



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



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ: «Ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων και της μικροβιακής χλωρίδας της οδοντικής πλάκας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις»

Αναστασία Ιακωβίδου

Γεωπόνος με ειδίκευση στην Επιστήμη και Τεχνολογία Τροφίμων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Μπόγδανος Δημήτριος: Αν. καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

ΛΟΙΠΑ ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

**Δαρδιώτης Ευθύμιος: Αν. καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

**Ζαφειρίου Ευτέρπη: Επ. καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

ΛΑΡΙΣΑ, 2019



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
MASTER'S PROGRAM
“NUTRITION IN HEALTH AND IN DISEASE”**



MASTER'S DISSERTATION

TITLE: “The role of dietary factors and microbiota of dental plaque in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders”

Περιεχόμενα

ΤΙΤΛΟΣ: «Ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων και της μικροβιακής χλωρίδας της οδοντικής πλάκας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις».....	1
TITLE: “The role of dietary factors and microbiota of dental plaque in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders”	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σκοπός	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μεθοδολογία έρευνας.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα	15
4.1. Η σπουδαιότητα της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου	15
4.1.1. Διατροφή, διατροφικοί παράγοντες και άλλοι σχετικοί όροι	15
4.1.2. Η σημασία της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου και η συμβολή της στον τρόπο ζωής του.....	16
4.1.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τις διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου	27
4.1.4. Η διατροφή στα στάδια ζωής του ανθρώπου.....	28
4.1.5. Διατροφή και αυτοάνοσες παθήσεις	31
4.2. Η μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας.....	32
4.2.1. Ορισμός της στοματικής κοιλότητας και επιμέρους τμήματά της.....	32
4.2.2. Μικροβιακή χλωρίδα ανά τμήμα στοματικής κοιλότητας	34
4.2.2.1. Χείλη.....	37
4.2.2.2. Γλώσσα	38
4.2.2.3. Μάγουλα	39
4.2.2.4. Μαλακή και σκληρή υπερώα	39
4.2.2.5. Σάλιο.....	40
4.2.2.6. Δόντια	41
4.2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της μικροχλωρίδας της στοματικής κοιλότητας	42

4.2.3.1. Θερμοκρασία.....	43
4.2.3.2. pH.....	43
4.2.3.3. Οξυγόνο	44
4.2.3.4. Διατροφικοί παράγοντες	45
4.3. Διατροφικοί παράγοντες και μικροβιακή χλωρίδα της οδοντικής πλάκας	46
4.3.1. Ουλίτιδα, οδοντική πλάκα και βιοφίλμ της περιοδοντίτιδας.....	46
4.3.2. Μικροβιακή χλωρίδα της οδοντικής πλάκας.....	48
4.3.3. Επίδραση διατροφικών παραγόντων.....	49
4.3.3.1. Βιταμίνες, αντιοξειδωτικά και κάπνισμα	49
4.3.3.2. Λιπαρά οξέα	52
4.3.3.3. Ανοσοσφαιρίνες και πρωτεΐνες γενικότερα	53
4.3.3.4. Μέταλλα.....	53
4.3.3.5. Αλκοόλ.....	55
4.3.3.6. Όξινες τροφές.....	55
4.3.3.7. Σάκχαρα, ισοζύγιο ενέργειας και δίαιτες	56
4.3.4. Η συνεισφορά των διατροφικών παραγόντων στην πρόληψη και αντιμετώπιση προβλημάτων στη μικροβιακή χλωρίδα και στην οδοντική πλάκα.....	56
4.4. Αυτοάνοσα νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διατροφικοί παράγοντες, οδοντική πλάκα	57
4.4.1. Αυτοάνοσα νοσήματα	57
4.4.2. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	58
4.4.3. Ιστορικά στοιχεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	61
4.4.4. Αίτια εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	63
4.4.5. Συμπτώματα ρευματοειδούς αρθρίτιδας	64
4.4.6. Κλινικές μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας	66
4.4.7. Διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	67
4.4.8. Πρόληψη και αντιμετώπιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας	69
4.4.8.1. Φαρμακευτικά	71
4.4.8.2. Διατροφικά.....	73
4.4.9. Σύνδεση (συσχετισμοί-επιδράσεις-κοινοί μηχανισμοί-επιπτώσεις) οδοντικής πλάκας, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων παθήσεων με τη διατροφή	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Συμπεράσματα.....	78

5.1. Συζήτηση	78
5.2. Σύνοψη	82
5.3. Περιορισμοί έρευνας και προτάσεις για μελλοντικές έρευνες.....	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	88

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην εκπόνηση της παρούσης εργασίας καταβλήθηκε μια προσπάθεια διερεύνησης, περιγραφής και καταγραφής βιβλιογραφικών αναφορών και άρθρων. Η Μεταπτυχιακή αυτή Διπλωματική Εργασία πραγματοποιήθηκε από τον Ιούλιο του 2019 έως και τον Απρίλιο του 2020 και αποτελεί προϋπόθεση για την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διατροφή στην υγεία και στη νόσο» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αισθάνομαι πραγματικά ευγνώμων που είχα τη χαρά να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την εργασία, γιατί έτσι μου δόθηκε η ευκαιρία να διευρύνω τις επιστημονικές μου γνώσεις και να συνεισφέρω ένα λιθαράκι σε έναν καινούριο για εμένα επιστημονικό τομέα. Θα ήθελα επομένως, μιας και μου δίνεται η δυνατότητα εδώ, να ευχαριστήσω όλους όσους στάθηκαν βήμα-βήμα δίπλα μου και με βοήθησαν, με τον δικό του μοναδικό τρόπο ο καθένας.

Ο πρώτος στον οποίο θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες είναι ο επιβλέπων καθηγητής μου, κύριος Δημήτριος Μπόγδανος. Χωρίς την πολύτιμη συνδρομή και ανεκτίμητη βοήθειά του, η περαίωση της Μεταπτυχιακής μου Διατριβής δε θα ήταν εφικτή. Ήταν πραγματικά τιμή η συνεργασία με έναν άνθρωπο που έχει αγάπη και μεράκι για το αντικείμενό του, βαθιά επιστημονική γνώση, υπομονή, ευγένεια και μεγάλη ικανότητα στη μεταλαμπάδευση της γνώσης. Επίσης, επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές κυρία Ζαφειρίου Ευτέρπη και κύριο Δαρδιώτη Ευθύμιο για την πολύτιμη συμβολή τους στην προσπάθεια αυτή ως μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Τέλος, ένα ιδιαίτερος μεγάλο ευχαριστώ θέλω να εκφράσω στους γονείς και στον αδερφό μου για την πολύπλευρη βοήθεια και την ηθική συμπαράσταση που μου προσέφεραν κατά την περίοδο σπουδών και συγγραφής της Μεταπτυχιακής μου Διατριβής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γεγονός πως ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα προσφέρει τη δυνατότητα προστασίας του οργανισμού από παθήσεις που διαταράσσουν την ισορροπία του, με όλες τις μετέπειτα ανεπιθύμητες συνέπειες για την υγεία που αυτές επιφέρουν. Η ευαισθητοποίηση και η αποδοχή ενός υγιεινού τρόπου ζωής πρέπει να αποτελούν βασικό στόχο ενημέρωσης και εφαρμογής για τη μείωση κινδύνων του ανθρώπου από χρόνιες παθήσεις.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη μελέτη, ανάδειξη και καταγραφή του ρόλου των διατροφικών παραγόντων και της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας στην οδοντική πλάκα και πώς αυτά συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Η διπλωματική εργασία εξελίσσεται μέσα από μελέτες και στοιχεία που προκύπτουν από βιβλιογραφικές αναφορές της τελευταίας δεκαετίας και επικεντρώνονται σε νεότερα ιατρικά και διατροφικά ευρήματα. Στη μελέτη καταβάλλεται προσπάθεια να αναδειχθούν μεθοδολογικά οι συνδυασμοί και οι σχέσεις μεταξύ διατροφικών και ιατρικών γνώσεων, καθώς και οι αλληλοεπιδράσεις στην πρόσληψη και αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων.

Παρατηρείται να υπάρχει μια κάποια αξιοπρόσεκτη σύνδεση μεταξύ της κακής διατροφής, της φλεγμονής και του τραυματισμού των ιστών. Από αυτή την προϋπάρχουσα κατάσταση, την επακόλουθη αποβολή θρεπτικών συστατικών και άλλους διατροφικούς παράγοντες, ευνοούνται συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί. Κύριος εκπρόσωπός τους είναι ο *P. gingivalis*, που εύκολα ευνοεί τη δυσβίωση, την περιοδοντίτιδα και την ουλίτιδα. Συνδέεται επίσης με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσα από την παραγωγή κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων και την αυτοάνοση απόκριση.

Καταλήγοντας, η αντιμετώπιση του *P. gingivalis* και της ουλίτιδας πιθανόν βοηθάει στην πρόληψη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο στοματικός καθαρισμός, η χρήση οδοντόβουρτσας με κουρκουμίνη, ο περιορισμός του αλκοόλ και των όξινων τροφών, η μείωση της ζάχαρης, το κόψιμο του καπνίσματος, η απομάκρυνση από το διατροφικό μοντέλο δυτικού τύπου, η επιλογή μιας διατροφής υγιεινής με ω-3 και βιταμίνες, η εν γένει κατανάλωση τροφών και ουσιών με έντονη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση είναι μερικές από τις τακτικές που συνδράμουν σε αυτή την προσπάθεια.

Λέξεις-κλειδιά

Διατροφή, διαίτα, *P. gingivalis*, οδοντική πλάκα, περιοδοντίτιδα, μικροχλωρίδα, μικροβίωμα, δυσβίωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ABSTRACT

Arguably, a healthy immune system can be a lifelong asset. Adding to that being well-informed and following health diet and overall lifestyle, could collectively lead to a possible prevention of autoimmune diseases.

With the present dissertation, what is being attempted is shedding light to as well as trying to better understand the role that dietary factors and the microbiota of dental plaque could possibly play in contributing mainly to rheumatoid arthritis, and secondly to other autoimmune disorders. To achieve that, the relevant literature of the last 10 years on nutrition and the aforementioned medical topics was studied.

The research showed that tissue damage around the teeth, inflammation, and unhealthy dietary habits are connected to one another. These circumstances create a ground that favors, together with other dietary factors and the loss of nutritional substances from the damaged tissues, the proliferation of certain microorganisms inside the mouth. The main dysbiotic microorganism among them, responsible for periodontitis, is *P. gingivalis*. This bacterium is linked to citrullinated peptides, autoreactive response, and the consequent rheumatoid arthritis.

Finally, by preventing the proliferation of *P. gingivalis*, prevention and management of rheumatoid arthritis could follow. Some of the precautionary measures that could be taken to aid in that direction are using toothpaste containing curcumin, having the already existing dental plaque professionally removed, avoiding sugar, cutting down on alcohol and acidic foods or drinks, stop smoking, staying away of a Western type of diet, following a healthy diet that includes ω -3 fatty acids and vitamins, and generally foods rich in antioxidants and which tend to reduce inflammation.

Keywords

Diet, nutrition, dental plaque, *P. gingivalis*, periodontitis, rheumatoid arthritis, microbiota, dysbiosis, microbiome

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

Οι διαθέσιμες πολυσχιδείς γνώσεις στους τομείς της Ιατρικής, της Πληροφορικής, της Διαιτολογίας – Διατροφολογίας και της Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων σήμερα, επιτρέπουν όχι μόνο την ερμηνεία των επιδράσεων και αλληλοεπιδράσεων των θρεπτικών και μη ουσιών της τροφής του ανθρώπου με τους διάφορους βιοχημικούς μηχανισμούς που καθορίζουν τον τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά επιτρέπουν και το πολύ σημαντικότερο βήμα παραπέρα, δηλαδή τη σύνδεση με την ψυχική υγεία και ταυτόχρονα με την πρόληψη ή και την ταχεία και πλήρη αποκατάσταση της διαταραγμένης σωματικής υγείας. Διατροφικοί και άλλοι παράγοντες φαίνεται πως αναμφίβολα διαδραματίζουν έναν θεμελιώδη ρόλο σε διάφορες εκφάνσεις της ανθρώπινης ζωής, εξέλιξης και υγείας, ακόμη και στα χρόνια και αυτοάνοσα νοσήματα. Άμεση και εύκολα αντιληπτή απόρροια των παραπάνω είναι επομένως και το ότι η διατροφή αποτελεί ένα απαραίτητο, αναπόσπαστο και άμεσα εφαρμόσιμο τμήμα της κλινικής πράξης (1, 2).

Με βάση την παραπάνω σύνδεση διατροφής και υγείας, αναπηδά το βασικό και κυρίαρχο ερώτημα του αν υπάρχει σύνδεση και με ποιον τρόπο μεταξύ διατροφικών παραγόντων και μικροβιακής χλωρίδας της οδοντικής πλάκας με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ενδεχομένως άλλα αυτοάνοσα.

Από τη βιβλιογραφία διαφαίνεται ότι οι διατροφικοί παράγοντες και οι δίαιτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ή μη της ουλίτιδας και της οδοντικής πλάκας (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Για να ξεκινήσει η ουλίτιδα (φλεγμονή των ούλων), ο σχηματισμός οδοντικής πλάκας και τελικά να προκληθεί η περιοδοντίτιδα, που έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή των ιστών που στηρίζουν τα δόντια, θα πρέπει να αλληλοεπιδράσουν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί της στοματικής κοιλότητας με το ανοσοποιητικό σύστημα. Αρχικά, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί και οι τοξίνες τους σχηματίζουν το βιοφίλμ της οδοντικής πλάκας, το οποίο σταδιακά συσσωρεύεται στα όρια μεταξύ δοντιών και ούλων εξωτερικά, και προοδευτικά και στη διεπιφάνεια δοντιών-ούλων εσωτερικά (3).

Η ανάπτυξη της ουλίτιδας, της οδοντικής πλάκας και της χρόνιας περιοδοντίτιδας ευνοούνται διατροφικά με τους ακόλουθους τρόπους. Πρώτον, μέσα από ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για τη δόμηση δοντιών και ούλων (π.χ. ανεπάρκεια βιταμινών Α και D την περίοδο που αρχίζουν να βγαίνουν τα δόντια) ή που καλό είναι να βρίσκονται σε επαρκείς ποσότητες στη βλέννη της στοματικής κοιλότητας και καταστρέφονται από αιτίες, όπως το κάπνισμα (φολικό οξύ και τα άλατά του, αντιοξειδωτικές βιταμίνες, όπως τα καροτενοειδή, η βιταμίνη Α, η βιταμίνη C και η βιταμίνη E). Δεύτερον, οι κακές διατροφικές συνήθειες ευνοούν την ανάπτυξη και δράση συγκεκριμένων μικροοργανισμών, κατά κύριο λόγο αναερόβιων βακτηρίων (4). Στη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας, που είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία της παραπάνω

παθολογικής κατάστασης, είναι αυξημένοι για παράδειγμα οι πληθυσμοί των *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) (4, 5, 6). Από τα προαναφερθέντα μικρόβια, το Gram⁻ βακτήριο *P. gingivalis* φαίνεται πως είναι το πιο συχνά απαντώμενο και σχετιζόμενο με τα παραπάνω οδοντικά προβλήματα. Είναι ουσιαστικά το κύριο αίτιο της ουλίτιδας και των επακόλουθων οδοντικών παθολογικών καταστάσεων (6, 7, 8, 9).

Στους διατροφικούς παράγοντες που συντελούν στη δημιουργία μικροβιακού περιβάλλοντος εντός του στόματος, το οποίο δεν ευνοεί τη διατήρηση της υγείας των δοντιών, αλλά αντίθετα προάγει την αυξημένη ανάπτυξη του *P. gingivalis* και άλλων παθογόνων μικροοργανισμών, εντάσσονται τα κορεσμένα λιπαρά, τα οποία συναντώνται συχνά σε διατροφικές συνήθειες που προσομοιάζουν τη Δυτικού τύπου διαίτα. Κάτι που επίσης έχει αναδειχτεί ως σημαντικό, είναι πως οι δίαιτες θετικού ενεργειακού ισοζυγίου που αυξάνουν ταυτόχρονα το οξειδωτικό στρες είναι ωφέλιμο να αποφεύγονται. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι δίαιτες που είναι πλούσιες σε ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν την ίδια στιγμή α) να προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες, β) να δρουν ανοσορρυθμιστικά βοηθώντας στην αντιμετώπιση της φλεγμονής τόσο ως προς την ένταση, όσο και ως προς τη διάρκειά της και γ) να προστατεύουν από ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα (5). Πιο συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα ALA, SDA, EPA και DHA, καθώς και τα ω-6 AA, LA και GLA, χάρη στις αντιμικροβιακές τους ιδιότητες, τροποποιούν τη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας (5, 10). Μάλιστα, τα ALA, EPA, DHA και SDA μειώνουν κυρίως πληθυσμούς, όπως αυτούς των *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* και *Porphyromonas gingivalis*. Άρα και τροφές και διαιτητικές πηγές που περιέχουν τέτοια έλαια, π.χ. ψάρια και ιχθυέλαια, είναι καλό να καταναλώνονται (5). Υπάρχουν, βέβαια, και άλλοι διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία των δοντιών παρουσιάζοντας αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και αναλύονται παρακάτω, στα επιμέρους κεφάλαια.

Με βάση όλα τα παραπάνω, διαφαίνεται πως οι κακές διατροφικές συνήθειες ουσιαστικά επιδρούν αρνητικά στην υγεία των δοντιών, μεταβάλλοντας με ανεπιθύμητο τρόπο τη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας (αύξηση *P.gingivalis* και άλλων μικροοργανισμών), προκαλώντας ουσιαστικά μια προβληματική διαταραχή της ομοιοστασίας (3, 5, 6, 7, 8, 10). Επέρχεται, δηλαδή, η εμφάνιση ενός φαινομένου γνωστού ως δυσβίωση (*dysbiosis*), που χαρακτηρίζεται από μείωση της πληθώρας των διαφορετικών μικροβιακών πληθυσμών, μείωση των πληθυσμών που δρουν ευνοϊκά και αύξηση εκείνων που δρουν αρνητικά. Ο *P. gingivalis*, μάλιστα, προκαλεί δυσβίωση, ακόμα και όταν το ποσοστό του στη στοματική μικροχλωρίδα είναι σχετικά χαμηλό (9). Δημιουργείται, επιπροσθέτως, ένας τρόπος τινά «φαύλος κύκλος», στον οποίο η διαταραχή της ομοιοστασίας επηρεάζει και συνάμα επηρεάζεται από την ανάπτυξη οδοντικής πλάκας, αφού το βιοφίλμ της οδοντικής πλάκας αποτελεί εκκολαπτήριο των παθογόνων. Τα παθογόνα τρέφονται από σίδηρο, πρωτεΐνη και άλλα θρεπτικά συστατικά που διαφεύγουν από τους

κατεστραμμένους ιστούς της στοματικής κοιλότητας λόγω της υπάρχουσας φλεγμονής και αυξάνονται πληθυσμιακά ακόμα περισσότερο (11).

Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα φαινόμενα που έχουν παρατηρηθεί και εκτενώς μελετηθεί τα προηγούμενα χρόνια είναι η συσχέτιση της ανάπτυξης της οδοντικής πλάκας με την επαγωγή της αυτοανοσίας, με κύριο εκπρόσωπο την ανάπτυξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας (5, 7, 9, 11, 12). Σημειώνεται εδώ πως η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι πρακτικά μια φλεγμονώδης νόσος, στην οποία καταστρέφονται σταδιακά οι αρθρώσεις, οι γύρω ιστοί, οι τένοντες και τα κόκκαλα. Προκαλείται παραμόρφωση και δυσλειτουργία (12). Από ότι φαίνεται, λοίμωξη με *P. gingivalis* οδηγεί στην απελευθέρωση νοσοειδικών αυτοαντιγόνων και στην περαιτέρω ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων και αυτοδραστικών T-λευκοκυττάρων, που οδηγούν τελικά στην πάθηση (7, 12, 13). Στα παραπάνω συμπεράσματα έχουν οδηγηθεί οι μελετητές τόσο από μελέτες σε πειραματόζωα, όσο και από κλινικές μελέτες. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα πειραματόζωων που, όταν προφυλαχτούν από παθογόνα που οδηγούν στο σχηματισμό οδοντικής πλάκας, δεν πάσχουν από πειραματική αυτοάνοση ρευματοειδή αρθρίτιδα (7, 12). Μήπως λοιπόν, πρόληψη της δημιουργίας οδοντικής πλάκας και στον άνθρωπο συνεπάγεται και πρόληψη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας; Για την ενασχόληση με το παρόν θέμα, η εργασία διαρθρώνεται στα ακόλουθα κεφάλαια.

Το πρώτο κεφάλαιο αποτελεί την εισαγωγή της διατριβής, ενώ στο δεύτερο κεφάλαιο δίνεται πλήρως και επεξηγηματικά ο σκοπός του παρόντος επιστημονικού πονήματος. Αμέσως μετά ακολουθεί το 3^ο κεφάλαιο, που αναλύει τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την έρευνα. Έπειτα έρχεται η σειρά του τέταρτου κεφαλαίου, το οποίο χωρίζεται σε υποκεφάλαια για να αποδώσει με τον όσο το δυνατόν καλύτερα κατανοητό τρόπο τα αποτελέσματα της μελέτης.

Στο υποκεφάλαιο 4.1. οριοθετούνται οι διατροφικοί παράγοντες και αναδεικνύεται η σπουδαιότητά τους στη ζωή του ανθρώπου. Επισημαίνονται οι διατροφικοί παράγοντες και διανθίζεται η σημασία τους στα στάδια της ζωής του ανθρώπου (από το εμβρυικό στάδιο μέχρι την τρίτη ηλικία) και στα αυτοάνοσα νοσήματα.

Στο 4.2. γίνεται προσπάθεια οριοθέτησης και περιγραφής της στοματικής κοιλότητας και της λειτουργίας των οργάνων της, που συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στη μάσηση των τροφών. Προσεγγίζονται και αναδύονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της μικροβιακής χλωρίδας εντός της στοματικής κοιλότητας.

Στο 4.3. εξετάζονται με ενδελέχεια οι διατροφικοί παράγοντες σε συνάρτηση με τη μικροβιακή χλωρίδα της μικροβιακής πλάκας στο στόμα. Εξετάζεται περαιτέρω το φαινόμενο της ουλίτιδας, το βιοφίλμ της οδοντικής πλάκας και διευρύνεται βιβλιογραφικά η επίδραση των διατροφικών παραγόντων στη σύνθεση και αποσύνθεση της χλωρίδας της οδοντικής πλάκας. Καταλήγοντας, γίνεται μία αποτίμηση της συνεισφοράς των παραγόντων που σχετίζονται με τη

διατροφή στην πρόληψη και αντιμετώπιση προβλημάτων στη μικροχλωρίδα και στην οδοντική πλάκα.

Στο 4.4. καταβάλλεται προσπάθεια να οριοθετηθούν τα αυτοάνοσα νοσήματα, να οριστεί και να περιγραφεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Εξετάζονται τα αίτια εμφάνισης, τα συμπτώματα, η πρόληψη και η αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με διατροφική και φαρμακευτική αγωγή. Και τέλος καταβάλλεται προσπάθεια σύνδεσης της οδοντικής πλάκας με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσα από συσχετισμούς, επιδράσεις και κοινούς μηχανισμούς.

Τέλος, στο 5^ο κεφάλαιο επιχειρείται η παρουσίαση και η συζήτηση των δεδομένων και κατατίθενται τα συμπεράσματα της εργασίας. Γίνεται σύνοψή τους, αναφέρονται περιορισμοί της έρευνας και κάποιες προτάσεις για μελλοντικές επιστημονικές έρευνες.

Ολοκληρώνοντας, η μελέτη προσβλέπει στο να οδηγήσει σε χρήσιμα συμπεράσματα που αφορούν στις διαιτητικές/διατροφικές παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή σε ασθενείς που πάσχουν ήδη από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ώστε να καταπολεμηθεί η λοίμωξη από το *P. gingivalis* ή να καταπολεμηθεί η ήδη υπάρχουσα οδοντική πλάκα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σκοπός

Ύστερα από όλα όσα ειπώθηκαν αμέσως παραπάνω, σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι να μελετήσει τον ρόλο που παίζουν διατροφικοί παράγοντες και μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας (microbiota) στην οδοντική πλάκα, και πώς αυτά συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Η ανωτέρα επιλογή σκοπού έγινε, διότι από τα βιβλιογραφικά δεδομένα εξάγεται το συμπέρασμα πως ο κύριος σκοπός προφύλαξης-λήψης προφυλακτικών μέτρων για την καταπολέμηση της οδοντικής πλάκας μπορεί άμεσα να σχετίζεται με την προστασία ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή/ και την καταπολέμηση της νόσου (5, 7, 9, 12, 13).

Από τη βιβλιογραφία δεν προκύπτει ενδεδειγμένη μελέτη της συσχέτισης διαίτασης/ διατροφικών παραγόντων και την αλλαγή της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας ούτε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά ούτε και με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Απεναντίας, ένας ολοένα και αυξανόμενος αριθμός μελετών επικεντρώνεται στη διερεύνηση της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα πριν και μετά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (7). Επομένως, η συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διατριβή ασχολείται με ένα θέμα αρκετά καινούριο και με ιδιαίτερο επιστημονικό και ερευνητικό ενδιαφέρον.

Αρα, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση του συγκεκριμένου θέματος, τα ερευνητικά ερωτήματα αποσαφηνίζονται αμέσως παρακάτω ως εξής:

- 1) Πώς θα μπορούσε να περιγραφεί ως προς τη σύνθεσή του το προφίλ της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας ασθενών που εμφανίζουν οδοντική πλάκα ή/ και ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις; Πώς επηρεάζεται αυτό από διατροφικούς παράγοντες;
- 2) Τι υποδείξεις (διαιτητικές, συνηθειών προσωπικής υγιεινής κλπ.) μπορούν να γίνουν σε ασθενείς που είτε έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης είτε πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις ή έχουν οδοντική πλάκα; Τελικά, παίρνοντας κανείς μέτρα προστασίας από την οδοντική πλάκα, προστατεύεται και από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Μεθοδολογία έρευνας

Για την ανάπτυξη του θέματος της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής και την απάντηση των σχετικών ερευνητικών ερωτημάτων επιλέχθηκε η ερευνητική μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Για την ανασκόπηση έγινε κυρίως αναζήτηση σε γνωστές βάσεις δεδομένων (Google Scholar, PubMed, Scopus), από τις οποίες επιλέχθηκαν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές (πρωτότυπα άρθρα, ανασκοπήσεις, συστηματικές αναλύσεις) των τελευταίων 10 χρόνων (1 Ιανουαρίου 2010 έως 31 Δεκεμβρίου 2019) στα Αγγλικά. Ας μην παραβλεφθεί, βέβαια, ότι εργασίες που κρίθηκε από την υποψήφια ότι δε χρειαζόταν να σχολιαστούν, δεν αναφέρονται στα αποτελέσματα.

Συμπληρωματικά επίσης, χρησιμοποιήθηκε το Google για την εύρεση κάποιων παλαιότερων άρθρων (1976 έως 2009), ορισμένων μεταπτυχιακών διατριβών (2006 έως 2018), για χρήση του online λεξικού Merriam-Webster (2019), του Βικιλεξικού (2017, 2019), της Wikipedia (2019), της Mayo Clinic (2017), άρθρου online εφημερίδας (2017), της online ιατρικής εγκυκλοπαίδειας MedlinePlus (2019), του ιστοτόπου Harvard Health Publishing της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Harvard των Η.Π.Α. (2015), του διαδικτυακού τόπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ή World Health Organization (ΠΟΥ/ WHO) (2019), των National Institutes of Health (NIH) των Η.Π.Α. (2019), του Υπουργείου Υγείας των Η.Π.Α. HHS.gov (2017), του αντίστοιχου site της πολιτείας της Νέας Υόρκης για θέματα υγείας των πολιτών (2010, 2016), των Centers for Disease Control and Prevention (CDC) των Η.Π.Α. Μέσω Google βρέθηκε και Κανονισμός του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου του 2002 μαζί με τις μετέπειτα τροποποιήσεις του, ενιαίο κείμενο που συντάχθηκε από WHO/ FAO (FAO: Food and Agriculture Organization) το 2003, καθώς και κείμενο των CIHEAM/FAO του 2015 (CIHEAM: Centre International de Hautes Etudes Agronomiques Méditerranéennes). Ολοκληρώνοντας, μελετήθηκαν και επιστημονικά βιβλία (1998, 2002, 2003, 2004, 2008, 2016, 2017). Η συμπληρωματική ανασκόπηση έγινε μόνο σε Ελληνικά και Αγγλικά.

Τέλος, από το πλήθος των επιστημονικών άρθρων, εργασιών και όλου του υπόλοιπου επιστημονικού υλικού που βρέθηκε, δόθηκε έμφαση μόνο σε ό,τι εναρμονιζόταν με το θέμα της παρούσας επιστημονικής διατριβής. Συνεπώς, επιλέχθηκε μόνο ό,τι εστίαζε κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη συσχέτισή της με διατροφικούς παράγοντες και τη μικροβιακή χλωρίδα που απαντάται στην οδοντική πλάκα. Τονίζεται ακόμη, ότι ο τρόπος σχολιασμού της τρέχουσας βιβλιογραφίας δεν είχε τη μορφή της συστηματικής ανασκόπησης (systematic review).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αποτελέσματα

4.1. Η σπουδαιότητα της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου

4.1.1. Διατροφή, διατροφικοί παράγοντες και άλλοι σχετικοί όροι

Οι λέξεις «τροφήμα» και «τροφές» είναι δύο όροι που σχετίζονται με αυτόν της «διατροφής» και που συχνά συγχέονται, παρότι μεταξύ τους υπάρχουν δύο ουσιώδεις διαφορές (14, 15). Αυτή η σύγχυση μπορεί εν μέρει να δικαιολογηθεί αν αναλογιστεί κανείς το πόσο κοντά εννοιολογικά βρίσκονται οι δύο όροι. Έτσι, και οι δύο όροι πρακτικά αναφέρονται σε ουσίες/ ύλες με θρεπτική αξία για τον άνθρωπο [λίπη, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, νερό, βιταμίνες, ανόργανα άλατα (εδώ ανήκουν στοιχεία, όπως το ασβέστιο, καθώς και τα ιχνοστοιχεία) (14, 16, 17), φυτικές ίνες (17)], καθώς συμβάλλουν στην προαγωγή της επιβίωσης, της ανάπτυξης, της αναπαραγωγής, της δόμησης και αντικατάστασης ιστών που έχουν υποστεί φθορά (14), της παροχής ενέργειας (18).

Σε ό,τι αφορά τη διαφορά μεταξύ των δύο όρων, καταρχήν αξίζει να σημειωθεί ότι η έννοια του όρου «τροφή» είναι πιο ευρεία, πιο διευρυμένη, και εμπερικλείει και την έννοια του «τροφίμου» (14). Ως «τροφή», λοιπόν, μπορεί να θεωρηθεί οποιαδήποτε θρεπτική ύλη ή σύνολο θρεπτικών υλών (προαναφέρθηκαν μέσα στην αγκύλη), που στηρίζει θρεπτικά έναν οργανισμό για την παραγωγή ενέργειας και την επιτέλεση διαφόρων λειτουργιών άμεσα συνυφασμένων με τη διατήρηση της ζωής (18, 19), και μπορεί να είναι φυτικής ή ζωικής προέλευσης (18).

Το δεύτερο σημείο διαφοροποίησης των δύο παραπάνω όρων είναι το ότι στην έννοια του «τροφίμου» (και πάλι φυτικής ή ζωικής προέλευσης ή συνδυασμού τους) υπεισέρχεται η διαδικασία της επεξεργασίας, είτε αυτή είναι μερική είτε είναι πλήρης (14, 20), και της μετατροπής της πρώτης ύλης από τη μια μορφή στην άλλη (π.χ. από γάλα μπορεί να παραχθεί γιαούρτι και από φρούτα μπορεί να παραχθεί μαρμελάδα). Τα «τροφήμα» επομένως, που καταναλώνονται κυρίως από το στόμα, μπορούν να θεωρηθούν πολύπλοκα μείγματα διαφορετικών συστατικών (14). Στα τρόφιμα ανήκουν και οι τσίχλες, αλλά δεν εντάσσονται άλλα προϊόντα, όπως οι ζωοτροφές, τα φυτά στα οποία δεν έχει ακόμα γίνει συγκομιδή, τα φαρμακευτικά και καλλυντικά προϊόντα, ο καπνός και τα προϊόντα του, οι ναρκωτικές ή ψυχοτρόποι ουσίες (20).

Ένας άλλος ορισμός με ιδιαίτερη σημασία είναι αυτός της «διατροφής». Η «διατροφή» είναι εκείνος ο επιστημονικός κλάδος που εξειδικεύεται στη μελέτη και ερμηνεία του πώς οι διάφορες θρεπτικές ουσίες και τρόφιμα αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και επηρεάζουν την υγεία ενός ζωντανού οργανισμού (14, 21), την πρόληψη ασθενειών (21) και την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού (14, 22). Η επιστήμη της διατροφής ασχολείται επομένως και 1) με διαδικασίες, όπως η απορρόφηση και αφομοίωση τροφών, ο αναβολισμός και ο καταβολισμός, η βιοσύνθεση ουσιών (22), η αναπνοή, η

θρέψη, η συντήρηση ιστών και οργάνων, η ανάπτυξή και 2) με πράγματα όπως οι θερμίδες, ο συνδυασμός τροφών και οι αναλογίες θρεπτικών συστατικών στα τρόφιμα (23).

Βέβαια, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δίνει στον όρο «διατροφή» και μια χροιά προσομοίωσης με την έννοια της «δίαιτας», εστιάζοντας στην επιλογή των τροφών, στη θρεπτική τους ποιότητα και στη συχνότητα κατανάλωσής τους και τονίζει τη σημασία της διατροφής στη διαμόρφωση της καλής υγείας του ανθρώπου. Μάλιστα κάνει αναφορά στη σπουδαιότητα της διατροφής για το έμβρυο, για την επίτευξη μεγαλύτερης ασφάλειας κατά την εγκυμοσύνη και τη γέννα, για το χτίσιμο ενός πιο γερού ανοσοποιητικού συστήματος, για την πρόληψη του διαβήτη και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και για την προαγωγή της μακροζωίας (24).

Σε ό,τι αφορά τώρα τους «διατροφικούς παράγοντες», δε φαίνεται να υπάρχει ένας συγκεκριμένος ορισμός. Ο ορισμός όμως των «διατροφικών παραγόντων» θα μπορούσε να προκύψει από επεξήγηση των επιμέρους λέξεων που τον απαρτίζουν. Υπό αυτή την έννοια, στη λέξη «διατροφικός» η κατάληξη «-ικός» υποδηλώνει επίθετο που προέρχεται από κάποιο αφηρημένο ουσιαστικό θηλυκού γένους, που δηλώνει επιστήμη (εδώ τη «διατροφή») (25). Ομοίως, η λέξη «παράγοντας» στην προκειμένη περίπτωση αναφέρεται σε κάτι ή σε κάποιο στοιχείο που, μαζί με τη συνδρομή άλλων, είναι σε θέση να επηρεάσει κάτι ευρύτερο ως προς ένα αποτέλεσμα (26). Επομένως, συνδυάζοντας τους δύο παραπάνω ορισμούς συμπεραίνει κανείς πως οι διατροφικοί παράγοντες είναι διάφορα πράγματα που μπορεί να σχετίζονται με τη διατροφή και είναι σε θέση να επιδρούν στη συνέχεια πάνω σε κάτι άλλο, προκαλώντας ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Στο σημείο αυτό γίνεται σαφές ότι στην παρούσα εργασία, το πράγμα πάνω στο οποίο επιδρούν οι διατροφικοί παράγοντες και που μας ενδιαφέρει η επίδραση ή το αποτέλεσμα που του επιφέρουν είναι ο συνδυασμός της μικροβιακής χλωρίδας της οδοντικής πλάκας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (25, 26).

4.1.2. Η σημασία της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου και η συμβολή της στον τρόπο ζωής του

Η τροφή, το νερό και ο αέρας (κυρίως το οξυγόνο) αποτελούν τα απαραίτητα, ζωτικής σημασίας στοιχεία, ώστε ο άνθρωπος να επιβιώνει, να αναπτύσσεται και να αναπαράγεται (14, 23). Και παρότι η δυνατότητα εξασφάλισης της τροφής είναι μια μείζονος ενδιαφέροντος παράμετρος για τον άνθρωπο, εντούτοις δεν είναι η μοναδική. Απεναντίας, ο άνθρωπος ενδιαφέρεται ταυτόχρονα και πολύ μάλλον περισσότερο για τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας της τροφής που καταναλώνει, με έμφαση τόσο στην απόλαυση που του προσφέρει η τροφή, όσο και στη θρεπτική της αξία.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος για σωστή και υγιεινή διατροφή (23). Μελετητές, αναφορικά με την υγιεινή διατροφή, ομιλούν για ισορροπημένη διατροφή που πρέπει να ακολουθεί κανείς, προκειμένου να ζει καλά. Και το να ζει κανείς καλά πρακτικά σημαίνει να διάγει έναν τρόπο ζωής, ο οποίος να πλησιάζει όσο γίνεται περισσότερο στο Μεσογειακό μοντέλο, δηλαδή των χωρών που απαντώνται γύρω από τη λεκάνη της Μεσογείου. Να είναι σε θέση με άλλα λόγια ο άνθρωπος, μέσα από μια υγιεινή διατροφή βασισμένη σε ποιοτικά προϊόντα που παράγονται με παραδοσιακές πρακτικές που στηρίζουν την αειφορία στην παραγωγή και την κατανάλωση, να επιτελεί καθημερινά όλα όσα προωθούν τον δραστήριο τρόπο ζωής και την ευεξία. Διότι ο άνθρωπος χρειάζεται την άθληση, την αποδοτικότητα στη δουλειά του, που έχει επιλέξει και αγαπά. Έχει επίσης ανάγκη την επαφή με τη φύση, την ανάπτυξη ισχυρών οικογενειακών, φιλικών και κοινωνικών δεσμών, τη συμμετοχή σε θρησκευτικά μυστήρια, την ανάπτυξη πνευματικότητας, την ψυχοσυναισθηματική του ανάπτυξη, τη συμμετοχή στα πολιτικά δρώμενα, τη συμμετοχή σε ομάδες και δράσεις που ενισχύουν την αλληλεγγύη και την ανάπτυξη ενδιαφερόντων (23, 27).

Δεν αρκεί, παρόλα αυτά, να ζει μόνο καλά. Κυρίως χρειάζεται να πετυχαίνει μείωση κινδύνων από χρόνιες παθήσεις (23, 28, 29, 30), όπως είναι ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, τα καρδιαγγειακά προβλήματα (23, 28, 29, 31, 32), η νόσος Alzheimer και η άνοια, η αρθρίτιδα (30), η νόσος του Parkinson, η πολλαπλή σκλήρυνση (31, 32), η οστεοπόρωση (28, 31).

Στο σημείο αυτό, τώρα, είναι καλά να διευκρινιστεί το τι ακριβώς είναι οι χρόνιες παθήσεις. Καταρχήν, αξίζει να σημειωθεί ότι στην επιστημονική κοινότητα υπάρχει διαφοροποίηση των απόψεων σε ό,τι αφορά το ποιες παθήσεις ακριβώς μπορούν να θεωρηθούν ως χρόνιες, το πόσος είναι ο ελάχιστος χρόνος που απαιτείται ως προϋπόθεση να εμφανίζει κάποιος μια πάθηση για να μπορεί αυτή να θεωρηθεί χρόνια και τελικά το πόσες είναι συνολικά οι χρόνιες παθήσεις. Όπως γίνεται αντιληπτό, αυτή η αβεβαιότητα δυσχεραίνει τη λήψη μιας ενιαίας, σταθερής και συγκεκριμένης απόφασης ως προς τον ορισμό των χρόνιων παθήσεων (33). Οπότε η οποιαδήποτε μέχρι στιγμής οριοθέτηση του όρου «χρόνια πάθηση» μπορεί να γίνει μόνο σε ένα πιο γενικό πλαίσιο (33, 34) και τα στοιχεία που συναντώνται συχνά στους ορισμούς είναι ότι πρόκειται για παθήσεις που διαρκούν τουλάχιστον 3 μήνες (33) έως και έναν χρόνο και παραπάνω (34), που τα συμπτώματά τους παραμένουν και δεν εξαλείφονται μετά από χρήση εμβολίων και φαρμάκων (33, 34) και που απαιτούν συνεχή φαρμακευτική αγωγή, ενώ συχνά περιορίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες των ατόμων (34).

Η κύρια γραμμή που προτείνεται να ακολουθείται αναφορικά με την υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής προς αποφυγή χρόνιων παθήσεων είναι το να μαθαίνει κανείς από την παιδική του ηλικία να ακολουθεί έναν υγιεινό τρόπο ζωής που να περιλαμβάνει, τόσο ποικιλία υγιεινών τροφών πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά στις κατάλληλες ποσότητες και αναλογίες μεταξύ τους προς

αποφυγή ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών και ανισορροπίας στη λήψη θερμίδων (23, 28, 29), όσο και άσκηση, με στόχο τη διατήρηση υγιούς βάρους εφ' όρου ζωής (28, 29).

Σημαντικό ρόλο, βέβαια, στην υιοθέτηση ενός τέτοιου τρόπου ζωής παίζει και η ύπαρξη ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος από διάφορες απόψεις (οικογενειακή, κοινωνικοοικονομική, πολιτική) (29). Δέουσα προσοχή χρειάζεται να δοθεί ακόμη στο να αποφευχθεί το χρόνιο στρες, καθώς αυτό συνδέεται με μη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και με φθορά ιστών και οργάνων μακροπρόθεσμα. Μάλιστα, για την αντιμετώπιση του χρόνιου στρες μπορούν να ληφθούν μέτρα, όπως η στροφή προς την κάλυψη των συναισθηματικών και κοινωνικών αναγκών του ατόμου. Για το σκοπό αυτό μπορούν να εφαρμοστούν για παράδειγμα στρατηγικές που να αποσκοπούν στη μείωση του υπέρμετρου φόρτου εργασίας και στην εγκαθίδρυση δίκαιων εργασιακών συνθηκών και ουσιαστικών σχέσεων (35).

Όλα αυτά που μόλις προαναφέρθηκαν έρχονται να προστεθούν στο ότι στις σύγχρονες κοινωνίες του δυτικού κυρίως κόσμου, με το έντονο χρόνιο στρες, τον καθιστικό τρόπο ζωής και τις ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες (δίαιτα Δυτικού τύπου), έχει προκύψει μια συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη για την εύρεση και υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής που να είναι αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα (35, 36). Για το λόγο αυτό δοκιμάζονται διαρκώς διάφορα μοντέλα διατροφής (36).

Αρχικά, ως μοντέλα διατροφής μπορεί να ορίσει κανείς την περιγραφή του συνόλου διάφορων άτυπων διατροφικών κανόνων που διαμορφώνουν τις διατροφικές συνήθειες και που συνήθως επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως 1) η ποικιλία τροφών που είναι διαθέσιμη σε μια περιοχή, 2) τα ήθη, έθιμα, θρησκευτικές και άλλες παραδόσεις, 3) οι κατευθυντήριες διατροφικές γραμμές που δίνει το κάθε κράτος. Στόχος, φυσικά, των διατροφικών αυτών μοντέλων είναι η επίτευξη και διατήρηση ιδανικού βάρους και της καλής υγείας των ατόμων. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής διαφόρων μοντέλων διατροφής μεταξύ τους μπορεί να ρίξει φως στις επιλογές διατροφής και τρόπου ζωής που αν προτιμηθούν, προάγουν την επίτευξη καλής υγείας για όσο το δυνατόν περισσότερο.

Ως μοντέλα διατροφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες δίαιτες από την πληθώρα διαιτών που υπάρχουν, ορισμένες από τις οποίες αναλύονται και παρακάτω (37). Μερικές από τις πιο γνωστές δίαιτες είναι 1) οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων (π.χ. δίαιτα Atkins, η δίαιτα Dukan, Παλαιολιθική δίαιτα ή Paleo diet), 2) οι δίαιτες χαμηλών λιπαρών, 3) δίαιτες που χρησιμοποιούνται κυρίως για ιατρικούς λόγους (π.χ. Στοιχειακή δίαιτα, δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης ή/ και γαλακτοκομικών, δίαιτα DASH, Κετογονική δίαιτα, 4) διάφορες λιγότερο ή περισσότερο αυστηρές Χορτοφαγικές/ Φυτοφαγικές δίαιτες (π.χ. Vegan diet, Pescetarian diet, Plant-based diet), 5) διάφορες άλλες (π.χ. Μεσογειακή δίαιτα, δίαιτα της Οκινάουα (38)).

Δίαιτα του Atkins

Η δίαιτα του Atkins πρωτοξεκίνησε στη δεκαετία του 1960 (39, 40, 41) από τον καρδιολόγο Robert C. Atkins (39) και αρχικά δεν έχρηζε αποδοχής. Αντίθετα, αντιμετωπιζόταν με χλευασμό και καχυποψία (40). Παρόλα αυτά, στα τέλη του 20^{ου} αιώνα με αρχές του 21^{ου} αρκετός κόσμος άρχισε να την εφαρμόζει (38, 40). Η δίαιτα αυτή έχει 4 στάδια ή φάσεις, ξεκινώντας από πολύ χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων (το πολύ 20g ημερησίως, σχεδόν αποκλειστικά από λαχανικά) και σταδιακή αύξησή τους καθώς πλησιάζει κανείς στο επιθυμητό βάρος (38, 39). Η συγκεκριμένη δίαιτα όντως βοηθάει στην απώλεια βάρους, περισσότερο μάλιστα από ότι οι δίαιτες χαμηλών θερμίδων, αλλά είναι πολύ δύσκολο να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα (40, 41).

Περιορίζει πάρα πολύ τα επεξεργασμένα προϊόντα αρτοζαχαροπλαστικής (41), αλλά στερεί τον οργανισμό από φρούτα, δημητριακά ολικής άλεσης και λαχανικά, περιορίζοντας έτσι κατά πολύ την κατανάλωση αντιοξειδωτικών, βιταμινών, ανόργανων αλάτων και φυτικών ινών. Οπότε είναι πιθανότερο να εμφανιστεί δυσκοιλιότητα και να εκδηλωθεί καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένη χωρίς περιορισμούς κατανάλωση πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης (κόκκινο κρέας, λευκό κρέας, ψάρια, αυγά), γεγονός ανησυχητικό λόγω αυξημένου κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση 1) υπερουριχαιμίας, ποδάγρας, πόνου στις αρθρώσεις, 2) υπερασβεστιουρίας συνοδευόμενης από υποκαλιαιμία, οστεοπόρωση και πέτρες στα νεφρά ή ακόμα και για ενδεχόμενη ολική παύση της λειτουργίας των νεφρών σε άτομα που ήδη έχουν νεφρά που υπολειπώνονται (39, 40). Σε αυτά προστίθεται και το γεγονός πως η δίαιτα του Atkins αυξάνει την κατανάλωση των λιπαρών στο 60-68%, με περίπου 26% από αυτά να είναι κορεσμένα. Με αυτόν τον τρόπο όμως, ενισχύεται η παραγωγή ελευθέρων ριζών, καθώς και το οξειδωτικό στρες στους ιστούς και τα όργανα και ταυτόχρονα αυξάνονται οι πιθανότητες ανεβασμένων τιμών χοληστερόλης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Τέλος, η χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων αναγκάζει τον οργανισμό να χρησιμοποιήσει τα λιπαρά ως καύσιμο για την παραγωγή ενέργειας και να οδηγηθεί στην κέτωση. Στην τελευταία, ο οργανισμός καταναλώνει το νερό που εμπεριέχεται δεσμευμένο στις πρωτεΐνες που διασπώνται και ουσιαστικά προκαλείται μεταβολική αφυδάτωση. Παράλληλα, ο εγκέφαλος δεν έχει αρκετή γλυκόζη για να παράξει ενέργεια και να λειτουργήσει (39). Συνεπώς, αναγκαστικά χρησιμοποιεί τα προϊόντα καταβολισμού κετονών και λιπών, με άμεση απόρροια την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως, η κούραση, η ναυτία, η ζαλάδα, η κακή αναπνοή, ο πονοκέφαλος, η δυσκοιλιότητα (39, 40, 41).

Δίαιτα Dukan

Περνώντας τώρα στη δίαιτα Dukan, παρατηρεί κανείς ότι μοιάζει αρκετά στη λογική της με την δίαιτα Atkins, διότι κι αυτή είναι 4 σταδίων, αυξημένης κατανάλωσης πρωτεΐνης και χαμηλής κατανάλωσης υδατανθράκων (ειδικά των αμυλούχων λαχανικών και των δημητριακών ολικής άλεσης) (38, 42). Εκεί που διαφέρει όμως από την Atkins είναι στο ότι επιπλέον περιορίζει και την κατανάλωση λιπών. Χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης δίαιτας είναι ότι στην πρώτη της εβδομάδα

(1^η φάση δίαιτας) επιτρέπει μονάχα την κατανάλωση απεριόριστης ποσότητας άπαχου κρέατος με 1,5 κουταλιές της σούπας πίτυρο βρώμης. Στη συνέχεια, στη 2^η φάση που κρατά αρκετά (από 1 μήνα έως περίπου έναν χρόνο ανάλογα με τα κιλά που επιθυμεί να χάσει κάποιος), το άτομο τη μία μέρα καταναλώνει μόνο άπαχη πρωτεΐνη και την άλλη καταναλώνει άπαχη πρωτεΐνη, μη αμυλούχα λαχανικά και 2 κουταλιές της σούπας πίτυρο βρώμης. Μόνο από την 3^η φάση και έπειτα αρχίζει να γίνεται σταδιακά η προσαρμογή σε μια πιο ποικιλόμορφη διατροφή. Είναι επομένως και αυτή μια περιοριστικού τύπου διαίτα, που επιτυγχάνει γρήγορη και μεγάλη απώλεια βάρους, αλλά είναι δύσκολο να εφαρμοστεί μακροπρόθεσμα και εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία (42).

Παλαιολιθική διαίτα

Όπως προαναφέρθηκε, στις δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων και υψηλότερων ποσοστών λίπους ανήκει και η Παλαιολιθική διαίτα (38) (Paleolithic diet ή Paleo diet ή αλλιώς stone-age diet ή ακόμα caveman diet) (43, 44), χωρίς βέβαια να περιορίζει όλους τους υδατάνθρακες (43, 45). Σε αυτήν τη διαίτα γίνεται, στον βαθμό που είναι εφικτό, προσπάθεια προσομοίωσης των διατροφικών συνηθειών με εκείνες των ανθρώπων της παλαιολιθικής εποχής. Απώτερος σκοπός είναι η επίτευξη του ιδανικού βάρους, η πρόληψη χρόνιων παθήσεων και η ολική βελτίωση της υγείας (43, 44, 46).

Η εποχή που πρωτοακολούθηθηκε η Παλαιολιθική διαίτα ήταν η δεκαετία του 1970, αλλά έγινε ευρέως γνωστή μετά την εμπορική επιτυχία που σημείωσε το 2002 το βιβλίο του Loren Cordain. Πρόκειται για μία ιδιαίτερα δημοφιλή διαίτα, η οποία όμως έχει πολλές εκδοχές, γεγονός που μπερδεύει όσους ενδιαφέρονται να την ακολουθήσουν (43, 44, 45). Βασική αρχή της δίαιτας είναι το ότι οι χρόνιες νόσοι είναι αποτέλεσμα του ότι οι άνθρωποι της σημερινής εποχής έχουν ξεφύγει από το παραδοσιακό και κατάλληλο προς την κατασκευή του γαστρεντερικού τους σωλήνα μοτίβο διατροφής, που είναι εκείνο των κυνηγών και τροφοσυλλεκτών της παλαιολιθικής εποχής. Συνεπώς, οι άνθρωποι θα πρέπει να ξαναγυρίσουν στις διατροφικές επιλογές των ανθρώπων που ζούσαν περίπου 2,5 εκατομμύρια έως και 10.000 χρόνια πριν (43, 44, 45, 46). Στη συγκεκριμένη περίοδο της ανθρώπινης ιστορίας χρησιμοποιούνται η φωτιά και εργαλεία από πέτρα, αλλά δεν έχουν ακόμα αναπτυχθεί η γεωργία και η κτηνοτροφία. Επιπλέον, οι διατροφικές συνήθειες καθορίζονται κατά πολύ από τα τρόφιμα που είναι διαθέσιμα στην κάθε περιοχή και έτσι υπάρχουν περιοχές, στις οποίες οι άνθρωποι καταλάωναν κυρίως λαχανικά μη αμυλούχα, φρούτα, ξηρούς καρπούς, κονδύλους, μέλι, κηρήθρες, έντομα και προϊόντα τους, αλεύρι από αγριοκρίθαρo, άνθη, φυτικά έλαια και μόλις το 3% της διατροφής τους ήταν κρέας (κυρίως θηράματα μικρόσωμων ζώων). Στην αντίπερα όχθη όμως, υπάρχουν και περιοχές, στις οποίες οι άνθρωποι τρέφονταν σχεδόν εξ' ολοκλήρου με ψάρια και θαλασσινά (45, 46).

Άμεση απόρροια είναι πως για τις σημερινές συνθήκες προτείνεται κατά κανόνα η κατανάλωση τροφών, όπως τα άπαχα κρέατα (κατά προτίμηση grass-fed), τα ψάρια, τα θαλασσινά, το μέλι και η κηρήθρα, τα φρούτα, τα λαχανικά (όχι όμως τα αμυλώδη ούτε οι πατάτες), οι ξηροί καρποί,

κατά μερικούς και τα αυγά. Αντίθετα, προτείνεται η αποφυγή επεξεργασμένων τροφών, αλκοόλ, αλατιού, ζάχαρης, τεχνητών γλυκαντικών, καφέ, μικρών σπόρων, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, γάλατος και γαλακτοκομικών προϊόντων (44, 45, 46).

Στα θετικά της Παλαιολιθικής δίαιτας όντως συγκαταλέγεται η απώλεια βάρους και λίπους, όπως και συνολική βελτίωση της σωματικής σύστασης. Υπάρχει εναρμόνιση με τις συνήθειες ιατροδιαιτητικές συστάσεις για περιορισμό κατανάλωσης τροφών, όπως η ζάχαρη, το αλάτι και τα επεξεργασμένα τρόφιμα, και, ως ένα βαθμό, η συγκεκριμένη δίαιτα μοιάζει με τη Μεσογειακή διατροφή, που έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει φανεί πως έχει θετικές επιδράσεις στην υγεία. Αν και θα ήταν επιθυμητό να υπήρχαν περισσότερες υποστηρικτικές μελέτες για ασφαλέστερα συμπεράσματα, υπάρχουν ενδείξεις ότι άτομα που ακολουθούν την Παλαιολιθική δίαιτα έχουν μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία του αίματος, εμφανίζουν λιγότερα καρδιαγγειακά νοσήματα (στις περιπτώσεις που καταναλώνουν λιγότερο κόκκινο κρέας) και έχουν καλύτερο μεταβολικό προφίλ, πάντοτε συγκριτικά με ερευνητικά υποκείμενα που ακολουθούν μια συνήθη δίαιτα.

Στην αντίπερα όχθη, παρατηρούνται διατροφικές ελλείψεις, με συχνότερες εκείνες του ασβεστίου και της βιταμίνης D, κάτι που ενδεχομένως να προκαλεί στην πορεία προβλήματα στην υγεία των οστών. Πονοκέφαλοι, διάρροια και αδυναμία μπορούν επίσης να κάνουν την εμφάνισή τους. Και επιστημονικά όμως υπάρχουν ανακρίβειες και ελλείψεις στην υποστήριξη των βασικών θεωριών που διέπουν την ουσία της δίαιτας αυτής. Αρχαιολογικά ευρήματα έχουν δείξει ότι υπάρχουν τροφές, όπως μικροί σπόροι, που καταναλώνονταν από τους ανθρώπους της παλαιολιθικής εποχής και τις οποίες η μορφή δίαιτας που σήμερα προωθείται τις απορρίπτει. Εν γένει, η προώθηση του συγκεκριμένου τρόπου διατροφής βασίστηκε στη μελέτη πολύ μικρών σύγχρονων πληθυσμιακών ομάδων που πλησίαζαν τις συνθήκες διατροφής των παλαιολιθικών ανθρώπων, και η μελέτη διήρκησε για αξιοσημείωτα μικρό χρονικό διάστημα. Συν τοις άλλοις, το ανθρώπινο γονιδίωμα μπορεί και προσαρμόζεται επαρκώς σε νέες διατροφικές ανάγκες μέσα σε 10.000 χρόνια και το πεπτικό σύστημα έχει την τάση να παρουσιάζει ευελιξία στην επεξεργασία διαφόρων τροφών, πράγματα που δε δέχεται η θεωρία/ βάση ώθησης της σύγχρονης τάσης για επιστροφή στη δίαιτα των ανθρώπων των σπηλαίων (43, 44, 45, 46).

Κετογόνο ή Κετογονική δίαιτα

Άλλο παράδειγμα δίαιτας που κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί, είναι αυτό της Κετογόνου δίαιτας, (38) που πήρε το όνομά της από τον Russel Wilder στις αρχές του 20^{ου} αιώνα (47, 48). Πρόκειται για μια δίαιτα που στον πυρήνα της έχει τη μείωση κατά πολύ της κατανάλωσης υδατανθράκων (38) (περίπου στο 5-10%) (47), τη σημαντική αύξηση των καταναλισκόμενων λιπαρών στη διατροφή (38, 47) (55-60%) (47) και την πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων πρωτεΐνης (48) (30-

35%) (48). Σχεδιάστηκε ιατρικά και αποσκοπεί στο να βοηθήσει ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία (38, 48).

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί ως πρώτη επιλογή για παραγωγή ενέργειας τους υδατάνθρακες για να παράξει γλυκόζη, ώστε να τροφοδοτήσει τον εγκέφαλο και γενικότερα τα κύτταρα του σώματος. Στην Κετογόνο δίαιτα όμως, επειδή ακριβώς ελαχιστοποιείται η κατανάλωση υδατανθράκων (π.χ. ζάχαρη, ψωμί ολικής και μη αλέσεως, ζυμαρικά, αρτοσκευάσματα, αμυλούχα λαχανικά), ο οργανισμός αντί για γλυκόζη αναγκάζεται να χρησιμοποιήσει κετονοσώματα. Αυτά προκύπτουν με διαδοχικές μετατροπές του αποθηκευμένου λίπους. Αρχικά γίνεται η αποδόμηση του λίπους προς λιπαρά οξέα και μετέπειτα προκύπτουν τα κετονοσώματα (47, 48).

Μεγάλος αριθμός ατόμων που εκδηλώνουν φαρμακοανθεκτική επιληψία (συχνά παιδιά και νεαροί ενήλικες) φαίνεται να επωφελούνται αρκετά από τη συγκέντρωση κετοσωμάτων στην κυκλοφορία του αίματος (κέτωση), καθώς η κατάσταση αυτή σε πολλούς ασθενείς μειώνει σημαντικά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων και αυξάνει το χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη κρίση. Η παρούσα δίαιτα στην κλασική της μορφή έχει κατά βάρος αναλογία λιπαρών προς συνόλου του αθροίσματος της πρωτεΐνης και των υδατανθράκων περίπου 4: 1. Τροποποίηση πάρα ταύτα της συγκεκριμένης διαίτας μπορεί να γίνει για επιπρόσθετη βελτίωση των επιδράσεων στους ασθενείς και μερικό περιορισμό της υπερμεγέθους κατανάλωσης λιπαρών τροφών (π.χ. βούτυρο, κρέμες, κρεμώδη γλυκά, ξηροί καρποί) μέσω της προτίμησης κατανάλωσης ενός είδους ελαίου καρύδας. Αυτό έχει υψηλή σύσταση σε τριγλυκερίδια μεσαίας αλύσου (MCT oil: Medium-Chain Triglycerides oil), που του προσδίδουν την ιδιότητα της επαυξημένης παραγωγής κετονοσωμάτων (48).

Πέρα από τις σημαντικές θετικές επιδράσεις στην υγεία του, ακολουθώντας κανείς αυτή τη δίαιτα υπάρχει περίπτωση να παρατηρήσει, τόσο σχεδόν άμεσα κάποιες παρενέργειες, όσο και μακροπρόθεσμα (47, 48). Στις πιο άμεσες συγκαταλέγονται οι πονοκέφαλοι, οι ζαλάδες, η ναυτία με εμετούς, η δυσκολία κατά την άθληση, η αϋπνία, η κούραση (47), η δυσκοιλιότητα (47, 48). Για την αντιμετώπιση των παρενεργειών αυτών χορηγούνται ηλεκτρολύτες και αυξημένες ποσότητες υγρών (47). Επιπροσθέτως συμπεριλαμβάνονται η όξινη και τόσο υψηλή μεν αλλά υπαρκτή οξύτητα και υπό συνθήκες η υπογλυκαιμία. Η τελευταία απαντάται ευκολότερα όταν προηγείται της διαίτας διάστημα νηστείας. Επιπλέον, στην περίπτωση που δοθεί έμφαση στο να υπερέχει η κατανάλωση των κορεσμένων έναντι των πολυακόρεστων λιπαρών ή δεν εφαρμοστούν τροποποιήσεις στη δίαιτα ανάλογα με την πορεία του/ της ασθενούς, τότε δεν αποκλείεται σημαντικός αριθμός ασθενών να εμφανίσει υψηλό αριθμό λιπιδίων στο αίμα (στα παιδιά το εμφανίζει περίπου το 60%) και ένα 30% ανεβασμένη χοληστερόλη (48).

Εξετάζοντας στη συνέχεια τις μακροπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες, συχνές είναι οι ελλείψεις μετάλλων και βιταμινών, η εμφάνιση υποπρωτεϊναιμίας και ηπατικής στεάτωσης (47). Διευκολύνεται η δημιουργία πετρών στα νεφρά (47, 48), δυσχεραίνεται η επιμετάλλωση των κοκκάλων με άμεση

συνέπεια πολλές φορές ραγίσματα οστών, και παρεμποδίζεται μερικώς ή ολικά η ανάπτυξη των παιδιών.

Εντούτοις, επειδή τα ανακύπτοντα προβλήματα είναι σε ικανοποιητικό βαθμό διαχειρίσιμα και τα οφέλη υπερτερούν των μειονεκτημάτων, η Κετογόνος ή Κετογονική δίαιτα εξακολουθεί να ανήκει στη φαρέτρα των εργαλείων αντιμετώπισης της επιληψίας. Αποτελεί εργαλείο για περιπτώσεις ατόμων που έχουν ήδη δοκιμάσει αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα και συνδυασμούς τους χωρίς επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.

Για παιδιά που ακολουθούν την Κετογόνο δίαιτα υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο και συστήνεται η εισαγωγή σε κλινική. Στα τρόφιμα που καταναλώνονται περιλαμβάνονται εκείνα με υψηλότερη περιεκτικότητα σε ασβέστιο, όπως και μικρές ποσότητες δημητριακών, τα οποία όμως είναι ενισχυμένα ως προς μέταλλα, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες. Ακολουθείται επιπλέον η λήψη πολυβιταμινών που να περιέχουν και βιταμίνες του συμπλέγματος Β και συμπληρωμάτων που να συνδυάζουν τη βιταμίνη D με το ασβέστιο (48).

Πέρα από την επιληψία, η παραπάνω δίαιτα δίνει τη δυνατότητα εφαρμογής και σε περιπτώσεις που προσδοκάται η απώλεια βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα (47, 49). Αν τη συγκρίνει κανείς με άλλες δίαιτες, δείχνει να είναι ιδιαίτερα αποδοτική κατά το πρώτο τρίμηνο έως και εξάμηνο (49). Παράλληλα έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα και σε άλλες περιπτώσεις προβλημάτων υγείας, π.χ. στην άνοια, αλλά είναι αναγκαίο να μελετηθεί πολύ περισσότερο (47). Σημειωτέο πως η χρήση της είναι καλό να είναι προσεκτική, διότι αυξάνει το οξειδωτικό στρες, επιταχύνει τη γήρανση του οργανισμού και προάγει τη φλεγμονή (49).

DASH diet

Ένα επίσης σχετικά νέο διατροφικό μοντέλο συστήνεται από το Υπουργείο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και είναι γνωστό ως δίαιτα DASH. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα διαίτας παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τη Μεσογειακή διατροφή (50) και έχει όνομα που προέρχεται από τα ακρωνύμια των λέξεων “Dietary”, “Approaches”, “Stop” “Hypertention” (διαιτητικές προσεγγίσεις για να σταματήσει η υπέρταση). Άρα πρόκειται για έναν τρόπο διατροφής ιατρικά σχεδιασμένο από το Τμήμα Υγείας και Υπηρεσιών προς πολίτες των Η.Π.Α., που έχει μελετηθεί αρκετά και στοχεύει στην πρόληψη και αντιμετώπιση της υπέρτασης (38). Μείωση της αρτηριακής πίεσης κάνει ευκολότερη τη μετέπειτα μείωση κινδύνων για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και προβλημάτων της λειτουργίας των νεφρών. Η αποτελεσματικότητα της DASH αυξάνεται όταν συνδυάζεται με άσκηση και επιτυγχάνεται απώλεια βάρους. (50) Σε περιπτώσεις που απαιτείται η φαρμακευτική αγωγή, η DASH δεν την υποκαθιστά, αλλά τη συμπληρώνει (51).

Βασική αρχή του διατροφικού αυτού μοντέλου είναι ο περιορισμός στο ελάχιστο των λιπαρών τροφών (38, 50, 51) και κυρίως αυτών που περιέχουν μαργαρίνες (38, 50), υδρογονωμένα/ τρανς και κορεσμένα λιπαρά (51). Ο περιορισμός επεκτείνεται στα τεχνητά γλυκαντικά (38), στις

επεξεργασμένες τροφές (51), στο κόκκινο κρέας (38, 50), στη ζάχαρη (50) και στο αλάτι (38, 50, 51). Το αλάτι συγκεκριμένα συστήνεται να μην ξεπερνά το 1,5g/ μέρα (51).

Αντίθετα, δίνεται από τη DASH έμφαση στην πληθώρα λαχανικών αλλά και φρούτων (38, 50, 51) (ιδιαίτερα σε αυτά με υψηλότερη περιεκτικότητα σε ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) (51) και δημητριακών ολικής άλεση (38, 50, 51). Δίνεται επομένως ιδιαίτερη σημασία και στην κατανάλωση φυτικών ινών (50, 51). Παράλληλα συστήνεται η συχνότερη κατανάλωση εκείνων των φρούτων που έχουν χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη. Προτιμώνται ακόμα τα όσπρια, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα -με την προϋπόθεση ότι είναι χαμηλά σε λιπαρά- , τα άπαχα κρέατα. Από τις λιπαρές τροφές συνιστώνται εκείνες που αυξάνουν την HDL και μειώνουν την LDL (π.χ. ξηροί καρποί, λιπαρά ψάρια, ελαιόλαδο, αβοκάντο, λιναρόσποροι, σπόροι κάνναβης/ κανναβούρι).

Εύλογη είναι όμως η ερώτηση του πότε ξεκίνησε να χρησιμοποιείται η παραπάνω διαίτα. Άρχισε λοιπόν να πρωτοεφαρμόζεται στις αρχές της δεκαετίας του 1990, με πολύ καλά αποτελέσματα. Φάνηκε, δηλαδή, ότι από μόνη της μείωνε την αρτηριακή πίεση κατά 6-11mg Hg σε ασθενείς που είτε είχαν φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης είτε είχαν υπέρταση. Το άλλο αξιοπρόσεκτο που πετυχαίνει η DASH είναι ότι μειώνει την αντίσταση του οργανισμού στην ινσουλίνη, ρίχνει στο αίμα τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL, της γλυκόζης. Βοηθά επίσης, περιορίζοντας τα περιστατικά εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και πολλούς θανάτους διαφόρων αιτιών (51). Συνεπώς είναι μια διαίτα με πολλαπλά οφέλη για την υγεία, αναγνωρισμένα από την ιατρική κοινότητα (52).

Χορτοφαγικές ή φυτοφαγικές δίαιτες & Vegan diet

Ακολουθούν οι λεγόμενες πιο αυστηρές δίαιτες, στις οποίες εξετάζονται οι χορτοφαγικές ή φυτοφαγικές. Όσοι τις ακολουθούν αποφεύγουν συνήθως τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα και τα προϊόντα τους και κατά περίπτωση και τα φυτικής προέλευσης τρόφιμα ή να ακολουθούν διάφορους άλλους περιορισμούς, όπως το μαγείρεμα.

Μια από τις πλέον γνωστές δίαιτες αυτής της κατηγορίας είναι η αυστηρή χορτοφαγική ή Vegan diet, με το όνομά της να δίνεται στο τέλος του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου από τον Donald Watson (38). Οι vegans αποφεύγουν κατά κανόνα το κρέας, τα ψάρια, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το μέλι, καθώς και βρώσιμα προϊόντα τους. Υπάρχει επιπλέον μια μερίδα των vegans που αποφεύγει και μη βρώσιμα ζωικής προέλευσης προϊόντα.

Η διατροφή αυτού του τύπου φαίνεται πως έχει κάποιες θετικές επιδράσεις στην υγεία λόγω της μείωσης των περιστατικών παχυσαρκίας, υπέρτασης, ισχαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καρκίνου. Πιθανότατα αυτό σχετίζεται με το ότι αυτή η διατροφή προσφέρει περισσότερα φυτοχημικά, διαιτητικές ίνες, βιταμίνη E, βιταμίνη C, σίδηρο και φυλλικό οξύ, ενώ αντίθετα είναι περιορισμένη σε κορεμένα λιπαρά, θερμίδες και χοληστερόλη.

Στον αντίποδα όμως, στερεί σε κάποιο βαθμό τον οργανισμό από ασβέστιο, ψευδάργυρο, βιταμίνη D, βιταμίνη B₁₂, ω-3 λιπαρά οξέα. Αυτό οδηγεί στην ανάγκη σύνταξης διαιτολογίων από διαιτολόγους –διατροφολόγους και καλή ενημέρωση όσων ακολουθούν τη συγκεκριμένη διατροφή. Επίσης, συχνά καθίσταται απαραίτητη η κατανάλωση ενισχυμένων τροφίμων και συμπληρωμάτων· ιδιαίτερος της B₁₂.

Χαρακτηριστική είναι και η διχογνωμία μεταξύ χωρών αναφορικά με το αν θεωρείται εν τέλει καλή για την υγεία η διατροφή vegan και ποιες ηλικιακές ομάδες μπορούν να την υιοθετούν. Με αυτό ως δεδομένο, σύλλογοι διαιτολόγων-διατροφολόγων ή Υπουργεία Υγείας ή έγκριτες Ιατρικές Σχολές (του Harvard) ή επιστημονικές επιτροπές σε αγγλόφωνα κράτη (Ηνωμένο Βασίλειο, Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Καναδάς) επιλέγουν να τη συστήνουν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, από την εμβρυική ηλικία έως και την τρίτη, καθώς και κατά τον θηλασμό και την εγκυμοσύνη. Κάτι τέτοιο όμως δε συμερίζονται άλλες χώρες, όπως η Γερμανία, που την επιτρέπουν μόνο μετά το πέρας της εφηβείας και σίγουρα όχι κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο της γαλουχίας που την ακολουθεί (53).

Okinawa diet

Μια άλλη διατροφή, που μελετάται και αντιμετωπίζεται θετικά λόγω της υψηλότερης παγκοσμίως μακροημέρευσης που ως επί το πλείστο προσφέρει σε όσους την ακολουθούν, είναι η παραδοσιακή δίαιτα Οκινάουα, από το ομώνυμο νησί της Ιαπωνίας. Η επονομαζόμενη αλλιώς ως Okinawa diet είναι σχεδόν χορτοφαγική και έχει κοινές βασικές αρχές με τη Μεσογειακή δίαιτα. Έχει επιρροές από την παραδοσιακή Ιαπωνική διατροφή, καθώς και από την Κίνα και άλλες ασιατικές χώρες.

Βασικά χαρακτηριστικά της είναι η μεγάλη κατανάλωση λαχανικών (κυρίως κίτρινου και πράσινου χρώματος), μη επεξεργασμένων υδατανθράκων, διαφόρων ειδών γλυκοπατάτας (πολλές φορές αντί για ρύζι), πικρών χόρτων, φαρμακευτικών φυτών, σόγιας και των προϊόντων της. Εδώ να τονιστεί ότι κυρίως λόγω τοπικών συνθηκών, επιλέγονται οι τοπικές, παραδοσιακές και εποχικές καλλιέργειες. Η κατανάλωση οσπρίων, θαλασσινών, ψαριών, άπαχων κρεάτων (κυρίως χοιρινού), πράσινου τσαγιού, κουρκουμίνης, καυτερών μπαχαρικών, φρούτων και αλκοόλ είναι μέτρια, ενώ υπάρχει από μικρή έως ελάχιστη κατανάλωση αυγών, αλατιού, γάλατος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Αντί του αλατιού προτιμώνται τα μπαχαρικά και τα βότανα στα φαγητά. Ταυτόχρονα είναι περιορισμένη η κατανάλωση λιπών και ελαίων, και επιλέγονται κυρίως τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά αντί των κορσμένων. Συνεπώς είναι μικρή και η αναλογία των ω-6: ω-3 λιπαρών.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες, η πληθώρα αντιοξειδωτικών και φυτοχημικών ουσιών, σε συνδυασμό με τη χαμηλή κατανάλωση θερμίδων, όπως αναδεικνύεται, συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής, στη διατήρηση φυσιολογικού βάρους, στη μείωση του οξειδωτικού στρες, του

γλυκαιμικού φορτίου των τροφών και της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Βοηθούν επιπλέον στην πρόληψη χρόνιων παθήσεων που εμφανίζονται με το πέρασμα της ηλικίας (54).

Μεσογειακή διαίτα

Ένα ακόμα από τα δοκιμασμένα μοντέλα διατροφής που χαίρουν ακαδημαϊκής αποδοχής και κερδίζει έδαφος χάρη στα πολλαπλά οφέλη, με τα οποία συνεισφέρει στην υγεία (απώλεια βάρους και διατήρησή του σε φυσιολογικά επίπεδα, πρόληψη/ προστασία από χρόνιες νόσους & από καρδιαγγειακές παθήσεις, μείωση των φλεγμονών, προαγωγή «καλής» γήρανσης, μείωση εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου) είναι το μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής. (36, 55).

Ο όρος «Μεσογειακή διατροφή» βασίζεται στις διάφορες διατροφικές συνήθειες και παραδόσεις των χωρών της Μεσογείου θάλασσας, όπως προειπώθηκε (27), και κυρίως της Κρήτης και της Νοτίου Ιταλίας κατά την περίοδο του 1960 και αποδίδεται σχηματικά με τη μορφή της πυραμίδας, βάση της οποίας χαρακτηρίζονται οι απαιτούμενες μηνιαίες, εβδομαδιαίες και καθημερινές ποσότητες των ειδών διατροφής. Η σύγχρονη Διαιτολογία θεωρεί σήμερα τη Μεσογειακή διατροφή τρόπο ζωής που χαρίζει μακροζωία και καλή υγεία σε όσους την ακολουθούν.

Συγκεκριμένα είναι ένας τύπος της διατροφής που μπορεί να εξασφαλίσει στον άνθρωπο την πολυπόθητη καλή υγεία και να βοηθήσει να χτιστεί ένας γερός οργανισμός (15). Παρά τη σπουδαιότητά της πολλοί Έλληνες την αγνοούν, έχοντας προσαρμόσει τη ζωή τους σε έναν πιο δυτικού τύπου τρόπο καθημερινής διαβίωσης (27).

Αναπτύχθηκε στις χώρες της Μεσογείου, οι οποίες λόγω του κλίματος και των εδαφικών τους συνθηκών βάσιζαν την καθημερινή τους μαγειρική σε μια ευρεία γκάμα από βιολογικά προϊόντα της μάνας γης και σε συνταγές που με την απλότητά τους αναδεικνύουν τη γεύση, το άρωμα αλλά και τη θρεπτικότητά των υλικών τους. Οι συνταγές αυτές πολύ εύκολα μπορούν να προσαρμοστούν στις προσωπικές προτιμήσεις, χωρίς να χάσουν κάτι από την αίγλη τους.

Η έρευνα της Μεσογειακής Διατροφής, αποτελεί μια κλασική έρευνα-ορόσημο, με μεγάλη διάρκεια ετών. Συντελέστηκε από τα Υπουργεία Γεωργίας και Υγείας των ΗΠΑ, με δημιουργό και εμπνευστή τον καθηγητή Άνσελ Κις, για να χρησιμοποιηθεί ως οπτικό εργαλείο για την υγιεινή διατροφή του ανθρώπου. Είναι βασισμένη σε επιστημονικά δεδομένα και στοιχεία διαιτητικών προσλήψεων, θρεπτικών συστατικών σε διάφορα τρόφιμα και σε τρόπους επιλογής τροφίμων για τη διατήρηση της υγείας (15).

Τα βασικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής σύμφωνα με εγχώριες μελέτες είναι:

1. Το ελαιόλαδο και το κρασί,
2. Τα όσπρια, τα δημητριακά, τα φρούτα, τα άγρια χόρτα και τα λαχανικά,
3. Το μέλι, το ρύζι και οι πατάτες,
4. Τα αυγά, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια και τα γαλακτοκομικά,
5. Η ύπαρξη ισορροπημένης πρόσληψης σε EFA που προέρχεται από τα λαχανικά, το κρέας και το ψάρι με ποσοστό λιπαρών οξέων ω-6 και ω-3 σε αναλογία 2 προς 1 έως 3 προς 1.
6. Το ότι η συγκεκριμένη διατροφή είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, στο ότι παρέχει μεγάλες ποσότητες βιταμινών C και E, β-καροτίνης, γλουταθιόνης, σεληνίου, φυτοστερολών και φολικού οξέως, όπως και άλλων συστατικών που προέρχονται από φυλλώδη λαχανικά, φαινολών από κρασί και ελαιόλαδο και λυκοπένιου από ντομάτες, κρεμμύδια και πολλά βότανα (56).

4.1.3. Παράγοντες που επηρεάζουν τις διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου

Σχετικά με τους διατροφικούς παράγοντες έχουμε εν συντομία αναφερθεί στο πρώτο 1.1. κομμάτι της εργασίας. Είναι σημαντικό να σταθούμε για λίγο στους οικονομικούς και ψυχολογικού παράγοντες.

Είναι αποδεχτό πως στη διαμόρφωση συμπεριφορών του ανθρώπου, αναφορικά με τη διατροφή, συμβάλλουν πολλοί παράγοντες. Αυτοί μπορεί να είναι γενετικοί, κοινωνικοί, οικονομικοί, περιβαλλοντικοί, ψυχολογικοί, θρησκευτικοί, πολιτισμικοί. Οι κοινωνικοί παράγοντες βρίσκονται σε άμεση σχέση με την κοινωνική τάξη, όπως επίσης και με το περιβάλλον μέσα στο οποίο ζει και κινείται ο άνθρωπος. Η κοινωνική τάξη συντελεί στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς του ατόμου, προσδίδοντας σε αυτό το ανάλογο κοινωνικό του ρόλο, περιγράφοντας τα καθήκοντα, τα δικαιώματα και τα προνόμια που καλείται να αναλάβει. Από την άλλη το κοινωνικό περιβάλλον των ομηλικών οδηγεί το άτομο στην κοινωνικοποίησή του, προσφέροντας σε αυτό εμπειρίες και πρότυπα. Επίσης, το περιβάλλον αυτό συμβάλλει και στην εκμάθηση και διαμόρφωση κανόνων συμπεριφοράς απαραίτητων για τη διαβίωσή του (56).

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να αναφερθούμε σε εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες που επηρεάζουν τις διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου, παίρνοντας υπόψη και τα ατομικά του χαρακτηριστικά. Οι παράγοντες αυτοί βρίσκονται μεταξύ τους σε σχέση αλληλεπίδρασης και οδηγούν σε θετικές ή αρνητικές διατροφικές συμπεριφορές (57).

Υποστηρίζεται η άποψη πως μεταξύ της χαμηλής κοινωνικοοικονομικής θέσης και του χαμηλού επιπέδου υγείας υφίσταται μια πολύπλοκη σχέση. Η σχέση αυτή έχει να κάνει με την

κατανάλωση τροφίμων από το άτομο. Όσο υψηλό είναι το οικογενειακό εισόδημα τόσο αυξάνεται και η κατανάλωση αγαθών, ενώ στα χαμηλότερα εισοδήματα εμφανίζεται αρκετά περιορισμένη. Η κατανάλωση, όμως, ποικίλει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τον κύκλο ζωής, το επάγγελμα, τον κοινωνικό παράγοντα, το περιβάλλον, την κουλτούρα, τα κοινοτικά δίκτυα, τους προσωπικούς παράγοντες τρόπου ζωής και τις συμπεριφορές υγείας. Η διατροφική φτώχεια αποτελεί συνέπεια πολλών παραγόντων. Στην εφαρμογή μιας ισορροπημένης διατροφής, ως κύρια εμπόδια θεωρούνται το κόστος των τροφίμων, η προσβασιμότητα στα υγιεινά τρόφιμα και η γνώση επιλογής αυτών (58).

Οικογένειες με χαμηλό εισόδημα σε αντίθεση με αυτές που παρουσιάζουν υψηλό εισόδημα, περιορίζονται στην αγορά φθηνών προϊόντων ή επεξεργασμένων. Αυτά τα κοινωνικά στρώματα έχουν μεγάλη πιθανότητα να οδηγηθούν στην παχυσαρκία και άλλα νοσήματα, όπως ο διαβήτης τύπου 2, η οστεοαρθρίτιδα, τα καρδιακά νοσήματα, γιατί δεν υιοθετούν μια ισορροπημένη υγιεινή διατροφή (59).

Είναι διαπιστωμένο πως η δημόσια υγεία ξοδεύει υπέρογκα ποσά για ασθένειες που προκαλούνται από λανθασμένες διατροφικές συνήθειες. Επίσης, τα συναισθήματα επηρεάζουν τον τρόπο διατροφής, του ατόμου καθότι η τροφή συνδέεται άμεσα με την αγάπη, το θυμό. Όταν η συναισθηματική φόρτιση είναι μεγάλη, τότε το άτομο καταφεύγει στην κατανάλωση τροφίμων μηδαμινής θρεπτικής αξίας και μεγάλων ποσοτήτων κενών θερμίδων.

Μια χρόνια και κακή διατροφή είναι δυνατόν να συμβάλλει στην εμφάνιση εσωστρέφειας, κατάθλιψης και ψυχαναγκαστικότητας (ανορεκτικοί ασθενείς/ υπερφαγία). Τα ξεσπάσματα στο φαγητό σε στιγμές συναισθηματικής έντασης εντείνουν περισσότερο το πρόβλημα (60).

4.1.4. Η διατροφή στα στάδια ζωής του ανθρώπου

Οι βασικές αρχές μια υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής παραμένουν ίδιες στα διάφορα ηλικιακά στάδια. Και αυτό γιατί ο άνθρωπος σε όποια ηλικία και να βρίσκεται έχει ανάγκη από θρεπτικά συστατικά τα οποία προσλαμβάνει από τα τρόφιμα. Απλώς διαφέρουν οι διατροφικές ανάγκες στα στάδια της ζωής του. Αυτό συμβαίνει, γιατί οι σωματικές αλλαγές που πραγματοποιούνται απαιτούν κάθε φορά τις κατάλληλες ποσότητες από θρεπτικά συστατικά που έχει ανάγκη ο οργανισμός. Έτσι αποφεύγονται επικίνδυνες ασθένειες (61).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η σωστή και υγιεινή διατροφή είναι αναγκαία σε όλα τα ηλικιακά στάδια της ζωής του ανθρώπου. Απλώς σε κάποιες πρέπει να δοθεί αυξημένη προσοχή και έμφαση.

α). Εμβρυική ηλικία: Για την εξασφάλιση μιας υγιούς ανάπτυξης του εμβρύου, απαιτείται η μητέρα να τηρεί τους βασικούς κανόνες υγιεινής διατροφής. Να τις εκτελεί κατά γράμμα και να αποφεύγει

καταχρήσεις(κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες, ξενύχτια, χρήση φαρμάκων χωρίς τη συνταγή γιατρού) που θέτουν τόσο τη ζωή του εμβρύου, όσο και τη δική της σε κίνδυνο.

Το διαιτολόγιό της είναι αναγκαίο να εμπεριέχει όλα εκείνα τα θρεπτικά συστατικά που θα συμβάλλουν στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Απαιτείται να είναι πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά και γενικά να συμπεριλαμβάνει θρεπτικά στοιχεία που να προέρχονται από όλες τις ομάδες τροφίμων. Η μη σωστή και ισορροπημένη διατροφή της μητέρας μπορεί να επιφέρει επιπλοκές στη λειτουργία της κυοφορίας. Μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην αποβολή του εμβρύου, θέτοντας τη ζωή τους σε άμεσο κίνδυνο (62).

β). Βρεφική ηλικία: Τα βρέφη κατά τους πρώτους μήνες της ζωής τους τρέφονται με το μητρικό γάλα που θεωρείται πλήρης τροφή. Και αυτό, γιατί το μητρικό γάλα εμπεριέχει ειδικούς και μη ανοσολογικούς παράγοντες, ικανούς για την υποστήριξη και την ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου, καθώς επίσης και για την προστασία του απέναντι σε διάφορες λοιμώξεις (56).

Μπορεί να τρέφεται και με υποκατάστατα, όταν η μητέρα δε θηλάζει. Ουσιαστικά η βρεφική ηλικία είναι ο πρώτος χρόνος ζωής του ανθρώπου και ομολογουμένως, μπορεί η διατροφή να θεωρηθεί σε αυτό το στάδιο ως η σημαντικότερη από κάθε άλλη χρονική περίοδο. Γιατί, σε αυτό το στάδιο επιτελείται μια γρήγορη σωματική και κοινωνική ανάπτυξη του βρέφους, γίνονται πολλές αλλαγές που επηρεάζουν τη σίτιση και την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Η επάρκεια αυτών των θρεπτικών συστατικών από το βρέφος επηρεάζει την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον του.

Μετά τον έκτο μήνα, αφού γίνει ο απογαλακτισμός, το βρέφος ακολουθεί ένα διαφορετικό πρόγραμμα διατροφής. Αυτό θα πρέπει να είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά, να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του και να εμπεριέχει θρεπτικά συστατικά από όλες τις ομάδες τροφίμων. Οι ποσότητες πρέπει να ανάλογες με τους μήνες ζωής του και κατόπιν υποδείξεως του γιατρού που το παρακολουθεί την πορεία του (63).

γ). Παιδική ηλικία: Τα παιδιά καλά είναι να μαθαίνουν να ακολουθούν υγιεινές διατροφικές συνήθειες και να τις εφαρμόζουν σε ολόκληρη τη ζωή τους. Μόνο έτσι, μπορούν να χτίσουν έναν γερό οργανισμό και να προλαβαίνουν την εμφάνιση παθήσεων. Σε αυτό μπορούν να βοηθήσουν οι γονείς ή οι υπεύθυνοι φροντίδας, να συνειδητοποιήσουν πρώτοι αυτοί τη σπουδαιότητα της υγιεινής διατροφής και στη συνέχεια, να διαπαιδαγωγήσουν τα παιδιά προς αυτή την κατεύθυνση. Οι ίδιοι μπορούν να αποτελέσουν παράδειγμα μίμησης για τα παιδιά, ακολουθώντας τους κανόνες μιας σωστής διατροφής, με το να συμπεριλάβουν σε αυτήν φρούτα και λαχανικά. Γιατί η σωστή διατροφή δε συμβάλλει μόνο στη διατήρηση σωματικού βάρους ή στην καλή υγεία, αλλά μπορεί να ωφελήσει σημαντικά και την πνευματική λειτουργία. Η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από τον οργανισμό επηρεάζει την

εγκεφαλική δομή και την ακεραιότητα, τη νευροδιαβίβαση, την παροχή ενέργειας και το μεταβολισμό του εγκεφάλου θετικά (61, 64).

δ). Εφηβική ηλικία: Αυτή αποτελεί την απαρχή της μετάβασης από την παιδική ξεγνοιασιά στην αυτογνωσία και στην κοινωνική υπευθυνότητα. Πρόκειται για μια δύσκολη διεργασία που οδηγεί στην ενηλικίωση, κατά τη διάρκεια της οποίας συντελούνται αλλαγές τόσο στην ατομική όσο και στη διαπροσωπική ζωή και τις σχέσεις του εφήβου. Ο έφηβος βρίσκεται σε μια κατάσταση αναστάτωσης και προσπαθεί να βάλει τάξη στη ζωή του. Σε αυτή τη φάση της ζωής του χρειάζεται να προσεχτεί ιδιαίτερα η διατροφή του. Γιατί, λόγω των πολυσύνθετων προβλημάτων που αντιμετωπίζει, δεν δείχνει την απαιτούμενη προσοχή στα θέματα σίτισης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να καταφεύγει στην κατανάλωση ακατάλληλων και ανθυγιεινών τροφών, προκειμένου να έχουν μια προσωρινή συναισθηματική ευχαρίστηση με όλες τις περαιτέρω συνέπειες υγείας (61).

ε). Ενήλικη ζωή: Είναι το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της ζωής του ανθρώπου. Αρχίζει από τα δεκαοχτώ και φτάνει μέχρι την ηλικία των 65. Μπορεί κανείς να το εξετάσει διαφορετικά, καταφεύγοντας στην ομαδοποίηση του σταδίου, αρχίζοντας πρώτα από το στάδιο της πρώιμης ενηλικίωσης (18-30 ετών). Μετά ακολουθεί η μέση ηλικία (31-50 ετών) και στη συνέχεια ακολουθεί η όψιμη (51-65 ετών).

Ανεξάρτητα της ομαδοποίησης των ηλικιών, η διατροφή σε όλα τα στάδια είναι σημαντική για την υγεία και την πρόληψη χρόνιων παθήσεων (61, 64). Σε κάθε ομάδα παρατηρούνται μικρές διαφορές ως προς τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά και ενέργειας. Οι ανάγκες διατροφής διαφέρουν και μεταξύ αντρών και γυναικών, όπου των αντρών καταλαμβάνουν υψηλότερη θέση στη Μεσογειακή Πυραμίδα Τροφίμων. Όσο προχωράει η γήρανση και αγγίζει το στάδιο της τρίτης ηλικίας, δίνεται περισσότερη έμφαση στην αξία της υψηλής ποιότητας και στη μεγάλη θρεπτική πυκνότητα των τροφίμων. Και αυτό συμβαίνει γιατί, οι διατροφικές ανάγκες των ηλικιωμένων είναι ιδιαίτερες λόγω των επιδράσεων της γήρανσης ως προς την ικανότητα απορρόφησης, χρήσης και απέκκρισης των θρεπτικών συστατικών (61, 63).

Ο ρόλος της διατροφής, εν κατακλείδι, είναι σημαντικός σε κάθε ηλικία. Όταν η υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή συνδυάζεται με άσκηση τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά για την υγεία και την ποιότητα ζωής όλων των σταδίων ζωής του ανθρώπου (61).

4.1.5. Διατροφή και αυτοάνοσες παθήσεις

Στις μέρες μας τα αυτοάνοσα βρίσκονται σε μεγάλη έξαρση, με αποτέλεσμα να προκαλούνται πολλές παθήσεις στον άνθρωπο. Σύμφωνα με την άποψη της Οικονομίδου (2011), ως αυτοανοσία ορίζεται το επακόλουθο της δράσης της μερικής ή ολικής ανεπάρκειας της ανοσοανοχής.

Οι κυριότεροι λόγοι εμφάνισης αυτοάνοσων παθήσεων στον άνθρωπο μπορεί να είναι γενετικοί, ανοσολογικοί, ορμονικοί, περιβαλλοντικοί. Στις περιπτώσεις αυτοάνοσων παθήσεων το ανοσοποιητικό σύστημα αντιμετωπίζει τα υγιή κύτταρα ως ξένα σώματα και τα θεωρεί επικίνδυνα. Έτσι, επιτίθενται σε αυτά και δημιουργούνται αυτοάνοσα (65, 66). Ουσιαστικά, πρόκειται για χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες που εμφανίζονται όταν ο οργανισμός επιτίθεται και καταστρέφει τα δικά του κύτταρα και όργανα (Σύμφωνα με τον δρ. Δημήτρη Τσουκαλά). Υπάρχουν αρκετοί τύποι αυτοάνοσων νοσημάτων. Ενδεικτικά μπορούμε να αναφέρουμε την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto, τον ερυθματώδη λύκο, τη νόσο του Crohn (33).

Η σωστή διατροφή μπορεί να τα οδηγήσει σε ύφεση. Και όπως έλεγε ο Ιπποκράτης, «το φάρμακό σου, η τροφή σου». Οι τροφές μπορούν να διαμορφώσουν τη βιοχημεία του σώματος και να ενδυναμώσουν το ανοσοποιητικό μας. Τα θρεπτικά συστατικά ενισχύουν ή καταστέλλουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, ανάλογα με τις θρεπτικές ουσίες και το επίπεδο της πρόσληψής του. Το μοντέλο της Μεσογειακής Διατροφής με την επαρκή κατανάλωση ελαιολάδου (βοηθάει στη μείωση των πόνων που προκαλεί η φλεγμονή) φρούτων και λαχανικών, την πρόσληψη διατροφικών αντιοξειδωτικών (στις περιπτώσεις που θεωρείται απαραίτητο) συνιστάται στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων παθήσεων (29, 33, 36, 37, 65, 66).

4.2. Η μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας

4.2.1. Ορισμός της στοματικής κοιλότητας και επιμέρους τμήματά της

Η ανατομία τοποθετεί αριθμητικά την κοιλότητα του στόματος στην πρώτη θέση του πεπτικού συστήματος και ταυτόχρονα τονίζει τη σημαντικότητα του ρόλου και της λειτουργίας της. Η λειτουργία της αρχίζει ευθύς εξαρχής με την είσοδο της τροφής εντός του χώρου της. Η πρώτη φάση έχει σχέση με τη διαδικασία επεξεργασίας της τροφής (μάσησης), και με την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας, ακολουθεί το στάδιο της κατάποσης. Η επεξεργασία των τροφών επιτελείται στο πλαίσιο συνεργασίας με το σάλιο, η έκκριση του οποίου θεωρείται εξόχως σημαντική, καθότι συμβάλει στη λειτουργία της πέψης των τροφών. Όλες αυτές οι λειτουργίες που επιτελούνται εντός της κοιλότητας του στόματος, με τη συμβολή και άλλων παραγόντων και οργάνων του στόματος, την αξιολογούν σημαντική. Η σημαντικότητά της όμως, δεν εξαντλείται μόνο στις παραπάνω λειτουργίες. Συμβάλλει εξίσου αποτελεσματικά στη γεύση, στην έκφραση, στην εμφάνιση και στη λειτουργία της λεκτικής επικοινωνίας, καθώς και στη στήριξη της αναπνοής, όταν και όποτε παραστεί ανάγκη. Το περιβάλλον της στοματικής κοιλότητας χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα φιλόξενο, γεγονός που επιτρέπει και ευνοεί την ανάπτυξη διαφόρων μικροοργανισμών. Η ανάπτυξη αυτών των οργανισμών επιτυγχάνεται με την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών που βρίσκονται εντός του χώρου φιλοξενίας τους. Οι μικροοργανισμοί αυτοί δε θεωρούνται απαραίτητως επιβλαβείς. Συγκεκριμένα, τα μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας, που κατοικούν εντός του περιβάλλοντος του στόματος, εκλαμβάνονται ως ευκαιριακά παθογόνα. Αυτά μπορούν να προκαλέσουν διάφορα νοσήματα μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Δηλαδή, προκαλείται η εμφάνιση κάποιου νοσήματος, όταν παρατηρείται αλλαγή στις επικρατούσες, φυσιολογικές συνθήκες. Η ανατροπή αυτών των συνθηκών οδηγεί σε κάποιο πρόβλημα, του οποίου η διερεύνηση αξιολογείται επιτακτική (67).

Οι δομές από τις οποίες αποτελείται η στοματική κοιλότητα είναι οι ακόλουθες:

α). Τα χείλη: Χαρακτηρίζονται ως οι πόρτες, που επιτρέπουν ή απαγορεύουν την είσοδο των τροφών στο εσωτερικό του στόματος. Παρουσιάζουν μεγάλη ευκινησία κατά τη λειτουργία τους. Η κίνησή τους αυτή αποτελεί το χαρακτηριστικό τους γνώρισμα, όπως άλλωστε και η ιδιαιτερότητα των μυωδών πτυχών τους. Η χρησιμότητα των χειλιών είναι πολύ μεγάλη, διότι εκτός από την συνεισφορά τους στην ομιλία και στην έκφραση του προσώπου, συγκρατούν το σάλιο και τις διάφορες τροφές, τις οποίες ωθούν προς μάσηση στα δόντια. Η επιφάνεια των χειλιών στον άνθρωπο διαθέτει πολύ ευαίσθητους νευρικούς αισθητήρες που βοηθούν στο να διαπιστωθεί η θερμοκρασία και η υφή του φαγητού, ώστε να αποφευχθεί η κατανάλωση ακατάλληλων τροφών (πολύ ζεστών ή κρύων, σκληρών ή αιχμηρών).

β). Οστέινος σκελετός: Είναι ο σκελετός που προκύπτει από τον σχηματισμό των γνάθων και της κροταφογναθικής άρθρωσης (άνω και κάτω γνάθος). Η συμβολή του θεωρείται εξαιρετικής σημασίας, καθότι ορίζεται ως ο βασικός υπεύθυνος για τη συγκράτηση των δοντιών.

γ). Οδοντικές δομές: Η σπουδαιότητα των λειτουργιών τους έγκειται στο ότι συμμετέχουν στη διαδικασία μάσησης των τροφών και στο ότι υποστηρίζουν τη σωστή άρθρωση στην ομιλία.

Τα δόντια επιφέρουν την κατάτμηση και στη συνέχεια βοηθούν στην πολτοποίηση της τροφής. με αυτήν την ιδιαίτερη λειτουργία τους και την οστέινη εμφάνισή τους αποτελούν το πιο χαρακτηριστικό μέρος στην ανατομία της στοματικής κοιλότητας. Επίσης, με τη βοήθεια της γλώσσας συνεισφέρουν αποτελεσματικά στην ομιλία και στην άρθρωση.

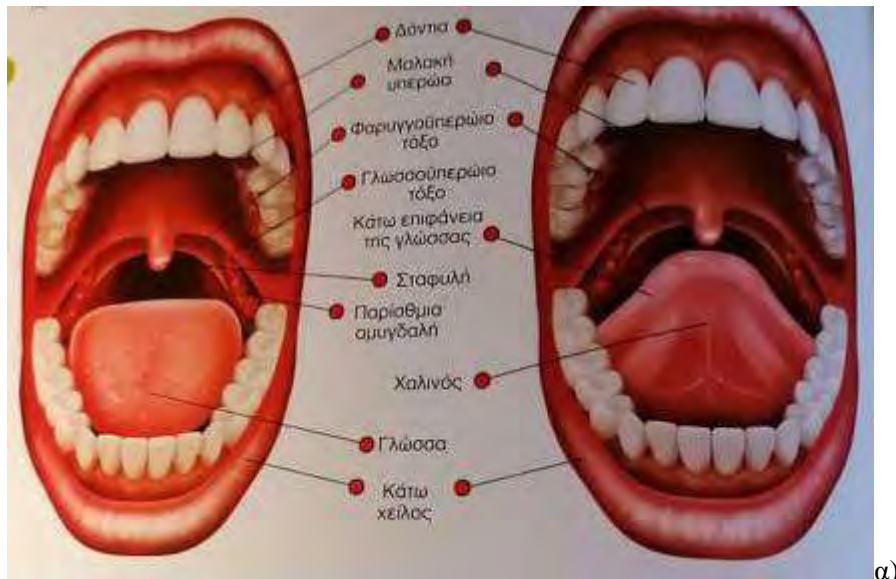
δ). Γλώσσα: Είναι ένα μυϊκό όργανο που παρουσιάζει πολλές και σύνθετες λειτουργίες. Η συμβολή της αξιολογείται στην επεξεργασία και την κατάποση των τροφών, στη γεύση, στην αφή, στην εκτίμηση της θερμοκρασίας, καθώς και στην αντίληψη του ατόμου σχετικά με το σχήμα και τη δομή της στοματικής κοιλότητας.

ε). Σιελογόνοι αδένες: Είναι οι αδένες που είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση του σάλιου και την έκκρισή του εντός της κοιλότητας του στόματος.

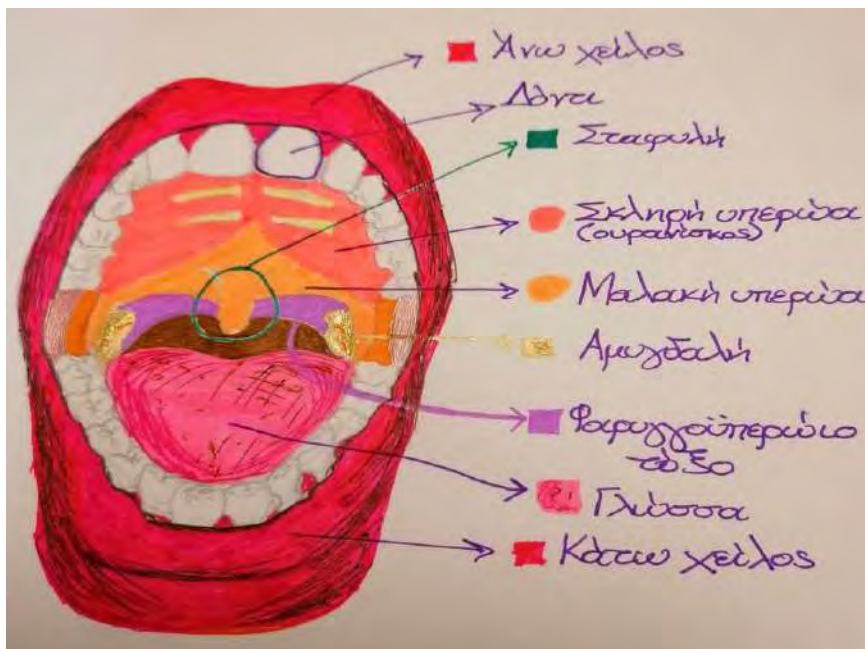
ζ). Το υοειδές οστό: Είναι η βάση πάνω στην οποία στηρίζεται η γλώσσα και ταυτόχρονα αποτελεί το σημείο, όπου επιτυγχάνεται η ανάρτηση του λάρυγγα.

η). Οι παρίσθμιες καμάρες: Είναι υπεύθυνες για της αρχή της φαρυγγικής φάσης της κατάποσης.

θ). Η επιγλωττίδα: Είναι ένας χόνδρος που εμφανίζει μια ινώδη μορφή. Είναι ελαστικός και επεκτείνεται μέχρι τον θυρεοειδή χόνδρο. Συμβάλλει στην προστασία του λάρυγγα, αποτρέποντας τις τροφές από το να εισβάλλουν στην τραχεία (68).



α)



β)

Εικόνα 2.2.1. Φωτογραφική και ζωγραφική περιγραφή της στοματικής κοιλότητας. α) Φωτογραφική περιγραφή. (69) β) Απεικόνιση μέσω ζωγραφιάς. (70, 71)

4.2.2. Μικροβιακή χλωρίδα ανά τμήμα στοματικής κοιλότητας

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, μέσα στο στόμα κατοικούν και αναπαράγονται μικροοργανισμοί, οι οποίοι επιφέρουν παθήσεις στον οργανισμό, τότε και μόνο, όταν οι μέχρι τότε

επικρατούσες συνθήκες, παρουσιάζουν αλλαγές. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ύπαρξή τους θεωρείται σημαντική, γιατί συμβάλλουν στην προώθηση της ανθρώπινης υγείας. Η συνεργασία τους με τα κύτταρα του ξενιστή επιτελεί αυτόν το στόχο. Οι μέχρι τώρα μελέτες, δεν οδηγούν σε ουσιαστικές διαπιστώσεις. Συγκεκριμένα, δεν απεικονίζεται μια σαφής εικόνα, που να παραπέμπει στην οργάνωση και το μεταβολισμό του μικροβιώματος. Κάτι που θα βοηθούσε στην επισήμανση της επίδρασής του στην υγεία του ανθρώπου.

Με τον όρο «μικροβίωμα», επισημαίνεται «η οικολογική κοινότητα των συμβιωτικών αλλά και των παθογόνων μικροοργανισμών που μοιράζονται το χώρο του σώματός μας και μέχρι στιγμής έχουν αγνοηθεί ως καθοριστικοί παράγοντες υγείας και ασθένειας»(Lederberg, J. Βραβείο Νόμπελ). Ο αυξημένος αριθμός μικροβίων και βιοτόπων, που ζουν και εξελίσσονται εντός της κοιλότητας του στόματος, την κατατάσσουν στη δεύτερη κατά σειρά θέση. Την πρώτη καταλαμβάνει το έντερο. Παρόλο που, από άποψη ανατομίας, ο χώρος που προσφέρει το στόμα είναι αρκετά περιορισμένος, εντούτοις ο αριθμός μικροβίων που ζουν και αναπτύσσονται μέσα του είναι σημαντικά αυξημένος (72).

Οι μικροοργανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για τη σύνθεση του μικροβιώματος, είναι οργανωμένες κοινότητες, όσον αφορά τη διάρθρωση και τη λειτουργία τους. Αυτό αποσαφηνίζει, πως τα μικρόβια δεν αποτελούν μονοκύτταρους οργανισμούς και αυτό ισχύει για όλες τις περιοχές του σώματος του ανθρώπου.

Οι κοινότητες αυτές εμπεριέχουν ένα δομικό στοιχείο, την βιομεμβράνη (πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA). Η βιομεμβράνη αποτελεί το χώρο μέσα στον οποίο ζουν, πολλαπλασιάζονται και εκφράζουν την παθογένειά τους τα μικρόβια. Αυτά μεταξύ τους βρίσκονται σε μια σχέση συνεργασίας, αλλά και ανταγωνισμού. Η σχέση αυτή τα βοηθάει να πετύχουν μια σταθερή και οικολογική ισορροπία. Αυτή η ιδιαιτερότητα τα καθιστά ικανά να λειτουργούν και ως «πολυκύτταροι οργανισμοί αντί ενός αθροίσματος μονοκυττάρων» (73).

Η συσσώρευση της βιομεμβράνης οδηγεί βαθμηδόν στον σχηματισμό της οδοντικής πλάκας. Ανάμεσα στον οργανισμό του ανθρώπου και στο μικροβίωμα υφίσταται μια σχέση. Αυτή η σχέση αποτελεί μια σχέση δυναμικής και προόδου. Το μέγεθος και ο βαθμός που μπορεί να φτάσει, τόσο η ενδυνάμωση όσο και η ανάπτυξής της, εξαρτάται από μια σειρά διαφόρων παραγόντων. Έτσι, επί παραδείγματι, οι κληρονομικοί και γενετικοί παράγοντες. Αυτοί μπορούν να παίξουν έναν σημαντικό ρόλο στην αναφερόμενη σχέση, χωρίς αυτό να σημαίνει πως θα αποτελούν τους πλέον καθοριστικούς για την ανάπτυξη του μικροβιώματος.

Εκτός αυτού, ο τρόπος που επιλέγει να ζει και να λειτουργεί ο άνθρωπος, η αποδοχή και η υιοθέτηση συνηθειών, οι διατροφικές του επιλογές, η άσκηση ως μέρος προγράμματος, το άγχος, το είδος της σωματικής ή διανοητικής απασχόλησης, είναι παράγοντες που προσβλέπουν στην καλή ή κακή ανάπτυξη του μικροβιώματος, με απώτερο στόχο την υγεία. Σε έναν ισορροπημένο οργανισμό

τα προβλήματα αντιμετωπίζονται. Όταν όμως παρατηρούνται υπερβολές κακών επιρροών ή δεν τηρούνται οι σωστοί κανόνες λειτουργίας του οργανισμού, τότε μπορεί να διαταραχτεί η υπάρχουσα ισορροπία με όλες τις αρνητικές συνέπειες.

Η στοματική κοιλότητα, αποτελεί ένα περιβάλλον οικοσυστημάτων, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται «τα χείλη, η γλώσσα, τα μάγουλα εσωτερικά, οι αμυγδαλές και η οδοντική σχισμή».

Το ζεστό/υγρό περιβάλλον του στόματος, θεωρείται κατάλληλο και συμβάλλει στην ανάπτυξη μικροοργανισμών, καθώς προσφέρει θρεπτικές ουσίες που προέρχονται από τον ξενιστή (πρωτεΐνη σιέλου). Ακόμη, η επιφάνεια των δοντιών, με την ανάπτυξη της βιομεμβράνης, δημιουργεί εκείνο το χώρο που ευνοεί την ανάπτυξη μικροβίων. Επίσης, όλα τα ξένα σώματα βοηθούν στην ανάπτυξή τους (οδοντικές αποκαταστάσεις, γέφυρες, εμφυτεύματα) (74).

Η ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων μέσα στο στόμα, σηματοδοτεί απειλή για την υγεία. Η διαπίστωσή τους απαιτεί δυναμική παρέμβαση προκειμένου να επιτευχθεί επιτυχώς η αντιμετώπισή τους. Η μη έγκαιρη και ανεύθυνη αντιμετώπισή τους μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της κατάστασης με όλες τις αρνητικές συνέπειες για την υγεία. Δεν αποκλείεται τα παθογόνα μικρόβια να μετακινηθούν και να καταλάβουν και άλλα μέρη του σώματος. Δεν αποκλείεται ακόμα η πιθανότητα να εισχωρήσουν και στο αίμα, πόσο μάλλον όταν βρουν εύκολη δίοδο δια μέσου μιας ανοιχτής πληγής ή κάποιου τραύματος που δεν πρόλαβε να επουλωθεί.

Οι βλάβες που μπορούν να προκαλέσουν στον οργανισμό είναι σοβαρότερες, όταν συναντούν ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (καρκίνος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διαβήτης ή μακροχρόνια θεραπεία κορτικοστεροειδή) (Δρ. Δούμα-Μιχελάκη 2017) (75). Σε μια τέτοια συγκυρία η θεραπεία συναντάει δυσκολίες, με άκρως αρνητικά αποτελέσματα, χωρίς να αποκλείεται και ο θάνατος του ασθενούς.

Για προληπτικούς λόγους, η υγιεινή φροντίδα των δοντιών και του στόματος, επιβάλλεται. Οι ορθοδοντικές θεραπείες, όταν απαιτείται, να γίνονται και να μην εκλαμβάνονται ως αισθητικές παρεμβάσεις. Η καλή διατήρηση των δοντιών και της στοματικής υγείας συμβάλλει στην ποιότητα ζωής, τόσο σε επίπεδο διατροφής όσο και στην κοινωνικότητα του ανθρώπου.

Η κοιλότητα του στόματος παρουσιάζει μια διαφορετική εικόνα, αμέσως μετά τη γέννηση του ανθρώπου. Η απουσία μικροβίων είναι χαρακτηριστική. Από στείρα που εμφανίζεται αρχικά, σταδιακά καταλαμβάνεται από μικρόβια, τα οποία αναπτύσσονται στην πορεία του χρόνου, όσο ο οργανισμός του ανθρώπου εξελίσσεται.

Με τα χρόνια, το στοματικό μικροβίωμα φτάνει να γίνεται το δεύτερο πλουσιότερο και πιο διευρυμένο που φέρει ο ανθρώπινος οργανισμός. Μπορεί να αποδειχτεί ότι παίζει καταλυτικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, εφόσον είναι σε θέση να επηρεάσει την εμφάνιση και εξέλιξη στοματικών, όπως επίσης και συστημικών παθήσεων. Οι μικροοργανισμοί της στοματικής κοιλότητας έχουν

αποτελέσει πόλο έλξης για πάρα πολλές έρευνες, με πολύ μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών διαφόρων κατηγοριών να έχουν ήδη βρεθεί και πάνω από 700 διαφορετικούς να είναι μόνο οι προκαρυωτικοί.

Στους προκαρυωτικούς συγκαταλέγονται γύρω στα 185 διαφορετικά γένη και 12 κατηγορίες φύλων. Στα τελευταία εντάσσονται τα Actinobacteria, τα Bacteroidetes, τα Chlamydiae, τα Chloroflexi, τα Firmicutes, τα τα Fusobacteria, τα GN02 ή αλλιώς Gracilibacteria, τα Proteobacteria, τα TM7 ή Saccharibacteria, οι Σπιροχαΐτες (στα Λατινικά Spirochaetes), τα SRI και τα Synergistetes. Δεν έχουν μελετηθεί όμως όλες οι κατηγορίες στην ίδια έκταση. Έτσι, ειδικά σε ό,τι αφορά το φυσιολογικό μικροβίωμα που απαντάται εντός του στόματος, και όχι σε περιπτώσεις περιοδοντικών και άλλων στοματικών παθήσεων, οι έρευνες περιορίζονται ως επί το πλείστο στα βακτήρια και σε μικρό βαθμό και στους μύκητες. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, εκείνα τα βακτήρια που συναντώνται συχνότερα και αποτελούν περί το 96% του συνόλου των βακτηρίων της συγκεκριμένης υγιούς περιοχής είναι τα Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria και Spirochaetes.

Οι μικροοργανισμοί που υπολογίζονται ως μέλη της μόνιμης χλωρίδας και απαντώνται σε όλα σχεδόν τα μέρη του στόματος, είναι τα βακτήρια, τα πρωτόζωα (αμοιβάδα *Entamoeba gingivalis* και η *Trichomonas tenax*, που και τα δυο επιβιώνουν λειτουργώντας κατά κύριο λόγο σαπροφυτικά), οι μύκητες, τα αρχαία και οι ιοί. Το ποσοστό των δύο πρώτων είναι αυξημένο, ενώ στους μύκητες και τα αρχαία είναι μικρό. Το ίδιο ισχύει και για τους ιούς, των οποίων η παρουσία σχετίζεται με ασθένειες. Η μικροβιακή χλωρίδα απαντάται σε κάθε τμήμα της στοματικής κοιλότητας, είτε πρόκειται για πιο μαλακές περιοχές με ιστούς που ανήκουν ευρύτερα στον στοματικό βλεννογόνο είτε πρόκειται για πιο σκληρές περιοχές, όπως τα δόντια και η σκληρή υπερώα (76, 77, 78).

4.2.2.1. Χείλη

Τα χείλη, λόγω ακριβώς της θέσης και της κατασκευής τους ώστε να γεφυρώνουν το δέρμα με τη στοματική κοιλότητα, δεν παρουσιάζουν τόσο μεγάλη ποικιλομορφία και πληθώρα οργανισμών, όπως άλλες περιοχές/ βιότοποι της στοματικής κοιλότητας (π.χ. σάλιο). Επιτελούν όμως και αυτά σημαντικό έργο. Για να συντελεστεί η διαδικασία επεξεργασίας και κατάποσης της τροφής, τα χείλη σπρώχνουν την τροφή προς τη γλώσσα. Η γλώσσα την προωθεί στα δόντια, όπου αρχίζει ο τεμαχισμός της. Μετά την ολοκλήρωση της επεξεργασίας ακολουθεί το στάδιο της κατάποσης. Η συνεργασία των βιοτόπων, που ενυπάρχουν εντός του στόματος, είναι σημαντική, αλλά και η μεμονωμένη προσφορά τους αξιολογείται. Πολλές φορές στέλνουν προειδοποιητικά μηνύματα σχετικά με την κατάσταση υγείας στον οργανισμό. Τα μηνύματα αυτά αξίζουν την απαιτούμενη προσοχή και φρόνιμο είναι να μην προσπερνιούνται αδιάφορα. Έτσι, όταν τα χείλη π.χ. ματώνουν,

αυτό είναι ένα «καμπανάκι» που προειδοποιεί για κάποια πάθηση στον οργανισμό. Μπορεί αυτή η πάθηση να σηματοδοτεί την έλλειψη βιταμίνης Β.

Όταν συμβαίνει τα χείλη να παρουσιάζουν μια εικόνα ξηρότητας ή να είναι σκασμένα, αυτό μπορεί να δηλώνει πρόβλημα αφυδάτωσης του οργανισμού. Μπορεί να προειδοποιεί για την ύπαρξη επιχείλιου έρπητα. Όταν τα χείλη είναι χλωμά, αυτό μπορεί να προειδοποιεί για έλλειψη σιδήρου, αναιμίας ή κάποιας άλλης πάθησης, η οποία απαιτεί τη λήψη μιας υπεύθυνης αντιμετώπισης.

Η διάγνωση των παραπάνω παθήσεων χρήζει ιατρικής συμβουλής και διατροφικής μέριμνας, ανάλογα με την πάθηση που παρουσιάζει ο ασθενής. Ένα πρόγραμμα υγιεινής διατροφής με την εισαγωγή θρεπτικών συστατικών και την αντικατάσταση βλαβερών προϊόντων κρίνεται φρόνιμο να εφαρμοστεί (78, 79, 80, 81).

4.2.2.2. Γλώσσα

Η γλώσσα αποτελεί έναν ισχυρό μυ, ο οποίος καλύπτεται από έναν βλεννογόνου ιστό εξαιρετικής εξειδίκευσης. Εντός αυτού εμπεριέχονται οι γευστικοί του πόροι. Ο ρόλος και η σημαντικότητα της γλώσσας δεν περιορίζεται μόνο στη συνεργασία της με τους άλλους βιότοπους, ούτε εξαντλείται στο επίπεδο προσφοράς της στην υγεία, αλλά υπολογίζεται ως σημαντικό μέρος του πεπτικού συστήματος.

Η μετακίνηση της γλώσσας γίνεται με τη βοήθεια ενός γλωσσικού χαλινού (σχοινάκι του στοματικού βλεννογόνου που συνδέει τη γλώσσα με το δάπεδο του στόματος) στο πίσω μέρος του στόματος και μέχρι ο λαιμός να φτάσει στον οισοφάγο. Στα βρέφη, η γλώσσα συνεργάζεται με τη γνάθο, προκειμένου να διευκολυνθεί η λειτουργία του θηλασμού (79).

Η γλώσσα αποτελεί άλλη μία περιοχή που δίνει τη δυνατότητα σε πληθώρα μικροοργανισμών να αναπτυχθούν, τόσο λόγω της δομικής διαμόρφωσής της, όσο και λόγω του σάλιου, το οποίο την καλύπτει. Η ίδια φέρει στην επιφάνειά της πολλούς μικρούς θύλακες και δημιουργεί περιοχές με αερόβιες συνθήκες, καθώς και λίγες περιοχές με αναερόβιες συνθήκες. Αυτές οι περιοχές γίνονται βιότοποι για βακτήρια που επιλεκτικά ευνοούνται από τις αντίστοιχες συνθήκες (78). Η μικροχλωρίδα που εντοπίζεται στη γλώσσα αλλάζει διατηρώντας μια δυναμική ισορροπία μεταξύ των διαφορετικών αποικιών μικροοργανισμών. Γενικά, σε περιπτώσεις που παρατηρούνται οδοντική πλάκα, περιοδοντικές νόσοι, απώλεια δοντιών παρουσιάζονται αλλαγές στους πληθυσμούς των βακτηρίων και των μυκήτων. Μερικά βακτήρια που αυξάνονται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι για παράδειγμα ο *Porphyromonas gingivalis*, η *Prevotella histicola*, η *Veillonella atypica*, ο *Streptococcus parasanguinis* και ο *Streptococcus salivarius* (82).

Οι αλλαγές στην επιφάνεια της γλώσσας μπορούν, όπως και με τα χείλη, να οδηγήσουν σε συμπεράσματα σχετικά με την κατάσταση υγείας του ανθρώπου. Παρατηρώντας, έτσι, τις χρωματικές

αλλαγές ως προειδοποιητικά μηνύματα, καταλήγει κανείς στην ύπαρξη παθήσεων, σε λοιμώξεις, έλλειψη θρεπτικών συστατικών μέχρι και την παρουσία καρκίνου.

Το φυσιολογικό χρώμα της γλώσσας πρέπει να είναι ροδαλό. Ένα διαφορετικό χρώμα μπορεί να παραπέμπει σε παθήσεις, όπως κυάνωση (μύωση του οξυγόνου στο αίμα) ή ίκτερος (αύξηση χολερυθρίνης στο αίμα). Στις περιπτώσεις που το χρώμα της είναι καφέ με μυρωδιά κετόνης, αυτό μπορεί να σημαίνει οξέωση ή ανάλογα με τις χρωματικές αποχρώσεις να προειδοποιεί για αναιμία, για έλλειψη Β3 βιταμίνης ή και για υπερβολική χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων (μαυριδερό χρώμα).

Εκτός από το ροδαλό χρώμα, η γλώσσα, για να κινείται στα επιτρεπτά φυσιολογικά όρια, πρέπει να έχει τη σωστή υγρασία. Όταν δε συμβαίνει αυτό και παρουσιάζει ξηρότητα, αυτό παραπέμπει σε πρόβλημα αφυδάτωσης. Η αφυδάτωση διαπιστώνεται εύκολα από παθήσεις, όπως η διάρροια, η ουραιμία, η εντερική απόφραξη, αλλά και σε άλλες καταστάσεις, όπως η πείνα κ.ά. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες, η επιφάνειά της είναι υπερβολικά υγρή, αυτό μπορεί να παραπέμπει σε παθήσεις που σχετίζονται άμεσα με προβλήματα πέψης ή και κυκλοφορίας του αίματος.

Στην πρησμένη γλώσσα μπορεί να αποδοθεί ως λόγος η κούραση ή η δυσκολία χώνευσης της τροφής. Όταν πονάει κανείς στη γλώσσα, αυτό μπορεί να σχετίζεται με τον πόνο στα δόντια, τα ούλα, στο στοματικό έρπητα ή ακόμα και σε προβλήματα αναιμίας/ νευραλγίας (83).

4.2.2.3. Μάγουλα

Τα μάγουλα ανήκουν στους βιοτόπους που φιλοξενούν αρκετούς διαφορετικούς μικροοργανισμούς της στοματικής κοιλότητας. Έχουν μαλακούς ιστούς και βρέχονται από το σάλιο (78). Εμφανισιακά τα μάγουλα είναι σαρκώδη. Εσωτερικά καλύπτονται από ένα στοματικό βλεννογόνο που βοηθάει στη λειτουργία μάζησης των τροφών, ενώ εξωτερικά εμφανίζουν ένα τριχωτό δέρμα. Κατά την επεξεργασία των τροφών συνεργάζεται με τη γλώσσα, φροντίζοντας να κρατά το φαγητό ανάμεσα στα δόντια (79).

4.2.2.4. Μαλακή και σκληρή υπερώα

Όπως και τα μάγουλα, έτσι και η μαλακή υπερώα (απαρτίζεται από μαλακούς ιστούς) και σκληρή υπερώα φιλοξενούν αρκετούς μικροοργανισμούς (78). Η μαλακή και σκληρή υπερώα συμπεριλαμβάνονται στα ακίνητα μέρη της στοματικής κοιλότητας, όπως συμβαίνει και με την οδοντοστοιχία, τον ουρανίσκο και τη σταφυλή. Η υπερώα συνεργάζεται με τα χείλη, τη γλώσσα, τα δόντια, τους μύες των παρειών και τη γνάθο, προκειμένου να επιτελεστεί η επεξεργασία σχηματισμού του βλωμού.

Ο σχηματισμός του βλωμού προκύπτει από τη διάσπαση των τροφών (μέσω της μάσησης) κατά την πρώτη φάση της κατάποσης. Η υπερώα συγκρατεί το βλωμό εντός της στοματικής κοιλότητας, όσο χρόνο θα χρειαστεί για την προετοιμασία του. Με την ολοκλήρωση του σχηματισμού του βλωμού, η υπερώα ανυψώνεται, ενώ οι μύες των χειλιών και οι παρειές συστέλλονται, δημιουργώντας έτσι, πίεση και μείωση του όγκου της στοματικής κοιλότητας (71, 79, 84).

4.2.2.5. Σάλιο

Το σάλιο εμπεριέχει όλες εκείνες τις θρεπτικές ουσίες που λογίζονται ως απαραίτητες για τη μικροβιακή ανάπτυξη (82, 85). Εκτός από αυτές εμπεριέχει και άλλα συστατικά τα οποία ξεχωρίζουν για τις αντιμικροβιακές δραστηριότητες τους ουσίες. Ο ρόλος και η λειτουργία του αξιολογείται σημαντικός στη διατήρηση ισορροπίας της μικροχλωρίδας, χάρη στα ένζυμα και τις πρωτεΐνες που εμπεριέχει (όπως η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A, η γαλακτοφερρίνη (85), οι διάφορες λυσοζύμες (77, 85), η σιελούπεροξειδάση (77), η σταθετίνη) (85). Μάλιστα, η IgA μαζί με τις IgG και IgM παρεμποδίζουν και την ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων ιών (77). Η IgA πααρουσιάζει επιπλέον και δράση κατά βακτηριακών αντιγόνων (86). Το σάλιο εμπεριέχει επιπλέον, πολυπεπίδια με αντιμικροβιακή δράση, όπως είναι οι ντεφενσίνες (defensins), οι κυστατίνες και άλλα πολυπεπίδια που περιέχουν σε μεγάλο βαθμό ιστιδίνη. Περαιτέρω, το σάλιο έχει και την ικανότητα να εξισορροπεί το pH στα φυσιολογικά επίπεδα εξουδετερώνοντας το χαμηλό pH που προκύπτει από την έκκριση οξέων, προϊόντων μεταβολισμού υδατανθράκων από βακτήρια (77).

Η συμβολή των ενζύμων του σάλιου είναι σημαντική συν τοις άλλοις στη διαδικασία της μάσησης, της κατάποσης, της ομιλίας, της πρόπεψης, της πέψης, απομακρύνοντας ανεπιθύμητους μικροοργανισμούς και συμβάλλοντας αποτελεσματικά στην καταπολέμηση του σχηματισμού βιοϋμενίου και οδοντικής πλάκας.

Από την άλλη, οι πρωτεΐνες και οι γλυκοπρωτεΐνες που εμπεριέχονται στο σάλιο, είναι υπεύθυνες για τη λίπανση και τη διευκόλυνση μιας ολοκληρωμένης λειτουργίας. Αυτό όταν στη στοματική κοιλότητα υπάρχει τροφή που πρέπει να ακολουθήσει τους κανόνες επεξεργασίας και κατάποσης. Όταν δε συμβαίνει αυτό και η στοματική κοιλότητα είναι άδεια, τότε οι μικροοργανισμοί που υπάρχουν σε αυτήν, διασπούν τις γλυκοπρωτεΐνες του σάλιου, χρησιμοποιώντας τες ως πηγή των δικών της θρεπτικών συστατικών.

Η προέλευση των μικροβίων στο σάλιο οφείλεται στις βιομεμβράνες των ιστών του στόματος. Γίνεται μια αποκόλληση των επιθηλιακών τους επιφανειών με αποτέλεσμα να ακολουθεί η απελευθέρωση των μικροβίων του σάλιου (85). Ωστόσο, η παρούσα γνώση σχετικά με την ποικιλότητα της μικροβιακής χλωρίδας που εντοπίζεται στο σάλιο είναι περιορισμένη (77).

Το στόμα, για να παράγει άφθονο σάλιο και να εμποδίσει τον σχηματισμό πλάκας, χρειάζεται να είναι καλά ενυδατωμένο. Όταν υπάρχει αρκετό σάλιο στη στοματική κοιλότητα, η λειτουργία του είναι περισσότερο αποτελεσματική, καθότι βοηθάει και στην απομάκρυνση υπολειμμάτων τροφών, παλιών κυττάρων, μικροοργανισμών. Γίνεται ένα τρόπον τινά «ξέβγαλμα» στο στόμα, συμβάλλοντας στην υγιεινή του ισορροπία.

Εν κατακλείδι, το σάλιο είναι ένα άχρωμο και άοσμο υγρό με ειδικό βάρος που κυμαίνεται ανάμεσα στο 1,002 και 1,020 (86) και πάχος γύρω στα 0,1mm (77). Λαμβάνοντας υπόψη τη μέση φυσιολογική τιμή του κάπου μεταξύ 6 και 7, το pH του κυμαίνεται κατά κανόνα μεταξύ του 5,3 και του 7,8, ενώ η ιοντική του ισχύς αγγίζει το 0,05mol/L.

Η επιφάνεια των δοντιών καλύπτεται από το σάλιο, του οποίου η σημαντικότητα και η συμβολή έγκειται στην αντιμετώπιση ανάπτυξης της τερηδόνας. Η σύστασή του αποτελείται από 99% νερό και 1% από ανόργανα και οργανικά στοιχεία (Ca^{+2} , PO_4 , πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, ένζυμα και διάφορες άλλες ουσίες). Η σύσταση αυτή στο σάλιο δεν παραμένει σταθερή, αλλά παρουσιάζει μεταβολές, ανάλογα με την ποσότητα έκκρισής του, τη διατροφή του ατόμου, τις μεταβολές που γίνονται στο pH, την επίδραση των μικροβιακών προϊόντων και την παρουσία νόσων (86). Ως προς τη συμβολή του στην παρεμπόδιση της τερηδόνας, αυτό προϋποθέτει:

- α). τη ρύθμιση του pH που εμπεριέχεται στη σύστασή του
- β). στα συστατικά του και στην ικανότητα επιρροής τους στους μηχανισμούς απασβέστωσης και επανασβέστωσης των οδοντικών ιστών
- γ). στις ιδιότητες που διαθέτει η σύστασή του απέναντι στα μικρόβια
- δ). στη συμμετοχή του στο σχηματισμό του επίκτητου οργανικού υμένα και τέλος
- ε) στη ροή και τη δύναμη του καθαρισμού που προσφέρουν
- ζ). στα δόντια (86,87)

4.2.2.6. Δόντια

Τα δόντια και οι επιφάνειές τους βοηθούν στην ανάπτυξη της βιομεμβράνης. Το σμάλτο των δοντιών επικαλύπτεται με μεμβράνη, ενώ στις ρίζες παρατηρείται επάλειψη μείγματος από πρωτεΐνη του σάλιου και ορού. Η θέση και η επιφάνεια των δοντιών στο στόμα επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματος, η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από την ανατομία του στόματος και τη ροή του σάλιου.

Στο στόμα ζουν και αναπτύσσονται τα ωφέλιμα και δυνητικά επιβλαβή βακτήρια, τα οποία μπορούν να συνυπάρχουν χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα, αρκεί οι συνθήκες που επικρατούν να είναι φυσιολογικές. Όταν υπάρχει ισορροπία μεταξύ τους, τότε έχουμε έναν υγιή οργανισμό με δόντια και ούλα σε καλή κατάσταση.

Τα δόντια, λόγω της σταθερότητας που παρουσιάζουν εντός της στοματικής κοιλότητας, αποτελούν τον ιδανικό χώρο για την ανάπτυξη των βακτηρίων. Με την κατοίκησή τους σε αυτό το περιβάλλον, δημιουργούν ένα «Βιοφίλμ», το οποίο μπορεί να επηρεαστεί από τις συνθήκες που επικρατούν μέσα εκεί, αλλά μπορεί να επηρεάσει και την ισορροπία που επικρατεί μεταξύ των ωφέλιμων/ επιβλαβών βακτηρίων, κάτι που απαιτεί την πρόεπουσα προσοχή και παρέμβαση (77, 78, 86, 87).

Παρατηρείται επιπρόσθετα ότι τα δόντια και οι αμέσως συνορεύουσες περιοχές τους δεν προσφέρουν μόνο μία επιφάνεια για την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Στην πράξη προσφέρουν περισσότερους τύπους για να αποικήσουν επιλεκτικά και να πολλαπλασιαστούν διαφορετικές κατηγορίες μικροοργανισμών. Συγκεκριμένα, οι περιοχές που γειτνιάζουν περισσότερο με τα δόντια, καθώς και τα σημεία όπου παρατηρούνται σχισμές στα ούλα αποτελούν το πιο πρόσφορο έδαφος για να δημιουργηθεί βιότοπος με τη μεγαλύτερη δυνατή βακτηριακή ποικιλότητα. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι το υγρό (κυρίως αίμα) που παρέχεται από τα σχισμένα ούλα αποτελεί ιδανικό θρεπτικό υπόστρωμα. Από την άλλη, οι ρωγμές και κοιλότητες που υπάρχουν στα δόντια δίνουν τη δυνατότητα ανάπτυξης μικροοργανισμών μικρότερης μεν βιοποικιλότητας, αλλά αρκετά μεγάλων πληθυσμών. Αυτοί οι μεγάλοι πληθυσμοί προξενούν συνήθως και τις περισσότερες στοματικές ασθένειες (77).

Στους μικροοργανισμούς που μπορούν να αναπτυχθούν σε έλλειψη σωστών συνθηκών στοματικής υγιεινής ανήκουν για παράδειγμα οι *Fusobacterium nucleatum* και *Streptococcus gordonii*, που προετοιμάζουν τις συνθήκες, ώστε αυτές να ευνοούν την μετέπειτα ανάπτυξη του *P. gingivalis* (έναρξη και συντήρηση χρόνιας περιοδοντίτιδας) και του *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Ο τελευταίος ευθύνεται σε πολύ μεγάλο βαθμό για την επονομαζόμενη τοπική/ εντοπισμένη επιθετική περιοδοντίτιδα (LAP: Localized Aggressive Periodontitis) (77).

4.2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της μικροχλωρίδας της στοματικής κοιλότητας

Για την ύπαρξη ζωής και ανάπτυξης μικροοργανισμών, εντός της στοματικής κοιλότητας, απαιτείται η παρουσία θρεπτικών συστατικών και η δημιουργία κατάλληλων συνθηκών. Ουσιαστικά, η ανάπτυξη των μικροοργανισμών προϋποθέτει κατά βάση την ύπαρξη κατάλληλων τιμών

θερμοκρασίας, pH και συγκέντρωσης οξυγόνου στο στοματικό περιβάλλον (88). Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του στοματικού μικροβιώματος είναι η διατροφή, τα αντιβιοτικά, η λήψη προβιοτικών, το κάπνισμα, οι αμυντικοί μηχανισμοί των κυττάρων της στοματικής κοιλότητας (77, 78, 82, 85, 88).

4.2.3.1. Θερμοκρασία

Για να αναπτυχθούν διάφοροι μεσόφιλοι οργανισμοί, εντός της στοματικής κοιλότητας, θα πρέπει η επικρατούσα εκεί θερμοκρασία να είναι φυσιολογική, δηλαδή να ανέρχεται στους 35 με 37 βαθμούς. Ο βαθμός μιας τέτοιας θερμοκρασίας είναι ιδανικός και κατάλληλος για τα μικρόβια. Η θερμοκρασία, εκτός από τη βοήθεια που παρέχει στην ανάπτυξη των μικροβίων, έχει συμβολή που επεκτείνεται και στη διάλυση των αερίων στο σάλιο. Επιδρά επίσης στο pH στις διάφορες περιοχές της στοματικής κοιλότητας, στην επίτευξη προσκόλλησης των μικροβίων στις επιφάνειες των δοντιών, καθώς επίσης και στην ιοντική ισχύ.

Στα υγιή άτομα ο βαθμός της θερμοκρασίας χάνει τη σταθερότητά του, παρουσιάζοντας διάφορες διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις αυτές μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες περιοχές του στόματος, ακόμα και στα ίδια τα άτομα. Στις περιπτώσεις περιοδοντίτιδας, παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας των περιοδοντικών θυλάκων. Η αύξηση αυτή μπορεί να αγγίζει τους 39°C, ακόμα και για περιοχές που θεωρούνται υγρές (77, 88).

4.2.3.2. pH

Σε πολλούς μικροοργανισμούς συμβαίνει το pH να μην αξιολογείται ως άριστο. Τόσο άριστο, όσο χρειάζεται να είναι για τη διατήρηση της επιβίωσής τους. Σε πολλά βακτήρια ή και στα περισσότερα, απαιτείται η παρουσίαση ενός ουδέτερου pH, ως ενδεδειγμένο για την ανάπτυξη μικροβίων. Η διαμόρφωση της τιμής του pH από 6,75 έως 7,25, επιτυγχάνεται με το σάλιο. Η τιμή αυτή δεν έχει πάντα απόλυτη ισχύ, καθότι παρατηρούνται διαφοροποιήσεις των τιμών pH, και σε άλλες περιοχές του στόματος (88). Σε αυτό το σημείο αξίζει να προστεθεί ότι μια φυσιολογική μέση τιμή pH για τα υγιή ούλα είναι το 6,9 (77).

Περιοχές με λιγότερο σάλιο δημιουργούν ένα πιο όξινο pH. Πτώση του pH που αγγίζει το 5,0, παρατηρείται στις περιπτώσεις εκείνες, όταν η ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώνει κανείς υπερτερεί σε σχέση με άλλα στοιχεία πρόσληψης. Αυτό αιτιολογείται, γιατί με το μεταβολισμό των υδατανθράκων προκύπτει ο σχηματισμός γαλακτικού οξέος.

Η πτώση του pH δεν παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, αλλά επανέρχεται σταδιακά με τη διέλευση του χρόνου. Η πτώση του pH και σε σχέση με τη διάρκεια της πτώσης, μπορεί να οδηγήσει τα βακτήρια της πλάκας σε θανατηφόρα αποτελέσματα. Δεν αποκλείεται ακόμα να παρουσιαστεί μεταβολή των γονιδίων και ανάπτυξη διαφόρων παθογόνων αναερόβιων, όπως είναι το *P. gingivalis*, με ανεπιθύμητες συνέπειες στον οργανισμό (86, 88).

4.2.3.3. Οξυγόνο

Ένα σημαντικό ποσοστό των μικροοργανισμών που κατοικούν εντός της στοματικής κοιλότητας χρειάζεται οξυγόνο. Οι μικροοργανισμοί αυτοί που χρειάζονται το οξυγόνο είναι γνωστοί ως «αερόβιοι». Υπάρχουν όμως και άλλοι, των οποίων η ανάπτυξη επιτελείται με την απουσία οξυγόνου και αυτοί είναι οι αναερόβιοι. Σε αυτούς μπορούν να προστεθούν και μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται τόσο παρουσία οξυγόνου, όσο και μη. Αυτοί είναι οι προαιρετικά αναερόβιοι. Η στοματική κοιλότητα είναι ένας χώρος πλούσιος σε οξυγόνο, αλλά ταυτόχρονα διαθέτει και χώρους, όπου άνετα μπορούν να συνυπάρξουν και να λειτουργούν, τόσο οι αερόβιοι όσο και οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί (88).

Ένα πολύ μεγάλο μέρος του οξυγόνου της στοματικής κοιλότητας γίνεται άμεσα διαθέσιμο στα στοματικά μικρόβια μέσω του σάλιου. Η παροχή του οξυγόνου στη συνέχεια επιτρέπει στους αερόβιους και προαιρετικά αναερόβιους μικροοργανισμούς να επιτελέσουν τις διαδικασίες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό τους. Προϊόν της λειτουργίας του μικροβιακού μεταβολισμού είναι και ο σχηματισμός της οδοντικής πλάκας, που χρειάζεται γύρω στα 30-60 λεπτά για να αρχίσει να πραγματοποιείται. Ο σχηματισμός αυτός, όπως διατυπώθηκε προηγουμένως, εξυπηρετείται από την παροχή του οξυγόνου, μέσω της πίεσης που αυτό ασκεί στο σάλιο. Η πίεση του οξυγόνου ξεκινά από τα 65mmHg περίπου, και μέχρι να πρωτοσχηματιστούν μόρια οδοντικής πλάκας έχει πέσει στα 35mmHg.

Για την αποικοδόμηση των υδατανθράκων και των διαφόρων αζωτούχων υποστρωμάτων, γίνεται μεγάλη χρήση οξυγόνου από βακτήρια που ενυπάρχουν μέσα στην κοιλότητα του στόματος. Η μείωση του Οξυγόνου, η εμφάνιση αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων, η κακοσμία του στόματος και διάφορα άλλα που παρατηρούνται στο στοματικό περιβάλλον, είναι φαινόμενα που βρίσκονται σε σχέση αλληλοσύνδεσης μεταξύ τους. Από την άλλη, η ανάπτυξη μικροχλωρίδας στο στόμα μπορεί κάτω από κατάλληλες συνθήκες να δημιουργήσει προβλήματα (89). Οπότε συχνά προκύπτουν αλλαγές στις οξειδοαναγωγικές συνθήκες, που επιφέρουν επακόλουθες αλλαγές στην ισορροπία τοπικών μικροβιακών βιοτόπων. Ως αποτέλεσμα, επηρεάζονται έντονα ορισμένα αναερόβια βακτήρια, όπως λόγω χάρη ο *P. gingivalis* (89, 90).

4.2.3.4. Διατροφικοί παράγοντες

Στη στοματική κοιλότητα εμπεριέχονται πολλά θρεπτικά στοιχεία. Η εντόπιση αυτών των στοιχείων γίνεται από μικροοργανισμούς της φυσιολογικής χλωρίδας για να χρησιμοποιηθούν για την επιβίωσή τους. Τα μικρόβια καταναλώνουν πολλά συστατικά προερχόμενα από τα τρόφιμα, όπως είναι οι υδατάνθρακες και κυρίως ο δισακχαρίτης σακχαρόζη. Ακόμη και τα επιθηλιακά κύτταρα εντοπίζονται άνετα από τα μικρόβια και καταναλώνονται ως τροφή. Αυτά, μόλις απομακρύνονται από το βλεννογόνο του στόματος και όσο κινούνται εντός του σάλιου, απελευθερώνουν τα θρεπτικά τους συστατικά, τα οποία προσφέρονται για χρήση των μικροβίων, ενώ τα ίδια στη συνέχεια καταστρέφονται. Τροφή μικροβίων αποτελούν και κάποια άλλα προϊόντα τα οποία προκύπτουν από τον μεταβολισμό άλλων μικροβίων. Επίσης, στο σάλιο υπάρχουν και άλλα θρεπτικά συστατικά, όπως είναι οι γλυκοπρωτεΐνες, τα λιπίδια, τα πεπτίδια, τα αμινοξέα, τα ανόργανα ιόντα, οι βιταμίνες, αέρια, που καταναλώνονται επίσης, από τα μικρόβια.

Είναι γεγονός πως η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της βακτηριακής και χημικής σύνθεσης των βιομεμβρανών στη στοματική κοιλότητα. Η σωστή και υγιεινή διατροφή μπορεί να διατηρήσει σε ισορροπία την συνύπαρξη των μικροβίων εντός της στοματικής κοιλότητας. Η υπερβολική κατανάλωση κάποιων τροφών μπορεί να προκαλέσει διατάραξη της ισορροπίας. Επί παραδείγματι, η μεγάλη κατανάλωση υδατανθράκων μπορεί να επιφέρει αλλαγή στην ανάπτυξη της μικροχλωρίδας στις διάφορες περιοχές της στοματικής κοιλότητας, όπως ήδη έχει αναφερθεί παραπάνω. Όταν συμβαίνει αυτό, στο στόμα εμπεριέχονται περισσότερα βακτήρια που ζουν σε όξινο περιβάλλον (*Lactobacillus* & *Streptococcus*). Η παραγωγή οξέων από τα συγκεκριμένα βακτήρια, δικαιολογεί την αιτία εμφάνισης οδοντικής τερηδόνας.

Βασικός στόχος της ιατρικής είναι η προσπάθεια αποκατάστασης της σύνθεσης του μικροβιώματος σε βαθμό που να εγγυάται την υγεία. Η πρόοδος προς αυτή την κατεύθυνση επιτυγχάνεται και με τη συμβολή μιας σωστής και υγιεινής διατροφής. Η διατροφή είναι αυτή που καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη συμβίωση ή τη δυσβίωση των μικροβίων και την κατάσταση ισορροπίας, εν γένει, του ανοσοποιητικού συστήματος. Για την επίτευξη της καλής υγείας, εκτός από την υγιεινή διατροφή, συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες εξίσου σημαντικοί, όπως ο έλεγχος του σωματικού βάρους, η άσκηση και η αποφυγή κακών συνηθειών, βλαβερών για την υγεία (κάπνισμα, αλκοόλ) (91).

4.3. Διατροφικοί παράγοντες και μικροβιακή χλωρίδα της οδοντικής πλάκας

4.3.1. Ουλίτιδα, οδοντική πλάκα και βιοφίλμ της περιοδοντίτιδας

Οι «περιοδοντικές νόσοι» περιλαμβάνουν μια ευρεία ποικιλία χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων των ούλων, που είναι ο μαλακός ιστός που περιβάλλει τα δόντια, των οστών και των συνδέσμων (οι ίνες κολλαγόνου του συνδετικού ιστού που αγκυρώνουν ένα δόντι στο κυψελικό οστό) που υποστηρίζει τα δόντια. Η περιοδοντική νόσος αρχίζει με ουλίτιδα, την τοπική φλεγμονή των ούλων που προκαλείται από βακτηρίδια στην οδοντική πλάκα, η οποία είναι ένα μικροβιακό βιοφίλμ που σχηματίζεται στα δόντια και τα ούλα. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται πως οι προχωρημένες μορφές περιοδοντίτιδας με σοβαρή απώλεια δομών υποστήριξης και σημαντική απώλεια δοντιών επηρεάζει το 10-15% του πληθυσμού παγκοσμίως (89, 92).

Το περιοδόντιο, δηλαδή η περιοχή που γειτνιάζει άμεσα με τα δόντια, προσβάλλεται συχνότερα από τις δύο κυριότερες μορφές φλεγμονωδών ασθενειών, ήτη την ουλίτιδα και την περιοδοντίτιδα. Η πρωταρχική αιτία εμφάνισής τους είναι η βακτηριακή πλάκα, η οποία μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των ιστών των ούλων και την περιοδοντική υποχώρησή τους. Η ουλίτιδα είναι φλεγμονή του ούλου που δεν οδηγεί σε κλινική υποχώρησή του. Η περιοδοντίτιδα είναι μία σοβαρότερη ασθένεια κατά την οποία φλεγμαίνονται τα ούλα και περισσότερο το τμήμα τους που συνδέεται με τα δόντια. Σε αυτήν σταδιακά χάνεται η δυνατότητα σύνδεσης του κυψελιδικού οστού με τον συνδετικό ιστό. Κάθε μία από αυτές τις ασθένειες μπορεί να υποκατηγοριοποιηθεί με βάση την αιτιολογία, τα κλινικά συμπτώματα ή τους συναφείς παράγοντες κινδύνου.

Η ουλίτιδα είναι μια αναστρέψιμη ασθένεια. Η θεραπεία στοχεύει κυρίως στην αποκοπή των αιτιολογικών παραγόντων για τη μείωση ή την εξάλειψη της φλεγμονής, επιτρέποντας έτσι την επώαση των ιστών των ούλων. Κατάλληλη υποστηρικτική περιοδοντική φροντίδα σε προσωπικό και επαγγελματικό επίπεδο είναι σημαντική για την αποφυγή της επανεμφάνισης φλεγμονής.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την περιοδοντίτιδα εμπίπτουν σε δύο σημαντικές κατηγορίες:

- α) αντι-μολυσματική θεραπεία, η οποία έχει σχεδιαστεί για να σταματήσει την πρόοδο της απώλειας περιοδοντικής προσκόλλησης με αναχαίτιση του αιτιολογικού παράγοντα
- β) αναγεννητική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει αντι-μολυσματική θεραπεία και αποσκοπεί στην αποκατάσταση των δομών που καταστρέφονται από την ασθένεια.

Απαραίτητη για τις δύο προσεγγίσεις θεραπείας είναι η συμπερίληψη διαδικασιών περιοδοντικής συντήρησης. Η φλεγμονή του περιοδοντίου μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες (π.χ. βακτήρια, τραύμα). Ωστόσο, οι περισσότερες μορφές ουλίτιδας και η περιοδοντίτιδα προέρχονται από τη συσσώρευση ομοιογενών μικροοργανισμών. Οι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας περιοδοντίτιδας περιλαμβάνουν την παρουσία ειδικών υπογαστρικών

βακτηριδίων, τη χρήση καπνού (κάπνισμα), την ύπαρξη διαβήτη, τη μεγάλη ηλικία, και το ανδρικό φύλο. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι άλλοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στην παθογένεση της περιοδοντικής νόσου, όπως είναι οι περιβαλλοντικοί, γενετικοί και συστηματικοί παράγοντες (π.χ. διαβήτη) (89, 93).

Από την περιοδοντίτιδα υποφέρουν περισσότερο οι ενήλικες, χωρίς όμως να απαλάσσονται τα παιδιά και έφηβοι. Το πόσο εκτεταμένη θα είναι η καταστροφή των ιστών και το πόσο προχωρημένη θα είναι η νόσος εξαρτάται από την ικανότητα άμυνας του ξενιστή, από διάφορους συναφείς παράγοντες και τα επίπεδα των οδοντικών πλακών. Ένα βασικό χαρακτηριστικό τόσο της χρόνιας, όσο και της οξείας περιοδοντίτιδας, είναι η ειδικότητα στην περιοχή εμφάνισης: οι χαρακτηριστικοί περιοδοντικοί θύλακες και η συνοδή απώλεια προσκόλλησης και απώλεια οστικής μάζας δεν εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλη την οδοντοστοιχία. Κατά συνέπεια, ο ορισμός μιας περίπτωσης περιοδοντίτιδας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα κατώτατα όρια και για τα δύο στοιχεία που αφορούν την έκταση της νόσου (τον αριθμό των προσβεβλημένων δοντιών) και τη σοβαρότητα της ασθένειας (το μέγεθος της κλινικής απώλειας προσκόλλησης και την κυψελική απώλεια οστού στα προσβεβλημένα δόντια) (89, 92).



Εικόνα 4.3.1. Ουλίτιδα στα δόντια (94).



α) Εικόνα 4.3.1.α) & β). Το τμήμα α) απεικονίζει δόντια με οδοντική πλάκα (95), ενώ το τμήμα β) δείχνει περιπτώσεις περιοδοντίτιδας (96).

4.3.2. Μικροβιακή χλωρίδα της οδοντικής πλάκας

Οι μικροοργανισμοί που σχηματίζουν την οδοντική πλάκα είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση και παραμονή της χρόνιας ουλίτιδας, όπως και της αντίστοιχης περιοδοντίτιδας. Η τοπική συσσώρευση μικροοργανισμών οδηγεί στη σταδιακή δημιουργία βιοφίλμ, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην πρόκληση οδοντικής πλάκας. Επειδή το σάλιο συνεχώς καταπίνεται, εμποδίζεται η συσσώρευση μικροοργανισμών. Βακτήρια της σιέλου συχνά αποικίζουν τα κύτταρα του βλεννογόνου. Παρά το γεγονός ότι οι μαλακοί ιστοί αντιπροσωπεύουν το 80% των επιφανειών που είναι επιρρεπείς σε βακτηριακές λοιμώξεις, δεν προκύπτουν παθογενετικά προβλήματα, διότι τα βλεννογονικά κύτταρα παρασύρονται και καταπίνονται μαζί με το σάλιο. Ως εκ τούτου, η μονοστοιβάδα που εξακολουθεί να παραμένει, μετά την κατάποση, στις επιφάνειες του βλεννογόνου, αποτελείται από βακτήρια που δεν είναι παθογόνα.

Αντίθετα, οι σκληροί ιστοί καλύπτονται άμεσα από την «πλάκα» (για παράδειγμα μετά από σχολαστικό καθαρισμό των δοντιών) και ταυτόχρονα αποικίζονται από βακτήρια. Μετά την πρώτη αυτή φάση η πλάκα του μικροβιακού βιοφίλμ αλλάζει σταθερά από μέρα σε μέρα, μια διαδικασία που ονομάζεται διαδοχή. Το «πρωτογενές» μικροβίωμα, που αποτελείται κυρίως από στρεπτόκοκκο, αναπτύσσεται και αλλάζει μέσα σε 7 ημέρες σε μια αναερόβια «κοινότητα» αποτελούμενη κυρίως από Gram⁻ (αρνητικά) ραβδόμορφα βακτήρια. Λόγω διαφορετικού εντοπισμού καθώς και διάφορων εξωγενών παραγόντων, όπως ο φωτισμός, η πλάκα που αναπτύσσεται έχει διαφορετικό πάχος και βακτηριακή σύνθεση, όχι μόνο σε μακροσκοπική κλίμακα, αλλά επίσης στο μικρο-οικολογικό επίπεδο και σχετίζεται με τη συγκέντρωση του O₂, το τοπικό pH, τη δομή της περιοχής και τη διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών. Έτσι αναπτύσσονται διάφορα υποσυστήματα.

Ο σχηματισμός του βιοφίλμ χωρίζεται σε τρεις φάσεις:

- α) Επαγωγή: Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό του προαναφερθέντος στρώματος ως «φίλτρο», ωστόσο τα πρώτα βακτήρια είναι επίσης μερικές φορές ήδη ορατά.
- β) Συσσώρευση: Το δεύτερο βήμα περιλαμβάνει διαφορετικά θέματα, όπως βακτηριακή προσκόλληση, βακτηριακή ανάπτυξη («επίπεδος αποικισμός») και την «αίσθηση απαρτίας» (ο ασθενής αισθάνεται σαν κάτι να υπάρχει).
- γ) Ύπαρξη: Η τρίτη φάση, όταν συμβαίνει, χαρακτηρίζεται από ισορροπία μεταξύ ανάπτυξης και συνακόλουθη αποσύνθεση, μέσω των αποκαλούμενων «διάβρωση βιολογικής καλλιέργειας» και «βιολογικό καθαρισμό» διεργασιών, όπου τα κύτταρα και τα συσσωματώματα των κυττάρων αποκόπτονται για να επανατοποθετηθούν σε άλλες επιφάνειες (97).

Το μικροβιακό βιοφίλμ έχει μελετηθεί εκτενώς και μπορεί να περιλαμβάνει περίπου 150 είδη σε ένα άτομο. Επιπροσθέτως, μέχρι και 800 διαφορετικά είδη έχουν ταυτοποιηθεί στην ανθρώπινη οδοντική πλάκα μέχρι στιγμής (98). Τα παθογόνα περιλαμβάνουν τα Gram⁻ (αρνητικά) αναερόβια

βακτήρια, τις σπειροχαίτες και ακόμη και τους ιούς. Αλλά είναι πιθανό ότι κανένα παθογόνο δεν προκαλεί την παθολογία μόνο του, αλλά μάλλον η δυσαναλογία τους (μια ανισορροπία του μικροβιακού βιοφίλμ) είναι η παθογόνος «μονάδα». Σε περιπτώσεις που η περιοδοντική νόσος έχει προκληθεί από ένα έως και μερικά μόνο συγκεκριμένα παθογόνα, προτιμάται η θεραπεία να στοχεύει αποκλειστικά στη μεταβολή της μικροβιακής πλάκας. Δεν απαιτείται συνεπώς να απομακρυνθεί ολόκληρο το μικροβιακό βιοφίλμ (99).

Τρία είναι τα μικροβιακά είδη που έχουν αποτελέσει το λεγόμενο «κόκκινο τρίγωνο» που οδηγεί στην περιοδοντίτιδα. Αυτά είναι τα *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) και *Treponema denticola* (*T. denticola*) (100, 101). Βέβαια, το αξιοπρόσεκτο στο «κόκκινο τρίγωνο/ σύμπλεγμα» είναι τα βακτήρια αυτά, στους υγιείς ανθρώπους, τείνουν να έχουν μικρούς πληθυσμιακούς αριθμούς. Βέβαια, η περιοδοντική θεραπεία είναι μάλλον αποτελεσματική στο σύμπλεγμα αυτό, αφού είτε ρίχνει τους πληθυσμούς κάτω από το όριο ανίχνευσης είτε τους εξαφανίζει (101, 102). Το "κόκκινο συγκρότημα" συνδέθηκε αρχικά με περιοδοντικές ασθένειες με μεθόδους καλλιέργειας και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε με ανιχνευτές χρησιμοποιώντας ολικό γονιδιωματικό DNA. Νέες τεχνολογίες αλληλούχισης έχουν επεκτείνει το φάσμα των οργανισμών που σχετίζονται με τη νόσο, συμπεριλαμβανομένων των *Filifactoralocis*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Synergistes*, *Megasphaera*, *Selenomonas* και *Desulfobulbus* (103).

Δεν είναι όμως μόνο τα παραπάνω, και ενδεχομένως και άλλα, βακτήρια που συνδέονται με τη χρόνια περιοδοντίτιδα. Έχουν εντοπιστεί και ορισμένοι ζυμομύκητες του υπογάστριου, οι οποίοι συνδέονται με τη συγκεκριμένη νόσο. Μάλιστα, ο *C. albicans* συνδέεται έντονα (104). Επιπλέον, μελέτες του βιοφίλμ ασθενών που έχουν διαγνωσμένη περιοδοντίτιδα έχουν αναδείξει και την συμμετοχή διαφόρων ερπητοϊών στην πρόκληση της νόσου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο Epstein-Barr (EBV), ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (HCMV), ο ιός έρπητος ανθρώπου (HHV) και ο ιός του απλού έρπητα (HSV). Επιπλέον, μερικά μέλη των αρχαίων έχουν επίσης εντοπιστεί σε περιοδοντίτιδες (101).

4.3.3. Επίδραση διατροφικών παραγόντων

4.3.3.1. Βιταμίνες, αντιοξειδωτικά και κάπνισμα

Μια υγιεινή διατροφή είναι σημαντική, όχι μόνο για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού αλλά και για την προστασία των περιοδοντικών και γενικότερα στοματικών ιστών, πιο εξειδικευμένα. Στα συστατικά της διατροφής που συμβάλλουν καταλυτικά σε αυτή την κατεύθυνση ανήκουν και οι βιταμίνες.

Μια από τις βιταμίνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στο να διατηρούνται στο ακέραιο τα επιθηλιακά κύτταρα (άμεσα και έντονα επηρεαζόμενα από τους περιοδοντικούς μικροοργανισμούς) είναι η λιποδιαλυτή βιταμίνη Α (105, 106). Τη βιταμίνη αυτή βρίσκει κανείς διαιτητικά σε τροφές, όπως αυγά, γλυκοπατάτες, λάδι, καρότα, μπρόκολο, φυλλώδη λαχανικά, συκώτι. Μια μέση τιμή ημερήσιων αναγκών βιταμίνης Α και ένα υγιές άτομο αναφοράς είναι περίπου τα 900μg/ ημέρα. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα χρήσιμη για τον οργανισμό βιταμίνη, ανεπάρκεια της οποίας έχει συνδεθεί με σημαντικές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς των ματιών, με πιο γνωστές την υπερκεράτωση και τη νυχτερινή τύφλωση. Όσον αφορά τις περιοδοντικές νόσους, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση της, λόγω της υψηλής αντιοξειδωτικής της δράσης, θα μπορούσε να ενισχύσει τα αποτελέσματα της περιοδοντικής θεραπείας (106, 107).

Η οικογένεια του συμπλέγματος βιταμίνης Β αποτελείται από τις βιταμίνες Β1 (θειαμίνη), Β2 (ριβοφλαβίνη), Β3 (νιασίνη), Β5 (παντοθενικό οξύ), Β6 (πυριδοξίνη, πυριδοξάλη, πυριδοξαμίνη) Β7 (βιοτίνη), Β12 (κοβαλαμίνες). Οι βιταμίνες αυτές διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία των κυττάρων και σε διαδικασίες που σχετίζονται με τις επιδιορθώσεις, τον μεταβολισμό και το πολλαπλασιασμό τους. Συνεπώς, η ανεπάρκεια βιταμινών του συμπλέγματος Β έχει πολλαπλές αρνητικές επιδράσεις και οδηγεί σε πολλές ασθένειες και σε διάφορα συμπτώματα. Τα συμπτώματα της έλλειψης βιταμινών του συμπλέγματος Β κυμαίνονται από δερματίτιδα και παραισθησία μέχρι παθολογικές εκδηλώσεις του στόματος, όπως η γλωσσίτιδα. Εκτός από την αναιμία, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12 μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία των ούλων. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη από τον Zong και τους συνεργάτες του, βρέθηκε να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στο πόσο υψηλά ή χαμηλά ήταν τα επίπεδα της βιταμίνης Β12 στον ορό και του πόσο σοβαρή και σε τι έκταση θα ήταν η παρατηρούμενη περιοδοντίτιδα (103, 106). Σε μια κλινική δοκιμή που διενεργήθηκε σε 30 άτομα από τους Neiva et al., παρατηρήθηκε ότι η λήψη συμπληρώματος βιταμινών Β επιτάχυνε την επούλωση των τραυμάτων που προέκυψαν μετά από περιοδοντική χειρουργική επέμβαση (106, 108).

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) απαιτείται κυρίως για τη σύνθεση του κολλαγόνου και επίσης προλαμβάνει την οξειδωτική βλάβη ενεργώντας ως εξολοθρευτής των ελεύθερων ριζών ROS (106, 109). Το σκορβούτο, που προσδιορίστηκε για πρώτη φορά από τον Sir Thomas Barlow το 1883, είναι το όνομα που δόθηκε στη νόσο που προκαλείται από την ανεπάρκεια της βιταμίνης C. Εκτός από την αδιαθεσία, το λήθαργο και τις κηλίδες στο δέρμα, τα περιοδοντικά χαρακτηριστικά του σκορβούτου είναι η αιμορραγία, η φλεγμονή και ο πόνος στα ούλα. Το συμπλήρωμα της βιταμίνης C θεραπεύει και αποτρέπει το σκορβούτο (106, 110). Μια μελέτη in vitro υποδηλώνει ότι η τοπική εφαρμογή του άλατος μαγνησίου που περιέχει βιταμίνη C όχι μόνο βελτιώνει τη σύνθεση του κολλαγόνου, αλλά μπορεί επίσης να μειώσει την επαγόμενη από ROS φλεγμονή των ινοβλαστών των ούλων (106, 111). Πράγματι, μια οδοντόκρεμα που περιέχει άλας μαγνησίου, που περιέχει βιταμίνη C, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη μείωση της φλεγμονής των ούλων σε κλινική δοκιμή (106, 112).

Λόγω των θετικών επιπτώσεών της στην υγεία του περιοδοντίου, η βιταμίνη C μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε επιστρώσεις ή/ και σε πηκτές για να ενισχύσει την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων και να βελτιώσει τη μετεγχειρητική περιοδοντική επούλωση. Οι ενώσεις ασκορβικού οξέος είναι πολύ ικανές στο να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες και βοηθούν τους καπνιστές να μειώσουν την διάσπαση των περιοδοντικών ιστών με την αντιοξειδωτική τους δράση.

Η βιταμίνη D απαιτείται για μια σειρά βασικών λειτουργιών στο σώμα. Ενισχύει την απορρόφηση ορυκτών, όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο σίδηρος, το φωσφορικό άλας και ο ψευδάργυρος στο έντερο. Στους ανθρώπους υπάρχουν δύο σημαντικές ομάδες βιταμίνης D: οι βιταμίνες D2 (χοληκαλσιφερόλη) και D3 (εργοκαλσιφερόλη). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια διατροφική ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε περιοδοντική φλεγμονή και καθυστέρηση στην μετεγχειρητική περιοδοντική επούλωση (106, 113).

Η στοματική κοιλότητα, όπως και κάθε άλλος ιστός, υφίσταται φλεγμονή και τραυματισμό λόγω ασθενειών και τραυματισμών. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες περιλαμβάνουν την παραγωγή ROS (reactive oxygen species) από ανοσιακά κύτταρα, ενώ διεγείρονται από παθογόνα (114). Οι ROS και οι εξαιρετικά αντιδρώσες ελεύθερες ρίζες (μόρια που περιέχουν μη ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια) είναι ικανά να προκαλέσουν κυτταρική και ιστική βλάβη μεταβάλλοντας τη χημική δομή των μορίων. Καταστρέφουν ιδιαίτερα τα λιπίδια με την έναρξη μιας αλυσίδας υπεροξειδωτικής λιπιδίων. Κανονικά, η αερόβια αναπνοή οδηγεί στην παραγωγή ROS. Ωστόσο, τα αντιοξειδωτικά αμυντικά ένζυμα μειώνουν τα ROS για ελαχιστοποίηση της κυτταρικής βλάβης. Από την άλλη πλευρά, εάν υπάρχει υπερβολική παραγωγή ROS λόγω φλεγμονής ή βλάβης ιστών, το αντιοξειδωτικό σύστημα είναι ανεπαρκές για να ελαχιστοποιήσει την οξειδωτική βλάβη. Όταν διασπάται αυτή η ισορροπία παραγωγής ROS και αντιοξειδωτικών ενζύμων (π.χ. γλουταθειόνης), εμφανίζεται μια κατάσταση οξειδωτικού στρες (106, 115). Το περιοδόντιο μπορεί επίσης να εισέλθει σε κατάσταση οξειδωτικού στρες λόγω της εμφάνισης φλεγμονής που προκαλείται από ασθένεια και/ ή τραύμα (106, 116). Τα αντιοξειδωτικά μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της σοβαρότητας της νόσου με την απομάκρυνση των ROS. Ένας αριθμός διατροφικών συστατικών που μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιοξειδωτικά έχουν δείξει πιθανότητες βελτίωσης της περιοδοντικής υγείας και επούλωσης (106, 107).

Εκτός από το να παίζουν ζωτικό ρόλο στον μεταβολισμό των κυττάρων, οι βιταμίνες έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Οι βιταμίνες A, C και E έχουν παρατηρηθεί ότι τροποποιούν το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα. Σε πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες A, C και E οδηγεί σε μείωση της σοβαρότητας της περιοδοντίτιδας σε μη καπνιστές. Ωστόσο, τα ίδια αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να επαναληφθούν στους καπνιστές. Επιπλέον, οι τρεις προαναφερθείσες βιταμίνες, καθώς και τα DHA και EPA μπορούν να συνεισφέρουν στη γρηγορότερη επούλωση του περιοδοντίου μη καπνιστών μετά από ακολούθηση περιοδοντικής θεραπείας, που όμως δεν περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση (107).

Το λυκοπένιο είναι μια κόκκινη χρωστική που υπάρχει στα λαχανικά, όπως οι ντομάτες, τα καρότα και τα καρπούζια. Το λυκοπένιο μπορεί να προλάβει τον καρκίνο και τις καρδιακές παθήσεις λόγω των αντιοξειδωτικών του επιδράσεων. Ομοίως, σε μερικές μελέτες το λυκοπένιο έχει διερευνηθεί ως συμπλήρωμα της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας. Μια μελέτη από τους Chandra et al. πρότεινε ότι η συμπλήρωση λυκοπενίου μπορεί να ενισχύσει τη βελτίωση της περιοδοντικής υγείας, ωστόσο μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης του λυκοπενίου στο περιοδόντιο (106, 117).

Η μελατονίνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που εκκρίνεται από διάφορα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Επιπλέον, τα φυτά και τα δημητριακά είναι πηγές μελατονίνης. Αν και η μελατονίνη δεν έχει ταξινομηθεί ως κύρια θρεπτική ουσία, έχει προταθεί ότι, σε μορφή συμπληρώματος, οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της μελατονίνης είναι πιο ισχυρές από εκείνες της Βιταμίνης Ε. Πιο πρόσφατα, η έρευνα επικεντρώθηκε στο πιθανό θεραπευτικό δυναμικό της συμπλήρωσης μελατονίνης στην στοματική κοιλότητα και ιδιαίτερα στο περιοδόντιο (106, 118). Οι τοπικές μορφές μελατονίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπλήρωμα στη χειρουργική και μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία. Κλινικές μελέτες δείχνουν επίσης ότι η μελατονίνη μπορεί να έχει θετική επίδραση στην περιοδοντική υγεία (106, 119).

Το κάπνισμα έχει συνδεθεί εδώ και πολλά χρόνια με την οδοντική πλάκα και την απώλεια των δοντιών. Ένα μεγάλο πλήθος στοιχείων δείχνουν ότι το κάπνισμα αποτελεί πηγή για περισσότερες από 4.000 τοξίνες, αποτελώντας μείζονα παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα όλων των ασθενών, καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορες μορφές καρκίνων και πολλές χρόνιες ασθένειες. Το εύρημα ότι το κάπνισμα συνδέεται με την οδοντική πλάκα υποδηλώνει ότι είναι πιθανώς ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη μεταγενέστερη απώλεια των δοντιών. Οι περισσότερες από τις μελέτες έδειξαν χειρότερη στοματική υγιεινή σε καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, αυξάνοντας ακόμη περισσότερο την πιθανότητα εμφάνισης περιοδοντίτιδας (120).

4.3.3.2. Λιπαρά οξέα

Το DHA και το EPA είναι ω-3 λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε λιπαρά ψάρια και ιχθυέλαια. Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με χαμηλή πρόσληψη DHA έχουν περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου. Επιπλέον, άτομα με χαμηλή πρόσληψη EPA έχουν μια μη σημαντική τάση ανάπτυξης περιοδοντικής νόσου. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και των ω-3 λιπαρών οξέων πιθανώς εξηγείται από τις συστηματικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις τους. Στις περιοδοντικές παθήσεις, τα βακτήρια ασκούν φλεγμονώδη δράση στον ξενιστή οδηγώντας σε επακόλουθη καταστροφή του κυψελιδικού οστού και του περιοδοντικού συνδετικού ιστού. Αυτή η τοπική διεγερτική ανοσο-φλεγμονώδης απόκριση παράγει προ-φλεγμονώδεις

ανοσοδιαμορφωτές, όπως ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6, παράγοντα TNF-α και προσταγλανδίνη E2, οι οποίοι εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και στη συνέχεια ασκούν επιδράσεις στα συστήματα άλλων μακρινών οργάνων (107, 121).

Από την άλλη, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων φαίνεται να συνδέεται θετικά με την εμφάνιση περιοδοντικής νόσου. Η εξωγενής χορήγηση κορεσμένων λιπαρών οξέων ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι του NF-κB, διεγείροντας την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών στα μακροφάγα μέσω της ενεργοποίησης του TLR-4 (122). Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τη σχέση μεταξύ των κορεσμένων λιπαρών οξέων και της περιοδοντικής νόσου είναι η προκαλούμενη από υπερλιπιδαιμία, που έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει τον σχηματισμό οστού και αυξάνει την οστική απορρόφηση. Η μείωση των λιπιδίων, επομένως και της υπερλιπιδαιμίας, έχει μια δυσλειτουργική επίδραση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και την επούλωση πληγών, και ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ενεργοποιημένη έμφυτη ανοσία και χρόνια φλεγμονή στο περιοδόντιο (123). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ενισχύουν την επιβίωση των οστεοκλαστών προλαμβάνοντας την απόπτωση. Η υπερβολική οστεοκλαστική δραστηριότητα οδηγεί σε ανισορροπία στην αναμόρφωση του οστού, η οποία ευνοεί την επαναρρόφηση που σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο (124).

4.3.3.3. Ανοσοσφαιρίνες και πρωτεΐνες γενικότερα

Ο ιστός των ούλων έχει έναν από τους υψηλότερους ρυθμούς κυτταρικού κύκλου στο ανθρώπινο το σώμα και οι πρωτεΐνες είναι τα κλειδιά για την ομαλή λειτουργία και διατήρηση αυτού του κύκλου. Ένα από συμπτώματα του σοβαρού υποσιτισμού των πρωτεϊνών, είναι η απώλεια των δοντιών και οι περιοδοντικές αλλοιώσεις (106, 125). Αξιοσημείωτη είναι και η προσφορά των ανοσοσφαιρινών IgY του κρόκου του αυγού στην περιοδοντική υγεία, καθώς δρουν έναντι των περιοδοντικών βακτηρίων, με πρώτο και κυριότερο τον *P. gingivalis*. Οι IgY χαρακτηρίζονται επίσης από την αντισυσσωματική τους δράση. Παράλληλα, συνεισφέρουν στην καταστολή της φλεγμονής διαμέσου της μείωσης των TNF-α και IL-6 (8).

4.3.3.4. Μέταλλα

Τα μεταλλικά θρεπτικά συστατικά είναι εκείνα τα στοιχεία (εκτός από τον άνθρακα, το άζωτο, το οξυγόνο και το υδρογόνο) που απαιτούνται από τους οργανισμούς για την επιβίωση και την κανονική λειτουργία τους. Για παράδειγμα, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το κάλιο, το νάτριο, το θείο, ο φώσφορος και το χλώριο απαιτούνται συνήθως σε μεγάλη ποσότητα για την ομαλή λειτουργία του

οργανισμού και αποτελούν τα μεγαστοιχεία. Από την άλλη, ο σίδηρος, ο χαλκός, ο ψευδάργυρος, το μαγγάνιο, το ιώδιο, το σελήνιο, το κοβάλτιο, ο μόλυβδος και το βρώμιο απαιτούνται σε μικρές συγκεντρώσεις και επομένως ονομάζονται ιχνοστοιχεία. Η έλλειψη μετάλλων επιφέρει κι αυτή με τη σειρά της αρνητικές επιδράσεις στην περιοδοντική υγεία (106).

Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την φυσιολογική λειτουργία των μυών και όλων των συστημάτων του σώματος. Επιπλέον, το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση και τον σχηματισμό ασβεστοποιημένων ιστών, όπως τα οστά και τα δόντια, και απαιτείται για τη λειτουργία των κυττάρων του αίματος. Οι διατροφικές πηγές ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα φυλλώδη λαχανικά, τα καρύδια και οι σπόροι (106, 126, 127). Η έλλειψη ασβεστίου (υπασβεστιαμία) μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές αρρυθμίες, τέτανο και μούδιασμα ή/ και μυρμήγκιασμα στα χέρια, στα πόδια και στα χείλη. Η ανεπάρκεια του διαιτητικού ασβεστίου μπορεί να επηρεάσει επίσης την περιοδοντική υγεία. Η κάλυψη της έλλειψης σε ασβέστιο και σε βιταμίνη D έχει θετική επίδραση στα αποτελέσματα της περιοδοντικής θεραπείας (106, 127). Μια μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους Δανούς ασθενείς έδειξε ότι η υψηλότερη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων μειώνει τη σοβαρότητα της περιοδοντίτιδας στη μετέπειτα ζωή (106, 128).

Τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες είναι η κύρια πηγή διατροφικού ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος είναι το δεύτερο μετά το σίδηρο πιο άφθονο στο ανθρώπινο σώμα ιχνοστοιχείο που ανιχνεύεται. Ο ψευδάργυρος δρα ως συμπαράγοντας σε πολλές διεργασίες που ελέγχονται από ένζυμα. Συγκεκριμένα, ρυθμίζει τις διαδικασίες αυτόματης απομάκρυνσης και μετανάστευσης κερατινοκυττάρων κατά τη διάρκεια της επιδιόρθωσης τραύματος, συνδεδεμένος με μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) (106, 129). Ασκεί επίσης αντιοξειδωτική δράση με την απομάκρυνση των ROS, ενώ εξουδετερώνει και βακτηριακές τοξίνες. Ως εκ τούτου, ο ψευδάργυρος διαδραματίζει σπουδαιότατο ρόλο στις περιοδοντικές παθήσεις, έχοντας σημαντική συμβολή στη διατήρηση της περιοδοντικής υγείας (106).

Τα αποτελέσματα του φθορίου κατά της τερηδόνας είναι γνωστά από πολύ παλιά (106, 130). Το φθόριο αποτρέπει την τερηδόνα ενισχύοντας το σμάλτο λόγω του σχηματισμού του φθοροαπατίτη και ασκώντας αντιβακτηριακή δράση μέσω της αναστολής της βακτηριακής ανάπτυξης και πρόσφυσης. Ως εκ τούτου, το τοπικό φθορίδιο, με τη μορφή οδοντόκρεμων, πηκτωμάτων, αφρών και βερνικιών, έχει χρησιμοποιηθεί ως προληπτικό μέτρο κατά της οδοντικής τερηδόνας. Η συστηματική χορήγηση του φθορίου μπορεί να γίνει μέσω του νερού, του γάλατος και καψουλών (106, 131). Συνιστάται η συμπλήρωση φθορίου 0,25 έως 1mg την ημέρα, ανάλογα με τα προϋπάρχοντα ppm του στοιχείου αυτού στο πόσιμο νερό. Το πράσινο τσάι είναι μια άλλη θρεπτική πηγή που είναι πλούσια σε διάφορα στοιχεία που απαιτούνται για την υγεία του στόματος, όπως ασβέστιο, φώσφορο και φθόριο (106, 132).

Στους τρόπους αντιμετώπισης της ουλίτιδας, της οδοντικής πλάκας και της περιοδοντίτιδας, εκτός από την αποφυγή χρήσης αλκοολούχων και όξινων ποτών, καπνίσματος, σακχαρούχων τροφών και άλλων, ενδείκνυται ο συχνός καθαρισμός των δοντιών με οδοντόπαστα κουρκουμίνης (133).

4.3.3.5. Αλκοόλ

Η κατανάλωση οινοπνεύματος συσχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της κλινικής απώλειας προσκόλλησης, η οποία εξαρτάται από τη δοσολογία της κατανάλωσης αλκοόλ. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 13.198 απασχολούμενων ενηλίκων από 20 ετών και πάνω παρατηρήθηκε μια σημαντική, γραμμική σχέση μεταξύ του αριθμού των αλκοολούχων ποτών που καταναλώνονταν ανά εβδομάδα και το βαθμό απώλειας προσκόλλησης. Με άλλα λόγια, όσο περισσότερο αλκοόλ καταναλώναν τα υποκείμενα της έρευνας, τόσο μεγαλύτερος ήταν και ο βαθμός υποχώρησης των ούλων.

Στο φαινόμενο δόθηκαν αρκετές πιθανές αιτιολογήσεις. Για παράδειγμα, τα άτομα που μπορούν να χαρακτηριστούν έως και αλκοολικά, και ιδιαίτερα οι χρόνια αλκοολικοί, έχουν μια τάση να παραμελούν τους κανόνες σωστής στοματικής υγιεινής. Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ στερεί από τον οργανισμό πρωτεΐνες και βιταμίνες του συμπλέγματος Β, που είναι σημαντικές για την επούλωση των τραυματισμένων ιστών των ούλων. Ταυτόχρονα, το αλκοόλ έχει αρνητική επίδραση στη δράση των ουδετερόφιλων των περιοδοντικών ιστών και στον μεταβολισμό των οστών (αύξηση της διαδικασίας επαναρρόφησης των οστών και μείωση του ρυθμού επανασηματισμού των οστών). Δρα επίσης αρνητικά το αλκοόλ στον μηχανισμό πήξης/ δημιουργίας θρόμβων του αίματος (ελάττωση της αποτελεσματικότητας δράσης της βιταμίνης Κ και της προθρομβίνης). Τέλος, το αλκοόλ δείχνει να είναι τοξικό για τους περιοδοντικούς ιστούς (134).

4.3.3.6. Όξιμες τροφές

Οι όξιμες τροφές μειώνουν το pH του στόματος, προσφέροντας το κατάλληλο περιβάλλον για την ανάπτυξη βακτηρίων και άλλων μικροοργανισμών. Επιπλέον επάγουν τη φλεγμονή και την υποχώρηση των ούλων, ενώ μπορούν να βλάψουν και το σμάλτο των δοντιών (απομετάλλωση). Τρόφιμα όπως τουρσί, εσπεριδοειδή, μαύρος καφές και τσάι μπορούν να ενισχύσουν τη φλεγμονή, να επιδεινώσουν την κατάσταση της περιοδοντικής ασθένειας και να επιβραδύνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (135).

4.3.3.7. Σάκχαρα, ισοζύγιο ενέργειας και δίαιτες

Η εμφάνιση τερηδόνας είναι πολλές φορές συνέπεια της υπέρμετρης πρόσληψης υδατανθράκων συμπεριλαμβανομένων της σακχαρόζης, της γλυκόζης, της φρουκτόζης, της λακτόζης, της μαλτόζης και του αμύλου. Αυτοί οι υδατάνθρακες έχουν τόσο τοπικές, όσο και συστημικές επιδράσεις στην οδοντική τερηδόνα. Οι τοπικές επιδράσεις είναι συνήθως αποτέλεσμα των υδατανθράκων που καταναλώνονται από μικροοργανισμούς στο οδοντικό βιοφίλμ, το οποίο απελευθερώνει όξινα τελικά προϊόντα εκ των οποίων το γαλακτικό και το οξικό οξύ παίζουν σημαντικό ρόλο. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε απομετάλλωση του σμάλτου, το οποίο θα αρχίσει να εκτίθεται στους υδατάνθρακες εάν μειωθεί το pH κατά τη διάρκεια της διαδικασίας βακτηριακής ζύμωσης κάτω από την κρίσιμη τιμή pH 5,5- 5,7. Αυτό συμβαίνει μετά την κατανάλωση σακχάρων που βρέθηκαν σε καραμέλες, ποτά, χυμούς φρούτων ή στην ίδια τη ζάχαρη που προστίθεται στον καφέ ή στο τσάι. Πέρα από αυτά, έχει βρεθεί και σύνδεση μεταξύ του υψηλού BMI (δείκτη μάζας σώματος), της παχυσαρκίας, καθώς και διαφόρων ειδών δίαιτας που προσομοιάζουν στη διατροφή του δυτικού τύπου (υψηλή κατανάλωση κορεσμένων και trans λιπαρών, υψηλή αναλογία ω-6:ω-3 λιπαρά οξέα, δίαιτες με θετικό ισοζύγιο θερμίδων καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά) με την αύξηση εμφάνισης περιοδοντίτιδας και περιοδοντικών νόσων γενικότερα (106).

4.3.4. Η συνεισφορά των διατροφικών παραγόντων στην πρόληψη και αντιμετώπιση προβλημάτων στη μικροβιακή χλωρίδα και στην οδοντική πλάκα

Είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα φλεγμονής που παρατηρούνται σε πολλές ασθένειες, και αυτό ισχύει και στην περίπτωση της περιοδοντίτιδας. Συνοψίζοντας τα παραπάνω, οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, σε σύγκριση με εκείνους που ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη, είχαν περισσότερα επεισόδια αιμορραγίας λόγω ουλίτιδας (106, 136, 137).

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, η περιοδοντίτιδα σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα μικροθρεπτικών ουσιών στον ορό (106, 137). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της κακής διατροφής, του τρόπου ζωής (π.χ. κάπνισμα) ή/ και γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την απορρόφηση, τη διανομή, τη βιοδιαθεσιμότητα και τη σύνθεση των μικροθρεπτικών συστατικών. Οι συστάσεις που προτείνονται στους ασθενείς με περιοδοντίτιδα αναφέρονται στην αύξηση της πρόσληψης ιχθυελαίων, πρωτεϊνών, φρούτων και λαχανικών και στη μείωση των επιπέδων σακχάρων ως μέρος μιας μελέτης περιοδοντικής πρόληψης/ θεραπείας, με γενικά οφέλη και για την υγεία. Αναδεικνύεται επίσης ως ωφέλιμη μια διατροφή που είναι πλούσια σε τροφές και ουσίες με αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Διατροφικά μοντέλα, όπως της

Μεσογειακής διατροφής φαίνεται πως ενισχύουν τη δυνατότητα επίτευξης αυτού του στόχου. Σε αντιδιαστολή, υπάρχει ο Δυτικός τρόπος ζωής, που συνδέεται με το αντίθετο αποτέλεσμα (106, 136).

4.4. Αυτοάνοσα νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διατροφικοί παράγοντες, οδοντική πλάκα

4.4.1. Αυτοάνοσα νοσήματα

Περίπου 24 εκατομμύρια (7%) άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν από κάποια αυτοάνοση ασθένεια. Οι γυναίκες επηρεάζονται συχνότερα από τους άνδρες και οι περισσότερες ασθένειες εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή. Οι αυτοάνοσες ασθένειες είναι ασθένειες που προκύπτουν ύστερα από μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση σε ένα φυσιολογικό τμήμα του σώματος. Υπάρχουν τουλάχιστον 80 τύποι αυτοάνοσων ασθενειών και μπορεί να εμπλέκεται σχεδόν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Τα συνηθέστερα συμπτώματα περιλαμβάνουν χαμηλό πυρετό και συνεχές αίσθημα κόπωσης, ενώ κατά κανόνα οι ασθενείς παρουσιάζουν περιόδους έξαρσης, όπου τα συμπτώματα είναι πολύ έντονα, και περιόδους ύφεσης με σχεδόν ανεπαίσθητα συμπτώματα.

Τα αίτια εμφάνισης των αυτοάνοσων ασθενειών είναι άγνωστα, με το πρότυπο εμφάνισης να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την ασθένεια και την κοινωνία. Γενικά θεωρείται ότι πρόκειται για αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Για παράδειγμα, ο λύκος εμφανίζει σε κάποιες περιπτώσεις κληρονομικό πρότυπο, ωστόσο μπορεί να προκληθεί και από λοιμώξεις ή άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ορισμένες κοινές ασθένειες που θεωρούνται αυτοάνοσες είναι η κοιλιοκάκη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η νόσος του Graves, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ψωρίαση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος. Η διάγνωση γίνεται ανάλογα με την ασθένεια και τα εκάστοτε συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής, σε συνδυασμό με αιματολογικές εξετάσεις που παρουσιάζουν αυξημένες μετρήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων και των αντισωμάτων που ευθύνονται για την αυτοανοσία (138).

Η θεραπεία επίσης εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της πάθησης. Συνήθως χρησιμοποιούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ανοσοκατασταλτικά. Περιστασιακά χορηγείται και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη. Οι θεραπείες που εφαρμόζονται στοχεύουν στην εξάλειψη ή τη μείωση της έντασης των συμπτωμάτων, χωρίς να επέρχεται ίαση (139, 140).

4.4.2. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προέρχεται από την ελληνική λέξη ρεύμα-rheuma (nom.), P-rheumatos (γεν.) ("Ροή, ρεύμα"). Το επίθεμα - "οειδής" σημαίνει κοινή φλεγμονή που μοιάζει με ρευματικό πυρετό. Το Rhuma, που σημαίνει υδαρή απόρριψη, μπορεί να αναφέρεται στο γεγονός ότι οι αρθρώσεις είναι πρησμένες ή ότι η ασθένεια μπορεί να επιδεινωθεί από την υγρασία του καιρού. Συγκεντρωτικά, ο όρος «ρευματοειδής αρθρίτιδα» βασίζεται στην ελληνική γλώσσα και έχει αποδοθεί στη νόσο για να τονίσει το βασικό της χαρακτηριστικό, που δεν είναι άλλο από τις υδαρείς και φλεγμονώδεις αρθρώσεις (141).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι το είδος συστηματικής φλεγμονώδους αρθρίτιδας που διαγιγνώσκεται συχνότερα, με συχνότητα εμφάνισης έως και 1% παγκοσμίως. Οι γυναίκες, οι καπνιστές και όσοι έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου επηρεάζονται συχνότερα. Η ύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας θα πρέπει να ελέγχεται αν υπάρχει τουλάχιστον μία άρθρωση με οξύ πρήξιμο που δεν εξηγείται από την ύπαρξη άλλης νόσου. Σε έναν ασθενή με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, η παρουσία ενός ρευματοειδούς παράγοντα, ενός αυξημένου επιπέδου C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (139) (δηλ. $\geq 1\text{mg/dL}$, με δεδομένες φυσιολογικές τιμές $< 10\text{mg/L}$ ή αλλιώς από 0 έως το πολύ 1mg/dL) (142) ή αυξημένου ρυθμού καθίζησης ερυθρών είναι σημεία συμβατά με μια διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (139).

Εδώ αξίζει να συμπληρωθεί ότι η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών είναι ένας δείκτης που μετρά το πόσο γρήγορα καθιζάνουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια μέσα σε χρονικό διάστημα μιας ώρας, σε σύγκριση με το πλάσμα του αίματος, λόγω του ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν διαφορετικό ηλεκτρικό φορτίο και μεγαλύτερο ειδικό βάρος από το πλάσμα του αίματος. Ενδεικτικά οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) ή στα Αγγλικά «Erythrocyte Sedimentation Rate» (ESR) είναι σε γενικές γραμμές οι ακόλουθες ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το στάδιο ζωής (143):

Πίνακας 4.4.2.α. Φυσιολογικές τιμές της ταχύτητας του ρυθμού καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (144).

Κατηγορία φύλου/ σταδίου ζωής	Φυσιολογικές τιμές ΤΚΕ
Παιδιά 0 έως 10 ετών	0-10mm/h
Άντρες έως 50 ετών	0-15mm/h
Άντρες άνω των 50 ετών	0-20mm/h
Γυναίκες έως 50 ετών	0-20mm/h
Γυναίκες άνω των 50 ετών	0-30mm/h
Πρώτες 20 εβδομάδες κύησης	18-48mm/h
21η έως 40ή εβδομάδα κύησης	30-70mm/h

Πέρα από τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (στα Αγγλικά CRP από τα αρχικά των λέξεων C Reactive Protein) και την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, υπάρχουν και άλλα στοιχεία που ανιχνεύονται εργαστηριακά και συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Άλλα εμφανίζονται σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και άλλα σε μικρότερο. Σε κάθε περίπτωση, το σύνολο των συχνότερα εμφανιζόμενων αυτών στοιχείων δίνεται στον αμέσως παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.4.2.β. Συχνότερα εργαστηριακά ευρήματα σχετιζόμενα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (145).

Συχνότερα ευρήματα
Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)
Αυξημένα επίπεδα ταχύτητας καθίζησης ερυθρών
Θετικά αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρολλινιωμένου πεπτιδίου, γνωστά ως ACPAs (anti-citrullinated antibodies) και αντι-CCPs (anti-Cyclic Citrullinated Peptides). Τα φέρει συνήθως το 60-70% των ασθενών.
Θετικός RF (ρευματοειδής παράγοντας). Επίσης στο 60-70% των ασθενών.
Εμφάνιση θρομβοκυττάρωσης, δηλ. υπέρμετρης παραγωγής αιμοπεταλίων.
Παρουσία αναιμίας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια μακροχρόνια αυτοάνοση ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως αύξηση της θερμοκρασίας, οίδημα και πόνο στις αρθρώσεις. Ο πόνος και η δυσκαμψία συχνά επιδεινώνονται μετά από ανάπαυση. Κατά κανόνα η εμφάνιση είναι όμοια και στις δύο πλευρές, ενώ μπορεί να επηρεάσει και άλλα μέρη του σώματος εκτός από τις αρθρώσεις. Συνοδά προβλήματα που εμφανίζονται συχνά είναι χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, φλεγμονή γύρω από τους πνεύμονες και φλεγμονή στην καρδιά. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν πυρετό και έλλειψη ενέργειας. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σταδιακά και ο ασθενής μπορεί να διαγνωστεί εβδομάδες ή και μήνες μετά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Ενώ η αιτία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν είναι σαφής, πιστεύεται ότι πρόκειται για συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο υποκείμενος μηχανισμός περιλαμβάνει δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού που επιτίθεται στις αρθρώσεις. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την πάχυνση της κάψουλας της άρθρωσης. Επίσης, επηρεάζει το υποκείμενο οστό και το χόνδρο. Η διάγνωση γίνεται κυρίως με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα του ατόμου. Οι ακτινογραφίες και οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να υποστηρίξουν τη διάγνωση ή να αποκλείσουν άλλες ασθένειες με παρόμοια συμπτώματα. Άλλες ασθένειες που μπορεί να

εμφανιστούν μαζί με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα μεταξύ άλλων είναι ο συστηματικός ερυθρελάτης, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ινομυαλγία (140).

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση του πόνου, η μείωση της φλεγμονής και η βελτίωση της συνολικής λειτουργικότητας του ατόμου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εξισορρόπηση της ανάπαυσης και της άσκησης, τη χρήση ναρθήκων και τιραντών ή τη χρήση βοηθητικών συσκευών. Τα φάρμακα για το πόνο, τα στεροειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη χρησιμοποιούνται συχνά για να μειώσουν ή να εξαλείψουν τα συμπτώματα. Τα αντιρευματικά φάρμακα τροποποίησης της νόσου, όπως η υδροξυχλωροκίνη και η μεθοτρεξάτη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Τα βιολογικά αντιρευματικά φάρμακα (είναι γνωστά και ως «βιολογικοί παράγοντες») μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν η ασθένεια δεν ανταποκρίνεται σε άλλες θεραπείες, ωστόσο, έχουν μεγάλο ποσοστό ανεπιθύμητων παρενεργειών (139). Η χειρουργική επέμβαση για την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση ή την απομάκρυνση των αρθρώσεων που φλεγμαίνονται σημαντικά μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχει επηρεάσει περίπου 24,5 εκατομμύρια άτομα από το 2015. Αυτό σημαίνει περίπου 0,5 με 1% των ενηλίκων στον ανεπτυγμένο κόσμο με 5 έως 50 ανά 100.000 ανθρώπους που διαγιγνώσκονται με την ασθένεια κάθε χρόνο. Η ασθένεια εμφανίζεται συχνότερα στη μέση ηλικία και οι γυναίκες επηρεάζονται 2,5 φορές πιο συχνά από ότι οι άνδρες. Το 2013, η ασθένεια οδήγησε σε 38.000 θανάτους από 28.000 θανάτους το 1990 (141).



Εικόνα 4.4.2.α). Άνω άκρα με ρευματοειδή αρθρίτιδα (146).



Εικόνα 4.4.2.β) & γ). Κάτω άκρα με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στο β), τα πόδια και το δεξί γόνατο δείχνουν φανερά ότι το άτομο νοσεί. Στο γ) παρουσιάζεται ένα πιο κοντινό πλάνο των ποδιών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (145).

4.4.3. Ιστορικά στοιχεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η πρώτη περιγραφή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που αναγνωρίζεται από τη σύγχρονη ιατρική βρίσκεται στη διατριβή του Augustin Jacob Landré-Beauvais από το έτος 1800. Ο Landré-Beauvais ήταν μόλις 28 ετών και τοπικός ιατρός στο άσυλο Salpêtrière στη Γαλλία, όταν διαπίστωσε πρώτος τα συμπτώματα και σημάδια αυτού που είναι γνωστό τώρα ως ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο ίδιος είχε εξετάσει και θεραπεύσει πλήθος ασθενών με σοβαρό πόνο στις αρθρώσεις που δεν μπορούσε να εξηγηθεί από άλλες γνωστές παθήσεις εκείνης της εποχής (όπως ρευματισμοί ή οστεοαρθρίτιδα) (147). Σε αντίθεση με την ουρική αρθρίτιδα, η κατάσταση αυτή επηρέαζε κυρίως τις φτωχές γυναίκες συχνότερα από ότι τους άνδρες, οι οποίες είχαν προηγουμένως αγνοηθεί από άλλους γιατρούς, οι οποίοι ενδιαφέρονταν να κερδίσουν την αναγνώριση και την αποζημίωση για το έργο τους και για αυτό επέλεξαν να θεραπεύσουν πιο εύπορους ασθενείς (148). Ο Landré-Beauvais υπέθεσε ότι αυτοί οι ασθενείς υπέφεραν από μια προηγούμενη μη χαρακτηρισμένη κατάσταση, την οποία ονόμασε “Goutte Asthenique Primitive” ή «πρωτογενή ασθένεια ουρικής αρθρίτιδας» (147). Αν και η ταξινόμηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ως συγγενή της ουρικής αρθρίτιδας ήταν ανακριβής, η διατριβή πάνω σε αυτήν ενθάρρυνε άλλους ερευνητές στον τομέα των διαταραχών των οστών και των αρθρώσεων να μελετήσουν περαιτέρω την ασθένεια αυτή (149).

Ο επόμενος σημαντικός συνεργάτης στη μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ήταν ο Alfred Garrod, ένας Άγγλος γιατρός που υπολογίζεται ότι έζησε στα μέσα με τα τέλη του 19ου αιώνα (147). Ο Alfred Garrod ήταν ο πρώτος που διέκρινε την ουρική αρθρίτιδα από άλλες αρθριτικές

καταστάσεις. Βρήκε περίσσεια ουρικού οξέος στο αίμα των ασθενών που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα, αλλά όχι στο αίμα των ασθενών με άλλες μορφές αρθρίτιδας (149). Το 1859 ο Alfred Garrod έγραψε τη διατριβή του για τη φύση της ουρικής αρθρίτιδας και της ρευματικής ουρικής αρθρίτιδας, περιγράφοντας αυτές τις παρατηρήσεις (147). Αυτό το έργο διαφοροποίησε την αρθρίτιδα από την ουρική αρθρίτιδα και επίσης χαρακτήρισε τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ως ξεχωριστή ασθένεια, την οποία ανέφερε ως «Ρευματική ουρική αρθρίτιδα». Οι ανακαλύψεις του Alfred Garrod έθεσαν τα θεμέλια για την έρευνα σχετικά με την αιτιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αφού δήλωσε ότι εάν η ασθένεια αυτή μπορεί να διαφοροποιηθεί από την ουρική αρθρίτιδα και από άλλες μορφές αρθρίτιδας, τότε πρέπει να υπάρχει ξεχωριστή αιτιολογία (149).

Ο Archibald Garrod, ο τέταρτος γιος του Alfred Garrod, διεξήγαγε επίσης έρευνα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το 1890 συντάσσει μια εκτενή έκθεση για τους ρευματισμούς και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτό το βιβλίο ανέφερε τον όρο "Ρευματοειδής αρθρίτιδα" για να αναφερθεί στην ασθένεια που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από τον Landré-Beauvais και που αργότερα αναφερόταν ως «Ρευματική ουρική αρθρίτιδα» από τον πατέρα του. Στα ενενήντα χρόνια που πέρασαν από την ανακάλυψή του, χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι από δώδεκα όροι για να περιγράψουν την ίδια ασθένεια (148). Ο Archibald Garrod επέλεξε τη "Ρευματοειδή Αρθρίτιδα" επειδή περιέγραφε με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δράση της νόσου στο ανθρώπινο σώμα (147). Επιπλέον, η διδακτορική του διατριβή ερευνούσε επίσης την ιστορία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Στο διδακτορικό του συγκεκριμένα, μελετούσε οστά από αρχαία σκελετικά ευρήματα από όλο τον κόσμο. Σε αυτό γινόταν επίσης συζήτηση για οστά που ανακαλύφθηκαν στα ερείπια της Πομπηίας, σκελετούς που βρέθηκαν σε ένα νεκροταφείο στην Πομερανία (κοντά στα σύνορα της Πολωνίας και της Γερμανίας), για οστά από την αρχαία Αίγυπτο και ακόμη και από τα οστά ενός κατοίκου της βορειοδυτικής Ευρώπης, που βρέθηκαν στο πολεμικό του πλοίο, που παρουσιάζουν σκελετικές βλάβες ενδεικτικές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Δυστυχώς, το βιβλίο του Archibald Garrod αναφέρει μόνο αυτούς τους ισχυρισμούς και δεν αναπτύσσει τα συγκεκριμένα αποδεικτικά στοιχεία. Με βάση τις παλαιοαιματολογικές αναλύσεις του, ο Archibald Garrod πρότεινε ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν ήταν ασθένεια αποκλειστικά της σύγχρονης εποχής, αλλά ήταν παρούσα και αποτελούσε πρόβλημα και για τους προγόνους μας. Η διατριβή του χρησιμεύει ως η ραχοκοκαλιά της αρχαίας σχολής μελέτης της αιτιολογίας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (148).

Τον 20ο αιώνα ο Αμερικανός γιατρός Charles Short αμφισβήτησε τους παλαιοπαθολογικούς ισχυρισμούς του Archibald Garrod και προσπάθησε να δυσφημίσει την υπόθεση της Αρχαίας Προέλευσης όπως παρουσιάστηκε από τον Archibald Garrod στη διατριβή του. Με την εξέταση των αρχικών παλιοντολογικών εκθέσεων που αναφέρθηκαν από την Treatise του Archibald Garrod, ο Short αναγνώρισε ότι οι διαγνώσεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας και της ουρικής αρθρίτιδας επιβεβαιώνονταν σε όλα τα σκελετικά δείγματα. Από την άλλη πλευρά, δε βρήκε

μια οριστική διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά μάλλον μόνο ισχυρισμούς της που θεωρούσε μη πειστικούς (147). Υποστηρίζοντας ότι οι ιδέες του Archibald Garrod ήταν ψευδείς, σύντομα υπέθεσε ότι, λόγω της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων που δείχνουν διαφορετικά, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ήταν στην πραγματικότητα μια ασθένεια σύγχρονης προέλευσης (138). Αν και άλλοι είχαν κάνει παρόμοιες εικασίες στο παρελθόν, το έργο του Short ήταν το πιο συχνά πιστόμενο ως βάση της αρχικής άποψης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η συζήτηση για την αρχαία προέλευση εναντίον της πρόσφατης εμφάνισης εξακολουθεί να υφίσταται ακόμη και σήμερα, καθώς και οι δύο πλευρές του επιχειρήματος συνεχίζουν να αναπτύσσουν στοιχεία που υποστηρίζουν τους ισχυρισμούς τους (148).

4.4.4. Αίτια εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχει συχνότητα εμφάνισης 0,5% έως 1%, με εμφανή μείωση της συχνότητας από το βορρά προς το νότο (στο βόρειο ημισφαίριο) και από αστικές σε αγροτικές περιοχές. Ορισμένοι ιθαγενείς πληθυσμοί της Αμερικής έχουν πολύ υψηλή επικράτηση. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας περίπου τρεις έως πέντε φορές, ενώ επιπλέον, η ύπαρξη ενός διδύμου με την ασθένεια συνδέεται σημαντικά με την εμφάνισή της και στον άλλο δίδυμο, εμπλέκοντας τους γενετικούς παράγοντες παθογένειας (150). Η κληρονομικότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας υπολογίζεται επί του παρόντος στο 40-65% για την οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά χαμηλότερη (20%) για την οροαρνητική (και οι δυο αυτοί τύποι ρευματοειδούς αρθρίτιδας επεξηγούνται παρακάτω στο υποκεφάλαιο 4.4.6.). Οι σύγχρονες τεχνολογίες γενετικής, σε συνδυασμό με τις μεγάλες, καλοσχεδιασμένες κλινικές μελέτες, συνέβαλαν σημαντικά στην κατανόηση της γενετικής της νόσου. Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος που χρησιμοποιούν μονό νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς έχουν χαρακτηρίσει πάνω από εκατό τόπους που συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι περισσότεροι από τους οποίους εμπλέκουν τους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς, ενώ μερικοί από αυτούς μοιράζονται με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες.

Η Επιγενετική συμβάλλει επίσης στην παθογένεια, πιθανότατα μέσω της ενσωμάτωσης των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γενετική έκφραση. Μια πρόσφατη επιγενετική μελέτη σύνδεσης προσδιόρισε δέκα θέσεις μεθυλίωσης που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον γενετικό κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σχετίζεται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι συχνότερα αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα και τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση ή εκπαιδευτικό επίπεδο. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο, αν και η αιτιότητα και η φύση αυτής της σχέσης παραμένει ακόμη

αδιευκρίνιστη (151). Επιπλέον, μολυσματικοί παράγοντες (π.χ., *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* και ο ιός Epstein-Barr) έχουν προταθεί ως ενεργοποιητές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ωστόσο οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί (150). Μία άλλη μελέτη πρότεινε ότι μεταβολές στους κοινούς μικροβιακούς πληθυσμούς του στόματος, των σιελογόνων και γαστρεντερικών περιοχών, οι οποίες συσχετίζονται με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τη βαρύτητα της ασθένειας, μπορούν να μεταβάλλουν και την απόκριση στα αντιρρευματικά τροποποιητικά φάρμακα (151).

4.4.5. Συμπτώματα ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις, αλλά επηρεάζει και άλλα όργανα σε περισσότερο από 15-25% των περιπτώσεων (141). Άλλα προβλήματα που εμφανίζονται στους ασθενείς περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, οστεοπόρωση, διάμεση πνευμονοπάθεια, λοίμωξη, καρκίνο, αίσθημα κόπωσης, κατάθλιψη, ψυχικές διαταραχές και προβλήματα λειτουργικότητας/εκτέλεσης καθημερινών εργασιών.

Η αρθρίτιδα περιλαμβάνει φλεγμονή της αρθρικής μεμβράνης. Οι αρθρώσεις γίνονται πρησμένες, τρυφερές και ζεστές, και η ακαμψία περιορίζει την κίνησή τους. Με τον καιρό επηρεάζονται πολλαπλές αρθρώσεις (πολυαρθρίτιδα). Συχνότερα εμπλέκονται οι μικρές αρθρώσεις των χεριών, των ποδιών και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, αλλά μπορούν να εμπλέκονται και μεγαλύτερες αρθρώσεις, όπως ο ώμος και το γόνατο (141, 152).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα συνήθως εκδηλώνεται με σημεία φλεγμονής, ενώ οι πληγείσες αρθρώσεις είναι πρησμένες, ζεστές, επώδυνες και δύσκαμπτες, ιδιαίτερα νωρίς το πρωί, όταν ο ασθενής ξυπνάει ή μετά από παρατεταμένη αδράνεια. Η αυξημένη δυσκαμψία νωρίς το πρωί είναι συχνά ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου και συνήθως διαρκεί περισσότερο από μία ώρα. Οι απαλές κινήσεις μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου. Αυτά τα σημεία συμβάλλουν στη διάκριση των ρευματοειδών από τα μη φλεγμονώδη προβλήματα των αρθρώσεων, όπως η οστεοαρθρίτιδα (141, 153). Οι αρθρώσεις συχνά επηρεάζονται με αρκετά συμμετρικό τρόπο, αν και αυτό δεν είναι απαραίτητο, αφού η αρχική παρουσίαση μπορεί να είναι ασύμμετρη.

Καθώς η παθολογία εξελίσσεται, η φλεγμονώδης δράση οδηγεί σε πρόσδεση και διάβρωση των χόνδρων και καταστροφή της επιφάνειας της άρθρωσης, γεγονός που παρεμποδίζει το εύρος της κίνησης και οδηγεί σε παραμόρφωση. Τα δάχτυλα μπορεί να υποφέρουν από σχεδόν οποιαδήποτε παραμόρφωση ανάλογα με το ποιες αρθρώσεις εμπλέκονται περισσότερο (141).

Το ρευματοειδές οζίδιο, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα, είναι το συνηθέστερο μη-κοινό χαρακτηριστικό και εμφανίζεται περίπου στο 25-30% των ατόμων που πάσχουν από

ρευματοειδή αρθρίτιδα. Είναι ένας τύπος φλεγμονώδους αντίδρασης γνωστής στους παθολόγους ως «νεκρωτικό κοκκίωμα». Η αρχική παθολογική διαδικασία στον σχηματισμό οζιδίων είναι άγνωστη, αλλά μπορεί να είναι ουσιαστικά η ίδια με αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς παρόμοια δομικά χαρακτηριστικά συμβαίνουν και στα δύο. Το οζίδιο έχει μια κεντρική περιοχή από νεκρωτικό ινωδοειδές/ κοκκίωμα, που μπορεί να είναι σχισμένη και η οποία αντιστοιχεί στο πλούσιο σε ινώδες νεκρωτικό υλικό που βρίσκεται μέσα και γύρω από έναν επηρεασμένο αρθρικό χώρο. Το τυπικό ρευματοειδές οζίδιο μπορεί να είναι μερικά χιλιοστά έως μερικά εκατοστά σε διάμετρο και συνήθως βρίσκεται πάνω σε οστέινες προεξοχές, όπως ο αγκώνας, η φτέρνα, οι αρθρώσεις ή άλλες περιοχές που υποφέρουν από επαναλαμβανόμενη μηχανική καταπόνηση. Τα οζίδια συνδέονται με θετικό τίτλο RF (Rheumatoid Factor, δηλαδή ρευματοειδή παράγοντα στα Ελληνικά) και σοβαρή διαβρωτική αρθρίτιδα. Σπάνια, αυτά μπορεί να εμφανιστούν σε εσωτερικά όργανα ή σε διάφορες θέσεις στο σώμα (141, 154).



Εικόνα 4.4.5. Δάκτυλα χεριού με ρευματοειδή οζίδια. (155)

Αρκετές μορφές αγγειίτιδας εμφανίζονται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά παρατηρούνται κυρίως σε μακροχρόνια και μη θεραπευμένη ασθένεια (141, 156). Η διάχυτη αλωπεκία εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ οι συγγενείς ατόμων με διάχυτη αλωπεκία εμφανίζουν συχνότερα ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ίνωση του πνεύμονα είναι μια αναγνωρισμένη επιπλοκή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Είναι επίσης μια σπάνια, αλλά καλά αναγνωρισμένη συνέπεια της θεραπείας (για παράδειγμα με μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδη). Το σύνδρομο Carlan, που προκαλεί την ανάπτυξη οζιδίων των πνευμόνων, εμφανίζεται σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και επιπλέον έκθεση σε σκόνη άνθρακα. Οι εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές συσχετίζονται επίσης με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (141, 157).

Τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πιο επιρρεπή στην αθηροσκλήρωση και ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) και εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνονται σημαντικά. Άλλες πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν περιλαμβάνουν περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, βαλβιτίτιδα και ίνωση. Πολλοί άνθρωποι με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν εμφανίζουν τον ίδιο πόνο στο στήθος που αισθάνονται άλλοι όταν έχουν

στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, είναι ζωτικής σημασίας 1) να διατηρηθεί ο βέλτιστος έλεγχος της φλεγμονής που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (η οποία μπορεί να εμπλέκεται στην πρόκληση καρδιαγγειακού κινδύνου) και 2) να εφαρμόζονται κατάλληλες ασκήσεις και φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως τα λιπίδια του αίματος και η αρτηριακή πίεση (141, 158).

Η αναιμία είναι μακράν η πιο συνηθισμένη ανωμαλία των κυττάρων του αίματος και μπορεί να προκληθεί από διάφορους μηχανισμούς. Η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ηπατιδίνης, οδηγώντας σε αναιμία χρόνιας μορφής, όπου ο σίδηρος απορροφάται ελάχιστα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν φυσιολογικό μέγεθος και χρώμα. Ένας χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων συνήθως εμφανίζεται μόνο σε άτομα με σύνδρομο Felty με μεγεθυμένο ήπαρ και σπλήνα. Ένας αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων εμφανίζεται όταν η φλεγμονή είναι ανεξέλεγκτη (141).

4.4.6. Κλινικές μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Όταν διαγιγνώσκεται ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι σημαντικό ο γιατρός να καθορίσει το τι τύπο έχει, ώστε αντίστοιχα να επιλέξει το κατάλληλο θεραπευτικό πρωτόκολλο για τον ασθενή αυτό. Ο κύριος τρόπος διαχωρισμού υποτύπων είναι αν πρόκειται για οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα ή οροαρνητική ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν ταξινομηθεί ως οροθετικοί παρατηρείται παρουσία ανκυκλικών κιτρουλινιωμένων πεπτιδίων (αντι-CCP, από την αγγλική ονομασία « anti-Cyclic Citrullinated Peptides») στις εξετάσεις αίματος. Αυτά αναφέρονται επίσης ως ανικιτρουλινοποιημένα πρωτεϊνικά αντισώματα (ACPAs). Αυτά είναι τα αντισώματα που προσβάλλουν το σώμα και παράγουν τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Μεταξύ 60 και 80% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι θετικοί για την παρουσία αντι-CCP, πράγμα που σημαίνει ότι αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για τη διάγνωση. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων μπορεί να ανιχνευθεί ήδη από 5 έως 10 χρόνια πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο άλλος δείκτης που εντοπίζεται στους οροθετικούς ασθενείς είναι η ύπαρξη του ρευματοειδούς παράγοντα (RF).

Είναι, ακόμη, δυνατό για τους ασθενείς να αναπτύξουν ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς την παρουσία αντισωμάτων στο αίμα τους. Αυτό αναφέρεται ως ρευματοειδής αρθρίτιδα οροαρνητικού τύπου. Οι οροαρνητικοί ασθενείς είναι εκείνοι που δεν παρουσιάζουν θετικά τα αντ-CCP ή το άλλο αντίσωμα, που ονομάζεται ρευματοειδής παράγοντας.

Αν και οι οροαρνητικοί ασθενείς δεν έχουν τα αντισώματα που βοηθούν τους γιατρούς να διαγνώσουν την πάθηση, μπορούν ακόμα να διαγνωσθούν με ρευματοειδή αρθρίτιδα με άλλους

τρόπους. Αυτοί περιλαμβάνουν την επίδειξη κλινικών συμπτωμάτων ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και αποτελέσματα ακτίνων Χ που υποδεικνύουν πρότυπα αλλοιώσεως χόνδρου και οστού.

Αν και συνήθως οι οροαρνητικοί ασθενείς έχουν πιο ήπια συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από τους οροθετικούς ασθενείς, αυτό δεν συμβαίνει πάντοτε. Μπορεί να εξαρτηθεί από διάφορους άλλους παράγοντες, όπως η γενετική προδιάθεση και άλλες υποκείμενες συνθήκες.

Επιπλέον, πολλοί οροαρνητικοί ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε τυπικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτό αποτελεί ένα κίνητρο για τους ερευνητές προκειμένου να εντοπίσουν τους υποτύπους της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και να παρέχουν την κατάλληλη θεραπεία σε όσους δεν έχουν δει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από τις θεραπείες που είναι σήμερα διαθέσιμες (159).

4.4.7. Διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και στη φυσική εξέταση. Το 2010, το American College of Rheumatology (ACR) και το European League Against Rheumatism (EULAR) εξέθεσαν τα πιο πρόσφατα κριτήρια για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (160). Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές αποσκοπούν στον εντοπισμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ασθενείς που την παρουσίασαν πρόσφατα, με αρθρίτιδα σε τουλάχιστον μία άρθρωση, την απουσία εναλλακτικής διάγνωσης που να εξηγεί καλύτερα την αρθροθυλακίτιδα και την επίτευξη συνολικής βαθμολογίας τουλάχιστον 6 (μέγιστη πιθανή το 10) από 4 τομείς. Αυτοί περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.4.7. Κριτήρια διάγνωσης ρευματοειδούς αρθρίτιδας στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Κριτήρια διάγνωσης ρευματοειδούς αρθρίτιδας κατά ACR 2010 & κατά EULAR
Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ)
Παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα (δηλ. RF)
Αριθμός και θέση προσβεβλημένων αρθρώσεων
Χρονική διάρκεια συμπτωμάτων

Τα κριτήρια του 2010 διαφέρουν από τα προηγούμενα κριτήρια στην ικανότητά τους να εντοπίζουν και να διαγιγνώσκουν την πρώιμη (και όχι την εγκαθιδρυμένη) ρευματοειδή αρθρίτιδα (161).

Συνήθως, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν συμμετρικό πολυαρθρικό πόνο στις αρθρώσεις και πρήξιμο, πιο έντονο στις μετακαρποφαλαγγικές και στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών. Άλλες κοινώς πληγείσες περιοχές στα πρώιμα στάδια της νόσου

συμπεριλαμβάνουν τις αρθρώσεις των καρπών, των αντιχειρών και των μεταταρσιοφαλαγγικών των δακτύλων. Αρθρίτιδα των μεσαίων και μεγάλων αρθρώσεων μπορεί να παρουσιαστεί πρώιμα στους αγκώνες, τους ώμους, τους αστραγάλους και τα γόνατα, και σχετίζεται με πιο σοβαρή μορφή ασθένειας (161, 162).

Αν και η συμμετρική πολυαρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων είναι η πιο κοινή μορφή, υπάρχουν κάποιες ακόμη λιγότερο κοινές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η μονοαρθρική αρθρίτιδα είναι μια άτυπη μορφή που εμφανίζεται σπάνια. Ο παλινδρομικός ρευματισμός περιγράφει τον επεισοδιακό πόνο στις αρθρώσεις ξαφνικής εμφάνισης με έναν ή περισσότερους κοινούς τομείς να επηρεάζονται για ώρες έως μέρες, συνήθως στις μικρές αρθρώσεις των χεριών και την εναλλαγή με περιόδους χωρίς συμπτώματα. Έως και τα δύο τρίτα των ασθενών με αυτή τη μορφή θα αναπτύξουν τελικά την κλασική ρευματοειδή αρθρίτιδα (163). Σπανιότερα, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επίμονα εξω-αρθρικά συμπτώματα, όπως γενικευμένο πόνο/ δυσκαμψία, διμερές σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, απώλεια βάρους, καθυστέρηση ανάπτυξης ή φλεγμονώδεις εκδηλώσεις σε άλλα όργανα.

Τα συμπτώματα της αρθρίτιδας είναι συνήθως πιο εμφανή το πρωί και οι ασθενείς αναφέρουν περισσότερο από 30 λεπτά πρωινού πόνου και δυσκαμψίας, που τείνει να βελτιώνεται με την αύξηση της δραστηριότητας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Το ζεστό νερό με τη μορφή μπάνιου ή ντους συνήθως βοηθάει με τον πόνο, όπως και ο ζεστός καιρός. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν βελτίωση του πόνου στις διακοπές σε τροπικά ή θερμά κλίματα. Άλλα κοινά χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας περιλαμβάνουν κόπωση, μυαλγία, απώλεια βάρους, χαμηλό πυρετό, και σε ορισμένες περιπτώσεις, κατάθλιψη (141, 164).

Κατά τη φυσική εξέταση, οι ασθενείς θα έχουν οίδημα ή/ και ευαισθησία στις αρθρώσεις που έχουν επηρεαστεί. Το εύρος κίνησης μπορεί να περιοριστεί λόγω πόνου ή πρηξίματος. Η εμπλοκή μεγάλων αρθρώσεων μπορεί να οδηγήσει σε ανιχνεύσιμες αρθροπλαστικές, ειδικά στο γόνατο. Ένα κοινώς χρησιμοποιούμενο κλινικό εργαλείο είναι η δοκιμή συμπίεσης, ένας ελιγμός στον οποίο οι αρθρώσεις των χεριών ή των ποδιών συμπιέζονται στις αρθρώσεις για να εκτιμηθεί ο πόνος. Παρόλο που είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την προσθήκη στην κλινική εικόνα, η δοκιμή συμπίεσης είναι από μόνη της ανεπαρκής για την ανίχνευση της πρώιμης αρθρίτιδας και οι γιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τον εντοπισμό των διογκωμένων αρθρώσεων σε περίπτωση απουσίας πόνου ή ευαισθησίας (165).

Μόλις υπάρξει κλινική υποψία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρέπει να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να αξιολογηθεί η σοβαρότητα της νόσου. Αυτές οι εξετάσεις περιλαμβάνουν τον εντοπισμό του ρευματοειδούς παράγοντα (RF), αντισώματα έναντι των κυκλικών κιτρογλυκωμένων πεπτιδίων [anti-CCP Abs (δηλαδή Antibodies)], δείκτες φλεγμονής, όπως ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) και CRP και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως οι πλήρεις αιματολογικές και μεταβολικές εξετάσεις (164).

Ο RF και τα αντι-CCP Abs είναι τα αντισώματα που όπως προαναφέρθηκε ορίζουν έναν ασθενή ως έχοντα "οροθετική" ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα RFs είναι αντισώματα που δεσμεύονται στο τμήμα Fc της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και έτσι μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες καταστάσεις εκτός από ρευματοειδή αρθρίτιδα (άλλες ρευματικές ασθένειες, λοιμώξεις, κακοήθειες ή και σε υγιή άτομα). Η συνολική ευαισθησία του RF στη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπολογίζεται γύρω στο 69%, με την εξειδίκευσή του, δηλαδή το πόσο κατάλληλος δείκτης είναι τελικά για την ανίχνευση της συγκεκριμένης νόσου, να φτάνει στο 85%. Βέβαια, σε υγιή και νεότερα άτομα η εξειδίκευση δύναται να είναι ακόμα υψηλότερη (166).

Αν και η συσχέτιση των RF και των αντι-CCP με την επακόλουθη ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχει ξεκαθαριστεί, έρευνες έχουν δείξει ότι τα αντι-CCP μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα πολλά χρόνια πριν από τον RF και πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων ρευματοειδούς αρθρίτιδας (167). Η θετικότητα Ab-Anti-CCP επίσης συνδέεται με την ανάπτυξη οστικής διάβρωσης και ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου, ανεξάρτητα από την παρουσία RF. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση ασθενών με λίγα συμπτώματα ή άτυπης φλεγμονώδους αρθρίτιδας και υψηλού τίτλου αντι-CCP αντισωμάτων.

Σημαντικό να σημειωθεί εδώ είναι, ότι ένα διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό (15% -25%) ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να είναι οροαρνητικοί, που ορίζεται από την απουσία RF και αντι-CCP αντισωμάτων. Οι οροαρνητικοί ασθενείς μπορεί να έχουν μεν σημαντικό πόνο και οίδημα στις αρθρώσεις, αλλά γενικά είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν διαβρωτική δράση της νόσου των αρθρώσεων σε σχέση με τους οροθετικούς ασθενείς (168). Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, σύμφωνα με την ACR/ EULAR 2010, οι κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μπορούν να ικανοποιηθούν ακόμη και αν δεν υπάρχει RF ή αντι-CCP, και πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι οροαρνητικοί ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να έχουν υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου στη διάγνωση, η οποία μπορεί να αντικατοπτρίζει το χρόνο καθυστέρησης στη διάγνωση λόγω της οροαρνητικότητας. Κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ρευματοειδή αρθρίτιδα, με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες και μια ισχυρή, διαρκή απάντηση σε μια δοκιμή της πρεδνιζόνης, μπορεί να δείχνει διάγνωση προς αυτή την κατεύθυνση (169).

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα που μπορεί να παρουσιαστούν στη διάγνωση, και που αντικατοπτρίζουν συστηματική φλεγμονή, περιλαμβάνουν αυξημένη ESR και/ ή CRP, χρόνια αναιμία, θρομβοκυττάρωση και/ ή υποαλβουμιναιμία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν καλά καθορισμένα όρια που να υποδεικνύουν την ενεργότητα της νόσου ή την ύφεση (168).

4.4.8. Πρόληψη και αντιμετώπιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Επειδή η φλεγμονή είναι στην κορυφή των κλινικών συμβάντων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η αναστροφή της είναι ο κύριος θεραπευτικός στόχος. Αν η φλεγμονή υποχωρήσει γρήγορα, και παρεμποδιστεί η πρόκληση ή η πρόοδος ζημιάς, μπορεί να επιτευχθεί βελτίωση της μέγιστης σωματικής λειτουργίας, χωρίς περαιτέρω επακόλουθα. Η θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτεί μια στρατηγική προσέγγιση, στην οποία η τακτική αξιολόγηση της δραστηριότητας της ασθένειας οδηγεί σε θεραπευτικές προσαρμογές ή αλλαγές φαρμάκων σύμφωνα με αυτές, και ανάλογα με τις εκάστοτε εκδηλώσεις της ασθένειας (θεραπεία προς στόχευση) (151, 170). Στην πράξη, εάν μια περίπτωση χαμηλής δραστηριότητας ασθένειας ή βελτίωσης κατά 80% των συμπτωμάτων της έχει επιτευχθεί σε 3 μήνες, η πιθανότητα επίτευξης του στόχου αποκατάστασης σε 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας είναι πολύ υψηλή. Εάν η βελτίωση είναι μικρή σε 3 μήνες, η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί. Επίσης, εάν η κατάσταση της χαμηλής δραστηριότητας της νόσου (ή της ύφεσης) δεν έχει επιτευχθεί σε 6 μήνες, η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμηθεί (160, 170).

Η έναρξη της θεραπείας νωρίτερα οδηγεί σε καλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας και τροποποίησης της νόσου σχετίζεται με λιγότερες βλάβες των αρθρώσεων και αυξημένες πιθανότητες επίτευξης και διατήρησης ύφεσης. Πλέον υπάρχουν σαφή στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η ανοσοποιητική δυσλειτουργία και η φλεγμονή εμφανίζονται προκλινικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η έκφραση του γενετικού και περιβαλλοντικού κινδύνου σε αυτές τις παθολογικές διεργασίες μπορεί αρχικά να εμφανιστεί σε επιφάνειες του βλεννογόνου, πολύ απομακρυσμένες από τις αρθρικές αρθρώσεις που φέρουν το κύριο βάρος της καθιερωμένης ρευματοειδούς νόσου. Οι προγνωστικές ικανότητες των κλινικών, γενετικών, ανοσολογικών και απεικονιστικών βιοδεικτών μπορούν να αξιολογηθούν και να συνδυαστούν επιτρέποντας να εντοπίσουμε τα άτομα με τον υψηλότερο κίνδυνο κλινικής εμφάνισης της νόσου (171).

Ο στόχος της διαχείρισης σε άτομα με υψηλό κίνδυνο είναι να αποτραπεί σε αυτά τα άτομα το να ακολουθήσουν τη φυσική τους τροχιά προς την κλινική εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Με τον καλύτερο χαρακτηρισμό των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο και την ποσοτικοποίηση του κινδύνου εξέλιξης τους σε ασθενείς, έχει καταστεί εφικτή η προληπτική παρέμβαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σήμερα επικρατούν 2 ευρείες στρατηγικές ως ο καλύτερος τρόπος παρέμβασης σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Σύμφωνα με την πρώτη προσέγγιση, μπορεί κανείς να αντιμετωπίσει δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός ατόμου να εμφανίσει της ασθένεια. Για παράδειγμα, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης αρθρίτιδας σε μια ομάδα οροθετικών ασθενών με αρθραλγία (172), γεγονός που υποδηλώνει ότι η προσαρμογή του τρόπου ζωής θα μπορούσε να αποτρέψει την ασθένεια σε ορισμένους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο. Λαμβάνοντας υπόψη την αυτοανοσία του βλεννογόνου, η θεραπεία της οδοντικής πλάκας

μπορεί επίσης να μεταβάλλει τον κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία της οδοντικής πλάκας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου (173).

Η δεύτερη προληπτική στρατηγική είναι ο ασθενής να ξεκινήσει το θεραπευτικό πλάνο για την καθιερωμένη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αναγνωρίζοντας ότι η συστηματική ανοσολογική δυσλειτουργία που υπάρχει σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρατηρείται επίσης προκλινικά, είναι λογικό ότι οι ανοσοδιαμορφωτικές θεραπείες που οδηγούν σε ύφεση στην πρώιμη αρθρίτιδα θα μπορούσαν επίσης να είναι αποτελεσματικές σε άτομα σε κίνδυνο. Παρόλο που μια δοκιμή γλυκοκορτικοειδών σε μια ομάδα οροθετικών ασθενών με αρθραλγία ήταν αναποτελεσματική, 67 μεγαλύτερες πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολόγησαν την ικανότητα του abatacept (μελέτη APPIRA, Διεθνής τυποποιημένη κλινική μελέτη αριθ. 46017566) και του rituximab (κλινική μελέτη PRAIRI, Netherlands Trail Register αριθ. 2442) για την πρόληψη της ανάπτυξης αρθρίτιδας σε αυτόν τον πληθυσμό βρίσκονται σε εξέλιξη (171).

4.4.8.1. Φαρμακευτικά

Τα αντιρευματικά φάρμακα τροποποίησης της νόσου (DMARDs) στοχεύουν στη φλεγμονή και εξ ορισμού μειώνουν την πρόοδο της βλάβης. Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), μειώνοντας παράλληλα τον πόνο και τις δυσκαμψίες, βελτιώνουν τη φυσική λειτουργία, χωρίς να παρεμβαίνουν στις βλάβες στην άρθρωση και επομένως δεν τροποποιούν την ασθένεια. Τα γλυκοκορτικοειδή προσφέρουν ταχεία ανακούφιση από τα συμπτώματα και τροποποιούν την πορεία της νόσου, αλλά συνδέονται με σοβαρές μακροπρόθεσμες παρενέργειες (170, 174).

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες DMARDs: συνθετικά και βιολογικά. Τα συνθετικά DMARDs ορίζονται περαιτέρω ως συμβατική συνθετική ή στοχευμένη συνθετική θεραπεία. Τα συμβατικά συνθετικά DMARDs έχουν εξελιχθεί εμπειρικά και οι τρόποι δράσης τους εξακολουθούν να είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Αντίθετα, στοχευμένα συνθετικά DMARDs αναπτύχθηκαν για να ρυθμίσουν ένα συγκεκριμένο στόχο που εμπλέκεται στη δημιουργία φλεγμονών. Βασικά παραδείγματα αποτελούν οι αναστολείς κινάσης (JAK), όπως tofacitinib ή βαρικιτινίμη.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της EULAR, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει με συμβατικό συνθετικό DMARD, ιδανικά μεθοτρεξάτη, σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή χαμηλής δόσης. Υπάρχουν αναμφισβήτητα αποδεικτικά στοιχεία ότι αυτή είναι η βέλτιστη προσέγγιση. Η δόση όλων των συμβατικών συνθετικών DMARD θα πρέπει να εμπίπτει στη βελτιστοποιημένη κλιμάκωση της μεθοτρεξάτης στα 25-30mg την εβδομάδα (περίπου 0,3mg/kg σωματικού βάρους) -είτε από του στόματος είτε υποδορίως- ή σουλφασαλαζίνη μέχρι 3g ημερησίως. Τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται σε χαμηλές έως ενδιάμεσες από του στόματος δόσεις ή παρεντερικά ως απλή ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά

(151, 170, 174). Χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (<7,5mg ημερησίως), π.χ. prednisolone, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, προσδίδουν δομικό πρόσθετο σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με μεθοτρεξάτη (151, 170, 174, 175).

Η εγκεκριμένη βιολογική θεραπευτική προσέγγιση για ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει τέσσερις διαφορετικούς τρόπους δράσης: παρεμπόδιση της δράσης του TNF, αναστολή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης, αποκλεισμό συνδιεγέρσεως T-κυττάρων και εξάντλησης B-κυττάρων. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών ανταποκρίνονται στην αναστολή των οδών ιντερλευκίνης 1 (IL-1). Μεταξύ των αναστολέων του TNF σε ενέσιμη μορφή, οι ενέσεις που είναι σήμερα εγκεκριμένες είναι μία για ενδοφλέβια χρήση (infliximab) και τέσσερις για υποδόρια (adalimumab, certolizumabpegol, etanercept, και golimumab). Το Etanercept είναι ένα κατασκευάσμα υποδοχέα TNF, ενώ τα άλλα είναι μονοκλωνικά αντισώματα ή θραύσματα μονοκλωνικών αντισωμάτων (certolizumab) (151, 170, 176, 177).

Η αναστολή της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) επιτυγχάνεται επί του παρόντος με θεραπεία με tocilizumab, που είναι επί της ουσίας ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο στον υποδοχέα ιντερλευκίνης 6. Της ίδιας λογικής και δράσης είναι και το sarilumab. Η ίδια η ιντερλευκίνη 6 στοχεύεται από αρκετά μονοκλωνικά αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των sirukumab. Το abatacept είναι επί του παρόντος ο μόνος εγκεκριμένος αναστολέας συν-διεγέρσεως T-κυττάρων για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ριτουξιμάμπη είναι το μόνο μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο σε κύτταρα B που εγκρίθηκε για τη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, στοχεύοντας το CD20 (151, 170, 176, 177, 178).

Το πρώτο εγκεκριμένο στοχευμένο συνθετικό DMARD είναι το tofacitinib, ένας αναστολέας ran-JAK, δηλαδή όλων των Janus-activated kinases. (151, 170) Η παρεμπόδιση του JAK προκαλείται με μεταγωγή σήματος και συνεπώς προκαλούμενη ενεργοποίηση κυττάρων από την ιντερλευκίνη 6, παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων, ιντερφερόνες (τύπου I και τύπου II) και κοινές κυττοκίνες γ-αλυσίδων (όπως η ιντερλευκίνη 2 ή 15) (179). Το tofacitinib έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ και σε πολλές άλλες χώρες, αλλά δεν έχει ακόμη εγκριθεί για χρήση εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Μετά την επίτευξη του επιθυμητού στόχου θεραπείας (χαμηλή δραστηριότητα νόσου ή ύφεση), στόχος είναι να διατηρηθεί η κατάσταση στο πέρασμα του χρόνου. Η διατήρηση ενός καλού αποτελέσματος θα δύναται να ομαλοποιήσει ή τουλάχιστον να μεγιστοποιήσει τη φυσική λειτουργία, την ποιότητα της ζωής και την ικανότητα εργασίας. Όταν η ύφεση (ή η στοχευμένη χαμηλή δραστηριότητα νόσου) διατηρείται με βιολογικά DMARD για κάποιο χρονικό διάστημα (συνήθως περίπου 6 μήνες), ο κλινικός ιατρός συστήνεται να εξετάζει τη μείωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα γλυκοκορτικοειδή προτιμάται να μειώνονται και να διακόπτονται εντός περίπου 6 μηνών (151, 170, 177).

4.4.8.2. Διατροφικά

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει ένα ευεργετικό αποτέλεσμα της μέτριας και υψηλής πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (EPA και DHA) σε διάφορες παραμέτρους της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν επαρκούν για την αντικατάσταση της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά δρουν μόνο συμπληρωματικά. Για τους ασθενείς που ενδιαφέρονται για συμπληρωματική διατροφική θεραπεία σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή που τους συνέστησε ο γιατρός και είναι σε θέση να αντέξουν οικονομικά το κόστος των συμπληρωμάτων ιχθυελαίου, συνιστάται η κατανάλωση περίπου 3g EPA και DHA καθημερινά, με πιθανή βελτίωση ορισμένων από τα συμπτώματά τους (π.χ. μείωση του πόνου αρθρώσεων και διάρκειας πρωινής δυσκαμψίας) (180, 181).

Επίσης, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να συσχετίζεται με χαμηλότερη δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ωστόσο οι ερευνητές παραμένουν επιφυλακτικοί λόγω της έλλειψης επαρκών γνώσεων σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης οινοπνεύματος μεταξύ των ασθενών που ακολουθούν αγωγή με DMARDs, κορτικοστεροειδή και ΜΣΑΦ. Η αυστηρή τήρηση μιας Μεσογειακής διατροφής φαίνεται να έχει μέτριο όφελος για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα όσον αφορά τη δραστηριότητα της νόσου και τα συμπτώματα (181).

4.4.9. Σύνδεση (συσχετισμοί-επιδράσεις-κοινοί μηχανισμοί-επιπτώσεις) οδοντικής πλάκας, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων αυτοάνοσων παθήσεων με τη διατροφή

Η οδοντική πλάκα μπορεί να επηρεάσει συστηματικές ασθένειες μέσω τριών μηχανισμών. Ο πρώτος είναι μέσω της βακτηριαμίας. Τα βακτήρια που αναπτύσσονται στην οδοντική πλάκα μπορούν εύκολα να διεισδύσουν μέσω των εξελκώσεων από το φλεγμονώδες επιθήλιο στην κυκλοφορία του αίματος. Μόλις βρεθούν στο αίμα, τα βακτήρια μπορούν να ταξιδέψουν παντού στο σώμα, και πολλά από τα είδη μπορούν να εξελιχθούν και να βρουν τρόπο επιβίωσης και πολλαπλασιασμού παρά το αμυντικό σύστημα της περιοχής υποδοχής. Η συχνή, αλλά σταθερή, διάδοση των στοματικών μικροβίων μέσω της κυκλοφορίας του αίματος προκαλεί μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση (182). Η μετάδοση των βακτηρίων μπορεί να προκληθεί από το μάσημα σκληρής τροφής ή τσίγλας, από το βούρτσισμα των δοντιών και τη χρήση οδοντικού νήματος, ή ακόμη και κατά την εξαγωγή δοντιού, από μια χειρουργική επέμβαση στο στόμα ή από μια μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία (183).

Ο δεύτερος τρόπος με τον οποίο η οδοντική πλάκα επιδρά στις συστηματικές ασθένειες είναι μέσω της φλεγμονής που δημιουργείται στην περιοχή. Η φλεγμονή είναι η μηχανιστική βάση για

πολλές χρόνιες ασθένειες Η φλεγμονή που εκδηλώνεται από το γενικό φλεγμονώδη βιο-δείκτη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ενός πρώτου θρομβωτικού συμβάντος (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (184). Οι Ridker και Silvertown υποστήριξαν ότι η CRP, που έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένη σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα, μπορεί να είναι πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης από τα επίπεδα χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης ως αιτία της αθηροσκλήρωσης, προτείνοντας ότι η περιοδοντική νόσος μπορεί να επηρεάσει έμμεσα τον «κίνδυνο, την εκδήλωση και την εξέλιξη αγγειακών προβλημάτων» (185).

Τέλος, η μικροβιακή χλωρίδα επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα, αφού το διεγείρει για να σχηματίσει αντισώματα εναντίον των βακτηρίων και των τοξινών που βρίσκονται τόσο στο περιοδόντιο, όσο και σε απομακρυσμένες περιοχές λόγω της βακτηριαμίας (185). Αυτή η οδός φαίνεται να είναι προστατευτική και να μην έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη ασθενειών (183, 185).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια αυτοάνοση, συστηματική, φλεγμονώδης, χρόνια διαταραχή που οδηγεί σε πόνο και παραμόρφωση των αρθρώσεων. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο TNF-α και τα επίπεδα του *P. gingivalis* είναι γνωστό ότι επιδεινώνουν ή εν μέρει προκαλούν τη νόσο (183). Η παρουσία περιοδοντίτιδας φαίνεται επίσης να παρεμποδίζει τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με αναστολείς TNF-α (186).

Το περιοδοντικό βακτήριο *P. gingivalis* έχει μοναδικές ιδιότητες, επειδή διαθέτει ένα ένζυμο που είναι απαραίτητο για την πρωτεϊνική κιτρουλλινοποίηση, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (187). Η κιτρουλλινοποίηση είναι μια διαδικασία που υπό κανονικές συνθήκες λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος συμβαίνει μετα-μεταφραστικά σε μικρό βαθμό εντός των αρθρώσεων. Κατά τη διαδικασία αυτή, ορισμένες πρωτεΐνες και πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ αργινίνη, επιδέχονται ενζυμική τροποποίηση, ώστε η αργινίνη να μετατραπεί σε κιτρουλλίνη (αμινοξύ που παράγεται εντός του οργανισμού και συνεπώς δεν ανήκει στα 20 απαραίτητα αμινοξέα) (188, 189). Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που παρατηρείται σε υπέρμετρο βαθμό κιτρουλλινοποίηση, είτε λόγω αυτοαπορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος είτε λόγω συνδυασμού αρχικής δράσης βακτηρίων εξωαρθρικά και στη συνέχεια συντήρησης του φαινομένου εντός των αρθρώσεων από ανοσοποιητικά κύτταρα του οργανισμού.

Για να επιτελεστεί κιτρουλλινοποίηση από τον ίδιο τον οργανισμό, χρειάζεται να λυθούν οι κυτταρικές μεμβράνες ουδετερόφιλων και από αυτά να απελευθερωθούν ειδικά ένζυμα, γνωστά ως PADs (peptidylarginine deiminases). Αυτά τα ένζυμα, όταν υπάρχει αναγωγικό περιβάλλον και περίσσεια ασβεστίου λόγω δράσης της πρωτεΐνης «περφορίνη», ενεργοποιούνται και καταλύουν την αντίδραση της κιτρουλλινοποίησης. Τότε, εντός των αρθρώσεων, τα μονοκύτταρα και κάποια άλλα, παρόμοια με ινοβλάστες κύτταρα, αρχίζουν να παράγουν αντισώματα ενάντια στις κιτρουλλινωμένες

πρωτεΐνες και πεπτίδια (anti-citrullinated antibodies ή ACPAs). Αυτό συμβαίνει, διότι η μετατροπή που έχει γίνει προσδίδει πλέον νέα δομή και ιδιότητες στις πρωτεΐνες και τα πεπτίδια, και τα καθιστά πλέον άγνωστα. Το ανοσοποιητικό σύστημα τα αντιλαμβάνεται ως πιθανόν επικίνδυνα για τον οργανισμό (189).

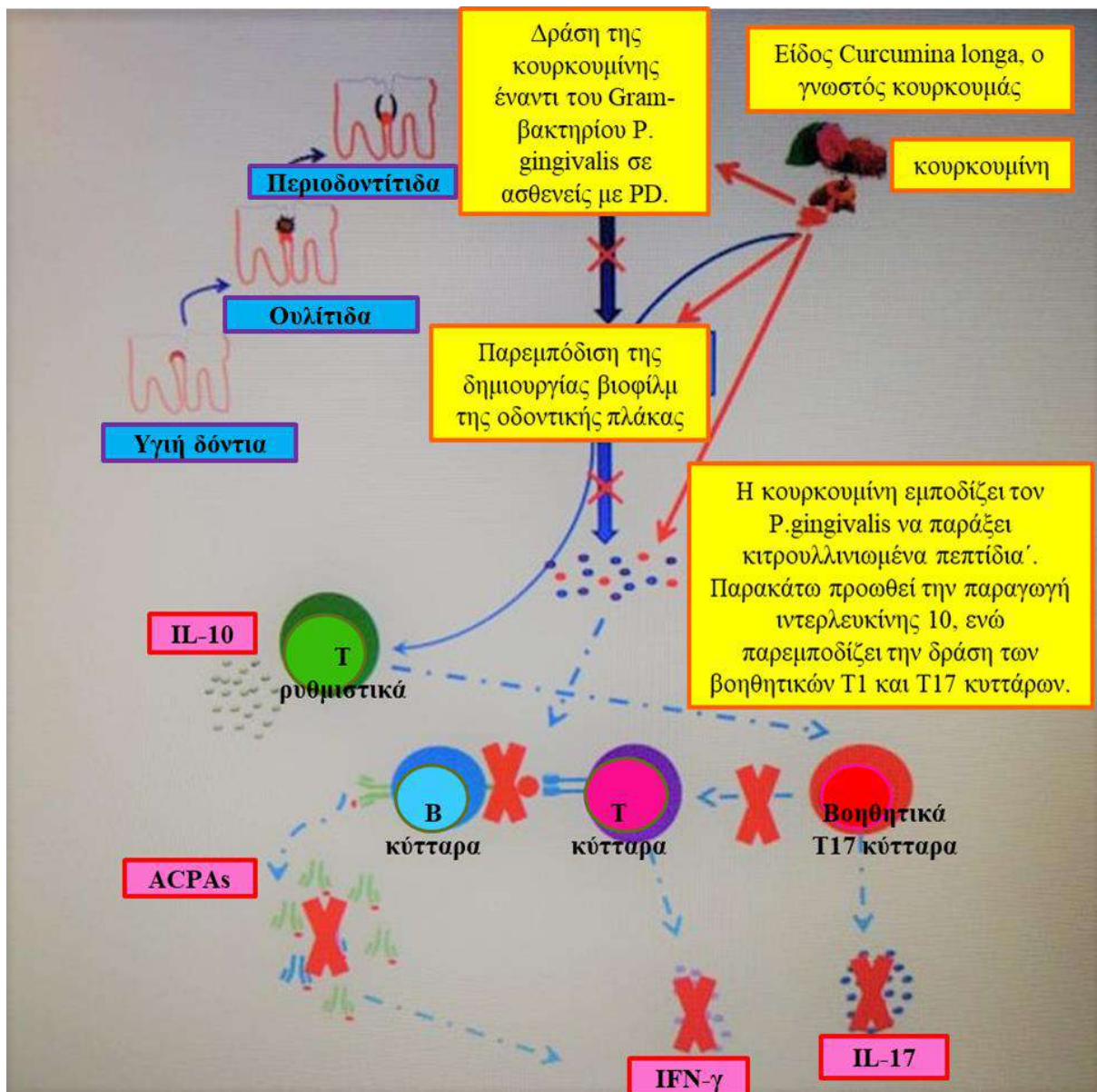
Εισροή όμως ασβεστίου εντός των αρθρώσεων, καθώς και διαδικασίες που οδηγούν στην παραγωγή ACPAs, είναι δυνατό να προκληθούν και από διάφορα βακτήρια (π.χ. *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). Ο περιοδοντικός ιός Epstein-Barr προάγει και αυτός την παραγωγή ACPAs που σχετίζονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο *P. gingivalis*, πέρα από την αύξηση της διαθεσιμότητας του ασβεστίου που προκαλεί, χρησιμοποιεί και τις ειδικές πρωτεάσες «gingipains». Με αυτές, πρωτεΐνες που περιέχουν αργινίνη κόβονται στο σημείο της αργινίνης, ώστε να προκύψουν πεπτίδια. Αυτά μετέπειτα κιτρογλυκοποιούνται και οδηγούν στην απάντηση του οργανισμού με ACPAs. Επομένως, η μείωση των επιπέδων *P. gingivalis* και των επιπέδων φλεγμονής μέσω της περιοδοντικής θεραπείας θα μπορούσαν να μειώσουν τη σοβαρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (7).

Μάλιστα, τρεις ξεχωριστές μελέτες θεραπείας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η περιοδοντική θεραπεία οδηγεί σε βελτίωση των βιοδεικτών βαρύτητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε άτομα που πάσχουν από αυτήν (190). Επίσης, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση του 2014, έδειξε ότι η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία οδηγεί σε σημαντική βελτίωση τόσο στους βιοδείκτες, όσο και στις κλινικές εκδηλώσεις της αρθρίτιδας, αναφέροντας μειώσεις στον ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων και μια τάση προς μείωση των επιπέδων TNF-α (183, 191). Ακόμα πιο αξιοπρόσεκτο είναι το ότι η βελτίωση των βιοδεικτών και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας φαίνεται να συμβαίνει ανεξάρτητα από το εάν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με αντι-TNF-α, ενώ θεραπεία με αντι-TNF-α δεν είχε καμία επίδραση στην περιοδοντική υγεία χωρίς περιοδοντική θεραπεία (192).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει μια αναφορά κρούσματος, όπου η περιοδοντική θεραπεία οδήγησε σε θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, υποδηλώνοντας ότι σε αυτή την περίπτωση η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκλήθηκε στην πραγματικότητα από την περιοδοντική μόλυνση. Συγκεκριμένα προκλήθηκε από τον *P. gingivalis* (193). Επιπλέον, θετική θεραπευτική επίπτωση προς την ίδια κατεύθυνση μπορούν να προσφέρουν διατροφικοί παράγοντες που μειώνουν τη φλεγμονή. Μπορούν να συνδράμουν επίσης φρούτα και πολυφαινολικές ουσίες φυτικής προέλευσης που παρουσιάζουν τόσο αντιοξειδωτικές, όσο και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Παραδείγματα τέτοιων αποτελούν το γαλλικό οξύ, η κουερσετίνη, η κουρκουμίνη, τα κράνμπερι (φρούτα), η ναριγκίνη, που επηρεάζουν θετικά τον οργανισμό και τη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας.

Επικεντρώνοντας την προσοχή της συζήτησης στην κουρκουμίνη, αυτή φαίνεται να έχει σημαντική θετική επίδραση στη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας και στη φλεγμονή που προάγει διάφορες αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις (π.χ. ΡΑ). Πέρα από αυτά, υπάρχουν ενδείξεις ότι η κουρκουμίνη, με παρόμοιους μηχανισμούς που βοηθά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, βοηθά και σε άλλα αυτοάνοσα. Ενδεικτικό παράδειγμα των τελευταίων είναι η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα.

Η συνεισφορά της κουρκουμίνης στην πρόληψη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας επιτυγχάνεται με δύο δράσεις. Πρώτον, παρεμποδίζει την ανοσολογική απόκριση των Τ βοηθητικών κυττάρων Th1 και Th17. Ταυτόχρονα ενισχύει τη διαμεσολάβηση των Β ρυθμιστικών κυττάρων (Bregs), που παράγουν IL-10. Η αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης 10 ουσιαστικά μειώνει την αναλογία των Th17 προς Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs). Έτσι επιτυγχάνεται καταστολή της φλεγμονής και αντιμετώπιση της CIA (Collagen-Induced Arthritis). Παρακάτω παρατίθεται σχήμα που δείχνει σύντομα τον μηχανισμό δράσης της κουρκουμίνης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.



Σχήμα 4.4.9. Σύντομη σχηματική περιγραφή της δράσης της κουρκουμίνης έναντι του περιοδοντικού αρνητικού κατά Gram βακτηρίου *P. gingivalis* και της συμβολής του στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σχηματική αναπαράσταση του σχ.1 (Figure 1) της πηγής προέλευσης (7).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Συμπεράσματα

5.1.Συζήτηση

Με γνώμονα την επιδίωξη του στόχου της διπλωματικής εργασίας που είναι «ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων και μικροβιακής χλωρίδας της οδοντικής πλάκας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις» μεταφέρονται και τίθενται προς συζήτηση τα σημαντικότερα ευρήματα της εργασίας, που θα βοηθήσουν στην εξαγωγή των συμπερασμάτων (5, 7, 9, 12, 13).

Αναφορικά με τον όρο «διατροφή», εννοείται η κατανάλωση τροφών από τον οργανισμό, προκειμένου να εκτελεστούν βασικές λειτουργίες, απαραίτητες για την επιβίωσή του. Οι λειτουργίες αυτές παραπέμπουν στην αναπνοή, τη θρέψη, τη συντήρηση των ιστών και των οργάνων. Ο οργανισμός για να ανταποκριθεί επιτυχώς στο κάλεσμα των παραπάνω φυσιολογικών λειτουργιών, για να μπορέσει να αναπληρώσει τις καθημερινές «φθορές» με την παραγωγή νέων κυττάρων και αποθεμάτων, χρειάζεται να προσλάβει από τα τρόφιμα, όλες εκείνες τις θρεπτικές ουσίες και τις θερμίδες, που θεωρούνται αναγκαίες και στις σωστές αναλογίες πρόσληψης (14, 21-24).

Ο οργανισμός προσλαμβάνει τις θρεπτικές ουσίες από τις τροφές και τα τρόφιμα. Οι όροι «τροφές» και «τρόφιμα», παρουσιάζουν ομοιότητες ως προς τα συστατικά τους, αλλά δεν είναι απόλυτα ταυτόσημοι. Ανεξάρτητα του αν και στις δυο γίνεται λόγος για θρεπτικές ύλες με θερμιδική αξία, προερχόμενες από το φυτικό και ζωικό βασίλειο, εντούτοις διαφέρουν. Αυτό αιτιολογείται από το γεγονός πως τα τρόφιμα, σε σύγκριση με τις τροφές, δεν παραμένουν στην αρχική τους φυσιολογική κατάσταση. Δηλαδή, η πρώτη ύλη παρουσιάζει μετατροπές, λόγω της επεξεργασίας που έχει δεχτεί (λάδι, αλεύρι, χυμοί, κομπόστες και διάφορα άλλα προϊόντα) (14-20).

Ο ρόλος της διατροφής είναι σημαντικός για τον ανθρώπινο οργανισμό, γιατί συνδέεται άμεσα με την υγεία και την ποιότητα ζωής του. Η συμβολή του αξιολογείται ως περισσότερο θετική, όταν οι διατροφικές συνήθειες που εφαρμόζονται από τον άνθρωπο ακολουθούν τους ενδεδειγμένους σωστούς κανόνες. Αυτό σημαίνει, πως όταν ακολουθείται ένα πρόγραμμα υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής, ο οργανισμός λειτουργεί πιο αποτελεσματικά, προωθώντας την υγεία. Η σημαντικότητα μιας σωστής και ισορροπημένης διατροφής αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες ανθρώπων, άσχετα αν χρειάζεται σε κάποιες να δοθεί λιγότερη ή περισσότερη προσοχή και έμφαση (23, 27). Η σπουδαιότητά της δεν εξαντλείται μόνο στην προώθηση της υγείας γενικά, αλλά μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη και ύφεση των αυτοάνοσων νοσημάτων (23, 28-32).

Τα αυτοάνοσα τα τελευταία χρόνια σημειώνουν μεγάλη έξαρση. Αναλύοντας τον όρο των «αυτοάνοσων παθήσεων», θα έλεγε κανείς πως πρόκειται για χρόνιες, φλεγμονώδεις ασθένειες, που η εμφάνισή τους εξαρτάται από παράγοντες, όπως είναι οι γενετικοί, οι ανοσολογικοί, οι ορμονικοί και οι περιβαλλοντικοί. Με την ύπαρξη της αυτάνοσης νόσου στον οργανισμό, το ανοσοποιητικό

σύστημα χάνει την ισορροπία και εύρυθμη λειτουργία του. Αντιμετωπίζει πλέον τα υγιή κύτταρα ως ξένα, με αποτέλεσμα να τους επιτίθεται και να τα καταστρέφει. Αυτό είναι ικανό να επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό στις περιπτώσεις μη έγκαιρης αντιμετώπισης. Εκτός από την ιατρική παρέμβαση, η επικινδυνότητα αυτών των παθήσεων μπορεί να περιοριστεί, αν στον οργανισμό εφαρμοστεί ένα κατάλληλο πρόγραμμα σωστής και υγιεινής διατροφής σε συνδυασμό με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Η άποψη για την εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος, μπορεί να υποστηριχθεί, καθότι οι τροφές έχουν το πλεονέκτημα να διαμορφώνουν τη βιοχημεία του σώματος και να ενδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα (33, 34).

Το μοντέλο της Μεσογειακής Διατροφής, μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στην ύφεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, με την επαρκή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, όπως και με την κατανάλωση διατροφικών αντιοξειδωτικών. Ο συνδυασμός μιας ισορροπημένης υγιεινής διατροφής και άσκησης επιφέρει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του ανθρώπου (36, 55). Η κατανάλωση θρεπτικών ουσιών σε σωστές αναλογίες και ποσότητες, επιβάλλεται με την ίδια ισχύ τόσο για την εμβρυική ηλικία, τη βρεφική, την παιδική/εφηβική όσο και την ενήλικη ζωή (61).

Οι τροφές εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό από το στόμα, το οποίο κατέχει την πρώτη θέση στο πεπτικό σύστημα. Εκεί, με την είσοδο της τροφής, αρχίζει η διαδικασία επεξεργασίας της, ο τεμαχισμός της και ακολουθεί στη συνέχεια η κατάποση. Η ολοκλήρωση αυτών των λειτουργιών γίνεται με τη συνεργασία μικροοργανισμών που δομούν βιότοπους που φιλοξενούνται εντός της στοματικής κοιλότητας. Οι βιότοποι αυτοί είναι, τα χείλη, η γλώσσα, τα μάγουλα, η μαλακή /σκληρή υπερώα, το σάλιο και τα δόντια.

Εντός της στοματικής κοιλότητας ζουν και αναπτύσσονται μικροοργανισμοί που βοηθούν στην προώθηση ή μη της υγείας. Οι μικροοργανισμοί αυτοί είναι τα βακτήρια, τα πρωτόζωα, οι μύκητες, τα αρχαία και οι ιοί. Μετά το έντερο, η στοματική κοιλότητα κατέχει τη δεύτερη θέση, ως προς τον αριθμό των μικροβίων, που κατοικούν μέσα στον περιβάλλοντα χώρο της. Τα μικρόβια αυτά δεν είναι απαραίτητως επιβλαβή, χωρίς αυτό να σημαίνει, πως δεν κατοικούν εντός αυτής και «κακά» μικρόβια. Επιβλαβή ή μη μικρόβια ή δυνητικά παθογόνα, μπορούν να συνυπάρχουν εντός του στοματικού περιβάλλοντος, αρκεί οι επικρατούσες συνθήκες να είναι σταθερές. Όταν οι συνθήκες αλλάζουν και διαταράσσονται οι ισορροπίες, τότε ο οργανισμός οδηγείται σε παθολογίες, με απρόβλεπτες συνέπειες για την υγεία. Η διατροφή μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στη διατήρηση σε ευμενή για την υγεία ισορροπία της συνύπαρξης των μικροβίων (67-72).

Τα μικρόβια που ζουν και αναπτύσσονται μέσα στη στοματική κοιλότητα, για την επιβίωσή τους, εκτός από τις θρεπτικές ουσίες που προσλαμβάνουν από τα τρόφιμα, χρειάζονται ακόμη κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας, pH και οξυγόνου. Το στόμα είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο και διαθέτει τις κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και pH (88).

Πολύς λόγος γίνεται και για τις «περιοδοντικές νόσους». Πρόκειται για χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις που εμφανίζεται στα δόντια και στα ούλα. Η παρουσία της νόσου, προκαλείται από διάφορα βακτήρια της οδοντικής πλάκας, και αρχικά ως μια τοπική φλεγμονή των ούλων (89-92).

Οι τοξίνες και οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που συσσωρεύονται εξωτερικά στα ούλα και μεταξύ των δοντιών, αλλά και εσωτερικά στην κοινή επιφάνεια δοντιών ούλων είναι αυτά που σχηματίζουν το βιοφίλμ της οδοντικής πλάκας. Το αν και πόσο ευνοούνται οι μικροοργανισμοί στην εμφάνιση της ουλίτιδας, της οδοντικής πλάκας και της περιοδοντίτιδας εξηγείται ικανοποιητικά από τις ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά απαραίτητα, τόσο για τη δόμηση, την υγιεινή κατάσταση και τη διατήρηση των δοντιών όσο, και για τον σχηματισμό και τη σωστή διατήρηση των ούλων.

Η ουλίτιδα και η περιοδοντίτιδα, ως φλεγμονώδεις ασθένειες, επηρεάζουν το περιοδόντιο. Η ουλίτιδα σε αντίθεση με την περιοδοντίτιδα, θεωρείται ως μια αναστρέψιμη ασθένεια, αρκεί να δεχτεί ο παθών την κατάλληλη υποστηρικτική βοήθεια.

Στην περίπτωση εμφάνισης της περιοδοντίτιδας, είναι αναγκαία η παρέμβαση μιας αντιμολυσματικής και μιας αναγεννητικής θεραπείας, προκειμένου να επιτευχθεί η αναχαίτιση αιτιολογικών παραγόντων (βακτήρια, τραύμα). Τα αίτια παθογένειας της νόσου οφείλονται κυρίως σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και συστηματικούς παράγοντες. Η νόσος της περιοδοντίτιδας προσβάλλει συνήθως τους ενήλικες, χωρίς να αποκλείονται τα παιδιά και οι έφηβοι. Η καταστροφή που μπορεί να επιφέρει η νόσος, εξαρτάται από τα επίπεδα των οδοντικών πλακών, την άμυνα του ξενιστή και διάφορους άλλους παράγοντες με ανάλογη συνάφεια.

Οι μικροοργανισμοί που ζουν και κατοικούν στην οδοντική πλάκα, ευθύνονται για τη δημιουργία ουλίτιδας και περιοδοντίτιδας. Συγκεκριμένα, οι μικροοργανισμοί αυτοί σχηματίζουν το βιοφίλμ, το οποίο επηρεάζει την οδοντική πλάκα. Ο σχηματισμός του βιοφίλμ ακολουθεί τρεις φάσεις: την επαγωγή, τη συσσώρευση και την ύπαρξη (3, 89-97).

Ο ανθρώπινος οργανισμός για να είναι υγιής και να μπορέσει να λειτουργήσει αποτελεσματικά χρειάζεται στα θρεπτικά του συστατικά να περιλαμβάνονται και οι βιταμίνες. Ο ρόλος τους είναι σημαντικός στον μεταβολισμό των κυττάρων και επιπροσθέτως έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Είναι απαραίτητες για την υγεία και τη διατήρησή της. Η έλλειψη ή η ανεπάρκεια του οργανισμού σε βιταμίνες Α, Β, C, D, E καθώς και του φολικού οξέως και των αλάτων του, συνδέεται με μια σειρά από παθήσεις, όπως είναι το σκορβούτο, η ραχίτιδα, η δερματίτιδα, η γλωσσίτιδα (έλλειψη βιταμίνης Β), αιμορραγία ούλων (έλλειψη βιταμίνης Β12). Η επάρκεια πρόσληψης της βιταμίνης C, επιφέρει θετικές επιπτώσεις στον οργανισμό και προωθεί την υγεία του περιοδοντίου. Ακόμη, συμβάλλει στην ενίσχυση της οστεοενσωμάτωσης των οδοντικών εμφυτευμάτων και της μετεγχειρητικής περιοδοντικής επούλωσης. Η έλλειψη της βιταμίνης D (D2 και D3 στον άνθρωπο) οδηγεί σε περιοδοντική φλεγμονή και σε καθυστέρηση της περιοδοντικής επούλωσης μετά τις εγχειρήσεις. Γενικά, η έλλειψη βιταμινών, όπως και των πρωτεϊνών στον

οργανισμό, επιφέρει εκτός από την απώλεια δοντιών, και διάφορες άλλες περιοδοντικές αλλοιώσεις με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Στην απώλεια δοντιών και την εμφάνιση περιοδοντίτιδας συμβάλει και το κάπνισμα, όπως και η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών (105-120).

Ο οργανισμός, για την καλή λειτουργία και την επιβίωσή του, χρειάζεται σε αυξημένη ποσότητα την πρόσληψη μετάλλων, όπως είναι το ασβέστιο, ο φώσφορος, το κάλιο, το θείο, το νάτριο, το χλώριο, και το μαγνήσιο. Σε μικρές ποσότητες έχει ανάγκη από σίδηρο, ψευδάργυρο, χαλκό, μαγγάνιο, κοβάλτιο, μόλυβδο, ιώδιο και σελήνιο. Οι κακές διατροφικές συνήθειες φαίνεται ότι ευνοούν την ανάπτυξη και δράση μερίδας μικροοργανισμών, όπως τα αναερόβια βακτήρια. Επίσης, στους διατροφικούς παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλουν στην ανάπτυξη μικροβίων στο περιβάλλον του στόματος, και που μάλιστα ευνοούν την ανάπτυξη του *P. gingivalis*, είναι τα κορεσμένα λιπαρά. Το συχνότερα εμφανιζόμενο μικρόβιο που απαντάται στα οδοντικά προβλήματα και κυρίως στην περιοδοντίτιδα είναι το Gram⁻ βακτήριο *P. gingivalis*.

Η χρήση πράσινου τσαγιού κάνει καλό στον οργανισμό, ενώ η κατανάλωση τροφίμων, όπως το τουρσί, τα διάφορα εσπεριδοειδή, ο μαύρος καφές και το τσάι, οδηγούν στη μείωση του pH, στην επιδείνωση της περιοδοντικής ασθένειας και στην επιβράδυνση της θεραπείας των φλεγμονών. Η διατροφή, με την αύξηση πρόσληψης ιχθυελαίων, πρωτεϊνών, φρούτων και λαχανικών, και τη μείωση σακχάρων, μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα φλεγμονών και τις περιοδοντικές παθήσεις.

Στις αυτοάνοσες παθήσεις συγκαταλέγεται και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η πάθηση εμφανίζεται συνήθως στις αρθρώσεις, χωρίς να αποκλείονται και διάφορα άλλα μέρη του σώματος. Επιφέρει πόνο και παραμόρφωση των αρθρώσεων. Η παρουσίαση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γίνεται σταδιακά, με αποτέλεσμα η διάγνωση να ακολουθεί συνήθως πολύ αργότερα. Κατά τη διαδικασία θεραπείας, συνιστάται στον ασθενή ανάπαυση, άσκηση, χρήση νάρθηκα και φαρμακευτική αγωγή. Φαίνεται πως υπάρχει σχέση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη. Επίσης, η εμφάνιση περιοδοντίτιδας έχει φανεί ότι μπορεί να εμποδίσει τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Κατά τη διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας απαιτείται ο καθορισμός του τύπου της πάθησης, προκειμένου ο γιατρός να επιλέξει το κατάλληλο θεραπευτικό πρωτόκολλο (π.χ. οροθετική/οροαρνητική ρευματοειδής αρθρίτιδα). Η θεραπεία ακολουθεί μια στρατηγική, ανάλογα με τις εκδηλώσεις της ασθένειας κάθε φορά. Μπορεί να οδηγήσει και σε αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής, μπορεί και σε συνδυασμό φαρμάκων με συμπληρωματική διατροφή (π.χ. ιχθυέλαιο, 3g EPA & DHA καθημερινά) (106-177).

Η οδοντική πλάκα μπορεί να επηρεάσει συστηματικές ασθένειες στον οργανισμό. Αυτό το κατορθώνει μέσω τριών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός επηρεάζει μέσω της βακτηριαμίας. Αυτό σημαίνει πως τα μικρόβια που κατοικούν στην οδοντική πλάκα μπορούν να εισχωρήσουν στο αίμα,

εξαιτίας ελεύθερων διόδων που δημιουργήθηκαν στη στοματική κοιλότητα. Η κυκλοφορία των μικροβίων στο αίμα μπορεί να προκαλέσει την εμφάνισή τους και σε άλλα μέρη του σώματος, άσχετα με την ύπαρξη αμυντικού συστήματος του οργανισμού στην περιοχή. Η μετάδοση των βακτηρίων στο αίμα και σε διάφορα άλλα μέρη του σώματος, μπορεί να συμβεί με το μάσημα της τροφής, με το βούρτσισμα και την εξαγωγή δοντιών και με διάφορες άλλες λειτουργίες (183).

Ο δεύτερος μηχανισμός επηρεάζει μέσω της φλεγμονής που δημιουργήθηκε στην περιοχή και αποτελεί τη βάση για τη γέννηση πολλών χρόνιων παθήσεων (184).

Ο τρίτος μηχανισμός έχει να κάνει με τη μικροβιακή χλωρίδα, η οποία επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα, αφού πρώτα το διεγείρει, προκειμένου να προκληθεί ο σχηματισμός αντισωμάτων. Η δημιουργία αυτών των αντισωμάτων σχετίζεται με την αντιμετώπιση των βακτηρίων, των τοξινών του περιοδοντίου και άλλων περιοχών, εξαιτίας της βακτηριαμίας. Ο μηχανισμός αυτός αξιολογείται, συγκριτικά με τους άλλους, ως περισσότερο προστατευτικός και με λιγότερες σοβαρές επιπτώσεις από την ανάπτυξη παθήσεων (185).

Η παρουσία του TNF- α και του *P. gingivalis* στον οργανισμό, μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση της πάθησης ή να προκαλέσει την εμφάνιση νόσου. Τούτο δε, διότι το περιοδοντικό βακτήριο *P. gingivalis* εμπεριέχει μια πρωτεάση (gingipain) και ένα άλλο ένζυμο (PAD ή peptidylarginine diaminase) που θεωρείται απαραίτητο για την πρωτεϊνική/ πεπτιδική κιτρουλλινοποίηση. Το ένζυμο αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Γίνεται σήμερα αποδεκτό ότι κατά την εφαρμογή μιας περιοδοντικής θεραπείας, η μείωση του επιπέδου *P. gingivalis* και του επιπέδου φλεγμονής, μπορεί να επιφέρει μείωση της σοβαρότητας της πάθησης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (189).

5.2. Σύνοψη

Από την επεξεργασία των στοιχείων και πληροφοριών που προέκυψαν από την ενδελεχή μελέτη των στόχων της διπλωματικής εργασίας και ειδικότερα των ερευνητικών ερωτημάτων, επιβεβαιώνεται η αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα της υγείας, ότι οι διατροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν έναν άμεσο και πολύ σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό της οδοντικής πλάκας.

Η συμβολή της διατροφής αξιολογείται περαιτέρω και έμμεσα όταν ακολουθείται ένα πρόγραμμα υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής, αφού ο οργανισμός λειτουργεί πιο αποτελεσματικά προωθώντας την υγεία. Μάλιστα, σημαντική είναι η συμβολή της διατροφής και στην εμφάνιση και εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Είναι γνωστό σήμερα ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα φλεγμονής που παρατηρούνται σε πολλές ασθένειες, και αυτό ισχύει και στην περίπτωση της περιοδοντίτιδας. Η περιοδοντίτιδα σχηματίζεται όταν είναι μειωμένα τα επίπεδα μικροθρεπτικών ουσιών στον ορό. Αυτό οφείλεται σε διάφορους λόγους (κάπνισμα, γενετικούς παράγοντες), αλλά οφείλεται και στη ποιότητα και καταλληλότητα της τροφής και στον τρόπο της ζωής του ανθρώπου, διότι επηρεάζουν την απορρόφηση, τη διανομή, τη βιοδιαθεσιμότητα και τη σύνθεση των μικροθρεπτικών συστατικών. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, σε σύγκριση με εκείνους που ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και κυρίως ζάχαρη, είχαν περισσότερα επεισόδια αιμορραγίας λόγω ουλίτιδας. Για τον λόγο αυτό οι συστάσεις που γίνονται από τους γιατρούς στους ασθενείς με περιοδοντίτιδα είναι η αύξηση της πρόσληψης των ιχθυελαίων, πρωτεϊνών, φρούτων.

Η οδοντική πλάκα μπορεί να επηρεάσει συστηματικές ασθένειες πολλαπλώς. Τα βακτήρια και γενικότερα οι μικροοργανισμοί που βρίσκονται και αναπτύσσονται στην οδοντική πλάκα, εξαιτίας εξελκώσεων, φλεγμονών, τραυμάτων κλπ της στοματικής κοιλότητας διεισδύουν στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του φλεγμονώδους επιθηλίου (βακτηραιμία). Μόλις βρεθούν στο αίμα, τα βακτήρια μπορούν να ταξιδέψουν παντού στο σώμα, και πολλά από τα είδη μπορούν να εξελιχθούν και να βρουν τρόπο επιβίωσης και πολλαπλασιασμού παρά το αμυντικό σύστημα της περιοχής υποδοχής.

Η μετάδοση των βακτηρίων μπορεί να προκληθεί από το μάσημα σκληρής τροφής ή τσίχλας, το βούρτσισμα των δοντιών και τη χρήση οδοντικού νήματος, ή ακόμη και κατά την εξαγωγή δοντιού, μια χειρουργική επέμβαση στο στόμα ή μια μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία. Η συχνή, αλλά σταθερή, διάδοση των στοματικών μικροβίων μέσω της κυκλοφορίας του αίματος προκαλεί μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση.

Η φλεγμονή που εκδηλώνεται από τον γενικό φλεγμονώδη βιο-δείκτη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ενός πρώτου θρομβωτικού συμβάντος (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Η μικροβιακή χλωρίδα επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα αφού το διεγείρει για να σχηματίσει αντισώματα εναντίον των βακτηρίων και των τοξινών που βρίσκονται τόσο στο περιοδόντιο, όσο και σε απομακρυσμένες περιοχές λόγω της βακτηραιμίας.

Στη σύνθεση του προφίλ της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας, η διατροφή και οι συνήθειες του ανθρώπου επιδρούν άμεσα στον σχηματισμό της οδοντικής πλάκας. Τα βακτήρια και οι μικροοργανισμοί της οδοντικής πλάκας που παράγονται και αναπτύσσονται στη στοματική κοιλότητα βρίσκονται σε μία λειτουργική ισορροπία (βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, ιοί, αρχαία, με τα πρώτα δύο να έχουν μελετηθεί περισσότερο). Από όλους αυτούς, τα βακτήρια και οι μύκητες έχουν μελετηθεί περισσότερο. Συγκεκριμένα, οι μέχρι στιγμής έρευνες έχουν δείξει ότι τα βακτήρια καταλαμβάνουν περίπου το 96% του συνόλου των μικροοργανισμών της στοματικής κοιλότητας. Από

αυτά, τα πιο συχνά είναι τα Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria και Spirochaetes.

Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχτεί από οποιαδήποτε αιτία, τότε παρατηρείται μια ανισόρροπη πληθυσμιακή ανάπτυξη των μικροοργανισμών, που οδηγεί στη δημιουργία φλεγμονωδών ασθενειών. Τα βακτήρια και οι μικροοργανισμοί, μέσω πολλών δίοδων, κυρίως όμως μέσα από την κυκλοφορία του αίματος, μεταναστεύουν σε όλα τα σημεία του οργανισμού, επειδή δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, δημιουργώντας νέες εστίες με τον έντονο πολλαπλασιασμό τους. Έτσι, σύμφωνα με πολλούς ιατρούς ερευνητές, οι μη θεραπευτικά αντιμετωπιζόμενες (ενώ θα μπορούσαν) ασθένειες (φαρμακευτικά, χειρουργικά) της στοματικής κοιλότητας, όπως η περιοδοντίτιδα, αποτελούν προοίμιο άλλων ασθενειών του σώματος του ανθρώπου. Μεταξύ των ασθενειών που η έρευνα αναδεικνύει, είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα και διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες.

Στους μικροοργανισμούς που αυξάνονται κατά τη δυσβίωση και μπορούν να οδηγήσουν σε οδοντική πλάκα και περιοδοντικές νόσους, ανήκουν συγκεκριμένα βακτήρια και μύκητες (αυτές οι δυο κατηγορίες έχουν μελετηθεί πολύ περισσότερο από άλλες κατηγορίες μικροοργανισμών). Μερικά από τα βακτήρια αυτής της κατηγορίας είναι τα *Desulfobulbus*, τα *Filifactoralocis*, τα *Peptostreptococcus*, τα *Megasphaera*, ο *Porphyromonas gingivalis*, η *Prevotella histicola* και η *Prevotella* γενικότερα, τα *Selonomonas*, ο *Streptococcus parasanguinis*, ο *Streptococcus salivarius*, τα *Synergistes* και η *Veillonella atypica*.

Σε αυτά τα βακτήρια μπορούν να προστεθούν επίσης τα *Fusobacterium nucleatum* και *Streptococcus gordonii*, που προετοιμάζουν το έδαφος για την ευνοϊκότερη ανάπτυξη του *P. gingivalis* (κύριο βακτήριο της χρόνιας περιοδοντίτιδας, το οποίο συνδέεται και με την εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας). Ο *P. gingivalis* μαζί με τα *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) και *Treponema denticola* (*T. denticola*) αποτελούν την πλέον γνωστή τριάδα της περιοδοντίτιδας, που συχνά εντοπίζεται βιβλιογραφικά ως «κόκκινο τρίγωνο/ σύμπλεγμα». Πέρα όμως από τον *P. gingivalis*, τα *Streptococcus gordonii* και *Fusobacterium nucleatum* δημιουργούν καλές συνθήκες ανάπτυξης και για το περιοδοντικό βακτήριο *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, που είναι ως επί το πλείστον υπεύθυνο για την τοπική ή εντοπισμένη επιθετική περιοδοντίτιδα (*Localized Aggressive Periodontitis* ή *LAP*).

Το στοματικό μικροβιακό προφίλ της οδοντικής πλάκας και της περιοδοντίτιδας, με τα μέχρι προσφάτως βιβλιογραφικά δεδομένα, εμπλουτίζεται και ολοκληρώνεται με τους αυξημένους πληθυσμούς αρχαίων, ζυμομυκήτων (π.χ. *C. albicans*) και ερπητοϊών. Στους ερπητοϊούς μπορεί να εντοπίσει κανείς τον Epstein-Barr (*EBV*), τον ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (*HCMV*), τον ιό έρπητος ανθρώπου (*HHV*) και τον ιό του απλού έρπητα (*HSV*).

Πολλοί από τους προαναφερθείς μικροοργανισμούς συνδέονται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ενδεχομένως και με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Οι αυτοάνοσες παθήσεις είναι ασθένειες που προκύπτουν ύστερα από μια ανώμαλη ανοσοαπόκριση σε ένα φυσιολογικό τμήμα του σώματος. Για τις αυτόνοσες ασθένειες θεωρείται ότι οφείλονται σε αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Για παράδειγμα, ο λύκος εμφανίζει σε κάποιες περιπτώσεις κληρονομικό πρότυπο, ωστόσο μπορεί να προκληθεί και από λοιμώξεις ή άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, που ανήκει στις αυτοάνοσες ασθένειες, αποτέλεσε το επίκεντρο της ερευνητικής αναζήτησης της παρούσης διπλωματικής εργασίας. Παρουσιάζει ένα ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον με πολλαπλά ευρήματα, που συμπερασματικά αναδεικνύουν τη συσχέτιση της με την περιοδοντίτιδα. Παρά τις διάφορες επιφυλάξεις ως προς την αιτιότητα αυτής της σχέσης, πολλές θεωρητικές και κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σχέση. Ταυτόχρονα, επιβεβαιώνεται και η μικροβιακή μόλυνση ως παράγοντας επιδείνωσης ή εν μέρει πρόκλησης της νόσου.

Η σχέση, αλλά και η επίδραση που υπάρχει μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθίσταται σαφέστερη στο παράδειγμα των Φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο TNF- α και τα επίπεδα του περιοδοντικού βακτηρίου *P. gingivalis*. Ο τελευταίος έχει ιδιαίτερες ιδιότητες συσχετιζόμενες με την πρόκληση ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εξαιτίας ενός ένζυμου (PAD) που διαθέτει, που είναι απαραίτητο για την πεπτιδική/ πρωτεϊνική κιτρουλλινοποίηση. Βέβαια, πριν τη δράση του PAD προηγείται η δράση της πρωτεάσης “gingipain”, που εκκρίνεται και πάλι από τον *Porphyromonas gingivalis* και «κόβει» πρωτεΐνες που περιέχουν αργινίνη, ακριβώς στο σημείο της πεπτιδυλαργινίνης. Έτσι προκύπτουν τα πεπτίδια, που αμέσως μετά κιτρουλλινοποιούνται από τα PADs. Τα PADs είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, γιατί οδηγούν στη συσσώρευση κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων που θεωρούνται πλέον εχθρικά από τα ανοσοποιητικά κύτταρα. Τα B κύτταρα, μονοκύτταρα, και άλλα κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες, παράγουν αντισώματα για την καταπολέμηση των κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων (ACPAs). Επομένως, από τα παραπάνω συνάγεται ότι, εάν μειωθούν τα επίπεδα του *P. gingivalis* και τα επίπεδα φλεγμονής μέσω της περιοδοντικής θεραπείας, θα μπορούσε να μειωθεί σε μεγάλο βαθμό και η σοβαρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Συνεπώς, η εξασφάλιση της υγείας του στόματος για αποφυγή οδοντικής πλάκας, ουλίτιδας και περιοδοντίτιδας, σε συνδυασμό με την αποφυγή χρόνιας φλεγμονής μέσω διατροφής, θα μπορούσαν πιθανότατα να αποτελέσουν έναν καθοριστικής σημασίας εφαρμόσιμο γνώμονα της κλινικής πράξης για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (πρωτίστως στην έναρξη της νόσου) και ενδεχομένως άλλων αυτοάνοσων παθήσεων, μαζί με φαρμακευτική αγωγή όταν καθίσταται αναγκαίο. Η διατήρηση του φυσιολογικού, υγιούς στοματικού μικροβιώματος, χωρίς αύξηση των πληθυσμών δυνητικών παθογόνων και κυρίως περιοδοντικών βακτηρίων, όπως είναι ο *P. gingivalis*, είναι επομένως κάτι αξιοπρόσεκτο.

Ορθές πρακτικές στοματικής υγιεινής, όπως για παράδειγμα το τακτικό βούρτσισμά των δοντιών, ειδικά με οδοντόκρεμα που περιέχει κουρκουμίνη, θα συνεισέφεραν αρκετά. Επιπλέον, διατροφικά, η προτίμηση μετάλλων, ιχνοστοιχείων, βιταμινών, κρόκου του αυγού (που περιέχει ανοσοσφαιρίνες IgY), ω-3 λιπαρών οξέων (αυτά βοηθούν και στη μερική ανακούφιση συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας), κουρκουμίνης και γενικά τροφών και ουσιών με αξιοσημείωτη αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, η αποφυγή όξινων τροφών και ζάχαρης, είναι παραδείγματα συνειδητών επιλογών που δύνανται να φέρουν ένα θετικό αποτέλεσμα. Κι αυτό διότι παρεμποδίζουν την εγκατάσταση φλεγμονής και οξειδωτικού στρες και δε δημιουργούν ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη περιοδοντικών μικροβίων. Επιπλέον, ο περιορισμός της ζάχαρης, των όξινων τροφών και των κορεσμένων λιπαρών βοηθούν στην προστασία του σμάλτου και στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης μικροοργανισμών περιοδοντικών νόσων. Τέλος, η αποφυγή/ κόψιμο του καπνίσματος συντελεί, τόσο στη διατήρηση του υγιούς μικροβιώματος της στοματικής κοιλότητας, όσο και στη διατήρηση περισσότερων ευεργετικών για τον οργανισμό διατροφικών συστατικών.

5.3. Περιορισμοί έρευνας και προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Η παρούσα ανασκόπηση συνοδεύεται από τους εξής περιορισμούς:

- 1) Δεν είχε τη μορφή συστηματικής ανασκόπησης
- 2) Βασίστηκε στο έργο μόνο της υποψήφιας και όχι στη συμμετοχή και συνεργασία περισσότερων του ενός ατόμων, που θα μπορούσε να λειτουργήσει θετικά αυξάνοντας την ακρίβεια στην επιλογή των άρθρων και επιφέροντας καλύτερα και ασφαλέστερα αποτελέσματα. Αν και τα άρθρα επιλέχθηκαν και συζητήθηκαν μετά από συζήτηση με τον επιβλέποντα καθηγητή, τα συμπεράσματα θα μπορούσαν να είναι βασισμένα σε μια ακόμη περισσότερο διευρυμένη και ολοκληρωμένη επιστημονική γνώση.
- 3) Έγινε υπό το καθεστώς περιορισμένου χρόνου και για μικρό σχετικά εύρος σε ό,τι αφορά τις χρονολογίες δημοσίευσης των επιστημονικών άρθρων που εξετάστηκαν. Η σταχυολόγηση των άρθρων θα μπορούσε να είχε γίνει καλύτερα και να οδηγεί σε πιο ολοκληρωμένη εικόνα με ασφαλέστερα συμπεράσματα, αν για παράδειγμα εξετάζονταν άρθρα από το 1960 και έπειτα αντί για τα τελευταία δέκα μόνο χρόνια (1^η Ιανουαρίου 2010 έως 31^η Δεκεμβρίου 2019).

- 4) Στηρίχτηκε σε αναζήτηση στις δημοφιλέστερες βάσεις δεδομένων (PubMed, Google Scholar, Scopus), και ίσως θα έπρεπε να επεκταθεί για να συμπεριλάβει περισσότερες

Επακόλουθα, θα ήταν πρόσφορο να πραγματοποιηθούν και μετέπειτα επιστημονικές έρευνες, που να εμπλουτίζουν τα υπάρχοντα δεδομένα καλύπτοντας και τις αδυναμίες της παρούσης. Σε αυτό τον ειρμό σκέψης, τα αποτελέσματα θα ήταν δυνατό να διευρυνθούν και να ενισχυθούν ως προς την εγκυρότητά τους μέσα από τη διεξαγωγή ερευνών με ικανότητα συνδυασμού περισσότερων ερευνητικών μεθόδων και εργαλείων. Θα μπορούσαν, για παράδειγμα, να συνεργαστούν περισσότεροι του ενός ερευνητές, να διεξαχθούν ποσοτικές έρευνες με ερωτηματολόγια, να χρησιμοποιηθεί ευρύτερης χρονολογικής γκάμας βιβλιογραφία από περισσότερες βάσεις δεδομένων και είδη πηγών. Με αυτά θα μπορούσαν να συντρέχουν κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, να δοθεί μεγαλύτερος χρόνος για τη διεξαγωγή των ερευνών και να υπάρξει κατάλληλο έδαφος για συστηματικές ανασκοπήσεις. Προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες θα μπορούσαν συνακολούθως να λάβουν και αυτές χώρα, μέσα από συνεργασίες πανεπιστημίων, κλινικών και ινστιτούτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- (1) Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2014 Jan; [cited 2019 Dec 12]; 14(1): 404. doi: [10.1007/s11882-013-0404-6](https://doi.org/10.1007/s11882-013-0404-6). PMID: [24338487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338487/). PMCID: PMC4034518. NIHMSID: NIHMS549353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4034518/>.
- (2) Lesser LI, Mazza MC, Lucan SC. Nutrition myths and healthy dietary advice in clinical practice. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015 May 1; [cited 2019 Dec 12]; 91(9): 634-8. PMID: 25955738. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25955738>.
- (3) Varela-Lopez A, Giamperi F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. A systematic review on the implication of minerals in the onset, severity and treatment of periodontal disease. *Molecules* [Internet]. 2016 Sep 7; [cited 2019 May 25]; 21(9). Available from: doi: [10.3390/molecules21091183](https://doi.org/10.3390/molecules21091183). PMID: [27617985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617985/). PMCID: PMC6273540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273540/>.
- (4) Scardina GA, Messina P. Good oral health and diet. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 Jan 26; [cited 2019 May 25]; 2012: 720692. doi: [10.1155/2012/720692](https://doi.org/10.1155/2012/720692). PMID: [22363174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363174/). PMCID: PMC3272860. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272860/>.
- (5) Varela-Lopez A, Giamperi F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. Role of lipids in the onset, progression and treatment of periodontal disease. A systematic review of studies in humans. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Aug; 2016 Jul 25; [cited 2019 May 25]; 17(8): 1202. doi: [10.3390/ijms17081202](https://doi.org/10.3390/ijms17081202). PMID: [27463711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27463711/). PMCID: PMC5000600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000600/>.
- (6) Gutiérrez-Venegas G, Torras-Caballo A, Gómez-Mora JA, Fernández-Rojas B. Luteolin, quercetin, genistein and quercetagenin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in H9c2 cardiomyoblasts. *Cell Mol Biol Lett* [Internet]. 2017 Sep 4; [cited 2019 May 25]; 22: 19. doi: [10.1186/s11658-017-0047-z](https://doi.org/10.1186/s11658-017-0047-z). PMID: [28878808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878808/). PMCID: PMC5583969. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583969/>.
- (7) Asteriou E, Gkoutzourelas A, Mavropoulos A, Katsiari C, Sakkas LI, Bogdanos DP. Curcumin for the management of periodontitis and early ACPA-positive rheumatoid arthritis: killing two birds with one stone. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jul 16; [about 17 p.] Figure 1. Curcumin may play a significant role in preventing from rheumatoid arthritis through its antibacterial action against *P. gingivalis* infection and biofilm formation in patients with periodontitis; and modulation of proinflammatory

immune response, such as inhibition of Th17 cells and enhancement of IL-10 producing regulatory T cells; [about 1 screen]; [cited 2019 May 25]; 10(7): 908. doi: [10.3390/nu10070908](https://doi.org/10.3390/nu10070908). PMID: [30012973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012973/). PMCID: PMC6073415. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073415/>.

(8) Wang F, Qiao W, Xu X, Wang S, Regenstein JM, Bao B, et al. Egg yolk immunoglobulins' impact on experimental periodontitis caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Technol Health Care* [Internet]. 2018 Jan 1; [cited 2019 May 25]; 26(5): 805-14. doi: [10.3233/THC-181255](https://doi.org/10.3233/THC-181255). PMID: 30282381. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30282381>.

(9) Choi JS, Park NH, Hwang SY, Sohn JH, Kwak I, Cho KK, et al. The antibacterial activity of various saturated and unsaturated fatty acids against several oral pathogens. *J Environ Biol* [Internet]. 2013 Jul; [cited 2019 May 25]; 34(4): 673-6. PMID: 24640241. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640241>.

(10) Sudhakara P, Gupta A, Bhardwaj A, Wilson A. Oral dysbiotic communities and their implications in systemic diseases. *Dent J (Basel)* [Internet]. 2018 Apr 16; [cited 2019 May 25]; 6(2): 10. doi: [10.3390/dj6020010](https://doi.org/10.3390/dj6020010). PMID: [29659479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659479/). PMCID: PMC6023521. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023521/>.

(11) Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *BDJ* [Internet]. 2016 Nov 18; [cited 2019 May 25]; 221(10): 657-66. doi: [10.1038/sj.bdj.2016.865](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865). PMID: 27857087. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857087>.

(12) Kaur S, White S, Bartold M. Periodontal disease as a risk factor for rheumatoid arthritis: A systematic review. *JBI Libr Syst Rev* [Internet]. 2012; [cited 2019 May 25]; 10(42): 1-12. doi: 10.11124/jbisrir-2012-288. PMID: 27820156. Available from: [https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2012/10421/Periodontal Disease as a Risk Factor for.17.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2012/10421/Periodontal_Disease_as_a_Risk_Factor_for.17.aspx).

(13) Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke AM, de Pablo P, Romaguera D, Panico S, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015 Nov 4; [cited 2019 May 25]; 16:331. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0792-y>. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-015-0792-y#Ack1>.

(14) Μπόσκος Δ. *Χημεία τροφίμων*. 5η έκδοση. Θεσσαλονίκη (Ελλάδα): Εκδόσεις Γαρταγάνη. 2004. σελ. 9-10, 15-16, 21, 193-202.

(15) Ιακωβίδου Α. *Μελέτη εκπαιδευτικών παρεμβάσεων στις διατροφικές συνήθειες Ελλήνων και αλλοδαπών μαθητών σε σχολεία του Νομού Θεσσαλονίκης: μια κριτική αποτίμηση* [μεταπτυχιακή διατριβή]. Θεσσαλονίκη (Ελλάδα): Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2015. σελ. 45.

(16) Ζερφυρίδης ΓΚ. *Διατροφή του ανθρώπου*. 4^η έκδοση. Θεσσαλονίκη (Ελλάδα): Εκδόσεις Γιαχούδη, 1998. σελ. 32-152.

(17) Τούντας Γ, Λουμάκου Μ, Ευσταθίου Ν, Αγγελόπουλος Π, Γραμματικάκη Ε, Κονδάκη Κ. Μανιός Γ, Κούκου Α, επιμελητές. *Αγωγή Υγείας, Διατροφή, Διατροφικές Συνήθειες. Εγχειρίδιο εκπαιδευτικού 9-12 ετών* [Internet]. Αθήνα (Ελλάδα): Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. Διεύθυνση Συμβουλευτικού Επαγγελματικού Προσανατολισμού & Εκπαιδευτικών Δραστηριοτήτων Εθνικό Ίδρυμα Νεότητας. Ανάδοχος: Inte * learn ΕΠΕ. 2008. σελ. 53-69. [Ανακτήθηκε 15 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: http://www.pi-schools.gr/lessons/gymnastics/ypost_yliko/agogi_ygeias/diatrofi_daskalou_2.pdf.

(18) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Food* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2019 Nov 9; cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Food>.

(19) Merriam-Webster medical dictionary [Internet]. Springfield (MA): Merriam-Webster Incorporated; c2019. *Food*; [updated 2020 Mar 20; cited 2020 Apr 1]; [about 1 screen]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/food>.

(20) Β Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 178/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 28^{ης} Ιανουαρίου 2002 για τον καθορισμό των γενικών αρχών και απαιτήσεων της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τον καθορισμό διαδικασιών σε θέματα ασφάλειας των τροφίμων (ΕΕ L 31 της 1.2.2002, σελ. 1)

Τροποποιημένος από:

► M1 Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1642/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και L 245 (αριθ.) 4 (σελίδα) 29.9.2003 (ημερομηνία) (Επίσημης Εφημερίδας) του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 2003.

► M2 Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 575/2006 της Επιτροπής της 7^{ης} Απριλίου L 100 (αριθ.) 3 (σελίδα) 8.4.2006 (ημερομηνία) (Επίσημης Εφημερίδας) 2006.

Άρθρο 2: Ορισμός των «τροφίμων» [Internet]. Βρυξέλλες: 28 Ιανουαρίου 2002. [Ανακτήθηκε 15 Νοεμβρίου 2019]. σελ. 11-12. Διαθέσιμο στο: http://www.efet.gr/images/efet_res/docs/legislation/food-hygiene/178_2002.pdf.

(21) Κανναβού Μ. *Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και συστατικών κλινικής διατροφής* [μεταπτυχιακή διατριβή στο internet]. Πάτρα (Ελλάδα): Πανεπιστήμιο Πατρών. 2018. σελ. 15.

[Ανακτήθηκε 15 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: <https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/12214/1/%CE%91%CE%9B%CE%9B%CE%97%CE%9B%CE%95%CE%A0%CE%99%CE%94%CE%A1%CE%91%CE%A3%CE%95%CE%99%CE%A3%20%CE%A6%CE%91%CE%A1%CE%9C%CE%91%CE%9A%CE%A9%CE%9D-%CE%A3%CE%A5%CE%A3%CE%A4%CE%91%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%A9%CE%9D%20%CE%9A%CE%9B%CE%99%CE%9D%CE%99%CE%9A%CE%97%CE%A3%20%CE%94%CE%99%CE%91%CE%A4%CE%A1%CE%9F%CE%A6%CE%97%CE%A3%20%28%CE%9A%CE%91%CE%9D%CE%9D%CE%91%CE%92%CE%9F%CE%A5%29.pdf>.

(22) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Nutrition* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2019 Nov 13; cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Nutrition>.

(23) Χασαπίδου Μ, Τσιλιγκίρογλου - Φαχαντίδου Α. *Διατροφή για υγεία, άσκηση και αθλητισμό*. Θεσσαλονίκη (Ελλάδα): Εκδόσεις University Studio Press. 2002. σελ. 17-22.

(24) World Health Organization (WHO). *Nutrition* [Internet]. 2019. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/nutrition>.

(25) Βικιλεξικό. Το ελεύθερο λεξικό. [Internet]. A WIKIMEDIA project. Powered by MediaWiki; c2019. *–ικός*. [Τελευταία ενημέρωση 17 Ιουνίου 2019. Ανακτήθηκε 15 Νοεμβρίου 2019]. [1 ηλεκτρονική σελίδα]. Διαθέσιμο στο: <https://el.wiktionary.org/wiki/%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%82>.

(26) Βικιλεξικό. Το ελεύθερο λεξικό. [Internet]. A WIKIMEDIA project. Powered by MediaWiki; c2019. *Παράγοντας*. [Τελευταία ενημέρωση 21 Μαΐου 2017. Ανακτήθηκε 15 Νοεμβρίου 2019]. [1 ηλεκτρονική σελίδα]. Διαθέσιμο στο: <https://el.wiktionary.org/wiki/%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%AC%CE%B3%CE%BF%CE%BD%CF%84%CE%B1%CF%82>.

(27) CIHEAM/FAO. Mediterranean food consumption patterns: diet, environment, society, economy and health. 2015 [Internet]. A White Paper Priority 5 of Feeding Knowledge Programme, Expo Milan 2015. CIHEAM-IAMB, Bari/FAO, Rome. [cited 2020 Apr 9]. 10, 17-18, 32-33 p. Available from: <http://www.fao.org/3/a-i4358e.pdf>.

(28) HHS.gov. President's Council on Sports, Fitness and Nutrition. U.S. Department of Health & Human Services. *Importance of Good Nutrition* [Internet]. USA.gov; 2017 [updated 2017 Jan 26; cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.hhs.gov/fitness/eat-healthy/importance-of-good-nutrition/index.html>.

- (29) Report of a Joint WHO/ FAO Expert Consultation. *Diet, Nutrition, And the Prevention of Chronic Diseases*. Geneva, 28January – 1 February 2002 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003 [cited 2019 Nov 25]. 30-132, 138-142 p. WHO Technical Report Series 916. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf?sequence=1.
- (30) New York State. Department of Health. *Division of Chronic Disease and Injury Prevention, Strategic Plan 2010 – 2013* [Internet]. New York State government; 2010 [updated 2010 Sep; cited 2019 Nov 25]. Available from: https://www.health.ny.gov/diseases/chronic/plans_reports/2010-2013_strategic_plan.htm.
- (31) New York State. Department of Health. *Chronic Disease and Conditions* [Internet]. New York State government; 2016 [updated 2016 May; cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.health.ny.gov/diseases/chronic/>.
- (32) Vorvick LJ, Zieve D, Conaway B, the A.D.A.M. Editorial team, editors. MedlinePlus. Trusted Health Information for You. Medical Encyclopedia [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health (NIH). A.D.A.M., Inc; 2019. *Living with a chronic illness - reaching out to others*; [updated 2019 Nov 6; cited 2019 Nov 25]; [about 1 page]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000602.htm>.
- (33) Bernell S, Howard SW. Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front Public Health* [Internet]. 2016 Aug 2; [cited 2019 Nov 25]; 4: 159. doi: [10.3389/fpubh.2016.00159](https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00159). PMID: [27532034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532034/). PMCID: PMC4969287. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969287/>.
- (34) CDC. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). *About Chronic Diseases* [Internet]. U.S. Department of Health & Human Services. U.S.A.gov; 2019 [updated 2019 Oct 23; cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm>.
- (35) Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain–body communication. *Future Sci OA* [Internet]. 2015 Nov 1; [cited 2019 Nov 25]; 1(3): FSO23. doi: [10.4155/fso.15.21](https://doi.org/10.4155/fso.15.21). PMID: [28031896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031896/). PMCID: PMC5137920. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137920/>.
- (36) Κουρτζή Ε. *Καταγραφή-αξιολόγηση διατροφικών πεποιθήσεων και συνηθειών στον πληθυσμό της Σητείας* [μεταπτυχιακή διατριβή]. Σητεία, Κρήτη (Ελλάδα): Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό ίδρυμα Κρήτης, 2006.

- (37) Ραχιώτη ΑΓ. *Διερεύνηση διατροφικών συνηθειών αγροτικού πληθυσμού Θεσσαλίας και συσχέτιση της διατροφής με βιοχημικούς δείκτες και χρόνια νοσήματα* [μεταπτυχιακή διατριβή]. Λάρισα (Ελλάδα): Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. 2011. σελ. 1, 6, 10-15.
- (38) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *List of diets* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2019 Nov 24; cited 2019 Nov 25]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_diets.
- (39) Mayo Clinic. *Atkins Diet: What's behind the claims?* [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2017 [updated 2017 Aug 16; cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/weight-loss/in-depth/atkins-diet/art-20048485>.
- (40) Mahdi GS. The Atkin's diet controversy. *Ann Saudi Med* [Internet]. 2006 May-Jun; [cited 2019 Nov 27]; 26(3): 244–245. doi: [10.5144/0256-4947.2006.244](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2006.244). PMID: [16861858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16861858/). PMCID: PMC6074441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074441/>.
- (41) Harvard Health Publishing. Harvard Medical School. Trusted advice for a healthier life. *Low-Carb, High-Protein Diets* [Internet]. Harvard University; 2015 [updated 2015 Jul; cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/healthy-eating/low-carb-high-protein-diets>.
- (42) Spritzler F. Healthline.com. *The Dukan Diet Review: Does it work for weight loss?* [Internet]. Healthline Media, a Red Ventures Company; 2018 [updated 2018 Dec 12; cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/dukan-diet-101>.
- (43) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Paleolithic diet* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2019 Nov 14; cited 2019 Dec 3]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Paleolithic_diet.
- (44) Challa HJ, Uppaluri KR. *Paleolithic diet* [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) (USA): Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. [National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494064/) 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA. Bookshelf ID: NBK482457. PMID: [29494064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494064/). 2020 [updated 2020 Feb 18; cited 2020 Apr 2]; [about 1 page]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482457/>.
- (45) Stanton R. *18.5.1 Palaeolithic diets*. In chapter: *Popular diets and over-the-counter dietary aids and their effectiveness in managing obesity*. In: Gill T, Editor. *Managing and Preventing Obesity. Behavioural Factors and Dietary Interventions. A volume in Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition* [Internet]. Woodhead Publishing. Copyright © 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved. 2015. [cited 2019 Nov 25]; [about 1 page]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/paleolithic-diet>.

- (46) Mayo Clinic. *Nutrition and healthy eating. Paleo diet: What is it and why is it so popular?* [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2017 [updated 2017 Aug 8; cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/paleo-diet/art-20111182>.
- (47) Masood W, Uppaluri KR. *Ketogenic Diet* [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) (USA): Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. [National Center for Biotechnology Information](#), [U.S. National Library of Medicine](#) 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA. Bookshelf ID: NBK499830. PMID: [29763005](#). 2018 [updated 2020 Feb 18; cited 2020 Apr 14]; [about 1 page]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>.
- (48) WIKIPEDIA The free Encyclopedia. *Ketogenic diet* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 Apr 10; cited 2020 Apr 11]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Ketogenic_diet.
- (49) Shilpa J, Mohan V. Ketogenic diets: Boon or bane? *Indian J Med Res* [Internet]. 2018 Sep; [cited 2020 Apr 14]; 148(3): 251–253. doi: [10.4103/ijmr.IJMR_1666_18](#). PMID: [30425213](#). PMCID: PMC6251269. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251269/>.
- (50) Medinova. *Τι είναι η δίαιτα DASH και πώς λειτουργεί* [Internet]. © 2020 Medinova | Medical Portal. 2018. [Τελευταία ενημέρωση 10 Φεβρουαρίου 2018. Ανακτήθηκε 27 Νοεμβρίου 2019]. [1 ηλεκτρονική σελίδα]. Διαθέσιμο στο: <http://www.medinova.gr/ti-einai-i-diaita-dash-kai-pos-mporei-leitourgisei-gia-esas/>.
- (51) Challa HJ, Tadi P, Uppaluri KR. *DASH Diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension)* [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) (USA): Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. [National Center for Biotechnology Information](#), [U.S. National Library of Medicine](#) 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA. Bookshelf ID: NBK482514. PMID: [29494120](#). 2020 [updated 2020 Feb 17; cited 2020 Apr 14]; [about 1 page]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/>.
- (52) American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* [Internet]. 2006 Jul 4; [cited 2019 Nov 27]; 114(1): 82-96. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158](#). PMID: 16785338. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.

- (53) WIKIPEDIA The free Encyclopedia. *Veganism* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 Apr 18; cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Veganism>.
- (54) Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A Focus on the Okinawan Diet. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2014 Jan 21; [cited 2020 Apr 20]; 136-137:148-62. doi: [10.1016/j.mad.2014.01.002](https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002). PMID: [24462788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462788/). PMCID: PMC5403516. NIHMSID: NIHMS568325. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403516/>.
- (55) Romagnolo DF, Selmin OI. Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutr Today* [Internet]. 2017 Aug 15; [cited 2020 Apr 20]; 52(5): 208–222. doi: [10.1097/NT.0000000000000228](https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000228). PMID: [29051674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051674/). PMCID: PMC5625964. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625964/>.
- (56) Kosti RI, Panagiotagos DB, Tountas Y, Mihas CC, Alevizos A, Mariolis T, et al. Parental Body Mass Index in association with the prevalence of overweight/obesity among adolescents in Greece; dietary and lifestyle habits in the context of the family environment: the Vyronas study. *Appetite* [Internet]. 2008 Jul; [cited 2019 Nov 27]; 51(1): 218-22. doi: [10.1016/j.appet.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.02.001). PMID: 18359128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359128>.
- (57) Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1999; [cited 2019 Nov 27]; 19:41-62. doi: [10.1146/annurev.nutr.19.1.41](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.41). PMID: 10448516. Available from: https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.nutr.19.1.41?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
- (58) Dibsdall LA, Lambert N, Bobbin RF, Frewer LJ. Low-income consumers' attitudes and behaviour towards access, availability and motivation to eat fruit and vegetables. *Public Health Nutr* [Internet]. 2003 Apr; [cited 2019 Nov 27]; 6(2): 159-168. doi: [10.1079/PHN2002412](https://doi.org/10.1079/PHN2002412). PMID: 12675958. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/low-income-consumers-attitudes-and-behaviour-towards-access-availability-and-motivation-to-eat-fruit-and-vegetables/FD29DC8C67B6C7706881CF6990BC4E50>.
- (59) Holgado B, de Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Gibney M, Kearney J, Martínez JA. Barriers and benefits of a healthy diet in Spain: comparison with other European member states. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Jun 21; [cited 2019 Nov 28]; 54(6): 453-9. doi: [10.1038/sj.ejcn.1600996](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600996). PMID: 10878645. Available from: <https://www.nature.com/articles/1600996>.
- (60) Bosch J, Stradmeijer M, Seidell J. Psychosocial characteristics of obese children/youngsters and their families: implications for preventive and curative interventions. *Patient Education and*

Counseling [Internet]; 2004 Dec; [cited 2019 Nov 28]; 55 (3), 353-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2003.04.005>.

(61) Ζαμπέλας, Α. *Η διατροφή στα στάδια της ζωής*. 2^η έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2017. σελ. 15-23, 317-392, 393-450, 451-508.

(62) Murkoff EH, Mazel S. Παπαδομιχελάκη Ρ, επιμελήτρια. *Τι να περιμένεις όταν είσαι έγκυος*. Σαμπετάι Β, μεταφράστρια. Αθήνα (Ελλάδα): Διόπτρα. 2009. σελ. 111-182.

(63) Mahan LK, Escott – Stump S. Γιαννακούλια Μ, Κοντογιάννη Μ, επιμελήτριες. *Krause's Κλινική Διατροφή*. Χανιώτης ΙΔ, Κωνσταντινίδου Μ, μεταφραστές. Αθήνα (Ελλάδα): Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 2014.

(64) Brown JE. Κανέλλου Α, Μαρκάκη Α, Γραμματικοπούλου Μ, επιμελήτριες. *Η Διατροφή: στον Κύκλο της Ζωής*. Χατζή Β, Ψαθέρης Γ, μεταφραστές. 5^η έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος. c2016.

(65) Andreoli ET. Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J, editors. Μουτσόπουλος ΜΧ, επιμελητής. *Cecil Βασική Παθολογία (Τόμος 1^{ος})*. 5^η έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 2003.

(66) Λαζαρίδης Γ. *Μεσογειακή Διατροφή* [μεταπτυχιακή διατριβή στο internet]. Αθήνα (Ελλάδα): Πανεπιστήμιο Αθηνών – Τμήμα Βιολογίας. 2009. σελ. 72, 77. [Ανακτήθηκε 28 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: http://mde-didaktiki.biol.uoa.gr/mde6/Lazaridis_Giorgos/files/mediterranean%20diet.pdf.

(67) Hiatt JL, Gartner LP. Goucher J, editor. *Textbook of head neck anatomy* [Internet]. 4th edition. Baltimore (USA): Wolters Kluwer Health/ Lippincott William & Wilkins. 2010. 32-37p. [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://thelifesaversblog.files.wordpress.com/2015/11/textbook-of-head-and-neck-anatomy.pdf>.

(68) Πρώιου Χ. *Δυσφαγία - συσφαγία – δυσαρθρία για την μελέτη των διαταραχών της κατάποσης, του λόγου και της ομιλίας*. Θεσσαλονίκη (Ελλάδα): Εκδόσεις Γιαπούλη. 2003.

(69) ΤΟ ΒΗΜΑ, DEVAR. *Εγκυκλοπαίδεια επαυξημένης Πραγματικότητας. Ανατομία. Ανθρώπινα όργανα*. Γαϊδατζή Φ, μεταφράστρια. Ειδική έκδοση για την εφημερίδα ΤΟ ΒΗΜΑ. © 2019 ΑΛΤΕΡ ΕΓΚΟ Α.Ε. σελ. 24.

(70) Stoppard M. *Το γυναικείο σώμα*. Πρατσίνης Ν, Πρατσίνης Χ, μεταφραστές. Ελληνική έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Εκδόσεις «ΔΟΜΙΚΗ» Α. Γκούμας – Σ. Κωτσιόπουλος. 2000. σελ. 55.

(71) Moore KL. Δημητρίου ΘΣτ, επιμελήτρια. *Κλινική ανατομία (Τόμος 2^{ος})*. 3^η έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. 1998. σελ. 824, 826.

- (72) Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics – A Genealogical Treasury of Words. *Scientist* [Internet]. 2001; [cited 2019 Nov 28]; 15(7): 8. Available from: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/system/files/pub2001047.pdf>.
- (73) Øilo M, Bakken V. Biofilm and Dental Biomaterials. *Materials (Basel)* [Internet]. 2015 Jun; [cited 2019 Nov 28]; 8(6): 2887–2900. doi: [10.3390/ma8062887](https://doi.org/10.3390/ma8062887). PMID: PMC5455733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455733/>.
- (74) Wilke K, Martin A, Terstegen L, Biel SS. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 2007 Jun; [cited 2019 Nov 28]; 29(3):169-79. doi: [10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x). PMID: 18489347. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x>.
- (75) Δούμα-Μιχελάκη Κ. Στοματική υγεία: Σοβαρή απειλή η παραμέλησή της. *Kontranews.gr* [Internet]. 14 Μαρτίου 2017 [Ανακτήθηκε 15 Δεκεμβρίου 2019]. [1 σελίδα online]. Διαθέσιμη στο: <https://www.kontranews.gr/KOINONIA/275001-Stomatike-ygeia-Sobare-apeile-e-paramelese-tes>.
- (76) Marsh PD, Martin MV. Mouth as a microbial habitat. In: Lewis MA, editor. *Oral Microbiology Textbook*. Edinburgh, London, New York, Oxford: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 8-23.
- (77) Ali SMF, Tanwir F. Oral microbial habitat a dynamic entity. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2012 Sep-Dec; [cited 2019 Nov 28]; 2(3): 181–187. doi: [10.1016/j.jobcr.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.07.001). PMID: [25737863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737863/). PMID: PMC3941266. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941266/>.
- (78) Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2019 Jan-Apr; [cited 2019 Nov 28]; 23(1): 122–128. doi: [10.4103/jomfp.JOMFP_304_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18). PMID: [31110428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110428/). PMID: PMC6503789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503789/>.
- (79) Μπρίκου Ε, Φουντουλάκης Μ. *Καρκίνος του παχέος εντέρου και η συσχέτισή του με τη διατροφή* [Πτυχιακή εργασία στο internet]. Σητεία, Κρήτη (Ελλάδα): Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης. 2018. σελ. 18. [Ανακτήθηκε 29 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: https://apothesis.lib.teicrete.gr/bitstream/handle/11713/9181/BrikouEleni_FountoulakisMichail2018.pdf?sequence=1.
- (80) Κωνσταντοπούλου Μ. mama365. *Τι μαρτυρούν τα χείλη για την κατάσταση της υγείας σας* [Internet]. © 2012 - 2020 Mama365 Ε.Π.Ε. -[Managed Cloud by C2](https://www.mama365.gr/) [Τελευταία ενημέρωση 20 Μαρτίου 2018. Ανακτήθηκε 29 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: <https://www.mama365.gr/34097/ti-martyroyn-ta-heilh-gia-thn-katastash-ths-ygeias.html>.

(81) Βαρδάκα Κ. iatronet. 8 σημάδια για να καταλάβετε την αβιταμίνωση. Πώς θα καταλάβετε ότι έχετε αβιταμίνωση; Συμπτώματα και διατροφικές λύσεις, για να νικήσετε οριστικά την τριχόπτωση, το συχνό κρυολόγημα και άλλα 'ανεξήγητα' συμπτώματα. [Internet]. © iatronet.gr 1999-2020. [Τελευταία ενημέρωση 10 Δεκεμβρίου 2013. Ανακτήθηκε 29 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: <https://www.iatronet.gr/diatrofi/swsti-diatrofi/article/25006/8-simadia-gia-na-katalavete-tin-avitaminwsi.html>.

(82) Asakawa M, Takeshita T, Furuta M, Kageyama S, Takeuchi K, Hata J, et al. Tongue Microbiota and Oral Health Status in Community-Dwelling Elderly Adults. *mSphere* [Internet]. 2018 Jul-Aug; [cited 2019 Nov 28]; 3(4): e00332-18. doi: [10.1128/mSphere.00332-18](https://doi.org/10.1128/mSphere.00332-18). PMID: [30111628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111628/). PMCID: PMC6094060. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094060/>.

(83) Εναλλακτική Δράση. Εγκυκλοπαίδεια Υγείας. 5 πράγματα που η γλώσσα αποκαλύπτει για την υγεία σας [Internet]. Powered by [Internet Wizards](http://www.internet-wizards.com) © 2019 Εναλλακτική Δράση [Ανακτήθηκε 29 Νοεμβρίου 2019]. Διαθέσιμο στο: <https://enallaktikidrasi.com/2017/04/pragmata-glossa-apokaluptei-ygeia/>.

(84) Murry T, Carrau LR. Βιρβιδάκη Στ.Ε, Μεσσήνης Λ, Ταφιάδης Δ, επιμελητές. *Η κλινική Διαχείριση των Διαταραχών Κατάποσης – Δυσφαγία σε Παιδιά και Ενήλικες*. Βιρβιδάκη Στ.Ε, Μεσσήνης Λ, Ταφιάδης Δ, μεταφραστές. Πάτρα (Ελλάδα): Gotsis. 2014.

(85) Van't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci* [Internet]. 2014; [cited 2019 Nov 28]; 24:40-51. doi: [10.1159/000358783](https://doi.org/10.1159/000358783). PMID: 24862593. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862593>.

(86) Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition flow, and function. *J Prosthet Dent* [Internet]. 2001 Feb; [cited 2019 Nov 29]; 85(2): 162-9. doi: [10.1067/mpr.2001.113778](https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778). PMID: 11208206. Available from: [https://www.thejpd.org/article/S0022-3913\(01\)54032-9/fulltext](https://www.thejpd.org/article/S0022-3913(01)54032-9/fulltext).

(87) Hicks J, Garcia – Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent* [Internet]. 2003 Fall; [cited 2019 Nov 29]; 28(1):47-52. doi: [10.17796/jcpd.28.1.yg6m443046k50u20](https://doi.org/10.17796/jcpd.28.1.yg6m443046k50u20). PMID: 14604142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14604142>.

(88) Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent* 2010 [Internet]. 2010 Jun; [cited 2019 Nov 29]; 38 Suppl 1:S11-5. doi: [10.1016/S0300-5712\(10\)70005-1](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(10)70005-1). PMID: 20621238. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621238>.

(89) Ζαφειροπούλου Γ. *Ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας (microbiome) στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Εκλαϊκευμένη προσέγγιση σε μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης.*[μεταπτυχιακή διατριβή]. Πάτρα (Ελλάδα): Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο (ΕΑΠ). 2018. σελ. 58, 71-75.

(90) Honda K. Porphyromonas gingivalis sinks teeth into the oral microbiota and periodontal disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2011 Nov 17; [cited 2019 Nov 29]; 10(5):423-5. doi: [10.1016/j.chom.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.008). PMID: 22100158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100158>.

(91) Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* [Internet]. 2013 Mar; [cited 2019 Nov 29]; 69(1):137-43. doi: [10.1016/j.phrs.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006). PMID: 23201354. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201354>.

(92) Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Jun 22; [cited 2019 Nov 30]; 3:17038. doi: [10.1038/nrdp.2017.38](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38). PMID: 28805207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805207>.

(93) American Academy of Pediatric Dentistry – Research, Science, and Therapy Committee; American Academy of Pediatric Dentistry. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *Pediatr Dent* [Internet]. 2005-2006; [cited 2019 Nov 30]; 27(7 Suppl):202-11. PMID: 16541924. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541924>.

(94) ONMED.GR. *Πώς η ουλίτιδα επηρεάζει την υγεία της καρδιάς* [Internet]. ©2014-2020 Onmed.gr - All rights reserved. 2019 [Τελευταία ενημέρωση 7 Οκτωβρίου 2019. Ανακτήθηκε 30 Νοεμβρίου 2019]. 1^η εικόνα. Διαθέσιμο στο: <https://www.onmed.gr/yegeia/story/379360/pos-i-oylitiida-epireazei-tin-yegeia-tis-kardias>.

(95) WIKIPEDIA. The Free Encyclopedia. *Dental Plaque* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 Mar 6; cited 2020 Apr 17]. 2nd Figure. Typical presentation of gingivitis. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Dental_plaque.

(96) Khan SA, Kong EF, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Periodontal Diseases: Bug Induced, Host Promoted. *PLoS Pathog*. PEARLS. OPEN ACCESS. [Internet]. 2015 Jul 30; 11(7): e1004952. Fig 1. Images of patients demonstrating the clinical progression of periodontal disease from gingivitis to advanced periodontitis. (A) If not treated, mild gingivitis leads to (B) severe gingival inflammation and (C) periodontitis characterized by separation of gingival tissue from the tooth, followed by (D) severe periodontitis, which eventually results in loss of teeth. Images taken are of patients attending the Oral Medicine Clinic at the University of Maryland School of Dentistry; [cited 2019 Nov 30]; [about 1

screen]. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004952>. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004952>.

(97) Arweiler NB, Netuschil, L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016; [cited 2019 Nov 30]; 902: 45–60. doi: [10.1007/978-3-319-31248-4_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4). PMID: 27161350. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161350>.

(98) Lourenço TG, Heller D, Silva-Boghossian CM, Cotton SL, Paster BJ, Colombo AP. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J. Clin Periodontol* [Internet]. 2014 Nov; [cited 2019 Nov 30]; 41(11): 1027-36. doi: [10.1111/jcpe.12302](https://doi.org/10.1111/jcpe.12302). PMID: 25139407. PMCID: [PMC4213353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4213353/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139407>.

(99) Pérez-Chaparro PJ, Duarte PM, Shibli JA, Montenegro S, Lacerda Heluy S, Figueiredo LC, et al. The current weight of evidence of the microbiologic profile associated with peri-implantitis: a systematic review. *J. Periodontol* [Internet]. 2016 Nov; [cited 2019 Nov 30]; 87(11): 1295-1304. doi: [10.1902/jop.2016.160184](https://doi.org/10.1902/jop.2016.160184). PMID: 27420109. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420109>.

(100) Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque, *J. Clin. Periodontol* [Internet]. 1998 Feb; [cited 2019 Nov 30]; 25(2): 134-44. doi: [10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x). PMID: 9495612. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495612>.

(101) Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018 Mar; [cited 2019 Nov 30]; 99, 883–893. doi: [10.1016/j.biopha.2018.01.146](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146). PMID: 29710488. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710488>.

(102) Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett* [Internet]. 2014 Dec; [cited 2019 Nov 30]; 162 (2 Pt A): 22–38. doi: [10.1016/j.imlet.2014.08.017](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017). PMID: 25447398. PMCID: [PMC4346134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4346134/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447398>.

(103) Zong G, Holtfreter B, Scott AE, Völzke H, Petersmann A, Dietrich T, et al. Serum vitamin B12 is inversely associated with periodontal progression and risk of tooth loss: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2016 Jan; [cited 2019 Nov 30]; 43(1): 2–9. doi: [10.1111/jcpe.12483](https://doi.org/10.1111/jcpe.12483). PMID: 26613385. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26613385>.

(104) Canabarro A, Valle C, Farias MR, Santos FB, Lazera M, Wanke B. Association of subgingival colonization of *Candida albicans* and other yeasts with severity of chronic periodontitis. *J Periodontal*

Res [Internet]. 2013 Aug; [cited 2019 Nov 30]; 48(4): 428–32. doi: [10.1111/jre.12022](https://doi.org/10.1111/jre.12022). PMID: 23137301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137301>.

(105) Gunther S. Vitamin A acid: clinical investigations with 405 patients. *Cutis* [Internet]. 1976 Feb; [cited 2019 Dec 1]; 17(2): 287–290. PMID: 1035148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1035148/>.

(106) Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients* [Internet]. 2016 Aug 30; [cited 2019 Dec 1]; 8(9). doi: 10.3390/nu8090530. Available from: https://www.researchgate.net/publication/306394898_Role_of_nutrition_in_periodontal_health_An_update.

(107) Dodington DW, Fritz PC, Sullivan PJ, Ward WE. Higher intakes of fruits and vegetables, beta-carotene, vitamin C, α -tocopherol, EPA, and DHA are positively associated with periodontal healing after nonsurgical periodontal therapy in nonsmokers but not in smokers. *J. Nutr* [Internet]. 2015 Nov; [cited 2019 Dec 1]; 145(11): 2512–9. doi: [10.3945/jn.115.211524](https://doi.org/10.3945/jn.115.211524). PMID: 26423734. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423734>.

(108) Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti FH Jr, Soehren S, Wang HL. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *J. Periodontol* [Internet]. 2005 Jul; [cited 2019 Dec 1]; 76(7): 1084–91. doi: [10.1902/jop.2005.76.7.1084](https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.7.1084). PMID: 16018750. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018750>.

(109) Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2003 Feb; [cited 2019 Dec 1]; 22(1):18–35. doi: [10.1080/07315724.2003.10719272](https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272). PMID: 12569111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569111>.

(110) Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2016 Apr; [cited 2019 Dec 1]; 73(8):1645–58. doi: [10.1007/s00018-016-2145-x](https://doi.org/10.1007/s00018-016-2145-x). PMID: 26846695. PMCID: [PMC4805483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4805483/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846695>.

(111) Tsutsumi K, Fujikawa H, Kajikawa T, Takedachi M, Yamamoto T, Murakami S. Effects of l-ascorbic acid 2-phosphate magnesium salt on the properties of human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* [Internet]. 2012 Apr; [cited 2019 Dec 1]; 47(2): 263–71. doi: [10.1111/j.1600-0765.2011.01430.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01430.x). PMID: 22066831. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066831>.

- (112) Shimabukuro Y, Nakayama Y, Ogata Y, Tamazawa K, Shimauchi H, Nishida T. Effects of an ascorbic acid-derivative dentifrice in patients with gingivitis: a double-masked, randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* [Internet]. 2015 Jan; [cited 2019 Dec 1]; 86(1): 27–35. doi: [10.1902/jop.2014.140138](https://doi.org/10.1902/jop.2014.140138). PMID: 25277459. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277459>.
- (113) Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation, and periodontal disease. *Nutrition* [Internet]. 2003 May; [cited 2019 Dec 1]; 19(5): 475-6. doi: [10.1016/s0899-9007\(02\)01043-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)01043-2). PMID: 12714106. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714106>.
- (114) Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Dec; [cited 2019 Dec 1]; 33(12 Suppl): S498-501. doi: [10.1097/01.ccm.0000186787.64500.12](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000186787.64500.12). PMID: 16340433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340433>.
- (115) Xiang Q, Liu Z, Wang Y, Xiao H, Wu W, Xiao C, et al. Carnosic acid attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in rats via fortifying cellular antioxidant defense system. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2013 Mar; [cited 2019 Dec 1]; 53: 1–9. doi: [10.1016/j.fct.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.001). PMID: 23200889. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200889>.
- (116) Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2013 Jul-Aug; [cited 2019 Dec 1]; 17(4): 411–16. doi: [10.4103/0972-124X.118306](https://doi.org/10.4103/0972-124X.118306). PMID: [24174716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174716/). PMCID: PMC3800399. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800399/>.
- (117) Chandra RV, Prabhuji ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent* [Internet]. 2007; [cited 2019 Dec 1]; 5(4):327-36. PMID: 18173095. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173095>.
- (118) Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan DX. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontal Res* [Internet]. 2015 Feb; [cited 2019 Dec 1]; 50(1): 9–17. doi: [10.1111/jre.12176](https://doi.org/10.1111/jre.12176). PMID: 24665831. Available from: https://www.researchgate.net/publication/261100872_Melatonin_in_the_oral_cavity_Physiological_and_pathological_implications.
- (119) Cutando A, López-Valverde A, Gómez-de-Diego R, Arias-Santiago S, de Vicente-Jiménez J. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet] 2013 Jul; 18(4): [cited 2019 Dec 1]; e657–e663. doi: [10.4317/medoral.18832](https://doi.org/10.4317/medoral.18832). PMID:

[23524437](#). PMID: PMC3731095. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731095/>.

(120) Bergström J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* [Internet]. 1994 May; [cited 2019 Dec 1]; 65(5 Suppl): 545–50. doi: [10.1902/jop.1994.65.5s.545](https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.5s.545). PMID: 8046571. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046571>.

(121) Iwasaki M, Yoshihara A, Moynihan P, Watanabe R, Taylor GW, Miyazaki H. Longitudinal relationship between dietary ω -3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition* [Internet]. 2010 Nov-Dec; [cited 2019 Dec 1]; 26(11-12): 1105-9. doi: [10.1016/j.nut.2009.09.010](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.09.010). PMID: 20097537. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097537>.

(122) Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Jan; [cited 2019 Dec 1]; 27(1):84-91. doi: [10.1161/01.ATV.0000251608.09329.9a](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251608.09329.9a). PMID: 17082484. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082484>.

(123) Fentoglu O, Bozkurt FY The bi-directional relationship between periodontal disease and hyperlipidemia. *Eur J Dent* [Internet]. 2008 Apr; [cited 2019 Dec 1]; 2: 142-6. PMID: [19212526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212526/). PMID: 19212526. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633171/>.

(124) Oh SR, Sul OJ, Kim YY, Kim HJ, Yu R, Suh JH, et al. Saturated fatty acids enhance osteoclast survival. *J Lipid Res* [Internet]. 2010 May 1; [cited 2019 Dec 1]; 51(5): 892-9. doi: [10.1194/jlr.M800626](https://doi.org/10.1194/jlr.M800626). PMID: 20388920. PMID: PMC2853456. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc2853456>.

(125) Hujoel PP, Lingström P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2017 Mar; [cited 2019 Dec 1]; 44(Suppl 18): S79-S84. doi: [10.1111/jcpe.12672](https://doi.org/10.1111/jcpe.12672). PMID: 28266117. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266117>.

(126) Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2011 Mar; [cited 2019 Dec 1]; 38(Suppl 11): 142–58. doi: [10.1111/j.1600-051X.2010.01663.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01663.x). PMID: 21323711. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323711>.

(127) Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2011 Jan; [cited 2019 Dec 1]; 82(1): 25–32. doi: [10.1902/jop.2010.100207](https://doi.org/10.1902/jop.2010.100207). PMID:

[20809866](#). PMID: PMC3472001. NIHMSID: NIHMS409895. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472001/>.

(128) Adegboye ARA, Christensen LB, Holm-Pedersen P, Avlund K, Boucher BJ, Heitmann BL. Intake of dairy products in relation to periodontitis in older Danish adults. *Nutrients* [Internet]. 2012 Sept; [cited 2019 Dec 1]; 4(9): 1219–29. doi: [10.3390/nu4091219](https://doi.org/10.3390/nu4091219). PMID: [23112910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23112910/). PMID: PMC3475232. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475232/>.

(129) Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2007 Jan-Feb; [cited 2019 Dec 1]; 15(1): 2-16. doi: [10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x). PMID: 17244314. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244314>.

(130) Maguire A. ADA clinical recommendations on topical fluoride for caries prevention. *Evid Based Dent* [Internet]. 2014 Jun; [cited 2019 Dec 1]; 15(2): 38–9. doi: [10.1038/sj.ebd.6401019](https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401019). PMID: 24971851. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971851>.

(131) Ullah R, Zafar MS. Oral and dental delivery of fluoride: A review. *Fluoride* [Internet]. 2015 Jul-Sep; [cited 2019 Dec 1]; 48(3): 195–204. Available from: http://www.fluorideresearch.org/483/files/FJ2015_v48_n3_p195-204_sfs.pdf.

(132) Khurshid Z, Zafar MS, Zohaib S, Najeeb S, Naseem M. Green tea (*Camellia Sinensis*): Chemistry and oral health. *Open Dent J* [Internet]. 2016; [cited 2019 Dec 1]; 10: 616–173. doi: [10.2174/1874210601610010166](https://doi.org/10.2174/1874210601610010166). PMID: [27386001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386001/). PMID: PMC4911733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911733/>.

(133) Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2013 Jan – Jun; [cited 2019 Dec 1]; 4(1): 3-7. doi: [10.4103/0976-9668.107253](https://doi.org/10.4103/0976-9668.107253). PMID: [23633828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633828/). PMID: PMC3633300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633300/>.

(134) Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2004 Jul; [cited 2019 Dec 1]; 31: 484–8. doi: [10.1111/j.1600-051X.2004.00503.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00503.x). PMID: 15191580. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191580>.

(135) Dubois S, editor. Livingstrong.com. *Foods to Avoid with Receding Gums*. [Internet] [cited 2019 Dec 1]. The LIVINGSTRONG Foundation and LIVINGSTRONG.COM. Copyright © 2020 Leaf Group Ltd. Available from: <https://www.livestrong.com/article/550462-foods-to-avoid-with-receding-gums/>.

- (136) Milward MR, Chapple ILC. The role of diet in periodontal disease. *Clinical* [Internet]. 2013 May 6; [cited 2019 Dec 2]; 52(3). Available from: <https://www.midpenperio.com/files/2014/07/DH-May-p18-21-1.pdf>.
- (137) Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* [Internet]. 2008 May; [cited 2019 Dec 2]; 57(5): 1349-54. doi: [10.2337/db08-0063](https://doi.org/10.2337/db08-0063). PMID: 18299315. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299315>.
- (138) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Autoimmune disease* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 May 9; cited 2020 May 11]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Autoimmune_disease.
- (139) Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Apr 1; [cited 2019 Dec 2]; 97(7): 455-462. PMID: 29671563. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2018/0401/p455.html>.
- (140) Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* [Internet]. 2007 Nov; [cited 2019 Dec 2]; 120 (11): 936. doi: [10.1016/j.amjmed.2007.04.005](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.005). PMID: 17976416. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17976416>.
- (141) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Rheumatoid arthritis* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 May 9; cited 2020 May 11]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis.
- (142) Παπαθανασίου Αναστάσιος. ioanninamed.gr. ΟΡΜΩΜΕΝΟΝ ΜΗΔΑΜΩΣ ΑΝΤΙΣΠΑΣΗΣ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Φυσιολογικές τιμές. [Internet]. Copyright © 2009-2020 IoanninaMed.gr. All Rights Reserved. Developed by Papathanasiou Anastasios. [Τελευταία ενημέρωση 8 Σεπτεμβρίου 2019. Ανακτήθηκε 8 Απριλίου 2020]. Διαθέσιμο στο: <https://www.ioanninamed.gr/topics/laboratory-tests-microbiology/c-reactive-protein>.
- (143) Παπαθανασίου Αναστάσιος. ioanninamed.gr. ΟΡΜΩΜΕΝΟΝ ΜΗΔΑΜΩΣ ΑΝΤΙΣΠΑΣΗΣ. Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) [Internet]. Copyright © 2009-2020 IoanninaMed.gr. All Rights Reserved. Developed by Papathanasiou Anastasios. [Τελευταία ενημέρωση 30 Μαρτίου 2019. Ανακτήθηκε 8 Απριλίου 2020]. Διαθέσιμο στο: <https://www.ioanninamed.gr/topics/laboratory-tests-microbiology/erythrocyte-sedimentation-rate>.
- (144) ONMED.GR. Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών: Ποια εξέταση είναι και τι δείχνει. Τιμές Αναφοράς [Internet]. ©2014-2020 Onmed.gr - All rights reserved. [Τελευταία ενημέρωση 20 Φεβρουαρίου 2015.

Ανακτήθηκε 9 Απριλίου 2020]. Διαθέσιμο στο: <https://www.onmed.gr/ygeia/story/326388/taxytita-kathizisis-erythron-poia-eksetasi-einai-kai-ti-deixnei>.

(145) Ανδριανάκος Α. Ε.Ι.ΠΕ. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας. Ρευματοειδής αρθρίτιδα. *Ποια είναι τα εργαστηριακά ευρήματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα; Τα συνηθέστερα εργαστηριακά ευρήματα στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι. & Εικόνα 2. Ρευματοειδής αρθρίτιδα. Γ: Υπεξαρθρήματα στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις. Δ: Παραμόρφωση δεξιού γόνατος και ποδιών.* [Internet]. © 2016 ELIRE. [Ανακτήθηκε 9 Απριλίου 2020]. Διαθέσιμο στο: http://www.elire.gr/info_det.php?di=11.

(146) Μουτσόπουλος Χ, επιμελητής. Davidson's Γενικές αρχές και κλινική πράξη της ιατρικής παθολογίας. 3^η έκδοση. Αθήνα (Ελλάδα): Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου. 2009. σελ. 1093.

(147) Landré-Beauvais AJ. The First Description of Rheumatoid Arthritis. Unabridged Text of the Doctoral Dissertation Presented in 1800. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2001 Mar; [cited 2019 Dec 2]; 68(2): 130–143. doi: [10.1016/s1297-319x\(00\)00247-5](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(00)00247-5). PMID: 11324929. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11324929>.

(148) Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin* [Internet]. 2011 Feb; [cited 2019 Dec 2]; 27(1): 1–10. doi: [10.1016/j.hcl.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.hcl.2010.09.006). PMID: [21176794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176794/). PMCID: PMC3119866. NIHMSID: NIHMS303882. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119866/>.

(149) Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907). *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2001 Oct; 40(10): 1189–1190. doi: [10.1093/rheumatology/40.10.1189](https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.10.1189). PMID: 11600751. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600751>.

(150) Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002; [cited 2019 Dec 2]; 4 (suppl 3): S265–72. doi: [10.1186/ar578](https://doi.org/10.1186/ar578). PMID: [12110146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110146/). PMCID: PMC3240153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240153/>.

(151) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *THE LANCET* [Internet]. 2016 Oct 22-28; [cited 2019 Dec 2]; 388(10055): 2023-38. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616301738?via%3Dihub>.

(152) Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Feb; [cited 2019 Dec 3]; 43(4): 479–88. doi: [10.1016/j.semarthrit.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.004). PMID: 24080116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080116>.

- (153) Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *J R Soc Med* [Internet]. 2004 Sep; [cited 2019 Dec 3]; 97(9): 421-4. doi: 10.1177/014107680409700903. Available from: https://www.researchgate.net/publication/321248831_Diagnosis_of_Early_Rheumatoid_Arthritis_what_the_Non-Specialist_Needs_to_Know.
- (154) Ziff, M. The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism*. 1990 Jun; [cited 2019 Dec 3]; 33(6): 761-7. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780330601>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780330601>.
- (155) eRheumatology. *Τι είναι τα ρευματοειδή οζίδια*; [Internet]. All Rights Reserved © e-rheumatology.gr. [Ανακτήθηκε 10 Απριλίου 2020]. Διαθέσιμο στο: <https://www.e-rheumatology.gr/content/ti-einai-ta-reymatoeidi-ozidia>.
- (156) Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Oct; [cited 2019 Dec 3]; 36(2): 88–98. doi: [10.1016/j.semarthrit.2006.04.006](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.04.006). PMID: 17023257. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023257>.
- (157) Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* [Internet]. 2009 Nov; [cited 2019 Dec 3]; 136(5): 1397–1405. doi: [10.1378/chest.09-0444](https://doi.org/10.1378/chest.09-0444). PMID: [19892679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892679/). PMCID: [PMC2818853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2818853/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818853/>.
- (158) Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Dec 15; [cited 2019 Dec 3]; 59(12): 1690–7. doi: [10.1002/art.24092](https://doi.org/10.1002/art.24092). PMID: 19035419. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.24092>.
- (159) Duckworth H. RheumatoidArthritis. Rheumatoid Arthritis Support Network. *RA Types: What Distinguishes Types of Rheumatoid Arthritis?* [Internet]. RheumatoidArthritis.org; 2018 [updated 2018 Oct 27; cited 2019 Nov 30]. Available from: <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/types/>.
- (160) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Sep; [cited 2019 Dec 3]; 62(9): 2569–81. doi: [10.1002/art.27584](https://doi.org/10.1002/art.27584). PMID: 20872595. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.27584>.
- (161) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis*

Rheum [Internet]. 1988 Mar; [cited 2019 Dec 3]; 31(3): 315–24. doi: [10.1002/art.1780310302](https://doi.org/10.1002/art.1780310302). PMID: 3358796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3358796>.

(162) Linn-Rasker SP, der Helm-van Mil AHM, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Arthritis of the large joints - in particular, the knee - at first presentation is predictive for a high level of radiological destruction of the small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 May; [cited 2019 Dec 3]; 66(5): 646–50. doi: [10.1136/ard.2006.066704](https://doi.org/10.1136/ard.2006.066704). PMID: [17142384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142384/). PMCID: PMC1954616. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1954616/>.

(163) Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009 Sep; [cited 2019 Dec 3]; 36(9):1873–5. doi: [10.3899/jrheum.090025](https://doi.org/10.3899/jrheum.090025). PMID: 19648311. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648311>.

(164) Littlejohn EA, Monrad SU. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care* [Internet]. 2018 Jun; [cited 2019 Dec 3]; 45(2): 237–55. doi: [10.1016/j.pop.2018.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010). PMID: 29759122. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759122>.

(165) van den Bosch WB, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AHM, et al. The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Oct; [cited 2019 Dec 3]; 74(10):1886–9. doi: [10.1136/annrheumdis-2014-207202](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207202). PMID: 25911456. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911456>.

(166) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Jun 5; [cited 2019 Dec 3]; 146(11): 797-808. doi: [10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008). PMID: 17548411. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548411>.

(167) Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Apr; [cited 2019 Dec 3]; 65(4): 453–8. doi: [10.1136/ard.2005.041376](https://doi.org/10.1136/ard.2005.041376). PMID: [16176994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176994/). PMCID: [PMC1798112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1798112/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798112/>.

(168) Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 Dec; [cited 2019 Dec 3]; 41(12): 2361–9. doi: [10.3899/jrheum.140082](https://doi.org/10.3899/jrheum.140082). PMID: 25274884. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274884>.

(169) Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al, and the ARCTIC Working Group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Feb; [cited 2019 Dec 3]; 76(2): 341–5. doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208873](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208873). PMID: 27094444. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094444>.

(170) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Mar; [cited 2019 Dec 3]; 73(3): 492–509. doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573). PMID: [24161836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161836/). PMCID: [PMC3933074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3933074/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933074/>.

(171) Mankia K, Emery P. Review: Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Apr; [cited 2019 Dec 3]; 68(4):779-88. doi: [10.1002/art.39603](https://doi.org/10.1002/art.39603). PMID: 26814677. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39603>.

(172) De Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Oct; [cited 2019 Dec 3]; 72(10): 1654– 8. doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202254](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202254). PMID: [23104761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104761/). PMCID: [PMC3786633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3786633/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786633/>.

(173) Erciyas K, Sezer U, Ustun K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis* [Internet]. 2013 May; 19(4): [cited 2019 Dec 3]; 394– 400. doi: [10.1111/odi.12017](https://doi.org/10.1111/odi.12017). PMID: 22998534. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998534>.

(174) Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Jul 20; [cited 2019 Dec 3]; 333(3): 142–46. doi: [10.1056/NEJM199507203330302](https://doi.org/10.1056/NEJM199507203330302). PMID: 7791815. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199507203330302?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov.

(175) Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov; [cited 2019 Dec 3]; 52(11): 3371–80.

[10.1002/art.21421](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21421). PMID: 16255011. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21421>.

(176) Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Mar; [cited 2019 Dec 3]; 73(3): 516–28. doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204577](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204577). PMID: 24399231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399231>.

(177) Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun; [cited 2019 Dec 3]; 76(6): 1113-1136. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210713](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210713). PMID: 28283512. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283512>.

(178) Patakas A, Ji RR, Weir W, Connolly SE, Benson RA, Nadler SG, et al. Abatacept inhibition of T cell priming in mice by induction of a unique transcriptional profile that reduces their ability to activate antigen-presenting cells. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. [cited 2019 Dec 3]; 2016 Mar; 68(3): 627–38. doi: [10.1002/art.39470](https://doi.org/10.1002/art.39470). PMID: 26473409. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39470>.

(179) O’Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* [Internet]. 2015; [cited 2019 Dec 3]; 66: 311–28. doi: [10.1146/annurev-med-051113-024537](https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537). PMID: [25587654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587654/). PMCID: [PMC5634336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5634336/). NIHMSID: NIHMS907877. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634336/>.

(180) Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* [Internet]. 2007 May; [cited 2019 Dec 3]; 129(1-2): 210–23. doi: [10.1016/j.pain.2007.01.020](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.020). PMID: [17335973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335973/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335973>.

(181) Tedeschi SK, Costenbader, KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2016 May; [cited 2019 Dec 3]; 18(5): 23. doi: [10.1007/s11926-016-0575-y](https://doi.org/10.1007/s11926-016-0575-y). PMID: 27032786. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032786>.

(182) Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/ meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2012 Mar; [cited

2019 Dec 3]; 39(3): 213–28. doi: [10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x). PMID: 22092606. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092606>.

(183) Borgnakke WS. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dent Clin North Am* [Internet]. 2015 Oct; [cited 2019 Dec 3]; 59(4): 885–917. doi: [10.1016/j.cden.2015.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.007). PMID: 26427573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427573>.

(184) Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Aug; [cited 2019 Dec 3]; 79(8 Suppl): 1544–51. doi: [10.1902/jop.2008.080249](https://doi.org/10.1902/jop.2008.080249). PMID: 18673009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673009>.

(185) Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* [Internet]. 2014; [cited 2019 Dec 3]; 2014:636893. doi: [10.1155/2014/636893](https://doi.org/10.1155/2014/636893). PMID: [24741613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741613/). PMCID: [PMC3987959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3987959/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987959/>.

(186) Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 Jun; [cited 2019 Dec 3]; 18(4):180–4. doi: [10.1097/RHU.0b013e31825828be](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31825828be). PMID: 22647860. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647860>.

(187) El-Shinnawi U, Soory M. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* [Internet]. 2013 Sep; [cited 2019 Dec 3]; 7(3):169–88. doi: [10.2174/18715303113139990040](https://doi.org/10.2174/18715303113139990040). PMID: 23909844. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909844>.

(188) WIKIPEDIA The Free Encyclopedia. *Citrullination* [Internet]. Wikimedia Foundation Inc; 2019 [updated 2020 Apr 17; cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Citrullination>.

(189) Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018 Jan; [cited 2019 Dec 3]; 30(1): 72–78. doi: [10.1097/BOR.0000000000000452](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000452). PMID: [28937414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937414/). PMCID: [PMC5848217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5848217/). NIHMSID: [NIHMS940921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/NIHMS940921/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848217/>.

(190) Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* [Internet]. 2013 May; [cited 2019 Dec 5]; 92(5): 399–408. doi:

[10.1177/0022034513483142](https://doi.org/10.1177/0022034513483142). PMID: 23525531. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525531>.

(191) Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Oct; [cited 2019 Dec 5]; 44(2): 113–22. doi: [10.1016/j.semarthrit.2014.04.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009). PMID: 24880982. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880982>.

(192) Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* [Internet]. 2009 Apr; [cited 2019 Dec 5]; 80(4):535–40. doi: [10.1902/jop.2009.080447](https://doi.org/10.1902/jop.2009.080447). PMID: [19335072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19335072/). PMCID: [PMC2884010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884010/). NIHMSID: NIHMS205289. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884010/>.

(193) Salemi S, Biondo MI, Fiorentino C, Argento G, Paolantonio M, Di Murro C, et al. Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only?: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014 Dec; 93(27):e195. doi: [10.1097/MD.000000000000195](https://doi.org/10.1097/MD.000000000000195). PMID: [25501069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25501069/). PMCID: [PMC4602768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602768/). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602768/>.