική νοτίως της Σαχάρας, τη Μέση Ανατολή και τη Λατινική Αμερική, ειδικά σε παιδιά, γυναίκες και ηλικιωμένους. Στην Κίνα και τη Μογγολία, επηρεάζει περισσότερο από το 50% των παιδιών»(8).

«Μια μελέτη που διεξήχθη στη Βραζιλία με 136 έφηβους - κατοίκους της επαρχίας του Σάο Πάολο (γεωγραφικό πλάτος 23°S) - βρήκε ανεπάρκεια βιταμίνης D στο 60% αυτών. Οι συγγραφείς υποδεικνύουν ότι αυτό οφείλεται κυρίως στη χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D σε αυτήν την ομάδα. Αυτό το εύρημα είναι ανησυχητικό, αφού τα εφηβικά χρόνια είναι κρίσιμα για τον σχηματισμό οστικής μάζας. Η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι μόνο το 14% των εφήβων καταναλώνουν την καθημερινή απαίτηση της βιταμίνης D και οι συγγραφείς πρότειναν μελλοντικές ενέργειες για την εφαρμογή δημόσιων πολιτικών που διεγείρουν την προσθήκη βιταμίνης D σε προϊόντα διατροφής» (8).

«Επίσης, στη Βραζιλία, η αξιολόγηση 73 νεαρών κατοίκων σε γενικό νοσοκομείο στο Porto Alegre διαπίστωσε ότι το 57% είχε επίπεδα ορού 25 (OH) D <20ng / ml. Σε μια σειρά 102 υγιών ηλικιωμένων με μέσο όρο ηλικίας 77 έτη στην νότια Βραζιλία, 86% είχαν επίσης 25 (OH) D κάτω από αυτή την τιμή»(8).

«Οι εκστρατείες δημόσιας υγείας, καθώς και η συμπλήρωση των τροφίμων με βιταμίνη D, είναι αποτελεσματικές και οικονομικά προσιτές ενέργειες για την πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Ωστόσο, εξακολουθούν να απαιτούνται κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της συμπλήρωσης βιταμίνης D σε κλασικά και εναλλακτικά αποτελέσματα στις αναπτυσσόμενες χώρες» (8).

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Με βάση τα προαναφερθέντα γεγονότα σχετικά με την αλληλοσυνδεδεμένη σύνδεση που υπάρχει μεταξύ της βιταμίνης D και του δέρματος, φαίνεται ότι το μόνο φυσικό είναι να ενοχοποιηθεί η έλλειψη βιταμίνης D σε έναν μακρύ κατάλογο δερματικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος, της ψωρίασης, της ιχθύωσης, των αυτοάνοσων δερματικών διαταραχών όπως η λεύκη, διαταραχές φουσκάλες, σκληρόδερμα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, καθώς και ατοπική δερματίτιδα, ακμή, τριχόπτωση, λοιμώξεις και φωτοδερματοπάθειες. Παρ' όλα αυτά, παραμένει υποθετικό αν η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συνεισφέρει πρωτίστως στην παθογένεια της νόσου ή απλώς αντιπροσωπεύει ένα επακόλουθο γεγονός στις εμπλεκόμενες φλεγμονώδεις διαδικασίες. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει 290 προοπτικές μελέτες κοόρτης και 172 τυχαιοποιημένες δοκιμές μείζονος αποτελέσματος για την υγεία και φυσιολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με τον κίνδυνο της νόσου ή τη φλεγμονώδη κατάσταση, και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D φαίνεται να αποτελεί δείκτη κακής υγείας (3), ανεξάρτητα από το αν είναι πραγματική αιτία ή σχέση. Στην παρούσα επισκόπηση θα επισημάνουμε τις συχνότερα μελετημένες δερματολογικές παθήσεις.

Ατοπική Δερματίτιδα

Γενικά

Το έκζεμα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στις βιομηχανικές χώρες και αντιπροσωπεύει την πιο κοινή πάθηση του δέρματος στη βρεφική ηλικία. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος έκζεμα σύμφωνα με το έγγραφο ονοματολογίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Αλλεργίας και αντιπροσωπεύει αυτό που από πολλούς συγγραφείς εξακολουθεί να ονομάζεται «ατοπική δερματίτιδα» ή «ατοπικό έκζεμα». Το έκζεμα προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των προσβεβλημένων παιδιών και των οικογενειών τους και δημιουργεί μεγάλο οικονομικό βάρος στην κοινωνία(6).

Πρόκειται για μια «κοινή χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια, η οποία κλινικά χαρακτηρίζεται από κνησμό, εκζεματικές πλάκες και ένα ελαττωματικό επιδερμικό φραγμό». Θεωρείται η πιο πρόωρη εκδήλωση της ατοπίας, επηρεάζει κατά προτίμηση τα παιδιά, η πλειοψηφία των οποίων εξελίσσεται με ύφεση στην ενηλικίωση. Παρόλα αυτά, η ασθένεια μπορεί να παραμείνει «σε περισσότερο από το 10% αυτών των ασθενών μέχρι την εφηβεία ή την ενηλικίωση. Παγκόσμιες ενδείξεις αντανακλούν μια σημαντική αύξηση στον επιπολασμό, η οποία έχει τριπλασιαστεί από το 1960. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα τρέχοντα ποσοστά επιπολασμού κυμαίνονται από 10% έως 20% σε παιδιά και 1 έως 3% σε ενήλικες. Μια «ατοπική πορεία» εμφανίζεται νωρίς σε παιδιά με AD: πάνω από 50% αναπτύσσουν άσθμα ή / και αλλεργίες, συνήθως γύρω στην ηλικία των 3. Περίπου το 70% των ασθενών με AD έχει οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, όπως το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα»(8).

Στην παθογένεια εμπλέκονται πολλοί παράγοντες. Σ αυτούς συγκαταλέγονται η «υπερευαισθησία του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργία φραγμού που επιτελεί το δέρμα» (120).

Οι μελέτες δείχνουν « μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και επικράτηση σε δυτικές και ανεπτυγμένες χώρες». Έτσι, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες - όπως η έκθεση στον ήλιο, οι υγιεινές και οι διατροφικές συνήθειες, ασκούν καθοριστικό ρόλο στην έκφραση των ατοπικών εκδηλώσεων. Είναι πιθανό ότι η πρόωμη έκθεση σε μικροοργανισμούς, που συναντάται συχνά στις αναπτυσσόμενες χώρες να συμβάλλει στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης του AD. Πιστεύεται, ωστόσο, ότι η επαφή με μικροοργανισμούς μέσω της κόπρo-στοματικής οδού έχει μεγαλύτερη προστατευτική δράση απ αυτή της αναπνευστικής οδού(8).«Ενδεχομένως, η έλλειψη έκθεσης σε μικροβιακά προϊόντα όπως η ενδοτοξίνη παραποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι των αποκρίσεων Th2 κατά την έκθεση σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Έτσι, φαίνεται να προδιαθέτει άτομα να αναπτύξουν ασθένειες που χαρακτηρίζονται από ευαισθητοποίηση και φλεγμονή της ανοσοσφαιρίνης E (IgE) υπό την επίδραση της ιντερλευκίνης (IL) -4, της IL-5 και της IL-13» (120).

Στην AD διαπιστώνεται διαταραγμένη λειτουργία φραγμού της επιδερμίδας: « στις τελευταίες μελέτες ανευρίσκεται με μεταλλάξεις του επιδερμικού γονιδίου, *filaggrin*, που πιστεύεται ότι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του AD και του άσθματος. Οι ασθενείς με AD και συνακόλουθα ελαττώματα από *filaggrin* έχουν νόσους που έχουν αρχίσει νωρίτερα, μεγαλύτερης σοβαρότητας και συχνότερα συνοδεύονται από ευαισθητοποίηση IgE σε σύγκριση με εκείνες που δεν έχουν μεταλλάξεις γονιδίου *filaggrin*» (120).

«Οι ασθενείς με AD, λόγω της εξασθεμισμένης ανοσίας τους, έχουν μοναδική προδιάθεση για αποικισμό και μόλυνση από μικροοργανισμούς, ειδικά τον *Staphylococcus aureus* και τον *ιό Herpes simplex*. Ο *S. aureus* μπορεί να ανιχνευθεί στο 90% των αλλοιώσεων και μπορεί να αποικίσει υγιές δέρμα στο AD. Αυτό το παθογόνο δυνητικά επιδεινώνει ή συμβάλλει σε μια επίμονη φλεγμονή στο δέρμα ασθενών με AD, εκκρίνοντας τοξίνες με ιδιότητες υπεραντιγόνου, οδηγώντας στην ενεργοποίηση T κυττάρων και άλλων ανοσοκυττάρων» (8).

«Η δερματική φλεγμονή στην AD εμφανίζει ένα διφασικό μοτίβο ενεργοποίησης T κυττάρων. Η κυριαρχία των κυτοκινών Th2 στην οξεία φάση ανάπτυξης των βλαβών (ιδιαίτερα της IL-4 και IL-13), οι οποίες επηρεάζουν τη σύνθεση της IgE και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, είναι χαρακτηριστική. Η καταστροφή (death) του *S. aureus* από τα κερατινοκύτταρα σε ασθενείς με AD αναστέλλεται σημαντικά από την IL-4 και την IL-13. Η πλειονότητα των AD ασθενών έχουν αυξημένα επίπεδα IgE, τα οποία συσχετίζονται με τα κλινικά κριτήρια της σοβαρότητας της

νόσου. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης του AD, υπάρχει μετατόπιση στο πρότυπο Th1, με παραγωγή ιντερφερόνης-γάμα».(8).

Λόγω της χρόνιας και κνησιμώδους φύσης της, η AD μπορεί να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το άσθμα, διαβήτη, κυστική ίνωση και ενούρηση. Λόγω της χρόνιας κνησμό και του πόνου, μπορεί να προκαλέσει καταθλιπτικά συμπτώματα, κοινωνική απομόνωση και διαταραχές αυτό-αντίληψης(8).

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι κλινική, μέσω καθορισμένων κριτηρίων που ορίζονται από τον Hanifin & Rajka (1980), που ταξινομούνται σε μεγάλες και δευτερεύουσες(8).

Για να επιτευχθεί η διάγνωση, απαιτούνται 3 κριτήρια από κάθε κατηγορία:

Κύρια κριτήρια	
Κνησμός	
Χρόνια ή υποτροπιάζουσα δερματίτιδα	
Ιστορικό ατοπίας	<ul style="list-style-type: none">- ατομικό ή οικογενειακό)- άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα.
Τυπική μορφολογία και κατανομή	<ul style="list-style-type: none">- βρέφη: χαρακτηριστικό εξάνθημα στο πρόσωπο (προσωπείο του Unna)- παιδιά: χαρακτηριστική εντόπιση στις καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων και- ενήλικες: λειχνοποίηση των πτυχών
Δευτερεύοντα κριτήρια	
Πρώιμη εμφάνιση (σε μικρή ηλικία)	
Ξηρότητα δέρματος	
Κνησμός μετά την εφίδρωση	
Ωχρότητα / ερύθημα προσώπου	
Λευκή πιτυρίαση	
Πτυχές τραχήλου	
Αύξηση των αυλακώσεων των παλαμών – πελμάτων	
Ιχθύαση	
Δυσανεξία	<ul style="list-style-type: none">- μαλλί- διαλυτικά
Δυσανεξία	<ul style="list-style-type: none">- τροφές
Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I	

Αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό	
Αυξημένη ευαισθησία σε δερματικές λοιμώξεις / ελαττωμένη κυτταρική ανοσία	S. aureus, HSV
Λευκός δερμογραφισμός	
Περιθλακική υπερκεράτωση	
Μη ειδική δερματίτιδα χεριών / ποδιών	
Έκζεμα θηλής μαστού	
Χειλίτιδα	
Πτυχές Dennie – Morgan	
Μαύροι κύκλοι κάτω βλεφάρων	
Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα	
Κερατόκωνος	
Πρόσθιος υποκαμικός καταρράκτης	
Πορεία νόσου επηρεαζόμενη από περιβαλλοντικούς και συναισθηματικούς παράγοντες.	

Ατοπική Δερματίτιδα και συννοσηρότητες

Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες ,οι ασθενείς με AD είναι επίσης ευάλωτοι για την εκδήλωση και άλλων νόσων:

- Ατοπικές Νόσοι : άσθμα, η αλλεργία στα τρόφιμα, η αλλεργική ρινίτιδα.
- Μολυσματικές ασθένειες : βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές.
- Ψυχικής υγείας : άγχος, κατάθλιψη, Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας ή ΔΕΠΥ (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD).
- Παχυσαρκία : πολλές μελέτες την συνδέουν με την ατοπική νόσο. Σε κάποιες άλλες μελέτες ανάπτυξης παιδιά με AD παρουσίασαν καθυστερημένη ανάπτυξη, ή ήταν μικρότερα και πιο υπέρβαρα ή παρουσίασαν καθυστερημένη εφηβεία. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι «παχυσαρκία πριν από την ηλικία των 2 ετών και που διήρκεσε περισσότερο από 2, 5 χρόνια συσχετίστηκε με την ανάπτυξη AD.
- Καρκίνος. Παλαιότερα είχε διατυπωθεί η πεποίθηση ότι η AD μειώνει τον κίνδυνο κάποιων μορφών καρκίνου, όπως καρκίνο παγκρέατος, παιδικής λευχαιμίας και όγκων εγκεφάλου. Νεότερα δεδομένα όμως κάνουν λόγο για αυξημένη επίπτωση σε κάποιες άλλες μορφές

καρκίνου, όπως: λέμφωμα (και κυρίως στη διάρκεια της νόσου και σε πιο βαριές μορφές AD), τα στοιχεία όμως δεν είναι επαρκή και υπάρχει αμφισβήτηση από πολλούς ερευνητές (120).

Ατοπική Δερματίτιδα και βιταμίνη D

Μεταξύ των παραγόντων που εμπλέκονται στη γένεση της AD, μπορεί να τονιστεί η αυξανόμενη σημασία της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ατοπικούς ασθενείς. « Εκτός από τον κλασικό ρόλο της στην ομοίωση του ασβεστίου, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν την επίδραση της βιταμίνης D στην ανοσοδιαμόρφωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, μεταβάλλοντας την τοπική ισορροπία του ασβεστίου και δεσμεύοντας τους πυρηνικούς υποδοχείς που ρυθμίζουν τη γονιδιακή μεταγραφή». Επιπλέον, σχετίζεται με την παραγωγή κερατινοκυττάρων αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP). Η σημαντική βοήθεια της βιταμίνης D, παρατηρείται όμως όλο και πιο συχνά και σε άλλα δερματολογικά προβλήματα όπως στην ψωρίαση στην ακμή, στην ροδόχρου ακμή ακόμη και στη λεύκη (8).

Τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και των ατοπικών ασθενειών, όπως η ατοπική δερματίτιδα, το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και επιπεφυκίτιδα έχουν διερευνήσει πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια. Τα συμπεράσματα τους όμως είναι αντιφατικά, και κυρίως αυτές που έγιναν σε παιδιά (4). Τα στοιχεία που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D και των ατοπικών ασθενειών (εκτός του άσθματος) είναι αδύναμα και αντικρουόμενα (43).

Επίπεδα Καλσιδιόλης στην Ατοπική δερματίτιδα

Το επίπεδο 25 (OH) D στον ασθενή με ατοπική δερματίτιδα είναι σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό σε όλες τις ηλικίες.

«Αυτό είναι περισσότερο εμφανές σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, το χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D στη γέννηση είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ατοπικής δερματίτιδας στο μέλλον(4).

Σε μία μελέτη που έγινε σε ένα Κέντρο Ελέγχου Βάρους συμμετείχαν συνολικά 190 ασθενείς από τους 790 που παρακολουθούνταν συνολικά για παχυσαρκία. Ταυτοποιήθηκαν δύο ομάδες: ομάδα A : με 100 ασθενείς που διαπιστώθηκαν με ανεπάρκεια βιταμίνης D, και ομάδα B: 190 ασθενείς με επάρκεια βιταμίνης D. Απ' αυτούς ανέφεραν AD το 5% για την ομάδα A, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό απ την ομάδα B ήταν 1% ($p < 0,05$). Τα αποτελέσματα περιορίζονται καθώς συμπεριελάμβανε σε παχύσαρκα άτομα (44).

Η συμβολή τόσο της ατομικής γενετικής ευαισθησίας όσο και της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι απαραίτητη για να οδηγήσει σε ατοπικές ασθένειες. Ένας από αυτούς τους

περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι η κατάσταση της διατροφής στις πρώιμες ηλικίες, η οποία μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση και την πορεία αυτών των ασθενειών. Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να διαδραματίσει κεντρικό ρόλο ως περιβαλλοντικός παράγοντας(4). Οι άρρενες με ανεπαρκή βιταμίνη D ηλικίας 6 και 14 ετών έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ατοπίας, βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και άσθματος.

Επομένως, η ανεπαρκής βιταμίνη D στην ηλικία των 6 ετών μπορεί να αποτελεί πρόδρομο της ατοπίας και του άσθματος στα 14 έτη (4). Η διερεύνηση του ρόλου της βιταμίνης D στο παιδικό άσθμα και τις αλλεργίες αποκάλυψε την αντίστροφη συσχέτιση του επιπέδου 25 (OH) D στον ορό σε παιδιά με άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και συριγμό. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ένα κοινό εύρημα, αλλά είναι πιο σημαντικό στα παιδιά με άσθμα και αλλεργικές παθήσεις σε σχέση με τα υγιή παιδιά (4)

Επιπλέον, μελέτες εγκάρσιας τομής επιδεικνύουν υψηλότερη επικράτηση AD σε παιδιά που γεννιούνται το φθινόπωρο και το χειμώνα σε σύγκριση με αυτά που γεννήθηκαν την άνοιξη και το καλοκαίρι (4).

Σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές φτάνουν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με χαμηλή πρόσληψη ιχθύων ή βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αυξημένο επιπολασμό AD (45). Από την άλλη πλευρά, ορισμένα ευρήματα δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ορού 25 (OH) D και της σοβαρότητας ή του επιπολασμού των ατοπικών ασθενειών (διάγνωση που έγινε κλινικά), αλλά ο επιπολασμός του εκζέματος σχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση ορού 25 (OH)D.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 5 ετών δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου βιταμίνης D και του εκζέματος, του ατοπικού άσθματος ή της αλλεργικής ρινοεπιπεφυκίτιδας (διάγνωση που έγινε με γονικές εξαγγελθείσες αναφορές).

Οι Heimbeck et al. σε άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2013 συνηγορούν προς το αντίθετο, δηλαδή προτείνουν ότι το χαμηλό επίπεδο βιτ. D στον ορό σχετίζεται αντιστρόφως με την ΑΔ. Συγκεκριμένα, από δεδομένα του Γερμανικού συστήματος KiGGS (German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents) μετρήθηκε η 25 (OH) D σε 9.838 παιδιά (ηλικίας 1-17) με ΑΔ, και κατηγοριοποιήθηκε σε τεταρτημόρια. Κατόπιν ερευνήθηκε η συσχέτιση του επιπέδου βιτ. D και της ΑΔ με μοντέλα λογικής παλινδρόμησης (by means of logistic regression models). Ο σταθμισμένος (weighted prevalence) επιπολασμός ήταν 13,5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 12,6-14,4%). Το μέσο επίπεδο βιτ. D ήταν σημαντικά υψηλότερο σε εκείνους με ΑΔ απ' ό,τι σ αυτούς που δεν είχαν ($p < 0,0001$). Η logistic regression αποκάλυψε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών

επιπέδων βιτ. D και της ατοπική δερματίτιδας (πολυπαραγοντική OR για το τεταρτημόριο 1 έναντι του τεταρτημορίου 2 : 0,76 (95 % CIO,61-0,94). Στη μελέτη αυτή, αν και υπήρχε ερωτηματολόγιο για την συχνότητα των τροφίμων δεν αντλήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τυχόν συμπληρώματα διατροφής και βιταμινούχα σκευάσματα με βιτ. D. Επίσης δεν επιτρέπει την αναφορά ακολουθίας των συμβάντων, ούτε τη συναγωγή της αιτιότητας, δηλαδή αν η κατάσταση της βιτ. D είχε επιρροή πριν, μετά ή κατά την έναρξη του εκζέματος(6).

Οι **Bäck et al.** επίσης αναφέρουν στην μελέτη τους σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D3 κατά τη βρεφική ηλικία και την ανάπτυξη AD αργότερα στην παιδική ηλικία (κατά την ηλικία των 6 ετών)(46). Κάνει αναφορά σε επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους που έλαβαν συμπληρώματα διατροφής με βιταμίνη D στη βρεφική ηλικία, και συμφωνούν με τα ευρήματα των μελετών σε πειραματόζωα, υποδηλώνοντας τόσο αυξημένο κίνδυνο ατοπίας όσο και αλλεργικής ρινίτιδας αλλά και μειωμένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 αργότερα στη ζωή (47).

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με προϋπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D3 κατά το πρώτο έτος της ζωής τους - μέσω ενός ερωτηματολογίου- διερευνήθηκε η συνολική επίπτωση της AD, της αλλεργικής ρινίτιδας ή του άσθματος στα 6 έτη σε 123 παιδιά. Η AD ήταν « πιο διαδεδομένη στην ομάδα με την υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D3, ανεξάρτητα από το οικογενειακό ιστορικό της ατοπίας». Το δείγμα της μελέτης, όμως, όπως ο συγγραφέας επισημαίνει, ήταν μικρό και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να υποστηριχτεί αυτή τη συσχέτιση.

Αναφέρονται επίσης σε προηγούμενες μελέτες που έχουν περιγράψει συμβάντα σε άτομα με αλλεργική ευαισθητοποίηση σε φιστίκια από παρασκευάσματα βιταμίνης D που περιείχαν φυστικέλαιο, με 9 φορές αυξημένο κίνδυνο ευαισθητοποίησης κατά τη συνδυασμένη έκθεση σε βιταμίνη D και φυστικέλαιο. Ο κίνδυνος αυξήθηκε στα παιδιά που έλαβαν το ελαιώδες παρασκεύασμα βιταμίνης D στη νεογνική περίοδο (48).

Επιπλέον, ο θηλασμός για τους πρώτους 4 μήνες έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο παιδικού εκζέματος στην ηλικία των 4 ετών (Kull., 2005). Ο θηλασμός συνήθως συνεπάγεται χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D3, ενώ η αντικατάστασή του με υποκατάστατα, ενισχυμένα με βιταμίνη D3 (π.χ. υποκατάστατο γάλακτος ή/ και δημητριακά), προσδίδουν σημαντικά υψηλότερη συνολική πρόσληψη βιτ. D.

Οι **Milner et al.** επίσης επιβεβαίωσαν αυτή τη σχέση. Σε μελέτη που συμμετείχαν περισσότεροι από 8.000 ασθενείς φάνηκε ότι «η έγκαιρη χορήγηση συμπληρωμάτων πολυβιταμινούχου σε βρέφη (στους πρώτους 6 μήνες της ζωής) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αλλεργιών και άσθματος στα μαύρα παιδιά»(49).

Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης στη Φινλανδία έδειξε ότι η «συμπλήρωση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής συσχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό ατοπίας και αλλεργικής ρινίτιδας στην ηλικία των 31 ετών» (50).

Υποστηρίζεται ότι συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν βιταμίνη D πρέπει να δίνονται με ιδιαίτερη προσοχή, και κυρίως στο πρώτο έτος της ζωής, διότι υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου. «Η αύξηση της ευαισθητοποίησης των τροφίμων και η υψηλότερη επίπτωση της ατοπίας σε παιδιά που εκτίθενται σε τρόφιμα εκτός του μητρικού γάλακτος αποδίδεται στην αυξημένη διαπερατότητα. Θα μπορούσε να υπάρξει μια σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και του αυξημένου επιπολασμού της AD σε παιδιά με υψηλότερη διατροφική πρόσληψη αυτής της ουσίας σε νεαρή ηλικία; Ή είναι αυτό το αποτέλεσμα μιας πρώιμης έκθεσης σε διάφορα αντιγόνα που σχετίζονται με την αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, έναν πολύ γνωστό παράγοντα προδιάθεσης για την ατοπία»(8).

Επίσης το «προφίλ της μητρικής βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης» θεωρείται σημαντικό. «Τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν αυξημένα επίπεδα ορού 25 (OH) D είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκζέματος στους 9 μήνες και άσθματος σε ηλικία 9 ετών»(51).

Βιταμίνη D και αλλεργική νόσος

Οι **Wjst et al.** σε άρθρο τους υποθέτουν ότι η πρώιμη έκθεση σε βιταμίνη D θα μπορούσε να είναι παράγοντας X ενεργοποίησης των αλλεργιών(52). Προσπαθώντας να καταπολεμήσουν τις παιδικές ραχίτιδες που ήταν κοινές σε πολλές χώρες, προστέθηκε χοληκαλσιφερόλη στο βρεφικό και παιδικό γάλα και τροφές στις αρχές της δεκαετίας του 1950, και έτσι εξαλείφθηκε ουσιαστικά η ασθένεια (Lancet 1973). Αυτή είναι πλέον μια κοινή πρακτική σε πολλές χώρες, ενώ άλλες παρέχουν συμπληρωματική βιταμίνη D σε δισκία, βάση εθνικών προγραμμάτων. Κάνουν λοιπόν την υπόθεση ότι αυτή μπορεί να είναι ο παράγοντας X που ενεργοποιεί τις αλλεργίες. Επισημαίνει ότι η χρονική διάρκεια της πρόσθετης πρόσληψης βιταμίνης D κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών συμβαδίζει παράλληλα με την αύξηση της επικράτησης των αλλεργικών ασθενειών(53). Επίσης η γεωγραφική τάση της υψηλότερης επικράτησης των αλλεργικών ασθενειών επικρατεί στις πιο αναπτυγμένες χώρες συμβαδίζοντας με την πρώιμη έκθεση σε βιταμίνη D. Κάνει λόγο ακόμα για την ανεξήγητη συσσωμάτωση του άσθματος σε οικογένειες με καλό επίπεδο κοινωνικοοικονομικό (54) πιθανολογώντας ότι σχετίζεται με την καλύτερη συμμόρφωση με τις συστάσεις για τη συμπλήρωση της βιταμίνης D. Επισημαίνει ότι τα παιδιά που γεννιούνται εκτός χώρας έχουν λιγότερο άσθμα από ό,τι αυτά που γεννήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η συμπλήρωση της βιταμίνης D ήταν πιο συχνή. Τέλος, παρατηρεί ότι ο επιπολασμός των παιδιών με αλλεργικές παθήσεις είναι ελαφρώς υψηλότερος το καλοκαίρι, όταν η ενδογενής έκθεση σε βιταμίνη D είναι αυξημένη (52).

Άλλα άρθρα κατέληξαν στο ρόλο της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος είτε σε προγεννητικές ή μεταγεννητικές περιόδους, αλλά ο ρόλος της στην ανάπτυξη δερματικών και αναπνευστικών αλλεργικών αντιδράσεων παραμένει αμφισβητούμενος. Επίσης, πρότειναν τα ενισχυτικά και προστατευτικά αποτελέσματα της βιταμίνης D έναντι των ατοπικών ασθενειών (4)(8).

Μελέτη	Συμπέρασμα
Ατοπική δερματίτιδα	
Camargo,CA,etal. (2007)	Η μητρική πρόσληψη βιταμίνης D δεν συσχετίζεται με το έκζεμα της πρώιμης παιδικής ηλικίας
Sidbury, R., et al. (2008)	Ωφέλιμη αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορετική μεταβολή στη μέση βαθμολογία της κλινικής σοβαρότητας AD αυτών που έλαβαν θεραπεία με βιταμίνη D σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο
Oren, E., et al. (2008)	Αυξημένη πιθανότητα AD σε παχύσαρκους ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D σε σύγκριση με παχύσαρκους με φυσιολογικά επίπεδα βιτ. D
Gale, CR, etal., (2008)	Αυξημένα επίπεδα βιτ. D στον μητρικό ορό προδιαθέτουν το βρέφος για AD σε ηλικία εννέα μηνών
Back O. et al., (2009)	Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD κατά την ηλικία των έξι ετών
Miyake, Y., et al. (2010)	Μειωμένος κίνδυνος AD παιδικής ηλικίας για πάνω από ένα όριο στην πρόσληψη βιταμίνης D από την μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
Peroni, DG, et al. (2011)	Σε μελέτη 37 παιδιών στην Ιταλία, υπήρξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων βιτ. D στον ορό και της σοβαρότητας της AD
Javanbakht, MH, et	Χορήγηση βιτ. D ή βιτ. D με + βιτ. E παρουσίασαν σημαντική βελτίωση

Μελέτη	Συμπέρασμα
al. (2011)	στο δείκτη SCORAD σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
Κνίδωση	
Thorp, WA, et al. (2010)	Τα επίπεδα της βιταμίνης D μειώθηκαν σημαντικά σε άτομα με χρόνια κνίδωση σε σύγκριση με άτομα με αλλεργική ρινίτιδα
Goetz, DW, et al. (2011)	70% ποσοστό επιτυχίας θεραπείας με βιταμίνη D για ασθενείς με ιδιοπαθή κνίδωση, εξάνθημα και κνίδωση / αγγειοοίδημα
Δερματίτιδα εξ επαφής	
Malley, RC, et al. (2009)	Τα αρσενικά ποντίκια με ανεπάρκεια βιτ. D είχαν αυξημένη απόκριση για εξ επαφής υπερευαισθησίας σε σύγκριση με εκείνα με φυσιολογική βιταμίνη D

Benson A. A. «Studies assessing a link between allergic skin diseases and vitamin D». «The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases».

ατοπικής δερματίτιδας ή άσθματος, λόγω χαμηλής βιταμίνης D, σε μια άλλη μελέτη, και κατ' επέκταση, πιθανή θεραπευτικήδράση της βιταμίνης D για μείωση του κινδύνου ατοπικών νόσων (55).

Βιταμίνη D και βαρύτητα της AD

Οι **Peroni et al.** αναγνώρισαν 37 παιδιά με AD και τα ταξινομήσαν βάση της βαρύτητας της νόσου χρησιμοποιώντας το δείκτη SCORAD σε: A: ήπια (n=13) , B: μέτρια (n=15), Γ:σοβαρή (n=9).Αξιολογήθηκε η βιτ.D. Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με την ηπιότερη μορφή ADήταν αυτοί που είχαν τα υψηλότερα επίπεδα D,και άρα η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της AD (56).

Οι **Chiu et al.**, «αξιολόγησε 94 παιδιά ηλικίας 1-16 ετών που ζουν στο αστικό Μίλγουοκι (ΗΠΑ). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D και της σοβαρότητας της AD. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα παιδιά με ήπια AD είχαν επίπεδα ορού 25 (OH) D χαμηλότερα από τις ομάδες με μέτρια και σοβαρή νόσο, αν και αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική» (8,57).

Διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D:

Οι **Solvoll et al.** σε μία μελέτη με ερωτηματολόγιο διατροφής σύγκριναν ασθενείς με AD (n=132) με υγιείς μάρτυρες (n=132). Διαπιστώθηκε ότι οι πρώτοι είχαν γενικά χαμηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D αλλά μικρή διαφορά από τους υγιείς μάρτυρες (2,3μg έναντι 2,7μg στις γυναίκες και 4,7μg έναντι 5,4 μg στους άνδρες. Οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία παρατηρήσιμη σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης και εμφάνιση δερματίτιδας. Η έρευνα αυτή περιορίζεται από την έλλειψη μετρήσεων στον ορό 25 (OH) D (58).

Θεραπευτική υποβοήθηση με βιταμίνη D:

Οι **Sidbury et al.** σε μια τυχαιοποιημένη διπλή – τυφλή μελέτη που συμμετείχαν παιδιά (n=11) ηλικίας 2 – 13 ετών, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και χορηγήθηκαν στην πρώτη 1000 IU βιταμίνης D και στη δεύτερη εικονικό φάρμακο για 1 μήνα. Στη διάρκεια αυτής της περιόδου επιτρεπόταν η συνέχιση οποιασδήποτε τοπικής θεραπείας που έκαναν ή λάμβαναν μέχρι και την έναρξη της μελέτης, όχι όμως η έναρξη οποιασδήποτε νέας. «Στο τέλος του μήνα, τέσσερα από τα πέντε παιδιά που έλαβαν βιταμίνη D εμφάνισαν βελτίωση σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή (global assistant), σε σύγκριση με ένα στα έξι από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p = 0,04)» (59).

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη πραγματοποίησαν και οι **Amestejani et al.** Τυχαιοποιήθηκαν 30 ασθενείς με 1600 IU/ημερησίως βιταμίνης D και 30 με πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο, για 60 ημέρες. Στο τέλος της έρευνας και σύμφωνα με το SCORAD και το Three Item Severity Score, φάνηκε σημαντική βελτίωση ανεξάρτητα από την αρχική σοβαρότητα της νόσου (p<0,05)(61).

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή – τυφλή μελέτη οι **Javanbakht MH.**, αξιολόγησαν τα οφέλη τους στην ΑΔ. Από τους 60 συμμετέχοντες, στους 12 δόθηκε βιταμίνη D 1600 IU/ημερησίως. Μετά από 60 ημέρες διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της βιταμίνης D στον ορό (p<0,001) και σημαντική μείωση της σοβαρότητας της νόσου κατά 34,8% με βαθμολογία SCORAD (p=0,004). Πιο συγκεκριμένα, Σαράντα πέντε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα συμπεριλήφθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Διαχωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες και υποβλήθηκαν σε αγωγή για 60 ημέρες: ομάδα P (placebo) (n = 11), εικονικό φάρμακο βιτ. D και βιτ. E, ομάδα D (n = 12), 1600 IU βιταμίνης D₃ και εικονικό φάρμακο βιτ. E (placebo), ομάδα E (n = 11), 600 IU συνθετική all-*rac*-α-τοκοφερόλη και βιτ. D placebo. και ομάδα DE (n = 11), 1600 IU βιταμίνης D₃ συν 600 IU συνθετικής all-*rac*-α-τοκοφερόλης. Η βιταμίνη D του ορού 25 (OH) και η α-τοκοφερόλη πλάσματος προσδιορίστηκαν πριν και μετά τη δοκιμή. Το SCORAD μειώθηκε μετά από 60 ημέρες στις ομάδες D, E και DE κατά 34,8%, 35,7% και 64,3% αντίστοιχα (p = 0,004). Ο δείκτης SCORAD παρουσίασε επίσης σημαντική βελτίωση. Υπήρξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του SCORAD και της έντασης, αντικειμενική, υποκειμενική και έκτασης (p <0,001). Διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της α-τοκοφερόλης πλάσματος και του SCORAD, της

έντασης, του στόχου και της έκτασης ($p = 0,02$). Η μελέτη αυτή υποστηρίζει τις ευεργετικές επιδράσεις των βιταμινών D και E στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας (60).

Σε μια άλλη θεραπευτική αγωγή συμπλήρωσης βιταμίνης D που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά φάνηκε να μειώνει τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας κατά τη διάρκεια του χειμώνα (4)(59). Το αποτέλεσμα αυτό ίσως οφείλεται «στην επαγωγή ενδογενών αντιμικροβιακών πεπτιδίων στο δέρμα σε ατοπικές ασθένειες με από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D» (4)(64).

Αντικατάσταση της βιταμίνης D με ηλιοθεραπεία. Αξιολόγηση στη σοβαρότητα της AD.

Οι **Vahavihu et al.**, αξιολόγησαν 23 ασθενείς με AD από Σκανδιναβικές χώρες πριν και μετά την ηλιοθεραπεία τον Ιανουάριο ($n=12$) ή τον Μάρτιο ($n=12$). Η ηλιοθεραπεία γινόταν υπαίθρια και ασθενείς με τύπο δέρματος II ή σοβαρή AD ξεκίνησαν με 15 λεπτά / ημερησίως ενώ οι υπόλοιποι με 30 λεπτά / ημερησίως. Ο χρόνος αυξήθηκε κατά 15 λεπτά ημερησίως φτάνοντας μέγιστο τις 2 ώρες. Για τον υπολογισμό της ολικής έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία χρησιμοποιήθηκε ένας UV μετρητής που τοποθετήθηκε κοντά στους συμμετέχοντες (σε τυπικές δόσεις ερυθήματος SEDs). Η μέση SED για τους ασθενείς τον Ιανουάριο ήταν 60,2 και τον Μάρτιο 109,3. Πριν από την ηλιοθεραπεία ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν 17 από τους 23. Δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της ηλιοθεραπείας μόνο 4 παρέμειναν ανεπαρκείς. Ο μέσος δείκτης SCORAD μειώθηκε από 34 σε 9 για τους ασθενείς του Ιανουαρίου ($p<0,008$) και από 30 σε 9 για αυτούς του Μαρτίου. Παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων βιταμίνης D και της μείωσης του δείκτη SCORAD για τον Μάρτιο ($r=0,5$), αλλά όχι για τον Ιανουάριο ($r=-0,48$)(62).

Οι ίδιοι ερευνητές σε κατοπινή μελέτη και με συμμετοχή 18 ασθενών με AD, από τους οποίους 16 διαπιστώθηκαν εκ των προτέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D, εφάρμοσαν 15 UVB – συνεδρίες στενού φάσματος, ξεκινώντας με $0,13\text{J}/\text{cm}^2$ (1SED) και σταθερή αύξηση έως μέγιστο $1,12\text{J}/\text{cm}^2$ (9,5 SEDs), με συνολική μέση έκθεση $8,88\text{J}/\text{cm}^2$ (71,5 SEDs). Η μέτρηση της βιταμίνης D που ακολούθησε έδειξε σημαντική αύξηση ($p<0,001$). Οι ασθενείς επίσης έδειξαν σημαντική μείωση του δείκτη SCORAD ($p<0,001$). Ο συντελεστής συσχέτισης επιπέδου βιταμίνης D και βαθμού βελτίωσης όμως ήταν περιορισμένος ($r=0,42$) και στατιστικά όχι σημαντικός ($p=0,08$).

Σημαντική φαίνεται να είναι όχι μόνο η επίδραση του ήλιου αλλά ίσως και του κλίματος γενικότερα στην ατοπική δερματίτιδα. Οι **Bygemo et al.** « επέλεξαν τυχαία 30 παιδιά ηλικίας 4-13 ετών με σοβαρή AD στη Νορβηγία (υποαρκτικό / εύκρατο κλίμα) για να εγκατασταθούν για 4 εβδομάδες σε τροπική ζώνη και 26 παιδιά για να παραμείνουν στη Νορβηγία. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 3 μήνες. Σημαντική μείωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων καθώς και βελτίωση του δείκτη ποιότητας ζωής παρατηρήθηκε στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία (index group) μετά από 4 εβδομάδες και 3 μήνες ($p < 0,0005$). Ο βακτηριακός αποικισμός από *S. aureus* μειώθηκε στην ομάδα

δείκτη (index group) τον πρώτο και τον τρίτο μήνα ($p = 0,001$ και $p = 0,005$, αντίστοιχα)».μειονέκτημα της μελέτης είναι η έλλειψη ελέγχου της βιτ. D. Επίσης, μειώθηκε για αυτούς η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, αλλά όχι για την ομάδα ελέγχου (63)(8).

Βιταμίνη D και αντιμικροβιακά πεπτιδία (AMP)

«Η βιταμίνη D επηρεάζει την παραγωγή AMP, ενδογενών αντιβιοτικών που παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια πολλών φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων όπως η AD και η ψωρίαση»(8).

Οι Hataetal. σε μια μελέτη τους συσχετίζουν την από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D με την παραγωγή AMPcathelicidins και κατ'επέκταση τον ρόλο της στον επιδερμικό φραγμό. Βιοψίες punch πάρθηκαν από άτομα χωρίς AD (N=14) και από ασθενείς με AD (από προσβεβλημένες περιοχές και μη) και προσδιορίστηκε το mRNAcathelicidin. Ακολούθησε χορήγηση από του στόματος βιταμίνης D με 4000IU για 21 ημέρες και παρακολούθηση με βιοψίες (followup) και μέτρηση mRNA. Οι μετρήσεις έδειξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην cathelicidin σε δέρμα με βλάβες AD ($P = 0,01$). Επίσης στο υγιές δέρμα ή στα άτομα χωρίς AD υπήρξε αύξηση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($P > .05$)(8). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η συμπλήρωση per os βιταμίνης D προκαλεί σημαντική παραγωγή cathelicidin στο αλλοιωμένο δέρμα AD και μπορεί επίσης μικρότερη(όχι στατιστικά σημαντική) σε υγιές δέρμα ή στα άτομα χωρίς AD(64).

Όταν τα μονοκύτταρα και μακροφάγα διεγείρονται από ένα μολυσματικό παράγοντα, υπάρχει αύξηση στην έκφραση του VDR και 1α υδροξυλάσης, αυξάνοντας τη μετατροπή του 25 (OH) D σε 1,25 (OH)₂D και κατά συνέπεια την αύξηση της έκφρασης της cathelicidin.(26)(8).

Οι Büchau *et al.* έδειξαν ότι η χαμηλότερη έκφραση των AMP που παρατηρείται σε δέρμα με βλάβες AD σχετίζεται με την υπέρ- έκφραση του γονιδίου B – λεμφοκυττάρων 3 (BCL-3). Σε βιοψίες από ασθενείς με βλάβη AD φάνηκε υψηλότερο BCL-3 mRNA από αυτές των μαρτύρων (υγιών)(65).

Για περαιτέρω διευκρίνιση της σχέσης βιταμίνης D – BCL-3 σε ασθενείς με AD, ακολούθησε χορήγηση 4000 IU. p.o βιταμίνης D, για 21 ημέρες. Μετά την θεραπεία διαπιστώθηκε μικρότερη έκφραση BCL-3 στις βιοψίες σε δέρμα με βλάβες AD ($p = 0,077$)(65).

S. aureus

« In vitro μελέτες δείχνουν ότι η 1,25 (OH)₂ D επάγει την έκφραση του cathelicidin - ένα ευρέως φάσματος AMP - σε κερατινοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αυξημένη αντιμικροβιακή δραστικότητα εναντίον *S. aureus* και επιλεκτική μείωση στην έκφραση των δερματικών λεμφοκυττάρων -associated antigen» (66)(8).

Οι **Matheson et al.** « έδειξαν ότι άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν σημαντική αύξηση του κινδύνου μεταφοράς ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA). Είναι ασαφές, ωστόσο, αν τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να μειώσει MRSA αποικισμό» (67).

Ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού.

Η φωτοθεραπεία UVB έχει χρησιμοποιηθεί για αρκετά χρόνια στην θεραπεία της ΑΔ. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν την επαγόμενη από UVB βιταμίνη D ως πιθανό μεσολαβητή της παρατηρούμενης μείωσης της σοβαρότητας και των συμπτωμάτων.

Οι **Hong et al.** χρησιμοποίησαν ταινία σελοφάν για την απογύμνωση της επιδερμίδας των άτριχων θηλυκών ποντικών δημιουργώντας ένα μοντέλο για την βλάβη επιδερμικού φραγμού όπως στην ΑΔ. Κατόπιν οι ποντικοί υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία για 3 ημέρες (1 φορά/ ημερησίως), με 40 mJ/cm² bbUVB (στενού φάσματος, 280-320nm) ή κανονικό φθορίζον φως (normal fluorescent light). Οι ποντικοί που εκτέθηκαν σε φως bbUVB (n=6) έδειξαν σημαντικά (p=0,01) ταχύτερη ανάκτηση φραγμού από τους ποντικούς ελέγχου (n=6)(68).

Διεξήχθη περαιτέρω ανάλυση για να προσδιορισθεί κατά πόσο η φωτοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την αναβάθμιση (up regulation) των πρωτεϊνών filaggrin και involucrin, οι οποίες εμπλέκονται στην αποκατάσταση φραγμού. Η ιστολογία έδειξε υψηλότερα επίπεδα filaggrin και involucrin σε αυτούς που είχαν εκτεθεί σε bbUVB απ ότι σε ποντίκια ελέγχου.

Οι ίδιοι, περαιτέρω κατέδειξαν ότι η επαγόμενη από bbUVB βιταμίνη D ήταν ο πιθανός μεσολαβητής της γρήγορης επιδερμικής αποκατάστασης. Συγκεκριμένα, οι ποντικοί που έλαβαν bbUVB έδειξαν μεγαλύτερη έκφραση αγγελιοφόρου mRNA των υποδοχέων βιταμίνης D (604% περισσότερο από αυτόν του ελέγχου) και 1-α- υδροξυλάση (270% περισσότερο) σε 16 ώρες μετά την τρίτη έκθεση.

Για να αποδείξουν ότι η βιταμίνη D ήταν ο πραγματικός μεσολαβητής της επιταχυνόμενης αποκατάστασης του επιδερμικού φραγμού στην επόμενη φάση χρησιμοποίησαν κρέμα κετοκοναζόλης, με τοπική εφαρμογή μετά από κάθε έκθεση σε bbUVB. Η κετοκοναζόλη θεωρείται ισχυρός αναστολέας στη σύνθεση της βιταμίνης D. Στους ποντικούς που εφαρμόστηκε κετοκοναζόλη παρατηρήθηκε μικρότερη έκφραση του υποδοχέα βιταμίνης D (56%) όπως και μειωμένη έκφραση 1-α-υδροξυλάσης (46%) απ ότι στην ομάδα ελέγχου.

Επίσης, παρατηρήθηκε επιπλέον καθυστέρηση στην αποκατάσταση του φραγμού στους ποντικούς που έλαβαν μεγαλύτερη ποσότητα κετοκοναζόλης, στους οποίους διαπιστώθηκε μεγαλύτερη απώλεια νερού (transepidermal water loss), (14,4g/m²/ώρα έναντι 10,3 g/m²/ώρα της ομάδας ελέγχου).

Οι ίδιοι ερευνητές εξέτασαν την έκφραση αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs). Τα AMPs είναι συστατικά του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, παράγονται από τα ουδετερόφιλα, τα

μακροφάγα, και τα κερατινοκύτταρα και περιλαμβάνουν τις cathelicidins και β-defensins. Είναι άμεσα βακτηριοκτόνα, μπορούν να εξουδετερώσουν τα βακτηριακά συστατικά, συμπεριλαμβανομένου του λιποπολυσακχαρίτη (Lipopolysaccharide - LPS) και να ενεργοποιήσουν το προσαρμοστικό (adaptive) ανοσοποιητικό σύστημα. Οι ποντικοί που εκτέθηκαν σε bbUVB κατέδειξαν 200% έκφραση mRNA των AMP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρομοίως σε μια μελέτη ασθενών με ψωρίαση (n=18), ασθενείς με AD (N=18) και άτομα ελέγχου (n=15) που εκτέθηκαν σε θεραπεία με bbUVB, βιοψίες βλαβών από ασθενείς με AD έδειξαν περισσότερα AMP από την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά που παρατηρήθηκε τείνει προς σημαντική στατιστικά, όμως πιθανά περιορίζεται η σημαία της λόγω κυρίως του μικρού αριθμού συμμετεχόντων.

Ενυδάτωση

Ο Russel (2012) αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ορού 25 (OH) D και της αγωγιμότητας του stratum corneum σε 83 γυναίκες ασθενείς ηλικίας 18 έως 45 ετών. Στην μελέτη συμπεραίνονται «μικρότερες ποσότητες βιταμίνης D σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα ενυδάτωσης του δέρματος (p = 0,02)» (8)(9).

Συσχέτιση με Th1 – Th2

Είναι ενδιαφέρον ότι η 1,25 (OH) 2D₃ αναστέλλει την έκκριση της ιντερλευκίνης (IL) -12, το οποίο το ίδιο οδηγεί στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση σε κύτταρα Th1. Συνεπώς, η αναστολή της IL-12 κατευθύνεται προς απόκριση κυττάρου τύπου Th2 σε ποντικούς (69)(52).

Στο έκζεμα, μια άνοση απόκριση που κατευθύνεται από Th2 καθορίζει και αναστέλλει σημαντικούς εγγενείς ανοσολογικούς μηχανισμούς όπως τη λειτουργία του φραγμού του δέρματος και την έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Διατυπώνεται η υπόθεση ότι η προφύλαξη για ραχίτιδα με τη χορήγηση βιτ. D έχει παρενέργεια την καταστολή της ανάπτυξης Th1, καθώς η συμπλήρωση της βιτ. D φαίνεται να μεταβάλλει την πρόωρη ανάπτυξη λεμφοκυττάρων Th1 προς την υπεροχή Th2(6).

Συσχέτιση με τους VDR

Ο VDR πολυμορφισμός έχει επίσης διερευνηθεί.

Οι Heine *et al.*, έδειξαν ότι «οι πολυμορφισμοί των γονιδίων VDR είναι σημαντικά υπερ-εκπροσωπημένοι (over-represented), σε ασθενείς με σοβαρή AD. Διερεύνησαν τη συχνότητα των τεσσάρων από τους πιο κοινούς πολυμορφισμούς αυτού του γονιδίου σε ασθενείς με AD και την πιθανή λειτουργική τους σημασία. Οι απλότυποι VDR βρέθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με σοβαρή AD. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι το VDR συμβάλλει στον έλεγχο της AD και μπορεί να έχει επιπτώσεις στη ρύθμιση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού και / ή της τοπικής ανοσοαπόκρισης. Το VDR μπορεί να μειώσει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6 και TNF-α κερατινοκύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και να αναστείλει την ωρίμανση

των δενδριτικών κυττάρων). Οι παραλλαγές του γονιδίου VDR μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μεταβλητή ανταπόκριση στη βιταμίνη D σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ο αναγνωρισμένος απλότυπος συνδέθηκε προηγουμένως με το άσθμα σε ανεξάρτητες ομάδες. Δεδομένου ότι αυτός ο απλότυπος εμφανίζεται επίσης με υψηλή συχνότητα, σε υγιή μη ατοπικά άτομα, η σημασία του σε περιπτώσεις σοβαρών φαινοτύπων πρέπει να θεωρείται περισσότερο σαν αυτή ενός συμπαραγόντα, ο οποίος απαιτεί έναν ή περισσότερους περιβαλλοντικούς ή / και γενετικούς πρόσθετους συμπαραγόντες» (8,70).

Ατοπική Δερματίτιδα και βιταμίνη D - Συμπεράσματα

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ατοπική πορεία δεν είναι σαφής και οι μελέτες παρουσιάζουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (4)(8).

Βλέπουμε λοιπόν η βιταμίνη D να θεωρείται άλλοτε προστατευτικός παράγοντας, και άλλοτε παράγοντας κινδύνου για AD (8).

«Ο ρόλος της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στην προγεννητική και μεταγεννητική ωρίμανση των λεμφοειδών και επιθηλιακών ιστών, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη δερματικών και αναπνευστικών αλλεργικών εκδηλώσεων, παραμένει αμφιλεγόμενη και υποδηλώνει τόσο μηχανισμούς ενίσχυσης όσο και μηχανισμούς προστασίας. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διευκρίνιση αυτής της συζήτησης. Οποιοδήποτε συμπέρασμα θα ήταν ακόμα πρόωρο»(8).

Δεδομένου ότι το ενδοκρινικό σύστημα βιταμίνης D συνδέεται άμεσα με τη μετατροπή της δερματικής βιταμίνης D₃, παραμένει να διερευνηθεί εάν το εκζεματικό δέρμα παράγει περισσότερη βιταμίνη D₃ ή αν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D προωθούν άμεσα ή έμμεσα εκζεματικές δερματικές αλλοιώσεις. Τα παιδιά με έκζεμα μπορεί να έχουν χρησιμοποιήσει φυσικό φως του ήλιου ή UV φωτοθεραπεία ως θεραπεία για την καταστολή της φλεγμονής του δέρματος που θα μπορούσε να έχει αυξήσει τη συγκέντρωση 25-OH-βιταμίνης D στον ορό. Αυτό μπορεί να είναι μια εξήγηση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D που σχετίζονται αντιστρόφως με το έκζεμα. Η γενετική, επίσης, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο. Διεξήχθη μια μελέτη με τη χρήση πέντε διαφορετικών δειγμάτων πληθυσμού, κοόρτων δύο παιδιών και τριών δειγμάτων εγκάρσιας διατομής ενηλίκων, διερευνώντας τη σχέση μεταξύ μεταλλάξεων 25-OH-βιταμίνης D και φιλαγρίνης (FLG). Σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις 25-OH-βιταμίνης D στον ορό βρέθηκαν σε φορείς μεταλλάξεων FLG με ομοιογένεια στις μελέτες. Καθώς οι μεταλλάξεις FLG είναι ένας ισχυρός γνωστός παράγοντας κινδύνου για το έκζεμα, αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25-OH-βιταμίνης D στον ορό σχετίζονταν αντιστρόφως με το έκζεμα σε κάποιες μελέτες(71)(6).

Για να τεκμηριωθεί η δυνατότητα της βιταμίνης D ως καινοτόμο θεραπεία για παιδιά με ατοπική νόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με επαρκή μεγέθη δειγμάτων και διόρθωση για παράγοντες που προκαλούν σύγχυση (όπως έκθεση στον ήλιο, πρόσληψη τροφής, ή επιδράσεις των φαρμάκων)(4)(8).

Υπάρχουν διάφοροι βιολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση της βιταμίνης D. Εκτός από την δερματική σύνθεση υπό την υπεριώδη ακτινοβολία, η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D και συμπληρώματος βιταμίνης D παίζει σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους. Υπάρχουν κάποιες δυσκολίες στην εκτίμηση της διατροφικής βιταμίνης D καθώς ορισμένα τρόφιμα περιέχουν φυσικά βιταμίνη D και άλλα εμπλουτίζονται με βιταμίνη D σε ορισμένες χώρες (6).

Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει, τουλάχιστον ποσοτικά, η κυριαρχία των εγγράφων που δείχνουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στον ορό, της θρεπτικής πρόσληψης ή της έκθεσης στον ήλιο και της επικράτησης και της σοβαρότητας της AD (8).

Συνιστάται επίσης να εξεταστούν ομάδες υψηλού κινδύνου παιδιών για ανεπάρκεια βιταμίνης D. Αυτές οι ομάδες περιλαμβάνουν παιδιά με ιστορικό ατοπίας στην πρώιμη ζωή ή λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (4).

Όλο και περισσότερο διαπιστώνεται η πολύπλευρη εμπλοκή της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην ανοσορρύθμιση σε διάφορες διαταραχές. Παρά την χρήση της φωτοθεραπείας στις σοβαρές περιπτώσεις της AD ο ρόλος της βιταμίνης D δεν έχει λάβει ως τώρα μεγάλη προσοχή (6).

Σε κάποιες μελέτες παρατήρησης η χαμηλή βιταμίνη D συσχετίζεται με την επικράτηση και την σοβαρότητα της κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Θεραπευτικές δοκιμές που χρησιμοποιούν p.o. βιταμίνη D ή φωτοθεραπεία φαίνεται να επιβεβαιώνει αυτή την σχέση, καθώς η συμπλήρωση της βιταμίνης D σχετίζεται με βελτίωση στη σοβαρότητα της AD και τα αντίστοιχα επίπεδα βιτ. D του ορού. Οι κλινικές μελέτες, αν και μικρές, υποδηλώνουν θεραπευτικό όφελος. Είναι πιθανό η λειτουργία της βιτ. D στη διατήρηση της υγείας του επιδερμικού φραγμού μέσω της αυξημένης έκφρασης της *filaggrin*, της *involucrin* και των AMP να εξηγεί αυτή την βελτίωση. Ίσως μέσω του υγιέστερου επιδερμικού φραγμού να είναι πιο δύσκολη η εισχώρηση αλλεργιογόνων και μικροβίων και κατ'επέκταση η σπανιότερη ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη. Ο ρόλος, πιθανά, της βιτ. D στην ακεραιότητα του ΕΦ εξηγεί και την παρατηρούμενη συχνή επικράτηση της ανεπάρκειας της σε ασθενείς με AD, καθώς και τη βελτίωση των δερματικών βλαβών μετά την αποκατάσταση της. Η συμπλήρωση βιτ. D στους ασθενείς με ανεπάρκεια προάγει την ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού.

«Άλλες μελέτες υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D μειώνει την ευαισθησία σε ασθενείς με AD για λοίμωξη και ελέγχει την τοπική φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση, και, άρα, αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την κατανόηση και τη θεραπεία αυτής της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου» (8).

Τα στοιχεία από μερικές επιδημιολογικές, πειραματικές και κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ευεργετικό ρόλο της βιταμίνη D στην AD, όμως η αξία τους περιορίζεται από το μικρό αριθμό των συμμετεχόντων και τη σύντομη διάρκειά τους. Άλλα μειονεκτήματα των πραγματοποιηθέντων μελετών είναι η p.o. χορήγηση βιτ. D με σταθερή δόση χωρίς βελτιστοποίηση και εξασφάλιση επαρκών επιπέδων ορού. Οι μελέτες ηλιοθεραπείας επίσης περιορίζονται από τις ποικίλλες δόσεις που πραγματοποιούνταν βάση προτιμήσεων των ατόμων στο χρονικό διάστημα εκτός των θεραπειών (επιπρόσθετη απρόβλεπτη ηλιοθεραπεία). Για περαιτέρω διευκρινίσεις για την βιτ. D χρειάζονται περισσότερες μελέτες, με προσαρμογή της δόσης που βασίζεται σε επιδιωκόμενα επίπεδα βιτ. D στον ορό, επαρκές μέγεθος δείγματος και μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας και παρακολούθησης.

Λαμβάνοντας υπόψη το φορτίο της νόσου της AD και πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της βιτ. D φαίνεται δόκιμη η συνέχιση και καλύτερη σχεδίαση μελετών για την αξιολόγηση της επίδρασης, της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας σε ασθενείς με AD και ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Αξίζει επίσης να διευκρινιστεί η δράση της στην ξηροδερμία.

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υγείας, τόσο του δέρματος όσο και ολόκληρου του οργανισμού, λαμβάνοντας υπόψη τα διάφορα αποτελέσματα στην υγεία .

Υπάρχει μικρή ποσότητα δεδομένων που υποδεικνύει τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D για την πρόληψη ή τη διαχείριση αλλεργικών διαταραχών. Τα επίπεδα βιταμίνης D που είναι απαραίτητα για την πρόληψη της ραχίτιδας πιθανόν δεν είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για την πρόληψη ή την τροποποίηση αλλεργικών ασθενειών (6).

«Η υποβιταμίνωση D έχει αναδειχθεί ως ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για λοιμώξεις, αλλεργικές διαταραχές και χρόνιες παθήσεις. Οι πιθανές συνέπειες του υψηλού επιπολασμού της υποβιταμίνωσης D είναι ανησυχητικές, δεδομένης της αναγνώρισης διαφόρων μη σκελετικών φυσιολογικών δράσεων της βιταμίνης D. Η ανάγκη για δημόσιες διαφημιστικές εκστρατείες υγειονομικής περίθαλψης που προειδοποιούν για τη σημασία της βιταμίνης D είναι πειστική, ειδικά σε χώρες όπου υπάρχει υψηλή επιπολασμού της υποβιταμίνωσης» (8).

Είναι απαραίτητο να σταθμιστούν όλοι οι παράγοντες, οι βλαβερές συνέπειες της έκθεσης στον ηλιακό φως, απ τη μια πλευρά, και η πραγματική επίδραση της χρήσης της αντηλιακής προστασίας,

απ την άλλη, στην παραγωγή βιταμίνης D, δεδομένου ότι είναι σύνηθες ότι οι μη δερματολόγοι να προτείνουν αυτή την πρακτική, για να μειώσουν τον επιπολασμό της υποβιταμίνωσης D, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας των δερματικών νεοπλασμάτων.

Ψωρίαση

Ορισμός και επιδημιολογία

Η ψωρίαση είναι μια «χρόνια φλεγμονώδης δερματική ασθένεια με ισχυρή γενετική προδιάθεση και χαρακτηριστικά αυτοάνοσης παθογόνου νόσου». Ο παγκόσμιος επιπολασμός είναι περίπου 2%, αλλά ποικίλλει ανάλογα με τις περιφέρειες (μεταξύ 0,6-4,8%). Παρουσιάζει χαμηλότερο επιπολασμό σε ασιατικούς και μερικούς πληθυσμούς της Αφρικής και έως 11% σε πληθυσμούς Καυκάσιας φυλής και Σκανδιναβικής καταγωγής (72)(73). Σε ένα 5% μπορεί να υπάρξει αυτόματη υποστροφή (112).

Ο Π.Ο.Υ., το 2016 ορίζει την ψωρίαση ως «χρόνιο, ανίατο, μη μεταδιδόμενο νόσημα που μπορεί να προκαλέσει αναπηρία και έχει σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών», (117) με το 52% των ασθενών να δηλώνουν μη ικανοποιημένοι από τη θεραπεία τους (74).

Η αιτία της ψωρίασης παραμένει άγνωστη όμως ολοένα και περισσότερες ενδείξεις φανερώνουν ότι η ψωρίαση είναι «μια πολύπλοκη διαταραχή που προκαλείται από την αλληλεπίδραση των πολλαπλών γονιδίων, του ανοσοποιητικού συστήματος και των περιβαλλοντικών παραγόντων με λιγότερο κατανοητό ρόλο» (73) .

Σήμερα η ψωρίαση θεωρείται μια συστηματική παθολογία, συμπεριλαμβανομένων και άλλων καταστάσεων, από την ψωριασική αρθρίτιδα έως την παχυσαρκία και μεταβολική νόσο (MetS), που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ψωρίαση(75)(73)(76) . Η κύρια εκδήλωση της ψωρίασης εκδηλώνεται συχνότερα στο δέρμα, αν και οι φλεγμονώδεις διεργασίες μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλα όργανα (77)(41) και να έχει πολλαπλές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

Αιτιολογία

Είναι πολυγονιδιακή μεταβιβαζόμενη με σύνθετο τρόπο. Η μεταστροφή του γονότυπου στον φαινότυπο γίνεται σε κάθε ηλικία και το περιβάλλον πιθανολογείται ότι παίζει ρόλο. Υπάρχουν 2 τύποι:

- Τύπος 1: εμφανίζεται σε ηλικία 15-25 χρονών, συνήθως υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό (+), συνήθως χαρακτηρίζεται ως βαριά νόσος με συχνές υποτροπές και κατά 85% έχει συσχέτιση με HLA: Cw6 . Άλλα HLA αλληλία: B13, B57, DRB1*0701.
- Τύπος 2: εμφανίζεται συνήθως στα 40-50 έτη, είναι πιο ήπια νόσος, έχει σποραδική εμφάνιση, κατά 15% έχει συσχέτιση με HLA Cw6. Άλλα HLA αλληλία: Cw2, B27 (112, 115).

Κλινική ταξινόμηση

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις της ψωρίασης ποικίλλουν και παρουσιάζονται με μεταβλητή μορφολογία, κατανομή, σοβαρότητα και φυσική κατάσταση. Ο πιο συχνός τύπος είναι η κοινή ψωρίαση(ή κατά πλάκες ή vulgaris). Άλλες μορφές είναι η φλυκταινώδης, η σταγονοειδής, και η ερυθροδερμική ,η ψωρίαση παλαμών-πελμάτων. Ενώ ανάλογα με την εντόπιση διακρίνονται η ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, η ανάστροφη ή πτυχών, η ψωρίαση παλαμών-πελμάτων, των γεννητικών οργάνων ή βλεννογόνων και η ψωριασική ονυχία(73)(72)(113).Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων κλινικών υποτύπων, οι οποίοι έχουν διαφορετική βαρύτητα. Έτσι, είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση βιοδεικτών, δηλαδή, οριοθετημένων παραμέτρων προκειμένου να περιγράψει με τον ακριβέστερο τρόπο η βαρύτητα της νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες στον καθορισμό σοβαρότητας της ψωρίασης είναι ο PASI (Psoriasis Area Severity Index), δείκτης έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης, ο οποίος είναι γνωστός από το 1978 και κατατάσσει τα συμπτώματα της νόσου σύμφωνα με τους ανατομικούς εντοπισμούς, την έκτασηκαι χαρακτηριστικά όπως το ερύθημα, η απολέπιση και η διήθηση. Το PASI είναι μια αξιόπιστη μέθοδος βαθμολόγησης στην ψωρίαση(78) και έχει επικρατήσει σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα φαρμάκων(79)(114) (118).

Άλλοι δείκτες σοβαρότητας της νόσου περιλαμβάνουν την προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (Body Surface Area-BSA), την αξιολόγηση του ιατρού (Physician Global Assessment, PGA) και το δείκτη της ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index-DLQI). Σύμφωνα με αυτές τις κλίμακες, η ασθένεια ταξινομείται ως ήπια, μέτρια και σοβαρή ψωρίαση πλάκας (78)(80).

Ως ήπια ψωρίαση ορίζεται η ψωρίαση με $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$, $DLQI \leq 10$, ενώ αν $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ και $DLQI \geq 10$ τότε η ψωρίαση μπορεί να θεωρηθεί μέτρια προς σοβαρή.

Ως μέτρια προς σοβαρή ορίζεται η ψωρίαση $BSA > 10$, $PASI > 10$, $DLQI > 1$, ενώ εάν $BSA > 10$, $PASI > 10$ και $DLQI \leq 10$ τότε θεωρείται ήπια. Οι παραπάνω ορισμοί έχουν ιδιαίτερη σημασία για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής (119).

Ιστολογία

Ιστολογικά, η δερματοπάθεια χαρακτηρίζεται από υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, εξασθένηση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού στις θέσεις δερματικών βλαβών και διείσδυση ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κύτταρων στο δέρμα (41)(81).

Η ιστολογία της ψωριασικής πλάκας δείχνει «ακάνθωση (επιδερμική υπερπλασία), η οποία καλύπτει φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούμενες από επιδερμικά κύτταρα, μακροφάγα, T κύτταρα και ουδετερόφιλα. Η νεοαγγείωση είναι επίσης ένα σημαντικό χαρακτηριστικό». Οι φλεγμονώδεις οδοί

που δραστηριοποιούνται στην ψωρίαση κατά πλάκες και οι υπόλοιπες κλινικές παραλλαγές αλληλεπικαλύπτονται, αλλά παρουσιάζουν επίσης διακριτές διαφορές που αντιπροσωπεύουν τα διαφορετικά αποτελέσματα φαινοτύπου και θεραπείας(41).

Παθογένεια

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ψωρίασης είναι η παρατεταμένη φλεγμονή που οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων και δυσλειτουργική διαφοροποίηση.

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που εμπλέκει το έμφυτο ανοσολογικό σύστημα (κερατινοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, ιστιοκύτταρα, μαστοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα) και το αποκτημένο ανοσολογικό σύστημα (λεμφοκύτταρα). Μόλις ενεργοποιηθεί το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, τα δενδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν ένα αντιγόνο (που δεν έχει οριστεί ακόμη) στα λεμφοκύτταρα. Τέλος, δημιουργείται μια απόκριση που οδηγεί σε μια επέκταση και ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων με Th1 / Th2 ανισορροπία υπέρ του Th1 (42).

Η ψωρίαση είναι μια συστηματική φλεγμονώδης νόσος στην οποία παρατηρείται μια αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση κυτταροκινών (IL-17, IL-23, TNF-a) που προάγουν την φλεγμονή, από κύτταρα του ανοσοποιητικού, αλλά και χρόνια ενεργοποίηση της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Οι μηχανισμοί αυτοί με τη σειρά τους είναι υπεύθυνοι για την μικρής έντασης αλλά παρατεταμένης διάρκειας βλάβη σε πολλούς ιστούς και όργανα (160).

Το δέρμα αποτελείται από 3 στοιβάδες: την εξωτερική στοιβάδα, ή επιδερμίδα, την ενδιάμεση στοιβάδα, ή χόριο, και την εσωτερική στοιβάδα, ή υποδερμίδα. Η επιδερμίδα, με τη σειρά της, αποτελείται από 4 στοιβάδες: τη βασική, την ακανθωτή, την κοκκώδη και την κεράτινη στοιβάδα. Η επιδερμίδα ανανεώνεται συνεχώς ανά 45 περίπου ημέρες, δηλαδή ένα κύτταρο της βασικής στοιβάδας μεταμορφώνεται και φθάνει τελικά στην κεράτινη στοιβάδα, απ' όπου αποβάλλεται στο περιβάλλον, εντός του χρονικού αυτού διαστήματος. Στην ψωρίαση ο χρόνος αυτός ζωής του κυττάρου της επιδερμίδας μειώνεται δραματικά και φθάνει τις 4 ημέρες, δηλαδή τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με πολύ εντονότερο από τον φυσιολογικό ρυθμό.

Σημαντικό ρόλο φαίνεται επίσης να παίζουν και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η κατάχρηση αλκοόλ η οποία αυξάνει την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης (TNFα)(82). Το κάπνισμα επίσης φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά βελτίωσης της νόσου. Κάπνισμα πάνω από 20 τσιγάρων ημερησίως σε σύγκριση με 10 ή λιγότερα τσιγάρα συσχετίστηκε με διπλάσια αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ψωρίασης (82).

Στην εμφάνιση ή/και την επιδείνωση της ψωρίασης αναγνωρίζονται οι εξής εκλυτικοί παράγοντες (πίνακας) (115):

Εκλυτικοί παράγοντες ψωρίασης	
Ψυχολογικοί παράγοντες	
Τραύμα	φαινόμενο Koebner
Ορμονικοί παράγοντες	Έναρξη: -στην εφηβεία -στην εμμηνόπαυση
Λοιμώξεις	β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, HIV
Εποχιακοί παράγοντες	Χειμώνας: επιδείνωση Θέρος: βελτίωση
Φάρμακα	αναστολείς ACE, β-blockers, τετρακυκλίνες, ανθελονοσιακά ΜΣΑΦ, ιντερφερόνη, λίθιο

Κύριες κυτοκίνες και τύποι κυττάρων στην ψωρίαση

Οι διαταραχές στις έμφυτες και προσαρμοστικές δερματικές αντιδράσεις του δέρματος είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της ψωριασικής φλεγμονής. Η ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από τα ενδογενή σήματα κινδύνου και τις κυτοκίνες συνυπάρχουν χαρακτηριστικά με μια αυτοφλεγμονώδη διαίωνιση σε μερικούς ασθενείς και τις αυτοάνοσες αντιδράσεις που προκαλούνται από T κύτταρα σε άλλες. Έτσι, η ψωρίαση παρουσιάζει χαρακτηριστικά μιας αυτοάνοσης ασθένειας σε ένα (αυτόματο) φλεγμονώδες υπόβαθρο, με αμφότερους τους μηχανισμούς να αλληλεπικαλύπτονται και ακόμη και να ενισχύουν το ένα το άλλο.

Στην ψωρίαση τα κύρια κλινικά ευρήματα «είναι εμφανή στο εξωτερικό στρώμα του δέρματος, το οποίο αποτελείται από κερατινοκύτταρα. Ωστόσο, η ανάπτυξη της ψωριασικής πλάκας δεν περιορίζεται στη φλεγμονή στο επιδερμικό στρώμα, αλλά μάλλον διαμορφώνεται από την

αλληλεπίδραση των κερατινοκυττάρων με πολλούς διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους (έμφυτα και προσαρμοστικά ανοσοκύτταρα, αγγεία) που καλύπτουν το δερματικό στρώμα του δέρματος». Η παθογένεια της ψωρίασης μπορεί να γίνει αντιληπτή σε μια *φάση έναρξης* που ενδεχομένως προκαλείται από τραύμα (φαινόμενο Koebner), λοίμωξη ή φάρμακα και μια *φάση συντήρησης* χαρακτηριζόμενη από χρόνια κλινική εξέλιξη.

Παθογένεια ψωρίασης

Στα αρχικά στάδια τα *δενδριτικά κύτταρα* έχουν κυρίαρχο ρόλο. Η ενεργοποίησή τους όμως δεν είναι απολύτως κατανοητή. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς περιλαμβάνει «την αναγνώριση *αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP)*, τα οποία εκκρίνονται από κερατινοκύτταρα σε απάντηση προς τον τραυματισμό και τα οποία χαρακτηριστικά υπερεκφράζονται στο ψωριασικό δέρμα. Μεταξύ των πιο μελετημένων σε σχέση με την ψωρίαση AMPs είναι οι LL37, β-defensins και S100 –πρωτεΐνες». Σημαντική « θεωρείται επίσης η LL37 ή cathelicidin». Αυτή «απελευθερώνεται από κατεστραμμένα κερατινοκύτταρα και στη συνέχεια σχηματίζει σύμπλοκα (complexes) με αυτόγενετικό υλικό (with self-genetic material) από άλλα κατεστραμμένα (damaged) κύτταρα (cells). Το LL37 που συνδέεται με το DNA διεγείρει τον υποδοχέα τύπου Toll (TLR) 9 σε plasmacytoid δενδριτικά κύτταρα (pDCs).

Η ενεργοποίηση του pDC είναι το κλειδί για την έναρξη της ανάπτυξης της ψωριασικής πλάκας και χαρακτηρίζεται από την παραγωγή IFN τύπου I (IFN-α και IFN-β)». Η σηματοδότηση IFN τύπου I προάγει τη φαινοτυπική ωρίμανση των μυελοειδών (myeloid) δενδριτικών κυττάρων (mDC) και έχει εμπλακεί στη διαφοροποίηση και λειτουργία Th1 και Th17, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής IFN – γ και ιντερλευκίνης (IL) -17, αντίστοιχα.

«Η ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης (adaptive immune response) μέσω των διακριτών υποσυνόλων T κυττάρων οδηγεί στη φάση συντήρησης της ψωριασικής φλεγμονής (maintenance phase of psoriatic inflammation)». Οι κυτοκίνες Th17, συγκεκριμένα η IL-17, η IL-21 και η IL-22 ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων στην επιδερμίδα.

Το φλεγμονώδες περιβάλλον ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων μέσω των TNF-α, IL-17 και IFN-γ. Τα κερατινοκύτταρα ενεργοποιούνται επίσης από τα LL37 και το DNA και αυξάνουν σημαντικά την παραγωγή των IFN τύπου I. Επιπλέον, συμμετέχουν ενεργά στον φλεγμονώδη καταρράκτη μέσω κυτοκινών (IL-1, IL-6 και TNF-α), χημειοκινών και έκκρισης AMP.

Μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του δέρματος ασκεί ενεργό ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση και στην άμυνα έναντι παθογόνων παραγόντων, διεγείροντας την παραγωγή αντιβακτηριδιακών πεπτιδίων (AMP) και μέσω του σχηματισμού βιοφίλμ. Αποικισμός με διαφορετική χλωρίδα σε σύγκριση με το υγιές δέρμα έχει βρεθεί σε αρκετές δερματολογικές παθήσεις, όπως η ατοπική δερματίτιδα, η ψωρίαση και η κοινή ακμή. Υπάρχει η υπόθεση ότι μια παρεκκλίνουσα άνοση ενεργοποίηση που δραστηριοποιείται από το μικροβίωμα του δέρματος εμπλέκεται στην παθογένεια των αυτοάνοσων ασθενειών. Για παράδειγμα, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η κατάσταση του μικροβιώματος παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτοάνοσες ασθένειες όπως στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Η συνολική μικροβιακή ποικιλομορφία είναι αυξημένη στην ψωριασική πλάκα. Ωστόσο, σε ψωριασικές πλάκες διαπιστώθηκε αύξηση των Firmicutes και Actinobacteria phyla. Τα Proteobacteria βρέθηκαν να είναι υψηλότερα στο υγιές δέρμα σε σύγκριση με τους ασθενείς με ψωρίαση. Παρ' όλα αυτά, τα Proteobacteria βρέθηκαν να αυξάνονται στις βιοψίες δέρματος σε αλλοιώσεις ψωρίασης κορμού. Μία συνδυασμένη αύξηση των Corynebacterium, Propionibacterium, Staphylococcus και Streptococcus βρέθηκε σε ψωριασικό δέρμα. Ενώ σε άλλη μελέτη, στο ψωριασικό δέρμα οι σταφυλόκοκκοι βρέθηκαν σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

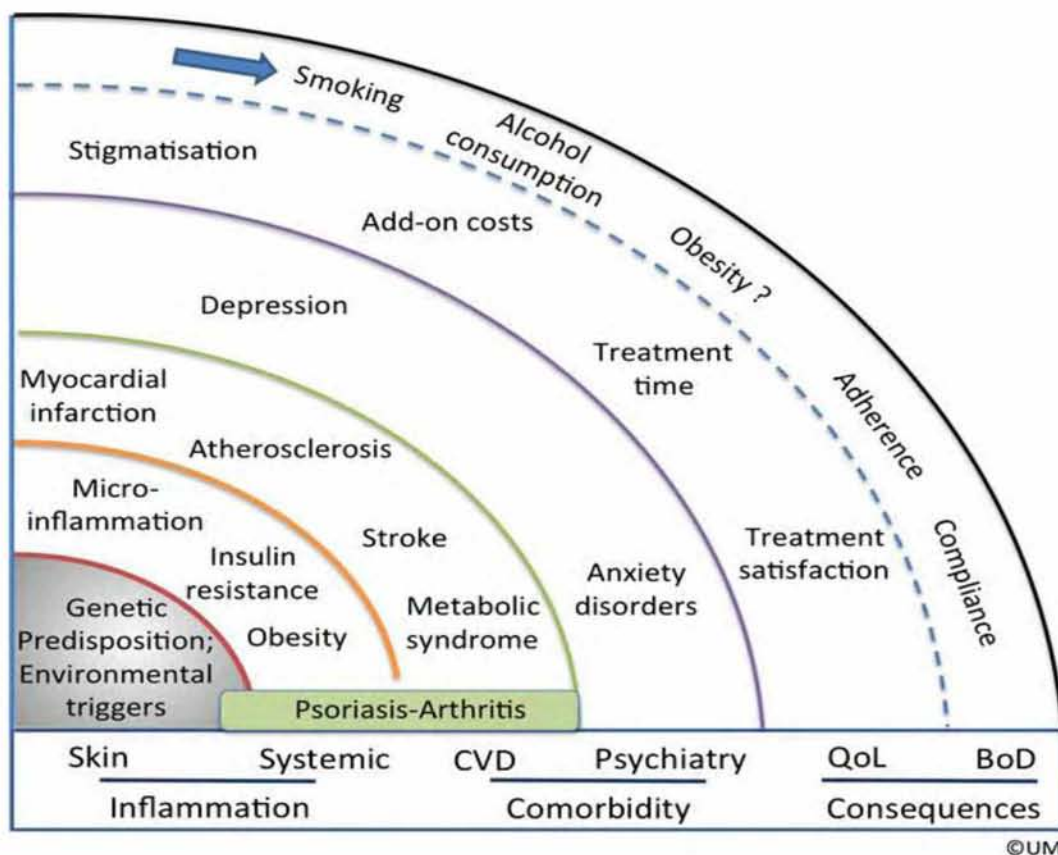
Ψωρίαση και Συννοσηρότητες

Η ψωρίαση συνδέεται με πολλές συννοσηρότητες. Πριν από μερικές δεκαετίες, αυτό θεωρήθηκε αποκλειστική ασθένεια του δέρματος, αλλά σήμερα θεωρείται πολυσυστηματική νόσο. Πιστεύεται ότι το 73% των ασθενών με ψωρίαση έχουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα. Μελέτες έχουν αποδείξει τη σύνδεση της ψωρίασης με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, τη Νόσο Crohn, τη ραγοειδίτιδα, ψυχιατρικές διαταραχές, το μεταβολικό σύνδρομο και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τη μη αλκοολική ηπατική λιπώδη διήθηση (NAFLD) και την Κουλιοκάκη (83).

Πολύ σημαντική είναι όμως και η εμφάνιση ψυχιατρικών καταστάσεων στους ασθενείς με ψωρίαση που περιλαμβάνουν στρες, φόβο στιγματισμού, κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή καθώς και δυσανάλογη με την βαρύτητα της νόσου πολλές φορές επίπτωση στην ποιότητα της ζωής του ασθενούς (116).

Η συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση φαίνεται να είναι ο κοινός παρονομαστής για όλες αυτές τις συννοσηρότητες. Η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει όμως ολοένα και περισσότερες νέες συννοσηρότητες της ψωρίασης όπως οστεοπόρωση, αποφρακτική άπνοια ύπνου και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ενώ εξακολουθεί να υπάρχει διαμάχη, πολλές μελέτες δείχνουν ήδη μια πιθανή συμμετοχή των οστών σε ασθενείς με ψωρίαση, ειδικά στους άρρενες, γενικά όμως μικρότερη απ αυτήν της οστεοπόρωσης. Ψωρίαση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

παρουσιάζουν ορισμένους κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η σωματική αδράνεια. Εκτός αυτού, και οι δύο ασθένειες συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Αυτοί οι παράγοντες θα μπορούσαν να είναι δυνητικοί συγχρονισμοί στη σύνδεση των δύο ασθενειών. Θα πρέπει να αναπτυχθούν περαιτέρω προοπτικές μελέτες με έλεγχο αυτών των πιθανών συγχυτικών στοιχείων σε μια προσπάθεια να τεκμηριωθεί η αιτιότητα. Τα υπάρχοντα δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και την ψωρίαση, αλλά οι μελέτες που διεξήχθησαν έως τώρα αφορούσαν λίγους ασθενείς και είχαν σύντομη παρακολούθηση περίοδος. Επομένως, είναι πρόωρο να ισχυριστεί κανείς ότι υπάρχει πράγματι μια συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο ασθενειών (83).



Ψωριασική Νόσος, Συννοσηρότητες.(«Psoriasis: to treat or to manage? Mrowietz U. Et al.»)

Οι Strohal R. et al (84)(2014) αναφέρουν για την ψωρίαση τις εξής συννοσηρότητες και συχνότητες:

Ψωρίαση – Συννοσηρότητες		Συχνότητα%
		8-73
Ψυχολογικές		15-62
		15-30
		30-51
Καρδιαγγειακά		8-41
		7-41
		16 -40

Βιταμίνη D και Ψωρίαση

Η βιταμίνη D εκτελεί διαφορετικές λειτουργίες εκτός από τον γνωστό ρόλο της στον μεταβολισμό ασβεστίου-φωσφόρου, όπως φαίνεται από την παρουσία των υποδοχέων βιταμίνης D (VDRs) και του CYP271B (ένζυμο υπεύθυνο για τη σύνθεση 25-υδροξυβιταμίνης D σε διαφορετικούς ιστούς. Ένα σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο για τη βιταμίνη D στο ανοσοποιητικό σύστημα υποδηλώνει η παρουσία VDRs σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, η κατασταλτική ή ανασταλτική δράση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D σε διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες, και in vitro και in vivo ευρήματα μεταβολών που προκαλούνται από βιταμίνη D στις ανοσολογικές λειτουργίες. Επιπλέον, οι δερματολόγοι και άλλοι ιατροί έχουν παρατηρήσει την αποτελεσματικότητα των αναλόγων της βιταμίνης D για τη θεραπεία των πλακών ψωρίασης στην καθημερινή κλινική πρακτική(42).

«Ο ρόλος της βιταμίνης D θεωρείται ότι ποικίλει και ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας της δράσης σε δενδριτικά κύτταρα και κερατινοκύτταρα ή ο πολλαπλασιασμός σε T-κύτταρα. Όλοι οι μεταβολίτες της βιταμίνης D δρουν μέσω του VDR, το οποίο εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος. Πιστεύεται ότι οι περισσότεροι ιστοί έχουν την ικανότητα να μετατρέπει τη βιταμίνη D₃ στην ενεργό της μορφή, 1,25 (OH)₂D₃, το οποίο με τη σειρά του συνδέεται προς το VDR και σχηματίζει την 1,25 (OH)₂D₃/VDR, το οποίο στη συνέχεια ρυθμίζει την έκφραση αρκετών γονιδίων. Μεταξύ των ειδικών ιδιοτήτων του 1,25 (OH)₂D₃ είναι και η διαφοροποίηση και η αντιπολλαπλασιαστική επίδραση στα φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα, καθώς και μερικά ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα» (85). Είναι προφανές ότι η υπερϊώδης ακτινοβολία συμβάλλει τον σχηματισμό της βιταμίνης D₃ (χοληκαλσιφερόλη) στην επιδερμίδα και αυτό το προϊόν μετατρέπεται περαιτέρω στους ενεργούς

μεταβολίτες 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη και 1,25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη 3, που επηρεάζουν τις δερματικές λειτουργίες. « Ένας από αυτούς τους μεταβολίτες, η 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη, εμφανίζει διπλή δραστικότητα στα κερατινοκύτταρα, με αναστολή του πολλαπλασιασμού τους και ενίσχυση της ωριμότητας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτή την επίδραση στα κερατινοκύτταρα, η ανεπάρκεια της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ψωρίασης με πιθανή εμπλοκή διαταραχών στο κυτταρικό ανοσοποιητικό σύστημα (T λεμφοκύτταρα), καθώς και στην αγγειογένεση. Πιστεύεται ότι η ψωρίαση θα μπορούσε να ενεργοποιήσει ένα φαύλο κύκλο με σοβαρή δυσλειτουργία του δερματικού λειτουργιών και, δευτερευόντως, μια προοδευτική μείωση στο επίπεδο της των παραγώγων της βιταμίνης D3 σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό, συμπεριλαμβανομένου και του δέρματος» (85).

Ψωρίαση και επίπεδα βιταμίνης D

Οι **Orgaz-Molina et al.** προσπάθησαν να διαπιστώσουν την κατάσταση της 25 (OH) D σε ασθενείς με ψωρίαση. Η μελέτη ελέγχου περιπτώσεων περιελάμβανε τον έλεγχο 86 ασθενών (43 ασθενείς με ψωρίαση και 43 χωρίς ψωρίαση, ως ομάδα ελέγχου) από την εξωτερική κλινική του Δερματολογικού τμήματος στη Γρανάδα της Ισπανίας. Όλοι οι ασθενείς και τα άτομα ελέγχου ερευνήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων για να αποφευχθούν εποχιακές διακυμάνσεις στα επίπεδα βιταμίνης D. Κατέληξαν σε συμπέρασμα υψηλού επιπολασμού (25,6%) έλλειψης βιταμίνης D (<20 ng / ml) (έναντι 9,3%) σε 43 ασθενείς με ψωρίαση, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη σοβαρότητα της νόσου, ακόμη και μετά από προσαρμογή για παράγοντες συσχέσεως σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση. Οι τιμές των 25-(OH)D είναι «σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με ψωρίαση σε σχέση με τα άτομα ελέγχου». Τα χαμηλά επίπεδα των 25 (OH) D συσχετίστηκαν αρνητικά με δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας (CRP)και BMI (οι ασθενείς με ψωρίαση και δείκτη μάζας σώματος 27 ή μεγαλύτερο πιθανό να έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D). Επίσης ορισμένες αυτοάνοσες καταστάσεις που μοιράζονται κοινά ανοσολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά με την ψωρίαση έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, η μέση συγκέντρωση 25-OHD στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς από ό,τι στα άτομα ελέγχου ($24,41 \pm 7,80$ έναντι $29,53 \pm 9,38$, $P = .007$). Η έλλειψη βιταμίνης D (<20 ng / mL) παρατηρήθηκε στο 25,6% των ασθενών με ψωρίαση έναντι 9,3% των ατόμων ελέγχου ($P = 0,43$, OR 2,75, 95% CI 1,02-7,96). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30 ng / mL) βρέθηκε στο 79,1% των ασθενών με ψωρίαση έναντι 58,1% των ατόμων ελέγχου ($P = 0,037$ ή OR 1,36, 95% CI 1,01-1,83). Πολυμεταβλητές μελέτες με δυαδική λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της ψωρίασης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D (<30 ng / mL), ακόμη και μετά από προσαρμογή για BMI, ηλικία,

φύλο, πρόσληψη διατροφικής βιταμίνης D, ολική έκθεση στον ήλιο και φωτοτύπου δέρματος Fitzpatrick ως παράγοντες συγχύσεως, 95% CI 1.02-7.64, $P < .03$)(42).

Οι **Gisondi et al.**, σε μελέτη εγκάρσιας τομής (cross-sectional) διαπίστωσαν ότι 57,8% των ασθενών με ψωρίαση είχαν έλλειψη 25 (OH) D (<20 ng / mL), σε σύγκριση με το 29,7% των μαρτύρων(86).

Σε μια άλλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων, συμμετείχαν 68 ασθενείς με ψωρίαση και 60 μάρτυρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι « η ομάδα μελέτης είχε επίσης χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D στον ορό από ότι τα υγιή άτομα ($p < 0,5$). Υπήρξε έλλειψη βιταμίνης D (<20ng / ml) στο 68% των περιπτώσεων και ανεπάρκεια (<30 ng / ml) στο 97%. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το επίπεδο του ορού 25 (OH) D είχε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την βαθμολογία PASI ($p < 0.001$), πράγμα που σημαίνει μια πιθανή άμεση σχέση μεταξύ του μεγέθους της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της σοβαρότητας της νόσου» (87).

Οι **Bergler-CzopB. Et al.**, μελέτησαν σαράντα ενήλικες με ψωρίαση και 40 άτομα υγιή στην ομάδα ελέγχου. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε χειμώνα « για να αποφευχθεί η επίδραση της έκθεσης στον ήλιο επί της σύνθεσης της βιταμίνης D₃ και των παράγωγων της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν σύμφωνα με τις προτεινόμενες τιμές 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης ορού σύμφωνα με την American Society for Bone and Mineral Research 2011: ανεπάρκεια (σοβαρά ανεπαρκής): <50 nmol / l; ανεπάρκεια (ανεπαρκής): 50-74 nmol / l; (επαρκής):> 75 nmol / l» (85). Τα αποτελέσματα φανέρωσαν «στατιστικά σημαντική διαφορά στο επίπεδο 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ψωρίαση ($p = 0,048$). Και στις δύο ομάδες (έλεγχος και ψωρίαση) το επίπεδο της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης ήταν σοβαρά ανεπαρκές (<50 nmol / l). Υπήρξε επίσης αρνητική συσχέτιση του επιπέδου του ορού 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης τόσο με το PASI ($r = -0,43$) όσο και με τη διάρκεια της ψωρίασης ($r = -0,53$)» (85).

Οι **Chandrashekar L. Et al.**, στην μελέτη τους εξέτασαν τα επίπεδα 25-(OH) D, IMA (Ischaemia-modified albumin), και υψηλής ευαισθησίας C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (hs-CRP) σε ασθενείς με ψωρίαση, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και την πιθανή τους συσχέτιση με τη σοβαρότητα της ασθένειας. Συνολικά 43 ασθενείς με ψωρίαση και 43 μάρτυρες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη, και η διαβάθμιση σοβαρότητας ψωρίασης διεξήχθη σύμφωνα με τον δείκτη (PASI) (psoriasis area severity index). Σε όλους τους συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν 25-(OH) D, IMA και hs-CRP. Στους ασθενείς με ψωρίαση, η 25-(OH) D παρουσιάστηκε σημαντικά μειωμένη, ενώ τα επίπεδα της hs-CRP και IMA ήταν σημαντικά αυξημένα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η 25-(OH)D ορού εμφάνισε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την βαθμολογία PASI, ενώ το hs-CRP και το IMA παρουσίασαν σημαντική θετική συσχέτιση με την βαθμολογία PASI. Σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της 25-(OH) D και των hs-CRP και IMA. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η

ψωρίαση σχετίζεται με σημαντικά μειωμένα επίπεδα 25-(OH) D ορού, καθώς και αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, ειδικά σε σοβαρές ασθένειες. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τη συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες και να βοηθήσει στην καθυστέρηση της συν-νοσηρότητας που σχετίζεται με την ψωρίαση(88).

Οι **El-Moaty Zaber et al.**, μελέτησαν το ρόλο των Th17 κυττάρων και της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην παθογένεια της ψωρίασης. Αν και στους ψωριασικούς ασθενείς τα επίπεδα της IL-17 ήταν σημαντικά υψηλά και της 25(OH)D σημαντικά χαμηλά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δεν κατέληξαν σε σημαντικές δημογραφικές ή κλινικές συσχετίσεις. Επίσης, η PTH των ψωριασικών ήταν χαμηλότερη αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων. Καταλήγοντας η ομάδα τους προτείνει να εξετασθεί το αποτέλεσμα της συστηματικής χορήγησης βιταμίνης D στα επίπεδα της IL-17, και να διερευνηθεί ο ρόλος της στην ανοσιακή απάντηση της ψωρίασης(89).

Οι **Al-Mutairi et al.**, στην μελέτη τους αξιολόγησαν τα επίπεδα LL-37 (cathelicidin-AMPs) και της βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση και συν-νοσηρότητες και στην ομάδα ελέγχου. Συμμετείχαν 100 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκες και συγκρίθηκαν με ίσο αριθμό υγιών εθελοντών. Τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς, ενώ τα επίπεδα του LL-37 στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα. Στο συμπέρασμα τους καταλήγουν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και τα υψηλότερα επίπεδα LL-37 στο αίμα θα μπορούσαν να αποτελούν ένδειξη σε μοριακό επίπεδο στην παθογένεια των ασθενών με ψωρίαση που είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν συννοσηρότητες. Συμπεραίνουν ότι η βιταμίνη D και όχι η IL-37 είναι ο κύριος παράγοντας στην παθογένεια της ψωρίασης και προτείνουν την αξιολόγηση της IL-37 σε άτομα με ανεπάρκεια της βιταμίνης D αλλά χωρίς άλλη συνοδό νόσο (ούτε ψωρίαση)(90).

Οι **Zuchi et al.**, στη μελέτη τους συνέκριναν τα επίπεδα 25(OH)D μιας ομάδας ελέγχου με μια ομάδα ασθενών με ενεργή ψωρίαση (12 γυναικών και 8 ανδρών, ηλικίας 19-76 ετών, μέση διάρκεια νόσου 42+/-108 μήνες, δείκτη PASI=2,4+/-3,6, και δείκτη DLQI- Dermatology Life Quality Index=4,5+/-6,0). Ψωρίαση παλαμών –πελμάτων είχαν οι 5, ενώ οι υπόλοιποι 15 είχαν κοινή (vulgaris) ψωρίαση. Η ομάδα ελέγχου επίσης απαρτιζόταν από 20 άτομα. Μετρήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D σε μια περίοδο από τον Ιούλιο έως τον Σεπτέμβριο του 2013. Αποκλείστηκαν ασθενείς με χρήση φαρμάκων που παρεμβαίνουν στα επίπεδα βιταμίνης D, ή που υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία, ή που είχαν φλεγμονώδη ή καταρροϊκή νόσο, ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Επαρκή επίπεδα βιταμίνης D διαπιστώθηκε σε 4 έλεγχοι και 2 περιπτώσεις ασθενών μονάχα. Συμπεριλαμβανομένων όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη, το μέσο επίπεδο βιταμίνης D ήταν $22,80 \pm 4,60$ και ήταν χαμηλότερο σε εκείνους που εκτέθηκαν σε ηλιακό φως για λιγότερο από 30 λεπτά την ημέρα ($P = 0,04$). Μεταξύ μαρτύρων και ασθενών δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ($p < 0,735$). Παρατηρήθηκε όμως διαφορά μεταξύ γυναικών και ανδρών. Τα επίπεδα ήταν

χαμηλότερα στις γυναίκες με ψωρίαση απ' ό,τι στους άνδρες ($P=0,03$), κάτι που δεν διαπιστώθηκε στην ομάδα ελέγχου ($P<0,62$). Επίσης η μέση ημερήσια ηλιακή έκθεση στις γυναίκες με ψωρίαση ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τους άνδρες με ψωρίαση ($P<0,049$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στον σχετικά μικρό αριθμό περιπτώσεων ή σε κάποια μη ελεγχόμενη μεταβλητή, όπως η χρήση καλλυντικών με αντηλιακό αποτέλεσμα, πιο συχνή στις γυναίκες. Παρά ταύτα, η ανάλυση της ομάδας ασθενών με ψωρίαση, έδειξε ότι το θηλυκό φύλο συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D ανεξάρτητα από την έκθεση στον ήλιο ($P = 0,01$) (91).

Οι **Wilson et al.**, πραγματοποίησαν μια μελέτη, χρησιμοποιώντας την εθνική βάση δεδομένων Έρευνας για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES, 2003-2006) βασισμένη στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών. Η NHANES χρησιμοποιεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του Αμερικανικού πληθυσμού, και όχι υποσύνολα ασθενών που συχνά χρησιμοποιούνται στις έρευνες (Gisondiet al, Orgaz-Molina et al) και βρήκαν σε μια ομάδα 5841 ατόμων 148 ασθενείς με ψωρίαση που συγκρίθηκαν με τα υπόλοιπα άτομα χωρίς τη νόσο. Οι συμμετέχοντες είχαν ηλικία 20-59 ετών και στην ομάδα ασθενών υπήρχε αναφερόμενη διάγνωση ψωρίασης. Αξιολόγησαν την κατάσταση 25 (OH) D στην ψωρίαση και εξέτασαν τις συσχετίσεις μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου 25 (OH) D και της ψωρίασης. Χρησιμοποιήθηκαν γενικά γραμμικά μοντέλα για να εξεταστούν οι συσχετισμοί μεταξύ της ψωρίασης και της 25 (OH) D, ενώ καταγράφηκε η ηλικία, το φύλο, η φυλή / εθνικότητα, η εποχή και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Ο ορός 25 (OH) D εκτιμήθηκε με τη DiaSorin radioimmunoassay (ραδιοανοσοδοκιμή). Οι ερευνητές δεν ανέφεραν διαφορές στα επίπεδα ορού βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ψωρίαση, με ποσοστό ανεπάρκειας στο 33% και το 34,9% των συμμετεχόντων με και χωρίς την ασθένεια αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση, ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο έδειξε ότι οι συμμετέχοντες με $BSA > 10$ παλάμες (hand palms) τείνουν προς τα χαμηλότερα 25 (OH) D σε σύγκριση με εκείνους με ελάχιστη BSA (Body Surface Area) (-4,98 ng / mL, $P = 0,07$). Το PLI (Psoriasis Life Impairment) δεν συσχετίστηκε με 25 (OH) D, αλλά ο BMI (Body Mass Index) εμφάνισε αντίστροφη συσχέτιση με 25 (OH)D, (συντελεστής = -0,40, $P < 0,001$). Τελικά προτείνουν ότι το BMI και η αξιολόγηση του λιπώδους ιστού ίσως να αποτελεί καλύτερο εργαλείο ελέγχου (screening tools) για την ανεπάρκεια βιταμίνης D μεταξύ των ψωριασικών απ' ό,τι το BSA, για την ήπια έως μέτρια ψωρίαση. Ο λιπώδης ιστός απομονώνει τη βιταμίνη D μετά τη σύνθεσή της, η οποία παρέχει έναν αιτιώδη μηχανισμό για τη συσχέτιση μεταξύ του BMI και του 25 (OH) D (92,93).

Οι **Maleki M. et al.**, επίσης συνέκριναν τα επίπεδα 25(OH)D ασθενών με ψωρίαση και μαρτύρων. Συμμετείχαν 50 ασθενείς με ψωρίαση. Η βιταμίνη D στον ορό μετρήθηκε με ανοσοπροσροφητική δοκιμασία συνδεδεμένη με ένζυμο (enzyme-linked immunosorbent assay). Τα μέσα επίπεδα βιταμίνης

D στον ορό στους ασθενείς με ψωρίαση και στους μάρτυρες ήταν $14,92 \pm 6,31$ και $12,52 \pm 4,54$ ng / mL, αντίστοιχα. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0.06$). Ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης D (<20 ng / mL) ήταν 84,0% στους ασθενείς με ψωρίαση και 93,0% στους μάρτυρες ($P=0.21$). Οι περισσότεροι ασθενείς με ψωρίαση είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, γεγονός που μπορεί να συνέβαλε στην εξέλιξη της ψωρίασης τους. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ψωριασικών ασθενών και των μαρτύρων (94).

Οι **Vural M et al.**, επίσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό και στην ομάδα της ψωρίασης ήταν κοινά. Στη μελέτη τους, παρόμοια χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D βρέθηκαν σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με προεμμηνοπαυσιακή ψωρίαση ($p>0.05$). Τα επίπεδα 25-υδροξυ βιταμίνης D στον ορό δεν συσχετίστηκαν με τη δραστηριότητα της νόσου στους ασθενείς με ψωρίαση (79).

Εξέτασαν τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς στη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι η οστική απώλεια ξεκινάει ταχέως κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης, μειώνεται σταδιακά κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο και συνεχίζει με τον ρυθμό ολικής απώλειας οστού (Melikoglu MA, 2012). Επιπλέον, εξαιτίας της γήρανσης, της ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο, τη μείωσης της υδροξυλίωσης της βιταμίνης D στο νεφρό και το δέρμα και των διαταραχών απορρόφησης της βιταμίνης D στο γαστρεντερικό σύστημα (Clarke BL, 2010). Προτείνουν όμως να αναζητηθεί η συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και των επιπέδων της βιταμίνης D σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

Οι **Petho Z. Et al.**, συμπεραίνουν στην μελέτη τους ότι οι άνδρες με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D από την ομάδα ελέγχου και σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Στη μελέτη τους αξιολογήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D, PTH,OO – οστεοκαλσίνη, C-terminal telopeptides of type 1 collagen (CTX) και πυκνότητα οστών (οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και ισχίου). Στην μελέτη συμμετείχαν 53 ασθενείς και η ομάδα ελέγχου. Ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων ίσως περιορίζει τα αποτελέσματα της μελέτης (95).

Οι **Balato et al.**, συνέκριναν ασθενείς με ψωρίαση (n: 76) και ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (n: 26) ως προς τις βαθμολογίες οστικής πυκνότητας. Η συχνότητα οστεοπενίας και οστεοπόρωσης ήταν 24% και 5% σε ασθενείς με ψωρίαση, αντίστοιχα. Οι αριθμοί αυτοί ήταν 46% και 17%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Επίσης αξιολόγησαν τους άνδρες και τις γυναίκες χωριστά και για τις δύο ομάδες. Δεν υπήρξε διαφορά φύλου για την οστεοπενία, ενώ όλα τα άτομα με οστεοπόρωση ήταν γυναίκες σε ομάδα ψωρίασης(96).

Οι **Cubillos S. Et al.**, στη μελέτη τους (cross sectional study) αξιολόγησαν την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την έκκριση κυτοκίνης (97). Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

είχαν χαμηλότερη οστεοκαλσίνη, καθώς και υψηλότερο C-τελοπεπτίδιο κολλαγόνου τύπου I (C-telopeptide of type I collagen) και επίπεδα καθεψίνης K (ορού cathepsin K serum level) σε σύγκριση των ασθενών με ψωρίαση και των μαρτύρων.

Καταλήγουν ότι τα δεδομένα τους επιβεβαίωσαν την αλλοίωση του οστικού κύκλου σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και κατέδειξαν αυξημένη ικανότητα έκκρισης οστεοκλασματογόνου δυναμικού και προφλεγμονώδους κυτοκίνης αυτών των PBMC σε σύγκριση με τη κοινή ψωρίαση και τους υγιείς μάρτυρες. Η 1,25 (OH)₂ D₃ καταργεί αυτές τις επιδράσεις (ανέστειλε την έκκριση οποιασδήποτε υπό δοκιμή κυτοκίνης ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία RM).

Αναφέρουν ότι τα δεδομένα τους παρέχουν νέα ματιά στα διαφορετικά προφίλ έκκρισης κυτταροκίνης των PBMCs στην κυκλοφορία ασθενών με ΨΑ και PSV, και οι διαφορές στην ικανότητά τους να διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες και να αποκρίνονται σε 1,25 (OH)₂ D₃. Συνεπώς, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που περιλαμβάνουν βιταμίνη D για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (97).

Οι Dreihier J et al., σε μια πληθυσμιακή μελέτη περιπτώσεων (population-based case-control study), αναφέρουν ότι η ψωρίαση συνδέεται με την οστεοπόρωση σε αρσενικούς ασθενείς, αλλά όχι σε γυναίκες(98). Η οστεοπόρωση βρέθηκε στο 3,1% των αρσενικών ασθενών με ψωρίαση και 1,7% των αρσενικών μαρτύρων ενώ το 22,3% των γυναικών με ψωρίαση και το 20,2% των γυναικών μαρτύρων είχαν οστεοπόρωση. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι κανένα από τα φάρμακα για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν σχετίζεται με την οστεοπόρωση σε αυτή τη μελέτη. Η μελέτη περιορίζεται από την έλλειψη εργαστηριακών δεικτών κινδύνου οστεοπόρωσης, όπως η 25-OH βιτ. D κ.α. Επίσης όλοι οι ασθενείς ήταν άνω των 50 ετών(98).

Οι Solak B. et al., μελέτησαν «τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ψωρίαση, με έμφαση στη διαφορά φύλου(99). Συμπεριλήφθηκαν σαράντα τρεις ασθενείς με ψωρίαση χωρίς αρθρίτιδα και 41 υγιείς μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς ήταν <50 ετών και οι γυναίκες ήταν προεμμηνοπαυσιακές». Η βαθμολογία Z score του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν χαμηλότερες στην ομάδα ψωρίασης από αυτές της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, το Zscore του ισχίου και η βαθμολογία οσφυϊκής μοίρας T και το Z score (lumbar spine total T score, and lumbar spine total Z) ήταν χαμηλότερα σε γυναίκες ασθενείς με ψωρίαση από τις γυναίκες ελέγχου, ενώ για τα αρσενικά άτομα δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των ομάδων. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα βιταμίνης D μεταξύ των ομάδων. Η τελευταία ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της ψωρίασης απ' ό,τι στους μάρτυρες για τις γυναίκες (P : 0,012).

«Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αρρένων. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των βαθμολογιών PASI όταν οι ασθενείς με ψωρίαση χωρίστηκαν σε φυσιολογικές, οστεοπενικές και οστεοπορωτικές ομάδες με βάση τις μετρήσεις BMD τους. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάρκειας της ψωρίασης και των μετρήσεων οστικής πυκνότητας»(99).

Οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερο επίπεδο CRP και ποσοστό καθίζησης, σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Οι γυναίκες ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερο επίπεδο CRP και ποσοστό καθίζησης, σε σύγκριση με τους ελέγχους των γυναικών, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των αρσενικών ασθενών και των μαρτύρων. Στα συμπεράσματα τους αναφέρουν ότι καθώς η οστεοπόρωση έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, η ψωρίαση μπορεί να συγκαταλέγεται μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν ή διευκολύνουν την οστεοπόρωση, ιδιαίτερα στις ψωριασικές γυναίκες, μέσω διάφορων μηχανισμών όπως το χαμηλό επίπεδο της βιταμίνης D στο αίμα και η αυξημένη φλεγμονή» (99).

Οι **Atwa M. et al.**, επεσήμαναν ότι τα επίπεδα 25-(OH) D στον ορό είναι σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με ψωριασικά συμπτώματα και σε αυτούς με RA από ότι σε υγιή άτομα ελέγχου(100). Αποκαλύφθηκε «σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με ψωρίαση, ασθενών με RA και υγιών μαρτύρων σε μέση τιμή 25 (OH) D ($11,74 \pm 3,60$, $15,45 \pm 6,42$ και $24,55 \pm 11,21$ ng / ml · p = 0,000)». Το 25(OH)D δεν συσχετίστηκε με PASI, DAS28 (Disease Activity of Index of 28 joint count), TNF- α , CRP ή ESR (Erythrocyte sedimentation Rate) σε ασθενείς με ψωριασικά και RA.

Προτείνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα 25-OHD μπορούν να οδηγήσουν στη σκέψη για συμπλήρωση βιταμίνης D στη θεραπεία της ψωρίασης και της RA. Θεωρούν επίσης ότι «απαιτούνται πιο οριστικές ενδείξεις για να αποδειχθεί το κλινικό όφελος της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη θεραπεία της ψωρίασης και της RA»(100).

Υπήρξαν όμως και αρκετές μετααναλύσεις που θέλησαν να δουν συνολικά τα συμπεράσματα των εργασιών που έχουν διατελεσθεί στη συσχέτιση ψωρίασης και βιταμίνης D. Μεταξύ αυτών διακρίνουμε:

Οι **Pitukweerakul et al.**, συμπεραίνουν ότι «υπάρχει μια σημαντική σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων των 25 (OH) D και της ψωρίασης»(101). Η μετα-ανάλυση τους (από δέκα μελέτες και συνολικά 6.217 μάρτυρες και 693 περιπτώσεις), έδειξε ότι το επίπεδο βιταμίνης D στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου.

Οι **Lee Y. et al.**, στην δικιά τους μετα-ανάλυση (12 άρθρων που περιελάμβαναν 571 ασθενείς με ψωρίαση και 496 HCS) συμπεραίνουν ότι τα επίπεδα 25 (OH) D της κυκλοφορίας συσχετίστηκαν αρνητικά με τη σοβαρότητα της ψωρίασης όπως εκτιμήθηκε από το PASI(102). Συμπεραίνουν « μια

μικρή αλλά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ κυκλοφορούντων 25 (OH) D και PASI (SMD = -0.39, 95% CI = -0,76 έως -0,01, $P = 0,04$). Η διαστρωμάτωση από την περιοχή μελέτης (study region) αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κυκλοφορίας των 25 (OH) D και του PASI στις δυτικές χώρες (SMD = -0,64, 95% CI = -1,12 έως -0,71, $P < 0,05$)»(102).

Τα μειωμένα επίπεδα 25 (OH) D σε ασθενείς με ψωρίαση και η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των 25 (OH) D και της σοβαρότητας της ψωρίασης υποδηλώνουν ότι η 25 (OH)D μπορεί να επηρεάσει την παθογένεια της ψωρίασης (102).

Πολλές μελέτες επίσης διερεύνησαν τα αποτελέσματα της έκθεσης σε φως στη σύνθεση της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης(85).

Οι **Ala-Houhala et al.** διερεύνησαν «την επίδραση της στενής ζώνης υπεριώδους Β φωτοθεραπείας (UVBnb, narrow-band ultraviolet B), στο επίπεδο ορού της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης και τη σοβαρότητα των δερματικών βλαβών σε ασθενείς με ψωρίαση»(103). Σε αυτή τη μελέτη, η ανταπόκριση στη UVBnb αξιολογήθηκε σε 12 ασθενείς οι οποίοι ταυτόχρονα λάμβαναν συμπλήρωμα χοληκαλσιφερόλης από το στόμα, 20 μg ημερησίως. Στη βασική γραμμή (baseline), το επίπεδο των 25- ορού ήταν 74.14 nmol / l), και αυξήθηκε κατά 49,4 nmol / l άνω της βασικής γραμμής στο 18^η έκθεση σε UVBnb(103).

Οι **Feldmeyer et al.**, επίσης σύγκριναν «τις διαφορές στη συγκέντρωση της 25-(OH) D ορού, που εμφανίστηκαν μετά από φωτοθεραπεία με διαφορετικά φάσματα φωτός»(104). Συμμετείχαν 116 δερματολογικοί ασθενείς με διαφορετικές νόσους (ατοπική δερματίτιδα, ψωρίαση, σκληροδερμία, κ.α.). οι συμμετέχοντες « υποβλήθηκαν σε UVA1 (n = 38), UVBnb (n = 48) ή συνδυασμένα UVA / UVBnb (n = 30) φωτοθεραπεία με συχνότητα 2 έως 3 φορές την εβδομάδα για 53 έως 90 ημέρες». Παρατηρήθηκε ότι η φωτοθεραπεία με UVBnb και UVA / UVBnb αύξησε σημαντικά το επίπεδο ορού 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης, ενώ η θεραπεία με UVA1 μόνο προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης στον ορό (85,104).

Η ψωρίαση, η Βιταμίνη D και η παχυσαρκία

Πολλές μελέτες έδειξαν τη σχέση μεταξύ ψωρίασης, παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου (MetS)(41). Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ψωρίαση(105)(41). Η σχέση μεταξύ των δύο συνθηκών είναι πιθανώς αμφίδρομη. Η παχυσαρκία, κυρίως σπλαχνική, προδιαθέτει για ψωρίαση και αντιστρόφως η ψωρίαση ευνοεί την παχυσαρκία(106). Συγκεκριμένα, υπήρχε ένας διπλάσιος αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη της ψωρίασης στην παχυσαρκία σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογικό βάρος((107). Διαπιστώθηκε επίσης ότι «κάθε μονάδα αύξησης

του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) συνοδεύτηκε με 9% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ψωρίασης και 7% υψηλότερο κίνδυνο αύξησης του δείκτη PASI».

Πολλές είναι οι μελέτες που συνηγορούν για την σχέση «μεταξύ της παχυσαρκίας, της φλεγμονής και των καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ψωρίαση παρέχεται από αρκετές μελέτες που αναφέρουν μια συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας PASI και της αύξησης των επιπέδων CRP και μεταξύ της ψωρίασης και της περιφέρειας της μέσης» (41).

«Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που σχετίζεται σημαντικά με την παχυσαρκία, αντιπροσωπεύοντας τους πιο ευαίσθητους δείκτες της φλεγμονής και έναν ανεξάρτητο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις». Η περιφέρεια μέσης αντιπροσωπεύει ένα υποκατάστατο μέτρο κατανομής του λίπους που συσχετίζεται ιδιαίτερα με το σπλαχνικό λίπος, η κύρια πηγή φλεγμονωδών κυτοκινών στην παχυσαρκία (108). Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία και η ψωρίαση είναι και προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις, στις οποίες η ισορροπία των αδιποκινών μετατοπίζεται υπέρ της δράσης των προ-φλεγμονωδών αδιποκινών. «Από τη μία πλευρά, η κυριαρχία των προ-φλεγμονωδών αδιποκινών ευνοεί είτε την ανάπτυξη και τη διατήρηση της παχυσαρκίας και των συνεπειών της, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη τύπου 2 και του MetS., ενώ από την άλλη πλευρά, η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών στη σπλαχνική παχυσαρκία αντιπροσωπεύει τη σύνδεση που εμπλέκεται στους πολύπλοκους μηχανισμούς που οδηγούν στην επιδείνωση της ψωρίασης και στην συν-νοσηρότητα της ψωρίασης. Πράγματι, η ψωρίαση συχνά συσχετίζεται με καρδιο-μεταβολικές συν-νοσηρότητες και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα» (41).

Σημαντικές συσχετίσεις φαίνονται να υπάρχουν επίσης μεταξύ «της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του αυξημένου κινδύνου παχυσαρκίας και συσχετισμών με την παχυσαρκία και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας»(109). Συγκεκριμένα, ο υψηλότερος ΔΜΣ οδηγεί σε μείωση της κατάστασης της βιταμίνης D, με αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου θνησιμότητας και των επιπέδων βιταμίνης D, αν και αυτή η συσχέτιση θα μπορούσε να επηρεαστεί έμμεσα από την παχυσαρκία. Οι Ju SY et al. πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση της σχέσης δόσης-απόκρισης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα και του κινδύνου της MetS. Χρησιμοποιώντας δεδομένα για τα επίπεδα αίματος 25 (OH) D παρατηρήθηκε μια μονοτονικά μειούμενη σχέση για τα χαμηλά επίπεδα αίματος 25 (OH)D στις συγκεντρωτικές αναλύσεις 16 μελετών (OR = 0.89 για 30 nmol / L, OR = 0.80 για 60 nmol / L, OR = 0,71 για 90 nmol / L και OR = 0,63 για 120 nmol / L). Μια αύξηση των 25 nmol / L στα επίπεδα των 25 (OH) D συσχετίστηκε με μείωση κατά 13% του κινδύνου MetS σε μελέτες εγκάρσιας τομής.

Αρκετοί μηχανισμοί μπορεί να αντιπροσωπεύουν τη χαμηλή κατάσταση της βιταμίνης D σε παχύσαρκους ασθενείς «Εκτός από τη χαμηλή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D που συνδέεται με το περιοριστικό σχήμα διατροφής με απώλεια βάρους, οι πιο πιθανές εξηγήσεις για τη χαμηλή

κατάσταση βιταμίνης D στην παχυσαρκία είναι η δέσμευση της βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό η ογκομετρική αραίωση που σχετίζεται με τον μεγαλύτερο όγκο κατανομής των 25 (OH) D, λιγότερη έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως λόγω της λιγότερης υπαίθριας δραστηριότητας και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Οι συσχετίσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D με παχυσαρκία, αφενός, και με την ψωρίαση, αφετέρου, προσφέρουν υποστήριξη στην υπόθεση ότι η βιταμίνη D θεωρείται ως περαιτέρω σύνδεσμος μεταξύ παχυσαρκίας και ψωρίασης. Σε αυτόν τον διαγωνισμό, ένας φαύλος κύκλος θα μπορούσε να λειτουργήσει μεταξύ της χαμηλής κατάστασης της βιταμίνης D, της παχυσαρκίας και της ψωρίασης, με πρόσθετες επιβλαβείς επιδράσεις στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο σε παχύσαρκους ασθενείς με ψωρίαση». Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η συμπλήρωση βιταμίνης D μπορεί να έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα για την πρόληψη των συσχετισμών που σχετίζονται με την ψωρίαση (41).

Θεραπεία

Το πρόβλημα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D φαίνεται να είναι πολύ συνηθισμένο στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ και κάποιες εκτιμήσεις υποδηλώνουν ότι ο επιπολασμός του στον γενικό πληθυσμό αγγίζει το 50%.

Η αξιολόγηση της βέλτιστης συγκέντρωσης βιταμίνης D και του ορίου κάτω από το οποίο αναγνωρίζεται ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί σημείο προβληματισμού στην επιστημονική κοινότητα. Η τιμή αναφοράς για την 25-(OH)D αναγνωρίζεται ότι είναι « 30-50 ng / ml (75-125 nmol / l), ενώ ένα επίπεδο ορού κάτω από 20 ng / ml (ή 50 nmol / l).

Αναμφισβήτητα, το χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις όπως η μυϊκή αδυναμία, ραχίτιδα ή οστεομαλακία, που είναι επιπλοκές της κακής πρόγνωσης(85).

Η ψωρίαση, ως «χρόνια υποτροπιάζουσα ασθένεια, συχνά απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία και η επιλογή της θεραπείας της καθορίζεται από τη σοβαρότητα της νόσου, τις συννοσηρότητες και την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη. Οι ασθενείς με ψωρίαση κατηγοριοποιούνται συχνά σε δύο ομάδες: ήπια ή μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση, ανάλογα με την κλινική σοβαρότητα των βλαβών, το ποσοστό της πληγείσας επιφάνειας του σώματος και την ποιότητα ζωής του ασθενούς». Η κλινική σοβαρότητα της νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορούν να ταξινομηθούν μέσω διαφόρων βαθμολογιών: « η βαθμολογία PASI έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε κλινικές δοκιμές, ειδικά εκείνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των βιολογικών φαρμάκων, και θα χρησιμοποιηθεί σε όλη αυτή την ανασκόπηση» (72).

Η ήπια έως μέτρια ψωρίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί τοπικά με συνδυασμό γλυκοκορτικοειδών, αναλόγων βιταμίνης D και φωτοθεραπείας, ενώ «η μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση συχνά απαιτεί

συστηματική θεραπεία. Η παρουσία συννοσηρότητας όπως η αρθρίτιδα ψωρίασης είναι επίσης πολύ σημαντική στην επιλογή θεραπείας»(72).

Οι *Soleymani et al.* αναφέρονται σε δύο σημαντικές παρατηρήσεις που έγιναν στην έρευνα για την ψωρίαση(110). Η μία έγινε από *Maclaughlin et al.*, οι οποίοι ανέφεραν ότι ψωριασικοί ινοβλάστες ήταν μερικώς ευαίσθητοι στα αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα της 1,25 (OH)₂ D₃, προτρέποντας να διερευνηθεί ο ρόλος της καλσιτριόλης στην αγωγή υπερπολλαπλασιαστικών νόσων, δηλαδή στην ψωρίαση (111). Η άλλη παρατήρηση έγινε από τους *Morimoto* και *Kumahara*, οι οποίοι παρατήρησαν ότι σε έναν ασθενή που υποβαλλόταν σε θεραπεία *pegos* με υδροξυβιταμίνη D₃ για την οστεοπόρωση είχαν εξαφανιστεί οι ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις τους. Κατόπιν, πραγματοποίησαν μια μελέτη 17 ασθενών με ψωρίαση και απέδειξαν ότι σχεδόν το 80% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία από το στόμα με 25-υδροξυβιταμίνη D₃ έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση. Έκτοτε, αρκετές σημαντικές κλινικές μελέτες απέδειξαν την εξαιρετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αναλόγων της βιταμίνης D στη θεραπεία της ψωρίασης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι ανάλογα όπως η καλσιτριόλη, η καλσιποτριόλη, η καλσιτόλη, εξαφθορο-1,25 (OH)₂ D₃, και *maxacalcitol* είναι αποτελεσματικά και ασφαλή στην τοπική θεραπεία της ψωρίασης. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε σε δείκτες όπως οPASI και βαθμολογίες συνολικής συμμετοχής επιφάνειας του σώματος, ενώ η ασφάλεια αξιολογήθηκε με μία ποικιλία εργαστηριακών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό, παραθυρεοειδής ορμόνη, καλσιτονίνη, 1,25 (OH)₂ D₃ (καλσιτριόλη), ασβέστιο, κρεατινίνη, ασβέστιο / κρεατινίνη ούρων 24 ωρών και α - μικροσφαιρίνη ούρων .

Ως παρενέργεια των υπερβολικών δόσεων 1,25(OH)₂ D₃ παρατηρείται η υπερασβεστιαμία. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να περιορίσει τη χρήση αναλόγων 1,25 (OH)₂ D₃ σε οποιαδήποτε θεραπεία, αλλά τα συνθετικά ανάλογα που χορηγούνται τοπικά, μειώνουν τον κίνδυνο παρενεργειών και διατηρούν ταυτόχρονα όλα τα ευεργετικά αποτελέσματα του 1,25 (OH)₂ D₃(85).

Μελέτες για την ψωρίαση δείχνουν ότι η τοπική θεραπεία με καλσιποτριόλη, ανάλογο 1,25 (OH)₂ D₃, αυξάνει την έκφραση VDR στα κερατινοκύτταρα. Οι επιδράσεις της καλσιποτριόλης στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιδερμικών κερατινοκυττάρων ήταν πιο σημαντικές από τις επιδράσεις της στην δερματική φλεγμονή.

Συμπεράσματα : Ψωρίαση και βιταμίνη D

Η αιτιολογία της ψωρίασης παραμένει ασαφής και είναι πιθανόν πολυπαραγοντική. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να είναι μία από τις αιτίες της ψωρίασης.

Προσοχή απαιτείται όταν γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων, διότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας 25 (OH) D μπορεί να ποικίλει ανάλογα με πολλούς παράγοντες, όπως η φυλή, η λήψη διατροφικής

βιταμίνης D και η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (92). Επίσης η γεωγραφική εντόπιση της περιοχής μελέτης μπορεί να επηρεάσει τα παρατηρούμενα επίπεδα 25 (OH) D στον ορό (102). Πρέπει να έχουμε κατά νου ότι όχι μόνο τα γεύματα πλούσια σε βιταμίνη D, αλλά και η έκθεση στον ήλιο, μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση ενός επαρκούς επιπέδου αυτής της βιταμίνης. «Η πρόσληψη της βιταμίνης D₃ μέσω τροφής είναι πολύ σημαντική για τον γενικό πληθυσμό και για τους ασθενείς με ψωρίαση. Όμως οι ψωριασικοί, όπως και κάποιες άλλες ομάδες εκδηλώνουν αλλοιωμένη μεταβολισμό της βιταμίνης D₃ και, κατά συνέπεια, διαφορετικές απαιτήσεις για D₃ βιταμίνη» (42)(85). Η κύρια πηγή βιταμίνης D₃ είναι η σύνθεση της στο δέρμα, η οποία ενεργοποιείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, όμως «η ασφαλής δόση έκθεσης σε ακτινοβολία UV, η οποία δεν προκαλεί την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, παρέμεινε αμφιλεγόμενη στις περισσότερες μελέτες» (42). Οι τρέχουσες τάσεις στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν μόνο ελάχιστη έκθεση στον ήλιο κατά το μεγαλύτερο μέρος του έτους, αλλά με υπερβολική ηλιοθεραπεία κατά τη διάρκεια των διακοπών, γεγονός που αναμφισβήτητα συνεπάγεται κίνδυνο για την ανάπτυξη δερματικής νεοπλασίας, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος Πρέπει να ληφθεί υπόψη ο λόγος οφέλους / κινδύνου, δεδομένου ότι η έκθεση στον ήλιο είναι αναμφισβήτητα ζωτικής σημασίας για την υποστήριξη ενός επαρκούς επιπέδου βιταμίνης D₃. «Μέτρια έκθεση στον ήλιο όλο το χρόνο και μια ισορροπημένη διατροφή θα πρέπει να είναι η συνιστώμενη πρακτική να υποστηρίξει μια επαρκή ποσότητα βιταμίνης D₃ και των μεταβολιτών του, με τη συντήρηση του ορού 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη εντός των προτεινομένων ορίων (αναφοράς). Επιπλέον, απαιτούνται νέες μελέτες που καθορίζουν τόσο την πρόσληψη όσο και τα βέλτιστα επίπεδα της 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης στον ορό, σε ασθενείς με ψωρίαση» (85).

Συνοπτικά, λαμβάνοντας υπόψη τις εργασίες, τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις φαίνεται να υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων 25 (OH) D και ψωρίασης (Pitukweerakul et al., Lee et al). Επίσης, φαίνεται να υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των 25 (OH) D και της σοβαρότητας της ψωρίασης(102).

«Η σημαντικά χαμηλές τιμές της βιταμίνης D₃ στον ορό τόσο σε ομάδες ασθενών με ψωρίαση όσο και σε ομάδες ελέγχου υποδεικνύουν την ανάγκη για περισσότερη έρευνα για να αξιολογηθεί η κατάσταση της βιταμίνης D₃ του πληθυσμού». Με βάση τα μέχρι τώρα ευρήματα, θα ήταν σημαντικό να ερευνηθούν τα επίπεδα 25 (OH) D ορού στους ασθενείς με ψωρίαση σε μεγαλύτερες και καλά οργανωμένες μελέτες.

Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να διερευνήσει εάν υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και ψωρίασης και αν η θεραπευτική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση μειώνει το φορτίο της νόσου και πιθανά αποτρέπει την εκδήλωση άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με ανεπάρκεια βιταμίνης D (101).

Βιβλιογραφία

1. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Miner Res.* 2007;22(S2):V28–33.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep 1;92(1):4–8.
3. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jan 1;2(1):76–89.
4. Amirian Z, Behmanesh F, Heidari E. A Review on Serum Level of Vitamin D in Atopic March. *Rev Clin Med.* 2018 Sep 1;5(3):111–4.
5. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy.* 2012;67(3):296–301.
6. Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher CJ. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy.* 2013;68(7):906–10.
7. Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci.* 1987 Dec 1;73(6):659–64.
8. Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Costa IMC, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Costa IMC. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol.* 2013 Dec;88(6):945–53.
9. Russell M. Assessing the Relationship between Vitamin D3 and Stratum Corneum Hydration for the Treatment of Xerotic Skin. *Nutrients.* 2012 Sep 4;4(9):1213–8.
10. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun 1;77(6):1478–83.
11. Holick MF. *The Vitamin D Solution: A 3-Step Strategy to Cure Our Most Common Health Problems.* Penguin; 2010.
12. Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Mansoor S, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clin Biochem.* 2010 Dec 1;43(18):1431–5.
13. Zittermann A, Prokop S, Borgermann JFG and J. Safety Issues of Vitamin D Supplementation [Internet]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* 2012 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <http://www.eurekaselect.com/105333/article>
14. Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition.* 2013 Jan 1;29(1):37–41.
15. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug;71(2):405–13.

16. Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, Roizen J, Levine MA. CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jul;100(7):E1005–13.
17. Simonelli C. The role of vitamin D deficiency in osteoporosis and fractures. *Minn Med.* 2005 Dec 1;88:34–6.
18. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar 1;79(3):362–71.
19. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh J-C, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular Nature of the Vitamin D Receptor and its Role in Regulation of Gene Expression. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Apr 1;2(2):203–16.
20. Chen JS, Sambrook PN, March L, Cameron ID, Cumming RG, Simpson JM, et al. Hypovitaminosis D and parathyroid hormone response in the elderly: effects on bone turnover and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):290–8.
21. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003 Jul 1;14(7):577–82.
22. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. [Internet]. 1985 [cited 2020 Jan 7]. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/112134/pdf>
23. Pop LC, Shapses SA, Chang B, Sun W, Wang X. VITAMIN D–BINDING PROTEIN IN HEALTHY PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN: RELATIONSHIP WITH ESTRADIOL CONCENTRATIONS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2015 Aug;21(8):936–42.
24. Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma Vitamin D and 25OHD Responses of Young and Old Men to Supplementation with Vitamin D3. *J Am Coll Nutr.* 2002 Aug 1;21(4):357–62.
25. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of Vitamin D Supplementation in Older African American Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar 1;98(3):1137–46.
26. Arabi A, Mahfoud Z, Zahed L, El-Onsi L, El-Hajj Fuleihan G. Effect of age, gender and calciotropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Apr;64(4):383–91.
27. Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep 1;3(5):1535–41.
28. Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun 1;87(6):1952–8.
29. Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, Caston-Balderrama A, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PloS One.* 2015;10(3):e0118108.

30. Nelson ML, Blum JM, Hollis BW, Rosen C, Sullivan SS. Supplements of 20 µg/d Cholecalciferol Optimized Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in 80% of Premenopausal Women in Winter. *J Nutr*. 2009 Mar 1;139(3):540–6.
31. Zhao L-J, Zhou Y, Bu F, Travers-Gustafson D, Ye A, Xu X, et al. Factors Predicting Vitamin D Response Variation in Non-Hispanic White Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug 1;97(8):2699–705.
32. Putman MS, Pitts SAB, Milliren CE, Feldman HA, Reinold K, Gordon CM. A Randomized Clinical Trial of Vitamin D Supplementation in Healthy Adolescents. *J Adolesc Health*. 2013 May 1;52(5):592–8.
33. Webb AR, Decosta BR, Holick MF. Sunlight Regulates the Cutaneous Production of Vitamin D3 by Causing Its Photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 May 1;68(5):882–7.
34. Goussous R, Song L, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Lack of effect of calcium intake on the 25-hydroxyvitamin d response to oral vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):707–11.
35. Thomas SDC, Need AG, Nordin BEC. Suppression of C-Terminal Telopeptide in Hypovitaminosis D Requires Calcium as Well as Vitamin D. *Calcif Tissue Int*. 2010 May 1;86(5):367–74.
36. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec 1;80(6):1689S-1696S.
37. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2010;25(4):928–30.
38. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1055–61.
39. Niramitmahapanya S, Harris S, Dawson-Hughes B. Type of Dietary Fat Is Associated with the 25-Hydroxyvitamin D-3 Increment in Response to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug 3;96:3170–4.
40. Itariu BK, Zeyda M, Leitner L, Marculescu R, Stulnig TM. Treatment with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Overcomes the Inverse Association of Vitamin D Deficiency with Inflammation in Severely Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE [Internet]*. 2013 Jan 25 [cited 2020 Jan 21];8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556046/>
41. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205.
42. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):931–8.
43. Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin D and Its Role as a Protective Factor in Allergy [Internet]. *International Scholarly Research Notices*. 2014 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/951946/>

44. Oren E, Banerji A, Camargo CA. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb 1;121(2):533–4.
45. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1228–34.
46. Bäck O, Blomquist HKS, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):28–32.
47. Winkler J, Stolzenberg H. [Social class index in the Federal Health Survey]. *Gesundheitswesen Bundesverb Ärzte Öffentlichen Gesundheitsdienstes Ger*. 1999 Dec;61 Spec No:S178-183.
48. Montis GD, Gendrel D, Chemillier-Truong M, Dupont C. Sensitisation to peanut and vitamin D oily preparations. *The Lancet*. 1993 May 29;341(8857):1411.
49. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):27–32.
50. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen A-L, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1037:84–95.
51. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Jan;62(1):68–77.
52. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy*. 1999;54(7):757–9.
53. Heinrich J, Nowalk D, Wassmer G, Jörres R, Wjst M, Berger J, et al. Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city. *Allergy*. 1998;53(1):89–93.
54. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of Childhood Asthma by Socioeconomic Status. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):388–93.
55. Manousaki D, Paternoster L, Standl M, Moffatt MF, Farrall M, Bouzigon E, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* [Internet]. 2017 May 9 [cited 2020 Jan 26];14(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423551/>
56. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1078–82.
57. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jul;69(1):40–6.
58. Solvoll K, Soyland E, Sandstad B, Drevon CA. Dietary habits among patients with atopic dermatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Feb;54(2):93–7.

59. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):245–7.
60. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2011 Jun 1;22(3):144–50.
61. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol JDD*. 2012 Mar;11(3):327–30.
62. Vähävihi K, Ylianttila L, Salmelin R, Lamberg-Allardt C, Viljakainen H, Tuohimaa P, et al. Heliotherapy improves vitamin D balance and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1323–8.
63. Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1403–10.
64. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;122(4):829–31.
65. Büchau AS, MacLeod DT, Morizane S, Kotol PF, Hata T, Gallo RL. Bcl-3 Acts as an Innate Immune Modulator by Controlling Antimicrobial Responses in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2148–55.
66. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli - Schaubert - 2006 - Immunology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2567.2006.02399.x>
67. Matheson EM, III AGM, Hueston WJ, Diaz VA, Everett CJ. Vitamin D and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Scand J Infect Dis*. 2010 Jul 1;42(6–7):455–60.
68. Hong SP, Kim MJ, Jung M, Jeon H, Goo J, Ahn SK, et al. Biopositive Effects of Low-Dose UVB on Epidermis: Coordinate Upregulation of Antimicrobial Peptides and Permeability Barrier Reinforcement. *J Invest Dermatol*. 2008 Dec 1;128(12):2880–7.
69. Hofstra CL, Ark IV, Hofman G, Kool M, Nijkamp FP, Oosterhout AJMV. Prevention of Th2-Like Cell Responses by Coadministration of IL-12 and IL-18 Is Associated with Inhibition of Antigen-Induced Airway Hyperresponsiveness, Eosinophilia, and Serum IgE Levels. *J Immunol*. 1998 Nov 1;161(9):5054–60.
70. Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):855–8.
71. Thyssen JP, Thuesen B, Huth C, Standl M, Carson CG, Heinrich J, et al. Skin barrier abnormality caused by filaggrin (FLG) mutations is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov 1;130(5):1204-1207.e2.

72. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23;20(6).
73. Morales Suárez-Varela M, Reguera-Leal P, Grant WB, Rubio-López N, Llopis-González A. Vitamin D and Psoriasis Pathology in the Mediterranean Region, Valencia (Spain). *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Dec;11(12):12108–17.
74. Mercy KM, Gordon KB, Paller A. Patient satisfaction and quality of life in psoriasis and psoriatic arthritis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014 Dec 24;312(24):2676–7.
75. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatol.* 2016 01;152(7):761–7.
76. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2012 Mar;26 Suppl 2:3–11.
77. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug 1;35(8):1893–901.
78. Paul C, Gourraud P-A, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(s2):2–9.
79. Vural M, Topkarci Z, Ersoy S, Erhan B, Gündüz B. Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Premenopausal Psoriasis Patients. *Türk Osteoporoz Derg.* 2014 Dec 5;20:93–7.
80. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct 1;51(4):563–9.
81. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):496–509.
82. Treloar V. Integrative dermatology for psoriasis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010 Jan 1;28(1):93–9.
83. Machado-Pinto J, Diniz MDS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities*. In: *Anais brasileiros de dermatologia.* 2016.
84. Strohal R, Kirby B, Puig L. Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1661–9.
85. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level – the effect on the clinical course of psoriasis. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2016 Dec;33(6):445–9.
86. Gisondi P, Rossini M, Cesare AD, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):505–10.
87. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar 1;68(3):511–2.

88. Chandrashekar L, Kumari GRK, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci.* 2015 Jan 1;72(2):56–60.
89. El-Moaty Zaher HA, El-Komy MHM, Hegazy RA, Mohamed El Khashab HA, Ahmed HH. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov 1;69(5):840–2.
90. Al-Mutairi N, Eassa BE, Nair V. Measurement of vitamin D and cathelicidin (LL-37) levels in patients of psoriasis with co-morbidities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013 Jul 1;79(4):492.
91. Zuchi MF, Azevedo P de O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LEAM. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):430–2.
92. Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine.* 2013 Oct 1;44(2):537–9.
93. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep 1;72(3):690–3.
94. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, Meibodi NT, Hadianfar A. Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016 May 1;20(3):207–10.
95. Petho Z, Kulcsar-Jakab E, Kalina E, Balogh A, Pusztai A, Gulyas K, et al. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2015 Jul 1;26(7):1965–70.
96. Balato N, Balato A, Gallo L, Napolitano M, Patrino C, Ayala F. Psoriasis and osteoporosis: data from a Southern Italian population. *Arch Osteoporos.* 2012 Dec 1;7(1):321–3.
97. Cubillos S, Krieg N, Norgauer J. Effect of Vitamin D on Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0153094.
98. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen A. Psoriasis and Osteoporosis: A Sex-Specific Association? *J Invest Dermatol.* 2009 Jan 22;129:1643–9.
99. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32(3):153–60.
100. Atwa MA, Balata MG, Hussein AM, Abdelrahman NI, Elminshawy HH. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha. *Saudi Med J.* 2013 Aug;34(8):806–13.
101. Pitukweerakul S, Thavaraputta S, Prachuapthunyachart S, Karnchanasorn R. Hypovitaminosis D is Associated with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kans J Med.* 2019 Nov 25;12(4):103–8.
102. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(5):529–35.

103. Ala-Houhala MJ, Karppinen T, Vähävihu K, Kautiainen H, Dombrowski Y, Snellman E, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar;94(2):146–51.
104. Feldmeyer L, Shojaati G, Spanaus K-S, Navarini A, Theler B, Donghi D, et al. Phototherapy with UVB narrowband, UVA/UVBnb, and UVA1 differentially impacts serum 25-hydroxyvitamin-D3. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct;69(4):530–6.
105. Santos M, Fonseca HM, Jálkh AP, Gomes GP, Cavalcante A de S. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis treated at a dermatologic clinic in Manaus*. In: *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013.
106. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and Psoriasis: Inflammatory Nature of Obesity, Relationship Between Psoriasis and Obesity, and Therapeutic Implications. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2014 Jan 1;105(1):31–44.
107. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, Koo J, Liao W. Diet and Psoriasis: Part I. Impact of Weight Loss Interventions. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):133–40.
108. Jensen JM, Proksch E. The skin's barrier. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2009 Dec;144(6):689–700.
109. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun 1;18(2):195–205.
110. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):383–92.
111. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985 Oct 1;76(4):1536–8.
112. Μαντέκου – Λεφάκη Ι., Δελλή Φ.Σ. Νεότερα δεδομένα για την ανοσολογία, τη συνοσηρότητα και τη θεραπεία της. *Infoderma*
113. Ρηγόπουλος Δ. Ανθόπουλος Τ., Κοντοχριστόπουλος Γ. Παπουτσάκη Μ. Επιστημονική ομάδα εργασίας Ψωρίασης. Ψωρίαση. 2018. Επιτροπή για την παρακολούθηση φαρμακευτικής δαπάνης, την ολοκλήρωση διαγνωστικών / θεραπευτικών πρωτοκόλλων, και τη δημιουργία μητρώο ασθενών.
114. Κοσμαδάκη Μ., Αντωνίου Χ., Αυγερινού Γ., Στρατηγός Α.Ι., Σταυρόπουλος Π., Ποτουρίδου Ε., Πολυδώρου Α., Στεφανάκη Ε., Κατσάμπας Α., (2007). Ψωρίαση 2008: θεραπευτικός οδηγός. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ*. 18:2 161-173.
115. Βέργου Θεογονωσία. 2018. Ψωρίαση: Πρακτικές γνώσεις για το ρευματολόγο
http://www.ere.gr/assets/files/synedria/panellinio_2018/parousiaseis/kentriki_synedria_iii/Th_Vergou.pdf
116. Κωστόπουλος Νικόλαος . Ψωρίαση και Ψωριασική νόσος
http://www.iatrikionline.gr/derma_127/infoderma_127.pdf

117. WHO. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf
118. Ιωαννίδης Δ. <https://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/403/1/M01.050.12.pdf>
119. Βαβούλη Χ. Αρμύρα Κ. Μπαλαμώτη Ε. Αντωνίου Χρ. Παραδοσιακές συστηματικές θεραπείες ψωρίασης και φωτοθεραπεία. Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Ιανουάριος - Μάρτιος 2016, Τόμος 27, Τεύχος 1.
120. SimpsonEricL.. Comorbidity in Atopic Dermatitis. Curr Derm Rep (2012) 1:29–38 DOI 10.1007/s13671-011-0003-5