



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Ο ρόλος της γλουτένης στην παθογένεια και την κλινική κατάσταση ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα »

Ιωαννίδου Ελένη

Διατροφολόγος Διαιτολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτωρία, Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2020



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



POSTGRADUATE THESIS

**“The role of gluten free diet in the pathogenesis and clinical status
of patients with proriasis and psoriatic arthritis.”**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Abstract	7
Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 1 Αυτοάνοσα νοσήματα-Ψωρίαση	10
1.1. Αυτοάνοσα νοσήματα	10
1.2. Ψωρίαση	11
1.2.1 Γενικά για την ψωρίαση	11
1.2.2 Ιστορικά δεδομένα για την ψωρίαση	12
1.2.3 Επίπτωση και επιπολασμός	12
1.2.4 Τύποι ψωρίασης	15
1.2.5 Διάγνωση ψωρίασης	15
1.2.6 Ιστοπαθολογία ψωρίασης	17
1.2.7 Κλινική ταξινόμηση της νόσου	18
Κεφάλαιο 2. Παθογένεια ψωρίασης	21
2.1 Παθογένεια ψωρίασης	21
2.2. Παράγοντες παθογένειας ψωρίασης	23
2.2.1 Γενετικοί παράγοντες	23
2.2.2 Εξωγενείς και Εγγενείς παράγοντες	24
Κεφάλαιο 3. Ψωριασική Αρθρίτιδα	32
3.1 Γενικά για την Ψωριασική αρθρίτιδα	32
3.2 Ιστορική προοπτική Ψωριασικής αρθρίτιδας	33
3.3 Διάγνωση Ψωριασικής αρθρίτιδας	34
3.4 Κριτήρια ταξινόμησης της Ψωριασικής αρθρίτιδας	35
3.5 Κλινικοί τύποι Ψωριασικής αρθρίτιδας	37
Κεφάλαιο 4. Παθογένεια Ψωριασικής αρθρίτιδας-Θεραπεία Ψωρίασης και ΨΑ	40
4.1 Παράγοντες παθογένειας Ψωριασικής αρθρίτιδας	40
4.2. Θεραπεία Ψωριασικής αρθρίτιδας	42
Κεφάλαιο 5. Γλουτένη-Ο ρόλος της στην Ψωρίαση και ΨΑ	52
5.1 Γενικά για την διατροφή	52
5.2 Γλουτένη	53
5.3 Μελέτες σχετικά με τον ρόλο της γλουτένης σε Ψωρίαση και ΨΑ	56
Συμπέρασμα	66
Βιβλιογραφία	67

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας υλοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Η διατροφή στην υγεία και στην Νόσο» του τμήματος Ιατρικής της Θεσσαλίας

Με την περάτωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κ. Μπόγδανο Δημήτρη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις εποικοδομητικές του υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτωρία Καθηγήτρια Δερματολογίας καθώς επίσης και την κ. Ζαφειρίου Ευτέρπη Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας οι οποίες με τα πλούσια πνευματικά προσόντα, την εκτίμηση και το αμείωτο ενδιαφέρον που μου έδειξαν συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου η οποία στάθηκε σημαντικός αρωγός στην προσπάθειά μου και με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διέγερση και πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων.[7] Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στο 2-3%.[13] Χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα δερματικών εκδηλώσεων. Η παθογένεια της ψωρίασης είναι περίπλοκη και ο ακριβής μηχανισμός της δεν είναι εντελώς γνωστός. Ωστόσο, η ψωρίαση εκτιμάται ότι οφείλεται σε συνδυασμό ανοσολογικών, γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.[36][56] Οι ψωριασικές βλάβες του δέρματος χαρακτηρίζονται από υπερβολικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση κερατινοκυττάρων, καθώς επίσης και από φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση η οποία συμπεριλαμβάνει φλεγμονώδη κύτταρα της εγγενούς και επίκτητης ανοσίας.

Αποδεικνύεται όλο και περισσότερο ότι η ψωρίαση έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, μειώνει την παραγωγικότητα στην εργασία, αυξάνει τη σωματική αναπηρία και διαταράσσει την κοινωνική λειτουργία.[8]Τα άτομα με ψωρίαση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άλλων χρόνιων και σοβαρών νοσημάτων όπως ψωριασική αρθρίτιδα, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακές διαταραχές και κατάθλιψη.[94]

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια φλεγμονώδης δυναμικά παραμορφωτική αρθρίτιδα η οποία σχετίζεται άμεσα με την ψωρίαση και εμφανίζεται σε έως και 70% αυτών των ασθενών. [97]Η ΨΑ μπορεί να προσβάλει τις περιφερικές αρθρώσεις, καθώς και τα τενοντοθυλακικά στοιχεία, αλλά και τον αξονικό σκελετό. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται επίσης από την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων με προσβολή οργάνων και συστημάτων όπως το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό σύστημα κ.α.[98] Η ύπαρξη φλεγμονώδους αρθρίτιδα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίαση.

Οι διαταραχές του δέρματος έχουν από καιρό συνδεθεί με διατροφική πρόσληψη-ανεπάρκεια. Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει τη θετική επίδραση της πρόσληψης βιταμινών Α και D, των πιθανών θετικών επιπτώσεων της βιταμίνης Β 12, του σεληνίου και διαίτας χαμηλών θερμίδων. Ο ρόλος της διαίτας ελεύθερης γλουτένης στη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Οι ασθενείς με ψωρίαση επιδεικνύουν μεγάλο ενδιαφέρον για τον ρόλο της διαίτας στην κατάσταση του δέρματός τους.[88]

Η γλουτένη είναι ένα μίγμα πρωτεϊνών της γλιαδίνης και της γλουτενίνης και υπάρχει κυρίως στο σιτάρι, αλλά και το κριθάρι, τη σίκαλη και τη βρώμη. Η γλιαδίνη είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στην υδρόλυση από τις πρωτεάσες του γαστρεντερικού σωλήνα και ευθύνεται για τις περισσότερες

διαταραχές που σχετίζονται με την κατανάλωση γλουτένης. Η κοιλιοκάκη, η αλλεργία στη γλουτένη σίτου και η μη οφειλόμενη στην κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη αποτελούν το φάσμα των διαταραχών της γλουτένης. Η θεραπεία περιλαμβάνει τον αποκλεισμό του σιταριού και/ή και άλλων δημητριακών καρπών από τη διαίτα.[144]

Τα προσδοκώμενα αποτελέσματα της διπλωματικής εργασίας, είναι συνυφασμένα με την διατροφική προσέγγιση των εν θέματι ασθενειών. Ειδικότερα, θα διερευνηθεί, ο ρόλος της γλουτένης και θα αναφερθεί, το κατά πόσο η απομάκρυνσή της, από την διατροφή μπορεί να λειτουργήσει θετικά τόσο στην παθογένεια όσο και στην κλινική κατάσταση των ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα.

Λέξεις κλειδιά: Γλουτένη, Δίαιτα ελεύθερης γλουτένης, κοιλιοκάκη, ευαισθησία γλουτένης, ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, φλεγμονώδη αρθρίτιδα

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by stimulation and proliferation of keratinocytes.[7] The global prevalence of the disease is 2-3%.[13] It is characterized by a wide range of skin manifestations. The pathogenesis of psoriasis is complex and its exact mechanism is not fully known. However, psoriasis is thought to be due to a combination of immune, genetic, epigenetic and environmental factors.[36][56] Psoriatic skin lesions are characterized by excessive proliferation and differentiation of keratinocytes, as well as by inflammatory cell infiltration which includes inflammatory cells of the innate and acquired immunity.

It is increasingly being proven that psoriasis has negative effects on quality of life, reduces productivity at work, increases physical disability and disrupts social functioning.[8] People with psoriasis are at increased risk of developing other chronic and serious diseases such as psoriatic arthritis, metabolic syndrome, cardiovascular disorders and depression.[94]

Psoriatic arthritis (PSA) is an inflammatory potentially deforming arthritis that is directly related to psoriasis and occurs in up to 70% of these patients.[97] PSA can affect the peripheral joints, as well as the tendon-follicular elements, but also the axial skeleton. Its clinical picture is also characterized by the presence of extraarticular events with infection of organs and systems such as the respiratory, cardiovascular, gastrointestinal system, etc. [98] The presence of inflammatory arthritis has a significant impact on the quality of life of patients with psoriasis.

Skin disorders have long been linked to dietary intake-deficiency. Randomized, controlled clinical trials have shown the positive effect of vitamin A and D intake, the possible positive effects of vitamin B 12, selenium and a low-calorie diet. The role of the gluten-free diet in the treatment of psoriasis has not been fully elucidated. Patients with psoriasis show great interest in the role of diet in their skin condition.[88]

Gluten is a blend of gliadin and glutenin proteins and is found mainly in wheat, but also barley, rye and oats. Gliadin is highly resistant to hydrolysis by gastrointestinal tubes and is responsible for most gluten-related disorders. Celiac disease, wheat gluten allergy and gluten-induced gluten sensitivity are the spectrum of gluten disorders. Treatment includes the exclusion of wheat and / or other cereals from the diet.[144]

The expected results of the dissertation are intertwined with the nutritional approach to these diseases. In particular, the role of gluten will be investigated and it will be mentioned whether its removal from

the diet can have a positive effect on both the pathogenesis and the clinical condition of patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: gluten, gluten free diet, diet, coeliac disease, gluten sensitivity, psoriasis, psoriatic arthritis, inflammatory arthritis.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην εποχή μας, η πρόοδος και η εξέλιξη της τεχνολογίας και των επιστημών αποτελεί την κινητήρια δύναμη, για την ευημερία της ανθρωπότητας καθώς επίσης και για την επίλυση και την διαχείριση των πολλών προβλημάτων που την ταλανίζουν, σε διάφορους τομείς και πτυχές της, όπως αυτόν της ανθρώπινης υγείας, που αποτελεί και το υπέρτατο αγαθό. Από αυτήν την πρόοδο και την εξέλιξη, δεν θα μπορούσαν να λείπουν, η ιατρική επιστήμη, καθώς και η επιστήμη της διατροφής και της διαιτολογίας η οποία σχετίζεται άμεσα με την υγεία των ανθρώπων.

Χρόνο με το χρόνο, αναδεικνύεται όλο και περισσότερο η αξία, η σημασία και ο ρόλος της διατροφής, τόσο για την διατήρηση και προστασία της καλής υγείας του ανθρώπου όσο και για την αντιμετώπιση, την διαχείριση, την θεραπεία αλλά και την πρόκληση διαφόρων παθήσεων, από τις οποίες προσβάλλεται και νοσεί ο ανθρώπινος οργανισμός, είτε βραχυχρόνια, είτε μακροχρόνια, είτε σε όλη του την ζωή. Αυτό το δεύτερο σκέλος που αφορά την διατροφή του ανθρώπου σε παθολόγες καταστάσεις, αποτελεί και το αντικείμενο της κλινικής διατροφής, συνιστώντας ταυτόχρονα και ένα γενικό ορισμό της.

Μέσα σε αυτό το ευρύ φάσμα των παθήσεων με το οποίο ασχολείται η κλινική διατροφή, είναι και οι δερματικές παθήσεις, όπως είναι η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, οι οποίες εμφανίζονται σε ένα ποσοστό ανθρώπων, σχετικά μικρό, με συνέπειες για την ίδια τους την σωματική και ψυχική υγεία, αλλά έχοντας και γενικότερο αντίκτυπο σε διάφορες πτυχές της ζωής τους.

Από την γενικότερη επιστημονική μελέτη και κλινική έρευνα των προαναφερόμενων δερματικών παθήσεων, προέκυψε ότι η εμφάνιση τους εξαρτάται-προκαλείται και επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι και διατροφικοί παράγοντες.

Ένας από αυτούς τους διατροφικούς παράγοντες, είναι και η γλουτένη, η οποία είναι ένα συστατικό-πρωτεΐνη, που εμπεριέχεται σε πολλούς δημητριακούς καρπούς. Σκοπός λοιπόν αυτής της διπλωματικής εργασίας, όπως αναφέρεται και στον τίτλο της, είναι η ενδελεχή ανάλυση του ρόλου και της επίδρασης της γλουτένης, στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα έτσι όπως έχει διαμορφωθεί, αποτυπωθεί και παρουσιαστεί, από την παρούσα εγχώρια και παγκόσμια κλινική έρευνα, βιβλιογραφία και αρθρογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΨΩΡΙΑΣΗ

1.1 Αυτοάνοσα νοσήματα

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η πιο συχνή αιτία σήμερα χρόνιων παθήσεων που επηρεάζουν την υγεία των ανθρώπων περισσότερο από τα καρδιακά νοσήματα και τον καρκίνο. Έχει φανεί να αυξάνονται δραματικά τα τελευταία χρόνια. Είναι χρόνια νοσήματα και οι ασθενείς που πάσχουν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για το υπόλοιπο της ζωής τους επηρεάζοντας την καθημερινότητα καθώς και την ψυχική υγεία τους.[1]

Τα αυτοάνοσα νοσήματα προκαλούνται από τη λανθασμένη ή υπερβολική στάση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι στον ίδιο τον οργανισμό, με αποτέλεσμα να επιτίθεται στον εαυτό του και να καταστρέφει τα κύτταρα, τους ιστούς και τα ζωικά του όργανα.[2] Στην προσπάθεια διερεύνησης των μηχανισμών των αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν αναπτυχθεί αρκετά ζωικά πειραματικά μοντέλα και έχουν γίνει μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους και οικογένειες για την κατανόηση του τρόπου κληρονόμησής τους.[3] Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο από κύτταρα και χημικές ουσίες, που υπό φυσιολογικές συνθήκες προστατεύει τον οργανισμό από τις λοιμώξεις που προκαλούν ιοί, βακτήρια και μικροοργανισμοί όταν εισβάλουν σε αυτόν.

Στις περιπτώσεις οργανισμών που εμφανίζουν αυτοάνοσο νόσημα το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον του εαυτού του, γίνεται υπερδραστήριο, δεν ανέχεται τον εαυτό του και του επιτίθεται.[4] Επειδή ενδέχεται να προσβληθεί οποιοδήποτε σημείο του σώματος οι ιατρικές ειδικότητες που συμβάλλουν στην αντιμετώπιση τους ποικίλουν. Πρόκειται για οφθαλμίατρους, δερματολόγους, νευρολόγους, ρευματολόγους και όλες οι ειδικεύσεις της παθολογίας, όπως αιματολόγοι, γαστρεντερολόγοι, ηπατολόγοι, καρδιολόγοι και πνευμονολόγοι.

Οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλουν στην υπερδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ορμονικοί, και νευροψυχολογικοί. [3] Πάνω από 80 αυτοάνοσα νοσήματα παγκοσμίως αποδίδονται σε κυτταρικούς παράγοντες σε ποσοστό 30%, ενώ το 70% οφείλεται και σε περιβαλλοντικούς. Τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν μεταδίδονται από τους ασθενείς σε άλλους ανθρώπους, όπως συμβαίνει με τις λοιμώξεις. Δεν σχετίζονται με το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), ούτε αποτελούν κάποια μορφή καρκίνου.[2] Επιπλέον, από τη στιγμή που θα εμφανιστούν στο άτομο, θα παραμείνουν ως χρόνιες παθήσεις και θα χαρακτηρίζονται από τις εξάρσεις και τις υφέσεις.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα ταξινομούνται συνήθως σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τα οργανοειδικά π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, νόσος του Addison, νόσος Graves, ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, η

μυασθένεια κ.α., στα οποία η ανοσολογική απόκριση κατευθύνεται σε ένα συγκεκριμένο όργανο ή αδένες [5] και τα συστηματικά που η αυτοανοσία στρέφεται έναντι πολλαπλών οργάνων π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) κ.ά.[6]

1.2 Ψωρίαση

1.2.1 Γενικά για την ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια κοινή χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος πολλαπλών συστημάτων με κυρίως εμπλοκή στο δέρμα και στις αρθρώσεις, πρόκειται συνεπώς για μια πολυπαραγοντική νόσο η οποία έχει σημαντικές αρνητικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.[7] Η ψωρίαση επενεργεί περίπου στο 2% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η ακριβής αιτιολογία της ψωρίασης δεν έχει διαλευκανθεί και παραμένει άγνωστη. Σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα, η ψωρίαση είναι αποτέλεσμα διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού και γι' αυτό χαρακτηρίζεται ως ανοσολογικός διαμεσολαβούμενο νόσημα.

Η παθογένεσή της προέρχεται από ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου.[8] Η ψωρίαση μπορεί επίσης να προκληθεί από μη συγκεκριμένες αιτίες, όπως τραύμα (από γρατσουνίσμα, διάτρηση και τατουάζ), χημικά ερεθιστικά ή μικροβιακές λοιμώξεις.[9] Η ψωρίαση οδηγείται από κύτταρα T, με τα κύτταρα Th1 και Th17 να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο, παράγοντας διαφορετικές κυτοκίνες που περιλαμβάνουν ιντερλευκίνη (IL) -6, IL-17 και IL-22, ιντερφερόνη (IFN) - γ και παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) - α , με αποτέλεσμα τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των επιδερμικών κυττάρων, νεο-αγγειογένεση και διήθηση λευκών κυττάρων στο δέρμα. [10]

Στο ψωριασικό δέρμα η επιδερμίδα αντικαθίσταται πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα έως και 7 φορές ταχύτερα. Κατά αυτό τον τρόπο, η ανανέωση των κερατινοκυττάρων του δέρματος (διαδικασία της κερατινοποίησης) αντί να διαρκεί 28 ημέρες, διαρκεί 4 ημέρες, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πάχυνση της επιδερμίδας (υπερκεράτωση). Η ψωρίαση είναι πιθανόν να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι μη μεταδοτική δερματοπάθεια και προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα.[7]

1.2.2 Ιστορικά δεδομένα για την ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι ασθένεια που υπάρχει εδώ και αιώνες. Απόδειξη αυτού είναι τα τυπικά σημεία της παθολογικής αυτής κατάστασης που εντοπίστηκαν σε μουμιοποιημένα σώματα, τα οποία χρονολογούνται από την έναρξη της Χριστιανικής εποχής. Είναι γνωστό ότι για εκατοντάδες χρόνια, η ψωρίαση συγγεόταν με τη λέπρα, γεγονός το οποίο είχε ως αποτέλεσμα πολλά από τα άτομα που έπασχαν από ψωρίαση να καταδικάζονται σε εξορία κατά το Μεσαίωνα.[11]

Η πρώτη αναφορά στην ψωρίαση πραγματοποιήθηκε με τον όρο «ψώρα» γεγονός που συνεχίστηκε μέχρι το 19ο αιώνα. Στις αρχές του 19ου αιώνα, ένας Άγγλος ιατρός ο Robert Willan, προχώρησε για πρώτη φορά στην κλινική περιγραφή της ψωρίασης. Το όνομα ψωρίαση προέρχεται από την ελληνική λέξη «ψώρας», η οποία σημαίνει λέπι. Δεν πρέπει να συγγέεται με την ψώρα, η οποία οφείλεται στο ακάρι της ψώρας και είναι μεταδοτική ασθένεια.

Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα, οι ερευνητές προσπάθησαν να ανακαλύψουν τα αίτια που προκαλούσαν την παθολογική αυτή κατάσταση. Τη δεκαετία του 1990, αποδείχθηκε ότι η ψωρίαση είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια και συνδέεται με κληρονομικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.[12] Πέρα από τις φυσικές διαστάσεις της ασθένειας, η ψωρίαση έχει εκτεταμένη συναισθηματική και ψυχοκοινωνική επίδραση στους ασθενείς, επηρεάζοντας την κοινωνική λειτουργία και τις διαπροσωπικές σχέσεις.

1.2.3 Επίπτωση και Επιπολασμός

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια ανοσοφλεγμονώδης δερματική πάθηση που αγγίζει 1-3% του παγκόσμιου πληθυσμού, που αντιστοιχεί σε περίπου 125 εκατομμύρια άτομα.[13] Διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τους παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της ψωρίασης, ανάμεσα σε αυτούς υπογραμμίστηκε, ο ρόλος της ηλικίας, του φύλλου, της γεωγραφικής θέσης καθώς, και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων.[14]

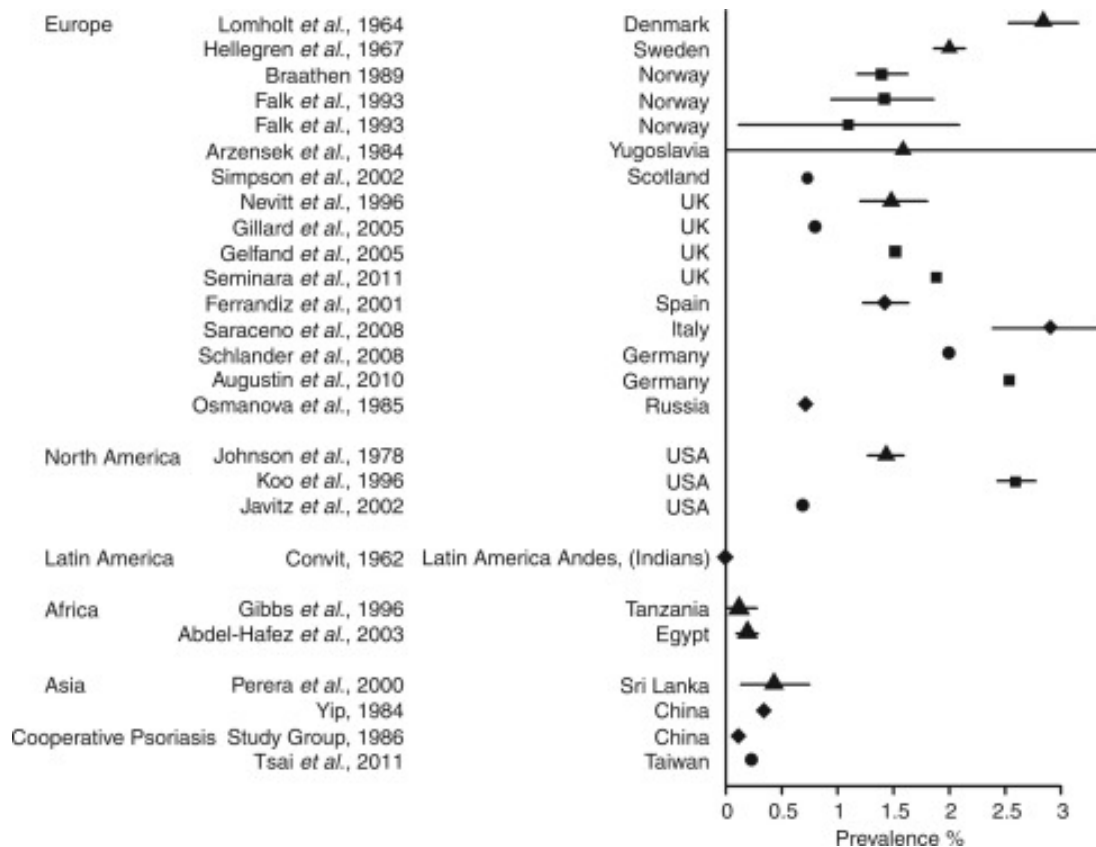
Αρχικά, σχετικά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον πιθανό συσχετισμό του επιπολασμού της ψωρίασης έχει αναφερθεί η επίδραση της απόστασης από τον ισημερινό. Σε παγκόσμια κλίμακα, η εξέλιξη της ψωρίασης εξαρτάται από την απόσταση από τον ισημερινό, ενώ οι πληθυσμοί που βρίσκονται πλησιέστερα στον ισημερινό (Αίγυπτος, Τανζανία, Σρι Λάνκα, Ταϊβάν) επηρεάζονται λιγότερο από την ψωρίαση σε σύγκριση με τις χώρες που είναι πιο απομακρυσμένες από αυτόν

(Ευρώπη και Αυστραλία)[15]. Επιπλέον, η ατμοσφαιρική ηλιακή ακτινοβολία έχει τη δυνατότητα να μετριάσει τα ποσοστά πληθυσμού της δερματικής ασθένειας που ανταποκρίνεται στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Επομένως, ο βαθμός εξωτερικής έκθεσης και ο αριθμός των ηλιόλουστων ημερών σε ένα συγκεκριμένο τοπικό περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει την επικράτηση της ψωρίασης.[14] Ακόμη, η ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία αντανakλάται σε διαφορετικούς βαθμούς από διαφορετικές επιφάνειες, το χιόνι μπορεί να αντικατοπτρίζει μέχρι και 80% της ακτινοβολίας UV, σε σύγκριση με το 15% που αντανakλάται στην ξηρή αμμουδιά. Τελικά, είναι πιθανό ότι αρκετοί αλληλεπιδρούντες περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στη συνολική γεωγραφική κατανομή και επικράτηση της ψωρίασης παγκοσμίως.[14][16]

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την επικράτηση της ψωρίασης έλαβαν μέρος κατά κύριο λόγο στην Ευρώπη ή στις Ηνωμένες Πολιτείες, παρόλα αυτά ενεργήθηκαν επίσης μελέτες στην Αυστραλία, την Κίνα, την Αίγυπτο, τη Λατινική Αμερική, τη Σρι Λάνκα, την Ταϊβάν και την Τανζανία.[15] Οι βασικές διαφορές στα ποσοστά επικράτησης εξαρτώνται από το εάν ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε μόνο παιδιά, μόνο ενήλικες ή άτομα όλων των ηλικιών.

Σχετικά με τον επιπολασμό της ψωρίασης σε άτομα όλων των ηλικιών, στις περισσότερες μελέτες τα ποσοστά επικράτησης ανέφεραν επιπολασμό της τάξεως του 1% στην Σουηδία,[17] 1,40% στην Νορβηγία,[18] 2,84% Δανία,[19] 1,48% στην Γιουγκοσλαβία,[20] 1,87% στον Ηνωμένο Βασίλειο,[21] 1,43% στην Ισπανία,[22] 2,90% στην Ιταλία,[23] 0,72% στην Ευρωπαϊκή Ρωσία,[24] στις Ηνωμένες πολιτείες οι τιμές κυμάνθηκαν από 0,7% έως 2,6%. [25] Τέλος, Τα ποσοστά επικράτησης που αναφέρθηκαν στους Λατινοαμερικάνους Ινδιάνους,[26] από την Αφρική [27](Αίγυπτο και Τανζανία)[28] και την Ασία [29](Κίνα, [30]Σρι Λάνκα[31] και Ταϊβάν)[32] κυμάνθηκαν από καμία περίπτωση που δεν ανιχνεύθηκε σε εκτιμήσεις κάτω από 0,5%.



Εικόνα 1 Μελέτες που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό της ψωρίασης σε όλες τις ηλικίες. Κύκλος, επιπολασμός περιόδου. διαμάντι, δεν προσδιορίζεται. τετραγωνικό, επικράτηση σε όλη τη ζωή. τρίγωνο, επικράτηση σημείων. Πηγή [14]

Συμπερασματικά, στις παραπάνω μελέτες, η ψωρίαση βρέθηκε να είναι συχνότερη στους ενήλικες συγκριτικά με τα παιδιά. Οι παγκόσμιες μελέτες έδειξαν μια δεύτερη αύξηση της επίπτωσης της ψωρίασης κατά την έκτη και έβδομη δεκαετία. Ωστόσο, αυτά τα ποσοστά φάνηκαν να μειώνονται προς το τέλος της ζωής. Δεν υπήρχαν σαφείς ενδείξεις που να υποστηρίζουν σαφώς τις διαφορές στον επιπολασμό λόγω φύλου. Οι συγγραφείς παρατήρησαν επίσης τη μεταβλητότητα της επικράτησης της ψωρίασης σε διάφορες γεωγραφικές τοποθεσίες. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καλυφθούν τα υπάρχοντα κενά στην κατανόηση της επιδημιολογίας της ψωρίασης και των τάσεων της επίπτωσης με την πάροδο του χρόνου. [15][16]

1.2.4 Τύποι ψωρίασης

Υπάρχουν δύο τύποι στην ψωρίαση, αυτή της πρώιμης έναρξης και της καθυστερημένης έναρξης. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 2.147 ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση αξιολογήθηκε το ηλικιακό εύρος εμφάνισης της νόσου. Η τυποποίηση HLA σε 112 τυχαίους ασθενείς που είναι σαφές πως βρίσκεται σε ασθενείς με ψωρίαση, έδειξε πως υπήρχε στο 85,3% των ασθενών με πρώιμη έναρξη της νόσου σε αντίθεση με το 14,7% των ασθενών με καθυστερημένη εμφάνιση. Παρακάτω αποτυπώνεται η διαφοροποίηση των δύο τύπων εμφάνισης της ψωρίασης.[33]

Τύπος I: αφορά νεαρούς ενήλικες οι οποίοι μπορεί να έχουν κάποιο συγγενή που επίσης να πάσχει από ψωρίαση (θετικό οικογενειακό ιστορικό). Ο τύπος αυτός συνήθως έχει πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση της ψωρίασης.

Τύπος II: αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, 50-60 ετών, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό με ηπιότερη και λιγότερη εκτεταμένη ψωρίαση.

1.2.5 Διάγνωση της ψωρίασης

Η διάγνωση της ψωρίασης πραγματοποιείται με κλινικά ευρήματα. Η κλινική διάγνωση της ψωρίασης μπορεί να είναι δύσκολη, εξαιτίας δευτερευουσών μεταβολών όπως είναι η τριβή. Όσον αφορά την φυσική εξέταση, περιλαμβάνει εξέταση της πρωτοπαθούς αλλοίωσης περιοχών που επηρεάζονται από την ψωρίαση, όπως είναι το τριχωτό της κεφαλής, τα νύχια, τα πέλματα, οι παλάμες και τα γεννητικά όργανα. Η διάγνωση μπορεί να υποστηριχθεί περαιτέρω από το σύμβολο Auspitz ή το φαινόμενο Koebner.[34]

Το ιστορικό του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομέρειες για τα μέλη της οικογένειας που πάσχουν από τη νόσο και πιθανούς παράγοντες ενεργοποίησης, όπως οι παρούσες λοιμώξεις ή τα νέα φάρμακα. Επιπλέον, σε περιπτώσεις σοβαρής ψωρίασης, είναι υποχρεωτική η εξέταση των διαταραχών του μεταβολισμού, καθώς, επίσης και της καρδιαγγειακής και ψυχικής υγείας. [35]

Τέλος, τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα εργαλεία για την ταξινόμηση της ψωρίασης περιλαμβάνουν τον δείκτη της περιοχής ψωρίασης και της σοβαρότητας (PASI), την επιφάνεια σώματος (BSA) και τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), με βαθμολογία πάνω από 10 για καθεμία από αυτές τις παραμέτρους που υποδηλώνουν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση.[36]

Η βαθμολογία Περιοχή Ψωρίασης και δείκτης βαρύτητας (PASI) έχει χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της σοβαρότητας της νόσου του ερυθήματος, της διήθησης ή του πάχους, της κλιμάκωσης και της έκτασης των βλαβών σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Ο ορισμός της ήπιας, μέτριας και σοβαρής ψωρίασης θα μπορούσε να βασιστεί στον συνδυασμό των περιοχών για τα PASI και DLQI που περιγράφονται παρακάτω στον πίνακα 1. [37]

Ταξινόμηση της βαρύτητας της ψωρίασης			
Τα όρια PASI και DLQI	PASI<7	PASI 7-15	PASI>15
DLQI<5	Ήπιος	Μέτριος	Αυστηρός
DLQI 5-15	Μέτριος	Μέτρια ^α	Αυστηρός
DLQI>15	Μέτριος	Μέτρια ^α	Αυστηρός

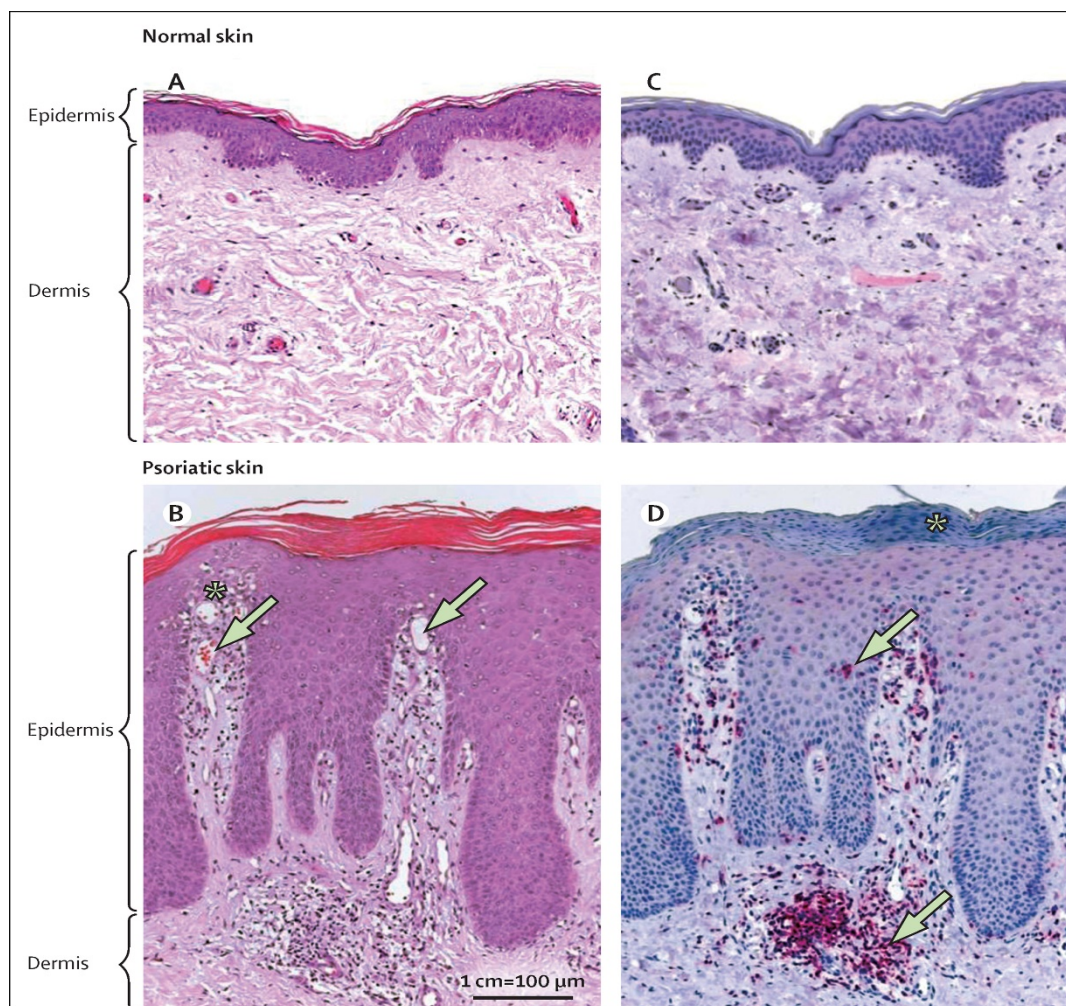
Πίνακας 1. Προτεινόμενη ταξινόμηση και ορισμός της ήπιας, μέτριας έως σοβαρής και σοβαρής ψωρίασης Σύμφωνα με τα όρια PASI και DLQI.

Συντομογραφίες: DLQI, δερματολογικός δείκτης ποιότητας ζωής. PASI, δείκτης σοβαρότητας περιοχής ψωρίασης. πηγή [37]

1.2.6 Ιστοπαθολογία ψωρίασης

Η ψωρίαση παρουσιάζει χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές μεταβολές σχεδόν σε κάθε τύπο κυτταρικού δέρματος. Αντίθετα με το φυσιολογικό δέρμα, το ψωριασικό παρουσιάζει τις εξής αλλοιώσεις:[36]

- ακάνθωση, υπερκεράτωση και παρακεράτωση στην επιδερμίδα,
- επιμήκυνση των θηλαίων καταδύσεων της επιδερμίδας,
- διάταση και συστροφή των αιμοφόρων αγγείων του χορίου που φθάνουν ως την κορυφή των θηλών,
- φλεγμονώδη διήθηση της επιδερμίδας και του χορίου από T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα,
- φλυκταινίδια του Kogoj (συσσωρεύσεις φλεγμονωδών κυττάρων μέσα στην επιδερμίδα) και μικροαποστήματα του Munro (αποστημάτια κάτω από την κερατίνη στιβάδα)



Εικόνα 2. Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ψωρίασης πηγή [36]

Εντός της τυπικής πλάκας, η ψωριασική επιδερμίδα εμφανίζει έντονη επιδερμική ακάντωση, υπερκεράτωση και επιμήκυνση των κοιλοτήτων (Α, φυσιολογικό δέρμα και Β, αλλοιωμένο ψωριασικό δέρμα, χρώση με αιματοξυλίνη και ηωσίνη). Διασταλμένα και κωνικά δερματικά αιμοφόρα αγγεία φτάνουν στα άκρα των δερματικών θηλών (Β, βέλη). Μία ανάμικτη φλεγμονώδης διείδυση με ουδετερόφιλα που συσσωρεύονται εντός της επιδερμίδας σημειώνεται (Β, αστερίσκος). Αντίθετα με το φυσιολογικό δέρμα (C), η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του CD3 αποκαλύπτει πολλά T-λεμφοκύτταρα στο δέρμα και την επιδερμίδα του ψωριασικού δέρματος τραυμάτων (D, βέλη). Οι πυρήνες των κυττάρων που υπάρχουν στο κερατινοποιημένο στρώμα της επιδερμίδας είναι επίσης χαρακτηριστικοί για το τραυματισμένο ψωριασικό δέρμα (D, αστερίσκος).[36]

Η ψωρίαση είναι μια νόσος με πολλά πρόσωπα, αφού η κλινική της εικόνα εξαρτάται από τη μορφή και την εντόπισή της. Παρακάτω, παρουσιάζονται οι κλινικές μορφές της νόσου.

1.2.7 Κλινική ταξινόμηση της νόσου.

Η ψωρίαση είναι μια πολύπλευρη ασθένεια που είναι διαδεδομένη και στα δύο φύλα αν και πρόσφατες έρευνες δείχνουν συχνότερη εμφάνιση στον ανδρικό συγκριτικά με τον γυναικείο πληθυσμό.[38] Υπάρχουν πέντε διαφορετικοί τύποι της ψωρίασης, αυτοί είναι η ψωρίαση κατά πλάκας (επίσης γνωστή ως η ψωρίαση vulgaris), ψωρίαση παιδικής ηλικίας, η οποία προηγείται της λοίμωξης του αναπνευστικού. Αντίστροφη ψωρίαση, που ονομάζεται επίσης ενδοαγγειακή ψωρίαση που συνήθως βρίσκεται σε πτυχές του δέρματος. Η φλυκταινώδης ψωρίαση, η οποία μπορεί είτε να πάρει τη μορφή της φλύκταινας, είτε γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (σπάνια και σοβαρή μορφή ψωρίασης). Τέλος, ερυθροδερμική ψωρίαση, η οποία είναι μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή της ψωρίασης.[36]

Η κατά πλάκας ψωρίαση αποτελεί την πιο συχνή μορφή της νόσου και απαντά στο 90% περίπου των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από μονομορφικές ερυθριματώδεις πλάκες που καλύπτονται από παχιά, αργυρόχρωμα λέπια. Οι πλάκες αυτές μπορεί να είναι λίγες, μπορεί να καταλαμβάνουν μεγαλύτερη περιοχή, είτε ολόκληρη την επιφάνεια του δέρματος ως ερυθροδερμία.[39] Το σχήμα τους μπορεί να είναι στρογγυλό, ωοειδές ή ακανόνιστο και εμφανίζονται ιδιαίτερα στους αγκώνες, τα γόνατα και την οσφυϊκή χώρα.

Ανάλογα με την περιοχή του σώματος που προσβάλλεται περισσότερο, μπορούμε να διακρίνουμε την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και των πελμάτων, των νυχιών και των πτυχών του δέρματος. (ανάστροφη) [39]

Η ψωρίαση παιδικής ηλικίας είναι μια σπάνια μορφή της νόσου που συχνά προηγείται από μια στρεπτοκοκκική λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Οι αντιγονικές ομοιότητες μεταξύ των στρεπτοκοκκικών πρωτεϊνών και των αντιγόνων των κερατινοκυττάρων μπορεί να εξηγήσουν την ενεργοποίηση από τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις.[40] Χαρακτηρίζεται από μικρές, διάσπαρτες, ερυθματώδεις βλατίδες, μεγέθους έως 1,5 cm, με κατανομή κυρίως στον κορμό και τα άκρα. Η ψωρίαση είναι συχνή στα παιδιά και ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 2,0% σε διάφορες μελέτες.[41] Η ψωρίαση επηρεάζει τα παιδιά στις περιοχές του δέρματος που είναι ασυνήθιστα σε ενήλικες, όπως το πρόσωπο το οποίο χρειάζεται ιδιαίτερα προσεκτική διαχείριση. [42]

Η φλυκταινώδης ψωρίαση είναι μια σπάνια, ανοσοδιαμεσολαβούμενη συστηματική διαταραχή του δέρματος που χαρακτηρίζεται από κιτρινωπά φλύκταινα σε ερυθματώδη βάση με ποικιλία κλινικών παρουσιάσεων και μοτίβα διανομής.[43] Οι παραλλαγές της φλυκταινώδους ψωρίασης έχουν διαχωριστεί κλινικά στην εντοπισμένη και γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση, και χαρακτηρίζονται από μία αποστειρωμένη κυρίως ουδετερόφιλη διήθηση.[44] Η φλυκταινώδης ψωρίαση θεωρείται μια παραλλαγή της ψωρίασης, μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω με βάση την κλινική παρουσίαση και τη θέση των φλύκταινων.

Οι υποτύποι της φλυκταινώδους ψωρίασης περιλαμβάνουν:

- Γενικευμένη:
 - von Zumbusch υπότυπος: Διάχυτη γενικευμένη φλυκταινώδης έκρηξη με συσχετισμένα συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, αρθραλγίες κ.λπ.)
 - Δακτυλικός δακτύλιος: Δακτυλιοειδείς αλλοιώσεις με φλύκταινες κατά μήκος της προχωρημένης ακμής.
 - Εξανθηματικός υπότυπος: Οξεία φλυκταινώδης έκρηξη χωρίς συστηματικά συμπτώματα που λύνονται μετά από μερικές ημέρες.
 - Impetigo herpetiformis: Πλυματική ψωρίαση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εντοπισμένη:
 - Ακροδερματίτιδα συνεχίζει του Hallopeau: Φλυκταινώδη που επηρεάζουν τα δάχτυλα, τα δάχτυλα των ποδιών και τα νύχια.

- ο Ψωρίαση από φοινικοπλανάδα: Φλύκταινες που επηρεάζουν τις παλάμες και τα πέλματα

Η φλυκταινώδης ψωρίαση εμφανίζεται σε γενετικά ευαίσθητα άτομα και μπορεί να προκληθεί από ορισμένους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε ψωριασικές μεταβολές και έντονη συσσώρευση ουδετερόφιλων στην επιδερμίδα.[45] Η φλυκταινώδης ψωρίαση είναι μια σπάνια ασθένεια. Επηρεάζει τόσο τα παιδιά όσο και τους ενήλικες σε μια διτροπική ηλικιακή κατανομή. Οι φλύκταινες παραλλαγές της ψωρίασης αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% όλων των κλινικών περιπτώσεων ψωρίασης. [46] Η ακριβής παθογένεση της φλυκταινώδους ψωρίασης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, με βάση την έκφραση ορισμένων κυτοκινών και απαντήσεων σε συγκεκριμένα φάρμακα, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί.[43,46]

Η ερυθροδερμική ψωρίαση είναι μια ασυνήθιστη, δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα του δέρματος και συχνά περιλαμβάνει > 80% έως 90% της επιφάνειας σώματος (BSA),[47] σχετίζεται με αρκετές επιπλοκές, με θνησιμότητα έως και 64%. [48] Η παθοφυσιολογία της ερυθροδερμίας δεν είναι καλά κατανοητή. Είναι μια δραματική παρουσίαση που μπορεί να προκύψει από ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα, λέμφωμα δερματικών κυττάρων T ή από αντιδράσεις φαρμάκων, αλλά είναι ιδιοπαθής σε περίπου 25% των περιπτώσεων.[49] Τα αρχικά συμπτώματα της ερυθροδερμίας περιλαμβάνουν ευρέως διαδεδομένο ερύθημα, πυρετό, κνησμό, πόνο, οίδημα, κακουχία και κόπωση . Οξεία ερυθροδερμία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως ανισορροπία ύδατος-ηλεκτρολυτών, υποθερμία, καρδιακή ανεπάρκεια και δευτερογενείς λοιμώξεις.[47] Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλα δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματολογικές καταστάσεις: αντιδράσεις στο φάρμακο, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN).[50]

Τέλος, η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) εμφανίζεται στο 23%-30% των ψωριασικών ασθενών. Προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα, εμφανίζεται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες (>40 ετών) και στην ψωρίαση τύπου I.[36]

Συμπερασματικά, η ψωρίαση εκδηλώνεται σε ένα ευρύ κλινικό φάσμα. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν κατέδειξαν ότι ο κλινικός τύπος δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη σοβαρότητα ή την πορεία της νόσου. Ωστόσο, ο κλινικός τύπος είναι ένα σημαντικό στοιχείο στον προσδιορισμό του πρωτοκόλλου θεραπείας.[51]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

2.1 Παθογένεια Ψωρίασης

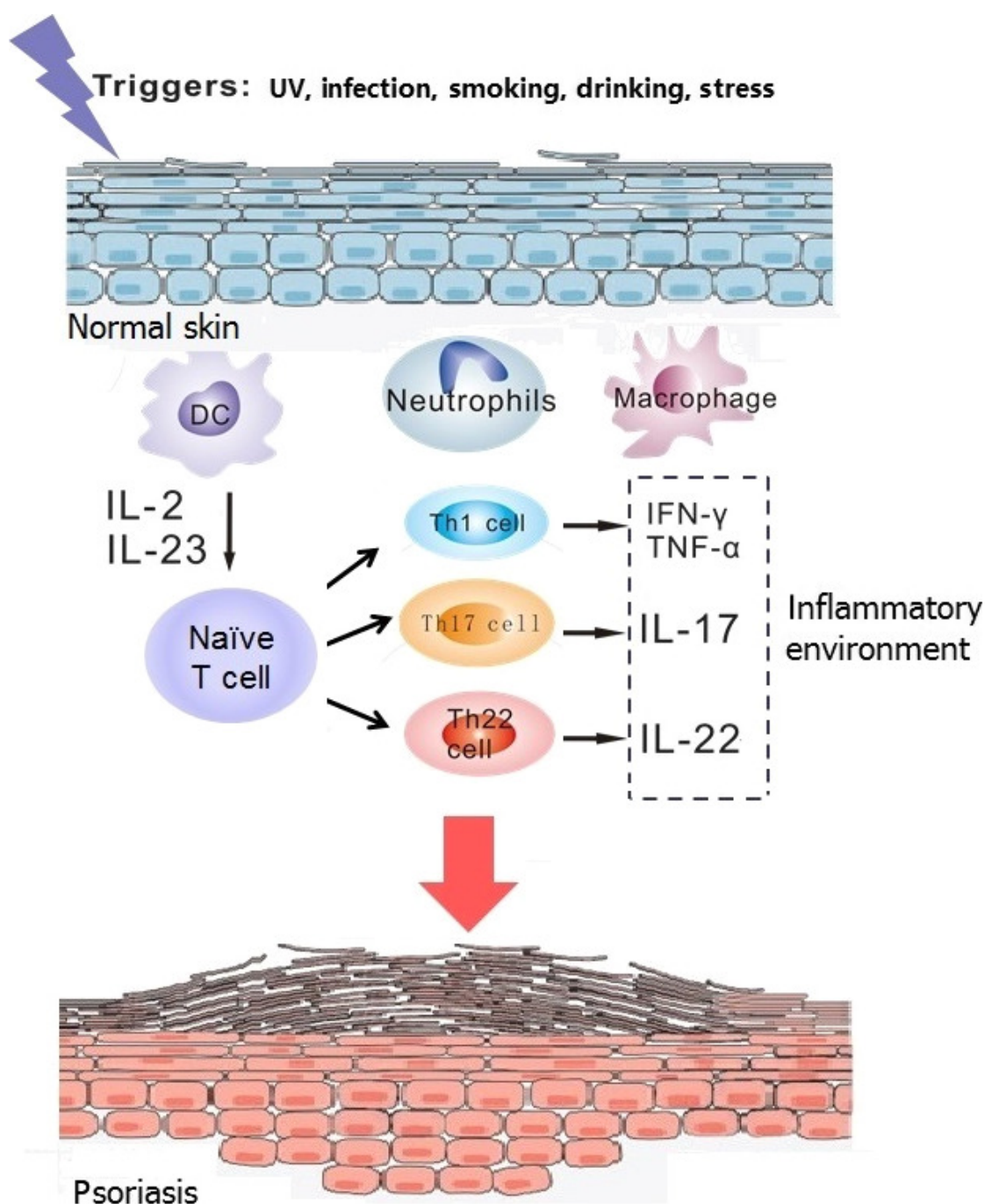
Η ψωρίαση είναι μια χρόνια και επαναλαμβανόμενη φλεγμονώδης δερματική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από υπερπολλαπλασιαστικά κερατινοκύτταρα και διηθητικά ανοσοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων Τ κυττάρων, δενδριτικών κυττάρων, μακροφάγων και ουδετερόφιλων. [52] Αρχικά, η ψωρίαση θεωρήθηκε απλά μια ασθένεια με υπερπολλαπλασιασμό και ανώμαλη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, ενώ οι τρέχουσες έρευνες επιβεβαιώνουν ότι η ψωρίαση είναι μια αυτοάνοση δερματική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αποκρίσεις με τη μεσολάβηση Τ-κυττάρων. [53] Η ανισορροπία μεταξύ των υπομονάδων Τ-λεμφοκυττάρων CD4+ συνεισφέρει στην υπερκεράτωση και στη παρακεράτωση. [52][53]

Επί του παρόντος, η ψωρίαση πιστεύεται ότι προκαλείται από το συνδυασμό γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων και πως η γενετική ποικιλομορφία καθώς, επίσης και οι επιγενετικές τροποποιήσεις της μπορούν να επηρεαστούν από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. [54] Τα Τ-κύτταρα πιστεύεται ότι είναι ένας βασικός μεσολαβητής στην ψωρίαση. [55]

Αρχικά, οι παράγοντες περιβαλλοντικού κινδύνου πυροδοτούν την ανοσολογική απόκριση του σώματος, η οποία ενεργοποιεί τα αφημένα Τ κύτταρα από τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο (APC) στην επιδερμίδα, και ειδικά τα κύτταρα Langerhans. Το APC μπορεί επίσης, να απελευθερώσει κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη (IL) -12 και η IL-23, οι οποίες προάγουν τα μη φυσικά Τ κύτταρα ώστε να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα Th1 και Th17. [56] Στη συνέχεια, τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα μεταναστεύουν από τους λεμφαδένες στο δέρμα, όπου διεγείρονται για να παράγουν πολλές κυτοκίνες. Με την σειρά τους, αυτές οι κυτοκίνες αλληλεπιδρούν με τα επιδερμικά και δερματικά κύτταρα και στη συνέχεια προκαλούν αλλαγές, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και του επιδερμικού πάχους.

Όλες οι αλλαγές που εμπλέκονται στις δύο κύριες οδούς γύρω από τα Τ κύτταρα περιλαμβάνουν: IL-2 / Th1 / ιντερφερόνη (IPN) - γ και IL-23 / Th17 / IL-17. Στην πρώτη οδό, η IPN- γ που παράγεται από ενεργοποιημένα Th1 κύτταρα επάγει την έκφραση συν-διεγερτικών μορίων σε δενδριτικά κύτταρα και το μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (ICAM) -1 στα κερατινοκύτταρα, διεγείρει την

απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) -α από τα μακροφάγα, αναστέλλοντας έτσι την απόπτωση των κερατινοκυττάρων. [52][56] Στη δεύτερη οδό, τα Th17 κύτταρα απελευθερώνουν τις κύριες κυτοκίνες τελεστών IL-17 και IL-22. Η IL-17 μπορεί να επηρεάσει την έκφραση κυτοκινών όπως TNF-α και ICAM-1, να αυξήσει την έκφραση κερατινοκυττάρων των χημειοκινών και να μειώσει την έκφραση της κυτταρικής προσκόλλησης στα μόρια. Η IL-22 προάγει επίσης τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, και οι δύο έχουν ως αποτέλεσμα τη διάσπαση του φραγμού του δέρματος.[52][57]



Εικόνα 3. Παθογένεια της ψωρίασης πηγή [52]

2.2 Παράγοντες Παθογένειας Ψωρίασης

2.2.1 Γενετικοί Παράγοντες

Αν και οι γενετικοί μηχανισμοί που υποκρύπτουν την ψωρίαση δεν έχουν ακόμη διασαφηνιστεί πλήρως, τα ποσοστά παγκόσμιας ψωρίασης υποδηλώνουν σημαντική κληρονομικότητα.[58]

Παρόμοια με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, η γενετική της ψωρίασης είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι υπάρχει σημαντική γενετική συνιστώσα στην ψωρίαση. Η παθογένεση της ψωρίασης έχει ένα ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, με περίπου 65-72% και 15-30% ποσοστό συσχέτισης σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα, αντίστοιχα.[59] Αποτελέσματα μελετών πληθυσμού, υποδεικνύουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ψωρίασης σε πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς των ασθενών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.[58][59]

Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 14% όταν ένας γονέας έχει ψωρίαση, 41% όταν νοσούν και οι δύο γονείς και 6% όταν υπάρχει αδελφός (η) με ψωρίαση. Τα ποσοστά αυτά είναι σημαντικά υψηλότερα από το 2% σχετικού κινδύνου εμφάνισης της νόσου όταν δεν υπάρχει στην οικογένεια ασθενής με ψωρίαση.[59] Οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την ψωρίαση εμπλέκονται σε διαφορετικές βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών λειτουργιών όπως η παρουσίαση αντιγόνου, η φλεγμονή και η βιολογία των κερατινοκυττάρων.[60]

Παρακάτω, αναφέρονται πολλές γνωστές γενετικές προδιαθέσεις της ψωρίασης σε σχέση με τα ανοσολογικά γονίδια και τις κωδικοποιημένες οδούς τους με ευαισθησία στην ψωρίαση.[61] Αρχικά, το πρώτο γονίδιο που ανακαλύφθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με την ευαισθησία στην ψωρίαση ήταν το HLA-Cw6, το οποίο βρίσκεται στο *PSORS1* σε χρωμοσωμική θέση 6p21.3.[62] Το HLA-Cw6 βρίσκεται σε περίπου 4-16% των υγιών μαρτύρων και σε περίπου 20% - σε ποσοστό άνω του 50% των περιπτώσεων ψωρίασης, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετάται.[63]

Επίσης, η IL-12 και η IL-23 μοιράζονται τόσο μια κοινή υπομονάδα (p40), όσο και μια κοινή αλυσίδα στον ετεροδιμερικό υποδοχέα τους, IL-12RB1. Και οι δύο κυτοκίνες σηματοδοτούν τη σηματοδότηση JAK-STAT.[64] Ωστόσο, η IL-12 αποτελείται από p35 και p40, ενώ η IL-23 αποτελείται από p19 και p40. Παρόλο που η ψωρίαση αρχικά θεωρήθηκε ότι ήταν ασθένεια που προκαλείται από Th1 (και συνεπώς θα είχε μεγάλη συνεισφορά του άξονα IL-12) είναι τώρα καλά κατανοητό ότι η ασθένεια προκαλείται κυρίως μέσω της αποκαλυπτόμενης από IL-23 Th17 απάντησης.[65] Συνοπτικά, πολλά

συστατικά του άξονα IL-23 έχουν γενετικούς συσχετισμούς με ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένης της ίδιας της κυτοκίνης IL-23, του υποδοχέα IL-23 και σηματοδότησης προς τα κάτω μέσω του υποδοχέα IL-23.

Επιπλέον, ο κρίσιμος ρόλος των T-κυττάρων στην ψωρίαση αρχικά ανακαλύφθηκε παρατηρώντας τη βελτίωση της νόσου όταν χρησιμοποιήθηκαν γενικοί παράγοντες καταστολής T-κυττάρων. Τα T-κύτταρα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: CD8 + κυτταροτοξικά T-κύτταρα και CD4 + βοηθητικά T-κύτταρα, αμφότερα τα οποία ευρέθη ότι είναι αυξημένα σε ψωριασικό αλλοιωτικό δέρμα.[66] Όσον αφορά τα CD4 + T-βοηθητικά κύτταρα, αυτός ο κυτταρικός τύπος μπορεί να είναι πολωμένος σε διαφορετικές πτυχές ανάλογα με τις ανάγκες της ανοσοαπόκρισης.

Τέλος, πολλά γονίδια στην οδό NP-κΒ σχετίζονται με την ψωρίαση. Το NF-κΒ είναι ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας στις ανοσολογικές αντιδράσεις και παίζει σημαντικό ρόλο σχεδόν σε κάθε τύπο ανοσοκυττάρου. [67] Το NF-κΒ συγκρατείται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου, δεσμευμένο στον αναστολέα του, IκΒ. Πολλοί κυτταρικοί υποδοχείς ανοσολογικής σηματοδότησης περιλαμβάνουν εγγενείς υποδοχείς αναγνώρισης ανοσομορφών και υποδοχείς κυτοκίνης, όπως TNFα.[68]

2.2.2 Εξωγενείς και Εγγενείς Παράγοντες

Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την ψωρίαση είναι οι εξωγενείς και εγγενείς παράγοντες κινδύνου. Παρακάτω, γίνεται εστίαση σε κάθε συστατικό αυτών των ομάδων καθώς, και στις επιπτώσεις αυτών στην ανάπτυξη της ψωρίασης. [69]

Ανάμεσα στους **εξωγενείς παράγοντες** περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων:

Το μηχανικό στρες. Σε ψωριασικούς ασθενείς παρατηρούνται διάφορες δερματικές βλάβες σε μη εμπλεκόμενες περιοχές μετά από διάφορες βλάβες, αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο Koebner.[70] Διάφορα είδη ακτινοβολιών όπως ακτινοθεραπεία και υπεριώδη ακτινοβολία αλλά ακόμη και ένας ελαφρύς ερεθισμός του δέρματος έχει αναφερθεί ότι προκαλεί νέες αλλοιώσεις της ψωρίασης.[71] Ο τύπος, η θέση, το βάθος και ο βαθμός τραυματισμού μπορεί να επηρεάσουν την παθογένεια του φαινομένου Koebner. Η αυξημένη ροή αίματος του θηλώδους χορίου βοηθά τους διαμεσολαβητές που παίζουν ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης.

Ωστόσο, οι μηχανισμοί που διέπουν το φαινόμενο Koebner δεν έχουν διασαφηνιστεί πλήρως. [72] Ο παράγοντας ανάπτυξης νεύρων (NGF) είναι ένας νευροτροφικός παράγοντας που εκφράζεται τόσο στο νευρικό σύστημα όσο και στα περιφερειακά όργανα. Ο NGF θεωρείται ότι συσχετίζεται με το φαινόμενο Koebner.[73] Μετά από ένα δερματικό τραύμα, σε μια αναπτυσσόμενη αλλοίωση της ψωρίασης, ο πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων και η αύξηση της ρύθμισης του NGF στα βασικά κερατινοκύτταρα είναι πρώιμα περιστατικά και προηγούνται του επιδερμοτροπισμού των T λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, ο NGF που εκκρίνεται από τα ψωριασικά κερατινοκύτταρα είναι λειτουργικά ενεργός.[69][73] Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι ο NGF διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης και ότι ο ρυθμιστικός ρόλος του NGF και του συστήματος υποδοχέα του είναι λειτουργικά ενεργός στο αρχικό στάδιο της ανάπτυξης αλλοιώσεων της ψωρίασης.[73]

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με σημαντικές επιπτώσεις στο ανθρώπινο δέρμα και διάφοροι ατμοσφαιρικοί ρύποι, όπως είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, πτητικές οργανικές ενώσεις, οξείδια, σωματίδια, όζον, βαρέα μέταλλα και υπεριώδης ακτινοβολία, προκαλώντας οξειδωτικό στρες.[74]

Το κάδμιο είναι ένας από τους ατμοσφαιρικούς ρύπους που επηρεάζουν σημαντικά την παθογένεση της ψωρίασης. Για τη διευκρίνιση της σχέσης μεταξύ καδμίου και ψωρίασης, μελετήθηκαν 5.927 συμμετέχοντες, ≥ 20 ετών, στην Έρευνα Εξετάσεων Εθνικής Υγείας και Διατροφής (NHANES) 2003-2006. Η σοβαρότητα της ψωρίασης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας αυτοδεσμευτικά ερωτηματολόγια δερματολογίας.[75]

Το κάδμιο μετρήθηκε χρησιμοποιώντας χημεία αίματος. Οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν σημαντικά υψηλότερο αίμα καδμίου (0,67 έναντι 0,52 $\mu\text{g} / \text{L}$, $p = 0,006$). Υπήρξε έντονη γραμμική αύξηση στις προβλεπόμενες τιμές καδμίου αίματος με αύξηση της σοβαρότητας της ψωρίασης (p για τάση = 0,002). Οι συμμετέχοντες με σοβαρή ψωρίαση έχουν υψηλότερο κάδμιο αίματος. Η περιβαλλοντική έκθεση στο κάδμιο μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση της ψωρίασης. [75]

Παρόλο που εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμοί στη μελέτη αυτή, όπως τα δεδομένα θεραπείας που δεν περιλαμβάνονται, τα αποτελέσματα αυτά έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία για το γενικό πληθυσμό, καθώς αποδεικνύουν τη σημασία της πρόληψης της έκθεσης σε κάδμιο, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση.

Τα φάρμακα. Αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι πολλά φάρμακα, όπως οι αντιπολλαπλασιαστικοί παράγοντες (imiquimod), τα αντιικά και αντικαταθλιπτικά (λίθιο), τα

αντιυπερτασικά (β-αναστολείς), TNF-α και πολλά νέα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών αντικυτοκίνης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ψωρίασης, έχουν συνδεθεί όλα κλινικά με την έναρξη και την επιδείνωση της ψωρίασης.[52]

Αρχικά, οι ανταγωνιστές TNF-α μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική βελτίωση της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με ποικιλία αυτοάνοσων ασθενειών και φλεγμονωδών διαταραχών, ιδιαίτερα ψωρίασης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, υπήρξαν αυξανόμενες αναφορές για επαγόμενη ή επιδεινούμενη ψωρίαση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF-α. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε όλους τους αναστολείς του TNF-α και έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς με οποιαδήποτε ασθένεια στην οποία αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται ως θεραπεία.[76] Η επίπτωση της επαγόμενης από TNF-α αναστολέα ψωρίασης εκτιμήθηκε στο 1,5% έως 5%.[77]

Επιπλέον, ψωρίαση παρατηρήθηκε μέσω της εφαρμογής Aldara,) κρέμα που περιέχει 5% imiquimod, η οποία μπορεί να οφείλεται στην ελαττωματική πρόσληψη προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος και στην ισχυρή διέγερση της αντίθετης ρύθμισης της IL-10. Παρόλο που το Imiquimod χρησιμοποιείται για την θεραπεία των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και των μη μελανωματικών δερματικών όγκων.[78] Μπορεί να ενεργοποιήσει το μονοπάτι σηματοδότησης IFN τύπου I και έχει θεωρηθεί ως ένα από τα καλύτερα διερευνηθέντα σκανδάλη της ψωρίασης.

Πληθώρα φαρμάκων αποσκοπούν κυρίως στην παρεμπόδιση του ανοσοποιητικού συστήματος του ατόμου, με αποτέλεσμα την επαγωγή της ψωρίασης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα ενεργοποιούν την ψωρίαση είναι περίπλοκα, επομένως η κλινική εφαρμογή αυτών των φαρμάκων αναπόφευκτα αντιμετωπίζει κάποιες δυσκολίες.[52]

Ο εμβολιασμός. Ο εμβολιασμός είναι μια αποδεδειγμένη και καθιερωμένη στρατηγική για την πρόληψη λοιμωδών νόσων στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες που προκαλούνται από ανοσοποίηση. [79]

Ωστόσο, έχουν προκύψει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των εμβολιασμών στις ανοσοδιαμεσολαβούμενες φλεγμονώδεις ασθένειες. Μελέτες έχουν παρατηρήσει την σχέση μεταξύ του εμβολιασμού και της γρίπης, σχετικά με την επιδείνωση της ψωρίασης.[80] Πέρα από την πρόκληση ψωρίασης στην κοινή γρίπη έχουν φάνει οι αρνητικές επιδράσεις και σε άλλους εμβολιασμούς όπως στο εμβόλιο Bacillus Calmette-Guerin (BCG), το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως για την πρόληψη της φυματίωσης.[81]

Σε άλλη μελέτη, φάνηκε πως η ψωρίαση μπορεί επίσης να προκληθεί από άλλα εμβόλια όπως εμβολιασμός με τετάνου-διφθερίτιδας και εμβολιασμός πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαρίτη καθώς αυτοί παράγουν ανοσοαποκρίσεις T helper 1 (Th1) και Th17 οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση και επιδείνωση της ψωρίασης. [82] Παρόλα αυτά η επίπτωση της ψωρίασης που προκαλείται από τον εμβολιασμό είναι πολύ χαμηλή. Αντίθετα, ο εμβολιασμός είναι θεραπευτικά αποτελεσματικός σε ασθενείς με ψωρίαση.

Η μόλυνση. Η ψωρίαση έχει θεωρηθεί ως μια κατάσταση που εκδηλώνεται αποκλειστικά στο δέρμα. Ωστόσο, η συστηματική φλεγμονώδης φύση αυτής της νόσου έχει επιβεβαιωθεί από την παρουσία ευρέος φάσματος μη ρυθμισμένων κυτοκινών και φλεγμονωδών δεικτών στον ορό αυτών των ασθενών. [69] Έχουν βρεθεί αμφότερα ρυθμισμένα στο έντερο και στο μικροβίωμα του δέρματος σε συνδυασμό με την ψωρίαση. Όσον αφορά το μικροβίωμα του δέρματος, παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σχετική αφθονία των Firmicutes, Actinobacteria και Proteobacteria. Επιπλέον, *Staphylococcus* και *Streptococcus* spp. ανιχνεύθηκαν συχνότερα στο ψωριασικό δέρμα. [83]

O Staphylococcus (S.) aureus σχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη της ψωρίασης. Η αποικία του *S. aureus* στις αλλοιώσεις έχει αποδειχθεί σε περίπου 60% των ασθενών με ψωρίαση, σε σύγκριση με το 5% έως 30% του φυσιολογικού υγιούς δέρματος. [84] Τα είδη *Candida* είναι μέρος της φυσιολογικής ανθρώπινης μικροχλωρίδας και ανιχνεύθηκαν ιδιαίτερα είτε στο δέρμα είτε στις βλεννογόνες μεμβράνες ασθενών με ψωρίαση. [85] Μια μελέτη με τα ποσοστά ανίχνευσης των ειδών *Candida* ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με εκείνη στους υγιείς μάρτυρες, ειδικά στους περιβάλλοντες βλεννογόνους του στόματος [85]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με ψωρίαση και οι υγιείς μάρτυρες δεν διαφέρουν σημαντικά στο ποσοστό των ειδών *Candida* που απομονώνονται από το δέρμα.

Τέλος, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι επίσης ένας πολύ γνωστός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με την ψωρίαση. Είναι παράδοξο το γεγονός ότι, ενώ τα φάρμακα που στοχεύουν T λεμφοκύτταρα είναι αποτελεσματικά στην ψωρίαση, η κατάσταση θα πρέπει να επιδεινωθεί από τη μόλυνση από τον ιό HIV. [86] Παρόλο που η λοίμωξη από τον ιό HIV προκαλεί την εμφάνιση και την επιδείνωση της ψωρίασης, οι ακριβείς παθομηχανισμοί παραμένουν ακόμη πλήρως αποσαφηνισμένοι.

Κάπνισμα και Αλκοόλ. Το κάπνισμα είναι ένας κίνδυνος για την υγεία και επίσης ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ψωρίαση. Αρκετές μελέτες έδειξαν προηγούμενη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της ψωρίασης. [52]

Σε μεγάλη εθνική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε από την Κορεατική Εθνική Ασφάλιση Υγείας από το 2005 έως το 2015, διερευνήθηκε ο δείκτης εμφάνισης ψωρίασης σε τρέχοντες και πρώην καπνιστές. Η IR (ανά 1000) ψωρίασης ήταν 3,71 για τους πρώην καπνιστές και 3,54 για τους τρέχοντες καπνιστές, αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος δυνητικός παράγοντας κινδύνου για την ψωρίαση. Επιπλέον, ο κίνδυνος για την ψωρίαση αυξήθηκε με την ποσότητα και τη διάρκεια του καπνίσματος (P για τάση <.0001). Υπήρξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου ψωρίασης και της συνολικής περιόδου καπνίσματος (P για τάση <.0001).[87] Οι λόγοι για τους οποίους το κάπνισμα είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου της ψωρίασης είναι εξαιρετικά πολύπλοκοι λόγω της ποικιλίας των άγνωστων τοξινών που περιέχονται στα τσιγάρα. Ωστόσο, ένας κρίσιμος λόγος είναι η σύνδεση μεταξύ νικοτίνης και νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (nAChR) που οδηγούν σε διαταραχές της σηματοδότησης του κανονικού νευρικού συστήματος.[52]

Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε σαφώς ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας και / ή της διάρκειας του καπνίσματος και της εμφάνισης της ψωρίασης. Όμως, η μελέτη αυτή περιορίστηκε στο γεγονός ότι δεν έχει αντικατοπτριστεί οποιαδήποτε αλλαγή στο καθεστώς καπνίσματος μετά την καταχώριση. Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.[87]

Το αλκοόλ. Η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ψωρίαση. Η συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και της κατανάλωσης αλκοόλ είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική.[69]

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε, τα επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με το αλκοόλ και την θνησιμότητα. Αυτό φαίνεται να είναι μοναδικό στην ψωρίαση σε σύγκριση με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες.[88] Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να συμβάλει στη συστηματική φλεγμονή και στις συνοσηρότητες που σχετίζονται με την ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων και της κατάθλιψης. [52][88] Ο έλεγχος για την επικίνδυνη κατανάλωση αλκοόλ και οι κατάλληλες παρεμβάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση.

Συμπερασματικά, το κάπνισμα και το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση της ψωρίασης με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών διαταραχών όπως ο υπερ-πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων και η υπερέκφραση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.[52] Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα και το αλκοόλ επάγουν την ψωρίαση απαιτούν ακόμη περαιτέρω έρευνα για να επαληθεύσει αυτής της σχέσης.

Ανάμεσα στους **εγγενείς παράγοντες** περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων:

Η Παχυσαρκία. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την ψωρίαση, συσσωρεύονται ενδείξεις ότι η διατροφή και το σωματικό βάρος παίζουν σημαντικό ρόλο, καθαυτή, στην παθογένεση αλλά και στην επιδείνωση της ψωρίασης.[69] Η κατανόηση της επιδημιολογικής σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και της ψωρίασης είναι επίσης σημαντική για τον προσδιορισμό του προφίλ κινδύνου των συσχετισμών που σχετίζονται με την παχυσαρκία που συνήθως απαντώνται στους ασθενείς με ψωρίαση.[89] Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της παχυσαρκίας, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας. Επιπροσθέτως, οι συνολικές ευεργετικές επιδράσεις στις συσχετίσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, οι κλινικές συστάσεις για τη μείωση του βάρους και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη σοβαρότητα της ψωρίασης.[89] Ιδιαίτερα σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο, ασκώντας έτσι επιπλέον θεραπευτικά αποτελέσματα στη συμβατική θεραπεία σε παχύσαρκους ασθενείς με ψωρίαση. [69]

Ο σακχαρώδης διαβήτης. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ψωρίαση και συμβάλλει στην εμφάνιση και επιδείνωση του ΣΔ τύπου 2 άμεσα.[69]

Μια πρόσφατη μετα ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σύγκρινε τον επιπολασμό και την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μεταξύ ασθενών με ψωρίαση και ασθενών χωρίς ψωρίαση και κατέληξε στο συμπέρασμα πως η ψωρίαση σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό και συχνότητα εμφάνισης διαβήτη.[90] Επιπλέον, η συσχέτιση της ψωρίασης με τον διαβήτη μπορεί να είναι ισχυρότερη σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση. Τέλος, πλήθος μελετών έχει καταλήξει στο συμπέρασμα πως ο ΣΔ τύπου είναι πιο διαδεδομένος στους ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με τον πληθυσμό του υποβάθρου.

Ωστόσο, η συστηματική φλεγμονώδης φύση του PsO πιστεύεται ότι περιλαμβάνει συστήματα πολλαπλών οργάνων, τα οποία αντιπροσωπεύουν τις μεταβολικές ασθένειες που σχετίζονται με την

ψωρίαση. Οι ακριβείς μηχανιστικοί δεσμοί μεταξύ των δύο συνθηκών δεν είναι πλήρως κατανοητοί και δικαιολογούν περαιτέρω έρευνα. [91] Ωστόσο, μια αυξανόμενη ποσότητα βιβλιογραφίας έχει διερευνήσει τόσο μεταβολικούς όσο και γενετικούς δεσμούς που πιστεύεται ότι συνδέουν αυτές τις ασθένειες.

Η δυσλιπιδαιμία. Μία ακόμη απόρροια της παχυσαρκίας είναι η περίσσεια λιπώδους ιστού και συνεπώς η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, η οποία δείχνει να έχει υψηλό επιπολασμό σε ασθενείς με ψωρίαση. [69] Αν και η ακριβής σχέση μεταξύ ψωρίασης και δυσλιπιδαιμίας δεν έχει αποδειχθεί ποτέ, οι ασθενείς που επλήγησαν από την ψωρίαση είχαν αυξημένες τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες τους: για παράδειγμα, TNF IL-1 ή IL-6, και μπορούν εκτός από όλα να επηρεάσουν επίσης το μεταβολισμό των λιπιδίων. [92] Η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας μπορεί επίσης να αποδοθεί στο στυλ ζωής του ατόμου, όπως σωματική αδράνεια, ανεπαρκής διατροφή και στρες. Σύμφωνα με μια προοπτική έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 70 διαδοχικά επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση και των δύο φύλων ηλικίας άνω των 18 ετών, διερευνήθηκε η συχνότητα εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας σε αυτά τα άτομα, καθώς και η σοβαρότητα της ψωρίασης με την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας. [93]

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας σε αυτούς που πάσχουν από ψωρίαση ήταν 62,85%. Κυρίως ήταν υπερτριγλυκεριδαιμία (39%) και υπερτριγλυκεριδαιμία με μειωμένη τιμή HDL (36%). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών εκτιμήθηκαν βάσει του δείκτη σοβαρότητας της ψωρίασης στην πληγείσα περιοχή (PASI). Οι μέσες τιμές βαθμολογίας PASI ήταν 16,65. Η αύξηση των τιμών της βαθμολογίας PASI και της δυσλιπιδαιμίας ήταν στατιστικά υψηλή. [93] Συμπερασματικά, η ψωρίαση συνδέεται με δυσλιπιδαιμία, αλλά είναι απαραίτητο να διερευνηθεί περαιτέρω ο ακριβής μηχανισμός αυτής της σύνδεσης.

Το ψυχικό στρες. Οι ψωριασικοί ασθενείς αισθάνονται συχνά νευρικότητα και μεγάλη πίεση λόγω της εμφάνισής τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία κατάθλιψης και την απροθυμία συμμετοχής σε διάφορες σωματικές και κοινωνικές δραστηριότητες. Οι βιολογικές σχέσεις ανάμεσα στην ψωρίαση και την κατάθλιψη είναι πλέον καθιερωμένες. [52] Ο αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής (QoL) μελετάται για αρκετά χρόνια και το πρώτο πρόβλημα που αποκαλύφθηκε από τους ασθενείς ήταν το αίσθημα του στιγματισμού.

Στην ψωρίαση, η ψυχιατρική συννοσηρότητα υπολογίζεται περίπου στο 30%. Τα ψυχιατρικά προβλήματα που συνδέονται περισσότερο με τις δερματολογικές καταστάσεις γενικά είναι η

κατάθλιψη, το άγχος και οι ιδέες αυτοκτονίας.[94] Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με ψωρίαση εκτιμάται μεταξύ 10% και 62% σύμφωνα με διάφορες μελέτες. Η ψυχολογική δυσφορία του ασθενούς δεν συσχετίζεται με την ένταση των κλινικών συμπτωμάτων και η θεραπεία δεν μεταβάλλει ούτε αυτή τη δυσφορία, τον μηχανισμό αντιμετώπισης ή την άποψη του ασθενούς σχετικά με την κατάσταση του δέρματός του.[69][94]

Σε μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιελάμβανε 39 μελέτες με 32.537 ασθενείς, προσδιορίστηκε το κατά πόσο το προηγούμενο ψυχολογικό στρες συνδέεται με την επιδείνωση / έναρξη της ψωρίασης. Το 46% των ασθενών πίστευαν ότι η ασθένειά τους ήταν αντιδρώσα και το 54% υπενθυμίζει τα προηγούμενα αγχωτικά συμβάντα. [95]

Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν πως η συσχέτιση μεταξύ του προηγούμενου στρες και της επιδείνωσης / εμφάνισης της ψωρίασης βασίζεται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες με πολλούς περιορισμούς και δεν υπάρχουν πειστικά αποδεικτικά στοιχεία ότι το προηγούμενο άγχος συνδέεται στενά με την επιδείνωση / έναρξη της ψωρίασης.[95]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Άτομα που έχουν μια αυτοάνοση ασθένεια έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν και άλλη αυτοάνοση νόσο. Η ψωρίαση δεν είναι κάτι παροδικό αλλά είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλες νόσους όπως: ψωριασική αρθρίτιδα, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (νόσο Crohn), μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακή νόσος κ.α.. Ενδιαφέρον έχει να εξεταστεί η συννοσηρότητα της ψωρίασης με την ψωριασική αρθρίτιδα.

3.1. Γενικά για την ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία προσβάλλει κυρίως αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων, την σπονδυλική στήλη αλλά και το δέρμα. Συγκεκριμένα, μπορεί να προκαλέσει οίδημα στις αρθρώσεις και να δημιουργήσει λεπιδώδεις πλάκες στο δέρμα ομοιάζοντες ελαφρώς με το έκζεμα με τη διαφορά ότι μπορεί να έχουν πολύ μεγαλύτερη έκταση. [96] Η ψωριασική αρθρίτιδα ανήκει στην κατηγορία των σπονδυλοαρθροπαθειών. Διακρίνεται από τις άλλες μορφές της φλεγμονώδους αρθρίτιδας κυρίως λόγω της δερματικής πάθησης που προκαλεί. Εκδηλώνεται με οξεία επεισόδια με ενδιάμεσες περιόδους ύφεσης ποικίλης διάρκειας.[97] Άλλα σημεία που μπορούν να προσβληθούν από τη ψωριασική αρθρίτιδα είναι οι ενθέσεις, δηλαδή οι περιοχές όπου οι τένοντες προσφύονται στα οστά της άρθρωσης γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγήσει τον πόνο στις φτέρνες.

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα το οποίο συνήθως παρουσιάζεται ως επέκταση της ψωρίασης. Μέχρι το 40% των ασθενών με ψωρίαση θα συνεχίσουν να αναπτύσσουν PsA, συνήθως εντός 5-10 ετών από την έναρξη της δερματικής νόσου. Προσβάλλει με την ίδια συχνότητα άντρες και γυναίκες.[98] Ο ακριβής επιπολασμός του είναι άγνωστος, αλλά οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 0,3% έως 1% του πληθυσμού. Αρχικά, το PsA τυπικά παρουσιάζεται ως ολιγοαρθρική και ήπια ασθένεια. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου η PsA γίνεται πολυαρθρική, και είναι μια σοβαρή ασθένεια.[96] Περίπου το 80% των ασθενών με PsA έχουν ενεργή ψωρίαση του δέρματος. Σε 10-15% των περιπτώσεων, η PsA μπορεί να προηγείται της ψωρίασης. Τέλος, υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση για την πλειοψηφία των ασθενών, σχεδόν το 50% των περιπτώσεων στις κλινικές πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης δεν είναι αναγνωρισμένες.[97] Η

αιτιολογία της πάθησης είναι ανακριβής αλλά υπάρχουν ενδείξεις για γενετική προδιάθεση, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

3.2. Ιστορική προοπτική ψωριασικής αρθρίτιδας

Η ψωριασική αρθρίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Louis Alibert, ο οποίος το 1818 κατέγραψε για πρώτη φορά τη σχέση μεταξύ της ψωρίασης και της αρθρίτιδας. Το έργο αυτό συνέχισε ο Pierre Bazin 1860, όπως και ο Charles Bourdillon σχετικά με τις αρθροπάθειες το 1888. Το 1937 οι Jeghers και Robinson περιέγραψαν την ΨΑ ως μοναδική οντότητα. Από την άλλη, το 1939, ο Walter Bauer χαρακτήρισε την εξέταση αυτών των ασθενών ως πασχόντων από μια ξεχωριστή οντότητα ασθένειας. [99] Ωστόσο, οι Vilanova και Piñol διαφώνησαν και περιέγραψαν την ΨΑ ως οντότητα το 1951.

Αυτός που κέρδισε κυρίως την αναγνώριση με τις βασικές μελέτες του στην ψωρίαση και την αρθρίτιδα ήταν ο καθηγητής Verna Wright του Leeds στην Αγγλία.[99] Το 1956 το θέμα του επαναξιολογήθηκε καθώς πραγματοποίησε μια συγκριτική μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), που σχετίζεται με ψωρίαση. Με την σειρά της, πραγματοποιήθηκε μια πιο λεπτομερής σύγκριση των ασθενών με RA και PsA.[100] Αυτό το έργο άνοιξε εν τέλει το δρόμο για την Αμερικανική Ένωση Ρευματισμών (δηλαδή το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας) το οποίο αναγνώρισε την ΨΑ ως διακριτή οντότητα το 1964.

Το 1956 το έργο του Wright για την ψωρίαση και την αρθρίτιδα δημοσιεύεται, και επαναξιολογείται και πάλι το 1959, όταν αυτός εκτελεί επίσης μια συγκριτική μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), της ψωρίασης, και της αρθρίτιδας. Ακολούθησε μια πιο λεπτομερής σύγκριση των ασθενών με RA και PsA.[99][100] Αυτό το έργο άνοιξε το δρόμο για την Αμερικανική Ένωση Ρευματισμών (τόρα το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας) ώστε να αναγνωρίσει την ΨΑ ως διακριτή οντότητα το 1964.

Ο John Moll εντάχθηκε στην ομάδα του Wright στο Leeds, όπου μαζί συνέχισαν να συνεισφέρουν σημαντικά στον τομέα της σπονδυλοαρθρίτιδας και της ΨΑ. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης το 1973 περιέγραψαν στοιχεία που υποστηρίζουν την έννοια του PsA ως συγκεκριμένη νόσο, βασισμένη σε κλινικές, ορολογικές και ραδιολογικές καθώς και επιδημιολογικές μελέτες. [100]Αυτά επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ της ψωρίασης και μιας συγκεκριμένης μορφής αρθρίτιδας.

Έτσι, ο Wright έπαιξε κεντρικό ρόλο στην αναγνώριση του ΨΑ ως μοναδική οντότητα και έχει κάνει σημαντικές συνεισφορές που σχετίζονται με την περιγραφή της νόσου και των χαρακτηριστικών της. [99][101]

3.3 Διάγνωση ψωριασικής αρθρίτιδας

Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για την πρόληψη της μακροχρόνιας λειτουργικής αναπηρίας και για τη διασφάλιση της βέλτιστης διαχείρισης της αρθρίτιδας και των βασικών συννοσηρότητων.[97] Η μη αναστρέψιμη βλάβη των αρθρώσεων και η πρόοδος της PsA αρχίζουν εντός των πρώτων 2 ετών μετά την εμφάνιση της νόσου, με αύξηση του αριθμού των αρθρώσεων που επηρεάζονται με την πάροδο του χρόνου.[96]

Έτσι, η συστηματική διαλογή στην κλινική δερματολογίας μπορεί να είναι το κλειδί για την έγκαιρη ανίχνευση. Η πρόωπη παρέμβαση στη διαδικασία της ασθένειας PsA μπορεί να αναστείλει ή να καθυστερήσει τη δομική βλάβη των αρθρώσεων και οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν βελτιώσεις στον πόνο, την κόπωση, την κατάθλιψη και την QOL.[98]

Υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση για την πλειοψηφία των ασθενών, μέχρι 50% των διαπιστωμένων περιπτώσεων δεν έχουν εντοπιστεί προηγουμένως. [97][98] Με βάση μια έρευνα διερευνήθηκαν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στην καθυστέρηση από την εμφάνιση συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη επίσκεψη σε ρευματολόγο. Μελετήθηκαν 283 ασθενείς με PsA, που πληρούσαν τα κριτήρια CASPAR, με μέση διάρκεια νόσου > 10 ετών. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με το αν έχουν δει από έναν ρευματολόγο εντός ή πέραν των 6 μηνών από την εμφάνιση συμπτωμάτων. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως ακόμα και μια 6μηνη καθυστέρηση από την εμφάνιση συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη επίσκεψη με έναν ρευματολόγο συμβάλλει στην ανάπτυξη περιφερειακών διαβρωτικών αρθρώσεων και σε χειρότερη μακροχρόνια σωματική λειτουργία. [102]

Ανάμεσα στις εξετάσεις που χρησιμοποιούνται από τους ρευματολόγους αλλά και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την διάγνωση της ΨΑ, χρησιμοποιούνται ευρέως οι αιματολογικές εξετάσεις. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει κάποια ειδική διαγνωστική εξέταση για τη νόσο. Αντιθέτως πολλές φορές διενεργούνται οι αιματολογικές εξετάσεις όχι για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της ΨΑ αλλά για να γίνει απόκλιση άλλων παθήσεων. [97] Οι εξετάσεις που ενεργούνται είναι οι εξής: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ):η οποία συνήθως, βρίσκεται αυξημένη περίπου στο 40% έως 50% των ασθενών οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια της νόσου. [103] C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία βρίσκεται αυξημένη μόνο στους μισούς περίπου ασθενείς (52,6%) με ΨΑ.[104]

Ρευματοειδής παράγοντας, στη πολυαρθρική μορφή της ΨΑ η διαφορική διάγνωση από την ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι εξαιρετικά δύσκολη. Ο αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας αποτελεί ένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια CASPAR για τη διάγνωση της ΨΑ. Στην κλινική

πράξη θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι ένα ποσοστό περίπου στο 10% ,ο ρευματοειδής παράγοντας στους ασθενείς με ΨΑ είναι θετικός.[105] Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών (ΑεΚΠ), πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι τα ΑεΚΠ, σε μικρότερο ποσοστό ασθενών, μπορούν να είναι θετικά και στην ολιγοαρθρική μορφή της ΨΑ. Αρθρικό υγρό (ΑΥ): Μελέτες δείχνουν ότι στους ασθενείς με ΨΑ η συλλογή ΑΥ είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή στους ασθενείς με άλλες αρθροπάθειες.[106]

Τα ακτινολογικά ευρήματα της ΨΑ είναι πολύ σημαντικά για τη διάγνωση καθώς υπάρχουν ευρήματα ειδικά για τη ΨΑ που τη διαφοροποιούν από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις στη ΨΑ εμφανίζονται νωρίς στη πορεία της νόσου. Περίπου το 17% έως 45% των ασθενών θα παρουσιάσει απεικονιστικές αλλοιώσεις τα δύο πρώτα χρόνια από τη διάγνωση.[107] Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) είναι μία εξέταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση και μπορεί να αναδείξει βλάβες στην αξονική προσβολή αλλά και στη περιφερική αρθρίτιδα. [108]

Συνοψίζοντας, το υπερηχογράφημα αποτελεί σήμερα μία νέα μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης της ΨΑ. Σημαντικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι μπορεί να βοηθήσει στη πρόωπη διάγνωση καθώς μελέτες πλέον αναδεικνύουν και περιγράφουν παθολογικά ευρήματα ακόμη και σε ασθενείς που δεν αναφέρουν μυοσκελετικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, επίσης δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία.[109]

3.4 Κριτήρια ταξινόμησης της ψωριασικής αρθρίτιδας

Στους ασθενείς που είναι πιθανόν να πάσχουν από ψωριασική αρθρίτιδα, είναι επιτακτική ανάγκη να υποβάλλονται σε μια πιο εμπειριστατωμένη εξέταση.[97] Βασιζόμενη και στην κλινική εικόνα αρθρίτιδας, δαχτυλίτιδας η και σπονδυλίτιδας καθώς και στα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά του PsA που περιλαμβάνουν δυσκαμψία, πόνο, πρήξιμο και ευαισθησία των αρθρώσεων, συνδέσμους και προσθήκες τένοντα στο οστό.[98]

Τα κριτήρια ταξινόμησης για την ψωριασική αρθρίτιδα (CASPAR) αναπτύχθηκαν ως *κριτήρια ταξινόμησης*, με σκοπό την αναγνώριση τυποποιημένων ομάδων ατόμων με ψωριασική αρθρίτιδα. [96][98] Τα στοιχεία του CASPAR προσδίδουν μια χρησιμότητα στην εξέταση που αφορά την διάγνωση του PsA. Το CASPAR βασίζει τη διάγνωση στην κλινική παρουσίαση, στο ιστορικό και στις ακτινογραφικές και εργαστηριακές αποδείξεις και παρουσιάζει 99% εξειδίκευση για την ταξινόμηση του PsA. [98]

Τα κριτήρια CASPAR για την ταξινόμηση της ψωριασικής αρθρίτιδας

Φλεγμονώδης αρθρική πάθηση (άρθρωση, σπονδυλική στήλη ή ενθουσιασμός), με τρία ή περισσότερα σημεία από τα ακόλουθα:

1. Αποδεικτικά στοιχεία της ψωρίασης	(α) Τρέχουσα ψωρίαση * ή	Ψωριασική νόσο του δέρματος ή του τριχωτού της κεφαλής που υπάρχει σήμερα, όπως κρίθηκε από έναν ρευματολόγο ή δερματολόγο
	β) Προσωπικό ιστορικό ψωρίασης ή	Ένα ιστορικό ψωρίασης που μπορεί να ληφθεί από ασθενή, οικογενειακό γιατρό, δερματολόγο, ρευματολόγο ή άλλο εξειδικευμένο πάροχο υγειονομικής περίθαλψης
	(γ) Οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης	Ένα ιστορικό ψωρίασης σε συγγένεια πρώτου ή δεύτερου βαθμού σύμφωνα με την αναφορά ασθενούς
2. Ψυχιατρική δυστροφία νυχιών		Τυπική δυστροφία ψωριασικού νυχιού, συμπεριλαμβανομένης της ονυχόλυσης, κνησμώδους και υπερκερατώσεως που παρατηρήθηκε με την τρέχουσα φυσική εξέταση
3. Μια αρνητική δοκιμή για τον ρευματοειδή παράγοντα		Με οποιαδήποτε μέθοδο πλην του λατέξ, αλλά κατά προτίμηση με ELISA ή νεφελομετρία, σύμφωνα με το εύρος αναφοράς του τοπικού

		εργαστηρίου
4. Δακτυλίτιδα	α) Τρέχουσα ή	Οίδημα ολόκληρου του ψηφίου
	(β) Ιστορικό	Ένα ιστορικό δακτυλίτιδας που καταγράφηκε από έναν ρευματολόγο
5. Ακτινολογικές ενδείξεις του νέου σχηματισμού οστού-αρθρικού οστού		Κακή οστεοποίηση κοντά στα περιθώρια των αρθρώσεων (αλλά εξαιρουμένου του σχηματισμού οστεοφυτών) σε απλές ακτινογραφίες του χεριού ή του ποδιού

*Πίνακας 2. Η τρέχουσα ψωρίαση βαθμολογεί 2 πόντους. CASPAR = Κριτήρια ταξινόμησης για την Ψωριασική Αρθρίτιδα. ELISA = ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία συνδεδεμένη με ένζυμο . πηγή [97]

3.5 Κλινικοί τύποι ψωριασικής αρθρίτιδας

Η ψωριασική αρθρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορες κλινικές μορφές. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα κριτήρια ταξινόμησης που αναπτύχθηκαν από τους Moll και Wright που περιγράφουν 5 υποομάδες:

1) **Ασύμμετρη oligoarthritis ή monoarthritis.** Αποτελεί την πιο συχνή μορφή εμφάνισης της ψωριασικής αρθρίτιδας. Καθώς, αφορά περίπου το 30% έως 60% των ασθενών. [110]Εμφανίζεται κατά κύριο λόγο με προσβολή μίας άρθρωσης και συχνότερα στο γόνατο με ποσοστό εμφάνισης από 16% έως 30%, παρόλ αυτά μπορεί να εμφανιστεί και σε περισσότερες από μία αρθρώσεις όπως των μεσοφαλαγγικών ή άπω φαλαγγοφαλαγγικών με προσβολή έως 25% αντίστοιχα.[110][111]

2) **Συμμετρική πολυαρθρίτιδα.** Αποτελεί μέχρι και σήμερα σημαντικό διαγνωστικό πρόβλημα ειδικά στις περιπτώσεις που η αρθρίτιδα προηγείται του ψωριασικού εξανθήματος. Η συχνότητα της κυμαίνεται από 15%-20%. [110] Στη πορεία εξέλιξης της νόσου η συγκεκριμένη μορφή είναι η πρώτη σε συχνότητα και η δεύτερη σε συχνότητα κλινικής μορφής εμφάνισης της ΨΑ τουλάχιστον κατά την έναρξη της νόσου.[112] Προσβάλλονται συνήθως οι πηγεοκαρπικές, οι εγγύς και άπω φαλαγγικές αρθρώσεις ενώ μπορεί να προσβάλει και τις μικρές αρθρώσεις των άκρων ποδών αλλά και μεγαλύτερες αρθρώσεις όπως τα γόνατα. Η πολυαρθρική μορφή της νόσου συνοδεύεται συνήθως από έντονο άλγος με προσβολή πολλών αρθρώσεων και δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε παραμορφώσεις των δακτύλων των άκρων χειρών και αγκυλώσεις (γαμψοχειρία και χείρα δίκην εφιπίου).[110] Οδηγά σημεία που μπορούν να διευκολύνουν τον κλινικό ιατρό στη διαφοροδιάγνωση από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι το εξάνθημα, ο θετικός ρευματοειδής παράγοντας, η ονυχοδυστροφία, τα ρευματικά οζίδια, η έντονη και επίμονη πρωινή δυσκαμψία, η δακτυλίτιδα, η παρουσία ή όχι περιαρθρικής οστεοπόρωσης και περιοστικής αντίδρασης, οι παραμορφώσεις των δακτύλων και τέλος η προσβολή του αξονικού σκελετού.[110][112]

3) **Αξονική προσβολή – σπονδυλίτιδα.** Η προσβολή του αξονικού σκελετού στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα μοιάζει κλινικά και απεικονιστικά με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αν και υπάρχει σαφής διαχωρισμός ανάμεσα τους. [110] Εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 14-30% και φαίνεται να προσβάλει εξίσου και τα δύο φύλα. Παρουσιάζεται κατά κύριο λόγο στην πορεία της νόσου περίπου στα 5 έως 10 χρόνια από την διάγνωση και πολύ σπάνια είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου. [113] Η εμφάνιση της στον αξονικό σκελετό έχει ήπια συμπτωματολογία μπορεί όμως το άτομο να είναι και ασυμπτωματικό. Επιπλέον, η προσβολή συμβαίνει στην οσφυική μοίρα αλλά υπάρχουν περιπτώσεις εμφάνισης και στην αυχενική μοίρα.[114] Τέλος, κλινικά εμφανίζεται κυρίως με φλεγμονώδη οσφυαλγία κατά την οποία το άλγος βελτιώνεται με τις κινήσεις και επιδεινώνεται με την κατάκλιση.

4) **Πυρωτική/καταστροφική αρθρίτιδα.** Η πυρωτική ή καταστροφική ΨΑ είναι η πιο βαριά μορφή από τις πέντε κλινικές μορφές όπως αυτές περιγράφηκαν από τον Wright και Moll.[110] Η συχνότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης μορφής κυμαίνεται από 1% έως 21%. [115] Η κλινική συμπτωματολογία της περιλαμβάνει αρθρίτιδα των φαλαγγικών αρθρώσεων, των μετακαρποφαλαγγικών και μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων.[110][115] Χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα της καταστροφικής ψωριασικής αρθρίτιδας λόγω της οστεόλυσης, είναι η βράχυνση των

φαλαγγών και ο έντονος κριγμός κατά τις κινήσεις ενώ σε περιπτώσεις βαριάς αρθρίτιδας προκύπτουν αγκυλώσεις.[115]

5) **Αρθρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.** Η αρθρίτιδα των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων θεωρείται τυπική μορφή στους ασθενείς με ΨΑ.[110] Μερικοί ερευνητές αμφισβητούν την ύπαρξη της ως ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε μπορεί να παρουσιαστεί στα πλαίσια των άλλων φαινοτύπων της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα κ.α) ή μόνη της ως ξεχωριστός φαινότυπος της νόσου.[110][116] Η συχνότητα εμφάνισής της αρθρίτιδας των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων ανέρχεται περίπου 5%. Εμφανίζεται πιο συχνά ως συμμετρική αρθρίτιδα με συμμετοχή πολλών ή λίγων αρθρώσεων ενώ απεικονιστικά συχνές είναι και οι διαβρώσεις.[110]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ-ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

4.1. Παράγοντες παθογένειας ψωριασικής αρθρίτιδας

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης μυοσκελετική ασθένεια που σχετίζεται με την δερματική ψωρίαση. Πρόκειται για μια ποικίλη ασθένεια που επηρεάζει τα συστήματα πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων περιφερικών και αξονικών αρθρώσεων, εντέρων, δέρματος και νυχιών. Η παθογένεση της ψωριασικής αρθρίτιδας περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Γενετικοί – παράγοντες

Τα γενετικά γονίδια συμβάλλουν σημαντικά στον ορισμό της προδιάθεσης για την ανάπτυξη του PsA. Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα καθώς και μελέτες κληρονομικότητας και αλληλόμορφων HLA έχουν καταδείξει την γενετική σύσταση της ψωριασικής αρθρίτιδας, η οποία φαίνεται να είναι πιο ισχυρή και διακριτή έναντι της ψωρίασης. [117] Μελέτες που υλοποιήθηκαν σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς σχετικά με την κληρονομικότητα, ανέφεραν πιο αυξημένη εμφάνιση σε μονοζυγωτικούς έναντι των διζυγωτικών διδύμων, με ποσοστό 80-100%. Επιπλέον, φάνηκε να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της ψωριασικής αρθρίτιδας σε συγγενείς πρώτου βαθμού με ποσοστό 40%, στον αντίποδα η ψωρίαση φάνηκε να έχει μόνο 8%. [118]

Διάφορες μελέτες έχουν αναφερθεί στον ρόλο των γονιδίων στην ψωριασική αρθρίτιδα. Αυτοί οι γενετικοί συσχετισμοί εμπλέκουν συγκεκριμένες οδούς κυτοκίνης, όπως εκείνες του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) και της ιντερλευκίνης 23, στην παθογένεση της ψωριασικής αρθρίτιδας. [117] Το IL23R και άλλα γονίδια που σχετίζονται με κυτοκίνες - συμπεριλαμβανομένων των IL12B, IL21, IL4 και IL5- έχουν εμπλακεί στην ψωριασική αρθρίτιδα με μελέτες πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου. [119] Το IL23R ήταν το πιο ισχυρά συνδεδεμένο γονίδιο στη μεγαλύτερη μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα και έχει εμπλακεί σε ενθεσίτιδα που συνδέεται με παραγωγή ιντερλευκίνης σε ζωικό μοντέλο της νόσου. [117] Όπως και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η HLA-B27 συσχετίζεται σταθερά με την αξονική σκελετική συμμετοχή στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Ανοσολογικοί παράγοντες

Οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στη ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία πρόκληση για τους ερευνητές. Μελέτες καταδεικνύουν ότι κάποιες από τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες είναι κοινές και για τις δύο παθήσεις ενώ άλλες διαδικασίες τις συναντάμε μόνο στην ψωρίαση ή στη ΨΑ.[117] Πολλοί μελετητές έχουν περιγράψει την σχέση που παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά ΨΑ που νοσούν από τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus - HIV). Αν ληφθεί υπόψη ότι ο ιός μειώνει τον αριθμό των CD 4+ λεμφοκυττάρων γίνεται κατανοητό ότι τα κύτταρα αυτά έχουν βασικό ρόλο στη παθοφυσιολογία των συγκεκριμένων παθήσεων.[120] Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και στους ασθενείς με ΨΑ γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη αλληλεπίδραση των CD8+ T λεμφοκυττάρων με τα HLAταξης I μόρια στην ανοσιακή απόκριση.[117][121] Επιπλέον, οι αυξημένες ποσότητες TNF-α, ιντερφερόνη γ, ιντερφερόνη α και IL-6, ειδικότερα ο TNF-α είναι μία πολύ ισχυρή κυτταροκίνη η οποία εμπλέκεται πολυεπίπεδα στη παθογένεια της ΨΑ.

Ακόμη, αρκετές κυτταροκίνες που σχετίζονται με την IL-17, αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός ο ρόλος που έχουν στις παθοφυσιολογικές διεργασίες. Αυτές είναι η IL-17B, IL-17C, IL17D, IL-17E και η IL-17F.[120] Υπάρχουν δεδομένα ότι η IL-17 επιδρά και στους οστεοβλάστες και στους πρόδρομους οστεοκλάστες προκαλώντας απορρόφηση του οστού το οποίο μπορεί να σχετίζεται και με τις διαβρώσεις που παρατηρούμε στους ασθενείς με ΨΑ. [121]Τέλος, υπάρχουν επαρκή και καλά τεκμηριωμένα δεδομένα ότι οι οστικές διαβρώσεις και η αποδόμηση του χόνδρου οι οποίες δημιουργούνται στους ασθενείς με ΨΑ σχετίζονται με την δράση των κυτταροκινών αλλά και των MMPs.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η επίδραση που μπορεί να έχουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στη παθογένεια της ψωρίασης αλλά και της ΨΑ αποτελεί έως σήμερα πεδίο ερευνών. Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη ψωρίαση και στη ΨΑ.[117] Ο πιο μελετημένος περιβαλλοντικός εκλυτικός παράγοντας είναι ο τραυματισμός. Μελέτες δείχνουν ότι 8-9% των ασθενών με ΨΑ αναφέρουν τραυματισμό πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας. Είναι γνωστό το φαινόμενο Koebner κατά το οποίο γενετικά προδιαθετημένα άτομα εμφάνισαν ψωριασικό εξάνθημα στο σημείο τραυματισμού. [122]

Επιπλέον, το συναισθηματικό stress συγκαταλέγεται στους παράγοντες που ενοχοποιούνται τόσο για την εμφάνιση ή και έξαρση της ψωρίασης όσο και της ΨΑ.[123] Η εξήγηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η σύνδεση μίας συναισθηματικής κατάστασης με την εμφάνιση αρθρίτιδας είναι εξαιρετικά δύσκολη.[117][123] Μελέτες δείχνουν πως η απελευθέρωση νευροχυμικών διαβιβαστών κατά τη διάρκεια της έντονης συναισθηματικής φόρτισης πυροδοτεί την έξαρση της νόσου.[123]

Ακόμη, οι μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης και ΨΑ δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών με HIV. [117] Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ψωριασικής αρθρίτιδας σε HIV-ενδημικούς πληθυσμούς, υπογραμμίζει τον ρόλο της μόλυνσης αλλά και των T-κυττάρων. Η σχετιζόμενη με HIV μείωση των CD4-θετικών T κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην ύφεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, και προκαλεί οξεία έναρξη ή έξαρση της ψωριασικής αρθρίτιδας.[124] Δεν είναι σαφές αν η ψωριασική νόσος ενεργοποιείται άμεσα από ιογενή λοίμωξη, ή με την εξάντληση των CD4-θετικών T-λεμφοκυττάρων και την επικράτηση των CD8-θετικών T-λεμφοκυττάρων.[117][124]

Τέλος, σημαντικό ενδιαφέρον έχει προκαλέσει ο πιθανός ρόλος της μικροχλωρίδας στην αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. [117] Σε μια μελέτη, υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στα βακτήρια των περιττωμάτων σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, στα είδη *Akkermansia*, *Ruminococcus* και *Pseudobutyrvibrio*. Τα υπερκείμενα των κοπράνων έδειξαν επίσης αυξημένες διαλυτές IgA και μειωμένες συγκεντρώσεις του TNF,[125] υποδηλώνοντας πιθανή σχέση μεταξύ της αλλοίωσης της μικροβιακής εντερικής και της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος.

4.2. Θεραπεία ψωρίασης-ψωριασικής αρθρίτιδας

Αρχικά, ο πιο σημαντικός παράγοντας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας, είναι η έγκυρη διάγνωση και συνεπώς αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Σε γενικές γραμμές, παρατηρείται μια παρόμοια προσέγγιση όσον αφορά την θεραπεία ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα.[126] Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιεί θεραπείες που ξεκινούν διαδοχικά με απλές θεραπείες όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα για πόνο ή τοπικές θεραπείες για ψωρίαση, ακολουθούμενα από φάρμακα τροποποίησης ασθενειών (DMARDs), στη συνέχεια συνδυασμούς πρότυπων DMARDs και τελικά βιολογικά φάρμακα σε περίπτωση αποτυχίας των ασθενών να ανταποκριθούν στην προηγούμενη θεραπεία.

Πιο αναλυτικά:

Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Πληθώρα ασθενών λαμβάνει τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στα αρχικά στάδια της νόσου, για πιο γρήγορη ρύθμιση της νόσου κυρίως με την μορφή ενδοαρθρικής ή ενδομυϊκής ενέσης. [126] Αρκετοί ειδικοί υπογραμμίζουν τον ρόλο των ενδοαρθρικών ενέσεων στην επίμονη ολιγοαρθρίτιδα.[98] Στοιχεία μελετών έχουν δείξει βελτίωση των συμπτωμάτων των αρθρώσεων σε ποσοστό 41% σε διάστημα χρήσης 3 μηνών αν και το 33% αυτών οδηγήθηκε μετέπειτα σε υποτροπή.[127]

Η μεθοτρεξάτη. Θεωρείται η πιο συχνή θεραπεία πρώτης γραμμής, παρά τις αντιπαραθέσεις. [98] Η αξιολόγηση της μεθοτρεξάτης ως δοκιμασμένο εικονικό φάρμακο στο PsA δεν πέτυχε το πρωταρχικό αποτέλεσμα. [126] Ωστόσο, υπήρχαν μεθοδολογικές ατέλειες, συμπεριλαμβανομένων της αργής πρόσληψης, των χαμηλών δόσεων μεθοτρεξάτης καθώς, και ένα υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης. Δεδομένα άλλων ερευνών παρουσίασαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την δράση της μεθοτρεξάτης στα συμπτώματα PsA.[126] Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν κατά την επίσκεψη 12 εβδομάδων, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των αρθρώσεων, του δέρματος, των νυχιών, της ενθεσίτιδας, της δακτυλίτιδας και των μέτρων που αναφέρθηκαν από τον ασθενή. [128] Το συμπέρασμα ήταν πως παρά το ανοιχτό σχεδιασμό των δεδομένων, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε πολλαπλές κλινικές εκβάσεις.

Η σουλφασαλαζίνη. Παρόλο που δεν έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία ασθενών με ψωρίαση ή ΨΑ .[126] Θεωρείται ότι έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα μέσω της αναστολής της οδού 5-λιποξυγενάση. Σε διάφορες τυχαίοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες έχει φανεί η αποτελεσματική δράση της σουλφασαλαζίνης στην PsA με βραχυπρόθεσμα δεδομένα όχι όμως και στην ψωρίαση. Η επίδραση της σουλφασαλαζίνης στη ραδιογραφική εξέλιξη, ωστόσο, δεν έχει αναφερθεί. [129] Η σουλφασαλαζίνη έχει συσχετιστεί με γαστρεντερική δυσανεξία, αρθραλγία, αναστρέψιμη ολιγοσπερμία, λευκοπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

Η κυκλοσπορίνη Α. Θεωρείται ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό με δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα σε πολλαπλές οδούς.[126] Έχει εγκριθεί από το FDA για σοβαρή, ψωρίαση βασισμένο στα θετικά ευρήματα από διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ορισμένες μελέτες έχουν αναδείξει, την ασφάλεια και την μέτρια αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης Α σε ψωριασικούς ασθενείς.[98] Η

κυκλοσπορίνη Α έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα και υπέρταση και συνιστάται μόνο για βραχυχρόνια χρήση.[130]

Παράγοντες αντι-TNP-α. Ο TNF-α διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή και τις παρεκκλίνουσες ανοσολογικές αντιδράσεις που υποβαστώνουν την ψωρίαση και την ΨΑ. [126] Υπάρχουν αυτή τη στιγμή τέσσερα φάρμακα σε αυτή την κατηγορία: το etanercept, το infliximab, το adalimumab και το certolizumab.[98] Ανάμεσα στους αναστολείς του TNF, το etanercept παρουσίασε σημαντική απόκριση στο PsA, με το 87% των ασθενών να επιτυγχάνουν απόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης PsA σε σύγκριση με το 23% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, μελέτες έχουν επιβεβαιώσει μια σημαντική βελτίωση στην αρθρίτιδα και την ασθένεια του δέρματος κατά τη λήψη infliximab[131].

Επιπλέον, τα adalimumab, το golimumab και το certolizumab έχουν παρεμφερές όφελος στην αρθρίτιδα, την ψωρίαση, την ενθεσίτιδα και τη δακτυλίτιδα καθώς και σε ραδιογραφικές βλάβες. Αν και η επιβίωση φαρμάκου στους αναστολείς του TNF μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, οι μελέτες με μητρώο έδειξαν αποτελεσματικότητα με αναστολείς TNF δεύτερης και τρίτης γραμμής, υποστηρίζοντας την αλλαγή φαρμάκου σε PsA. [132]

Το ustekinumab είναι ένας αναστολέας της IL-12/23 που χρησιμοποιείται συνήθως για την ψωρίαση και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός για την αρθρίτιδα, το δέρμα, την ενθεσίτιδα και τη δακτυλίτιδα. Το secukinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-17A, έχει εξαιρετική αποτελεσματικότητα στην ψωρίαση με υπεροχή τόσο στο etanercept και στο ustekinumab. Το Secukinumab έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει καλές αποκρίσεις στο PsA αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σύγκρισης. [126] Τέλος, ένας δεύτερος αναστολέας IL-17A, το ixekizumab, έχει επίσης αναφέρει καλές αποκρίσεις στο PsA με παρόμοια αποτελεσματικότητα με ένα εσωτερικό σκέλος ελέγχου της αδαλιμουμάμπης.

Ustekinumab. Το μονόκλωνο αντίσωμα anti-IL-12/23 ustekinumab φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ψωρίαση.[98][126] Σε μελέτη που υλοποιήθηκε στην φάση II του PsA φάνηκαν θετικά ποσοστά απόκρισης ACR και σημαντική βελτίωση της δερματικής νόσου, της ενθεσίτιδας, της δακτυλίτιδας και της φυσικής λειτουργίας. Η μελέτη αυτή διερεύνησε την σχέση του ustekinumab και σε ψωριασικούς ασθενείς, σε αυτούς χρησιμοποιήθηκαν όμως χαμηλότερες δόσεις.[133]

Παρόμοια θετικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν πρόσφατα με το ustekinumab στις μελέτες φάσης III σε ασθενείς με ΨΑ οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αντι-TNP και DMARD. Τα

αποτελέσματα από τη δοκιμασία κατέδειξαν ότι σε σύγκριση με τη θεραπεία με etanercept, η θεραπεία με ustekinumab είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη βελτίωση στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας την 12η εβδομάδα, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης κατά 75% στην περιοχή της ψωρίασης.[134] Εντούτοις, αν και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με το ustekinumab, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στην ομάδα της etanercept ανταποκρίθηκαν στο πρωταρχικό τελικό σημείο και σχεδόν οι μισοί έλαβαν βαθμολογία PGA 0 ή 1.

Ο αυξημένος επιπολασμός της νόσου έχει δώσει το έναυσμα στους επιστήμονες για συνεχή αναζήτηση νέων θεραπειών. Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με επιπρόσθετες δοκιμαζόμενες θεραπείες για την ψωρίαση και PSA σε μελέτες φάσης II.

Περίληψη των νέων και αναδυόμενων θεραπειών στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα (PsA)

MOA	Φάρμακο	Κατασκευαστής	Η δοκιμαστική φάση ολοκληρώθηκε α	Συνεχιζόμενες δοκιμές α	Προκαταρκτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας
<i>Αναστολέα PDE4</i>	Apremilast	Celgene	Φάση II, III	Φάση III ESTEEM (ψωρίαση), PALACE (PsA)	Ψωρίαση [177] ΨΑ [178 , 181]
<i>JAK</i>	Tofacitinib	Pfizer	Φάση II	Ψωρίαση φάσης III + ΨΑ (NCT01519089)	Ψωρίαση [186 , 187]
<i>Παράγοντες αντι-IL-17</i>	Σεκουκινουμάμπη (AIN-457)	Novartis	Φάση II	Φάση III Ψωρίαση (NCT01365455) PsA (NCT01392326)	Ψωρίαση [196 - 198]
	Brodalumab (AMG 827)	Amgen	Φάση II	Φάση III Ψωρίαση (NCT01708603 και NCT01708629)	Ψωρίαση [191] ΨΑ [192]
	Ικεκιζουμάμπη (LY2439821)	Eli Lilly	Φάση II	Φάση III Ψωρίαση (NCT01474512) PsA (NCT01695239)	Ψωρίαση [193]

ΜΟΑ	Φάρμακο	Κατασκευαστής	Η δοκιμαστική φάση ολοκληρώθηκε α	Συνεχιζόμενες δοκιμές α	Προκαταρκτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας
Αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης C	Sotrastaurin (AEB071)	Novartis	Φάση II	Κανένας	Ψωρίαση [194]
Αναστολέας υποδοχέα αδενοσίνης A3	CF101	Can-Fite BioPharma	Φάση II	Φάση II / III Ψωρίαση (NCT01265667)	Ψωρίαση [195]
Αναστολέας καλσινευρίνης	Η βοσκλοσπορίνη (ISA247)	Isotecknika	Φάση III	Κανένας	Ψωρίαση [200]
<i>Πρόσθετες ενώσεις σε εξέλιξη για ψωρίαση ή RA</i>					
<i>JAK1, JAK2</i> αναστολέας	LY3009104 (INCB28050, INCYTE)	Eli Lilly		Η μελέτη φάσης IIb που διεξάγεται στην ψωρίαση (NCT01490632)	
Αναστολέα <i>JAK3</i>	VX-509	Vertex Pharmaceuticals			
Αναστολέας <i>JAK</i>	ASP015K	Astellas Pharma	Η δοκιμή φάσης IIa στην ψωρίαση ολοκληρώθηκε (NCT01096862)	Στην ανάπτυξη φάσης IIb για PA	
Αναστολέα σύνθεσης <i>IL-12</i>	Aplimod (STA-5326)	Synta Pharmaceuticals			

<i>/ IL-23</i>					
MOA	Φάρμακο	Κατασκευαστής	Η δοκιμαστική φάση ολοκληρώθηκε α	Συνεχιζόμενες δοκιμές α	Προκαταρκτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας
<i>IL-23 αποκλειστή</i>	SCH 900222	Merck	Η δοκιμή φάσης II στην ψωρίαση ολοκληρώθηκε (NCT01225731)	Η δοκιμή φάσης III στην προγραμματισμένη ψωρίαση (NCT01722331)	
<i>Ρυθμιστικός ενεργοποιητής T κυττάρων</i>	BT-061	Biotest	Η δοκιμή φάσης II στην ψωρίαση ολοκληρώθηκε (NCT01072383)	Η δοκιμή φάσης II στην ΑΣ συνεχίζεται (NCT01481493)	
<i>Αναστολέας υποδοχέα SIP1</i>	ACT-128800	Actelion			
<i>p38 αναστολέας MAPK</i>	BMS-582949	Bristol-Myers Squibb	Διεξήχθη δοκιμή φάσης I / II στην ψωρίαση. το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που υποβλήθηκε το 2012 για θεραπεία της RA (βλ. http://www.highbeam.com/doc/1P3-2609565631.html)		
<i>Φουμαρικό οξύ</i>	FP187	Forward-Pharma		Επί του παρόντος, στην ανάπτυξη φάσης II για ψωρίαση (βλ. Http://www.forward-	

				pharma.com/about_us.html)	
<i>MOA</i>	Φάρμακο	Κατασκευαστής	Η δοκιμαστική φάση ολοκληρώθηκε α	Συνεχιζόμενες δοκιμές α	Προκαταρκτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας
<i>Αντιφλεγμονώδη (MOA ιδιόκτητο)</i>	LEO22811	LEO Pharma		Επί του παρόντος, στην ανάπτυξη φάσης II για «φλεγμονώδεις ενδείξεις» (βλ. Http://www.leo-pharma.us/Home/Research-and-Development/LEO-Pharma-Global-Pipeline.aspx)	
<i>Ενεργοποιητής Sirtuin</i>	SRT2104	GlaxoSmithKline	Η μελέτη φάσης II στην ψωρίαση ολοκληρώθηκε (NCT01154101)		
<i>Οξειδωμένο φωσφολιπίδιο</i>	VB-201	VBL Therapeutics	Η μελέτη φάσης II στην πλήρη ψωρίαση (NCT01001468)		

Πίνακας 3. *ESTEEM* Δοκιμή αποτελεσματικότητας και ασφάλειας Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του Apremilast στην ψωρίαση, *IL* interleukin, *JAK* Janus κινάση, *MAPK* ενεργοποιημένη πρωτεΐνη κινάση μιτογόνο, μηχανισμός δράσης *MOA*, *PALACE* Ψωριασική αρθρίτιδα Μακροπρόθεσμη εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, *PvE* φωσφοδιεστεράση, *PA* ρευματοειδής αρθρίτιδα, *SIP1* σφιγγοσίνη-1-φωσφορικός υποδοχέας 1, αριθμοί Η NCT είναι αναγνωριστικά μελέτη ClinicalTrials.gov. Πηγή [98]

Τέλος, με βάση τις μέχρι τώρα μελέτες σχετικά με την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα έχει φανεί ότι, η φωτοθεραπεία, οι εστέρες του φουμαρικού οξέος και τα συστηματικά ρετινοειδή μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματικές στρατηγικές πρώτης γραμμής για την ψωρίαση, αλλά δεν βελτιώνουν τα σημεία και τα συμπτώματα της PsA.[98][126]

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) είναι επιλογές θεραπείας πρώτης γραμμής για ήπια PsA και μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα των αρθρώσεων. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ψωρίασης, επειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις δερματικές αλλοιώσεις.[98][127]

Ομοίως, τα παραδοσιακά σκευάσματα συστηματικών κορτικοστεροειδών δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ψωρίασης, διότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών και λόγω της συσχέτισης τους με τις φλεγμονές ψωρίασης κατά τη διάρκεια ή μετά τη μείωση της απόκλισης.[98][126]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΓΛΟΥΤΕΝΗ-Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

5.1. Γενικά για την διατροφή

Πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί ως εκλυτικοί της εκδήλωσης ή της έξαρσης του εξανθήματος της ψωρίασης. Στο πλαίσιο αυτό, πολλοί ερευνητές καθώς και ασθενείς έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στη διατροφή που πιθανώς αποτελεί έναν σημαντικό εκλυτικό παράγοντα στην ψωρίαση και που μπορεί δυνητικά να τροποποιηθεί. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση συγκεκριμένων τροφίμων/ομάδων τροφίμων και διατροφικών συστατικών στην εκδήλωση και πορεία της ψωρίασης, συνοπτικά αναφέρονται τα εξής. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο του αλκοόλ ως παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ψωρίασης.[88] Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται κυρίως στα ιχθυέλαια, όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), έχουν διερευνηθεί επανειλημμένα για τις πιθανές ευεργετικές τους δράσεις στην ψωρίαση.[135]

Η κουρκουμίνη, το κύριο ενεργό συστατικό του κουρκουμά (ινδικού μπαχαρικού), έχει συσχετιστεί σε *in vitro* μελέτες και ζωικά μοντέλα με αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες. Στην ψωρίαση, έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για πιθανή ανασταλτική επίδραση της κουρκουμίνης σε παθογενετικές οδούς της νόσου.[136] Η ψωρίαση έχει επίσης, συσχετιστεί με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στον οργανισμό ενώ έχει διαπιστωθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων του φυλλικού οξέος και του δείκτη PASI. [137]Ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στους ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση, θετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επιπλέον,σε ασθενείς με ψωρίαση που χορηγήθηκε τοπική κρέμα βιταμίνης 12. [138]

Ακόμη, η βιταμίνη D ασκεί ένα μεγάλο φάσμα φυσιολογικών δράσεων που αφορούν στο μεταβολισμό των οστών, την ομοιοστάση των μετάλλων, την άμυνα του οργανισμού και τη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης μιας σειράς κυττάρων μεταξύ των οποίων και τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας. Για το λόγο αυτό, ανάλογα της βιταμίνης D έχουν χρησιμοποιηθεί στην ψωρίαση για την αναστολή της υπερανάπτυξης και την προαγωγή της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων.[16] Το σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για τον ανθρώπινο οργανισμό με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και προστατευτικές έναντι της UVA και UVB ακτινοβολίας δράσεις. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει χαμηλά επίπεδα σεληνίου σε ασθενείς με ψωρίαση.[139] Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που μπορούν να αποβούν ωφέλιμοι για την υγεία των ανθρώπων εάν χορηγηθούν σε αυτούς σε επαρκείς ποσότητες η λήψη προβιοτικών σκευασμάτων

πιθανώς να έχει ευεργετικές δράσεις σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ψωρίαση.[140] Τέλος, έχουν φανεί ευεργετικά αποτελέσματα από την υιοθέτηση διάφορων διατροφικών προσεγγίσεων όπως μίας υποθερμιδικής διαίτας, χορτοφαγικής διαίτας, μεσογειακής διαίτας και τέλος, διαίτας ελεύθερης σε γλουτένη που αποτελεί και το αντικείμενο μελέτης αυτής της διπλωματικής.

5.2 Γλουτένη

Η γλουτένη αποτελεί μια ομάδα πρωτεϊνών, που ονομάζονται προλαμίνες και γλουτελίνες [141]. Οι πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται στο ενδοσπέρμιο ποικίλων δημητριακών [142]. Το πρωτεϊνικό αυτό σύμπλεγμα παρέχει το 75 – 85% της συνολικής ποσότητας πρωτεϊνών στο σιτάρι του ψωμιού [142].

Οι πρωτεΐνες της γλουτένης μπορούν να ταξινομηθούν σε υποομάδες με βάση σημαντικές διαφορές, συμπεριλαμβανομένης της περιεκτικότητας σε θείο, του μοριακού βάρους, ενώ μπορούν να ταξινομηθούν επιπρόσθετα σύμφωνα με τις διάφορες πρωτεύοντες δομές τους σε άλφα,βήτα, γάμμα, και ωμέγα (α, β, γ, ω) γλοιαδίνες [143]. Οι μεμονωμένες πρωτεΐνες γλουτένης συνδέονται με ισχυρούς ομοιοπολικούς και μη ομοιοπολικούς δεσμούς, οι οποίοι, μαζί με τη δομή και αλληλεπίδραση αυτών των πρωτεϊνών, συμβάλλουν στις μοναδικές ιδιότητες της γλουτένης [143].

Η γλουτένη και οι συνακόλουθες λειτουργίες της είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό της ποιότητας της ζύμης του ψωμιού και άλλων ψημένων προϊόντων όπως στα ζυμαρικά, κέικ, γλυκά, και μπισκότα. Η γλουτένη είναι σταθερή στη θερμότητα και έχει την ικανότητα να δρα ως παράγοντας σύνδεσης και επέκτασης και χρησιμοποιείται συνήθως ως πρόσθετο στα επεξεργασμένα τρόφιμα με σκοπό τη βελτίωση της υφής, γεύσης και για την κατακράτηση της υγρασίας. Ως εκ τούτου, οι λιγότερο προφανείς πηγές γλουτένης περιλαμβάνουν το επεξεργασμένο κρέας, τα υποκατάστατα θαλασσινών και κρέατος που είναι κατάλληλα για τους χορτοφάγους, και ως πηκτικές ουσίες, γαλακτωματοποιητές, ή φορείς πηκτωματοποίησης σε καραμέλες, παγωτά βούτυρο, καρυκεύματα γεμίσεις, μαρινάδες, και dressings, καθώς επίσης ως επικάλυψη που χρησιμοποιείται σε φάρμακα και είδη ζαχαροπλαστικής [144].

Η γλουτένη είναι μια πολύ περίπλοκη ένωση, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλό αλληλόμορφο πολυμορφισμό που κωδικοποιεί τις συγκεκριμένες πρωτεΐνες, γλουτενίνη και γλιαδίνη [144]. Επιπλέον, κάθε γονότυπος σίτου παράγει μοναδικούς τύπους και ποσότητες αυτών των ενώσεων, οι οποίες μπορούν επίσης να διαφέρουν ανάλογα με τις ποικίλες συνθήκες καλλιέργειας και τις τεχνολογικές διαδικασίες [144]. Η έκφραση της πρωτεΐνης ενός γονότυπου μπορεί να αλλάξει ανάλογα με το περιβάλλον όπου αναπτύχθηκε, για παράδειγμα, η περιεκτικότητα της ω-5 γλιαδίνης αυξάνεται με τη γονιμοποίηση και τη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης [145].

Το σιτάρι είναι μια σημαντική βασική τροφή λόγω της υψηλής διατροφικής αξίας, των τεχνολογικών ιδιοτήτων και της μεγάλης διάρκειας ζωής του [144]. Αποτελεί μια καλή πηγή αρκετών θρεπτικών ουσιών και είναι ένα ζυμώσιμο υπόστρωμα για την ανθρώπινη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου, το οποίο μεταφέρει σημαντικά οφέλη στον ξενιστή [144]. Το σιτάρι μπορεί να αποτελέσει τη βάση όλων των καθημερινών γευμάτων και καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες παγκοσμίως [144].

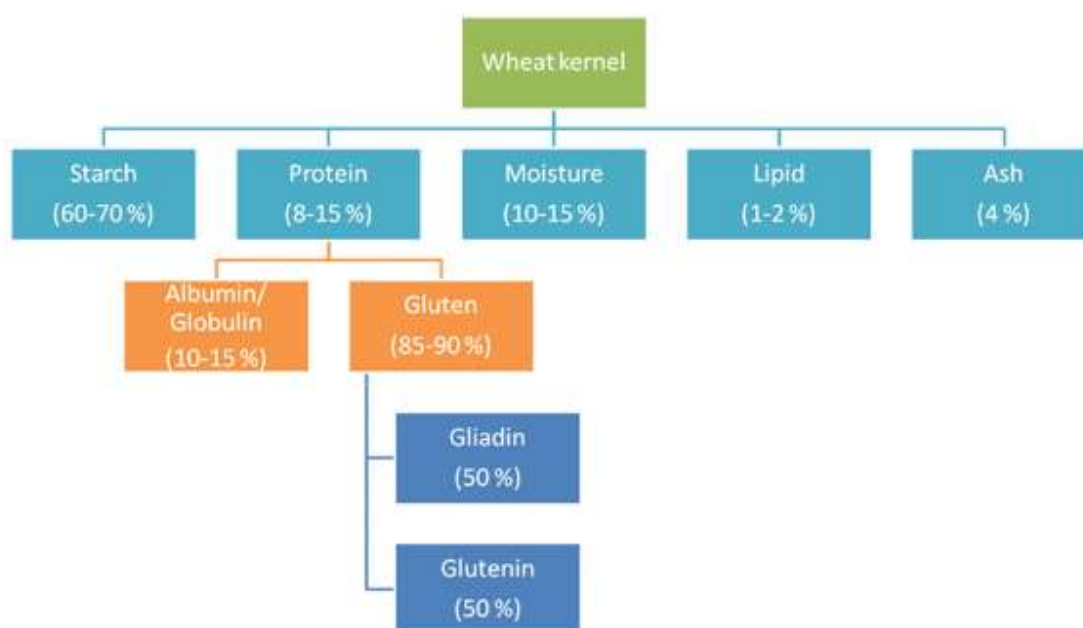
Οι πληροφορίες σχετικά με την πρόσληψη γλουτένης στο γενικό πληθυσμό είναι σπάνιες, επειδή δεν υπάρχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα σε γλουτένη των προϊόντων διατροφής. Οι υπολογισμοί των προσλήψεων διατροφικής γλουτένης είναι κατά προσέγγιση, καθώς συνηθώς υπολογίζονται με τον υπολογισμό της ποσότητας των πρωτεϊνών από τα δημητριακά που περιέχουν γλουτένη και από τις πληροφορίες στη συνταγή [144]. Η μέση ημερήσια πρόσληψη γλουτένης σε μια δυτική διατροφή θεωρείται ότι κυμαίνεται από 5 έως 20 γραμμάρια, με τα πιο πρόσφατα δεδομένα να προέρχονται από μια εθνική έρευνα στη Δανία η οποία δείχνει ότι η μέση συνολική πρόσληψη γλουτένης στους ενήλικες ηλικίας 20 -75 έτη είναι 10,4 γραμμάρια ανά μέρα [146]. Ενώ το ψωμί που περιέχει σιτάρι είναι μία από τις σημαντικότερες πηγές γλουτένης μας (κάθε φέτα ψωμιού περιέχει περίπου 4 γρ. γλουτένης), υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η έκθεση σε γλουτένη μπορεί να αυξάνεται με τις αλλαγές στην τεχνολογία των δημητριακών [147].

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τον ορισμό του όρου «χωρίς γλουτένη». Σύμφωνα με τους νόμους και τα πρότυπα της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας, ένα τρόφιμο μπορεί να έχει την ένδειξη ελεύθερο γλουτένης, εάν η ποσότητα της συμπεριλαμβανομένης γλουτένης δεν ξεπερνάει τα 5 ppm [144]. Η μέτρηση της ποσότητας της γλουτένης θα πρέπει να γίνεται με την πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδο ελέγχου, ενώ δεν θα πρέπει να περιέχεται στο τρόφιμο βρώμη ή βύνη [144]. Από την άλλη μεριά, η υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων της Αμερικής (FDA) καθώς επίσης και το διεθνές πρότυπο διατροφικού κώδικα, Codex Alimentarius, υποστηρίζει πως ένα τρόφιμο μπορεί να έχει την ένδειξη ελεύθερο γλουτένης, εάν η ποσότητα της συμπεριλαμβανομένης γλουτένης δεν ξεπερνάει τα 20 ppm [144].

Εξαιτίας της διαφωνίας μεταξύ των Αυστραλών και του υπόλοιπου κόσμου στα όρια για τον ορισμό ενός τροφίμου ελεύθερου γλουτένης, το αυστραλιανό συμβούλιο τροφίμων υπέβαλε αίτηση για την αλλαγή του ορισμού στα 20 ppm για να είναι σε συμφωνία με τον διατροφικό κώδικα Codex Alimentarius [144]. Ιστορικά, υπήρξε διαμάχη σχετικά με τη συμπερίληψη της βρώμης στη δίαιτα χωρίς γλουτένη, διότι αν και υπάρχει χαμηλός ρυθμός αντίδρασης T-κυττάρων συγκεκριμένα για την αβενίνη μετά από προκλήσεις κατανάλωσης βρώμης σε ορισμένους ασθενείς με κοιλιοκάκη [144], υπάρχουν αναφορές που υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση βρώμης είναι ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς [148], υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι ευαίσθητοι στη βρώμη και εμφανίζουν ιστολογική βλάβη [149]. Ομοίως, το ασφαλές όριο

κατανάλωσης γλουτένης για άτομα με κοιλιοκάκη μπορεί να ποικίλει σημαντικά (10-100 mg/ημέρα) [144].

Η μέθοδος ανίχνευσης ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) υιοθετείται ως η επίσημη μέθοδος ανίχνευσης της γλουτένης από το Association of Official Analytical Chemists [144]. Η ELISA είναι σε θέση να ποσοτικοποιήσει τη φυσική και θερμαινόμενη γλουτένη αλλά στερείται ευαισθησίας στις προλαμίνες του κριθαριού. Μπορεί να υπερεκτιμήσει ή να υποτιμήσει την περιεκτικότητα σε γλουτένη και δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει με ακρίβεια την υδρολυμένη γλουτένη [150]. Η μέθοδος R5 ELISA, η οποία υποστηρίζεται και από το διατροφικό κώδικα Codex Alimentarius μπορεί να ποσοτικοποιήσει τις γλιαδίνες και τις ορντεΐνες σε μη επεξεργασμένα και θερμικώς επεξεργασμένα προϊόντα με βάση το σιτάρι και το κριθάρι, ενώ μπορεί, επίσης, να εκτιμήσει την περιεκτικότητα σε γλουτένη υδρολυμένων τροφίμων [150]. Καθώς οι μέθοδοι ανίχνευσης γλουτένης καθίστανται όλο και πιο ευαίσθητες, οι κατασκευαστές έχουν εκφράσει ανησυχίες ότι πολλά προϊόντα δεν θα πληρούν πλέον τα κριτήρια για τον ορισμό τροφίμων ελεύθερων γλουτένης [144]



Εικόνα 4. Ανάλυση συστατικών σιταριού. Πηγή [144].

5.3 Μελέτες σχετικά με τον ρόλο της γλουτένης

Η διατροφική πρόσληψη γλουτένης είναι παθογόνος στην κοιλιοκάκη και στις δερματικές εκδηλώσεις αυτής, συμπεριλαμβανομένης της ερπετοειδής δερματίτιδας [151]. Οι ασθενείς συχνά ρωτούν τους επαγγελματίες υγείας για τη δυνατότητα των διατροφικών παραγόντων, και συγκεκριμένα για την κατανάλωση γλουτένης, να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης άλλων φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται η ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα [151].

Μερικές μικρές, μη ελεγχόμενες μελέτες, έχουν δείξει βελτίωση στη σοβαρότητα της ψωρίασης, όταν αυτή ελέγχεται με το PASI score, με προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης [152, 153]. Ορισμένοι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα αναφέρουν βελτίωση της δερματικής τους πάθησης όταν εξαλείφουν την γλουτένη από τη διατροφή τους, ωστόσο αυτή η συσχέτιση δεν έχει ερευνηθεί προοπτικά [154].

Στο ερευνητικό αυτό κενό, ήρθε να δώσει την απάντηση μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία συμπεριέλαβε 85185 γυναίκες από τη μελέτη Nurses' Health Study 2 (NHS2), και η οποία έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της ποσότητας της γλουτένης που λάμβαναν οι συμμετέχοντες διατροφικά και το κινδύνου ανάπτυξης ψωρίασης, ψωριασικής αρθρίτιδας, και ατοπικής δερματίτιδας [151]. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με άσμα, οι οποίοι βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας, εμφάνισαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας σχετιζόμενης με την πρόσληψη γλουτένης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν άσμα. Από τις παραπάνω παρατηρήσεις, συμπεραίνουμε ότι ο διατροφικός περιορισμός της γλουτένης ως μέσο πρόληψης αυτών των φλεγμονωδών δερματικών και μυοσκελετικών καταστάσεων δεν έχει υπόσταση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Drucker και των συνεργατών [151] έρχονται σε συμφωνία με τις διατροφικές συστάσεις από το Εθνικό Ίδρυμα Ψωρίασης (National Psoriasis Foundation), οι οποίες βασίστηκαν σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και δεν προτείνουν την προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης για τους ασθενείς με ψωρίαση, αλλά μόνο σε ασθενείς με ψωρίαση που παρουσιάζουν κλινικά ή ορολογικά ευρήματα ευαισθησίας στη γλουτένη [155].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία των αντισωμάτων γλουτένης στα άτομα με ψωρίαση δεν σημαίνει ότι η γλουτένη αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για την ανάπτυξη ψωρίασης. Μέχρι σήμερα, τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν αυτόν τον σύνδεσμο είναι αβέβαια, στην καλύτερη περίπτωση. Από τη μια πλευρά, μια μελέτη του 2008 από την Πολωνία διαπίστωσε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων γλουτένης στα άτομα με ψωρίαση σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου, αποτελούμενη ένα σύνολο ατόμων χωρίς ψωρίαση [156]. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με τον επιπολασμό της δυσανεξίας στη γλουτένη σε πληθυσμούς

με ψωρίαση, η οποία φαίνεται να κυμαίνεται από 6,67% έως 25,3% του πληθυσμού αυτού. Ασθενείς με ψωρίαση, οι οποίοι εμφανίζουν αντι-γλοιοανδικά αντισώματα, εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό τον παράγοντα tTG στο δέρμα τους όπου επηρεάζεται από ψωριασικές πλάκες σε σύγκριση με το δέρμα τους το οποίο είναι «καθαρό» [156]. Επιπρόσθετα, μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για 3 μήνες στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 50% της έκφρασης του παράγοντα tTG στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών [156].

Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα ότι οι ασθενείς με ψωρίαση μπορεί στην πραγματικότητα να πάσχουν από λανθάνουσα κοιλιοκάκη. Από την άλλη πλευρά, μια μελέτη του 2010 από την Ινδία [157] ανέφερε ότι τα άτομα που πάσχουν από σοβαρής μορφής ψωρίαση είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις δύο τύπων αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν είχε αντισώματα IgA έναντι του ενδυμίου, τα οποία θεωρούνται ως τα πιο ευαίσθητα και ειδικά για την ανίχνευση της κοιλιοκάκης. Στο τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα φαίνεται να συνεπάγονται μια συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και της ασυμπτωματικής κοιλιοκάκης. Παρά τους ισχυρισμούς αυτούς, το γεγονός ότι δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με ψωρίαση αντισώματα γλουτένης αφήνει αρκετό περιθώριο αμφιβολιών.

Παρόλο που δεν υπάρχει αποδεδειγμένη σύνδεση μεταξύ της ευαισθησίας της γλουτένης και της ψωρίασης, έχουν προκύψει μερικές υποθέσεις σχετικά με το πώς μπορεί να σχετίζεται η ευαισθησία της γλουτένης με την ψωρίαση. Οι κύριες υποθέσεις σχετικά με την παθογένεση της κοιλιοκάκης και της ψωρίασης δείχνουν παρόμοιους μηχανισμούς και για τις δύο ασθένειες. Η κοιλιοκάκη και η ψωρίαση οφείλονται σε υπερέκφραση κυτταρικής μεσολαβούμενης ανοσίας [158, 159]. Συγκεκριμένα, το μοντέλο κυτοκινών Th-1, συμπεριλαμβανομένων των IL-2, IL-12, INF- γ , και του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF- α), φαίνεται να υπερεκφράζεται και στις δύο ασθένειες. Οι υποθετικές παθογονικές ομοιότητες και ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής στην ψωρίαση και την κοιλιοκάκη καταδεικνύουν μια σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο ασθενειών [160, 161].

Η ιστική τρανσγλουταμινάση υποτίθεται ότι είναι το υποκινητικό αυτοαντιγόνο στην κοιλιοκάκη. Η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει την απελευθέρωση αυτού του ενζύμου, το οποίο δρα ως προς τη διασταυρούμενη σύνδεση της γλιαδίνης καθώς και με τις πρωτεΐνες της εξωκυτταρικής μήτρας, με αποτέλεσμα την έκθεση επιτόπων, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανοσοαπόκριση T-κυττάρων [162]. Μια συστηματική αυτοάνοση απόκριση θα μπορούσε να προκαλέσει μια πληθώρα εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων δερματολογικών, ρευματολογικών και γαστρεντερικών καταστάσεων. Η παρουσία του παράγοντα tTG έχει επίσης συνδεθεί με τη μείωση του αντιαποπτωτικού παράγοντα Bcl-2 και την αυξημένη αγγειογένεση στην ψωρίαση [163]. Τα επίπεδα του παράγοντα tTG στις ψωριασικές πλάκες μειώνονται κατά την προσκόλληση σε μια δίαιτα

ελεύθερης γλουτένης [160]. Περαιτέρω μελέτη χρειάζεται για να διασαφηνιστεί ο ρόλος του παράγοντα tTG στην απόπτωση και την αγγειογένεση, και ειδικά στις ψωριασικές πλάκες.

Είναι πιθανό ο μεταβολισμός της βιταμίνης D να παίζει ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης, ειδικά σε ευαίσθητους στη γλουτένη ασθενείς. Μια από τις πιθανές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ψωρίασης είναι η χρήση τοπική βιταμίνης D είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Οι υποδοχείς της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ρυθμίζουν την ανάπτυξη και την έκφραση γονιδίων. Η βιταμίνη D έχει επίσης ανοσορρυθμιστική επίδραση στα T-λεμφοκύτταρα, τα δένδριτικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα [164, 165]. Ασθενείς με δυσανεξία στη γλουτένη, οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία, μπορεί να εμφανίσουν δυσαπορρόφηση και συγκεκριμένα δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, και K), η οποία μπορεί να είναι η αιτία των ψωριασικών πλακών σε ασθενείς με λανθάνουσα δυσανεξία στη γλουτένη [166].

Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν επίσης αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [167]. Είναι πιθανό ότι η αυξημένη διαπερατότητα λόγω γαστρεντερικής βλάβης σε ασθενείς με δυσανεξία στη γλουτένη θα μπορούσε να οδηγήσει σε βακτηριακή διείσδυση στο σώμα και στην εισαγωγή ενός υπεραντιγόνου που προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη απόκριση [159]. Η εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη μπορεί επίσης να οδηγήσει στην επαγωγή μιας συστηματικής ανοσοαπόκρισης σε ασθενείς με ψωρίαση. Σε μία μελέτη, 21% των ασθενών με ψωρίαση υπέστησαν βακτηριακή υπερανάπτυξη, ενώ η αντίστοιχη ομάδα ελέγχου δεν εμφάνιζαν χαρακτηριστικά βακτηριακής υπερανάπτυξης [168]. Τα βακτηριακά αντιγόνα θα μπορούσαν να αποτελούν μια σύνδεση μεταξύ της γαστρεντερικής παθολογίας και των συστηματικών αυτοάνοσων καταστάσεων όπως η ψωρίαση.

Η ψωρίαση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης το 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκης [169]. Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένο ρίσκο να είναι θετικοί σε δείκτες του ορού σχετικούς με την ευαισθησία στη γλουτένη, καθώς επίσης τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων σχετίζονται με τη σοβαρότερη κατάσταση της νόσου [169]. Ορισμένοι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν δείκτες σχετικούς με την ευαισθησία στη γλουτένη, αλλά έχουν φυσιολογικά αποτελέσματα στη βιοψία δωδεκαδάκτυλου [153, 169]. Συνεπώς, ορισμένοι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιθανό να πάσχουν από κάποιας μορφής ευαισθησίας στη γλουτένη, χωρίς ωστόσο να πάσχουν ταυτόχρονα και από κοιλιοκάκη.

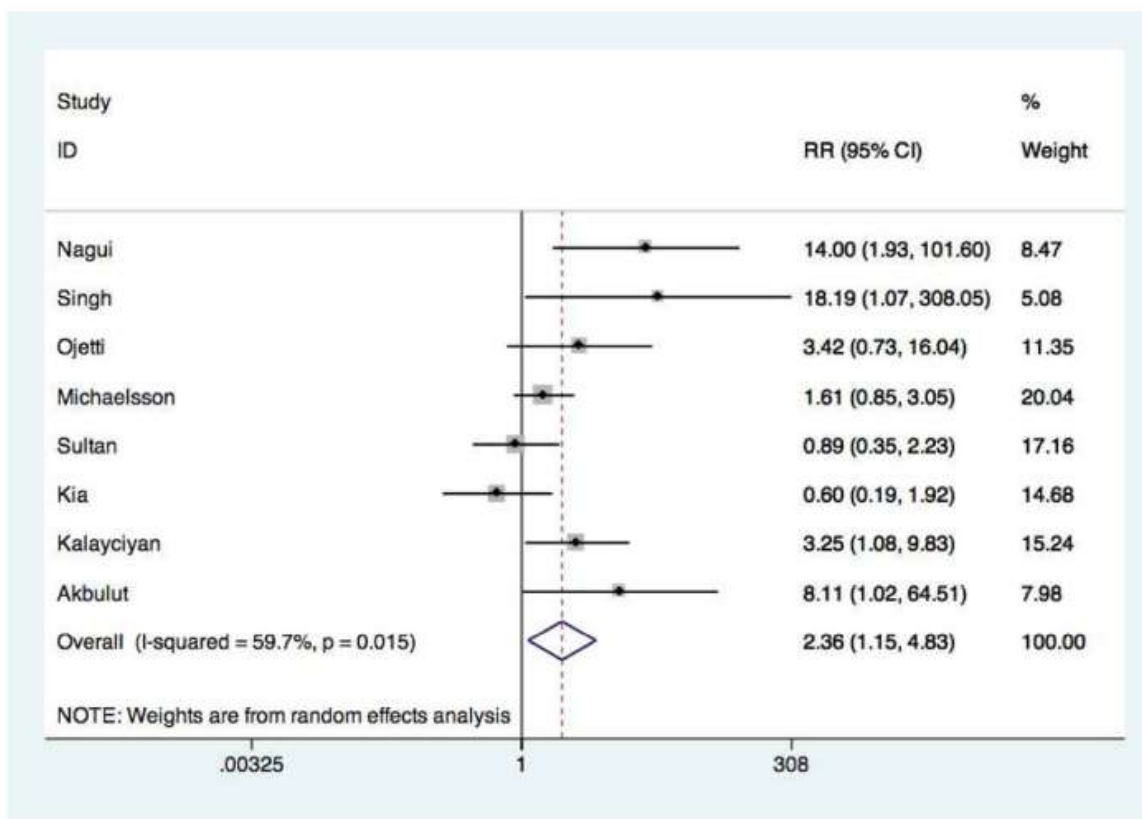
Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης μπορεί να ωφελεί σε συγκεκριμένους ασθενείς με ψωρίαση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ψωρίαση, οι οποίοι έχουν επιβεβαιωμένη διάγνωση κοιλιοκάκης, μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης όχι μόνο απαλύνει τα γαστρεντερολογικά τους συμπτώματα, αλλά και μειώνει τη σοβαρότητα της ψωρίασης [160]. Σε ασθενείς με ψωρίαση, οι οποίοι εμφανίζουν θετικούς δείκτες στον ορό τους σχετικούς με την

ευαισθησία στη γλουτένη, μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης οδηγεί σε σημαντικές βελτιώσεις τόσο στην κλινική σοβαρότητα της ψωρίασης όσο και στη βιοψία του δέρματος 3 μήνες μετά την προσκόλληση στη διατροφή [153, 160]. Ιστολογικά, παρατηρείται μείωση του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων στις ψωριασικές πλάκες[155]. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών, βιώνει επιδείνωση της κατάστασης στην περίπτωση όπου επιστρέψουν στην παλιά τους συνήθη δίαιτα [160].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, δηλαδή το ρόλο της γλουτένης στην ανάπτυξη της ψωρίασης αλλά και την πιθανή σχέση της ψωρίασης με την κοιλιοκάκη, φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα μιας διατροφής ελεύθερης γλουτένης υφίσταται στην περίπτωση ασθενών με ψωρίαση που πάσχουν ταυτόχρονα από κοιλιοκάκη.

Μια μελέτη του 2014 [169], η οποία δημοσιεύτηκε στο *Journal of the American Academy of Dermatology*, αναφέρει ότι μεταξύ των 33 συμμετεχόντων με ψωρίαση οι οποίοι εμφάνιζαν και αντισώματα γλουτένης, περίπου το 75% αυτών παρουσίασε βελτίωση των δερματικών του συμπτωμάτων μετά την προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Παρόλα αυτά, λόγω του μικρού αριθμού δείγματος της συγκεκριμένης μελέτης, τα συμπεράσματα δεν θεωρούνται ξεκάθαρα. Επιπλέον, δεν υπήρξε ένδειξη ότι το ίδιο γεγονός θα συνέβαινε και σε άτομα με χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων γλουτένης.

Γενικά, είναι πολύ αμφίβολο ότι μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης θα είχε όφελος σε ασθενείς που δεν εμφάνιζαν αντισώματα σχετικά με την κοιλιοκάκη [169]. Το εθνικό ίδρυμα ψωρίασης πιστεύει ότι «η αλήθεια είναι ακόμη εκεί έξω» για το αν η δίαιτα ελεύθερης γλουτένης μπορεί να θεωρηθεί μια εφικτή θεραπεία για τη ψωρίαση.



Εικόνα 5. Forest plot της σχέσης μεταξύ IgA αντιγλοιοανδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με μάρτυρες. Πηγή [169].

Πίνακας 4. Μελέτες που αποδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και κοιλιοκάκης ή δείκτες κοιλιοκάκης

Μελέτη	Είδος μελέτης	Περιοχή	Πληθυσμός	Μετρούμενοι δείκτες	Αποτελέσματα
Michaelsson et al., 2003	Κλινική δοκιμή	Σουηδία	28 ψωριασικοί ασθενείς θετικοί σε AGA σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης για 3 μήνες	IgA tTG	Μείωση στον παράγοντα IgA tTG ($p=0.0079$) μετά την προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης
Michaelsson et al., 2000	Κλινική δοκιμή	Σουηδία	30 ψωριασικοί ασθενείς θετικοί σε AGA και 4 αρνητικοί σε AGA σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης για 3 μήνες	IgA AGA, IgG AGA, ECP, PASI	Μείωση του PASI σκορ στους θετικούς σε AGA ψωριασικούς ασθενείς μετά την προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης, καμία διαφορά στους αρνητικούς σε AGA ασθενείς
Wu et al., 2012	Αναδρομική μελέτη	ΗΠΑ	25341 ψωριασικοί ασθενείς	Επιπολασμός κοιλιοκάκης από ηλεκτρονική βάση νοσοκομείου	2.2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης κοιλιοκάκης εμφάνισαν οι ψωριασικοί ασθενείς
Ludvigsson, 2011	Αναδρομική μελέτη	Σουηδία	28958 ασθενείς με κοιλιοκάκη και 143910 μάρτυρες	Διάγνωση ψωρίασης	1.72 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα τα άτομα με κοιλιοκάκη να νοσήσουν από ψωρίαση
Nagui et al., 2011	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Αίγυπτος	41 ασθενείς με ψωρίαση και 41 μάρτυρες	IgA AGA, IgA tTG, IgA EMA	Οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερα επίπεδα των δεικτών IgA AGA, tTG, EMA αλλά μόνο

					ο δείκτης IgA AGA ήταν στατιστικά σημαντικός (p<0.001)
Singh et al., 2010	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Ινδία	56 ασθενείς με ψωρίαση και 60 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA, IgA tTG, HLA Cw6	Οι ασθενείς με ψωρίαση εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα των δεικτών IgA AGA (p<0.05), IgG AGA (p<0.05), IgA tTG (p<0.05), HLA Cw6 (p<0.05) σε σχέση με τους μάρτυρες
Birkenfeld et al., 2009	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Ισραήλ	12502 ασθενείς με ψωρίαση και 24285 μάρτυρες	Επιπολασμός κοιλιοκάκης από βάση δεδομένων	0.29% των ψωριασικών ασθενών εμφάνισαν κοιλιοκάκη σε σύγκριση με το 0.11% των μαρτύρων (p<0.001)
Damasiewicz-Bodzek & Wielkoszynski, 2008	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Πολωνία	67 ασθενείς με ψωρίαση και 30-85 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA, IgA EMA	Οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερα επίπεδα των δεικτών IgA tTG, IgA AGA σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p<0.05)
Ojetti et al., 2006	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Ρώμη	55 ασθενείς με ψωρίαση και 65 μάρτυρες	Δείκτη δυσαπορρόφησης (απορρόφηση δ-ξυλόζης)	Στατιστικά σημαντική διαφορά στην απορρόφηση της δ-ξυλόζης μεταξύ των δύο ομάδων (p<0.001)
Ojetti et al., 2003	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Ιταλία	92 ασθενείς με ψωρίαση και 90 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA, IgA EMA, IgA tTG	Οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερα επίπεδα

					των δεικτών IgA AGA, EMA, tTG σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p<0.001)
Michaelsson et al., 1993	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Σουηδία	302 ασθενείς με ψωρίαση και 99 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA, IgA, IgM, ARA, EMA	Υψηλότερα επίπεδα IgA AGA στους άνδρες (p=0.03) αλλά όχι συνολικά στους ασθενείς με ψωρίαση σε σχέση με τους μάρτυρες (p=0.09)

AGA: Antigliadin antibodies, ARA: Antireticulin antibodies, EMA: Antiendomysial antibodies, ECP: Eosinophilic cationic protein, PASI: Psoriasis Area Severity Index, tTG: Antitissue transglutaminase antibodies
Πηγή: τροποποίηση από Bhatia et al., 2014 [169]

Πίνακας 5. Μελέτες που δεν αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και δεικτών κοιλιοκάκης.

Μελέτη	Είδος μελέτης	Περιοχή	Πληθυσμός	Μετρούμενοι δείκτες	Αποτελέσματα
Sultan et al., 2010	Μελέτη ασθενών-μαρτύτων	Κασμίρ	120 ασθενείς με ψωρίαση και 120 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA	Καμία στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων
Montseu et al., 2010	Μελέτη ασθενών-μαρτύτων	Σαρδηνία	100 ασθενείς με ψωρίαση και 100 μάρτυρες	IgA tTG	Υψηλότερα επίπεδα IgA tTG στους ψωριασικούς ασθενείς, αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά
Kiaet et al., 2007	Μελέτη ασθενών-μαρτύτων	ΗΠΑ	100 ασθενείς με ψωρίαση, 100 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, και 100 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA	Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις 3 ομάδες στους δείκτες AGA
Kalayciyan & Kotogyan, 2006	Μελέτη ασθενών-μαρτύτων	Τουρκία	127 ασθενείς με ψωρίαση, 6 ασθενείς με κοιλιοκάκη, και 31 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA	Υψηλότερα επίπεδα IgA AGA στους ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά

Cardinali et al., 2002	Μελέτη ασθενών-μαρτύτων	Μεσόγειος	39 ασθενείς με ψωρίαση και 39 μάρτυρες	IgA AGA, IgG AGA, IgA tTG, IgA EMA, ECP, IgE	Μη στατιστική σημαντική διαφορά στους δείκτες AGA, IgA tTG και IgA EMA μεταξύ των δύο ομάδων. Οι δείκτες ECP και IgE ήταν αυξημένοι στους ασθενείς με ψωρίαση
Zamani et al., 2010	Case-only	Ιράν	328 ασθενείς με ψωρίαση	IgA tTG, IgA EMA	Οι ασθενείς με ψωρίαση δεν εμφάνισαν υψηλά επίπεδα των δεικτών IgA tTG και IgA EMA
de Vos et al., 2009	Case-only	Ολλανδία	76 ασθενείς με ψωρίαση	IgA AGA	Οι ασθενείς με ψωρίαση δεν εμφάνισαν υψηλά επίπεδα του δείκτη IgA AGA

AGA: Antigliadin antibodies, ARA: Antireticulin antibodies, EMA: Antiendomysial antibodies, ECP: Eosinophilic cationic protein, tTG: Antitissue transglutaminase antibodies

Πηγή: τροποποίηση από Bhatia et al., 2014 [169]

Συμπέρασμα

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, με βάση τα τωρινά δεδομένα προκύπτει ότι η πρόσληψη γλουτένης δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ψωρίασης, καθώς επίσης και ότι τα άτομα που πάσχουν από ψωρίαση δεν επωφελούνται από την υιοθέτηση μιας δίαιτας ελεύθερης γλουτένης με σκοπό τη μείωση των ψωριασικών βλαβών. Η προσκόλληση σε μια δίαιτα ελεύθερης γλουτένης από άτομα με ψωρίαση έχει εφαρμογή μόνο στην περίπτωση όπου τα άτομα αυτά πάσχουν και από κοιλιοκάκη ή εμφανίζουν κάποια μορφή δυσαπορρόφησης στη γλουτένη. Τέλος, χρειάζεται να γίνουν στοχευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.

BIBΛIOΓPAΦIA

- 1) Christopher R Pryce 1, Adriano Fontana, Depression in Autoimmune Diseases, 2017, 139-154
- 2) Janeway's Immunobiology, IMMUNOBIOLOGY: THE IMMUNE SYSTEM, National Library of Medicine, 2011, p.583
- 3) Dimitrios P. Bogdanos a, *, Daniel S. Smyk a, Eirini I. Rigopoulou b, Maria G. Mytilinaiou a, Michael A. Heneghan a, Carlo Selmi c, d, M. Eric Gershwin, Twin studies in autoimmune disease: Genetics, gender and environment, Journal of Autoimmunity, May 2012, J156-J169
- 4) Steven Z Josefowicz 1, Li-Fan Lu, Alexander Y Rudensky, Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function, PMC, 2018 Jul 30, 30: 531–564.
- 5) Rosaria M Ruggeri 1, Giuseppe Giuffrida 2, Alfredo Campenni, Autoimmune Endocrine Diseases, Sep 2018, 305-322
- 6) Ji-Qing Chen 1, Peter Szodoray 2, Margit Zeher, Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases, Clin Rev Allergy Immunol, Feb 2016, 50 (1), 1-17
- 7) Whan B. Kim, Dana Jerome, Jensen Yeung, Diagnosis and management of psoriasis, Can Fam Physician., 2017 Apr; 63(4): 278–285.
- 8) Paolo Gisondi, Micol Del Giglio, Giampiero Girolomoni, Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis, Int J Mol Sci, 2017 Nov, 18(11): 2427
- 9) Ying Liu, Cynthia Helms, Wilson Liao, Lisa C. Zaba, Shenghui Duan, Jennifer Gardner, Carol Wise, Andrew Miner, M. J. Malloy, Clive R. Pullinger, John P. Kane, Scott Saccone, Jane Worthington, Ian Bruce, Pui-Yan Kwok, Alan Menter, James Krueger, Anne Barton, Nancy L. Saccone, Anne M. Bowcock, A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci, PLoS Genet, 2008 Apr,4(4): e1000041.
- 10) Yaxiong Deng, Christopher Chang ,Qianjin Lu, The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review, Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 30 March 2016, pages377–389
- 11) A note on the history of psoriasis, Irish Journal of Medical Science (1926-1967), 20 October 2008, pages141–142
- 12) Paola Di Meglio, Federica Villanova, Frank O. Nestle, Psoriasis, Cold Spring Harb Perspect Med, 2014 Aug, 4(8): a015354.
- 13) J.M. Fernández-Armenterosa , X. Gómez-Arbonés, M. Buti-Soléd, A. Betriu-Barsa, V. Sanmartin-Novellb, M. Ortega-Bravog, M. Martínez-Alonsoa, J.M. Casanova-Seumaa, Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study, June 2019, 385-392
- 14) Christine C. Jacobson, aKumar, bAlexa B. Kimball, Latitude and psoriasis prevalence, JAAD, October 2011, 870-873
- 15) Rosa Parisi 1, Deborah P.M. Symmons 3, Christopher E.M., Griffiths 4, Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence, JAAD, February 2013, Pages 377-385

- 16) Monica Enamandram, Alexa B.Kimball, Psoriasis Epidemiology: The Interplay of Genes and the Environment, JAAD, February 2013, Pages 287-289
- 17) Hellgren Lars., Psoriasis-- the prevalence in sex, age and occupational groups in total populations in Sweden. Morphology, inheritance and association with other skin and rheumatic diseases, Almqvist & Wiksell, 1967, p. 98-106.
- 18) E.S. Falk, O. Vandbakk, Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population, Acta Derm Venereol Suppl,1993, pp. 6-9
- 19) G. Lomholt, Prevalence of skin diseases in a population; a census from the Faroe Islands, Dan Med Bull,1964, pp. 1-7
- 20) J. Arzensek, A. Kansky, C. Kavcic, Epidemiology of psoriasis in the Celje area, Acta Derm Venereol,1984, pp.106-108
- 21) N.M. Seminara, K. Abuabara, D.B. Shin, Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis, Br J Dermatol,2011, pp. 602-609
- 22) C. Ferrandiz, X. Bordas, V. Garcia-Patos, Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I), J Eur Acad Dermatol Venereol,2001, pp. 20-23
- 23) R. Saraceno, R. Mannheimer, S. Chimenti, Regional distribution of psoriasis in Italy, J Eur Acad Dermatol Venereol,2008, pp.324-329
- 24) F.M. Osmanova, Assessment of the incidence of psoriasis based on data from office visits and medical examinations, Vestn Dermatol Venerol,1985, pp.46-48
- 25) J. Koo, Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment, Dermatol Clin,1996, pp. 485-496
- 26) J. Convit, Investigation of Incidence of Psoriasis Among Latin American Indians,1963
- 27) S.Y. Yip, the prevalence of psoriasis in the Mongoloid race, J Am Acad Dermatol,1984, pp.965-968
- 28) Cooperative Psoriasis Study Group, Distribution of psoriasis in China: A nationwide screening in 1984, Chinese Journal of Dermatology,1986, pp.253-262
- 29) S.A.M. Gibbs, Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania, Int J Dermatol,1996, pp.633-639
- 30) A. Perera, D.N. Atukorale, S. Sivayogan. Prevalence of skin diseases in suburban Sri Lanka, Ceylon Med J, 2000, pp.123-128
- 31) K. Abdel-Hafez, M.A. Abdel-Aty, E.R.M. Hofny, Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt, Int J Dermatol,2003, pp. 887-892
- 32) T.-F. Tsai, T. S. Wang, S.-T. Hung, Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan, J Dermatol Sci,2011, pp.40-46

- 33) X.J. Zhang, W. Huang, S. Yang, L.D. Sun, F.Y. Zhang, Q.X. Zhu, F.R. Zhang, C. Zhang, W.H. Du, X.M. Pu, H. Li, F.L. Xiao, Z.X. Wang, Y. Cui, F. Hao, J. Zheng, X.Q. Yang, H. Cheng, C.D. He, X.M. Liu, L.M. Xu, H.F. Zheng, S.M. Zhang, J.Z. Zhang, H.Y. Wang, Y.L. Cheng, B.H. Ji, Q.Y. Fang, Y.Z. Li, F.S. Zhou, J.W. Han, C. Quan, B. Chen, J.L. Liu, D. Lin, L. Fan, A.P. Zhang, S.X. Liu, C.J. Yang, P.G. Wang, W.M. Zhou, G.S. Lin, W.D. Wu, X. Fan, M. Gao, B.Q. Yang, W.S. Lu, Z. Zhang, K.J. Zhu, S.K. Shen, M. Li, X.Y. Zhang, T.T. Cao, W. Ren, X. Zhang, J. He, X.F. Tang, S. Lu, J.Q. Yang, L. Zhang, D.N. Wang, F. Yuan, X.Y. Yin, H.J. Huang, H.F. Wang, X.Y. Lin, J.J. Liu, Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21, *Nat. Genet.*, 2009, pp. 205-210
- 34) Alisa Brandon, Asfandyar Mufti, R Gary Sibbald, *Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review*, *Adv Skin Wound Care*, Feb 2019, 59-69
- 35) Boehncke WH, Boehncke S, Schön MP, *Managing comorbid disease in patients with psoriasis*, *BMJ*, 2010, 340: b5666
- 36) Prof wolf-Henning Boehncke, Prof Michael P. Schon, *Psoriasis*, *The Lancet*, May 2015, p.983-994
- 37) M. Llamas-Velasco, P. de la Cueva, J. Notario, L. Martínez-Pilar, A. Martorell, D. Moreno-Ramírez, *Moderate Psoriasis: A Proposed Definition*, December 2017, p.911-917
- 38) D Hägg, M Eriksson, A Sundström, M Schmitt-Egenolf the higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men, *PLoS One*, 2013, p.e63619
- 39) Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. *Psoriasis*. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:496–509
- 40) P Besgen, P Trommler, S Vollmer, JC PrinzEzrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis, *J Immunol*, 2010, pp.5392-5402
- 41) 41) C Fotiadou, E Lazaridou, D Ioannides *Management of psoriasis in adolescence*, *Adolesc Health Med Ther*, 2014, pp.25-34
- 42) M Stähle, N Atakan, W-H Boehncke, et al. *Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus*, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, pp.812-818
- 43) Tsuchida Y, Hayashi R, Ansai O, Nakajima M, Oginezawa M, Kawai T, Yokoyama R, Deguchi T, Hama N, Shinkuma S, Abe R. Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση που περιπλέκεται με φυσαλιδώδη πεμφιγοειδή. *Int. J. Dermatol*, 2019 Mar, 58 (3): e66-e67.
- 44) Muneeb Shah 1, Daifallah M. Al About 2, Jonathan S. Crane 3, Sandeep Kumar , *Pustular Psoriasis*, *StatPearls*, 2019 Nov 18
- 45) Epple A, Paffhausen JE, Fink C, Enk A, Sedlaczek O, Haenssle HA. *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with psoriatic skin manifestations in a 12-year-old female*. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Oct;8(4):297-298.

- 46) Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση - μια πρότυπη ασθένεια για συγκεκριμένη στοχευμένη ανοσοθεραπεία, συστηματική ανασκόπηση. *Exp. Dermatol.* 2018 Οκτ. 27 (10): 1067-1077.
- 47) Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016; 6:93–104.
- 48) Mistry N, Gupta A, Alavi A, et al. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care*. 2015; 28:228–236.
- 49) Navrotski BRF, Nihi FM, Camilleri MJ, et al. Wet wrap dressings as a rescue therapy option for erythrodermic psoriasis. *A Bras Dermatol*. 2018; 93:598–600.
- 50) Chen SX, Hinds BR, Goodman AM, et al. Erythrodermic psoriasis in a man with monoclonal B-cell lymphocytosis. *Cureus*. 2017;9: e1936.
- 51) Limaye K. Psoriasis: an overview and update. *Nurse Pract*. 2015; 40:23–6
- 52) Jinrong Zeng, Shuaihantian Luo, Yumeng Huang, Qianjin Lu, Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis, Wiley online library, 27 March 2017, p. 863-872
- 53) Lowes MA, Russell CB, Martin D et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013; 34: 174–181.
- 54) Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: a perspective on progress in the field and future directions. *J Autoimmun* 2015; 64: 1–12
- 55) Chang C. Autoimmunity: from black water fever to regulatory function. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 1–9.
- 56) Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 665–675.
- 57) Fitzgerald O, Winchester R. Editorial: emerging evidence for critical involvement of the interleukin-17 pathway in both psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1077–1080.
- 58) Erica B Lee 1, Kevin K Wu 2, Michael P Lee 3, Tina Bhutani 4, Jashin J Wu , Psoriasis Risk Factors and Triggers, Nov 2018, 18-20
- 59) Aditi Chandra, 1Aditi Ray, 1Swapan Senapati, bRaghunath Chatterjee, Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis, *Molecular Immunology*, April 2015, Pages 313-323
- 60) Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 49:1–8.
- 61) Jamie L. Harden, James G. Krueger, Anne Bowcock, The Immunogenetics of Psoriasis: A Comprehensive Review, *J Autoimmun*, 2015 Nov, 64: 66–73.
- 62) . Elder JT, genetics and immunology., *J Invest Dermatol*, 2006 Jun, 126(6):1205-6.

- 63) Gourraud PA, Khankhanian P, Cereb N, Yang SY, Feolo M, Maiers M, Rioux JD, Hauser S, Oksenberg J, HLA diversity in the 1000 genomes dataset, *PLoS One*,2014,9(7): e97282
- 64) Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, Haider A, Lowes MA, Krueger JG, J, Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis., *Allergy Clin Immunol*, 2015 Feb,135(2):553-6
- 65) Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A, Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis., *J Invest Dermatol*, 2010 May,130(5):1373-83.
- 66) . Chiricozzi A, Krueger JG, IL-17 targeted therapies for psoriasis, *Expert Opin Investig Drugs*,2013 Aug,22(8):993-1005.
- 67) Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF, NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis., *J Dermatol Sci*, 2013 Feb, 69(2):89-94
- 68) Hoesel B, Schmid JA, the complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer, *Mol Cancer*, 2013 Aug 2,12():86.
- 69) Koji Kamiya,* Megumi Kishimoto, Junichi Sugai, Mayumi Komine, Mamitaro Ohtsuki, Risk Factors for the Development of Psoriasis, *Int J Mol Sci*. 2019 Sep; 20(18): 4347.
- 70) Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández, The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos, *CMAJ*,2013 Apr 16,185(7):585
- 71) Streit E, Vogelgsang LE, ECG-Induced Koebner Phenomenon., *N Engl J Med*, 2017 Nov 30,377(22):2180
- 72) Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S, Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies, *Clin Dermatol*, 2013 Nov-Dec, 31(6):741-9.
- 73) Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK, Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis, *Am J Pathol.*,2008 Apr;172(4):961-71.
- 74) Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V, Effects of air pollution on the skin: A review, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Jul-Aug,83(4):415-423
- 75) Liaw FY, Chen WL, Kao TW, Chang YW, Huang CF, Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample, *Sci Rep*,2017 May 11,7(1):1723.
- 76) Ishii-Osai Y, Yoneta A, Mizugaki N et al. Infliximab treatment-induced paradoxical psoriasiform reaction in patient with psoriasis vulgaris showing positive lymphocyte transportation test reaction. *JAAD Case Rep* 2015; 1: 230–233.
- 77) Wendling D., Balblanc J.C., Briançon D. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008; 75:315–318.
- 78) Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokines: mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis. *Eur J Immunol* 2013; 43: 3138–3146.

- 79) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, Masson P, De Keyser F, Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. , *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct,49(10):1815-27.
- 80) Gunes AT, Fetil E, Akarsu S, Ozbagcivan O, Babayeva L, Possible Triggering Effect of Influenza Vaccination on Psoriasis., *J Immunol Res*, 2015, 2015():258430.
- 81) Luca S, Mihaescu T, History of BCG Vaccine, *Maedica Buchar* ,2013 Mar, 8(1):53-8.
- 82) Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M, Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine., *J Dermatol.*,2019 Nov,46(11): e442-e443.
- 83) Visser MJE, Kell DB, Pretorius E, Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris, *Front Cell Infect Microbiol*. 2019, 9():7.
- 84) Fry L, Baker BS, Triggering psoriasis: the role of infections and medications. , *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec, 25(6):606-15.
- 85) Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, Roliński J, Franciszkiewicz-Pietrzak K, Rudnicka L, Rudzki M, Krasowska D, Prevalence and Possible Role of *Candida* Species in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. , *Mediators Inflamm*. 2018, 2018():9602362
- 86) Mallon E, Bunker CB, HIV-associated psoriasis, *AIDS Patient Care STDS*. 2000 May, 14(5):239-46.
- 87) Eun Joo Leea ,Kyung DoHanb ,Ju Hee Han,cJi Hyun Lee, Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study, *Journal of the American Academy of Dermatology*, September 2017, P.573-575
- 88) Adamski K, McAleer MA, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 819–822.
- 89) Peter Jensen 1, Lone Skov, Psoriasis and Obesity, *Dermatology*, 232 (6), 633-639, 2016
- 90) April W Armstrong 1, Caitlin T Harskamp, Ehrin J Armstrong,Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis, *JAMA Dermatol*, Jan 2013, 49 (1), 84-91
- 91) Jesper Grønlund Holm ,Simon Francis Thomsen, Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks, 2019 Jan 17, 9: 1–6.
- 92) Azfar RS, Gelfand JM, Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology., *Curr Opin Rheumatol.*, 2008 Jul, 20(4):416-22
- 93) Salihbegovic EM, Hadzigraphic N, Suljagic E, Kurtalic N, Hadzic J, Zejcirovic A, Bijedic M, Handanagic A, Psoriasis and dyslipidemia. , *Mater Sociomed*. 2015 Feb, 27(1):15-7.

- 94) Chamoun A, Goudetsidis L, Poot F et al. [Psoriasis and depression]. *Rev Med Brux* 2015; 36: 23–28.
- 95) Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, Pavlovsky L, Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis., *Br J Dermatol*. 2018 May, 178(5):1044-1055
- 96) D Gladman, C Antoni, P Mease, D Clegg, and P Nash, Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome, 2005 Mar; 64(Suppl 2): ii14–ii17
- 97) Laura C Coates, Philip S Helliwell, Psoriatic arthritis: state of the art review, *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb; 17(1): 65–70.
- 98) Philip J. Mease, April W. Armstrong, Managing Patients with Psoriatic Disease: The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis, 2014 Feb 25, 74(4): 423–441.
- 99) Dafna D. Gladman, Psoriatic Arthritis from Wright’s Era Until Today, August 2009, 83 4-8
- 100) Luis R. Espinoza, The History of Psoriatic Arthritis (PsA): From Moll and Wright to Pathway-Specific Therapy, 09 August 2018, 58
- 101) Wright V, Psoriasis and arthritis, *Ann Rheum Dis*, 1956,15:348–56.
- 102) Muhammad Haroon, Phil Gallagher, Oliver FitzGerald, Diagnostic Delay of More Than 6 Months Contributes to Poor Radiographic and Functional Outcome in Psoriatic Arthritis, Jun 2015, 1045-50
- 103) Mirjam K de Vries, Izhar C van Eijk, Irene E van der Horst-Bruinsma, Mike J L Peters, Michael T Nurmohamed, Ben A C Dijkmans, Bouke P C Hazenberg, Gerrit J Wolbink, Erythrocyte Sedimentation Rate, C-reactive Protein Level, and Serum Amyloid a Protein for Patient Selection and Monitoring of Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in Ankylosing Spondylitis, 2009 Nov 15, 1484-90
- 104) Christopher Sjöwall, Jonas Wetterö, Pathogenic Implications for Autoantibodies Against C-reactive Protein and Other Acute Phase Proteins, Mar 2007,p. 13-23
- 105) P Hilliquin , Biological Markers in Inflammatory Rheumatic Diseases, Dec 1995, 993-1006
- 106) Y Kumon 1, L D Loose, C A Birbara, J D Sipe, Rheumatoid Arthritis Exhibits Reduced Acute Phase and Enhanced Constitutive Serum Amyloid A Protein in Synovial Fluid Relative to Serum. A Comparison With C-reactive Protein, Jan 1997, 14-9
- 107) D Kane 1, L Stafford, B Bresnihan, O FitzGerald, A Prospective, Clinical and Radiological Study of Early Psoriatic Arthritis: An Early Synovitis Clinic Experience Dec 2003, 1460-8
- 108) Concepción Castillo-Gallego 1, Sibel Z Aydin, Paul Emery, Dennis G McGonagle, Helena Marzo-Ortega, Magnetic Resonance Imaging Assessment of Axial Psoriatic Arthritis: Extent of Disease Relates to HLA-B27, Sep 2013, 2274-8

- 109) Deepak R Jadon 1 2, Raj Sengupta 1, Alison Nightingale 3, Mark Lindsay 3, Eleanor Korendowych 1, Graham Robinson 1, Amelia Jobling 4, Gavin Shaddick 4, Jing Bi 5, Robert Winchester 5, Jon T Giles 5, Neil J McHugh, Axial Disease in Psoriatic Arthritis Study: Defining the Clinical and Radiographic Phenotype of Psoriatic Spondyloarthritis, Apr 2017, 701-707
- 110) Iwona Sudoł-Szopińska, Genowefa Matuszewska, Brygida Kwiatkowska, Grzegorz Pracoń, Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classification and radiographic features. 2016 Mar 29, 65–77.
- 111) J Braun 1, J Sieper, Spondyloarthritis, Jul 2010, 425-32
- 112) M Ángeles Contreras Blasco 1, Patricia López Viejo, Symmetrical Polyarthritis in a Patient With Multicentric Reticulohistiocytosis, 2015 Dec 7, 508-9
- 113) Runsheng Wang , Michael M Ward , Epidemiology of Axial Spondyloarthritis: An Update, Mar 2018, 137-143
- 114) Lai Shan Tam , James Cheng-Chung Wei , Amita Aggarwal , Han Joo Baek , Peter P Cheung , Praveena Chiowchanwisawakit , Leonila Dans , Jieruo Gu, Noboru Hagino, Mitsumasa Kishimoto, Heizel Manapat Reyes, Soosan Soroosh, Simon Stebbings, Samuel Whittle, Swan Sim Yeap, Chak Sing Lau , 2018 APLAR Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations, Mar 2019, 340-356
- 115) Jack Porrino, Blake Carlson, Kimia K Kani, Hyojeong Mulcahy, Alvin Wyatt, Felix S Chew, Disappearing Acts: The Many Causes of Rapidly Destructive Arthritis, Jan-Feb 2017, 63-73
- 116) P S Helliwell, G Porter, and W J Taylor,, Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis, 2007 Jan; 66(1): 113–117.
- 117) Douglas J Veale MDA, The pathogenesis of psoriatic arthritis, The Lancet, June 2018, Pages 2273-2284
- 118) PE Stuart, RP Nair, LC Tsoi, Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture, Am J Hum Genet, 97 (2015), pp. 816-836
- 119) GM Alenius, C Friberg, S Nilsson, J Wahlström, SR Dahlqvist, L Samuelsson Analysis of 6 genetic loci for disease susceptibility in psoriatic arthritis, J Rheumatol, 31 (2004), pp. 2230-2235
- 120) Mahta Mortezaei, Christopher Ritchlin , Immunologic Advances Reveal New Targets in Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Oct 2015, 169-75
- 121) A Mathieu 1, A Cauli, A Vacca, A Mameli, G Passiu, G Porru, M Piga, V Ibba, V Mura, S Sanna, Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Reumatismo, 2007, 25-7

- 122) L Chen , T-F Tsai, HLA-Cw6 and Psoriasis, Apr 2018, 854-862
- 123) M Elaine Husni 1, Joseph F Merola 2, Sara Davin, The Psychosocial Burden of Psoriatic Arthritis, Semin Arthritis Rheum, Dec 2017, 351-360
- 124) T Adizie 1, R J Moots 2 3, B Hodgkinson 4, N French 5, A O Adebajo, , Inflammatory Arthritis in HIV Positive Patients: A Practical Guide, 2016 Mar 1,100
- 125) Jose U Scher 1, Dan R Littman 2, Steven B Abramson, Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases, Arthritis Rheumatol, Jan 2016, 35-45
- 126) Laura C Coates, Philip S Helliwell, Psoriatic arthritis: state of the art review, Clin Med (Lond). 2017 Feb; 17(1): 65–70.
- 127) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis, Arthritis Rheumatol. 2016 May; 68(5):1060-71.
- 128) Laura C Coates , Philip S Helliwell , Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study, J Rheumatol, Feb 2016 , 43 (2), 356-6
- 129) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents., J Am Acad Dermatol. 2009 Sep, 61(3):451-85
- 130) Matsuda S, Koyasu S, Mechanisms of action of cyclosporine., Immunopharmacology. 2000 May, 47(2-3):119-25.
- 131) Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial.
- 132) Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A, IMPACT 2 Trial Investigators. , Ann Rheum Dis. 2005 Aug, 64(8):1150-7.
- 133) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009;373(9664):633–640
- 134) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study [abstract OP0158] Ann Rheum Dis. 2012;71(Suppl 3):107.

- 135) M K Park, W Li , S Y Paek , X Li , S Wu , T Li , A A Qureshi, E Cho, Consumption of Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Incident Psoriasis and Psoriatic Arthritis From the Nurses' Health Study II, Jul 2017, Br J Dermatol, 177 (1), 302-306
- 136) Dimitrios N Skyvalidas 1, Athanasios Mavropoulos 1, Sotirios Tsiogkas 1, Efthymios Dardiotis 2, Christos Liaskos 1, Zissis Mamuris 3, Angeliki Roussaki-Schulze 4, Lazaros I Sakkas 1, Efterpi Zafiriou 4, Dimitrios P Bogdanos , Curcumin Mediates Attenuation of Pro-Inflammatory Interferon γ and Interleukin 17 Cytokine Responses in Psoriatic Disease, Strengthening Its Role as a Dietary Immunosuppressant, Nutr Res, Mar 2020 75, 95-108
- 137) A Cline, J L Jorizzo, Does Daily Folic Acid Supplementation Reduce Methotrexate Efficacy?, Dermatol Online J, 2017 Nov 15, 23 (11)
- 138) Xiran Lin 1, Xianmin Meng 2, Zhiqi Song , Homocysteine and Psoriasis, Biosci Rep, 2019 Nov 29, 39 (11)
- 139) Marta Waciewicz, Katarzyna Socha, Jolanta Soroczyńska, Marek Niczyporuk, Piotr Aleksiejczuk, Jolanta Ostrowska, Maria H Borawska, Concentration of Selenium, Zinc, Copper, Cu/Zn Ratio, Total Antioxidant Status and C-Reactive Protein in the Serum of Patients With Psoriasis Treated by Narrow-Band Ultraviolet B Phototherapy: A Case-Control Study, J Trace Elem Med Biol, Dec 2017,109-114
- 140) Manisha Notay, Negar Foolad, Alexandra R Vaughn, Raja K Sivamani, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases, Am J Clin Dermatol, Dec 2017, 721-732
- 141) Food and Drug Administration. Food Labeling; Gluten-Free Labeling of Foods. Accessed March 2020.
- 142) Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: An elastic protein from wheat grain. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2002 357(1418): 133–42.
- 143) Shewry PR, Lookhart GL. Wheat gluten protein analysis. American Association of Cereal Chemists: St Paul, Minnesota, 2003.
- 144) Biesiekierski JR. What is gluten? JGHF. 2017 32(Suppl. 1):78–81.
- 145) Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrels ME. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2015 14:285–302.
- 146) Hoppe C, Gøbel R, Kristensen M, Lind MV, Matthiessen J, Christensen T, Trolle E, Fagt S, Madsen ML, Husby S. Intake and sources of gluten in 20- to 75-year-old Danish adults: a national dietary survey. Eur J Nutr. 2017 56(1):107–17.
- 147) Shewry PR. Wheat. J Exp Bot. 2009 60:1537–53.
- 148) Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Mäki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five-year ingestion of oats in coeliac disease. Gut. 2002 50(3):332–5.

- 149) Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*. 2003 52(11):1649–52.
- 150) Hochegger R, Mayer W, Prochaska M. Comparison of R5 and G12 Antibody-Based ELISA Used for the Determination of the Gluten Content in Official Food Samples. *Foods*. 2015 4(4):654–64.
- 151) Drucker AM, Qureshi AA, Thompson JM, Li T, Cho E. Gluten intake and risk of psoriasis, psoriatic arthritis, and atopic dermatitis among United States women. *J Am Acad Dermatol*. 2020 82(3):661-5.
- 152) Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G, D'Angelo Di Paola ME, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, De Simone C, Rotoli M, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature. *Digestion* 2003;68:9-12.
- 153) Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, Hjelmquist G, Löf L. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *The British journal of dermatology* 2000;142:44-51.
- 154) Nosrati A, Afifi L, Danesh MJ, Lee K, Yan D, Beroukhim K, Ahn R, Liao W. Dietary modifications in atopic dermatitis: patient-reported outcomes. *J Dermatolog Treat*. 2017 28(6):523-38.
- 155) Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordoro KM, Garg A, Gottlieb A, Green LJ, Gudjonsson JE, Koo J, Lebwohl M, Liao W, Mandelin AM 2nd, Markenson JA, Mehta N, Merola JF, Prussick R, Ryan C, Schwartzman S, Siegel EL, Van Voorhees AS, Wu JJ, Armstrong AW. Dietary Recommendations for Adults with Psoriasis or Psoriatic Arthritis from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2018 154(8):934-50.
- 156) Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyński T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 22(9):1055-61.
- 157) Singh S, Sonkar GK, Usha, Singh S. Celiac disease-associated antibodies in patients with psoriasis and correlation with HLA Cw6. *J Clin Lab Anal*. 2010 24(4):269-72.
- 158) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*. 2005 153:706-14.
- 159) Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzeat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2006 16(1):4-11.
- 160) Michaëlsson G, Ahs S, Hammarström I, Lundin IP, Hagforsen E. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+cells in the dermis. *Acta Derm Venereol*. 2003 83:425-9.
- 161) Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 76(2):103-15.

- 162) Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszyn' ski T. Serologicmarkers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Dermatol Venereol*. 2008 22:1055-61.
- 163) Bianchi L, Farrace MG, Nini G, Piacentini M. Abnormal Bcl-2 and 'tissue' transglutaminase expression in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 1994 103: 829-33.
- 164) Tanghetti EA. The role of topical vitamin D modulators in psoriasis therapy. *J Drugs Dermatol*. 2009 8(8-suppl):s4-s8.
- 165) Fu L W, Vender R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract*. 2001 2011:276-9.
- 166) Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006 12(6):843-52.
- 167) Humbert P, Bidet A, Treffel P, Drobacheff C, Agache P. Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 1991 2(4):324-6.
- 168) Ojetti V, De Simone C, Sanchez JA, et al. Malabsorption in psoriatic patients. *Scand J Gastroenterol*. 2006 41:1267-71.
- 169) Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014 71(2):350-8.