



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος των συστηματικώς χορηγούμενων εναλλακτικών
θεραπειών στην Ψωρίαση**

Αθανασία Ζαμπέτα

Ειδικευόμενη Ιατρός Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτωρία, Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



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



DIPLOMA THESIS

Oral supplementation of contemporary and alternative medicine therapies in psoriasis

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΨΩΡΙΑΣΗ	9
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	9
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	10
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	10
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	14
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	21
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	21
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	22
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	22
ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ (CAM - COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE)	29
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	31
ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ	33
ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ	36
Ω3-ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ	38
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	40
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	40
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΡΟΛΟ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ. 41	
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	41
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
.....	57
.....	58
.....	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με ψωρίαση συχνά αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι συστηματικώς χορηγούμενα συμπληρώματα διατροφής, με συχνότερα τη βιταμίνη D, την κουρκουμίνη, τα προβιοτικά και τα ω-3 λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και ανοσορυθμιστικών ιδιοτήτων τους.

Σκοπός: Στόχος αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των ανεπιθύμητων ενεργειών των συμπληρωμάτων διατροφής στη θεραπεία της ψωρίασης.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Medline και Google Scholar. Η αναζήτηση περιέλαβε δημοσιεύσεις από το 2015 έως και σήμερα.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση προέκυψαν 179 άρθρα, εκ των οποίων μόνο 25 πληρούσαν τα κριτήρια για περεταίρω ανάλυση και ένταξη στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα άρθρα αυτά αφορούσαν τις χρήσεις, τα οφέλη και την αποτελεσματικότητα των αναφερθέντων συμπληρωμάτων διατροφής στην ψωρίαση.

Συμπεράσματα: Οι περισσότερες μελέτες ανέδειξαν τη θετική επίδραση της κουρκουμίνης, των προβιοτικών και των ω-3 λιπαρών οξέων στη σοβαρότητα της ψωρίασης όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με συμβατικές θεραπείες. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D έχουν θεραπευτικό ρόλο στη μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση. Επίσης, η βιταμίνη D και τα ω-3 λιπαρά οξέα συμβάλλουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων της ψωρίασης. Ωστόσο, λόγω περιορισμένου αριθμού κλινικών δοκιμών απαιτούνται περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας για την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων διατροφής στην ψωρίαση.

Λέξεις-κλειδιά

«ψωρίαση», «συμπληρώματα διατροφής», «θεραπεία», «αποτελεσματικότητα»

ABSTRACT

Background: Patients with psoriasis often seek alternative treatments to treat the disease. Many studies have shown that systemically administered nutritional supplements, most commonly vitamin D, curcumin, probiotics, and omega-3 fatty acids are used to treat psoriasis because of their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory properties.

Objective: The aim of this literature review is to evaluate the efficacy, safety and adverse effects of dietary supplements in the treatment of psoriasis.

Methods: A literature search was conducted using PubMed, Medline and Google Scholar search engines. The search included publications from 2015 to current.

Results: The search yielded 179 articles, of which only 25 met eligibility for further analysis and inclusion in the present literature review. These articles were about the uses, benefits and effectiveness of the aforementioned dietary supplements in psoriasis.

Conclusion: Most studies showed a positive effect of curcumin, probiotics and omega-3 fatty acids on psoriasis severity when used in combination with conventional treatments. Vitamin D supplements have a therapeutic role in moderate to severe psoriasis. Moreover, vitamin D and omega-3 fatty acids contribute to the prevention of the cardiovascular comorbidities of psoriasis. However, due to a limited number of clinical trials, more high-quality RCTs are needed to verify the effectiveness of dietary supplements in psoriasis.

Keywords

"psoriasis", "dietary supplements", "treatment", "efficacy"

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CAM: Εναλλακτική Ιατρική

Th: Τ βοηθητικό λεμφοκύτταρο

NCCIH: Εθνικό Κέντρο Σύγχρονης και Ολοκληρωμένης Υγείας

MCH I: Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας κλάσης I

IL: Ιντερλευκίνη

TNF α : Παράγοντας νέκρωσης των όγκων α

dDCs: Δενδριτικά κύτταρα του χορίου

pDCs: Πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα

TLRs: Toll-like υποδοχείς

IFN: Ιντερφερόνη

iNOS: inducible nitrogen oxide system

NO: Μονοξείδιο του αζώτου

VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VLA1: Very-late antigen-1

RF: Ρευματοειδής παράγοντας

PASI: Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης

DLQI: Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής ασθενών με Ψωρίαση

BSA: Δείκτης Επιφάνειας Σώματος με Ψωρίαση

PGA: Κλινική Εκτίμηση Ιατρού

UVB: Υπεριώδης ακτινοβολία B

UVA: Υπεριώδης ακτινοβολία A

PUVA: Φωτοχημειοθεραπεία

FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ

PDE-4: Φωσφοδιεστεράση-4

VDR: Υποδοχέας βιταμίνης D

1,25OHD: Καλσιτριόλη

NF- κ B: Πυρηνικός παράγοντας ελαφράς αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων

PPAR γ : Ενεργοποιημένος υποδοχέας- γ πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων

JAK/STAT: Τυροσινικές Janus κινάσες/ Μεταγραφικός παράγοντας STAT

COX-2: Κυκλοοξυγενάση-2

FAO: Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των ΗΠΑ

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

IFNE: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

SCFAs: Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας

EFAs: Βασικά λιπαρά οξέα
PUFAs: Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
LA: Λινολεϊκό οξύ
ALA: α-λινολενικό οξύ
AA: Αραχιδονικό οξύ
EPA: Εικοσαπενταενοϊκό οξύ
DHA: Εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ
LOX: Λιποξυγενάση
PGE3: Προσταγλανδίνη σειράς 3
LTB5: Λευκοτριένια σειράς 5
PG: Προσταγλανδίνες
LT: Λευκοτριένια
HETE: 12-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ
RCTs: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
VLRT: Φωτοθεραπεία με πραγματικό ορατό φως
VLST: Φωτοθεραπεία με προσομοίωση ορατού φωτός
AGEP: Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια, μη μεταδοτική, φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Προσβάλλει το 2-3% του γενικού πληθυσμού και υπολογίζεται ότι 125 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ψωρίαση παγκοσμίως[1,2]. Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, η εμφάνιση της οποίας οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες και σε μια ιδιαίτερη ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, διεγείρονται τα T-λεμφοκύτταρα οδηγώντας σε πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και ατελή ωρίμανση αυτών στην κεράτινη στοιβάδα της επιδερμίδας[3]. Πιστεύεται ότι τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από αντιγόνα ή τραύμα σε άτομα με γενετική προδιάθεση, προκαλώντας την απελευθέρωση κυτταροκινών και την επαγωγή του ψωριασικού φαινοτύπου[4]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ψωρίασης ποικίλλουν, με συχνότερη μορφή την κοινή κατά πλάκας ψωρίαση, η οποία αφορά πάνω από το 80% των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από ερυθματολεπιδώδεις πλάκες με αργυρόχροη απολέπιση στις εκτατικές κυρίως επιφάνειες του σώματος. Η ψωρίαση έχει συσχετιστεί με διάφορες εξωδερματικές εκδηλώσεις, όπως φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κατάθλιψη και

αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα. Η θεραπεία εξατομικεύεται με βάση τη σοβαρότητα, την έκταση της νόσου και τις σχετικές συννοσηρότητες κάθε ασθενή. Οι σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τοπική θεραπεία (τοπικά κορτικοστεροειδή, ανάλογα βιταμίνης D3, τοπικά ρετινοειδή, τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης, σαλικυλικό οξύ και ουρία), UV φωτοθεραπεία (στενού φάσματος UVB, UVA με ψωραλένιο), συστηματική θεραπεία με από του στόματος φάρμακα (κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και ασιτρετίνη) και βιολογικούς παράγοντες (infliximab, adalimumab, etanercept και ustekinumab μεταξύ άλλων)[5].

Ωστόσο, το 52,3% των ασθενών με ψωρίαση αναφέρει δυσαρέσκεια για τη θεραπεία λόγω της αναποτελεσματικότητάς της και των ανεπιθύμητων ενεργειών[6]. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι το 51% των ασθενών με ψωρίαση αναφέρει χρήση εναλλακτικής ιατρικής (CAM - Complementary and Alternative Medicine) [7]. Το Εθνικό Κέντρο Σύγχρονης και Ολοκληρωμένης Υγείας (National Centre for Contemporary and Integrative Health - NCCIH) ορίζει την εναλλακτική ιατρική (CAM) ως «ένα σύνολο διαφορετικών συστημάτων, πρακτικών και προϊόντων ιατρικής και υγειονομικής περίθαλψης που δεν θεωρούνται επί του παρόντος μέρος της συμβατικής ιατρικής»[8]. Συνήθως, οι ασθενείς χρησιμοποιούν την εναλλακτική ιατρική ως «συμπληρωματική» θεραπεία και όχι ως μονοθεραπεία. Οι περισσότεροι ασθενείς εφαρμόζουν εναλλακτικές θεραπείες σε συνδυασμό με παραδοσιακές μεθόδους θεραπείας σε μια προσπάθεια να ελέγξουν τη νόσο τους[9]. Επίσης, οι ασθενείς στρέφονται προς τις εναλλακτικές θεραπείες γιατί προτιμούν «φυσικές» προσεγγίσεις της δερματικής τους νόσου, θεωρούν ότι ενέχουν χαμηλότερο κίνδυνο παρενεργειών και είναι δυσαρεστημένοι με την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα των θεραπευτικών παραγόντων της παραδοσιακής ιατρικής [10].

Η χρήση των εναλλακτικών θεραπειών στην ψωρίαση κυμαίνεται μεταξύ 42 και 69%[11]. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς συχνά δεν προσφέρουν πρόθυμα πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των εναλλακτικών θεραπειών στους γιατρούς τους[9]. Επομένως, ο γιατρός θα πρέπει να είναι υποψιασμένος και να κάνει ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση εναλλακτικών θεραπειών[12]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, παρόλο που οι ασθενείς δεν προσφέρουν συχνά πληροφορίες σχετικά με τη χρήση εναλλακτικών θεραπειών, προτίθενται να συζητήσουν εάν ερωτηθούν και, στην πραγματικότητα, αναμένουν από τους δερματολόγους τους να έχουν βασικές γνώσεις για τις εναλλακτικές θεραπείες[13].

Οι εναλλακτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην ψωρίαση περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, συμπληρώματα διατροφής, διατροφικές τροποποιήσεις, θεραπείες με βότανα και παρεμβάσεις νου-σώματος[11]. Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στα συμπληρώματα διατροφής και ιδιαίτερα στη βιταμίνη D, την κουρκουμίνη, τα προβιοτικά και τα ω-3 λιπαρά οξέα. Πρόκειται για βιβλιογραφική ανασκόπηση και βασίζεται στη μελέτη της σύγχρονης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να επισημανθούν ποια στοιχεία από τυχαίοποιημένες κλινικές

δοκιμές υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής στην θεραπεία της ψωρίασης. Ως δευτερεύων στόχος τίθεται η διερεύνηση των καταγεγραμμένων αλληλεπιδράσεων με φάρμακα και των ανεπιθύμητων ενεργειών των συμπληρωμάτων διατροφής. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις μηχανές αναζήτησης Pubmed και Google Scholar χρησιμοποιώντας τους όρους “psoriasis”, “complementary and alternative medicine”, “vitamin D”, “curcumin”, “probiotics”, “fish oil”. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΨΩΡΙΑΣΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία της ψωρίασης ξεκινά από τα χρόνια της αρχαιότητας. Τότε, ψωρίαση, λέπρα και άλλες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες θεωρούνταν ότι είναι η ίδια νοσολογική οντότητα. Ο Ιπποκράτης (460–377 π.Χ.) περιέγραψε με λεπτομέρεια της λεπιδώδεις δερματοπάθειες, στις οποίες περιλαμβάνει την ψωρίαση αλλά και την λέπρα. Ο Γαληνός (133-200 μ.Χ.) πρώτος χρησιμοποίησε τον όρο «ψωρίαση», που προέρχεται από την ελληνική λέξη ψώρα (κνησμός), για να περιγράψει ένα λεπιδώδες και κνηστώδες εξάνθημα των βλεφάρων και του οσχέου. Μολονότι ονόμασε την οντότητα που περιέγραψε ψωρίαση, αυτή πιθανώς ήταν μια μορφή εκζέματος. Για πολλούς αιώνες, οι ψωριασικοί ασθενείς θεωρούνταν αποκρουστικοί και ήταν αναγκασμένοι να κουβαλούν ένα κουδούνι και να προειδοποιούν για την άφιξή τους σε ένα χώρο καθώς επίσης και να φορούν συγκεκριμένα ενδύματα, ώστε να κρύβεται η παχυσμένη λευκωπή κρούστα που κάλυπτε το δέρμα τους. Στιγματίστηκαν και εκδιώχθηκαν σαν να ήταν λεπροί[14]. Ο διαχωρισμός της ψωρίασης από τη λέπρα και η αναγνώρισή της ως ξεχωριστή οντότητα δεν έγιναν ωστόσο πριν από τον 19^ο αιώνα. Αν και ο Robert Willan (1809) ήταν ο πρώτος που έδωσε μια ακριβή περιγραφή της ψωρίασης, θα περνούσαν άλλα 30 χρόνια πριν ο Hebra (1841) διαχωρίσει οριστικά τα κλινικά χαρακτηριστικά της ψωρίασης από αυτά της λέπρας[15].

Ορόσημα στην ιστορία της ψωρίασης είναι η διαπίστωση του Heinrich Koebner (1872) ότι βλάβες ψωρίασης αναπτύσσονται σε σημεία τραυματισμού (σημείο του Koebner), η διαπίστωση του Heinrich Auspitz (1885) ότι στικτή αιμορραγία εμφανίζεται μετά την αφαίρεση των λεπιών από τις ψωριασικές πλάκες (σημείο του Auspitz), η περιγραφή από τον παθολογοανατόμο Munro των μικροαποστημάτων στην κεράτινη στιβάδα τα οποία πήραν το όνομά του, καθώς και η περιγραφή της φλυκταινώδους ψωρίασης από τον von Zumbusch (1910).

Τη δεκαετία του 1970 ξεκίνησαν οι θεραπείες με τοπικούς φαρμακευτικούς παράγοντες, η φωτοθεραπεία και συστηματικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη (1971). Το 1990 ξεκίνησε η μελέτη για το γονιδιακό υπόβαθρο της νόσου. Το 2004 κυκλοφόρησε επίσημα ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για την ψωρίαση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της ψωρίασης αποτελεί το 2% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ωστόσο στις ΗΠΑ και τον Καναδά, έχουν αναφερθεί επιπολασμοί τόσο υψηλοί όσο 4.6% και 4.7% αντίστοιχα. Αντίθετα, ο επιπολασμός σε Αφρικανούς, Αφροαμερικανούς, Νορβηγούς Λάπωνες και Ασιάτες κυμαίνεται μεταξύ 0.4% και 0,7%[16]. Μελέτη των Brandrup and Green αναφέρει ότι τα δύο τρίτα των προσβεβλημένων ατόμων πάσχουν από ήπια ψωρίαση, ενώ το ένα τρίτο από πιο σοβαρή προσβολή[17]. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η ψωριασική αρθρίτιδα προσβάλλει το 5-30% των ασθενών με ψωρίαση[16].

Η έναρξη της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία από τη βρεφική έως τη γεροντική. Έχουν αναφερθεί δύο αιχμές στην ηλικία έναρξης: μία στην ηλικία των 20 – 30 ετών (ψωρίαση τύπου I) και μια δεύτερη αιχμή στα 50 – 60 έτη (ψωρίαση τύπου II). Στο 75% περίπου των ασθενών, η έναρξη είναι πριν από την ηλικία των 40 ετών[18] και στο 35 – 50% πριν από την ηλικία των 20 ετών. Παρόλο που στις γυναίκες εμφανίζεται νωρίτερα από ότι στους άντρες, η φυσική πορεία της νόσου είναι παρόμοια. Στα παιδιά ο επιπολασμός της ψωρίασης έχει βρεθεί ότι είναι 0.71% και αυξάνεται με γραμμικό ρυθμό από 0.12% στην ηλικία του 1 έτους σε 1.2% στην ηλικία των 18 ετών[19].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Θετικό οικογενειακό ιστορικό έχει αναφερθεί σε 35% έως 90% των ασθενών με ψωρίαση. Μια μεγάλη έρευνα στην Γερμανία ανέδειξε ότι εάν και οι δύο γονείς έχουν ψωρίαση ο κίνδυνος να αναπτύξει το παιδί τους ψωρίαση είναι 41%, ενώ ο κίνδυνος είναι 14% εάν νοσεί μόνο ο ένας γονέας και 6% αν υπάρχει αδερφός με ψωρίαση.[20]. Επίσης, η ψωρίαση εμφανίζεται σε μονοζυγωτικούς διδύμους σε ποσοστό 65-73%, πολύ υψηλότερο από το ποσοστό εμφάνισης (15-20%) σε διζυγωτικούς διδύμους[21]. Από μοριακές μελέτες του γονιδιώματος ψωριασικών ασθενών έχουν ανευρεθεί 9 γονιδιακοί τόποι οι οποίοι φαίνεται πως έχουν σχέση με την ψωρίαση και ονομάζονται PSORS1 – 9 από τις λέξεις “psoriasis susceptibility”[22]. Ο πλέον σημαντικός γονιδιακός τόπος είναι ο PSORS1 ο οποίος εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 και κωδικοποιεί μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσης I (MCH I). Πιο συγκεκριμένα, η ψωρίαση σχετίζεται με το αλληλίο I του

αντιγόνου ιστοσυμβατότητας, το HLA-Cw6, το οποίο ανευρίσκεται στο 90% των ασθενών με πρώιμης έναρξης ψωρίαση, στο 50% εκείνων με όψιμη ψωρίαση και μόνο στο 7.4% του γενικού πληθυσμού. Τα υπόλοιπα γονίδια επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό και την λειτουργία των κερατινοκυττάρων είτε την ανοσιακή απάντηση και την ωρίμανση των T-λεμφοκυττάρων.

ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εκλυτικοί παράγοντες οι οποίοι επιδρούν είτε άμεσα είτε έμμεσα στο δέρμα μπορούν να πυροδοτήσουν τη ψωρίαση σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

Τραυματισμός κάθε είδους (χημικός, ηλεκτρικός, μηχανικός, χειρουργικός, θερμικός) μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία νέων ψωριασικών βλαβών. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως φαινόμενο Koebner, παρατηρείται περίπου στο 25% των ασθενών ψωρίαση. Ο χρόνος που μεσολαβεί από τον τραυματισμό έως την έκλυση των βλαβών είναι συνήθως 2-6 εβδομάδες.

Λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν την ψωρίαση. Στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση σταγονοειδούς ψωρίασης σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Ειδικότερα, η φαρυγγίτιδα από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη σταγονοειδούς ψωρίασης. Η λοίμωξη από HIV μπορεί να επιδεινώσει την κλινική εικόνα της ψωρίασης.

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ή έξαρση της νόσου όπως λίθιο, ανθελονοσιακά, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, β-αδρενεργικοί αναστολείς. Η απότομη απόσυρση των συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει έξαρση της νόσου, ακόμη και φλυκταινώδη ψωρίαση.

Μεταβολικοί παράγοντες όπως η υπασβεστιαμία προδιαθέτουν στην εμφάνιση γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης. Η νόσος μπορεί να βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της λοχείας. Παρατηρείται αυξημένη επίπτωση της νόσου σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας και έξαρση κατά την ορμονοθεραπεία με υψηλές δόσεις οιστρογόνων.

Ψυχολογικές καταστάσεις όπως το έντονο στρες σχετίζονται με την εκδήλωση ή την επιδείνωση της ψωρίασης. Μάλιστα, εξάρσεις στη νόσο μπορεί να προκληθούν ακόμη και εβδομάδες έως μήνες μετά από το στρεσογόνο ερέθισμα, ενώ έχει παρατηρηθεί ανθεκτικότητα της νόσου στη θεραπεία σε αγχώδη άτομα.

Η παχυσαρκία, το αλκοόλ και το κάπνισμα θεωρούνται επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου για την έναρξη, την επιδείνωση της νόσου και τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Για πολλές δεκαετίες μέχρι και το τέλος της δεκαετίας του 1970, η ψωρίαση θεωρούνταν μία ασθένεια που οφειλόταν αποκλειστικά στην διαταραχή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων

της επιδερμίδας. Μετά το 1980 ανακαλύφθηκαν νέα παθογενετικά μονοπάτια που υποδείκνυαν ότι η ψωρίαση έχει ανοσολογικό υπόβαθρο. Η βελτίωση της ψωρίασης με τη χρήση της κυκλοσπορίνης, ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα, επιβεβαίωσε τον πρωταρχικό ρόλο των T-λεμφοκυττάρων στην παθογένεση της νόσου[23,24]. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται ένα μοντέλο που απεικονίζει την αλληλουχία των ανοσολογικών φαινομένων που οδηγούν στην εμφάνιση ψωρίασης.

Σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, η βλάβη που υφίστανται τα κερατινοκύτταρα εξαιτίας της επίδρασης περιβαλλοντικών - εκλυτικών παραγόντων (π.χ. τραυματισμός) οδηγεί στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνη-1(IL-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα) που διεγείρουν τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου (dDCs) και στη διέγερση των πλασματοειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs). Ο τραυματισμός αυτός των κερατινοκυττάρων γίνεται αντιληπτός από τους μηχανισμούς φυσικής ανοσίας με τη βοήθεια αντιμικροβιακών πεπτιδίων και Toll-like υποδοχέων (TLRs).

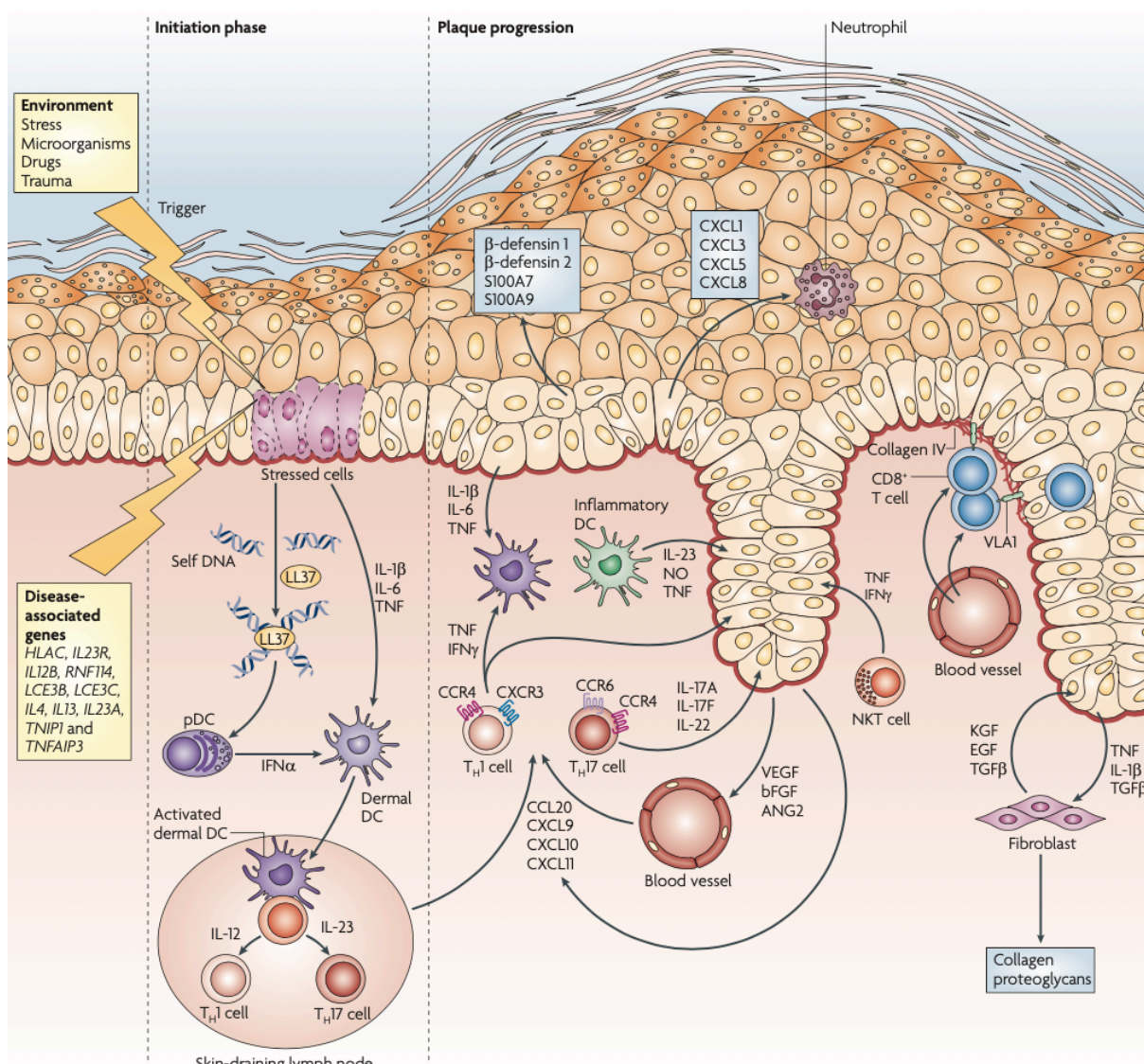
Όταν τα κερατινοκύτταρα υφίστανται βλάβη απελευθερώνουν DNA που σχηματίζει συμπλέγματα με το σημαντικότερο ίσως αντιμικροβιακό πεπτίδιο, την καθελιδίνη (LL37). Τα συμπλέγματα αυτά, που δρουν ως αυτοαντιγόνα, παρουσιάζονται στους υποδοχείς TLR και ενεργοποιούνται οι οδοί της φλεγμονής. Ο κυριότερος υποδοχέας είναι ο TLR9 που οδηγεί στην παραγωγή ιντερφερόνης Α (IFNα) από τα πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs). Η LL37 μπορεί επίσης να ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα του χορίου (dDCs) μέσω των TLR7 και TLR8.

Τα pDCs δεν είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Εκκρίνουν IFNα, η οποία ενεργοποιεί τα dDCs. Τα dDCs αποτελούν τα κατ' εξοχήν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στην ψωρίαση και παράγουν ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και ιντερλευκίνη-23 (IL-23). Μετά την ενεργοποίησή τους από την IFNα μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου παρουσιάζουν ένα άγνωστο μέχρι στιγμής αντιγόνο στα άωρα T-λεμφοκύτταρα, προάγοντας τη διαφοροποίησή τους σε Th1 και Th17 λεμφοκύτταρα με την επίδραση της IL-12 και IL-23 αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, αυτά τα T-λεμφοκύτταρα προκαλούν περαιτέρω διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων σε dDCs, διαιωρίζοντας έτσι τον φαύλο κύκλο της φλεγμονής.

Τα T-λεμφοκύτταρα (Th1 και Th17) μεταναστεύουν μέσω των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων στο δέρμα καθώς προσελκύονται από τις χημειοκίνες CCL20, CXCL9, CXCL10 και CXCL11 και σχηματίζουν την ψωριασική πλάκα. Τα Th1 παράγουν IL-2, TNFα και INFγ. Η IL-2 προάγει τον πολλαπλασιασμό τους, ο TNFα διεγείρει περαιτέρω τα dDCs ενώ η INFγ ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, όπως ICAM-1 διευκολύνοντας την είσοδο των λεμφοκυττάρων στην επιδερμίδα. Επίσης, παράγονται iNOS (inducible nitrogen oxide system) και NO (nitrogen oxide), που προκαλούν κυτταρική βλάβη στα κερατινοκύτταρα και αγγειοδιαστολή. Ακόμη, απελευθερώνονται αυξητικοί παράγοντες, όπως ο VEGF (vascular endothelial growth factor) που

προκαλεί υπερπλασία ενδοθηλιακών κυττάρων και αγγειογένεση. Τα Th17 παράγουν ιντερλευκίνη-21 (IL-21), ιντερλευκίνη-17 (IL-17), ιντερλευκίνη-22 (IL-22) και TNF α . Η IL-21 προάγει τον πολλαπλασιασμό τους. Η IL-17 επιδρά στα κερατινοκύτταρα και αυτά παράγουν τις χημειοκίνες CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, που με τη σειρά τους προσελκύουν στην επιδερμίδα ουδετερόφιλα. Η IL-22 αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, τα οποία διαιωνίζουν την φλεγμονή. Στο δερμο-επιδερμικό όριο τα CD8+ κύτταρα, που εκφράζουν το αντιγόνο VLA1 (very-late antigen-1), συνδέονται στο κολλαγόνο IV και εισέρχονται στην επιδερμίδα συμβάλλοντας στην παθογένεια της νόσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών συμβάλλει στην αναδιοργάνωση του ιστού και στην εναπόθεση κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών.

Συνέπεια όλων αυτών είναι η διαμόρφωση στα σημεία των ψωριασικών βλαβών ενός μικροπεριβάλλοντος με άφθονες κυτταροκίνες, αυξητικούς και χημειοτακτικούς παράγοντες που τελικά οδηγούν σε πάχυνση της επιδερμίδας, υπερπλασία των τριχοειδών του ανώτερου χορίου και προσέλκυση επιπλέον φλεγμονωδών κυττάρων που συντελούν στην διαιώνιση της φλεγμονής.



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της ανοσοπαθολογίας της ψωρίασης[25]. (Ανατύπωση από Nestle FO et al. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(10):679-91)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Οι εκδηλώσεις αυτές δεν περιορίζονται μόνο στο δέρμα αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν ευρήματα από τα νύχια, τις αρθρώσεις και τους βλεννογόνους.[30] Η ταξινόμηση της ψωρίασης γίνεται με βάση τη μορφολογία των βλαβών και την εντόπιση της νόσου όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Ψωρίασης[5]

Κριτήριο Ταξινόμησης	Μορφή της νόσου
----------------------	-----------------

Μορφολογία βλαβών	<p>Κοινή κατά πλάκας ψωρίαση</p> <p>Σταγονοειδής ψωρίαση</p> <p>Ερυθροδερμική ψωρίαση</p> <p>Φλυκταινώδης ψωρίαση</p>
Εντόπιση νόσου	<p>Ψωρίαση του τριχωτού</p> <p>Ψωρίαση των πτυχών ή ανάστροφη ψωρίαση</p> <p>Ψωριασική ονυχία</p> <p>Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων</p> <p>Ψωρίαση των γεννητικών οργάνων και των βλεννογόνων</p> <p>Ψωριασική αρθρίτιδα</p>

Ταξινόμηση της ψωρίασης με βάση την μορφολογία των βλαβών

Κατά πλάκας ψωρίαση

Πρόκειται για την πιο συχνή μορφή της νόσου, που αφορά το 80 – 90% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις καλώς περιγεγραμμένες πλάκες, καλυπτόμενες από χαλαρά προσφυόμενα, αργορόχρα λέπια (βλέπε εικόνα 2). Οι βλάβες μπορεί να είναι στρογγυλές, ωοειδείς, δακτυλιοειδείς ή ακανόνιστες. Οι πλάκες μπορεί να είναι μικρές ή συρρέουσες και να καλύπτουν μεγάλες επιφάνειες του σώματος. Οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο συνήθως συμμετρικά κυρίως σε γόνατα, αγκώνες, οσφύ και περιομφαλικά. Τα λέπια είναι παχιά ή λεπτά και αποπίπτουν συνεχώς. Η απομάκρυνση των λεπιών με ξέστρο μοιάζει με την αποφλοίωση ενός κεριού, το λεγόμενο σημείο στεατοκηρίου και αποκαλύπτει στικτές αιμορραγίες στην επιφάνεια οι οποίες οφείλονται στον τραυματισμό των υπερπλαστικών αγγείων του ανώτερου χορίου (σημείου Auspitz). Οι ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση μπορεί να εμφανίζουν έντονο κνησμό.



Εικόνα 2: Κατά πλάκας ψωρίαση. (Ανατύπωση από Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-60)

Σταγονοειδής ψωρίαση

Η σταγονοειδής ψωρίαση αφορά περίπου το 2% των ασθενών. Εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές, ρόδινες, διάσπαρτες βλατίδες που μοιάζουν με κομφετί διαμέτρου 3-5mm και καλύπτουν κορμό και άκρα χωρίς τη συμμετοχή παλαμών και πελμάτων. Στο 66% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών έχει προηγηθεί λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, συνήθως στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας[26]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η σταγονοειδής ψωρίαση υποχωρεί αυτόματα μετά από εβδομάδες ή μήνες, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση.

Ερυθροδερμική ψωρίαση

Η ερυθροδερμική ψωρίαση είναι μια ασυνήθιστη σοβαρή μορφή της νόσου κατά την οποία οι ασθενείς αναπτύσσουν γενικευμένο ερύθημα και απολέπιση που αφορά τουλάχιστον το 75% του σώματός τους. Μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, ρίγος, κακουχία και έντονο κνησμό. Συνήθως εκδηλώνεται σε έδαφος εκτεταμένης ενεργού ψωρίασης η οποία δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο. Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί μετά από απότομη απόσυρση συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, είτεως φαρμακευτική αντίδραση σε φάρμακα όπως το λίθιο και τοπικές θεραπείες όπως η πίσσα είτε λόγω συστηματικής λοίμωξης[27]. Μολονότι εμφανίζεται μόνο στο 2-3% των

περιπτώσεων ψωρίασης, αντιμετωπίζεται ως δερματολογικό επείγον περιστατικό επειδή μπορεί να συσχετιστεί με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές θερμορύθμισης, υπολευκωματιναιμία και αναιμία, καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή.

Φλυκταινώδης ψωρίαση

Μία άλλη ασυνήθιστη μορφή ψωρίασης είναι η φλυκταινώδης ψωρίαση, που χαρακτηρίζεται από άσηπτα φλυκταινίδια και ερύθημα. Διακρίνεται στην εντοπισμένη και στη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (von Zumbusch) είναι μια σπάνια, απειλητική για τη ζωή μορφή που προσβάλλει κυρίως ενήλικους. Η εμφάνισή της έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις, υπασβεστιαμία, απότομη διακοπή κορτικοστεροειδών ακόμη και εγκυμοσύνη. Το εξάνθημα εμφανίζεται αιφνίδια, αρχικά ως έντονο ερύθημα με συνοδό καύσος που επεκτείνεται γρήγορα σε κορμό και άκρα. Στη συνέχεια αναπτύσσονται μικρές άσηπτες φλύκταινες επί του ερυθήματος, οι οποίες συρρέουν για να σχηματίσουν «λίμνες πύου» (βλέπε εικόνα 3). Η φλύκταινες διαρρηγνύονται κεφάλι και ειδοποιούνται ενώ ταυτόχρονα σχηματίζονται νέες βλάβες. Το εξάνθημα είναι γενικευμένο και εντονότερο στις πτυχές και στα γεννητικά όργανα. Μπορεί να προσβληθούν και ο στοματικός βλεννογόνο, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση γεωγραφικής γλώσσας. Προσβάλλονται επίσης τα εξαρτήματα του δέρματος προκαλώντας ονυχόλυση, ακόμη και απόπτωση των ονύχων καθώς και τελογενή τριχόρροια 2-3 μήνες μετά την αποδρομή της νόσου. Ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υψηλό πυρετό με ρίγος και κακουχία. Κρίνεται απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενούς για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων, της υπασβεστιαμίας και υπολευκωματιναιμίας, την αποκατάσταση του ισοζυγίου ύδατος-ηλεκτρολυτών και την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Σπανίως η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης με την ονομασία ερπητοειδές κηρίο. Υποχωρεί μετά τον τοκετό.



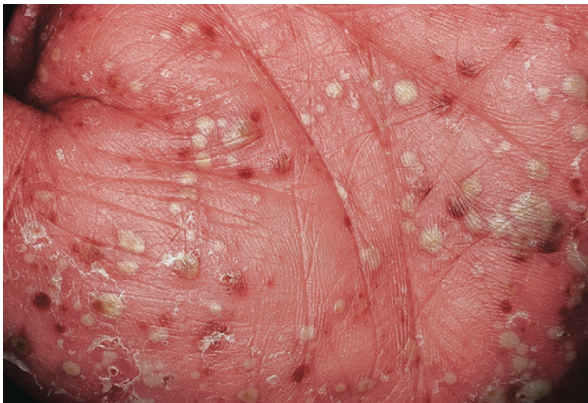
Εικόνα 3: Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση. Έντονο ερύθημα και άσηπτες φλύκταινες που σχηματίζουν « λίμνες από πύο». (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2018: 135-56)

Η εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση διακρίνεται στη συνεχή ακροδερματίτιδα του Hallopeau και στην ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων. Η συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau εμφανίζεται με μικρές, άσηπτες φλύκταινες στις άκρες των δακτύλων των χεριών και σπανιότερα των ποδιών(βλέπε εικόνα 4). Μπορεί να προσβληθούν οι ονυχιαίες πλάκες και η κοίτη του όνυχος προκαλώντας παρωνυχία, απολέπιση, ονυχοδυστροφία, απώλεια του όνυχος. Σπάνια μπορεί να προσβληθεί το υποκείμενο οστό και να προκληθεί οστεόλυση της τελικής φάλαγγας του δακτύλου.



Εικόνα 4: Ακροδερματίτιδα του Hallopeau (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders,2018: 135-56)

Η ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων είναι μία σπάνια, ανθεκτική στη θεραπεία μορφή της νόσου. Χαρακτηρίζεται από άσηπτες φλύκταινες επί ερυθρηματολεπιδώδους βάσης σε παλάμες και πέλματα κυρίως σε θέναρ, οπισθέναρ, ποδική καμάρα και πτέρνα (βλέπε εικόνα 5). Συχνά συνυπάρχει με την ψωριασική ονυχία, ενώ απουσιάζουν οι κλασικές βλάβες της κατά πλάκας ψωρίασης.



Εικόνα 5: Ακροφλυκταίνωση παλαμών-πελμάτων (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders,2018: 135-56)

Ταξινόμηση της ψωρίασης με βάση την εντόπιση

Ψωρίαση του τριχωτού

Η ψωρίαση του τριχωτού αποτελεί μια από τις συχνότερες εντοπίσεις της νόσου, ενώ μπορεί να είναι και η μόνη εκδήλωση αυτής. Χαρακτηρίζεται από καλώς περιγεγραμμένες ερυθρηματολεπιδώδεις πλάκες με έντονη πάχυνση, οι οποίες επεκτείνονται σε όλη σχεδόν την επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής καθώς επίσης και σε αυχένα ή/και μέτωπο. Οι ψωριασικές πλάκες στο τριχωτό συνοδεύονται συνήθως από έντονο κνησμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ψωρίαση τριχωτού αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης ψωριασικής αρθρίτιδας στο μέλλον[28].

Ψωρίαση των πτυχών ή αναστροφή ψωρίαση

Η αναστροφή ψωρίαση χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις, καλώς περιγεγραμμένες, χωρίς απολέπιση ψωριασικές πλάκες στις πτυχές (μηροβουβωνικές, οπισθωτιαίες, υπομαζικές, μασχαλιαίες μεσογλουτιαία πτυχή) και τις καμπτικές επιφάνειες των άκρων (βλέπε εικόνα 6). Σημαντικό κλινικό σημείο είναι η απουσία απολέπισης λόγω της διαβροχής των περιοχών του δέρματος στις οποίες αναπτύσσεται αυτή η μορφή ψωρίασης.



Εικόνα 6: Ανάστροφη ψωρίαση στην υπομαζική χώρα. Απουσιάζουν τα λέπια. (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2018: 135-56)

Ψωριασική ονυχία

Η ψωριασική ονυχία προσβάλλει περίπου το 50% των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση και φτάνει σε ποσοστό 90% όταν ο ασθενής πάσχει από ψωριασική αρθρίτιδα. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η ψωριασική ονυχία είναι ισχυρότατος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση ψωριασικής αρθρίτιδας στο μέλλον[29]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ψωριασικής ονυχίας διακρίνονται σε αυτές που εμφανίζονται στην ονυχιαία πλάκα οι οποίες είναι η στικτή λευκονυχία, η τραχεονυχία, τα βοθρία, η ονυχοδυστροφία, οι εγκάρσιες αύλακες (γραμμές του Beau) και σε αυτές που εμφανίζονται στην κοίτη του όνυχος, οι οποίες είναι η σταγόνα ελαίου, οι σχισμοειδείς αιμορραγίες, η άπω ονυχόλυση και η υπονόχια υπερκεράτωση (βλέπε εικόνα 7).



Εικόνα 7: Ψωριασική ονυχία. Οι αλλοιώσεις περιλαμβάνουν βοθρία, υπονύχια υπερκεράτωση, άπω ονυχόλυση. (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2018: 135-56)

Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων

Αυτή η μορφή ψωρίασης χαρακτηρίζεται από βλάβες που μοιάζουν με υπερκερατωσικό έκζεμα είτε με σαφώς αφοριζόμενες πλάκες με παχιά απολέπιση. Καλύπτουν την επιφάνεια του δέρματος έως τα όρια καρπών ή/και πτερνών.

Ψωρίαση των γεννητικών οργάνων και των βλεννογόνων

Η ψωρίαση των γεννητικών οργάνων μπορεί να προσβάλλει το σώμα του πέους, την βάλανο, το όσχεο και τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Εμφανίζεται ως σαφώς αφοριζόμενες, ερυθματώδεις πλάκες. Τα λέπια μπορεί να απουσιάζουν εξαιτίας της αυξημένης διαβροχής. Η προσβολή του στοματικού βλεννογόνου είναι σπάνια και παρατηρείται κυρίως στην φλυκταινώδη και στην ερυθροδερμική ψωρίαση. Εκδηλώνεται με τη μορφή της γεωγραφικής γλώσσας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα προσβάλλει το 5-30% των ψωριασικών ασθενών και εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Ανήκει στην κατηγορία των οροαρνητικών αρθρίτιδων, όπου ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) είναι αρνητικός. Σε ένα μικρό ποσοστό (10-15%) ασθενών η ψωριασική αρθρίτιδα εμφανίζεται πριν από την εκδήλωση των ψωριασικών πλακών. Διακρίνονται 5 κατηγορίες σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Moll: περιφερική μονοαρθρίτιδα ή ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, άπω μεσοφαλαγγική αρθρίτιδα, συμμετρική πολυαρθρίτιδα, παραμορφωτική αρθρίτιδα και σπονδυλίτιδα (βλέπε εικόνα 8). Η έγκαιρη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι

μείζονος σημασίας, καθώς η εξέλιξη της νόσου συχνά έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργικότητας του ασθενούς.



Εικόνα 8: Ψωριασική αρθρίτιδα. Ασύμμετρη προσβολή των άπω και εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Ο μέσος δάκτυλος αμφοτερόπλευρα παρουσιάζει εικόνα "σαν λουκάνικο" λόγω της προσβολής των αρθρώσεων. (Ανατύπωση από Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2018: 135-56)

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η βιοψία του δέρματος επιβεβαιώνει την διάγνωση. Παθολογοανατομικά ευρήματα της επιδερμίδας αποτελούν η υπερκεράτωση, η παρακεράτωση, η ακάνθωση, τα μικρά αποστημάτια του Munro στην κεράτινη στιβάδα (συσσωματώματα πολυμορφοπύρηνων κυττάρων) και οι σπογγιόμορφες φλύκταινες του Kogoj (συγκέντρωση πολυμορφοπύρηνων στην ακανθωτή στιβάδα). Στο χόριο του δέρματος παρατηρούνται λεμφοκυτταρική διήθηση, αγγειοδιαστολή, αυξημένες μιτώσεις ινοβλαστών και υπερπλασία των μετατριχοειδικών φλεβιδίων του ανώτερου χορίου.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ψωρίασης συνήθως βασίζεται στην κλινική εικόνα και στην ανατομική θέση των βλαβών. Δεν υπάρχει κάποιος ειδικός εργαστηριακός έλεγχος που να επιβεβαιώνει πλήρως την διάγνωση. Η βιοψία δέρματος σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει αποκλείοντας άλλες παθήσεις του δέρματος. Η διαφορική διάγνωση της ψωρίασης περιλαμβάνει ποικιλία δερματοπαθειών. Θα πρέπει λοιπόν να είναι δυνατή η διαφορική διάγνωση της ψωρίασης από: δερματίτιδα, έκζεμα, ροδόχρου πιτυρίαση, ομαλό λειχήνα, χρόνιο απλό λειχήνα, υποκεράτια φλυκταίνωση, φυλλώδης πέμφιγα, υποξύ ερυθρηματώδη λύκο, ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση, αντιδραστική αρθρίτιδα, μυκητιάσεις, καντιντιάσεις, δερματοφυτίες, δευτερογόνο σύφιλη, σπογγοειδή μυκητίαση, δερματικό T-λέμφωμα.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η ψωρίαση έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με εξωδερματικές παθήσεις που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορεί να επιδεινώνουν την πρόγνωση της νόσου. Καρδιαγγειακά νοσήματα όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική εμβολή, η περιφερική αρτηριακή νόσος και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου (παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη) στους ψωριασικούς ασθενείς[31]. Η μη αλκοολική διήθηση του ήπατος παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ψωρίαση. Η μακροχρόνια χορήγηση μεθοτρεξάτης ως θεραπεία της ψωρίασης σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο ηπατικής βλάβης, ενώ παρόμοιες δόσεις μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρουσιάζουν ανάλογη ηπατοτοξική δράση. Αν και η αιτία αυτής της διαφοράς δεν είναι γνωστή, αρκετές πιθανές εξηγήσεις έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής προδιάθεσης και της αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ από ασθενείς με ψωρίαση. Περίπου στο 10% των ασθενών μπορεί να προσβληθεί ο οφθαλμός εκδηλώνοντας εικόνα επιπεφυκίτιδας, βλεφαρίτιδας, κερατίτιδας και χρόνιας ραγοειδίτιδας. Επιπλέον, η νόσος Crohn είναι συχνότερη σε ψωριασικούς ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η ψωρίαση επηρεάζει αρνητικά την κοινωνική και συναισθηματική ζωή των ασθενών. Έχει συσχετιστεί με χαμηλή αυτοεκτίμηση, κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και αυτοκτονικό ιδεασμό. Μάλιστα φαίνεται ότι η καλή ανταπόκριση στην θεραπεία βελτιώνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης[32]. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τον αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος στην χρόνια συστηματική θεραπεία ψωριασικών ασθενών με παράγοντες όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη και η PUVA[33].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαχείριση της ψωρίασης απαιτεί εξατομίκευση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση, τη βαρύτητα και τη μορφή της νόσου καθώς και τις επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Λόγω της χρονιότητας της ψωρίασης, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζουν όχι μόνο την ασθένειά τους, αλλά και τις θεραπείες και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούν να δεχθούν μερικές βλάβες μεγέθους νομίσματος σε ορατές θέσεις, ενώ για άλλους αυτό είναι ένα ασήμαντο πρόβλημα. Ως εκ τούτου η επιλογή της θεραπείας είναι μια πολύ μεταβλητή διαδικασία λήψης αποφάσεων και όχι ένας απλός θεραπευτικός αλγόριθμος. Στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πρωτοκόλλου πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζουν οι ακόλουθοι δείκτες βαρύτητας της νόσου:

PASI (Psoriasis Area and Severity Index): Υπολογίζει τη βαρύτητα της νόσου σε μια κλίμακα 0-72 εκτιμώντας την έκταση, το ερύθημα, την πάχυνση και την απολέπιση σε τέσσερις ανατομικές περιοχές (κεφαλή, κορμός, άνω άκρα, κάτω άκρα). $PASI \leq 10$ ορίζει την ήπια ψωρίαση, ενώ $PASI > 10$ τη μέτρια έως σοβαρή. Στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη PASI90 ή PASI75, δηλαδή βελτίωση του PASI κατά 90% ή 75% αντίστοιχα σε σχέση με το αρχικό.

DLQI (Dermatology Life Quality Index): Υπολογίζει την επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής του ασθενούς σε μια κλίμακα 0-30. Αποτελείται από 10 ερωτήσεις που αφορούν τα συμπτώματα της ψωρίασης και τα συναισθήματα που προκαλούν στον ασθενή, καθώς και την επίδρασή της στις καθημερινές δραστηριότητες και διαπροσωπικές σχέσεις του ασθενούς. $DLQI < 5$ σημαίνει ήπια επίδραση, ενώ $DLQI > 10$ σοβαρή επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

BSA (Body Surface Area): Υπολογίζει τη συνολική έκταση της νόσου χρησιμοποιώντας ως μέτρο σύγκρισης τη μία παλάμη, που αντιστοιχεί περίπου στο 1% της επιφάνειας σώματος.

PGA (Physician Global Assessment): Αφορά στη συνολική εκτίμηση του ιατρού για την βαρύτητα της νόσου.

Συνοψίζοντας, ήπια θεωρείται η ψωρίαση όταν $BSA \leq 10$ ή $PASI \leq 10$ ή $PGA < 3$ και $DLQI \leq 10$, ενώ μέτρια έως σοβαρή όταν $BSA > 10$ ή $PASI > 10$ ή $PGA > 3$ και $DLQI > 10$. [34] Σύμφωνα με το Mrowietz και τους συνεργάτες του έχουν οριστεί οι εξής θεραπευτικοί στόχοι για την ψωρίαση: αν κατά το τέλος της εισαγωγικής φάσης της θεραπείας, διάρκειας 16 έως 24 εβδομάδων, επιτευχθεί PASI75, τότε η θεραπεία θεωρείται επιτυχής και μπορεί να συνεχιστεί. Επίσης αν επιτευχθεί PASI μεταξύ 50-75% και $DLQI < 5$, τότε πάλι η θεραπεία συνεχίζεται. Αντίθετα, αν $PASI < 50$, δηλαδή η βελτίωση είναι μικρότερη από 50% σε σχέση με το αρχικό PASI, συνιστάται τροποποίησή της θεραπείας [34].

Η θεραπεία της ψωρίασης διακρίνεται σε τοπική, φωτοθεραπεία, συστηματική θεραπεία ή συνδυασμό τους.

Τοπική θεραπεία

Οι τοπικές θεραπείες χρησιμοποιούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες σε ήπια ή εντοπισμένης μορφής ψωρίαση. Στην τοπική αγωγή περιλαμβάνονται:

Τοπικά κορτικοστεροειδή: συνήθως χρησιμοποιούνται καθημερινά για 2-3 εβδομάδες. Ασκούν αντιφλεγμονώδη και αγγειοσυσπαστική δράση. Έχουν ταχεία δράση, γιατί τα αποτελέσματα είναι εμφανή μέσα σε 2-4 εβδομάδες. Η μακροχρόνια χρήση τους μπορεί να προκαλέσει ταχυφυλαξία (ανάπτυξη αντοχής στην θεραπεία), ατροφία δέρματος, ραβδώσεις, ευρυαγγείες, υπερτρίχωση ακόμη και καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Ανάλογα βιταμίνης D3 (καλσιποτριόλη, καλσιτριόλη): χρησιμοποιούνται 1-2 φορές ημερησίως και η εφαρμογή τους δεν πρέπει να ξεπερνά το 30% της συνολικής επιφάνειας σώματος ενώ η αθροιστική δόση τους δεν πρέπει να ξεπερνά τα 100gr/εβδομάδα για αποφυγή του κινδύνου πρόκλησης υπερασβεστιαμίας. Εμποδίζουν την παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-8 που σχετίζεται με την ανοσοπαθολογία της ψωρίασης, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και προάγουν τη διαφοροποίησή τους. Η δράση τους ξεκινά λίγο πιο αργά σε σχέση με τα κορτικοστεροειδή, αλλά είναι περισσότερο ασφαλή όταν χρησιμοποιούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Πίσσα: ασκεί αντιφλεγμονώδη, αντιμυτωτική και αντικνησμώδη δράση. Έχει δυσάρεστη οσμή, χρωματίζει το δέρμα και μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδα εξ επαφής, ακμοειδή εξανθήματα και θυλακίτιδα.

Ανθραλίνη: ασκεί αντιμυτωτική δράση. Η χρήση της έχει εγκαταλειφθεί λόγω της δυσάρεστης οσμής και του έντονου τοπικού ερεθισμού που προκαλεί.

Τοπικά ρετινοειδή (ταζαροτένη): ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση και μειώνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων. Εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα, το βράδυ σε λιγότερο από το 10% της επιφάνειας σώματος. Προκαλεί τοπικό ερεθισμό, ερύθημα, κνησμό και αίσθημα καύσους. Αντενδείκνυται κατά την κύηση και την γαλουχία και στην ερυθροδερμική και φλυκταινώδη ψωρίαση. Μπορεί να εφαρμοστεί συνδυαστικά με (UVA-UVB) φωτοθεραπεία, ώστε να περιοριστεί η δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας που απαιτείται για το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης (pimecrolimus, tacrolimus): αναστέλλουν την παραγωγή IL-2 και κατά συνέπεια TNFα και INFγ. Χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ψωριασικών βλαβών σε πτυχές, πρόσωπο, γεννητικά όργανα και στην παιδική ψωρίαση.

Κερατολυτικοί παράγοντες: το σαλικυλικό οξύ σε συγκέντρωση έως 10% απομακρύνει τα λέπια ειδικά στο τριχωτό της κεφαλής. Η ουρία σε συγκέντρωση πάνω από 10% ασκεί επίσης κερατολυτική δράση, ενώ σε μικρότερες συγκεντρώσεις ενυδατώνει το δέρμα.

Φωτοθεραπεία

Η φωτοθεραπεία διακρίνεται σε δύο κύριες κατηγορίες: τη φωτοθεραπεία με UVB ακτινοβολία και τη φωτοχημειοθεραπεία ή θεραπεία PUVA. Η φωτοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τη μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση και τη σταγονοειδή ψωρίαση. Δρα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, αυξάνοντας τον προγραμματισμένο κυτταρικό τους θάνατο, μειώνοντας τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων και αναστέλλοντας τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων καθώς αλληλεπιδρούν με το DNA τους. Απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση της είναι τα γενετικά σύνδρομα που συνοδεύονται από

φωτοευαισθησία (μελαγχρωματικό ξηρόδερμα, σύνδρομο Bloom), ο ερυθματώδης λύκος, άλλες φωτοεπιδεινούμενες δερματοπάθειες, η δερματική κακοήθεια ενώ για την PUVA επιπρόσθετες απόλυτες αντενδείξεις είναι η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, η κύηση και η γαλουχία.

Η φωτοθεραπεία με UVB ακτινοβολία διακρίνεται στην ευρέος φάσματος UVB (Broad Band UVB, BB-UVB, 290-320nm) και στη στενού φάσματος UVB (Narrow Band UVB, NB-UVB, 311-313nm). Η στενού φάσματος UVB είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με την ευρέος φάσματος, γιατί παρατηρείται γρηγορότερη ίαση των βλαβών με μεγαλύτερο διάστημα ύφεσης και λιγότερο ερύθημα κατά τη θεραπεία. Ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία 2-5 φορές την εβδομάδα. Η αρχική δόση της UVB είναι ίση με το 70% της ελάχιστης ερυθματογόνου δόσης και αυξάνεται κατά 20 – 30% σε κάθε συνεδρία, εκτός κι αν παρατηρηθεί έντονη ερύθημα, οπότε η δόση παραμένει σταθερή. Σε περίπτωση επώδυνου ερυθήματος, η θεραπεία διακόπτεται μέχρι να αποδράμει το ερύθημα και ξαναρχίζει με το 50% της τελευταίας δόσης. Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της UVB φωτοθεραπείας είναι ο κνησμός, η υπερμελάγχρωση, η αντίδραση τύπου ηλιακού εγκαύματος, η αναζωπύρωση ερπητικών λοιμώξεων, ενώ μακροπρόθεσμα παρατηρείται φωτογήρανση και καρκίνος του δέρματος.

Η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση ή τοπική εφαρμογή ψωραλενίων ακολουθούμενη από έκθεση στην UVA ακτινοβολία (UVA, 320-400nm). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ψωραλένιο είναι το 8-μεθοξυ-ψωραλένιο (8-MOP) σε δόση 0.6-0.8mg/kg. Χορηγείται περίπου 2 ώρες πριν την έκθεση στην ακτινοβολία. Η αρχική δόση της UVA εξαρτάται από το φωτότυπο και την ελάχιστη φωτοτοξική δόση. Απαραίτητη είναι η προστασία των ματιών με γυαλιά ηλίου αδιαπέραστα στην UVA ακτινοβολία τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και για την υπόλοιπη ημέρα. Ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία 2-4 φορές την εβδομάδα με σταδιακά αυξανόμενες δόσεις UVA έως ότου επιτευχθεί κάθαρση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της PUVA είναι περίπου ίδιες με τη UVB με εξαίρεση την οξεία εμφάνιση ναυτίας, εμετού, φωτονυχόλυσης και μακροπρόθεσμα την εκδήλωση καταρράκτη και μεγαλύτερου κινδύνου για καρκίνο του δέρματος. Για το λόγο αυτό θα πρέπει ο συνολικός αριθμός συνεδριών PUVA να μην ξεπερνά τις 30 συνεδρίες ανά έτος και η αθροιστική δόση PUVA να μην ξεπερνά τα 150-200J/cm²/έτος.

Συστηματική θεραπεία

Η συστηματική θεραπεία προτείνεται σε μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και περιλαμβάνει τις κλασικές θεραπείες: μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, συστηματικά ρετινοειδή και τους βιολογικούς παράγοντες.

Η μεθοτρεξάτη συστήνεται στην αντιμετώπιση της μέτριας και σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης, της φλυκταινώδους, της ερυθροδερμικής ψωρίασης αλλά και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Αναστέλλει την αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος, που είναι απαραίτητη για την σύνθεση των νουκλεοτιδίων του DNA και του RNA (θυμιδίνης και πουρίνης). Έτσι αναστέλλεται η σύνθεση DNA/RNA τόσο στα ατελώς ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κερατινοκύτταρα όσο και στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα. Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 10-15mg 1 φορά την εβδομάδα μαζί με ανάλογο φυλλικού οξέος. Η μέγιστη θεραπευτική δόση για την ψωρίαση είναι τα 30mg ανά εβδομάδα. Η μεθοτρεξάτη έχει αργή έναρξη δράσης και αναμένεται σημαντική κλινική βελτίωση μετά από 4-12 εβδομάδες. Οι σημαντικότερες παρενέργειες της μεθοτρεξάτης είναι η μυελοκαταστολή, η ηπατοτοξικότητα και τα έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα. Η μέγιστη μυελοκαταστολή παρατηρείται 7-10μέρες από την έναρξη της θεραπείας. Γι'αυτό πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος ανά εβδομάδα τις δύο πρώτες εβδομάδες. Επίσης, η μεθοτρεξάτη είναι τερατογόνος και αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία. Η εγκυμοσύνη επιτρέπεται 3 μήνες μετά την διακοπή της και για τα δύο φύλα.

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας καλσινευρίνης με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Αναστέλλει την IL-2 και εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Χορηγείται σε δόση 2.5-5mg/kg ημερησίως είτε ως βραχυπρόθεσμη διαλείπουσα θεραπεία διάρκειας 10-16 εβδομάδων, είτε ως συνεχής θεραπεία μέχρι και 2 έτη. Η ανταπόκριση στην θεραπεία είναι ταχεία. Ωστόσο, η χρήση της κυκλοσπορίνης συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι δοσοεξαρτώμενες και οι περισσότερες αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νεφροτοξικότητα που εκδηλώνεται με αύξηση της κρεατινίνης και η αρτηριακή υπέρταση. Αν η κρεατινίνη αυξηθεί πάνω από 30% της αρχικής τιμής της, γίνεται μείωση της δόσης κατά 1mg/kg για 2-4 εβδομάδες και επανέλεγχος. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπερκαλιαιμία, η υπερτρίχωση και η υπερχοληστερολαιμία. Δεν είναι τερατογόνος (κατηγορία B) αλλά πρέπει να αποφεύγεται κατά την γαλουχία.

Από τα συστηματικά ρετινοειδή σήμερα χρησιμοποιείται η ασιτρετίνη ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με τοπική θεραπεία, φωτοθεραπεία ή άλλες συστηματικές θεραπείες στην μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση και στην ερυθροδερμική ψωρίαση, ενώ χρησιμοποιείται ως θεραπεία εκλογής στην φλυκταινώδη ψωρίαση. Η μέγιστη δόση ανέρχεται στο 1mg/kg/ημέρα. Η δράση της ασιτρετίνης είναι αργή και το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα αναμένεται 2-3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ασκει αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση, ενώ ομαλοποιεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιδερμικών κυττάρων. Είναι τερατογόνος και γι' αυτό είναι αναγκαία η αντισύλληψη καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά την διακοπή της. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ασιτρετίνης είναι η ξηροδερμία, η χειλίτιδα, ο κνησμός, η υπερλιπιδαιμία και η ηπατοτοξικότητα.

Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι μονοκλωνικά αντισώματα ή πρωτεΐνες σύντηξης που δρουν επιλεκτικά έναντι των T-λεμφοκυττάρων. Αποτελούν μία από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις στον τομέα της θεραπευτικής της σύγχρονης Δερματολογίας. Έχουν ένδειξη σε μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση, ερυθροδερμική και φλυκταινώδη ψωρίαση. Οι τέσσερις τάξεις βιολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ψωρίασης είναι: οι αναστολείς TNFα, ο αναστολέας IL-12/23, οι αναστολείς IL-17 και οι αναστολείς IL-23. Στην εικόνα 9 απεικονίζεται το ανοσολογικό μονοπάτι της παθογένεσης της ψωρίασης που αναστέλλει ο κάθε βιολογικός παράγοντας. Οι βιολογικοί παράγοντες που αναστέλλουν τον TNFα, την κοινή πρωτεϊνική ομάδα p40 των IL-12/23 και την IL-17 έχουν λάβει έγκριση από τον αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες εκτός του infliximab χορηγούνται υποδόρια. Δεν έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ή κακοηθειών σε ψωριασικούς ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων περιλαμβάνουν αντίδραση στο σημείο της ενέσεως, φαρυγγίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Αναστολείς TNFα

Οι αναστολείς TNFα αποτελούν την παλαιότερη κατηγορία εγκεκριμένων βιολογικών παραγόντων για την θεραπεία της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Αναστέλλοντας την δράση του TNFα ελαττώνεται ο καταρράκτης της φλεγμονής στην ψωρίαση. Η αποτελεσματικότητα των διαφόρων αναστολέων TNFα στην κατά πλάκας ψωρίαση ποικίλλει. Μετα-ανάλυση του 2020 έδειξε ότι μεταξύ των αναστολέων TNFα για την ψωρίαση το infliximab έχει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα ακολουθούμενο από το certolizumab και το adalimumab, τα οποία έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα και στη συνέχεια από το etanercept[35]. Μελέτη που είχε ως δείγμα ψωριασικούς ασθενείς υπό διάφορους βιολογικούς παράγοντες έδειξε ότι το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν υψηλότερο σε όσους λάμβαναν αναστολείς TNFα συγκριτικά με όσους βρίσκονταν υπό ustekinumab[36]. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το ποσοστό κακοήθειας στους ψωριασικούς ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς TNFα δεν ήταν αυξημένο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό[36]. Η χορήγηση τους απαιτεί τακτικό έλεγχο πριν την έναρξη αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ώστε να αποφευχθούν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντενδείξεις για την χορήγηση τους αποτελούν η ενεργός φυματίωση, η ηπατίτιδα Β, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η απομυελινωτικές νόσοι.

Αναστολέας IL-12/23

Ο μοναδικός βιολογικός παράγοντας που αναστέλλει την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των IL-12/23 είναι το ustekinumab, το οποίο έχει έγκριση από τον αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία τόσο της ψωρίασης όσο και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Η θεραπευτική δράση του ustekinumab οφείλεται πρωτίστως στην αναστολή της IL-23. Το ustekinumab χορηγείται μία φορά κάθε τρεις μήνες και η δοσολογία εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς. Εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης, εντός 2 εβδομάδων. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μεταξύ 20^{ης} και 24^{ης} εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, η ρινοφαρυγγίτιδα, η κεφαλαλγία, η ζάλη, ο κνησμός, η μυαλγία, η διάρροια και η κόπωση.

Αναστολείς IL-17

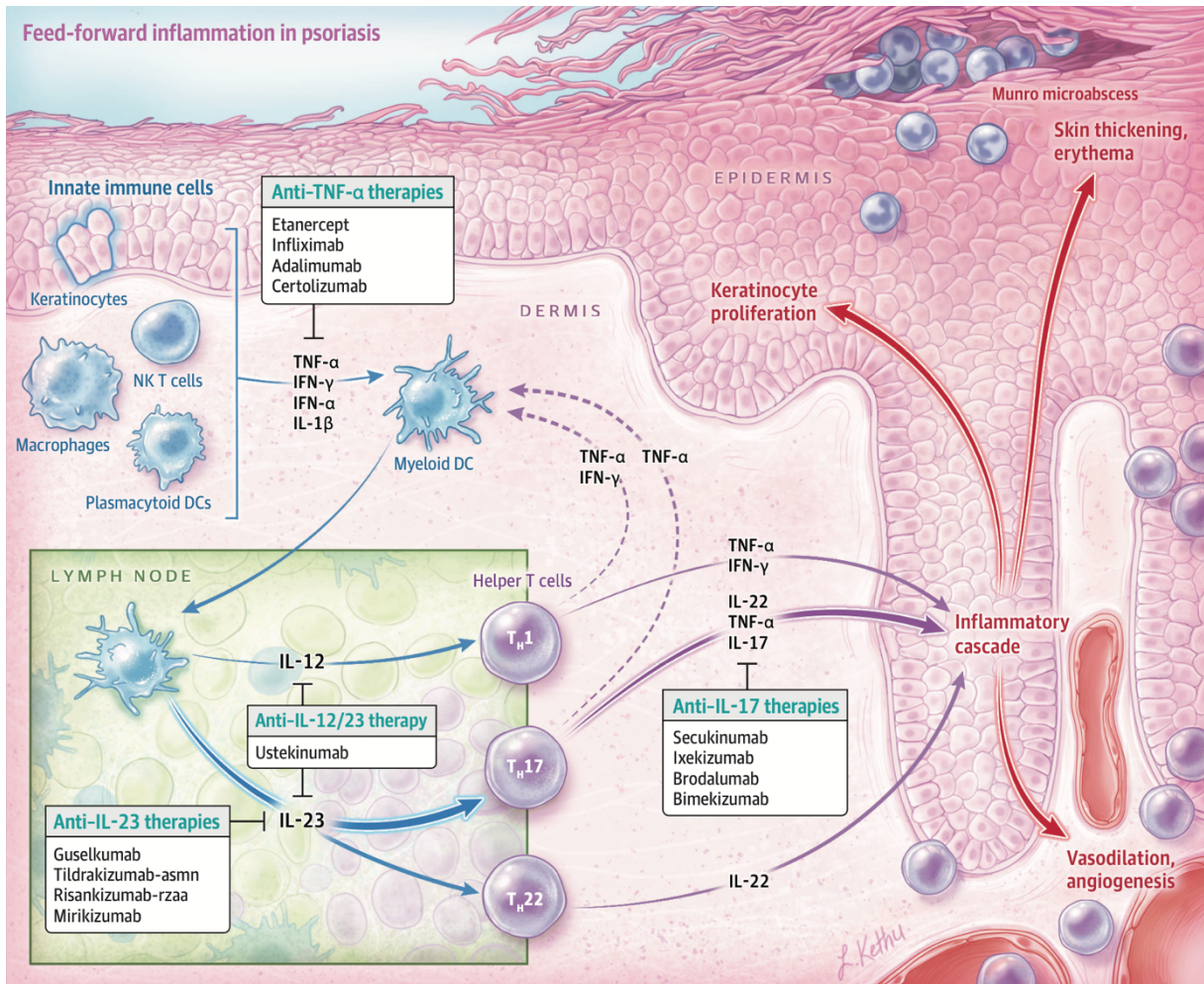
Οι αναστολείς IL-17 έχουν γρήγορη έναρξη δράσης, ισχυρή απόκριση και καλή βιωσιμότητα στην θεραπεία της κατά πλάκας ψωρίασης. Επίσης, πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα εγκεκριμένα και για την θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Έχουν καλό προφίλ ασφάλειας χωρίς αυξημένα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ή κακοήθειας. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σημειωθεί καντιντιάσεις δέρματος-βλεννογόνων, έξαρση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Το secukinumab και το ixekizumab αναστέλλουν την IL-17A. Το bimekizumab αναστέλλει τις IL-17A και IL-17F. Τέλος, το brodalumab αναστέλλει τον υποδοχέα α της IL-17.

Αναστολείς IL-23

Οι αναστολείς IL-23 είναι μία κατηγορία βιολογικών παραγόντων που αναστέλλουν ειδικά την p19 υπομονάδα της IL-23, μειώνοντας έτσι λειτουργία των Th17 λεμφοκυττάρων. Τα guselkumab, tiludrakizumab και risankizumab έχουν λάβει έγκριση για την θεραπεία της κατά πλάκας ψωρίασης. Το mirikizumab βρίσκεται ακόμη σε φάση ανάπτυξης. Το risankizumab είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Οι αναστολείς IL-23 έχουν αποδεκτό προφίλ ασφάλειας χωρίς αυξημένα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ή κακοηθειών. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE-4)

Ένα νέο από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο είναι ο αναστολέας της PDE-4, το Apremilast. Πρόκειται για ένα μικρό μόριο που αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση-4 οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην αναστολή της σύνθεσης της INFα.



Εικόνα 9: Ανοσολογικό μονοπάτι παθοφυσιολογίας της ψωρίασης και βιολογικοί παράγοντες. (Ανατύπωση από Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-60)

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ (CAM - COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE)

Η εναλλακτική ιατρική (CAM - Complementary and Alternative Medicine) ορίζεται από το Εθνικό Κέντρο Σύγχρονης και Ολοκληρωμένης Υγείας (National Centre for Contemporary and Integrative Health - NCCIH) ως «ένα σύνολο διαφορετικών συστημάτων, πρακτικών και προϊόντων ιατρικής και υγειονομικής περίθαλψης που δεν θεωρούνται επί του παρόντος μέρος της συμβατικής ιατρικής»[8]. Εκτιμάται ότι η χρήση της εναλλακτικής ιατρικής (CAM) στο γενικό πληθυσμό ποικίλλει από 5 έως 95%. Το Δεκέμβριο του 2008, το NCCIH δημοσίευσε τα αποτελέσματα της

έρευνας για την χρήση της εναλλακτικής ιατρικής (CAM) από τους Αμερικανούς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 38% των ενηλίκων και το 12% των παιδιών χρησιμοποιούν κάποια μορφή εναλλακτικής ιατρικής (CAM)[37]. Επίσης, την τελευταία δεκαετία έχει διαπιστωθεί αυξημένη χρήση της εναλλακτικής ιατρικής (CAM) από γυναίκες, ιδιαίτερα με υψηλότερη κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και με χρόνιες νόσους[38]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το δημογραφικό προφίλ των ασθενών που χρησιμοποιούν CAM για δερματοπάθειες (όχι συγκεκριμένα για την ψωρίαση) τείνει να είναι γυναίκες Καυκάσιας φυλής ηλικίας μεταξύ 26 και 50 ετών, οι οποίες έχουν τουλάχιστον απολυτήριο λυκείου[39]. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η χρήση της CAM μεταξύ των ψωριασικών ασθενών. Ωστόσο, ο αληθινός επιπολασμός χρήσης της παραμένει αδιευκρίνιστος, καθώς οι ασθενείς συνήθως δεν ενημερώνουν το γιατρό τους για τη χρήση CAM.

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς χρησιμοποιούν εναλλακτικές θεραπείες. Σύμφωνα με το Sirois οι λόγοι διακρίνονται σε δυο κύριες κατηγορίες: (1) τα θετικά στοιχεία της CAM και (2) τα αρνητικά στοιχεία της συμβατικής θεραπείας[40]. Το πιο συχνό κίνητρο είναι η επιθυμία του ασθενούς να αναλάβει έναν πιο ενεργό ρόλο στην υγεία του. Οι περισσότεροι ασθενείς με ψωρίαση εκδηλώνουν τη νόσο πριν από την ηλικία των 40 ετών. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς περνούν το μεγαλύτερο διάστημα της ενήλικης ζωής τους με μία χρόνια, εξουθενωτική νόσο. Το 77% αυτών μάλιστα έχει βιώσει τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του τον στιγματισμό[41]. Οι ασθενείς απαιτούν συνεχή και μακροχρόνια θεραπεία, ώστε να ελεγχθεί η ενεργότητα της νόσου και γι' αυτό καταφεύγουν και στις εναλλακτικές θεραπείες. Μάλιστα, οι ασθενείς φαίνεται να είναι ικανοποιημένοι από τη χρήση CAM, ακόμη και αν δε βλέπουν κάποιο προφανές όφελος από αυτή, γιατί θεωρούν ότι κάνουν ό,τι είναι δυνατόν για να αποκτήσουν πάλι την υγεία τους. Οι δυσάρεστες ανεπιθύμητες ενέργειες της συμβατικής ιατρικής, η αναποτελεσματική θεραπεία, και η σχέση γιατρού-ασθενούς αποτελούν αρνητικά στοιχεία που ωθούν τους ασθενείς στην χρήση CAM. Με βάση τα χαμηλά επίπεδα ικανοποίησης από τη συμβατική θεραπεία που λαμβάνουν, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι σχεδόν το 80% των ασθενών με ψωρίαση δεν τηρούν την θεραπεία[42]. Η μη συμμόρφωση μπορεί να λάβει πολλές μορφές. Οι συμβουλές που δίνονται στους ασθενείς από τους επαγγελματίες υγείας είτε παρεξηγούνται, είτε εκτελούνται λανθασμένα ή ακόμη και αγνοούνται εντελώς. Ένα άλλο σημαντικό αρνητικό στοιχείο της συμβατικής θεραπείας που εξωθεί τον ασθενή στην χρήση CAM είναι η σχέση που έχει με το γιατρό του. Πολλοί ασθενείς παραπονιούνται ότι η διάρκεια της εξέτασης είναι μικρή και γίνεται βιαστικά. Οι γιατροί συνήθως ανακατευθύνουν την εξέταση σε θέματα που θεωρούν σημαντικά, προτού δώσουν στους ασθενείς τους την ευκαιρία να εκφράσουν τις ανησυχίες τους[43]. Οι Fossum και Arborelius προσδιόρισαν τις συνιστώσες της ασθενοκεντρικής προσέγγισης που οδηγούν στην ικανοποίηση των ασθενών[44]. Διαπιστώθηκε ότι τα κύρια χαρακτηριστικά ήταν η ευελιξία, ο ταχύτερος ρυθμός και η συχνή κίνηση εμπρός-πίσω μεταξύ των θεμάτων συζήτησης. Αντίθετα, μια σταθερή, αργή και διαδοχική κίνηση στα θέματα συζήτησης

συσχετίστηκε με τη δυσαρέσκεια των ασθενών, πιθανότατα επειδή αυτό το στυλ συνεπαγόταν ελάχιστη ή καθόλου ενσυναίσθηση ή συμμετοχή των ασθενών στην επικοινωνία. Γενικά, οι ασθενείς δεν προσφέρουν πρόθυμα πληροφορίες σχετικά με τη χρήση CAM στους γιατρούς τους είτε γιατί οι γιατροί δε ρωτούν για την χρήση CAM είτε γιατί οι ασθενείς θεωρούν ότι οι γιατροί τους δεν θα καταλάβαιναν γιατί καταφεύγουν στις εναλλακτικές θεραπείες ή ακόμη φοβούνται την αρνητική τους αντίδραση[45]. Επομένως, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να κάνουν ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση CAM. Παρότι οι περισσότεροι δερματολόγοι δεν είναι εκπαιδευμένοι στην σύνθεση και τις φαρμακολογικές δράσεις των εναλλακτικών θεραπειών, πολλοί ασθενείς αναμένουν ότι έχουν βασικές γνώσεις επί αυτών. Το Εθνικό Κέντρο Σύγχρονης και Ολοκληρωμένης Υγείας (NCCIH) παρέχει ένα σύνολο εργαλείων και πρακτικών συμβουλών που θα βοηθήσουν τους γιατρούς και γενικά τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να αντιμετωπίσουν με μεγαλύτερη σιγουριά και ευκολία το θέμα της εναλλακτικών θεραπειών.

Το Εθνικό Κέντρο Σύγχρονης και Ολοκληρωμένης Υγείας (NCCIH) ταξινόμησε το 2016 τις εναλλακτικές θεραπείες σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις παρεμβάσεις νου-σώματος και τα φυσικά προϊόντα[46]. Οι παρεμβάσεις νου-σώματος περιλαμβάνουν μια μεγάλη ομάδα διαδικασιών ή τεχνικών που χορηγούνται ή διδάσκονται από εκπαιδευμένο επαγγελματία ή δάσκαλο, όπως γιόγκα, χειροπρακτική, διαλογισμός, βελονισμός, μασάζ. Τα φυσικά προϊόντα είναι μία κατηγορία προϊόντων όπως βότανα, βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία και προβιοτικά. Διατίθενται ευρέως στην αγορά, είναι άμεσα διαθέσιμα στους καταναλωτές και συχνά πωλούνται ως συμπληρώματα διατροφής. Στην παρούσα εργασία θα συζητήσουμε μερικά από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα διατροφής για τη θεραπεία της ψωρίασης. Θα επικεντρωθούμε στην από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D, κουρκουμίνης, προβιοτικών και ω-3 λιπαρών οξέων.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία διακρίνεται σε δύο μορφές: τη χοληκαλσιφερόλη (D3) και την εργοκαλσιφερόλη (D2). Η βιταμίνη D παράγεται de novo στο δέρμα μέσω της UVB ηλιακής ακτινοβολίας. Άλλες πηγές πρόσληψης βιταμίνης D είναι τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα διατροφής[47]. Το 1928 ο χημικός και γιατρός Adolf Otto Reinhold Windaus τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Χημείας για την ανακάλυψη της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D2 περιγράφηκε για πρώτη φορά χημικά το 1932, ενώ η βιταμίνη D3 το 1936[48,49].

Η βιταμίνη D είναι γνωστή για τη δράση της στη διατήρηση της ομοιόστασης ασβεστίου-φωσφόρου και της ακεραιότητας του μυοσκελετικού συστήματος[50]. Πρόσφατα, μελέτες ανέδειξαν το ρόλο της βιταμίνης D στην παθοφυσιολογία διαφόρων δερματοπαθειών συμπεριλαμβανομένης της ψωρίασης[51]. Ο πρόδρομος της βιταμίνης D, η 7-δεϋδροχοληστερόλη, βρίσκεται στις μεμβράνες των

κερατινοκυττάρων της βασικής και ακανθωτής στοιβάδας της επιδερμίδας. Με τη δράση της UVB (290-315nm) ο δακτύλιος B της 7-δεϋδροχοληστερόλης σπάει για να σχηματίσει την προβιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25OHD) από τα ένζυμα CYP27A1 και CYP2R1 στο ήπαρ. Έπειτα, στα νεφρικά σωληνάκια η 25OHD υδροξυλιώνεται σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25OHD ή καλσιτριόλη), τη δραστική μορφή της βιταμίνης D, από το ένζυμο CYP27B1. Φυσιολογικά, η δραστική μορφή της βιταμίνης D και ο υποδοχέας της (VDR) ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, την ισορροπία του δερματικού ανοσοποιητικού συστήματος και τη διαδικασία της απόπτωσης. Η καλσιτριόλη (1,25OHD) έχει αποδειχθεί ότι ασκεί ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων[52]. Ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στην βασική στοιβάδα και αυξάνει την σύνθεση δομικών πρωτεϊνών όπως οι κερατίνες (K1 και K10), η φιλαγγρίνη, η ινβολουκρίνη και η λορικρίνη. Η μείωση ή ανεπάρκεια της καλσιτριόλης (1,25OHD) διαταράσσει τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, καθώς μειώνονται τα επίπεδα ινβολουκρίνης και λορικρίνης, χάνονται τα κοκκία κερατοϋαλίνης με αποτέλεσμα τον υπερπολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής στοιβάδας[51]. Επίσης, η καλσιτριόλη διεγείρει την σύνθεση κεραμιδίων, τα οποία ενισχύουν τη θετική επίδραση της καλσιτριόλης στην διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων μέσω συστήματος ανατροφοδότησης (feedback loop). Έχει αποδειχθεί ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της καλσιτριόλης δεν προκαλούν απόπτωση σε κερατινοκύτταρα, αλλά οι φαρμακολογικές δόσεις ασκούν προ-αποπτωτική δράση στα κερατινοκύτταρα[53].

Στην ψωρίαση η βιταμίνη D εμπλέκεται στη διατήρηση της ομοιόστασης του επιδερμικού φραγμού. Έχει διαπιστωθεί ότι στις ψωριασικές πλάκες υπάρχει συσχέτιση της μειωμένης έκφρασης του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) με μειωμένες πρωτεΐνες στενής σύνδεσης (tight junctions)[54]. Αυτές οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες είναι θεμελιώδεις για τη ρύθμιση της προσκόλλησης και της διαπερατότητας των κερατινοκυττάρων καθώς και την διαφοροποίηση αυτών. Επίσης, η καλσιτριόλη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση ελαττώνοντας τη δράση των μακροφάγων και μειώνοντας την παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF α , IL-1 β , IL-6 και IL-8[55]. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον όρο του αίματος είναι χαμηλότερα σε ψωριασικούς ασθενείς. Υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ χαμηλής συγκέντρωσης της βιταμίνης D και της βαρύτητας της ψωρίασης, η οποία έχει δείξει ότι η ανεπάρκεια 1,25OHD στον όρο του αίματος σχετίζεται με την σοβαρότερη κατά πλάκας ψωρίαση[56].

Η τοπική χρήση ανάλογων βιταμίνης D₃ (καλσιποτριόλη, καλσιτριόλη) αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής ήδη από το 1985 είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Τα ανάλογα βιταμίνης D₃ είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για περιοχές που δύσκολα θεραπεύονται, όπως το πρόσωπο ή η βουβωνική χώρα, που είναι ευαίσθητες στην ατροφία που προκαλείται από κορτικοστεροειδή. Τα ανάλογα βιταμίνης D₃ δεν παρουσιάζουν ταχυφυλαξία, όπως

τα κορτικοστεροειδή, και η τοπική θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί επ' αόριστον χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπευτική δράση της τοπικής βιταμίνης D οφείλεται σε γονιδιακό μηχανισμό που διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα VDR. Αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων και επάγεται η διαφοροποίηση αυτών μέσω αύξησης των ενδοκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου[57]. Επίσης, αναστέλλεται η παραγωγή IL-2, IL-6 και IFN γ . Τέλος, η τοπική χρήση καλσιποτριόλης αναστέλλει το αντιμικροβιακό πεπτιδίο, β -ντιφενσίνη και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-17A, IL-17F και IL-8 που βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα στις ψωριασικές βλάβες[58]. Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D3 ως θεραπευτική επιλογή στην ψωρίαση.

ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ

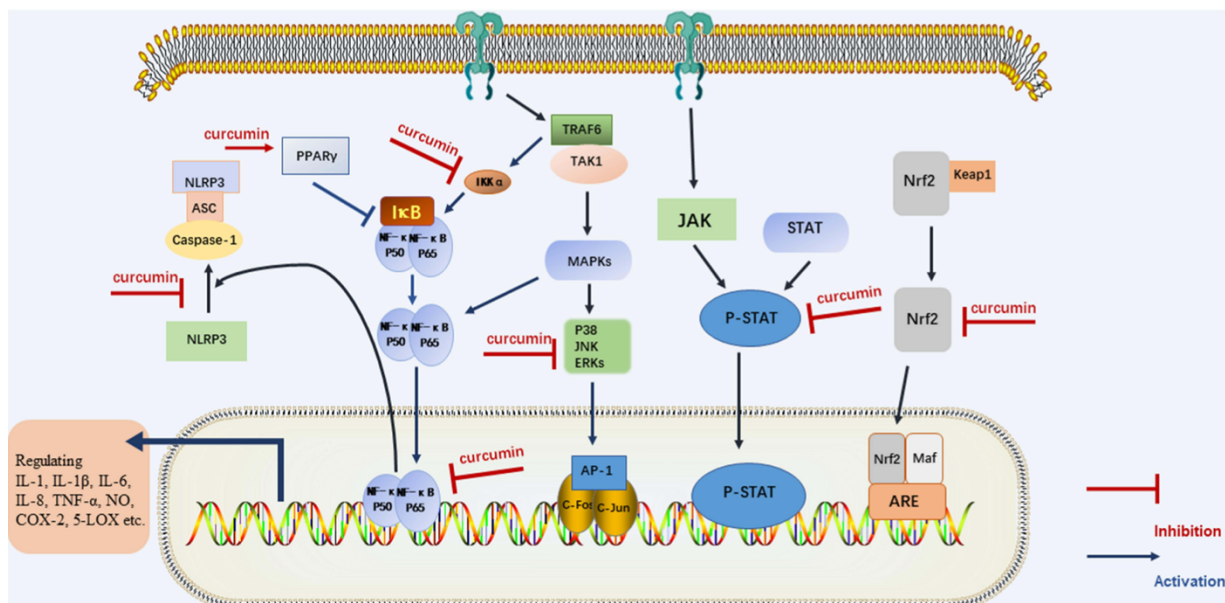
Ο κουρκουμάς ή *Curcuma longa* είναι ένα ανθοφόρο, πολυετές, ποώδες και ριζωματοειδές φυτό της οικογένειας των Ζιγγιβεριδών (*Zingiberaceae*). Ο κουρκουμάς είναι εγγενής στη Νοτιοανατολική Ασία και την Ινδία. Πρόκειται για ένα μπαχαρικό με έντονη κίτρινη χρωστική ουσία που χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες σε όλο τον κόσμο στη μαγειρική, στα καλλυντικά, στις βαφές και ως φάρμακο. Στην Ινδία ο κουρκουμάς χρησιμοποιείται συνήθως ως καρύκευμα και είναι γνωστός για τις φαρμακευτικές του ιδιότητες στην ιατρική της Αγιουρβέδα. Στο Charaka Samhita, ένα αρχαίο κείμενο της Αγιουρβέδα, θεωρείται χρήσιμος για τη βελτίωση της πέψης, τη μείωση της παχυσαρκίας, την ανακούφιση της φλεγμονής του δέρματος και του πεπτικού συστήματος. Λαμβάνεται από το στόμα ως τσάι ή σε κάψουλες ή εφαρμόζεται τοπικά με τη μορφή κρέμας, γέλης ή πούδρας[59].

Η κουρκουμίνη (διφερουλοϋλομεθάνιο) είναι το δραστικό συστατικό του κουρκουμά. Η ανακάλυψή της χρονολογείται πριν από περίπου δύο αιώνες, όταν οι Vogel και Pelletier ανέφεραν την απομόνωση της «κίτρινης χρωστικής ουσίας» από τα ριζώματα του *Curcuma longa*. Ωστόσο, μόλις το 1910 οι Milobedzka και Lampe αναγνώρισαν τη χημική δομή της κουρκουμίνης ως διφερουλοϋλομεθάνιο. Σε μια εργασία που δημοσιεύτηκε στο Nature το 1949, ο Schraufstatter και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η κουρκουμίνη είναι μια βιολογικά ενεργή ένωση που έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η κουρκουμίνη ήταν δραστική έναντι των στελεχών του *Staphylococcus aureus*, της *Salmonella paratyphi*, του *Trichophyton gypseum* και του *Mycobacterium tuberculosis*. Παρόλα όμως τα ευρήματα αυτά, μόνο πέντε εργασίες δημοσιεύτηκαν για την κουρκουμίνη τις επόμενες δύο δεκαετίες. Στη δεκαετία του 1970, η κουρκουμίνη έγινε αντικείμενο επιστημονικής έρευνας και τρεις ανεξάρτητες ομάδες ανακάλυψαν διαφορετικά χαρακτηριστικά, όπως μείωση της χοληστερόλης, αντιδιαβητική δράση, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Αργότερα, στη δεκαετία του 1980, ο Kuttan και οι συνεργάτες του απέδειξαν την αντικαρκινική δράση της κουρκουμίνης τόσο σε μοντέλα *in vitro* όσο και *in vivo*[60].

Το ενδιαφέρον για την έρευνα της κουρκουμίνης έχει αυξηθεί δραματικά με τα χρόνια. Από τον Ιούνιο του 2011, περισσότερα από 4000 άρθρα σχετικά με την κουρκουμίνη καταγράφηκαν στη βάση δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας PubMed[60]. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η από του στόματος λήψη κουρκουμίνης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα λιπιδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο[61]. Επιπλέον, αποδεικνύεται καρδιοπροστατευτική λόγω της ικανότητάς της να μειώνει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Τοπικά, αναφέρεται ότι έχει δράση ως αντιβακτηριακός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας και έχει χρησιμοποιηθεί ως αλοιφή για εξανθήματα και δερματικές λοιμώξεις[59]. Επίσης, προτάθηκε ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για τη νόσο COVID-19[62].

Η κουρκουμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση διαφόρων φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων όπως η ψωρίαση, η δερματίτιδα καθώς και η επούλωση τραυμάτων. Προστατεύει το δέρμα μειώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και τη φλεγμονή αναστέλλοντας το μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα κάπα-B (NF-κB). Επιπλέον, μπορεί να συντομεύσει τον χρόνο επούλωσης πληγών βελτιώνοντας την εναπόθεση κολλαγόνου και αυξάνοντας την πυκνότητα των αγγείων και των ινοβλαστών στα τραύματα. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η κουρκουμίνη πυροδοτεί τη συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας και την αγγειογένεση συμβάλλοντας στην αναδιαμόρφωση (remodeling) της αποκατάστασης του τραύματος[63].

Στην ψωρίαση χρησιμοποιείται λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων της. Δεσμεύεται πάνω σε toll-like υποδοχείς (TLRs) και ρυθμίζει το μεταγραφικό παράγοντα NF-κB, τις πρωτεϊνικές κινάσες MAPK, το μεταγραφικό παράγοντα AP-1 και άλλες οδούς σηματοδότησης. Η κουρκουμίνη μπορεί να μειώσει την έκφραση του NF-κB μέσω της δράσης της στον ενεργοποιημένο υποδοχέα-γ πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARγ). Επίσης, ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση ρυθμίζοντας την οδό σηματοδότησης JAK/STAT (τυροσινικές Janus κινάσες/ μεταγραφικός παράγοντας STAT). Μειώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών παραγόντων IL-1, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL- 27, TNFa, iNOS (inducible nitrogen oxide system), NO (nitrogen oxide) και COX-2 (κυκλοοξυγενάσης-2). Στην εικόνα 10 φαίνεται ο ρόλος της κουρκουμίνης στις σηματοδοτικές οδούς. Τέλος, η κουρκουμίνη δρα κυρίως στα δενδριτικά κύτταρα και στα Th17 λεμφοκύτταρα. Διατηρεί τα δενδριτικά κύτταρα σε μια ανώριμη κατάσταση, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την αντιγόνο-παρουσίαση και κατ' επέκταση την παραγωγή κυτοκινών. Παράλληλα, αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Th17 λεμφοκυττάρων[64].



Εικόνα 10: Η ρυθμιστική επίδραση της κουρκουμίνης στις φλεγμονώδεις σηματοδοτικές οδούς. (Ανατύπωση από Peng Y et al. *Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. Drug Design, Development and Therapy. 2021;15:4503-4525*).

Η κουρκουμίνη έχει συνήθως περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα λόγω κακής απορρόφησης, γρήγορου μεταβολισμού και ταχείας αποβολής από τον οργανισμό. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα περιορίζει σημαντικά τα θεραπευτικά της αποτελέσματα. Έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες για την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της κουρκουμίνης. Μερικές από τις μεθόδους που εφαρμόστηκαν είναι η χρήση ανοσοενισχυτικού πιπερίνης μαζί με κουρκουμίνη, η λιποσωμική κουρκουμίνη, τα νανοσωματίδια και τα συμπλέγματα φωσφολιπιδίων[65]. Μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση 2g κουρκουμίνης σε ανθρώπους είχε ως αποτέλεσμα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό, αλλά η ταυτόχρονη χορήγηση πιπερίνης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα κατά 2000%. Η λιποσωμική κουρκουμίνη έχει περιορισμένη χρήση λόγω της μικρής σταθερότητας αποθήκευσης και της χαμηλής ικανότητας εγκλεισμού σε κάψουλα. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει νανοσωματίδια σε αρουραίους για την παροχή κουρκουμίνης με ελεγχόμενο ρυθμό και για προστασία κατά τη μεταφορά, επιδεικνύοντας σχεδόν πενταπλάσια βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Η κουρκουμίνη μπορεί να έχει βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα εάν λαμβάνεται με λιπαρές τροφές. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η εφαρμογή θερμότητας στην κουρκουμίνη μπορεί να αυξήσει τη διαλυτότητά της στο σώμα 12 φορές[59].

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε τα κουρκουμινοειδή ως «γενικώς αναγνωρισμένα ασφαλή»[60]. Επιπλέον, κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η κουρκουμίνη είναι ασφαλής ακόμη και σε υψηλές δόσεις 4.000–8.000 mg/ημέρα. Αυτό οφείλεται στη χαμηλή απορρόφηση από τον οργανισμό. Ωστόσο, σε νανοσωματίδια, οι χορηγούμενες δόσεις είναι πολύ χαμηλότερες (80 mg)[66]. Μελέτη της δεκαετίας του 1990 είχε παρουσιάσει μια ανεπιθύμητη

ενέργεια της κουρκουμίνης, την πρόκληση συσπάσεων στη χοληδόχο κύστη, που συνεπάγεται επιδείνωση συμπτωμάτων σε ασθενείς με χολόλιθους. Τέλος, η κουρκουμίνη θα μπορούσε να αλληλεπιδράσει με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα[59].

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

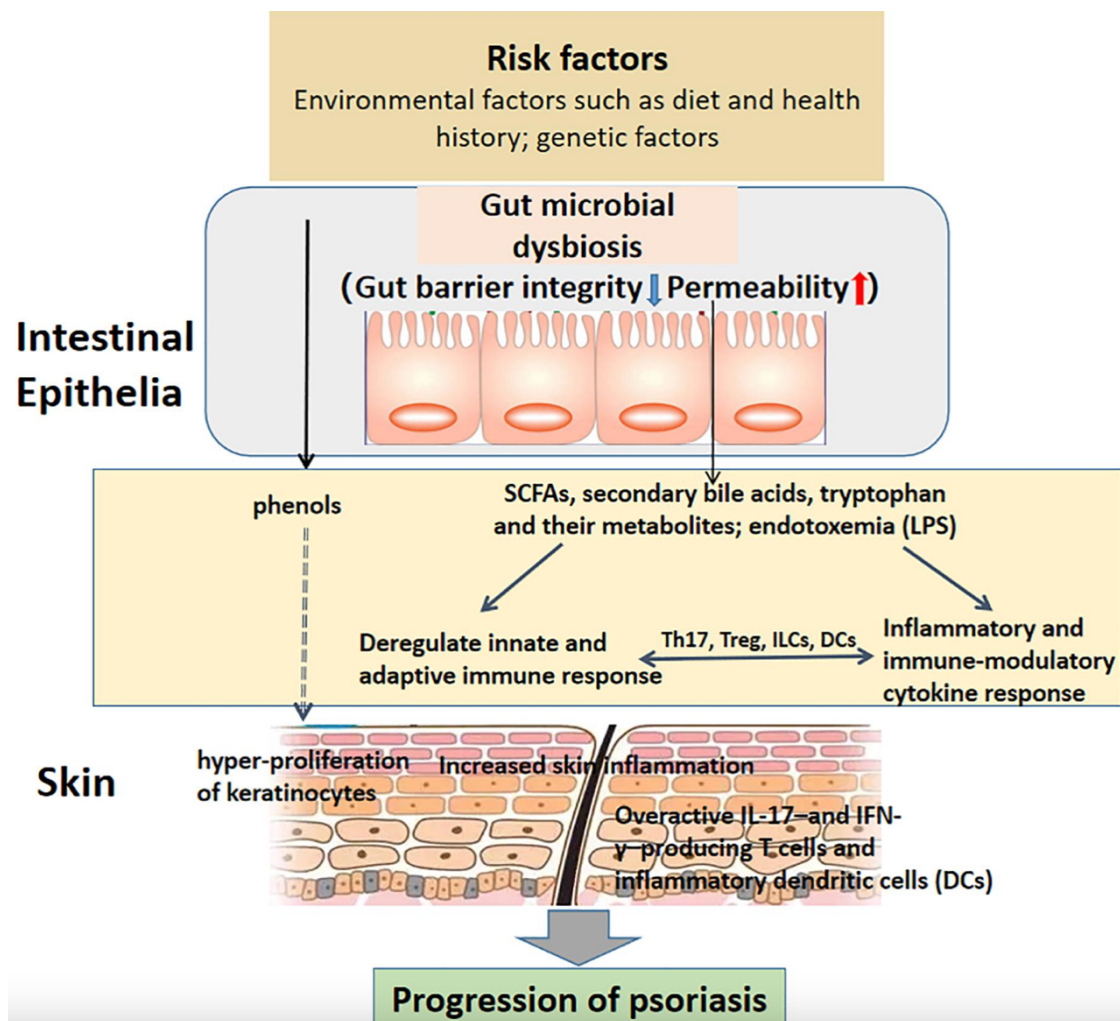
Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των ΗΠΑ και τον ΠΟΥ (FAO/WHO), τα προβιοτικά ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος για την υγεία στον ξενιστή»[67]. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει θεραπευτικές επιδράσεις των προβιοτικών σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, όπως φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες, λοιμώξεις και κακοήθειες. Έχει αποδειχθεί ότι μετριάζουν τα συμπτώματα της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ), βελτιώνουν την ατοπική δερματίτιδα, αναστέλλουν τη διάρροια και τη μέτρια δυσανεξία στη λακτόζη[68]. Τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν τον ξενιστή τους κυρίως μέσω της βακτηριοκτόνου δραστηριότητάς τους, της ανταγωνιστικής τους δράσης ή/και της ρυθμιστικής επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Τα περισσότερα προβιοτικά ανήκουν στην κατηγορία των βακτηρίων γαλακτικού οξέος (lactic acid bacteria) και των bifidobacteria. Αποικίζουν το έντερο και προστατεύουν τον ξενιστή από μολύνσεις μέσω ανοσοτροποποίησης, αύξησης της παραγωγής ανοσοσφαιρινών ή ενεργοποιώντας τη δράση μονοπύρηνων και λεμφοκυττάρων. Είναι γενικά ασφαλείς ουσίες. Μάλιστα, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει την ασφάλειά τους ακόμη και σε βρέφη[69].

Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει τον ουσιαστικό ρόλο που διαδραματίζει το μικροβίωμα του εντέρου και του δέρματος στην παθογένεση των δερματολογικών παθήσεων, όπως η ψωρίαση. Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται τόσο από Gram-αρνητικά όσο και Gram-θετικά αναερόβια βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Ruminococcus, τα οποία ξεπερνούν αριθμητικά τα αερόβια βακτήρια πάνω από 100 φορές. Τα δύο κυρίαρχα φύλα στο εντερικό μικροβίωμα είναι οι Bacteroidetes και οι Firmicutes. Τα βακτήρια αυτών των κατηγοριών μπορούν να εκκρίνουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), τα οποία είναι τα τελικά προϊόντα της βακτηριακής αναερόβιας ζύμωσης των άπεπτων υδατανθράκων. Πολλές μελέτες προτείνουν ότι τα SCFAs έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μπορούν να επάγουν ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα στον εντερικό αυλό και να διατηρήσουν την ομοιόστασή του[70]. Τα clostridia προάγουν τη συσσώρευση των κυττάρων Th1 και Th17. Μια μελέτη του 2011 προσδιόρισε τρεις ισχυρές ομάδες εντερικού μικροβιώματος, που ονομάστηκαν εντερότυποι, ανάλογα με τα κυρίαρχα γένη: εντερότυπος 1-Bacteroides, εντερότυπος 2-Prevotella, εντερότυπος 3-Ruminococcus. Πιο συχνά εμφανιζόμενος είναι ο εντερότυπος 3 ο οποίος, εκτός από τον Ruminococcus, περιλαμβάνει επίσης το γένος Akkermansia[71].

Το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επικοινωνεί με το δέρμα ως ρυθμιστής του άξονα εντέρου-δέρματος. Το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την παθοφυσιολογία του δέρματος καθώς και την ανοσολογική του απόκριση λόγω της μετανάστευσης του μικροβιώματος και των μεταβολικών τους προϊόντων στο δέρμα. Έχει βρεθεί ότι τα γαστρεντερικά βακτήρια επηρεάζουν θετικά την απόκριση του οργανισμού στην λύση της συνέχειας του επιδερμικού φραγμού. Τα Th17 λεμφοκύτταρα και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες τους φαίνεται ότι εκφράζονται τόσο στο έντερο όσο και στο δέρμα, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη άξονα εντέρου-δέρματος, η δράση του οποίου ξεκινά στο έντερο και επεκτείνεται στο δέρμα[69]. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν πρότυπα δυσβίωσης, τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Στην εικόνα 11 απεικονίζεται ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η δυσβίωση εντέρου μπορεί να προκαλέσει ψωρίαση. Τόσο σε ασθενείς με ψωρίαση όσο και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ορισμένα συμβιωτικά βακτήρια όπως τα *Bifidobacteria*, *Parabacteroides*, *Lactobacilli* και *Coprobaecillus* είναι γνωστό ότι έχουν εξαντληθεί, ενώ αρκετά παθογόνα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Mycobacterium*, *Helicobacter*, *Alcaligenes*, *Campylobacter*, *E.coli* και *Salmonella* διατηρούνται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η εξάντληση των ωφέλιμων βακτηρίων, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* και *Rumicococcus* συνοδεύεται από μείωση των παραγόμενων SCFAs, γεγονός που μπορεί να αποτελεί ένα άλλο ανοσολογικό μονοπάτι στην παθογένεση της ψωρίασης[72].

Η διατροφή μπορεί να βελτιώσει το εντερικό μικροβίωμα των ασθενών με ψωρίαση. Έχει βρεθεί ότι αν τροποποιηθούν οι διατροφικές συνήθειες δραστικά σε σύντομο χρονικό διάστημα, τότε τα εντερικά βακτήρια αλλάζουν γρήγορα[69]. Εδώ διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο τα προβιοτικά, συστηματικώς χορηγούμενα από το στόμα ως συμπληρώματα διατροφής. Τα προβιοτικά αποκαθιστούν τη βακτηριακή μικροχλωρίδα ελατώνοντας το pH του εντέρου, ώστε να είναι αφιλόξενο για τα παθογόνα βακτήρια. Επίσης, παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες, τις βακτηριοκίνες και ανταγωνίζονται τα παθογόνα βακτήρια για θρεπτικά συστατικά. Ιδιαίτερα, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα προβιοτικά βελτιώνουν τη φλεγμονή του δέρματος μέσω της ρύθμισης των ανοσολογικών αποκρίσεων στον ξενιστή. Το *L. paracasei* CNCM-I 2116 (ST11) ελατώνει τη φλεγμονή του δέρματος στον ξενιστή αναστέλλοντας την απελευθέρωση TNFα και την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων[73]. Το *L. casei* DN-114 001 βελτιώνει αποτελεσματικά τη φλεγμονή του δέρματος με τη μεσολάβηση T-λεμφοκυττάρων (CD8+ T και CD4+ T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα) χωρίς ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα[74].



Εικόνα 11: Η πιθανή σχέση μεταξύ δυσβίωσης εντέρου και έναρξης - εξέλιξης της ψωρίασης. (Ανατύπωση από Chen L, Li J et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11)

Ω3-ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Το 1929 οι σύζυγοι George και Mildred Burr περιέγραψαν για πρώτη φορά ένα σύνδρομο που προκαλείται από αυστηρή μείωση λίπους στη διατροφή και το οποίο εκδηλώνεται κυρίως με δερματικά συμπτώματα, όπως ερύθημα, απολέπιση, απώλεια μαλλιών, κνησμό και αυξημένη απώλεια ύδατος[1]. Αυτή η ανακάλυψη επιβεβαίωσε τη ζωτική σημασία των λιπαρών οξέων στη διατροφή και γι' αυτό το λόγο ονομάστηκαν βασικά λιπαρά οξέα (essential fatty acids, EFAs). Τα βασικά λιπαρά οξέα δεν μπορούν να παραχθούν από τον ανθρώπινο οργανισμό και είναι απαραίτητο να προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής. Ως βασικά λιπαρά οξέα θεωρούνται τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFAs), λινολεϊκό οξύ (LA) και το α -λινολενικό οξύ (ALA).

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τα ω-3 και τα ω-6. Το LA και ο ενεργός μεταβολίτης του, αραχιδονικό οξύ (AA) είναι μέλη της οικογένειας των ω-6, ενώ το ALA και οι ενεργοί μεταβολίτες του, εικοσαπενταενοϊκό (EPA) και εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ (DHA) ταξινομούνται ως ω-3 λιπαρά οξέα[2]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν προφλεγμονώδη δράση. Η πρόσληψη EPA και DHA οδηγεί στον σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών μέσω της 15-λιποξυγενάσης (LOX), του 15-υδροξυεικοσαπενταενοϊκού οξέος και του 15-υδροξυδοκοσαεξαενοϊκού οξέος. Πρόκειται για ισχυρούς αναστολείς της 5-LOX των μονοπύρηνων κυττάρων, οι οποίοι περιορίζουν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών λευκοτριενίων LTB₄, LTC₄ και LTD₄[3]. Επίσης, το EPA ανταγωνίζεται το AA για να συνδεθεί με την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και είναι ένα υπόστρωμα για τη σύνθεση της PGE₃ (προσταγλανδίνης της σειράς 3) και των LTB₅ (λευκοτριενίων της σειράς 5), τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Τα ω-6 λιπαρά οξέα προάγουν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών TNFα, IL-1 και IL-8. Επιπλέον, τα PUFAs βρέθηκε ότι είναι σημαντικοί γονιδιακοί ρυθμιστές της έκφρασης πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες μέσω των υποδοχέων PPARs. Δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων PPARα/γ. Ενεργοποιώντας τους υποδοχείς PPARs εμποδίζεται η έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων μέσω της αναστολής ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κΒ. Ειδικά ο υποδοχέας PPARγ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε διάφορες δερματολογικές νόσους, γιατί μειώνει την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6 και TNFα στην κυκλοφορία του αίματος. Ακόμη, τα PUFAs ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση ενεργοποιώντας και απενεργοποιώντας τους toll like υποδοχείς (TLRs) που εμπλέκονται στην αντιγονοπαρουσίαση. Τα DHA και EPA συνδέονται στον υποδοχέα TLR-2 και ελαττώνουν τα προφλεγμονώδη σήματα αυτού. Επίσης, αναστέλλουν τον υποδοχέα TLR-4 με αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κΒ και της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 και IL-12.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα, μειώνουν τα συμπτώματα σε πολλές φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ψωρίασης, περιορίζοντας την εξάπλωση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν διαταραγμένο μεταβολισμό λιπιδίων και αμινοξέων. Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από ανώμαλο υπερπολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων, ο οποίος προκύπτει από την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, οδηγώντας στη συνέχεια στην παραγωγή AA, που οδηγεί στη δημιουργία διαφόρων προφλεγμονωδών μεταβολιτών. Αυτοί περιλαμβάνουν προσταγλανδίνες (PG), λευκοτριένια (LT), κυτοκίνες και μόρια προσκόλλησης. Σε σύγκριση με το υγιές δέρμα, οι ψωριασικές πλάκες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα AA και των μεταβολιτών του—LTB₄ και 12-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (HETE), τα οποία συμμετέχουν στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων[2].

Στους ψωριασικούς ασθενείς, η πρόσληψη από του στόματος ω-3 λιπαρών οξέων, EPA και DHA, μπορεί να ρυθμίσει την επιδερμική ανοσολογική απόκριση επηρεάζοντας τα T λεμφοκύτταρα, δρώντας στους υποδοχείς TLRs (TLR-2 και -4). Επίσης, τα ω-3 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται τα ω-6 λιπαρά οξέα και κυρίως το AA, το οποίο υπερπαράγει προφλεγμονώδη εικοσανοειδή και έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στην παθογένεση της ψωρίασης. Οι μεταβολίτες των ω-3 λιπαρών οξέων έχουν πολύ λιγότερο ισχυρή φλεγμονώδη δράση από τα προϊόντα αποικοδόμησης του AA. Τα ω-3 λιπαρά οξέα καταστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6 και ο TNFα, οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι αυξημένες σε ασθενείς με ψωρίαση. Ο μηχανισμός δράσης των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης βασίζεται στην αλλαγή της συγκέντρωσης των λιπιδίων στο αίμα, στην επιδερμίδα και στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του αίματος. Τα από του στόματος συμπληρώματα των ω-3 λιπαρών οξέων ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες όπου ανταγωνίζονται με τα ω-6 λιπαρά οξέα ως υποστρώματα για τις ίδιες οδούς: 5-, 12- και 15- λιποξυγενάσης (LOX) και κυκλοξυγενάσης (COX)[2]. Στο δέρμα, η κύρια οδός για τη σύνθεση λευκοτριενίων είναι η 15-LOX, η οποία συμβάλλει στην παραγωγή του 15-υδροξυεικοσατετραενοϊκού οξέος. Επιπλέον, η επιδερμίδα μπορεί να μετατρέψει το λευκοτριένιο A4, που παράγεται από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα σε λευκοτριένιο B4, έναν από τους κύριους μεσολαβητές της φλεγμονής. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν αυτές τις φλεγμονώδεις διεργασίες[3].

Πρόσθετα οφέλη από τη λήψη συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων από ασθενείς με ψωρίαση είναι οι πιθανές υπολιπιδαιμικές τους επιδράσεις και η πρόληψη της εμφάνισης παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν υψηλότερο επιπολασμό και επίπτωση παχυσαρκίας από τον γενικό πληθυσμό, η μείωση του φλεγμονώδους φορτίου που οφείλεται στην αυξημένο λιπώδη ιστό θα μπορούσε σίγουρα να συμβάλει στη βελτίωση της ψωρίασης[2].

Αν και δεν υπάρχει ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη DHA και EPA, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας συνιστά μέση ημερήσια πρόσληψη 1100-1600 mg ALA, ποσότητα ικανή να μετατραπεί σε EPA και DHA στο σώμα[4].

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει κατανοητός ο ρόλος των συστηματικώς χορηγούμενων εναλλακτικών θεραπειών στην ψωρίαση διενεργώντας μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στόχος της εργασίας είναι πρώτα να επισημανθούν τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των συστηματικώς χορηγούμενων εναλλακτικών θεραπειών στην ψωρίαση και

δεύτερον να αποκτήσει ο αναγνώστης καλύτερη αντίληψη σχετικά με την εφαρμογή τους και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΡΟΛΟ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

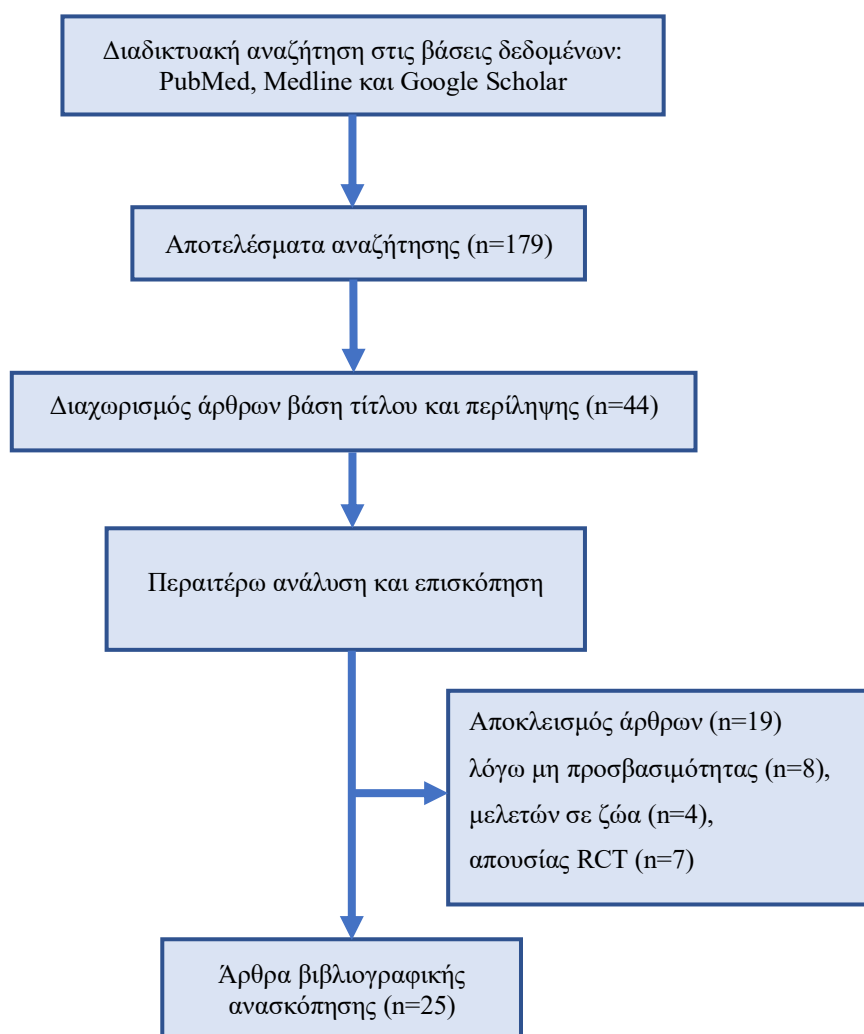
Τα κριτήρια ένταξης των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με τις συστηματικώς χορηγούμενες εναλλακτικές θεραπείες στην ψωρίαση και πιο συγκεκριμένα, τη βιταμίνη D, την κουρκουμίνη, τα προβιοτικά και τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι:

- Τα άρθρα να είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα.
- Οι χρονολογίες έκδοσης τους να είναι μεταξύ 2015-2022. Παλαιότερα δημοσιευμένα άρθρα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος ιστορικής αναδρομής.
- Τα άρθρα να περιλαμβάνουν περισσότερες από μία τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Clinical Trials, RCTs).
- Οι μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους και όχι σε ζώα.
- Τα άρθρα να έχουν δημοσιευθεί από επίσημους επιστημονικούς φορείς όπως κρατικοί και παγκόσμιοι φορείς, πανεπιστημιακά ιδρύματα, υπουργεία υγείας και ερευνητικά κέντρα, νοσηλευτικά ιδρύματα κτλ.
- Τα άρθρα να έχουν δημοσιευθεί σε παγκοσμίως αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά.

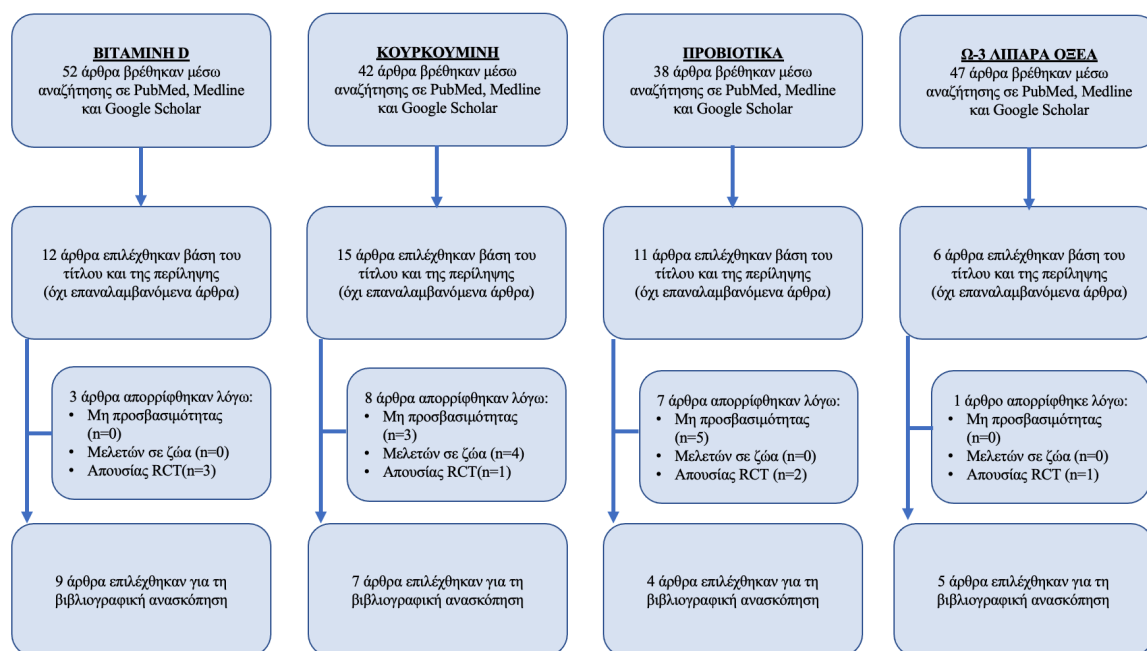
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πραγματοποιήθηκε διεξοδική αναζήτηση στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Medline και Google Scholar την περίοδο Νοεμβρίου 2021 έως Ιουνίου 2022 για άρθρα που σχετίζονται με τα συμπληρώματα διατροφής ως συστηματικώς χορηγούμενες εναλλακτικές θεραπείες στην ψωρίαση. Για τις εναλλακτικές θεραπείες στην ψωρίαση χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά “complementary medicine”, “alternative medicine” και “CAM”. Οι λέξεις-κλειδιά “turmeric”, “curcumin”, “curcuma longa” χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση μελετών σχετικά με την κουρκουμίνη. Όσο αφορά στη βιταμίνη D χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά “oral vitamin D” και “vitamin D oral supplementation”. Οι όροι “probiotics” και “omega-3 fatty acids”, “n-3 polyunsaturated fatty acids”, “fish oil”, “PUFAs” χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση άρθρων σχετικά με τη χρήση των προβιοτικών και των ω-3 λιπαρών οξέων στην ψωρίαση. Σε συνδυασμό με τους προαναφερθέντες όρους, η λέξη “psoriasis” χρησιμοποιήθηκε ως λέξη-κλειδί για κάθε μεμονωμένη αναζήτηση.

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε προέκυψαν 179 άρθρα. Στη συνέχεια, μετά την αφαίρεση των επαναλαμβανόμενων άρθρων και την αξιολόγηση του τίτλου και των περιλήψεων, ο συνολικός αριθμός των άρθρων μειώθηκε σε 44. Η περαιτέρω ανάλυση και επισκόπηση του πλήρους κειμένου των άρθρων οδήγησε στην απόρριψη επιπλέον 19 άρθρων. Οι λόγοι αποκλεισμού ενός άρθρου από οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση ήταν η έλλειψη συνδυασμού των αρχικών δεδομένων, η αδυνατότητα πρόσβασης στο πλήρες άρθρο, η διενέργεια μελετών σε ζώα και όχι σε ανθρώπους και η απουσία τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs). Στο σχήμα 1, που ακολουθεί, απεικονίζεται η διαδικασία επιλογής και ανασκόπησης των άρθρων για τη διεξαγωγή ερευνητικών αποτελεσμάτων. Το σχήμα 2 αποτελεί διάγραμμα ροής των αποτελεσμάτων της έρευνας.



Σχήμα 1: Διαδικασία επιλογής άρθρων για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.



Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής αποτελεσμάτων ερευνητικής διαδικασίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα 25 άρθρα που περιλαμβάνονται στην παρούσα εργασία διακρίνονται σε 10 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs), 4 συστηματικές ανασκοπήσεις και 4 μετα-αναλύσεις. Στον πίνακα 2 εμφανίζονται τα αποτελέσματα των βιβλιογραφικών και συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, ενώ ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που εξετάστηκαν στην παρούσα εργασία. Το γενικότερο συμπέρασμα που προκύπτει από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που διεξάχθηκε είναι ότι οι ασθενείς με ψωρίαση ολοένα και συχνότερα χρησιμοποιούν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Η πιο συνηθισμένη συστηματικά χορηγούμενη εναλλακτική θεραπεία για τους ψωριασικούς ασθενείς είναι τα συμπληρώματα διατροφής και ιδιαίτερα η βιταμίνη D, η κουρκουμίνη, τα προβιοτικά και τα ω-3 λιπαρά οξέα[79]. Οι γιατροί πρέπει να έχουν ανοιχτές και ειλικρινείς συζητήσεις με τους ασθενείς τους σχετικά με τη χρήση των εναλλακτικών θεραπειών στην ψωρίαση. Μάλιστα, κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες, η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής ως εναλλακτική θεραπεία στην ψωρίαση μπορεί να προτείνεται, καθώς έχουν αποδειχθεί ορισμένα οφέλη[11].

Το 2017 οι Barrea et al ανέλυσαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση που δημοσίευσαν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ψωρίασης και βιταμίνης D[80]. Παρουσίασαν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επίσης, είναι γνωστό ότι η ψωρίαση σχετίζεται με την

παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, άτομα με παχυσαρκία έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν ψωρίαση συγκριτικά με άτομα με φυσιολογικό βάρος σώματος. Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, φλεγμονής και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ψωρίαση επιβεβαιώθηκε από μελέτες που αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ PASI score και αυξημένων επιπέδων CRP. Οι συσχετίσεις της παχυσαρκίας με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D από τη μία πλευρά και με την ψωρίαση από την άλλη, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η βιταμίνη D αποτελεί έναν έμμεσο σύνδεσμο της παχυσαρκίας με την ψωρίαση. Έτσι, φαίνεται ότι ένας φαύλος κύκλος θα μπορούσε να λειτουργήσει μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D, της παχυσαρκίας και της ψωρίασης, με πρόσθετες επιβλαβείς επιπτώσεις στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο στους παχύσαρκους ψωριασικούς ασθενείς. Με βάση αυτή την υπόθεση, η χρήση βιταμίνης D ως συμπλήρωμα διατροφής μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευεργετική για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση.

Οι Barrea et al τόνισαν ότι η από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D έως και 10.000 IU ημερησίως δεν σχετίστηκε με καμιά επιβλαβή επίδραση, καθώς αυτή η δόση αντιστοιχεί στη μέγιστη ποσότητα βιταμίνης D που παράγεται de novo από το δέρμα. Στα πλαίσια ασφαλούς πρόσληψης βιταμίνης D, προτείνεται ως ανώτερο ανεκτό επίπεδο προσλήψης βιταμίνης D οι 4000 IU ανά ημέρα για όλους τους ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλαζουσών γυναικών. Ωστόσο, οι τρέχουσες συστάσεις για τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D βασίζονται μόνο στην επίδρασή της στην υγεία των οστών, ενώ δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ψωρίαση.

Η τυχαίοποιημένη μελέτη (RCT) των Jarret et al επιχείρησε να διαπιστώσει την κλινική επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 στην ψωρίαση σε πληθυσμό κοινότητας[81]. Πρόκειται για την πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που εξετάζει την επίδραση της από του στόματος λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 στην ψωρίαση σε πληθυσμό της κοινότητας και όχι σε πληθυσμό που προέρχεται από νοσοκομείο. Επιλέχθηκαν 65 ασθενείς, 23 στην ομάδα παρέμβασης και 42 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ηλικίας 50-84 ετών. Η παρέμβαση αφορούσε τη χορήγηση από του στόματος βιταμίνης D3 100.000 IU ανά μήνα για διάρκεια 1 έτους. Πρωταρχικός στόχος ήταν η ελάττωση του PASI score και δευτερεύοντες στόχοι ήταν η βελτίωση του PGA και του DLQI. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές (p-value > 0.05) μεταξύ των ομάδων σε όλα τα μέτρα έκβασης της ψωρίασης. Οι μέσες βαθμολογίες στους 12 μήνες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι της ομάδας της βιταμίνης D3 διαμορφώθηκαν ως εξής: PASI 2.2 έναντι 2,1, PGA 1.4 έναντι 1.5 και DLQI 2.5 έναντι 2. Επομένως, οι Jarret et al κατέληξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 (100.000 IU το μήνα) δεν συνιστάται ως θεραπεία για την ήπια ψωρίαση.

Το 2018, οι Ingram et al εκπόνησαν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (RCT) με στόχο να αξιολογήσουν αν το συμπλήρωμα διατροφής βιταμίνης D3 βελτιώνει τη χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση[82]. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 101 συμμετέχοντες, 67

στην ομάδα παρέμβασης οι οποίοι έλαβαν 100.000 IU βιταμίνης D3 από του στόματος μηνιαίως για 12 μήνες και 34 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στόχος της μελέτης ήταν να υπάρχει διαφορά στα PASI scores των δύο ομάδων στο πέρασμα των μηνών. Επίσης, ελέγχθηκε η σχέση μεταξύ 25(OH)D και PASI. Τα ευρήματα της έρευνας δεν έδειξαν κάποιο όφελος από την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D3 στους ψωριασικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι Ingram et al ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ PASI score και συγκέντρωσης 25(OH)D στον ορό σε ολόκληρο το δείγμα και διαπίστωσαν ότι σε επίπεδο πληθυσμού, υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D3 σχετίζονται με λιγότερο σοβαρή ψωρίαση.

Οι Lourencetti et al τον ίδιο χρόνο διεξήγαγαν βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D από του στόματος σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση[83]. Τα περισσότερα άρθρα που περιλαμβάνονταν στην ανασκόπηση έδειξαν ότι οι ενεργοί μεταβολίτες της βιταμίνης D, 1,25OHD ή 1α(OH)D3 (συνθετικό ανάλογο του 1,25OHD3), παρέχουν ευνοϊκά αποτελέσματα στην εξέλιξη της ψωρίασης και προκαλούν λίγες παρενέργειες. Επομένως, είναι δυνατό να αποτελέσουν μια θεραπευτική εναλλακτική λύση για την ψωρίαση. Η πιο ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να συμβεί είναι η οξεία υπερασβεστιουρία, η οποία μπορεί να αποφευχθεί με τον περιορισμό της ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου (<800 mg την ημέρα), με τη χορήγηση βιταμίνης D το βράδυ - πριν από τον ύπνο - και με την κατάλληλη παρακολούθηση, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ποικίλλουν από 0,25μg έως 2μg ημερησίως.

Οι Zuccotti et al επίσης το 2018 διενήργησαν βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση ορισμένων διατροφικών συνηθειών στη θεραπεία της ψωρίασης[84]. Μεταξύ των εξεταζόμενων διατροφικών συνηθειών ήταν και τα συμπληρώματα βιταμίνης D. Αποδείχθηκε ότι δεν συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από το στόμα για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ψωρίασης σε ενήλικες με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Ωστόσο, τα άτομα με έλλειψη βιταμίνης D θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος συμπληρώματα για την πρόληψη των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση.

Η πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) για την αξιολόγηση της επίδρασης της από του στόματος βιταμίνης D στην ψωρίαση δημοσιεύθηκε το 2019 από τους Disphanurat et al[85]. Επιλέχθηκαν 45 ασθενείς, 23 στην ομάδα παρέμβασης και 22 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν βιταμίνη D2 60.000 IU ή εικονικό φάρμακο μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 6 μήνες. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η βελτίωση του PASI score στους 3 και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Επίσης, παρακολούθηθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D, ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και CRP στον ορό καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους 3 μήνες, η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση PASI από την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα βιταμίνης D 38,1% των ασθενών πέτυχε PASI50 και 14,3% πέτυχε PASI75, ενώ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου

11,8% πέτυχε PASI50 και ένα άλλο 11,8% πέτυχε εξίσου PASI75. Η μέση συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (27.4 έναντι 22.4 ng/mL, p-value=0.029). Η συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό αποδείχθηκε ότι ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το PASI score στον έκτο μήνα παρακολούθησης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D2 είναι μια καλή συμπληρωματική θεραπεία για την ψωρίαση. Ωστόσο, οι ερευνητές τόνισαν ότι χρειάζονται να πραγματοποιηθούν πρόσθετες μελέτες ώστε να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D2 σε υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη διάρκεια για μέτριας βαρύτητας και σοβαρή ψωρίαση.

Η πρόσφατη μετα-ανάλυση των Theodoridis et al προσπάθησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης βιταμίνης D στη βελτίωση της σοβαρότητας της ψωρίασης[86]. Για την εκπόνηση της μετα-ανάλυσης διενεργήθηκε ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αναζήτηση από την αρχή μέχρι και τον Ιανουάριο του 2020. Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) με διάρκεια τουλάχιστον 3 μηνών, συγκρίνοντας από του στόματος συμπληρώματα βιταμίνης D οποιασδήποτε δόσης με εικονικό φάρμακο, σε ενήλικες ασθενείς με οποιονδήποτε τύπο ψωρίασης. Από αυτή την ενδελεχή αναζήτηση προέκυψαν 4 RCTs. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Theodoridis et al έδειξαν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν είναι αποτελεσματικά στη βελτίωση του PASI score ασθενών με ψωρίαση. Μόνο μία RCT πρότεινε ότι τα από του στόματος συμπληρώματα βιταμίνης D ήταν καλύτερα από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη βελτίωση του PASI score στους 3 μήνες της παρέμβασης, αλλά αυτό το αποτέλεσμα εξαφανίστηκε στη μακροχρόνια παρακολούθηση (6 μήνες). Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι δεν πρέπει να χορηγούνται συμπληρώματα βιταμίνης D σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα.

Το 2021 οι McCullough et al πραγματοποίησαν βιβλιογραφική ανασκόπηση σε πρότερες δημοσιευμένες έρευνες οι οποίες εξέταζαν τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε ψωριασικούς ασθενείς με φυσιολογικές συγκεντρώσεις 25OHD[87]. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η φυσιολογική συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό (>20 ng/mL) ήταν συνηθισμένη σε ασθενείς πριν την έναρξη λήψης των συμπληρωμάτων, αλλά ταυτόχρονα ήταν ανεπαρκής για τη βελτίωση των ψωριασικών βλαβών. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η ψωρίαση βρισκόταν υπό έλεγχο οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό ήταν υψηλές (>100 ng/mL). Ακόμη, οι McCullough et al παρατήρησαν αξιοσημείωτο κλινικό όφελος σε δόσεις που κυμαίνονται από 25.000 IU/ημέρα έως 60.000 IU/ημέρα στην ψωρίαση, τον καρκίνο και το άσθμα, χωρίς ανάπτυξη τοξικότητας ή υπερασβεστιαμίας. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μια θεραπευτική δόση απόκρισης της ψωρίασης στη βιταμίνη D. Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό ασθενών με ψωρίαση πριν και μετά τη θεραπεία, που εξετάστηκαν σε αυτή την ανασκόπηση, υποδηλώνουν ότι είναι αναγκαία η

αναθεώρηση των σημερινών ορισμών της ανεπάρκειας, της έλλειψης, της επάρκειας και της τοξικότητας της βιταμίνης D. Επί του παρόντος, συγκέντρωση 25(OH)D3 ορού > 50 ng/mL θεωρείται δυνητικά επικίνδυνη για την πλειοψηφία του πληθυσμού και δεν συνιστάται από το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ. Επιπλέον, συγκέντρωση 25OHD ορού > 100 ng/mL θεωρείται υψηλή από την Ενδοκρινολογική Εταιρεία. Το ακριβές εύρος των συνολικών συγκεντρώσεων 25OHD στον ορό που χρειάζεται να επιτευχθεί για τη βελτίωση της ψωρίασης είναι ακόμη άγνωστο. Συνοπλογίζοντας τα δεδομένα προηγούμενων ερευνών, οι McCullough et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να χρειαστούν οι συγκεντρώσεις 25OHD στον ορό να πλησιάζουν τα 100 ng/mL, όταν λαμβάνεται από του στόματος βιταμίνη D. Επίσης, τόνισαν την αναγκαιότητα καθορισμού θεραπευτικής δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D για την αντιμετώπιση της ψωρίασης.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Stanescu et al ανέδειξε την έλλειψη συστηματικών ανασκοπήσεων για την αποτελεσματικότητα των από του στόματος συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση[88]. Παρόλα αυτά, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση απέδειξαν ότι δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες για δόσεις εντός ενός σχετικά στενού εύρους (0,25 έως 2 μg/ημέρα). Δεν βρέθηκαν στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των υψηλότερων δόσεων συστηματικώς χορηγούμενης βιταμίνης D στην ψωρίαση. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης οδήγησαν τους Stanescu et al στο συμπέρασμα ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες μεγάλης κλίμακας για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας, της βέλτιστης δοσολογίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση.

Η κουρκουμίνη είναι μια εναλλακτική θεραπεία που μπορεί να φανεί χρήσιμη στη θεραπεία της ψωρίασης λόγω των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών της δράσεων. Το 2015 οι Antiga et al εκπόνησαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα της από του στόματος κουρκουμίνης στη θεραπεία της ψωρίασης[89]. 63 ασθενείς με ήπια ως μέτρια ψωρίαση κατά πλάκας τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και το Meriva, ένα εμπορικά διαθέσιμο σύστημα χορήγησης από του στόματος κουρκουμίνης με βάση την λεκιθίνη, στα 2g την ημέρα. Αντίθετα, η ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβε θεραπεία μόνο με τοπικά κορτικοστεροειδή. Η μελέτη διήρκεσε 12 εβδομάδες. Στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας πραγματοποιήθηκαν κλινική αξιολόγηση και ανοσοενζυματική ανάλυση των επιπέδων της IL-17 και της IL-22 στον ορό. Τη δωδέκατη εβδομάδα και οι δύο ομάδες πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών PASI, η οποία, ωστόσο, ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και κουρκουμίνη από ό,τι στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία μόνο με τοπικά κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-22 στον ορό μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν κουρκουμίνη. Επίσης, φάνηκε ότι η κουρκουμίνη ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Συμπερασματικά, οι Antiga et al κατέληξαν στο ότι το Meriva, μια νέα μορφή χορήγησης κουρκουμίνης με βάση τη λεκιθίνη, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ασφαλές

και αποτελεσματικό συστατικό, χρήσιμο για την επικουρική θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ψωρίαση κατά πλάκας οι οποίοι λαμβάνουν τοπικά κορτικοστεροειδή. Τέλος, οι συγγραφείς παρατήρησαν την ικανότητα της κουρκουμίνης να μειώνει τη φλεγμονή που επάγεται από τα T λεμφοκύτταρα, και ειδικότερα τα Th22 μέσω μείωσης της IL-22.

Την ίδια χρονιά, το 2015 οι Carrion-Gutierrez et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης που υλοποίησαν με στόχο να διερευνήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης κουρκουμίνης σε συνδυασμό με φωτοθεραπεία σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση[90]. Επιλέχθηκαν 21 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και εμφανείς ψωριασικές πλάκες σε άνω/κάτω άκρα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τυχαιοποίηση. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε κουρκουμίνη από το στόμα (72mg/ημέρα) σε συνδυασμό με φωτοθεραπεία με πραγματικό ορατό φως (VLRT) στην πειραματική περιοχή και UVA φωτοθεραπεία στην υπόλοιπη επιφάνεια του σώματος. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβε επίσης κουρκουμίνη από το στόμα (72mg/ημέρα) σε συνδυασμό όμως με προσομοίωση ορατού φωτός (VLST) στην πειραματική περιοχή και UVA φωτοθεραπεία στην υπόλοιπη επιφάνεια του σώματος. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 8 εβδομάδες. Στόχοι της μελέτης ήταν ο αριθμός των ανταποκρινόμενων ασθενών και η χρονική πορεία της απόκρισης. Η απόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε με τα BSA, PGA και PASI scores. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κανένας ασθενής που συμπεριλήφθηκε στην ομάδα VLRT δεν εμφάνισε «μέτριες» ή «σοβαρές» ψωριασικές πλάκες μετά τη θεραπεία, σε αντίθεση με τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα VLST (p-value<0.01). Στο τέλος της μελέτης, πάνω από το 95% των ασθενών εμφάνισαν μεγαλύτερη από 75% μείωση στις τιμές του PASI score και πάνω από το 80% των ασθενών πέτυχαν μείωση στις τιμές PASI πάνω από 90%. Επίσης, το 76% όλων των ασθενών παρουσίασαν ανταπόκριση στο BSA που εκτέθηκε σε UVA. Οι βλάβες στην πειραματική περιοχή έδειξαν ανταπόκριση στο 81% των ασθενών στην ομάδα VLRT και στο 30% των ασθενών στην ομάδα VLST. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μια εξαιρετική και γρήγορη βελτίωση των ψωριασικών βλαβών της επιφάνειας σώματος μετά από χορήγηση κουρκουμίνης και UVA φωτοθεραπείας. Η μείωση του PASI score υποδηλώνει ότι η συνδυασμένη θεραπεία κουρκουμίνης με UVA φωτοθεραπεία έχει δυναμικά υψηλή αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης. Επίσης, στο τέλος της μελέτης αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς στην ομάδα VLRT εμφάνισαν βελτίωση στις βλάβες που εκτέθηκαν σε VLRT παρόμοια με τη βελτίωση που παρουσίασε η υπόλοιπη επιφάνεια του σώματος που έλαβε UVA φωτοθεραπεία. Μάλιστα, η ταχύτητα αυτής της βελτίωσης φάνηκε να είναι παρόμοια με εκείνη που σχετίζεται με το συνδυασμό κουρκουμίνης και UVA φωτοθεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση είναι δυνατό να εμφανίζουν βελτίωση μετά από χορήγηση κουρκουμίνης όχι μόνο εάν αυτή ενεργοποιηθεί με UVA φωτοθεραπεία, όπως έχει ήδη αποδειχθεί, αλλά και εάν ενεργοποιηθεί με φωτοθεραπεία ορατού φωτός (VLRT), η οποία μπορεί να αποτελέσει

μια νέα θεραπευτική μέθοδο, ασφαλέστερη για τους ασθενείς καθώς αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Το 2016 οι Vaughn et al διεξήγαγαν συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τη χρήση τόσο της τοπικής όσο και της από του στόματος κουρκουμίνης στη ρύθμιση της λειτουργίας του δέρματος[59]. Από την ενδελεχή έρευνα της βιβλιογραφίας προέκυψαν 18 μελέτες, εκ των οποίων οι 9 αφορούσαν τη χρήση από του στόματος κουρκουμίνης. Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση της σοβαρότητας των δερματικών νόσων, συμπεριλαμβανομένης και της ψωρίασης. Ωστόσο, αυτή η συστηματική ανασκόπηση παρήγαγε περιορισμένο αριθμό αποτελεσμάτων. Επομένως, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι απαιτούνται πιο μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες για να αξιολογηθεί πώς η συστηματικώς χορηγούμενη κουρκουμίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των δερματικών παθήσεων. Επιπλέον, οι συγγραφείς τόνισαν την ανάγκη ανάπτυξης πιο εξελιγμένων μεθόδων χορήγησης κουρκουμίνης με βελτιωμένα χαρακτηριστικά βιοδιαθεσιμότητας και διαλυτότητας.

Το 2018 οι Bilia et al πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της από του στόματος κουρκουμίνης στη θεραπεία της ψωρίασης[91]. Για τη μελέτη αυτή οι ερευνητές κατασκεύασαν από του στόματος χορηγούμενα νανοσωματίδια κουρκουμίνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε ασιτρετίνη 0.4mg/kg ημερησίως και από του στόματος κουρκουμίνη 3g/ημέρα, ενώ η ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβε ασιτρετίνη 0.4mg/kg ημερησίως και το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη διήρκησε 12 εβδομάδες. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας, ο οποίος εκτιμήθηκε με το PASI score. Δευτερεύουσα έκβαση της μελέτης ήταν η μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του PASI score και στις δυο ομάδες των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε median PASI_{1ης εβδομάδας}=16.4 και median PASI_{12ης εβδομάδας}=3.4 και η ομάδα εικονικού φαρμάκου median PASI_{1ης εβδομάδας}=14.8 και median PASI_{12ης εβδομάδας}=6.8. Ωστόσο, η μείωση του PASI στην ομάδα παρέμβασης ήταν πολύ περισσότερο στατιστικά σημαντική (p-value<0.0001) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Επίσης, στους ασθενείς που έλαβαν μόνο ασιτρετίνη ως θεραπεία παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο αίμα. Είναι γνωστό ότι η υπερλιπιδαιμία αποτελεί συχνή παρενέργεια της ασιτρετίνης. Ως εκ τούτου, αποδείχθηκε ότι τα από του στόματος χορηγούμενα νανοσωματίδια κουρκουμίνης είχαν σημαντική προστατευτική δράση έναντι της υπερχοληστερολαιμίας που προκαλείται από την ασιτρετίνη μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός ασιτρετίνης και νανοσωματιδίων κουρκουμίνης από το στόμα είναι ανώτερος από την ασιτρετίνη στη θεραπεία της ψωρίασης, καθώς επίσης ότι τα νανοσωματίδια

κουρκουμίνης αποτελούν ένα ασφαλές και καλής βιοδιαθεσιμότητας σύστημα χορήγησης της κουρκουμίνης στους ασθενείς.

Δύο χρόνια αργότερα, το 2020, οι Mata et al εκτόνησαν μια συστηματική ανασκόπηση για τα οφέλη των από του στόματος συμπληρωμάτων κουρκουμίνης στις χρόνιες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις[92]. Η ανασκόπηση αυτή περιελάμβανε 11 μελέτες (RCTs) μεταξύ των οποίων και τις RCTs των Carrion-Gutierrez et al[90] και των Bilia et al[91], οι οποίες συζητήθηκαν παραπάνω. Οι συγγραφείς της ανασκόπησης συμπέραναν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της από του στόματος χορήγησης κουρκουμίνης και της βελτίωσης της σοβαρότητας των φλεγμονωδών δερματοπαθειών και ιδιαίτερα της ψωρίασης. Επίσης, παρατήρησαν ότι τα συμπληρώματα κουρκουμίνης δεν προκαλούν τοξικότητα στον οργανισμό. Αυτή η παρατήρηση είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι οι θεραπείες είναι μακροχρόνιες, άρα βελτιώνεται και η ποιότητα ζωής των ασθενών που τις λαμβάνουν.

Η ευεργετική επίδραση της κουρκουμίνης στις φλεγμονώδεις νόσους και ιδιαίτερα στην ψωρίαση τονίστηκε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Razavi et al του 2021[66]. Οι συγγραφείς υπογράμμισαν τις «χρυσές» ιδιότητες της κουρκουμίνης σε διάφορα σκευάσματα χορηγούμενα από του στόματος για τη θεραπεία και την πρόληψη φλεγμονωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, της οστεοαρθρίτιδας, της ψωρίασης καθώς και του νευροπαθητικού πόνου. Παράλληλα όμως, κατέδειξαν την ανεπάρκεια κλινικών δοκιμών και κατέστησαν σαφή την αναγκαιότητα διενέργειας περισσότερης έρευνας σε αυτόν τον τομέα. Τέλος, οι Peng et al στη βιβλιογραφική τους ανασκόπηση το 2021 υποστήριξαν ότι η πρόοδος στη μελέτη της φαρμακοκινητικής και της αντιφλεγμονώδους δράσης της κουρκουμίνης, ανέδειξε το συμπλήρωμα κουρκουμίνης σε αποτελεσματική επικουρική θεραπεία σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις μεταξύ των οποίων και στην ψωρίαση[64].

Τα τελευταία χρόνια μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σύνδεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος με ορισμένες νόσους όπως η κίρρωση του ήπατος, η παχυσαρκία, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ψωρίαση. Πρόσφατα, αποδείχθηκε η παρουσία βακτηριακού DNA στο αίμα ασθενών με ψωρίαση με συνοδά αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6 και IL-12 χωρίς όμως να υπάρχει ενεργός λοίμωξη. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως βακτηριακή μετατόπιση, συμμετέχει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ψωρίασης και αποτέλεσε την έμπνευση για τους Navarro-Lopez et al το 2019 να εκπονήσουν τυχαίοποιημένη μελέτη (RCT) σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της από του στόματος χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια κατά πλάκα ψωρίαση[93]. Πρόκειται για την πρώτη κλινική δοκιμή η οποία χρησιμοποιεί προβιοτικά σε ασθενείς με ψωρίαση. Στη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, συμμετείχαν 90 ασθενείς με ψωρίαση, που τυχαίοποιήθηκαν σε δυο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και καλσιποτριόλη. Η ομάδα παρέμβασης λάμβανε καθημερινά

μια κάψουλα σκληρής ζελατίνης που περιείχε ένα μείγμα 3 προβιοτικών στελεχών (*Bifidobacterium longum* CECT 7347, *B. lactis* CECT 8145 και *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361 σε αναλογία 1:1:1) και η ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβανε μια κάψουλα που περιείχε μόνο μαλτοδεξτρίνη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στις 12 εβδομάδες το 66,7% των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και το 41,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν μείωση του PASI score τουλάχιστον 75% (p -value<0,05). Επίσης, παρατηρήθηκε ότι το 48,9% της ομάδας παρέμβασης και το 30,2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν PGA score ίσο με 0 ή 1, που αντιστοιχεί σε πλήρη ή σχεδόν πλήρη κάθαρση των ψωριασικών πλακών. Τα προβιοτικά, φάνηκε ότι δεν προκάλεσαν παρενέργειες στους ασθενείς. Έξι μήνες μετά το τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά συνέχιζαν να παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο επανεμφάνισης των βλαβών. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μελέτης τους, οι Navarro-Lopez et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά πιθανόν έχουν θετική επίδραση στη μείωση της σοβαρότητας της ψωρίασης, όταν χορηγούνται ως επικουρική θεραπεία μαζί με τοπικά κορτικοστεροειδή και καλσιποτριόλη. Επίσης, αυτή η μελέτη ανέδειξε τον προληπτικό ρόλο των προβιοτικών στην έξαρση της νόσου, καθώς οι ασθενείς μένουν περισσότερο χρόνο χωρίς υποτροπή.

Το 2020 οι Atabati et al εξέτασαν τα είδη προβιοτικών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης από του στόματος[94]. Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής τους ανασκόπησης ανέδειξαν ότι τα στελέχη *L. sporogenes*, *B. infantis* 35264, *L. pentosus* GMNL-77 και *L. sakei* proBio65 μπορούν να βελτιώσουν τις ψωριασικές πλάκες και τη φλεγμονή σε μοντέλα και ασθενείς με ψωρίαση. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι ορισμένα προβιοτικά, όπως το *L. Paracasei* CNCM-I 2116 και το *L. casei* DN-114 001 μπορούν να ρυθμίσουν την ανοσολογική απόκριση των T λεμφοκυττάρων, η οποία σχετίζεται με τις επιπλοκές της ψωρίασης. Επομένως, οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι αυτά τα προβιοτικά μπορούν να ληφθούν υπόψη σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές σε ψωριασικούς ασθενείς.

Οι Polak et al στη βιβλιογραφική ανασκόπηση που δημοσίευσαν το 2021 έθεσαν ως κύριο ερώτημα τη σχέση μεταξύ ψωρίασης και γαστρεντερικού μικροβιώματος[70]. Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 11 μελέτες εκ των οποίων οι 2 αφορούσαν την από του στόματος χορήγηση προβιοτικών σε ασθενείς με ψωρίαση. Η μια μελέτη ήταν η RCT των Navarro-Lopez et al που συζητήθηκε εκτενώς παραπάνω και η άλλη μελέτη ήταν η RCT των Groeger et al τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν το 2013[95]. Οι Polak et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα από του στόματος χορηγούμενα προβιοτικά έχουν θετική επίδραση στους ψωριασικούς ασθενείς. Ωστόσο, ανέφεραν ότι μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδια φλυκταίνωση, καθώς έχει δημοσιευθεί ένα περιστατικό με οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) 5 μέρες μετά τη χορήγηση προβιοτικών[96].

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των προβιοτικών από του στόματος στην ψωρίαση επιβεβαιώθηκε με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Zeng et al το 2021[97]. Στη μετα-

ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν 3 RCTs. Τα δεδομένα από 2 RCTs υποστηρίζουν ότι τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν το PASI score και, ως εκ τούτου, να βελτιώσουν τη νόσο. Επίσης, μια RCT έδειξε ότι τα προβιοτικά μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα CRP και TNF α , όχι όμως IL-6. Τέλος, μια RCT έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα προβιοτικά ήταν χαμηλή. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση από του στόματος προβιοτικών μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την εξέλιξη της ψωρίασης και να μειώσει την έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη χρήση των συμπληρωμάτων ω -3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης. Το 2017 οι Urala et al πραγματοποίησαν την πρώτη συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των ω -3 λιπαρών οξέων στη σοβαρότητα της ψωρίασης[98]. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 11 RCTs, τα αποτελέσματα των οποίων υποδήλωσαν ασαφείς επιδράσεις των ω -3 λιπαρών οξέων στην ψωρίαση, ακόμη και με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις του PASI score. Το 2019 οι Chen et al εκπόνησαν συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ω -3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης και τις συννοσηρότητές της[99]. 18 RCTs επιλέχθηκαν για την ανασκόπηση. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης υποστήριξαν ότι η μονοθεραπεία με ω -3 λιπαρά οξέα δεν είχε καμία επίδραση στο PASI score (p -value=0,47) ή στον κνησμό (p -value=0,62). Ωστόσο, τα ω -3 λιπαρά οξέα σε συνδυασμό με συμβατικές θεραπείες οδήγησαν σε μείωση του PASI (p -value=0,0006). Αυτή η ανασκόπηση, κατά συνέπεια, επιβεβαίωσε ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα σε συνδυασμό με συμβατικές θεραπείες μπορούν να βελτιώσουν τη σοβαρότητα των ψωριασικών βλαβών και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίαση. Η αξιολόγηση της ασφάλειας δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και των ομάδων εικονικού φαρμάκου. Επίσης, αποδείχθηκε ότι τα συμπληρώματα ω -3 λιπαρών οξέων μείωσαν ορισμένους παράγοντες κινδύνου για παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις και μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ψωρίαση, ενώ ταυτόχρονα ρύθμισαν αρκετούς προφλεγμονώδεις παράγοντες.

Η πρώτη μετα-ανάλυση σχετικά με την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ω -3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2019 από τους Clark et al[100]. Περιελάμβανε 10 RCTs και τα αποτελέσματά της υποστήριξαν τη χρήση συμπληρωμάτων ω -3 λιπαρών οξέων, ως μονοθεραπεία, για τη βελτίωση του PASI score, του ερυθήματος και της απολέπισης σε ψωριασικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, τα συμπληρώματα ω -3 λιπαρών οξέων έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του PASI score κατά 1.58 μονάδες (p -value<0.00001), αντίστοιχα στατιστικά σημαντική μείωση του ερυθήματος κατά 1.66 μονάδες (p -value=0.0001), της απολέπισης και της πάχυνσης των ψωριασικών πλακών (p -value<0.00001). Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ανέδειξαν ότι τα συμπληρώματα ω -3 λιπαρών οξέων δεν επέφεραν

στατιστικά σημαντική βελτίωση στον κνησμό των ασθενών ούτε μείωσαν της έκτασης των βλαβών στην επιφάνεια του σώματος. Οι συγγραφείς, τέλος, τόνισαν ότι οι υψηλότερες δόσεις συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων και η μικρότερη διάρκεια χορήγησής τους είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βελτίωση του ερυθήματος και της απολέπισης. Ειδικότερα, δόσεις >1800 mg/ημέρα και διάρκεια <8 εβδομάδες έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της ψωρίασης.

Στο τέλος του ίδιου έτους, το Δεκέμβριο του 2019, οι Yang et al δημοσίευσαν μετα-ανάλυση σχετικά με τα οφέλη των ω-3 λιπαρών οξέων ως συμπλήρωμα διατροφής στην ψωρίαση[101]. Επιλέχθηκαν 13 RCTs. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αυτής οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των ω-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης ως συμπληρώματα διατροφής. Εντούτοις, οι συγγραφείς επεσήμαναν ότι οι ασθενείς με ψωρίαση θα μπορούσαν να ενθαρρυνθούν να χάσουν βάρος μέσω διατροφικού ελέγχου και άσκησης, πρακτικές για τις οποίες υπάρχουν ισχυρότερα στοιχεία για σημαντική βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Thomsen et al εξέτασε το φάσμα των χρήσεων των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στις δερματικές παθήσεις[102]. Από το σύνολο των 38 άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση 7 μελέτες αξιολόγησαν το ρόλο των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στην ψωρίαση. Η πρωταρχική έκβαση όλων των μελετών ήταν η μείωση της σοβαρότητας της νόσου μετά από χορήγηση συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων δόσης 1800-18000 mg/ημέρα. Στατιστικά σημαντική βελτίωση της ψωρίασης παρατηρήθηκε στις 5 από τις 7 μελέτες. Πέρα από τη βελτίωση του PASI score, σημειώθηκε βελτίωση του κνησμού και του DLQI. Δεδομένου του υψηλού προφίλ ασφάλειας, της καλής ανεκτικότητας, του χαμηλού κόστους των συμπληρωμάτων και των πρόσθετων πλεονεκτημάτων για την υγεία, οι Thomsen et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ενσωμάτωση των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή των ψωριασικών ασθενών θα βελτιώνει τη σοβαρότητα της νόσου.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα βιβλιογραφικών και συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D, της κουρκουμίνης, των προβιοτικών και των ω-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης.

Συμπλήρωμα διατροφής προς μελέτη	Συγγραφέας	Έτος	Χώρα διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Αριθμός ερευνών	Χρονικό διάστημα ερευνών	Αποτελέσματα
Βιταμίνη D	Barrea et al	2017	Ιταλία	βιβλιογραφική ανασκόπηση	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	Χρήση βιταμίνης D για την πρόληψη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Οι τρέχουσες συστάσεις για τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D σχετίζονται με την οστεοπόρωση και όχι με την ψωρίαση.
Βιταμίνη D	Lourencetti et al	2018	Βραζιλία	βιβλιογραφική ανασκόπηση	10	1986-2013	Η από του στόματος χρήση των ενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης D είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία της ψωρίασης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν δόσεις από 0,25μg έως 2μg ημερησίως.
Βιταμίνη D	Zuccotti et al	2018	Ιταλία	βιβλιογραφική ανασκόπηση	14	1990-2018	Ενήλικες με φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D δεν προτείνεται να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D. Άτομα με έλλειψη βιταμίνης D καλό είναι να λαμβάνουν συμπληρώματα για την πρόληψη των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση.
Βιταμίνη D	Theodoridis et al	2020	Ελλάδα	μετα-ανάλυση	4	αρχή-2020	Η ευνοϊκή επίδραση της από του στόματος χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση δεν επαληθεύτηκε.
Βιταμίνη D	McCullough et al	2021	ΗΠΑ	βιβλιογραφική ανασκόπηση	12	1930-2019	Παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση σε δόσεις που κυμαίνονται από 25.000 IU/ημέρα έως 60.000 IU/ημέρα στην ψωρίαση. Είναι απαραίτητος ο καθορισμός θεραπευτικής δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D για την αντιμετώπιση της ψωρίασης.

Βιταμίνη D							
	Stanescu et al	2021	Ρουμανία	βιβλιογραφική ανασκόπηση	10	2010-2020	Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες για δόσεις 0,25 έως 2 μg/ημέρα. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες μεγάλης κλίμακας για τη χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με ψωρίαση.
Κουρκουμίνη							
	Vaughn et al	2016	ΗΠΑ	συστηματική ανασκόπηση	18	αρχή-2015	Η χρήση από του στόματος κουρκουμίνης έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ψωρίαση.
Κουρκουμίνη							
	Mata et al	2020	Βραζιλία	συστηματική ανασκόπηση	11	αρχή-2019	Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της από του στόματος χορήγησης κουρκουμίνης και της βελτίωσης της σοβαρότητας των φλεγμονωδών δερματοπαθειών και ιδιαίτερα της ψωρίασης. Τα συμπληρώματα κουρκουμίνης δεν είναι τοξικά για τον οργανισμό.
Κουρκουμίνη							
	Razavi et al	2021	Ιράν	βιβλιογραφική ανασκόπηση	δεν αναφέρεται	χωρίς περιορισμό	Παρατηρήθηκε η ευεργετική επίδραση της κουρκουμίνης από του στόματος στις φλεγμονώδεις νόσους και ειδικά στην ψωρίαση. Υπάρχει έλλειψη κλινικών δοκιμών και απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτό τον τομέα.
Κουρκουμίνη							
	Peng et al	2021	Κίνα	βιβλιογραφική ανασκόπηση	58	δεν αναφέρεται	Το συμπλήρωμα κουρκουμίνης αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική επικουρική θεραπεία σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις μεταξύ των οποίων και στην ψωρίαση.

Προβιοτικά	Atabati et al	2020	Ιράν, Καναδάς	βιβλιογραφική ανασκόπηση	14	αρχή-2019	Κάποια προβιοτικά βελτιώνουν τις ψωριασικές πλάκες. Άλλα στελέχη προβιοτικών ρυθμίζουν τις επιπλοκές της ψωρίασης. Αποδείχθηκε ότι τα προβιοτικά που εξετάστηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μπορούν να ληφθούν υπόψη σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές σε ψωριασικούς ασθενείς.
Προβιοτικά	Polak et al	2021	Πολωνία, Ουγγαρία	βιβλιογραφική ανασκόπηση	11	αρχή-2021	Τα από του στόματος χορηγούμενα προβιοτικά παρουσιάζουν κλινικό όφελος στην ψωρίαση.
Προβιοτικά	Zeng et al	2021	Κίνα	μετα-ανάλυση	3	αρχή-2020	Τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν την εξέλιξη της ψωρίασης.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Upala et al	2017	ΗΠΑ	συστηματική ανασκόπηση	12	αρχή-2016	Τα αποτελέσματα έδειξαν ασαφείς επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στην ψωρίαση.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Chen et al	2019	Κίνα	συστηματική ανασκόπηση	18	αρχή-2019	Τα ω-3 λιπαρά οξέα σε συνδυασμό με συμβατικές θεραπείες μπορούν να βελτιώσουν τη σοβαρότητα των ψωριασικών βλαβών και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίαση.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Clark et al	2019	Ιράν, Ηνωμένο Βασίλειο	μετα-ανάλυση	10	αρχή-2018	Η χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων ως μονοθεραπεία βελτιώνει το PASI score, το ερύθημα και την απολέπιση σε ψωριασικούς ασθενείς. Υψηλή δόση ω-3 λιπαρών οξέων και μικρή διάρκεια χορήγησης σχετίζεται με βελτίωση της ψωρίασης.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Yang et al	2019	Ταϊβάν	μετα-ανάλυση	13	αρχή-2018	Δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των ω-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της ψωρίασης ως συμπληρώματα διατροφής.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Thomsen et al	2020	Καναδάς	βιβλιογραφική ανασκόπηση	38	1993-2019	Τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων βελτιώνουν τη σοβαρότητα της ψωρίασης.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά τυχοιοποιημένων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (βιταμίνης D, κορκομίνης και προβιοτικών) σε ψωριασικούς ασθενείς. Οι μελέτες αυτές εξετάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.								
Συμπλήρωμα διατροφής	Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα	Είδος μελέτης	Παρέμβαση	Δοσολογία	Διάρκεια μελέτης	Δείγμα	Εικονικό φάρμακο	Αποτέλεσμα
βιταμίνη D	Jarrett et al. (2018), Νέα Ζηλανδία	Τυχοιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη	κάψουλες βιταμίνης D3	βιταμίνη D3 100.000 IU ανά μήνα	12 μήνες	65 ασθενείς (ηλικίας 50-84 ετών)	κάψουλες εικονικού φαρμάκου	Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές (p-value > 0.05) μεταξύ των ομάδων σε PASI, DLQI και PGA.
βιταμίνη D	Ingram et al. (2018), Νέα Ζηλανδία	Τυχοιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη	κάψουλες βιταμίνης D3	βιταμίνη D3 100.000 IU ανά μήνα	12 μήνες	101 ασθενείς, 56 άνδρες και 45 γυναίκες (ηλικίας >18 ετών)	κάψουλες εικονικού φαρμάκου	Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές (p-value > 0.05) μεταξύ των ομάδων στο PASI score.
βιταμίνη D	Disphanurat et al. (2019), Ταϊλάνδη	Τυχοιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη	κάψουλες βιταμίνης D2	βιταμίνη D2 60.000 IU ανά 2 εβδομάδες	6 μήνες	45 ασθενείς, 21 άνδρες και 24 γυναίκες (ηλικίας 18-70 ετών)	κάψουλες εικονικού φαρμάκου	Στους 3 μήνες, η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση PASI από την ομάδα εικονικού φαρμάκου (p-value=0.039)
κορκομίνη	Antiga et al. (2015), Ιταλία	Τυχοιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης 3	κορκομίνη + τοπικά κορτικοστεροειδή	2g κορκομίνης	12 εβδομάδες	63 ασθενείς, 32 άνδρες και 31 γυναίκες (ηλικίας 19-62 ετών)	τοπικά κορτικοστεροειδή	Τη 12η εβδομάδα και οι δύο ομάδες πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών PASI. Ωστόσο, η μείωση ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (βιταμίνης D, κορκομίνης και προβιοτικών) σε ψωριασικούς ασθενείς. Συνέχεια								
Συμπλήρωμα διατροφής	Συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα	Είδος μελέτης	Παρέμβαση	Δοσολογία	Διάρκεια μελέτης	Δείγμα	Εικονικό φάρμακο	Αποτελεσμα
κορκομίνη	Caillon-Gutierrez et al. (2015), Ισπανία	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 4	κορκομίνη + UVA + ακτινοβολία + φωτοθεραπεία με πραγματικό ορατό φως (VLRT)	72mg κορκομίνης	8 εβδομάδες	21 ασθενείς, 13 άνδρες και 8 γυναίκες (ηλικίας 29-53 ετών)	κορκομίνη + UVA + ακτινοβολία + προσομοίωση ορατού φωτός (VLST)	Στο τέλος της μελέτης όσο αφορά το PGA score, οι βλάβες στην περιφέρεια ήταν 81% των ασθενών στην ομάδα VLRT και στο 30% των ασθενών στην ομάδα VLSI.
κορκομίνη	Bilia et al. (2018), Ιταλία	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης 3	κορκομίνη + ασιτρετίνη	3g/ημέρα από του στόματος κορκομίνη + 0.4mg/kg ημερησίως ασιτρετίνη	12 εβδομάδες	30 ασθενείς, 16 άνδρες και 14 γυναίκες (ηλικίας 24-63 ετών)	εικονικό φάρμακο (κάψουλες ίδιου μεγέθους, σχήματος και χρώματος με την κορκομίνη) + ασιτρετίνη 0.4mg/kg ημερησίως	Στη 12η εβδομάδα και οι δυο ομάδες πέτυχαν σημαντική μείωση στο PASI score αλλά η ομάδα παρέμβασης πολύ υψηλότερη μείωση (p-value<0.0001). Επίπεδα λιπιδίων ορού: στις 12 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ομάδα παρέμβασης, αλλά η ολική χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (βιταμίνης D, κορκοουμίνης και προβιοτικών) σε ψωριασικούς ασθενείς. Συνέχεια								
Συμπλήρωμα διατροφής	Συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, χώρα	Είδος μελέτης	Παρέμβαση	Δοσολογία	Διάρκεια μελέτης	Δείγμα	Εικονικό φάρμακο	Αποτέλεσμα
προβιοτικά	Navarro-Lopez et al. (2019), Ισπανία	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη	κάψουλα σκληρής ζελατίνης που περιείχε ένα μείγμα 3 προβιοτικών στελεχών (Bifidobacterium longum CECT 7347, B. lactis CECT 8145 και Lactobacillus rhamnosus CECT 8361 σε αναλογία 1:1:1)	1 κάψουλα με στελέχη προβιοτικών 1×10 ⁹ colony-forming units (CFU) ημερησίως	12 εβδομάδες	90 ασθενείς, 36 άνδρες και 54 γυναίκες (ηλικίας 18-70 ετών)	κάψουλα μόνο με μαλτοδεξτρίνη	Στη 12η εβδομάδα το 66,7% της ομάδας παρέμβασης και το 41,9% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν μείωση του PASI score τουλάχιστον 75% (p-value<0,05).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ψωρίαση ολοένα και περισσότερο αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι πιο συνηθισμένες εναλλακτικές θεραπείες είναι τα συμπληρώματα διατροφής, εκ των οποίων τα πλέον χρησιμοποιούμενα είναι η βιταμίνη D, η κουρκουμίνη, τα προβιοτικά και τα ω-3 λιπαρά οξέα. Τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χορήγηση βιταμίνης D από το στόμα ανέδειξαν το θεραπευτικό ρόλο των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση, καθώς επίσης και την ευεργετική δράση που έχουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ψωρίαση. Ανασκοπήσεις έδειξαν ότι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές βιταμίνης D στο αίμα δεν πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D. Ακόμη, τονίστηκε η αναγκαιότητα καθορισμού θεραπευτικής δόσης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Μια μετα-ανάλυση υποστήριξε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν βελτιώνουν το PASI score ασθενών με ψωρίαση. Σχετικά με την από του στόματος χορήγηση κουρκουμίνης για τη θεραπεία της ψωρίασης, τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι πρόκειται για ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία όταν εφαρμόζεται επικουρικά σε συνδυασμό με συμβατικές θεραπείες, όπως φωτοθεραπεία, ρετινοειδή ή τοπικά κορτικοστεροειδή. Τυχαιοποιημένη μελέτη για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη θεραπεία της ψωρίασης ανέδειξε θετική επίδραση των προβιοτικών στη μείωση της βαρύτητας της ψωρίασης όταν συνδυάζονται μαζί με τοπικά κορτικοστεροειδή και καλσιποτριόλη. Μικρός αριθμός ανασκοπήσεων υπάρχουν για τη χορήγηση προβιοτικών από του στόματος στην ψωρίαση. Αυτές οι λίγες ανασκοπήσεις επιβεβαίωσαν ότι τα από του στόματος χορηγούμενα προβιοτικά προσφέρουν σημαντική βελτίωση στην εξέλιξη της ψωρίασης. Όπως η κουρκουμίνη και τα προβιοτικά, έτσι και τα ω-3 λιπαρά αποδείχθηκε ότι μπορούν να μειώσουν τη σοβαρότητα της ψωρίασης όταν χορηγούνται συνδυαστικά με συμβατικές θεραπείες. Επίσης, φάνηκε ότι μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών παθήσεων και μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ψωρίαση. Βέβαια δεν υπάρχουν ακόμη πολλές μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση τους ως συμπληρώματα διατροφής στη θεραπεία της ψωρίασης.

Από αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε σαφές ότι όσο αφορά τα συμπληρώματα διατροφής απαιτείται η εκπόνηση περισσότερης έρευνας. Είναι προφανής η ανάγκη για μεγαλύτερες, αυστηρότερα σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων διατροφής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;31(2):205–12.
2. World Health Organization. Global Report on Psoriasis: World Health Organization, 2016. Accessed February 13, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137-174.
4. Heng MCY, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(5):937–49.
5. Αντωνίου Χ, Κατσάμπας Α. «Δερματολογία – Αφροδισιολογία». Broken Hill Publishers LTD, Nicosia, Cyprus, 2015
6. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, Treatment Trends, and Treatment Dissatisfaction Among Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the United States. *JAMA Dermatology*. 2013;149(10):1180.
7. Gamret AC, Price A, Fertig RM, Lev-Tov H, Nichols AJ. Complementary and Alternative Medicine Therapies for Psoriasis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018;154(11):1330-7
8. National Center for Complementary and Alternative Medicine The Use of Complementary and Alternative Medicine in the United States. Διαθέσιμο στο URL: https://nccih.nih.gov/research/statistics/2007/camsurvey_fs1.htm#about.
9. Ben-Arye E, Ziv M, Frenkel M, Lavi I, Rosenman D. Complementary medicine and psoriasis: linking the patient's outlook with evidence-based medicine. *Dermatology*. 2003;207(3):302-7.
10. Magin PJ, Adams J, Heading GS, Pond DC, Smith W. Complementary and alternative medicine therapies in acne, psoriasis, and atopic eczema: results of a qualitative study of patients' experiences and perceptions. *J Altern Complement Med*. 2006 ;12(5):451-7.
11. Talbott W, Duffy N. Complementary and alternative medicine for psoriasis: what the dermatologist needs to know. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:147–65.
12. Smith N, Shin DB, Brauer JA, Mao J, Gelfand JM. Use of complementary and alternative medicine among adults with skin disease: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):419-25.

13. See A, Teo B, Kwan R, Lim R, Lee J, Tang MB, Verkooijen HM. Use of complementary and alternative medicine among dermatology outpatients in Singapore. *Australas J Dermatol.* 2011;52(1):7-13.
14. Bechet PE. Psoriasis, a brief historical review. *Arch Dermatol.* 1936; 33: 327- 334
15. Leach D. The founders of dermatology: Robert Willan and Thomas Bateman. *JR Coll. Physicians Lond* 1999; 33:580-592.
16. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314–20.
17. Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:344–6.
18. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995;133:768–73.
19. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633–6.
20. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982; 33:214–7.
21. Farber E, Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI (eds). *Psoriasis*, 3rd edn. New York: Marcel Dekker, 1998:107–58.
22. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:699–711.
23. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301:555.
24. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110-3116
25. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-91.
26. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945-60.
27. Balasubramaniam P, Berth-Jones J. Erythroderma: 90% skin failure. *Hosp Med* 2004 ;65:100–102.
28. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
29. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Jullien D, Misery L, Le Maître M, Aractingi S, Aubin F, Joly P, Cantagrel A, Ortonne JP, Beylot-Barry M. Is there

- a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Aug;28 Suppl 5:17-26.
30. Bologna, J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 4th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders,2018: 135-56
 31. Neimann AL, Shin DB, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829–35.
 32. Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. *Int J Dermatol* 2012; 51: 12- 26.
 33. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-201.
 34. Mrowietz U, Kragballe K, Rech K, et al. Definition of treatment goals or moderate to severe psoriasis: a European Consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
 35. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-269.
 36. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-69.
 37. National Center for Complementary and Integrative Health. Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? <https://nccih.nih.gov/health/whatiscam>. Updated July 2014.
 38. Bishop F, Lewith G. Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2010;7(1):11-28.
 39. Landis ET, et al. Complementary and alternative medicine use in dermatology in the United States. *J Altern Complement Med*. 2014;20(5):392–8.
 40. Sirois FM. Motivations for consulting complementary and alternative medicine practitioners: a comparison of consumers from 1997-8 and 2005. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:16.
 41. IFPA member survey 2011
 42. Kivelevitch DN, Tahhan PV, Bourren P, Kogan NN, Gusic SE, Rodríguez EA. Self-medication and adherence to treatment in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012;51(4):416-9.
 43. Swaminath G. Doctor-patient communication: Patient perception. *Indian J Psychiatry*. 2007;49(3):150-3.

44. Fossum B, Arborelius E. Patient-centred communication: videotaped consultations. *Patient Educ Couns.* 2004 Aug;54(2):163-9.
45. Chao MT, Wade C, Kronenberg F. Disclosure of complementary and alternative medicine to conventional medical providers: variation by race/ethnicity and type of CAM. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(11):1341-9.
46. 2016 Strategic Plan, Exploring the Science of Complementary and Integrative Health, National Centre for Contemporary and Integrative Health. https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/NCCIH_2016_Strategic_Plan.pdf
47. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients* 2020;(12):1248
48. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlich, G. Über das krystallisierte Vitamin D₂. *Ann. Chem. Liebigs* 1932;492:226–241.
49. Windaus A, Schenck F, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame bestrahlungs-produkt aus 7-dehydrocholesterin. *Z Physiol. Chem. Hoppe Seylers* 1936;241:100–103.
50. Charoengam N., Holick M.F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients* 2020;12: 2097
51. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):383–92.
52. Matsumoto K, Hashimoto K, Nishida Y, Hashiro M, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;166(2):916–23.
53. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol.* 2004;13(Suppl 4):11–5.
54. Visconti B, Paolino G, Carotti S, Pendolino AL, Morini S, Richetta AG, Calvieri S. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2038–42.
55. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141770.
56. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar;68(3):511-2.
57. Van Der Kerkhof PC. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol.* 1995;132:675–82.

58. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A, et al. Vitamin D analog differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One*. 2009;4:e6340.
59. Vaughn A, Branum A, Sivamani R. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytotherapy Research*. 2016;30(8):1243-1264.
60. Gupta S, Patchva S, Koh W, Aggarwal B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(3):283-299.
61. Neerati P, Devde R, Gangi AK. Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phytotherapy research: PTR* 28.2014;(12):1796–800
62. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani M, Bahadoram M, Alghasi A. COVID-19: A case for inhibiting NLRP3 Inflammasome, suppression of inflammation with curcumin? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*.2021;128(1):37–45.
63. Panahi Y, Fazlollahzadeh O, Atkin SL, Majeed M, Butler AE, Johnston TP, Sahebkar A. Evidence of curcumin and curcumin analogue effects in skin diseases: A narrative review. *Journal of Cellular Physiology*.2019;2:1165–1178.
64. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:4503-4525.
65. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises.*Mol Pharm*. 2007;4(6): 807–18
66. Razavi B, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. *Phytotherapy Research*. 2021;35(12):6489-6513.
67. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Salminen S. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(8):506–514.
68. Nutrition E. C. O. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition*.2004;39:465–473
69. Atabati H, Esmaeili S, Saburi E, Akhlaghi M, Raoofi A, Rezaei N et al. Probiotics with ameliorating effects on the severity of skin inflammation in psoriasis: Evidence from experimental and clinical studies. *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(12):8925-8937.

70. Polak K, Bergler-Czop B, Szczepanek M, Wojciechowska K, Frątczak A, Kiss N. Psoriasis and Gut Microbiome—Current State of Art. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4529.
71. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende D, Fernandes G, Tap J, Bruls T, Batto J. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473: 174–180.
72. Scher J, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy S et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients With Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;67(1):128-139.
73. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, Bastien P, Kusy N, Breton L, Castiel-Higounenc I. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *European Journal of Dermatology*. 2010;20(6):731–737.
74. Chapat L, Chemin K, Dubois B, Bourdet-Sicard R, Kaiserlian D. *Lactobacillus casei* reduces CD8⁺ T cell-mediated skin inflammation. *European Journal of Immunology*. 2004;34(9):2520-2528.
75. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 1929;82:345–367.
76. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):741.
77. Márquez-Balbás G, Sánchez-Regaña M, Millet U. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2011;:73.
78. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients); 2005.
79. Wnuk-Kłosińska A, Bielanowska E, Adamski Z, Czajkowski R, Jenerowicz D. The use of complementary and alternative medicine by patients suffering from psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(3):421-426.
80. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, Savastano S. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195-205.
81. Jarrett P, Camargo CA Jr, Coomarasamy C, Scragg R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of monthly vitamin D supplementation in mild psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):324-328.

82. Ingram MA, Jones MB, Stonehouse W, Jarrett P, Scragg R, Mugridge O, von Hurst PR. Oral vitamin D₃ supplementation for chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(7):648-657.
83. Lourencetti M, Abreu MM. Use of active metabolites of vitamin D orally for the treatment of psoriasis. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(7):643-648.
84. Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C, Ratto D, Di Iorio C, Occhinegro A, Rossi P. Nutritional strategies for psoriasis: current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(23):8537-8551.
85. Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The Clinical Effect of Oral Vitamin D₂ Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatol Res Pract.* 2019;2019:5237642.
86. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Stamouli EM, Talimtzis P, Pagkalidou E, Zafiriou E, Haidich AB, Bogdanos DP. Effectiveness of oral vitamin D supplementation in lessening disease severity among patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2021 Feb;82:111024.
87. McCullough PJ, McCullough WP, Lehrer D, Travers JB, Repas SJ. Oral and Topical Vitamin D, Sunshine, and UVB Phototherapy Safely Control Psoriasis in Patients with Normal Pretreatment Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations: A Literature Review and Discussion of Health Implications. *Nutrients.* 2021;13(5):1511.
88. Stanescu AMA, Simionescu AA, Diaconu CC. Oral Vitamin D Therapy in Patients with Psoriasis. *Nutrients.* 2021;13(1):163.
89. Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomed Res Int.* 2015;2015:283634.
90. Carrion-Gutierrez M, Ramirez-Bosca A, Navarro-Lopez V, Martinez-Andres A, Asín-Llorca M, Bernd A, Horga de la Parte JF. Effects of Curcuma extract and visible light on adults with plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2015;25(3):240-6.
91. Bilia AR, Bergonzi MC, Isacchi B, Antiga E, Caproni M. Curcumin nanoparticles potentiate therapeutic effectiveness of acitretin in moderate-to-severe psoriasis patients and control serum cholesterol levels. *J Pharm Pharmacol.* 2018;70(7):919-928.
92. Mata IRD, Mata SRD, Menezes RCR, Faccioli LS, Bandeira KK, Bosco SMD. Benefits of turmeric supplementation for skin health in chronic diseases: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(20):3421-3435. doi: 10.1080/10408398.2020.1798353. Epub 2020 Jul 27.

93. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, Prieto-Merino D, Codoñer-Cortés F, Ramón-Vidal D, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Pérez-Orquín JM, Picó-Monllor JA, Chumillas-Lidón S. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1078-1084.
94. Atabati H, Esmacili SA, Saburi E, Akhlaghi M, Raoofi A, Rezaei N, Momtazi-Borojeni AA. Probiotics with ameliorating effects on the severity of skin inflammation in psoriasis: Evidence from experimental and clinical studies. *J Cell Physiol.* 2020;235(12):8925-8937.
95. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325-39.
96. Price KN, Hendricks AJ, Goodrich ME, Krase JM, Shi VY. Widespread pustular eruption following probiotic use. *Dermatol Online J.* 2020;26(11):13030
97. Zeng L, Yu G, Wu Y, Hao W, Chen H. The Effectiveness and Safety of Probiotic Supplements for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Preclinical Trials. *J Immunol Res.* 2021;2021:7552546.
98. Upala S, Yong WC, Theparee T, Sanguankeo A. Effect of omega-3 fatty acids on disease severity in patients with psoriasis: A systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):442-450.
99. Chen X, Hong S, Sun X, Xu W, Li H, Ma T, Zheng Q, Zhao H, Zhou Y, Qiang Y, Li B, Li X. Efficacy of fish oil and its components in the management of psoriasis: a systematic review of 18 randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2020;78(10):827-840.
100. Clark CCT, Taghizadeh M, Nahavandi M, Jafarnejad S. Efficacy of ω -3 supplementation in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):977-988
101. Yang SJ, Chi CC. Effects of fish oil supplement on psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):354
102. Thomsen BJ, Chow EY, Sapijaszko MJ. The Potential Uses of Omega-3 Fatty Acids in Dermatology: A Review. *J Cutan Med Surg.* 2020 Sep/Oct;24(5):481-494.

