

Πτυχιακή Εργασία

[Εαρινό Εξάμηνο 2022-2023]

Τίτλος εργασίας: Διατροφή και Αυτοάνοσα Νοσήματα

Όνοματεπώνυμο: Φραγκιαδάκη Ευγενία

Κωδικός φοιτητή: fns19152

Η/Δ: fns19152@aegean.gr

Υπεύθυνος Καθηγητής: Γιαγκίνης Κωνσταντίνος

Τριμελής Επιτροπή: κος Γιαγκίνης, κος Βάσιος και κος Κοντογιώργης

Ημερομηνία κατάθεσης: 20/10/23

Αριθμός σελίδων: 130

Αριθμός λέξεων: 38.692

Περιεχόμενα:

<u>Ευχαριστίες:</u>	<u>4</u>
<u>Περίληψη:</u>	<u>5</u>
<u>Abstract:</u>	<u>5</u>
<u>1. Εισαγωγή:</u>	<u>7</u>
<u>1.1 Άνοσοποιητικό Σύστημα:</u>	<u>7</u>
<u>1.2 Αυτοάνοσα Νοσήματα:</u>	<u>10</u>
<u>1.3 Κατηγοριοποίηση Αυτοάνοσων Νοσημάτων:</u>	<u>15</u>
<u>1.4 Επιδημιολογία Αυτοάνοσων Νοσημάτων:</u>	<u>17</u>
<u>1.5 Γιατί υπάρχει μεγάλη έξαρση τα τελευταία χρόνια;</u>	<u>18</u>
<u>1.6 Οξειδωτικό στρες και Φλεγμονή:</u>	<u>20</u>
<u>2. Διατροφή και Υγεία:</u>	<u>22</u>
<u>2.1 Πρωτεΐνες:</u>	<u>25</u>
<u>2.2 Βιταμίνη Α:</u>	<u>26</u>
<u>2.3 Βιταμίνες του Συμπλέγματος Β:</u>	<u>28</u>
<u>2.4 Βιταμίνη C:</u>	<u>31</u>
<u>2.5 Βιταμίνη D:</u>	<u>32</u>
<u>2.6 Βιταμίνη Ε:</u>	<u>35</u>
<u>2.7 Βιταμίνη Κ:</u>	<u>36</u>
<u>2.8 Σελήνιο:</u>	<u>37</u>
<u>2.9 Ψευδάργυρος:</u>	<u>38</u>
<u>2.10 Χαλκός:</u>	<u>39</u>
<u>2.11 Σίδηρος:</u>	<u>41</u>
<u>2.12 Φλαβανόλες:</u>	<u>42</u>
<u>2.13 Λιπαρά Οξέα:</u>	<u>43</u>
<u>2.14 Προβιοτικά:</u>	<u>46</u>
<u>2.15 Λειτουργικά Τρόφιμα:</u>	<u>48</u>
<u>2.16 Θηλασμός:</u>	<u>49</u>
<u>3. Σκοπός και Μεθοδολογία:</u>	<u>50</u>
<u>4. Διατροφή και Αυτοάνοσα Νοσήματα:</u>	<u>51</u>
<u>4.1 Νόσος του Crohn:</u>	<u>51</u>
<u>4.2 Ελκώδη Κολίτιδα:</u>	<u>61</u>
<u>5.3 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα:</u>	<u>65</u>
<u>4.4 Σκλήρυνση κατά πλάκας:</u>	<u>68</u>

4.5 Κοιλιοκάκη:	78
4.6 Θυρεοειδίτιδα Hashimoto:	89
4.7 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I:	103
6. Συζήτηση και Συμπεράσματα:	114
7. Λίστα με Βιβλιογραφία:	120

Ευχαριστίες:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, που στάθηκε δίπλα μου κατά την διάρκεια όλων αυτών των δύσκολων χρόνων και τους πολυαγαπημένους μου καθηγητές στην σχολή για όλες τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα *Ευμορφία Ψαρά* για τις υπέροχες διαλέξεις που μας είχε κάνει με θέμα τα αυτοάνοσα νοσήματα και χάρις αυτήν επέλεξα να ασχοληθώ με αυτό το θέμα, και φυσικά, τον κύριο Γιαγκίνη Κωνσταντίνο που ως υπεύθυνος καθηγητής με βοήθησε στην διεκπεραίωση της εργασίας.

Περίληψη:

Η σχέση μεταξύ της διατροφής και των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει καταστεί ένα θέμα πρωταρχικής σημασίας στη σύγχρονη επιστημονική κοινότητα, κυρίως λόγω του ρόλου που μπορεί να διαδραματίσει στη ρύθμιση του ανθρωπίνου μικροβιώματος. Οι αυτοάνοσες παθήσεις, ο αριθμός των οποίων επιδεικνύει συνεχή αύξηση, αποτελούν ένα επιστημονικό μυστήριο όσον αφορά τη γένεσή τους. Ωστόσο, φαίνεται ότι τέσσερις κύριοι παράγοντες εμπλέκονται στη διαδικασία: η γενετική προδιάθεση, το στρες, το φύλο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, με τη διατροφή να κατέχει μία θέση πρώτιστης σημασίας. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία βαθιά και εκλεπτυσμένη βιβλιογραφική ανάλυση, βασιζόμενη στη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία, με σκοπό να δώσει απάντηση στο βαθύ ερώτημα: “Εάν και πώς η διατροφή επηρεάζει την εμφάνιση ή την υποχώρηση των πλέον κοινών αυτοάνοσων νοσημάτων;”. Μέχρι ν’ απαντήσουμε σ’ αυτή την ερώτηση, οφείλουμε να αφιερώσουμε λίγο χρόνο σε μία σύντομη παρουσίαση των γενικών χαρακτηριστικών των αυτοάνοσων νοσημάτων και να γίνει μία εκτίμηση για την επίδραση των μακρο- και μικρο- θρεπτικών συστατικών στην ανοσία και πιο ειδικά στην αυτοανοσία. Ασθένειες όπως, η νόσος του Crohn, η Ελκώδης κολίτιδα, η Σκλήρυνση κατά πλάκας, η Κοιλιοκάκη, η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I περιγράφονται αναλυτικά περιγράφονται αναλυτικά. Επιπλέον, γίνεται εκτενής συζήτηση για την κάθε ασθένεια, ποιες διατροφικές επιλογές πρέπει να γίνονται και τι να αποφεύγεται, καθώς κάποιες διατροφικές επιλογές φαίνεται να έχουν θετικό αντίκτυπο ενώ κάποιες άλλες αρνητικό.

Abstract:

The relationship between diet and autoimmune diseases has become a primary issue in the contemporary scientific community, mainly due to the role nutrition has regulating the human microbiome. Autoimmune diseases, the number of which is continuously increasing, constitute a scientific mystery regarding their genesis. However, it appears that four main factors are involved in the process: genetic predisposition, stress, gender, and environmental factors, while diet occupies a position of primary importance. This study is a deep and refined bibliographic analysis, based on contemporary international literature, aiming to answer the profound question: “If and how does diet influence the appearance or recession of the most common autoimmune diseases?”. Before we answer this question, we must devote some time to a brief presentation of the general characteristics of autoimmune diseases and assess the impact of macro- and micro-nutrients on immunity and more specifically on autoimmunity.

Diseases such as Crohn's disease, Ulcerative colitis, Multiple sclerosis, Celiac disease, Hashimoto's thyroiditis, and Type I Diabetes are described in detail. In addition, for each disease, it is extensively discussed which dietary choices should be made and what should be avoided, as some dietary choices seem to have a positive impact while others have a negative one.

1. Εισαγωγή:

1.1 Ανοσοποιητικό Σύστημα:

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από πολλά συστήματα, ένα από τα πιο σημαντικά είναι το ανοσοποιητικό ή αλλιώς ανοσοβιολογικό, το οποίο είναι υπεύθυνο για την άμυνά του. Πρόκειται για ένα πολύπλοκο σύνολο οργάνων, κυττάρων και μορίων όπου χάρις την «στενή» συνεργασία τους προστατεύεται ο οργανισμός μας από επιβλαβείς παράγοντες όπως τα μικρόβια, οι ιοί, οι μύκητες και τα παράσιτα. Αυτή η ικανότητα του οργανισμού, ονομάζεται ανοσία, η χρήση του οποίου όρου έγινε πρώτη φορά το 1910 για την δήλωση της προστασίας του οργανισμού από τα λοιμώδη νοσήματα. Αργότερα, κατέληξαν πως οι μηχανισμοί ανοσίας δεν αφορούν μόνο τους λοιμογόνους παράγοντες αλλά και τους μη λοιμογόνους, όπως οι νεοπλασίες (όγκοι), οι μεταμοσχευμένοι ιστοί αλλά και ιστοί του ίδιου του οργανισμού (φαινόμενο που υπό ορισμένες συνθήκες, οδηγεί στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων). (Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου*, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12) (Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbige 1996).

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν δύο είδη ανοσοποιητικού μηχανισμού, η έμφυτη (μη ειδική, φυσική) ανοσία και η επίκτητη (ειδική) ανοσία. Η έμφυτη ανοσία υπάρχει από την γέννησή μας και δεν μπορεί να εξελιχθεί. Σε αυτή περιλαμβάνονται μηχανισμοί που παρεμποδίζουν την είσοδο των μικροοργανισμών στον οργανισμό μας (δέρμα, βλεννογόνοι του σώματος). Πιο αναλυτικά, οι μηχανισμοί αυτοί αντιμετωπίζουν τους μικροοργανισμούς μετά την είσοδό τους στον ανθρώπινο οργανισμό με διάφορους τρόπους π.χ. φαγοκυττάρωση, φλεγμονώδης αντίδραση, πυρετός, δράση ορισμένων αντιμικροβιακών ουσιών, όπως ιντερφερόνες, συμπλήρωμα και προπερδίνη. Η επίκτητη ανοσία, εμφανίζεται και εξελίσσεται μετά από έκθεση στον βλαπτικό παράγοντα και αναπτύσσεται αργά. Όμως με την εξειδίκευση και την μνήμη των μηχανισμών της, την επόμενη φορά που θα έρθει σε επαφή ο οργανισμός με τον συγκεκριμένο βλαπτικό παράγοντα θα αντιδράσει γρηγορότερα (Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου*, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12) (Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbige 1996).

Στο ανοσοβιολογικό σύστημα περιλαμβάνονται τα πρωτογενή λεμφικά όργανα, δηλαδή ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας και τα δευτερογενή λεμφικά όργανα, που είναι οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, οι αμυγδαλές και ο λεμφικός ιστός κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.

Τα κύρια κύτταρα που το απαρτίζουν είναι μία ομάδα των λευκών αιμοσφαιρίων, τα λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγονται και ωριμάζουν στα πρωτογενή λεμφικά όργανα. Όταν αυτά μπουν στην κυκλοφορία του αίματος, δεν έχουν συναντήσει κάποιο ξένο παράγοντα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και γι' αυτό αποκαλούνται αθώα ή «παρθένα» λεμφοκύτταρα. Πρόκειται για μικρά, στρογγυλά, με σφαιρικό πυρήνα κύτταρα, τα οποία διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα. Η πρώτη κατηγορία λεμφοκυττάρων (Τ-λεμφοκύτταρα) παράγονται στο μυελό των οστών και μεταναστεύουν στον θύμο αδένα κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής και νεογνικής ζωής του ατόμου, όπου και διαφοροποιούνται και ωριμάζουν. Είναι απαραίτητα για την ολοκλήρωση της ανοσοβιολογικής απόκρισης και τα ίδια χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες, τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης (*Lauralee Sherwood, Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12*) (*Μουτσόπουλος Χ. (2005) Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbig 1996).

Τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από το τμήμα του αντιγόνου που είναι εκτεθειμένο στην επιφάνεια των μακροφάγων και στη συνέχεια με την σειρά τους ενεργοποιούν, μέσω της έκκρισης διαφόρων ουσιών (κυτταροκίνες), τα Β-λεμφοκύτταρα ή άλλων ειδών Τ-λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα κυκλοφορούν στο αίμα και ελέγχουν για την οποιαδήποτε εισβολή ξένου μικροοργανισμού στον οργανισμό μας. Αν ανακαλύψουν κάποιον ξένο μικροοργανισμό, μέσω της φαγοκυττάρωσης τον καταστρέφουν, εκκρίνοντας κάποιες τοξικές ουσίες, όπως διάφορα ένζυμα ή/και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Αν η παραγωγή αυτών των τοξικών ουσιών συνεχιστεί χωρίς έλεγχο, τότε εκτός από τους ξένους μικροοργανισμούς, δέχονται βλάβες και καταστρέφονται και οι παρακείμενοι ιστοί. Δύο γνωστές ουσίες είναι οι κυτοκίνες, πρόκειται για πρωτεΐνες που προκαλούν την ενεργοποίηση, αύξηση ή/και τον θάνατο των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται τριγύρω, ενώ έχουν και την δυνατότητα να επηρεάσουν ιστούς που δεν είναι κομμάτι του ανοσοποιητικού συστήματος, και οι χυμοκίνες, που είναι μικρά μόρια κυτοκινών που «τραβούν» κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και η υπερπαραγωγή των οποίων,

οδηγεί σε διήθηση και φλεγμονή του προσβαλλόμενου οργάνου (Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12*) (Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbig 1996).

Τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιούνται από τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα και ασχολούνται με την καταστροφή καρκινικών κυττάρων ή κυττάρων που έχουν προσβληθεί από ιό. Τέλος, τα Τ-λεμφοκύτταρα μνήμης, παράγονται έπειτα από την έκθεση του οργανισμού σε κάποιο αντιγόνο και έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούνται αμέσως μετά από επόμενη έκθεση του οργανισμού σε αυτό (Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12*) (Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbig 1996).

Τα Β-λεμφοκύτταρα παράγονται, διαφοροποιούνται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών. Αποτελούν το 10 με 15% των λεμφοκυττάρων του αίματος και η κύρια λειτουργία τους είναι η παραγωγή αντισωμάτων. Πιο αναλυτικά, στην επιφάνειά τους συνθέτουν και παρουσιάζουν ειδικές πρωτεΐνες που ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες ή αντισώματα. Επιπλέον, κάθε Β-λεμφοκύτταρο έχει υποδοχείς-αντισώματα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγνώριση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Οι ειδικές αυτές πρωτεΐνες, αναγνωρίζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο, που έχει εισέλθει στον οργανισμό, και συνδέονται με αυτό. Με την βοήθεια αυτής της σύνδεσης το Β-λεμφοκύτταρο υφίσταται διαδοχικές διαιρέσεις, από τις οποίες προκύπτουν οι εξής δύο υποκατηγορίες, τα πλασματοκύτταρα, τα οποία παράγουν και εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων, ίδιων μ' αυτά που υπήρχαν στην επιφάνεια του Β-λεμφοκυττάρου από το οποίο προήλθαν, και τα Β-λεμφοκύτταρα μνήμης τα οποία ενεργοποιούνται αμέσως μετά από επόμενη έκθεση του οργανισμού στο ίδιο αντιγόνο. Η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος έχει ως αποτέλεσμα την εξουδετέρωση του μικροοργανισμού, την αδρανοποίηση των παραγόμενων τοξινών και την αναγνώριση του μικροοργανισμού από τα μακροφάγα με σκοπό την ολοκληρωτική του καταστροφή. (Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12*) (Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων*) (*Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.*" <http://www.helmborg.at/immunology.htm>) (Harbig (1996)).

1.2 Αυτοάνοσα Νοσήματα:

Σε κάποιες περιπτώσεις το ανοσοβιολογικό σύστημα δρα εναντίον συστατικών του ίδιου του οργανισμού, είτε παράγοντας αντισώματα (αυτοαντισώματα), τα οποία αναγνωρίζουν τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού ως ξένα και τα καταστρέφουν, είτε ενεργοποιώντας κύτταρα που κατευθύνονται εναντίον των κυττάρων του οργανισμού. Αυτού του είδους οι παθολογικές καταστάσεις ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα. (*Lauralee Sherwood, Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12*).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα, εμφανίζονται σπανίως μεμονωμένα, ενώ σε συνδυασμό επηρεάζουν περίπου το 5% του πληθυσμού στις Δυτικές χώρες. Η συγκεκριμένη ομάδα νοσημάτων, αποτελεί έναν συναρπαστικό κλάδο της ιατρικής, ελάχιστα όμως κατανοητό και συνεχώς εξελίξιμο. Οι περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες, είναι πολυγονιδιακές, με πολλαπλά γονίδια ευαισθησίας, που λειτουργούν συντονισμένα, ώστε να γίνει παραγωγή του μη φυσιολογικού φαινοτύπου. Γενικά, οι πολυμορφισμοί εμφανίζονται και σε φυσιολογικούς ανθρώπους και είναι συμβατοί με τη φυσιολογική και σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Μόνο όταν συνυπάρχουν με άλλα γονίδια ευαισθησίας συμβάλλουν στην εμφάνιση της αυτοανοσίας. Μερικά από αυτά τα γονίδια προσδίδουν πολύ υψηλότερο επίπεδο κινδύνου από άλλα (πχ. το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας συμβάλλει σημαντικά στην ευαισθησία στη νόσο). Οι περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες, συνδέονται με ένα συγκεκριμένο μόριο HLA κατηγορίας I ή κατηγορίας II, αλλά αυτή η συσχέτιση μπορεί να απαιτεί σύνδεση με άλλο γονίδιο, όπως αυτό που κωδικοποιεί τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α) ή το συμπλήρωμα αυτού (*Davidson A. and Diamond B. (2001)*).

Γενικά, η εκδήλωση των αυτοάνοσων νοσημάτων αποδίδεται σε ένα σύνολο παραγόντων όπως, γενετικοί, κληρονομικοί, ανοσολογικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί. Δηλαδή, μία αυτοάνοση νόσος, ελέγχεται τόσο από τις ιδιότητες των γονιδίων του ατόμου όσο και από το περιβάλλον στο οποίο είναι εκτεθειμένο. (*Davidson A. et al. (2001)*)

Όσο αφορά τους γενετικούς παράγοντες, η γενετική μηχανική σε ποντίκια, έχει οδηγήσει στην αναγνώριση τουλάχιστον 25 γονιδίων, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην αυτοανοσία, όταν αυτά διαγράφονται είτε υπερεκφράζονται. Αρχικά, τα γονίδια του ξενιστή επηρεάζουν την ευαισθησία του στην ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος σε τρία βασικά επίπεδα. Πρώτον, συγκεκριμένα γονίδια επηρεάζουν την συνολική αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και έτσι μπορεί να προδιαθέσει το άτομο σε πολλούς διαφορετικούς τύπους αυτοάνοσων νοσημάτων. Δεύτερον, λόγω της διοχέτευσης αυτής της

αλλοιωμένης ανοσο-αντιδραστικότητας σε συγκεκριμένα αντιγόνα και ιστούς από άλλα γονίδια, προκαλείται επίδραση στην αναγνώριση των πεπτιδίων των T- λευκοκυττάρων. Τρίτον, δρουν και άλλα γονίδια στην ικανότητα των ιστών-στόχων να ρυθμίζουν την ανοσολογική επίθεση. Μέσω των δύο τελευταίων συνόλων γονιδίων, λαμβάνεται η απόφαση του ποια αντιγόνα θα είναι οι στόχοι της αυτοανοσίας και άρα ποια όργανα θα δεχτούν επίθεση και τι ζημιά θα συμβεί. Από τα πολλά γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας, ορισμένα, δρουν απευθείας στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, μεταβάλλοντας την υποκείμενη ανοσο-αντιδραστικότητα του ξενιστή τους. (*Marrack P., Kappler J. & Kotzin B. L. (2001)*)

Ωστόσο, εάν ένα συγκεκριμένο γονίδιο ή μετάλλαξη γονιδίου, προκαλεί μία ασθένεια, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή, δηλαδή τόσο η ευαισθησία, όσο και ο φαινότυπος της νόσου που προκύπτουν από την αλλαγή ενός μεμονωμένου γονιδίου εξαρτώνται και από άλλα γονίδια. Προκύπτει λοιπόν, το γεγονός, της παρατήρησης ότι τα άτομα με ίδια ορολογική ανωμαλία δεν εμφανίζουν απαραίτητα την ίδια ανωμαλία ιστού. Επιπλέον, ορισμένα γενετικά ελαττώματα μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε περισσότερες από μία αυτοάνοσες νόσους. Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως πολλές ασθένειες έχουν κοινές παθογόνους οδούς. Με γνώμονα λοιπόν αυτή την παρατήρηση, εικάζεται η πιθανότητα χρήσης κοινών θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. (*Davidson A. et al. (2001)*)

Εμβαθύνοντας, μελέτες γενετικής χαρτογράφησης υποστηρίζουν την υπόθεση πως μεμονωμένα γονίδια ευαισθησίας μπορούν να συμβάλλουν σε πολλά διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα. Δεν είναι όμως, σαφές ότι τα ίδια γονίδια σε αυτές τις χρωμοσωμικές θέσεις, συμβάλλουν σε διαφορετικές ασθένειες. Ωστόσο, στοιχεία δείχνουν πως το ίδιο γονίδιο μπορεί να εμπλέκεται τουλάχιστον μερικές φορές (*Ermann J. & Fathman G. (2001)*). Για παράδειγμα, ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο που κωδικοποιεί την ιντερλευκίνη (IL)-2 σχετίζεται τόσο με την ανάπτυξη του NOD διαβήτη (τύπος διαβήτη που αναπτύσσεται σε μη παχύσαρκα ποντίκια, Non-Obese Diabetic mice) όσο και με την ευαισθησία στην EAE (Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα, Experimental Autoimmune Encephalomyelitis). Ομοίως, ο πολυμορφισμός στο γονίδιο CTLA-4, μία πρωτεΐνη που ρυθμίζει προς τα κάτω την ενεργοποίηση των T-λευκοκυττάρων, μπορεί να σχετίζεται με προδιάθεση για Διαβήτη τύπου I, κοιλιοκάκη και ίσως αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Επιπλέον, πολυμορφισμός στο αυτοάνοσο ρυθμιστικό γονίδιο (AIRE) οδηγεί σε αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου I (APS-1), στο οποίο οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν διαφορετικά αυτοάνοσα

νοσήματα με όργανα-στόχους τα όργανα του ενδοκρινικού συστήματος. (*Marrack P. et al. (2001)*) Παρόλη όμως τη συσχέτιση της εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων με διάφορα γονίδια, μελέτες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα πως, τα γονίδια που κληρονομούμε συμβάλλουν στην δημιουργία προδιάθεσης για την εμφάνιση κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος αλλά, όχι στην εμφάνιση του νοσήματος αυτού καθαυτού. (*Μουτσόπουλος Χ. (2005) Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων Κεφάλαια 1 και 2*)

Όταν έχουμε δίδυμα αδέρφια (που έχουν το ίδιο γενετικό υλικό), το ποσοστό των δίδυμων αδελφών που θα εμφανίσουν την ίδια αυτοάνοση νόσο με το προσβεβλημένο δίδυμο είναι λιγότερο από το 50%. Για να εξηγηθεί αυτό το χαμηλό ποσοστό συμφωνίας μεταξύ ζευγαριών πανομοιότυπων διδύμων, πρέπει είτε να λάβουμε υπόψη ένα συγκεκριμένο στοχαστικό στοιχείο στην ανάπτυξη της νόσου (πχ. τη δημιουργία και την επιλογή του εκφρασμένου προφίλ Τ-κυττάρων (TCRs)), είτε να αναζητήσουμε ένα εξωτερικό γεγονός/ παράγοντα στον οποίο οφείλεται η έναρξη εκδήλωσης όπως, οι αντιδράσεις εναντίον ενός περιβαλλοντικού παθογόνου (*Ermann J. et al. (2001)*). Επομένως, σημαντικό ρόλο, στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς μπορούν να πυροδοτήσουν την προδιάθεση που μπορεί να έχει ένα άτομο. Οι λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια, ορισμένα φάρμακα, φυτοφάρμακα και η υπεριώδης ακτινοβολία αποτελούν μερικούς από τους πιο γνωστούς παράγοντες ενεργοποίησης και συντήρησης των αυτοάνοσων νοσημάτων. Στις περιπτώσεις αυτοάνοσων που εμφανίζονται έπειτα από κάποια λοίμωξη, η βλάβη δεν προκαλείται από τον παθογόνο μικροοργανισμό, αλλά από την ανοσολογική απόκριση. Ο τρόπος με τον οποίον ένας ιός ή κάποιο βακτήριο καταφέρνει να προκαλέσει αυτοάνοση απόκριση, είναι είτε μέσω της μοριακής μίμησης μεταξύ των αυτοαντιγόνων και των αντιγόνων του ιού ή των μικροοργανισμών (όπου το αυτοαντιγόνο μοιάζει με κάποιο αντιγόνο του μικροοργανισμού και έτσι καθίσταται δυνατή η ανοσολογική απόκριση εναντίον του ξένου αντιγόνου να στραφεί και εναντίον του ίδιου του οργανισμού), είτε μέσω της τροποποίησης αυτοαντιγόνων του οργανισμού σε βαθμό που το ανοσολογικό σύστημα του ατόμου δεν τα αναγνωρίζει. Ακόμη, υπάρχουν και μικροοργανισμοί, που έχουν την ικανότητα να διαταράζουν την ανοσορρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος, κατά κύριο λόγο μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών συμβάλλοντας έτσι στην δημιουργία βλάβης στους ιστούς (*Ortona E., Pierdomicini M., Maselli A., Veroni C., Aloisi F. & Shoenfeld Y. (2016)*).

Επιπροσθέτως, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων αυτοάνοσων νοσημάτων μεταξύ χωρών ή μεταξύ εθνοτικών ομάδων που ζουν στην ίδια

περιοχή, με συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ορισμένες ασθένειες και χαμηλότερο για άλλες. Για παράδειγμα ο διαβήτης τύπου Ι είναι πιο συχνός στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης σε σύγκριση με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης, ενώ τα ποσοστά στις ασιατικές χώρες είναι αρκετά χαμηλά. Ακόμη, στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι μαύροι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τους λευκούς, για την εμφάνιση συστηματικού ερυθρεμάτωσης λύκου και σκληρόδεμα, και η ηλικία διάγνωσης είναι περίπου 7 χρόνια πιο νωρίς μεταξύ μαύρων με αυτές τις ασθένειες, σε σύγκριση με τους λευκούς. Αυξημένος κίνδυνος επίσης, συστηματικού ερυθρεμάτωσης λύκου έχει αναφερθεί μεταξύ των μεταναστών από την Ασία και την Αφρο-Καριβική στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιπλέον, τα ποσοστά επίπτωσης για διαβήτη τύπου Ι στους μαύρους και στους Ισπανόφωνους φαίνεται να είναι χαμηλότερα απ' ό,τι μεταξύ των λευκών, ενώ οι μαύροι και οι Ασιάτες που ζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για σκλήρυνση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους λευκούς. Όσο αφορά την ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα ποσοστά μεταξύ λευκών, μαύρων και Ισπανόφωνων είναι παρόμοια (Cooper G.S. & Stroehla B.C. (2003))

Όσο αφορά το φυλετικό προφίλ, φαίνεται πως υπάρχει μία συσχέτιση καθώς τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα εμφανίζονται σε άτομα του θηλυκού γένους, με αναλογία που πλησιάζει το 10:1 σε σχέση με το ανδρικό φύλο, (Ortona E. et al. (2016)), με μερικά από αυτά να φτάνουν σε ποσοστό 85% των νοσούντων να είναι γυναίκες (πχ. θυρεοειδίτιδα, σκληρόδεμα, συστηματικός ερυθρεμάτωσης λύκος, νόσος Sjogren). Στην Αμερική, τα αυτοάνοσα νοσήματα, βρίσκονται στις κύριες αιτίες θανάτου νέων και μεσηλικών γυναικών (Cooper G.S. et al. (2003)) και θεωρούνται η τέταρτη κύρια αιτία για αναπηρία στις γυναίκες (Ortona E. et al. (2016)). Όμως, υπάρχουν και άλλα αυτοάνοσα που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες (πχ. διαβήτης ενηλίκων (Cooper G.S. et al. (2003))). Εκτός όμως από την εμφάνιση των νοσημάτων, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων που θα εμφανίσουν, η ανταπόκριση της πορείας της νόσου στην θεραπεία και η συνολική επιβίωση μπορεί επίσης να διαφέρουν μεταξύ των ανδρών και των γυναικών με αυτοάνοσα νοσήματα. Γενικότερα, οι γυναίκες εμφανίζουν ισχυρότερες χημικές και κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις σε σχέση με τους άνδρες, κάτι το οποίο πιστεύεται πως έχει επίδραση στη διαφορετική ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων (Ortona E. et al. (2016)).

Ο θηλυκός καρύοτυπος περιλαμβάνει δύο Χ χρωμοσώματα, ένα Χ χρωμόσωμα από τον κάθε γονιό, ενώ ο αρσενικός περιλαμβάνει ένα Χ χρωμόσωμα από την μητέρα και ένα Υ χρωμόσωμα από τον πατέρα. Προκειμένου να αποφευχθεί η διπλή παραγωγή πρωτεϊνών (στα θηλυκά άτομα), των οποίων τα γονίδια είναι εγκατεστημένα στο χρωμόσωμα Χ, ένα από

τα δύο υπόκειται σε τυχαία σίγαση κατά τις αρχικές φάσεις της εμβρυογένεσης. Ωστόσο, η αδρανοποίησή του δεν είναι ολοκληρωτική. Σχεδόν το 15% των γονιδίων δεν αδρανοποιούνται, κάτι το οποίο οδηγεί στην υπερέκφραση κάποιων X-συνδεδεμένων γονιδίων στις γυναίκες. Η εξαρτώμενη από το γυναικείο φύλο προκατάληψη στην αυτονοσία φαίνεται πως εξαρτάται όχι μόνο από την παρουσία δύο X χρωμοσωμάτων έναντι του ενός χρωμοσώματος X και ενός Y, αλλά και από την διαφορετική ανταπόκριση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (*Ortona E. et al. (2016)*). Επιπλέον, σημαντική επιρροή φαίνεται πως έχουν οι ορμόνες στο ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και στα όργανα-στόχους (*Moulton V. R. (2018)*). Λόγω της παρουσίας ορμονικών υποδοχέων στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, οι ορμόνες φύλου, όπως τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα, η προγεστερόνη και η προλακτίνη μπορούν να επηρεάσουν διαφορετικές πτυχές του ανοσοποιητικού συστήματος και ενδεχομένως την αντιστοιχία και εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Γενικά, τα οιστρογόνα, και συγκεκριμένα η 17-β οιστραδιόλη (E2) και η προλακτίνη, δρουν ως ενισχυτές τουλάχιστον της χυμικής ανοσίας και η τεστοστερόνη και η προγεστερόνη ως φυσικά ανοσοκατασταλτικά. Οι ορμόνες φύλου, έχουν διαφορετικές επιδράσεις ανάλογα, όχι μόνο με την συγκέντρωση στην οποία βρίσκονται, αλλά και με τον τύπο του κυττάρου-στόχου και τον δευτερεύων τύπο υποδοχέα που εκφράζεται σε έναν δεδομένο τύπο κυττάρου (*Ortona E. et al. (2016)*). Πιο επεξηγηματικά, οι ορμόνες του φύλου ρυθμίζουν τους μοριακούς μηχανισμούς στο έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα και ελέγχουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις στην υγεία του ατόμου. Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ορμονών και των περιβαλλοντικών παραγόντων σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, καταλήγουν σε απορρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και οδηγούν σε ασθένειες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως οι αυτοάνοσες ασθένειες. Μία από τις βασικές ορμόνες που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση είναι τα οιστρογόνα. Σε διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες, φαίνεται πως έχουν προστατευτικό ρόλο (πχ. στη σκλήρυνση κατά της πλάκας) ενώ σε άλλες έχουν παθογόνο επίδραση. Ακόμη μία ορμόνη που ενδείκνυται να είναι ανοσοδιεργετική και να εμπλέκεται σε αυτοάνοσες νόσους είναι η λεπτίνη. Όσο, αφορά την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν την χρήση τους ως ανοσοπροστατευτικά και επομένως μπορούν να θεωρηθούν ως πιθανόν θεραπευτικά (*Moulton V. R. (2018)*).

Σύμφωνα με τις επιδράσεις των ορμονών φύλου και της ανοσίας, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στη σοβαρότητα των αυτοάνοσων νοσημάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς τότε τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη φθάνουν στα υψηλότερα επίπεδά τους.

Επομένως, η εγκυμοσύνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αυτονοσία. (Ortona E. et al. (2016)).

Η πλειοψηφία των πασχόντων από αυτοάνοσα νοσήματα φαίνεται να επηρεάζεται από ψυχικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει πως οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν για πρώτη φορά ένα αυτοάνοσο νόσημα ή παρουσιάζουν έξαρση προϋπάρχοντος νοσήματος μετά από κάποιο ψυχοτραυματικό γεγονός. Σήμερα έχει τεκμηριωθεί η βιολογική σχέση μεταξύ του στρες, του ενδοκρινικού και του ανοσολογικού συστήματος (Μουτσόπουλος Χ. (2005)).

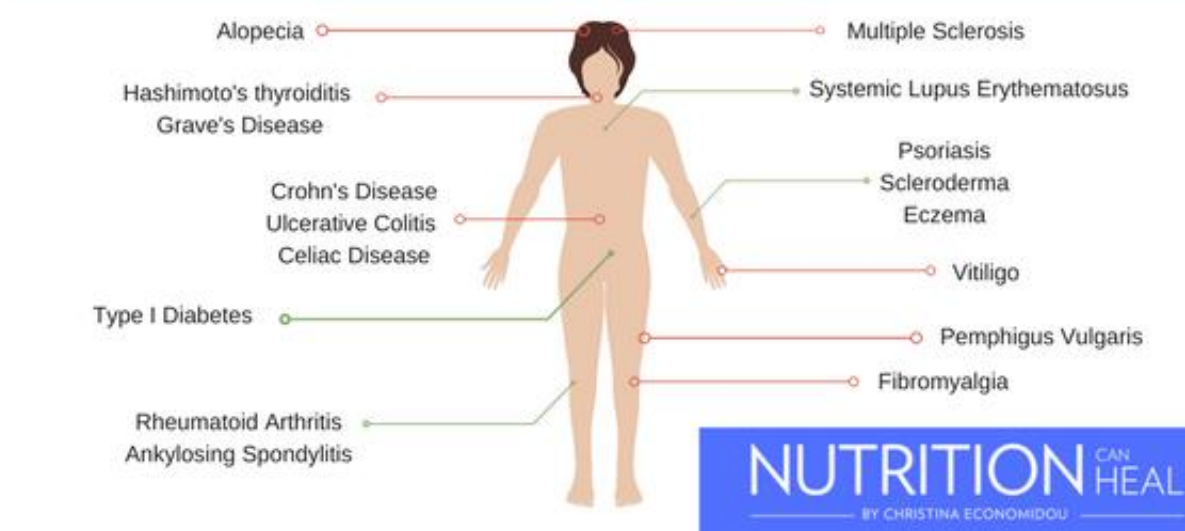
1.3 Κατηγοριοποίηση Αυτοάνοσων Νοσημάτων:

Σύμφωνα με τον AARDA (Αμερικανικός Οργανισμός Αυτοάνοσων και Σχετιζόμενων Παθήσεων) υπάρχουν πάνω από 100 αυτοάνοσα νοσήματα, μη αναστρέψιμα, όπου το καθένα μπορεί και προσβάλλει τον ανθρώπινο οργανισμό με διάφορους και πολλές φορές πολύπλοκους τρόπους. Ανάλογα, όμως, με τον όργανο-στόχο που πλήττεται, προκύπτει η ονοματολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρακάτω παρατίθενται τα πιο γνωστά από κάθε ομάδα.

- Ενδοκρινείς Αδένες:
 - Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
 - Θυρεοειδίτιδα Graves
 - Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I
 - Αυτοάνοση νόσος των επινεφριδίων
- Γαστρεντερικό Σύστημα:
 - Νόσος του Crohn
 - Ελκώδης κολίτιδα
 - Κοιλιοκάκη
 - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Νευρικό Σύστημα:
 - Σκλήρυνση κατά πλάκας
 - Αυτοάνοση νευροπάθεια
 - Σύνδρομο Guillain-Barré
 - Βαριά μυασθένεια

- Δέρμα:
 - Λεύκη
 - Ψωρίαση
 - Αυτοάνοση δερματίτιδα
 - Ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα
 - Ερπητοειδής δερματίτιδα
 - Γυροειδής αλωπécια
- Αίμα:
 - Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
 - Κακοήθης αναιμία
 - Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία
- Αιμοφόρα αγγεία:
 - Νόσος του Behçet
 - Κοκκιωμάτωση Wegener
 - Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 - Κροταφική αρτηρίτιδα
- Πολλαπλών οργάνων ή Νόσοι του συνδετικού ιστού
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Σκληρόδερμα
 - Μυοσίτιδα
 - Ινομυαλγία
 - Μυϊκή δυστροφία
 - Ρευματική πολυμυαλγία
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 - Σύνδρομο Sjögren
 - Μυασθένεια
 - Δερματομυοσίτιδα
 - Αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (ALS)

The spectrum of Autoimmune Disease



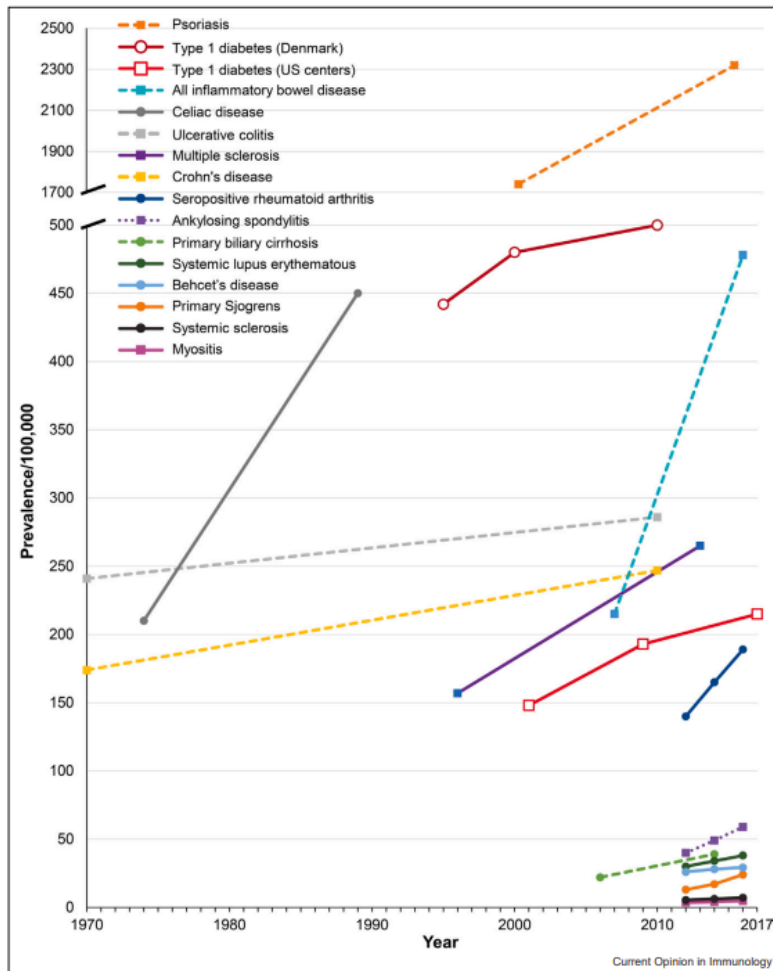
Εικόνα 1: <https://www.google.gr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fnutritioncanheal.com%2Fen%2Fis-leaky-gut-the-root-cause-of-your-autoimmune-condition%2F&psig=AOvVaw2ni5KkoJprlBPatoLVq6w8&ust=1697676735106000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCND1h-mw>

1.4 Επιδημιολογία Αυτοάνοσων Νοσημάτων:

Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Αυτοάνοσων και σχετιζόμενων Παθήσεων (AARDA) υπάρχουν πάνω από 100 αυτοάνοσα νοσήματα και περίπου 50 εκατομμύρια Αμερικανοί πάσχουν από ένα ή και περισσότερα, ενώ περίπου το 75% αυτών είναι γυναίκες (*Autoimmune Association, Autoimmune Disease Awareness, Advocacy, Education & Research - Autoimmune Association*).

Αν και η επιδημιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων θεωρείται σχετικά σπάνια, έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα του πληθυσμού. Ο συνολικός επιπολασμός είναι περίπου 3-5% στο γενικό πληθυσμό και τόσο εκείνος όσο και η επίπτωση ποικίλλουν μεταξύ των νοσημάτων. Όταν λαμβάνουμε υπόψιν τις διακυμάνσεις στην ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η επιδημιολογία γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη (*Wang L., Wang F.S. & Gershwin M.E. (2015)*). Εθνικές και γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν τεκμηριωθεί, και φαίνεται πως συγκεκριμένες ομάδες μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ορισμένες ασθένειες και χαμηλότερο για άλλες (*Cooper G.S. et al. (2003)*). Για παράδειγμα, η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι άνισα κατανομημένη σε όλο τον κόσμο και ο

επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ <5 ανά περιπτώσεων ανά 100000 άτομα στις τροπικές περιοχές και στην Ασία και >200 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα -σε εύκρατες περιοχές. Η συχνότητά της στην Ευρώπη έχει αναφερθεί ότι είναι 0,8-8,7 ανά 100.000 άτομο-έτη, 2,7-7,5 ανά 100.000 άτομα-έτη στην Βόρεια Αμερική και 0,7-3,6 ανά 100.000 άτομα-έτη στην Ασία και τη Μέση Ανατολή (Wang L. et al. (2015)).



Παραδείγματα του αυξανόμενου επιπολασμού των αυτοάνοσων νοσημάτων σε όλο τον κόσμο τις τελευταίες δεκαετίες. Οι εκτιμήσεις για τις χρονικές περιόδους συνδέονται με γραμμές για την οπτικοποίηση των τάσεων. Οι πηγές δεδομένων είναι για την ψωρίαση στον Καναδά [70], διαβήτης τύπου 1 στη Δανία [71] και στις Ηνωμένες Πολιτείες [72], κοιλιοκάκη στις Ηνωμένες Πολιτείες [73], σκλήρυνση κατά πλάκας στον Καναδά [74], πρωτοπαθής χολική κίρρωση στις Ηνωμένες Πολιτείες [75], όλες οι φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου στις Ηνωμένες Πολιτείες [76]. Νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα στις Ηνωμένες Πολιτείες [77]; και οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, νόσος Behcet, πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, συστηματική σκλήρυνση και μυοσίτιδα στην Κορέα

Εικόνα 2: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>

1.5 Γιατί υπάρχει μεγάλη έξαρση τα τελευταία χρόνια;

Καθώς τα χρόνια περνάνε, δημογραφικά αποτελέσματα και έρευνες δείχνουν πως υπάρχει μία έξαρση τα τελευταία χρόνια ως προς την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, με αποτέλεσμα πολλοί να κάνουν λόγο για μία γενικότερη παγκόσμια επιδημία. Οι κύριοι και πιο πιθανοί λόγοι για τους οποίους φαίνεται να εμφανίζεται αυτό το γεγονός είναι:

1. Η ελλιπής έκθεση στον ήλιο και η έλλειψη βιταμίνης D.
2. Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής και κυρίως διατροφής

3. Το αυξημένος στρες και άγχος της καθημερινότητας
4. Ο αυξημένος χρόνος καθιστικής ζωής
5. Έλλειψη έκθεσης σε βακτήρια και ιούς
6. Το κάπνισμα
7. Η λήψη διαφόρων φαρμακευτικών παρασκευασμάτων
8. Η εξωγενής χρήση ορμονών
9. Τα παρασιτοκτόνα-εντομοκτόνα

Η βιταμίνη D θεωρείται απαραίτητη για την ολική υγεία και την ευεξία του ανθρώπου και αυτό είναι εμφανές καθώς παρέμεινε μία από τις σημαντικότερες βιταμίνες κατά την διάρκεια της εξέλιξης για την διατήρηση του μεταβολισμού του ασβεστίου και τελικά για την εξέλιξη της ζωής από την ανάπτυξη ενδοσκελετών και την εξόρμηση στη στεριά (*Holick M. F. (2004)*). Έτσι, δεν είναι διόλου περίεργο, πως η χαμηλή κατάσταση βιταμίνης D έχει συσχετιστεί στην αιτιολογία εμφάνισης διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και την φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου. Πειραματικά δεδομένα, δείχνουν πως η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της αυτοανοχής. Η ορμόνη της βιταμίνης D (1,25 διυδροξύ βιταμίνη D3) ρυθμίζει τη λειτουργία των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1) και των δενδριτικών κυττάρων, ενώ διεγείρει τη ρυθμιστική λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, έχει αποδειχθεί πως γίνεται έκφραση γενετικών πολυμορφισμών για τα ρυθμιστικά γονίδια της βιταμίνης D. Η γενετικές διαφοροποιήσεις στον υποδοχέα της βιταμίνης D (Vitamin D Receptor, VDR) ενδείκνυται να είναι ένα από τα πολλά γονίδια που προδιαθέτουν άτομα στην ανάπτυξη αυτοανοσίας (*Cantorna M. T. & Mahon B. D. (2004)*).

Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν συχνά έλλειψη βιταμίνης D διότι λόγω της εμφάνισης αυξημένου σωματικού λίπους δεσμεύεται ποσότητας της βιταμίνης D και αυτό οδηγεί στον εμπόδιο του φυσιολογικού μεταβολισμού της. Εικάζεται, ότι τα παχύσαρκα άτομα χρειάζονται έως και 2,5 φορές περισσότερη βιταμίνη D απ' ότι άτομα που έχουν φυσιολογικό ποσοστό σωματικού λίπους (*Ekwaru J. P., Zwicker J. D., Holick M. F., Giovannucci E. & Veugelers P. (2014)*).

1.6 Οξειδωτικό στρες και Φλεγμονή:

Το οξειδωτικό στρες έχει οριστεί ως η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες) και της αντιοξειδωτικής άμυνας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό των ιστών (*Betteridge J. D. (2000)*). Το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στα αυτοάνοσα νοσήματα και πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες συμμετέχουν στην δημιουργία/εμφάνισή του. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως, το τριχλωροαιθυλένιο (TCE), το πυρίτιο, η πριστάνη, ο υδράργυρος και ο καπνός προκαλούν αυτοάνοση απόκριση, πιθανώς μέσω μηχανισμών του οξειδωτικού στρες (*Khan F. M. & Wang G. (2018)*).

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναφερθεί, σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, η ύπαρξη τροποποιήσεων σε πρωτεΐνες, με τη μεσολάβηση του οξειδωτικού στρες (*Khan F. M. et al. (2018)*). Πιο αναλυτικά, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποδηλώνουν πως οι αντιδράσεις που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες μπορεί να διαδραματίζουν πιθανό ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη σε πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA (*Wang Y, Li S. & Li C. (2019)*).

Η φλεγμονή, υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι μία μικρής διάρκειας, φυσιολογική άμυνα έναντι της μόλυνσης από έναν παθογόνο μικροοργανισμό και της βλάβης των ιστών. Ωστόσο, σε πολλές χρόνιες παθήσεις, η φλεγμονώδης απόκριση συνεχίζεται για αρκετό καιρό, με αποτέλεσμα να οδηγήσει σε σημαντική βλάβη ιστών και οργάνων. Πρόσφατα, αυξανόμενα στοιχεία, έχουν δείξει ότι η μη φυσιολογική φλεγμονώδης απόκριση, συνδέεται άρρηκτα με πολλές χρόνιες ασθένειες, ειδικά σε αυτοάνοσα νοσήματα (πχ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ουρική αρθρίτιδα και διαβήτης) (*Duan L. Rao X. & Sigdel K. (2019)*).

Είναι γνωστό ότι οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις, με τη μεσολάβηση των T-λεμφοκυττάρων, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτό περιλαμβάνει τις αποκρίσεις των κυττάρων Th1, Th2, και Th17. Πρόσφατα στοιχεία έχουν αποκαλύψει ότι η δυσλειτουργία των T-λεμφοκυττάρων συμβάλλει σημαντικά στη φλεγμονή που χαρακτηρίζει την αυτοάνοση νόσο (*Duan L. et al. (2019)*).

Εκτός, όμως από τα T-λεμφοκύτταρα, εμπλέκονται και άλλα ανοσοκύτταρα στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Περισσότερο γνωστά, είναι τα B-λεμφοκύτταρα καθώς

έχουν την ικανότητά να παράγουν αντισώματα, τα οποία συχνά παίζουν επιβλαβή ρόλο στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων (*Duan L. et al. (2019)*).

2. Διατροφή και Υγεία:



Εικόνα 3:

https://www.google.gr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedicahospitals.in%2Fblog%2Fnutrition-what-is-it-and-why-is-it-important%2F&psig=AOvVaw3W5hYRxaHh-TNHjil3muSz&ust=1697677553368000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBEQjRxqFwoTCPDTw--z_oEDFQAAAAAdA

Η διατροφή και η ανοσία έχουν συνδεθεί μεταξύ τους για αιώνες, εφόσον η σωστή διατροφή έχει ζωτική σημασία για την προάσπιση της υγείας. Είναι γνωστό, από αμνημονεύτων χρόνων, πως η διατροφή όχι μόνο παίζει σημαντικό ρόλο στη γενική ανάπτυξη και ευημερία ενός ατόμου, αλλά και στην ανοσολογική κατάσταση και στην ευαισθησία ή προστασία του από μία ασθένεια (*Wakhlu A. & Agarwal V. (2013)*). Μέσω αυτής τροφοδοτούμε τον οργανισμό μας, με όλα τα απαραίτητα δομικά συστατικά που χρειάζεται, για να επιτελέσει βασικές λειτουργίες του με απώτερο σκοπό να μας κρατήσει στη ζωή (*Chandra R. K. & Kumari S (1994)*), (*Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. (2021)*).

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για την σχέση μεταξύ διατροφής και ανοσοποιητικού συστήματος ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και στις αρχές της δεκαετίας του 1970, όπου περιεγράφηκαν για πρώτη φορά οι ανοσολογικές συνέπειες του υποσιτισμού πρωτεΐνης-ενέργειας στις διαταραχές υποσιτισμού *kwashiorkor* και *marasmus* (*Harbig L. S. (1996)*).

Διάφορα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά έχει βρεθεί πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση βέλτιστων ανοσολογικών αποκρίσεων (*Chandra R. K. et al. (1994)*). Έρευνες έχουν δείξει πως η έλλειψη σωστής διατροφής και η κακή θρέψη είναι οι πιο γνωστές αιτίες ανοσοανεπάρκειας παγκοσμίως. Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, υποδηλώνουν

ότι οι διατροφικές ελλείψεις μεταβάλλουν την ανοσο-ικανότητα και αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης (*Chandra R. K. (1997)*). Επομένως, είναι εμφανές πως η διατροφή και η διατροφική κατάσταση που έχει κάποιος επηρεάζει έμμεσα αλλά και άμεσα λειτουργίες του ανοσοποιητικού του συστήματος και μπορούν να έχουν βαθιές επιπτώσεις στην αντίσταση στις λοιμώξεις και στα αυτοάνοσα νοσήματα (*Harbige L. S. (1996)*). Ο τομέας της διατροφής και της ανοσολογίας αναπτύχθηκε αρχικά από τον Δρ. *Robert A. Good* στις αρχές του 1970 στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα μαζί με τους Δρ. *Yunis, Fernades, Jose, Cooper, Kramer κα. (Fernandes G. (2008))*

Τα θρεπτικά συστατικά ενισχύουν ή καταστέλλουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ανάλογα με την θρεπτική ουσία και την ποσότητα που θα καταναλωθεί (*Harbige L. S. (1996)*). Η βέλτιστη αλλά ισορροπημένη πρόσληψη τροφής διατηρεί υγιή ανάπτυξη. Ωστόσο η ανισορροπία και η υπερβολική διατροφή προάγει την παχυσαρκία, τον διαβήτη, την κακοήθεια, την οστεοπόρωση, διάφορα λοιμώδη νοσήματα κα. (*Fernandes G. (2008)*).

Σε περιπτώσεις διατροφικών ελλείψεων έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό οι ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι λεμφικοί ιστοί παρουσιάζουν σημαντική ατροφία. Ο θύμος αδένας είναι μικρός. Ιστολογικά, υπάρχει απώλεια της φλοιμελικής διαφοροποίησης, δηλαδή, υπάρχουν λιγότερα λεμφοειδή κύτταρα και τα σώματα Hassal (αιμοσφαίρια τα οποία βρίσκονται στο μυελό του ανθρώπινου θύμου, σχηματίζονται από ηωσινόφιλα τύπου 5, επιθηλιακά δικτυωτά κύτταρα διατεταγμένα ομόκεντρα και αποτελούνται από μία κεντρική μάζα, που αποτελείται από ένα ή περισσότερα κοκκώδη κύτταρα και μία κάψουλα που σχηματίζεται από επιθηλιακά κύτταρα. Η λειτουργία των αιμοσφαιρίων του Hassal είναι ακόμη ασαφής) μεγεθύνονται, εκφυλίζονται και περιστασιακά ασβεστοποιούνται. Στον σπλήνα υπάρχει απώλεια λεμφικών κυττάρων γύρω από μικρά αιμοφόρα αγγεία. Τέλος, στον λεμφαδένα, οι εξαρτώμενες από τον θύμο αδένες περιοχές παρουσιάζουν εξάντληση του λεμφοειδούς. (*Chandra R. K. et al. (1994)*). Η υποθρεψία πρωτεϊνικής ενέργειας, σχετίζεται με σημαντική βλάβη στην κυτταρική ανοσία, στην λειτουργία των φαγοκυττάρων, στις εκκριτικές συγκεντρώσεις αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης A και στην παραγωγή κυτοκίνης.

Γενικά, η ανεπάρκεια σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, ακόμα και σε ήπια κατάσταση, οδηγεί σε αλλοιωμένες ανοσο-αποκρίσεις. Από τα μικροθρεπτικά συστατικά, ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, ο σίδηρος, ο χαλκός, οι βιταμίνες A, C, E, B-6, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, προβιοτικά, φλαβανόλες και το φολικό οξύ εμφανίζουν τις πιο σημαντικές επιρροές στο ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς εμπλέκονται σε λοιμώξεις, αλλεργίες και αυτοάνοσα

νοσήματα (*Selmi C. & Tsuneyama K. (2010)*). Σύμφωνα με κάποιες παρατηρήσεις, η πρόσθετη δόση βιταμινών A και E, σιδήρου και ψευδαργύρου, συνδέονται με ενισχυμένη ανοσία. Πρόσφατες μελέτες, υποδεικνύουν πως τα συμπληρώματα ψευδαργύρου ωφελούν στην ενίσχυση της ανοσίας και στη μείωση της συχνότητας μόλυνσης σε βρέφη (*Chandra R.K. (2002)*).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης A συνδέεται στενά με μειωμένη ανοσία και λοιμώδη νοσήματα, καθώς η βιταμίνη A έχει ουσιαστικό ρόλο στη μόλυνση και τη συντήρηση των επιφανειών του βλεννογόνου. Επίσης, μέσα από συλλογή στοιχείων φαίνεται πως οι υποπληθυσμοί των T-λεμφοκυττάρων, οι κυτοκίνες και οι υποκατηγορίες αντισωμάτων επηρεάζονται από τη βιταμίνη A.

Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, τα συμπληρώματα βιταμίνης E φαίνεται να προστατεύουν από λοιμώξεις και να συνδέονται με διεγερτικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Όσο αφορά τον άνθρωπο, η βιταμίνη E και άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες παρουσιάζεται να αυξάνουν τον αριθμό CD4+ κυττάρων (πρόκειται για βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα τα οποία διεγείρουν την απόκριση όλων των άλλων T-λεμφοκυττάρων).

Τα διατροφικά λιπίδια και ο ψευδάργυρος έχουν ουσιαστική επίδραση στην αυτοανοσία, από την προστασία έως την ενίσχυση των ανοσοπαθολογικών διεργασιών στα ζώα. Έρευνες έχουν δείξει πως υπάρχει σημαντική δυνατότητα τροποποίησης της ανθρώπινης αυτοάνοσης νόσου με χειρισμό της λιπιδικής διατροφής (*Harbige L. S. (1996)*). Τα βρέφη χαμηλού βάρους έχουν παρατεταμένη μείωση της κυτταρικής ανοσίας, που μπορεί να αποκατασταθεί εν μέρει με την παροχή επιπλέον ποσοτήτων διαιτητικού ψευδαργύρου (*Chandra R.K. (2002)*).

Η ανεπάρκεια πυριδοξίνης (βιταμίνης B6) προκαλεί ατροφία των λεμφικών οργάνων, σημαντική μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μείωση των αποκρίσεων των αντισωμάτων και της παραγωγής της IL-2 (ιντερλευκίνη 2).

Ο διαιτητικός χαλκός είναι σημαντικός για την πρόληψη της μόλυνσης σε ορισμένα ζώα και η λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων είναι ελαττωματική σε καταστάσεις ανεπάρκειας, λόγω της αδυναμίας παραγωγής IL-2.

Το σελήνιο, έχει συνδεθεί με ιογενή λοίμωξη, βελτιωμένες λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων και επαγόμενη από την TNFβ (Tumor Necrosis Factor Beta, είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και παίζει ρόλο στη ρύθμιση

των κυττάρων του ανοσοποιητικού, τη φλεγμονή και την απόπτωση, επίσης, συμμετέχει στην ανάπτυξη δευτερογενών λεμφικών οργάνων και στην ογκογένεση) αύξηση της φυσικής δραστηριότητας των NK κυττάρων (Natural Killers, φυσικά κύτταρα δολοφονίας ή φυσικοί φονείς, είναι ένας τύπος ανοσοκυττάρου που παίζει ρόλο στην άμυνα ενάντια στον καρκίνο και στα ενδοκυτταρικά παθογόνα. Ένας από τους τρόπους με τους οποίους τα κύτταρα αυτά εκτελούν την λειτουργία τους είναι με την παραγωγή κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερφερόνης- γ (IFN- γ), η οποία, έχει αντιικές, ανοσορυθμιστικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Μπορεί να ενισχύσει την αντιμικροβιακή δράση των φαγοκυττάρων για την εξάλειψη των μικροβίων) (*Harbige L. S. (1996)*).

Ο υπερσιτισμός, που είναι μια κατάσταση όπου γίνεται κατανάλωση περισσότερων θρεπτικών ουσιών από ό,τι χρειάζεται ο οργανισμός για την κανονική ανάπτυξη και λειτουργία, είναι επίσης μια μορφή δυσλειτουργίας της διατροφής. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα μπορούν να έχουν μειωμένη ανοσία, δηλαδή το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί να μη λειτουργεί τόσο αποτελεσματικά. (*Chandra R.K. (2002)*).

2.1 Πρωτεΐνες:

Οι πρωτεΐνες αποτελούν απαραίτητα στοιχεία για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού μας. Οι ανοσολογικές συνέπειες του πρωτεϊνικού-ενεργειακού-υποσιτισμού (Protein-Energy-Malnutrition, PEM) περιλαμβάνουν, εξασθενημένες πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις T-λεμφοκυττάρων, T-λεμφοκύτταρα χαμηλής κυκλοφορίας, ιδιαίτερα κύτταρα υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου (*Harbige L. S. (1996)*) (Delayed Type Hypersensitivity, DTH, τύπος ανοσολογικής απόκρισης που διαμεσολαβείται από T-λεμφοκύτταρα. Πιο αναλυτικά, DTH ορίζεται ως η στρατολόγηση των T κυττάρων σε ιστούς που ενεργοποιούνται από κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο για την παραγωγή κυτοκινών που μεσολαβούν στην τοπική φλεγμονή. Τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα μπορούν και τα δύο να μεσολαβήσουν στις αποκρίσεις DTH) (*Kalish R. S. & Askenase P. W. (1999)*) (*Jyonouchi H. (2018)*) για ανάκληση αντιγόνων όπως τοξοειδές τετάνου. Η ικανότητα των πολυμορφοπυρηνικών λευκοκυττάρων να σκοτώνουν μικροοργανισμούς είναι μειωμένη και υπάρχουν ιστομορφολογικές αλλαγές στους λεμφικούς ιστούς, κυρίως η ατροφία του θύμου αδένου. Αντίθετα, υπάρχει αυξημένη IgG, IgM, IgA, IgD και IgE ορού, σε αντίθεση με

κατεσταλμένη έκκριση της IgA. Ωστόσο, παρά τις αυξημένες ανοσοσφαιρίνες ορού, η λειτουργική συγγένεια του αντισώματος που παράγεται έναντι αντιγόνων όπως, το τοξοειδές του τετάνου, είναι χαμηλότερη τόσο μετά την πρωτογενή, όσο και την δευτερογενή ανοσοποίηση σε σύγκριση με άτομα που τρέφονται επαρκώς. Επιπλέον, τα επίπεδα ορού όλων των πρωτεϊνών του συμπληρώματος εκτός από το C4 μειώνονται. Το C4 είναι ένα πρωτεϊνικό συστατικό του συστήματος συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην απομάκρυνση των παθογόνων από το σώμα. Το C4 εμπλέκεται στην κλασική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος, η οποία απαιτεί την παρουσία αντισωμάτων. Συνήθως τα άτομα που έχουν έλλειψη σε C4 εμφανίζουν μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις (*Harbige L. S. (1996)*). Ακόμη, η δραστηριότητα της δεοξινουκλεϊδικής τρανσφεράσης στα λευκοκύτταρα αυξάνεται. Επιπλέον εμφανίζεται μέτρια μείωση του αριθμού των CD8+ κυττάρων, και η αναλογία των CD4+ κυττάρων προς τα CD8+ κύτταρα είναι σημαντικά πιο χαμηλή από αυτή των τρεφόμενων σωστά.

2.2 Βιταμίνη A:

Η ανακάλυψη της βιταμίνης A έγινε το 1913 από τους *Mc Collum* και *Davis* ενώ την δεκαετία του 1920 ακολούθησε η περιγραφή του *Bloch* για την συσχέτιση της ανεπάρκειάς της με τον υποσιτισμό και με την βοήθεια των ιστολογικών μελετών των *Mori*, *Wolbach* και *Howe* αποδείχθηκε πως η βιταμίνη A απαιτείται για τη διατήρηση της φυσιολογικής μορφολογίας του επιθηλίου. Μετέπειτα έρευνες οδήγησαν το 1930 σε τεκμηριωμένη συσχέτιση της έλλειψης βιταμίνης A και της λοίμωξης. Σε μία σημαντική ανασκόπηση το 1968 με πάνω από 350 πειραματικές μελέτες σχετικά με τη διατροφή και τις λοιμώξεις ο *Scrimshaw et al.* έγραψε ότι «καμία διατροφική ανεπάρκεια δεν είναι πιο σταθερά συνεργιστική μη μολυσματική ασθένεια από αυτή της βιταμίνης A» (*Ross A.C. (1992)*).

Η Βιταμίνη A (ρετινόλη και τα παράγωγα αυτής) ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και είναι απαραίτητη για ποικίλες βιολογικές διεργασίες, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με την ανάπτυξη, την κυτταρική διαφοροποίηση και τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο ή κυττάρου με υποστρώματος. Η βιταμίνη A είτε με τη μορφή ρετινόλης είτε με τη μορφή του μεταβολίτη της, το ρετινοϊκό οξύ, έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την απόρριψη ορισμένων ανοσογόνων όγκων, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται σε ενισχυμένη ανοσολογική επιτήρηση (*Ross A.C. (1992)*).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α ακόμη και σε σχετικά πρώιμα στάδια, σχετίζεται με διαταραχή της γραμμικής ανάπτυξης του χόνδρου και της ανάπτυξης των οστών, καθώς και με αλλαγές στη διαφοροποίηση και λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως η ανεπάρκεια σε βιταμίνη Α σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση στη μόλυνση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί η ανεπάρκειά της να επηρεάσει την ανοσία είναι, με αλλαγές στη λεμφοποίηση και ωρίμανση των λεμφοκυττάρων, με μη φυσιολογική παραγωγή κυτοκίνης, με αλλαγή στη δομή της μεμβράνης που επηρεάζει τους υποδοχείς για αντιγόνα, βοηθητικά μόρια ή κυτοκίνες, με αύξηση της ικανότητα διείσδυσης των βακτηρίων, των ιών και των παρασίτων μέσω των επιθηλιακών φραγμών και με μείωση της κάθαρσης των παθογόνων από κυτταροτοξικούς και φαγοκυτταρικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, έχει αναφερθεί πως το βάρος του θύμου μειώνεται και η έντονη ατροφία κάνει σιγά-σιγά την εμφάνισή της. Ακόμη, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α έχει συσχετιστεί με σημαντικά μειωμένη κυτταροτοξική δραστηριότητα των NK κυττάρων (Ross A.C. (1992)).

Η χρόνια ανεπάρκεια βιταμίνης Α σχετίζεται με απώλεια όρεξης και αφάνεια, ενώ τα τελευταία στάδια της ανεπάρκειά της συνήθως επιδεινώνονται από τη γενική κακή διατροφή (Ross A.C. (1992)). Ενώ, η υπερβολική πρόσληψη μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις, καθώς μπορεί να καταστείλει διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες και να προκαλέσει τοξικότητα. (Harbige L. S. (1996)).

Όπως παρατηρήθηκε, για την δραστηριότητα των NK κυττάρων, η βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης Α, αποκατέστησε επίσης την ικανότητα αυτών των κυττάρων να παράγουν συνολική δραστηριότητα IFN ((Ross A.C. (1992)).

Η βιταμίνη Α μπορεί να ληφθεί είτε ως τρανς ρετινόλη, είτε ως εστέρες ρετινυλίου ή ως καροτίνη. Σε επίπεδο ιστού, η τρανς ρετινόλη και η καροτίνη οξειδώνονται σε ρετιναλδεΐδη η οποία έπειτα οξειδώνεται σε τρανς ρετινοϊκό οξύ (Selmi C. et al. (2010)).

Η μέτρια αύξηση της πρόσληψης της βιταμίνης Α μέσω της μορφής της ως καροτένιο-β φαίνεται να ενισχύει τις ανοσιακές απαντήσεις. Πιο αναλυτικά, το καροτένιο-β βοηθάει στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της αυξημένης δραστηριότητας των NK κυττάρων (Barringer T. A., Kirk J. K., Santaniello A. C., Foley K. L. & Miscielutte R. (2003)). Επιπροσθέτως, τα ρετινοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία της ψωρίασης (Selmi C. et al. (2010)).

Το β-καροτένιο είναι το πιο διαδεδομένο καροτενοειδές και περιέχεται κυρίως σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, και κυρίως σε φρούτα και λαχανικά με έντονο κίτρινο ή πορτοκαλί χρώμα. Μερικά από τα πιο πλούσια σε β-καροτένιο τρόφιμα είναι τα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως το σπανάκι και το λάχανο, οι γλυκοπατάτες, τα καρότα, το μπρόκολο, η γλυκιά κολοκύθα, το πεπόνι, το μάνγκο, οι κόκκινες και κίτρινες πιπεριές, τα βερίκοκα και ο αρακάς (*Vitamin A, The Nutrition source, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Vitamin A | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health Accessed 04/2023*).

2.3 Βιταμίνες του Συμπλέγματος Β:

Το σύμπλεγμα των βιταμινών Β αποτελείται από 8 υδατοδιαλυτές βιταμίνες, την θειαμίνη (B1), τη ριβοφλαβίνη (B2), τη νιασίνη (B3), το παντοθενικό οξύ (B5), τη πυριδοξίνη (B6), τη βιοτίνη (B7), το φυλλικό οξύ (B9) και την κοβαλαμίνη (B12). Κάθε μία από αυτές τις βιταμίνες έχει μοναδικές λειτουργίες και γενικά βοηθούν τον οργανισμό μας να παράγει ενέργεια και σημαντικά μόρια που χρειαζόμαστε στα κύτταρά μας.

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β βοηθούν στην υποστήριξη ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος, υποστηρίζοντας την υγεία των κυττάρων, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα επίπεδα ενέργειας και την καρδιαγγειακή υγεία (*Peterson C. T., Rodionov D. A., Osterman A. L. & Peterson S. N. (2020)*).

Η θειαμίνη παίζει ουσιαστικό ρόλο στο μεταβολισμό βοηθώντας στη μετατροπή των θρεπτικών συστατικών σε ενέργεια (*B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects and Dosage B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects, and Dosage (healthline.com) Accessed 04/2023*). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β1 φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση του βάρους του θύμου αδένος και την κινητικότητα των PMN (Polymorphonuclear Leukocytes, Πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα οποία είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που περιλαμβάνει ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα. Τα PMN είναι ένα υποτύπος των λευκοκυττάρων και παίζουν κεντρικό ρόλο στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα) (*Selmi C. et al. (2010)*).

Η ριβοφλαβίνη, γνωστή και ως βιταμίνη Β2, είναι ζωτική για τη μετατροπή των τροφίμων που καταναλώνουμε σε ενέργεια. Επιπλέον, λειτουργεί ως αντιοξειδωτικό, βοηθώντας στην προστασία του οργανισμού από τη ζημιά που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες. (*B-*

Complex Vitamins: Benefits, Side Effects and Dosage [B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects, and Dosage \(healthline.com\)](#) Accessed 04/2023). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B2 μειώνει τις αποκρίσεις Ab κυττάρων (είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν και εκκρίνουν αντισώματα (immunoglobulins) σε απάντηση σε ένα αντιγόνο (antigen), αποτελούν μια υποκατηγορία των λεμφοκυττάρων και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία μνήμης ανοσοποίησης, η οποία βοηθά στη διατήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε επίπεδα υψηλής απόδοσης) (, το βάρος του θύμου αδένος και των αριθμό των λεμφοκυττάρων που κυκλοφορούν στο σώμα (*Selmi C. (2010)*)).

Η νιασίνη παίζει ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση, τον μεταβολισμό και την παραγωγή και επιδιόρθωση του DNA. Είναι σημαντική για την υγεία, καθώς υποστηρίζει το δέρμα, το πεπτικό σύστημα και την ψυχική υγεία. Επιπλέον βοηθάει στην καλή λειτουργία περισσότερων από διακοσίων ενζύμων στο σώμα (*Peterson C. T. et al. (2020)*).

Το παντοθενικό οξύ, βοηθάει το σώμα να αποκτήσει ενέργεια από τα τρόφιμα και επίσης εμπλέκεται στην παραγωγή ορμονών και χοληστερόλης.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B6 μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και την πολλαπλασιαστική απόκριση, το βάρος του λεμφικού ιστού, την παραγωγή IL-2, την απόκριση DTH και βοηθάει στην απόρριψη μολυσμάτων. Επιπλέον, εμπλέκεται στον μεταβολισμό των αμινοξέων, στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη δημιουργία νευροδιαβιβαστών. Τα συμπληρώματα πυριδοξίνης προστατεύουν από την επαγόμενη από την υπεριώδη ακτινοβολία UV-B ανοσοκαταστολή (*Peterson C. T. et al. (2020)*).

Η βιοτίνη, είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών και ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B7 μειώνει το βάρος του θυμικού αδένος και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (*Selmi C. et al. (2010)*).

Η βιταμίνη B12 και η βιταμίνη B9 είναι και οι δύο ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο αναλυτικά, και οι δύο είναι απαραίτητες για την παραγωγή επαρκούς ποσότητας ερυθρών αιμοσφαιρίων για τη μεταφορά οξυγόνου σε ολόκληρο το σώμα. Σε περίπτωση ανεπάρκειας ενός ή και των δύο αυτών βιταμινών, το ανοσοποιητικό σύστημα ενδέχεται να παραπαίει και εν τέλει ο οργανισμός να δυσκολεύεται να αποκρούσει τους παθογόνους μικροοργανισμούς (*Peterson C. T. et al. (2020)*). Συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 καταστέλλει τις λειτουργίες των φαγοκυττάρων, την απόκριση της DTH και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων (*Selmi C. et al. (2010)*).

Υπάρχουν πολλές τροφές πλούσιες σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Αναλυτικότερα για την κάθε βιταμίνη ξεχωριστά:

Η βιταμίνη Β1 βρίσκεται φυσικά σε ορισμένα τρόφιμα και προστίθεται σε άλλα. Μερικές από τις πλουσιότερες πηγές τροφίμων βιταμίνης Β1 αποτελούν τα δημητριακά ολικής αλέσεως, το κρέας (χοιρινό κρέας, μοσχαρίσιο συκώτι) και τα ψάρια (πέστροφα, σολομός, τόνος), οι φακές, το ψωμί ολικής αλέσεως, τα σπαράγγια, τα φασολάκια πράσινα, οι γλυκοπατάτες, τα καρύδια macadamia, το σουσάμι, τα οστρακοειδή, τα λαχανάκι Βρυξελλών, το καστανό ρύζι, τους ηλιόσπορους, το φύτρο σιταριού και το πλιγούρι βρώμης.

Η βιταμίνη Β2 βρίσκεται στο κρέας και κυρίως στο κρέας από όργανα (μοσχαρίσιο συκώτι, το μοσχαρίσιο φιλέτο,), τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα (το γάλα, το γιαούρτι), τα μανιτάρια, τα εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού και τα μύδια.

Η βιταμίνη Β3, βρίσκεται σε ζωικά προϊόντα όπως, κρέας (βοδινό συκώτι), ψάρια (τόνος), πουλερικά (συκώτι κοτόπουλου) όπως και σε προϊόντα φυτικής προέλευσης, για παράδειγμα αβοκάντο, δημητριακά ολικής αλέσεως, φακές και μανιτάρια.

Η βιταμίνη Β5, βρίσκεται στα μανιτάρια, στο κρέας οργάνων (πχ. συκώτι μοσχαριού και κοτόπουλου), στα θαλασσινά, τα ψάρια (σολομός), το γιαούρτι, το αβοκάντο, στα φασόλια και στους ξηρούς καρπούς

Η βιταμίνη Β6 βρίσκεται στα ψάρια (τόνος), στο κοτόπουλο, στο τόφου, στο κρέας (χοιρινό, μοσχάρι), στις γλυκοπατάτες, στα ρεβίθια, στις μπανάνες, στις πατάτες, στο αβοκάντο και στα φιστίκια.

Η βιταμίνη Β7, βρίσκεται στα όσπρια, στον κρόκο αυγού, στο κρέας οργάνων (πχ. μοσχαρίσιο συκώτι), στους ξηρούς καρπούς (πχ. καρύδια), στους σπόρους, στα μανιτάρια, το αβοκάντο, τις γλυκοπατάτες και την μαγιά.

Η βιταμίνη Β9, βρίσκεται στα όσπρια, στα αυγά, στα εσπεριδοειδή, τα ενισχυμένα δημητριακά, το κρέας (συκώτι μοσχαριού και κοτόπουλου), το σπανάκι, τα σπαράγγια και τα λαχανάκια Βρυξελλών.

Η βιταμίνη Β12, βρίσκεται σε ζωικά προϊόντα όπως κρέας (πχ. συκώτι μοσχαριού), ψάρια (σολομός, πέστροφα, μύδια), αυγά, γαλακτοκομικά και εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού (*B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects and Dosage* [B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects, and Dosage \(healthline.com\)](#) Accessed 04/2023).

2.4 Βιταμίνη C:

Η βιταμίνη C ή αλλιώς Ασκροβικό οξύ, είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη και αποτελεί ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό για τον άνθρωπο, καθώς δεν μπορεί να το συνθέσει λόγω απώλειας ενός ενζύμου-κλειδιού στη βιοσυνθετική οδό της. Η βιταμίνη αυτή σχετίζεται με πληθώρα λειτουργιών λόγω της δυνατότητάς της να δίνει ηλεκτρόνια. Πρόκειται για ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και συμπάραγοντα μίας οικογένειας βιοσυνθετικών γονιδιακών ρυθμιστικών και γονιδιακών ρυθμιστικών ενζύμων. Επιπλέον, συμβάλλει στην άμυνα του ανοσοποιητικού υποστηρίζοντας μερικές κυτταρικές λειτουργίες τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας. Ακόμη, η βιταμίνη C υποστηρίζει τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών και προάγει τη δράση σάρωσης των οξειδωτικών του δέρματος, προστατεύοντας έτσι δυνητικά από το οξειδωτικό στρες του περιβάλλοντος. Η βιταμίνη C μέσω της συσσώρευσής της στα φαγοκυτταρικά κύτταρα (πχ. ουδετερόφιλα) ενισχύει την χημειοταξία, τη φαγοκυττάρωση, την παραγωγή αντιδραστικού οξυγόνου και τελικά τη μικροβιακή θανάτωση. Όσο αφορά τα λεμφοκύτταρα, έχει αποδειχθεί πως ενισχύει στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των B- και T-λεμφοκυττάρων, πιθανόν λόγω των γονιδιακών ρυθμιστικών της επιδράσεων (Carr A. C. & Maggini S. (2017)).

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης C, οδηγεί σε εξασθενημένη ανοσία και μεγαλύτερη ευαισθησία σε λοιμώξεις, όπου με την σειρά τους επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα της βιταμίνης C λόγω της ενισχυμένης φλεγμονής και των μεταβολικών απαιτήσεων (Carr A. C. et al. (2017)). Ακόμη, μειώνει τη δραστηριότητα των φαγοκυττάρων, την αντίσταση σε όγκο, τις αντιδράσεις DTH, την απόρριψη μοσχεύματος και επιβραδύνει την αποκατάσταση ενός τραύματος (Madeline McCurry-Schmidt (2021)).

Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης C, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μίας δυνητικά θανατηφόρου νόσου, της νόσου του σκορβούτου. Η ασθένεια αυτή, χαρακτηρίζεται από εξασθένηση των κολλαγόνων δομών και έτσι υπάρχει φτωχή επούλωση πληγών και μειωμένη ανοσία. Τα άτομα που πάσχουν από αυτή την ασθένεια, είναι πολύ ευαίσθητα σε δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις, όπως η πνευμονία (Carr A. C. et al. (2017)).

Η λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνη C φαίνεται να βοηθάει στην αποτροπή και στη θεραπεία αναπνευστικών και συστηματικών λοιμώξεων. Για την πρόληψη της λοίμωξης απαιτείται πρόσληψη βιταμίνης C μέσω της διατροφής ώστε να παρέχεται η τουλάχιστον

επαρκής ποσότητα αν όχι να βρίσκεται σε κορεσμένα επίπεδα στο πλάσμα (100-200mg/ημέρα) βιταμίνης C, ώστε να βελτιστοποιηθούν και τα επίπεδα των κυττάρων και των ιστών. Ωστόσο, όταν υπάρχει λοίμωξη, η θεραπεία απαιτεί σημαντικά υψηλότερες δόσεις βιταμίνης C (μιλώντας πλέον για g/ημέρα) ώστε να αντισταθμιστεί η αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση και η μεταβολική ζήτηση (*Carr A. C. et al. (2017)*).

Τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs) βοηθούν στον έλεγχο της φλεγμονής και της αυτοανοσίας. Πρόκειται για τόσο σημαντικά κύτταρα, που οι επιστήμονες προσπαθούν να δημιουργήσουν σταθερά επαγόμενα Tregs (iTregs) in vitro ώστε να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων καθώς και την απόρριψη σε μεταμοσχευμένα όργανα.

Το 2021, ερευνητές από το Ινστιτούτο Ανοσολογίας La Jolla και την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Emory ανακάλυψαν ότι η βιταμίνη C συνεργάζεται με τις πρωτεΐνες TET για να ενισχύσουν τη λειτουργία τους (*Madeline McCurry-Schmidt (2021)*). Οι πρωτεΐνες TET (Ten-eleven translocation (TET) methylcytosine dioxygenases) (TET1, TET2, TET3) είναι μια οικογένεια διοξυγενασών που εξαρτώνται από τον Fe II και το αλφα-κεταγλουταρικό οξύ, και μπορούν να μετατρέψουν τη 5-μεθυλ-κυτοσίνη σε άλλες μορφές κυτοσίνης, ρυθμίζοντας έτσι τη μεθυλίωση του DNA, τη γονιδιακή έκφραση, τη διαφοροποίηση των κυττάρων και την ανάπτυξη των εμβρύων. Ακόμη, οι πρωτεΐνες TET μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τη χρωματίνη και τα νουκλεϊκά οξέα και μπορούν να επηρεαστούν από χρωμοσωμικές μετατοπίσεις σε ορισμένους καρκίνους (*Dongyang L., Guangpeng L. & Yongchun Z. (2019)*) (*Wikipedia, TET Enzymes, TET enzymes - Wikipedia (Accessed 04/2023)*) (*Ross S.E. & Bogdanovic O. (2019)*) (*Yang J., Bashkenova N., Zang R., Huang X & Wang J. (2020)*). Σύμφωνα με τον *Xiaojing Yue Ph.D.*, «Η βιταμίνη C μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να σταθεροποιήσει τους iTregs που παράγονται in vitro. Ελπίζουμε ότι αυτά τα επαγόμενα Tregs θα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για τη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών και για μεταμόσχευση οργάνων

Μερικές από τις πιο πλούσιες πηγές βιταμίνης C αποτελούν, το δαμάσκηνο Kakadu, το κεράσι Acerola, η πιπεριά τσίλι, το γκουάβα, το ακτινίδιο, η φράουλα, το πορτοκάλι, η παπάγια, το μπρόκολο, η τομάτα, το ροδάκινο, το λάχανο, ο μαϊντανός και το κουνουπίδι.

2.5 Βιταμίνη D:

Η βιταμίνη D, γνωστή και ως καλσιφερόλη, ανακαλύφθηκε από τον *Edward Mellanby* το 1922, καθώς ερευνούσε μία ασθένεια που ονομάζεται ραχίτιδα. Παρά το όνομα, δεν πρόκειται αυστηρά για μία βιταμίνη, αλλά στην πραγματικότητα, για μία προορμόνη, καθώς οι άνθρωποι δεν εξαρτώνται αποκλειστικά στην διατροφή τους για την πρόσληψη αυτής. Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη και αποτελεί το κλειδί για το περίπλοκο ενδοκρινικό σύστημα. Η βιταμίνη D εμφανίζεται με διάφορες μορφές, με κύριες την βιταμίνη D_2 (εργοκαλσιφερόλη) και την βιταμίνη D_3 (χοληκαλσιφερόλη). Η βιταμίνη D_2 , σχηματίζεται από την εργοστερόλη φυτικής προέλευσης, όπως μαγιά και μανιτάρια, με την βοήθεια της υπεριώδους ακτινοβολίας, ενώ, η βιταμίνη D_3 μπορεί να ληφθεί μέσω της διατροφής αλλά κυρίως βιοσυντίθεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα που εκτίθεται στο υπεριώδες φως (UV-B 290-315nm) (*Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A. & Mathieu C. (2020)*) (*Selmi C. et al. (2010)*). Καθώς η 1,25-διυδροξύ-βιταμίνη D_3 , γνωστή και ως καλσιτριόλη ή $1,25(OH)_2 D_3$, είναι η ορμονικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D, τόσο η 25- όσο και η 1α-υδροξυλίωση απαιτούνται για την ενεργοποίησή της. Η 25-υδροξυλίωση, λαμβάνει χώρα στο ήπαρ με την βοήθεια τουλάχιστον πέντε ενζύμων (*Martens P.J. et al. (2020)*). Το συγκεκριμένο σεκοστεροειδές, είναι ο βασικός μεσολαβητής της βιταμίνης D στο ενδοκρινικό σύστημα, ο οποίος παράγει βιολογικές επιδράσεις σε περισσότερους από 28 ιστούς-στόχους. Σε αυτούς τους ιστούς-στόχους, οι βιολογικές αποκρίσεις μπορούν να δημιουργηθούν είτε από έναν μηχανισμό μεταγωγής σήματος, που περιλαμβάνει έναν πυρηνικό υποδοχέα για το $1,25(OH)_2 D_3$, ο οποίος ρυθμίζει την γονιδιακή μεταγραφή, είτε μία οδό μεταγωγής σήματος που περιλαμβάνει το γρήγορα άνοιγμα των διαύλων του Ca^{2+} που βρίσκονται στο εξωτερικό της πλασματικής μεμβράνης (*Norman A.W. et al. (1992)*). Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της συνδέονται με την πολυλειτουργική πρωτεΐνη που δεσμεύει την βιταμίνη D (DBP), η οποία εκτός από τη μεταφορά της βιταμίνης, λειτουργεί και ως ρυθμιστής των ανοσολογικών αποκρίσεων καθώς και της ανάπτυξης των οστών (*Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. (2022)*).

Η πρώτη ένδειξη του σημαντικού ρόλου της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα, έγινε με την ανακάλυψη τη παρουσίας του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) σε σχεδόν όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και της παρουσίας των μεταβολιζουσών ορμονών στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης, ο VDR του επιθηλίου του εντέρου είναι σημαντικός στην προστασία της ακεραιότητας του φραγμού του βλεννογόνου και στη ρύθμιση της έμφυτης ανοσίας του εντέρου. Γενικά, η επίδραση της βιταμίνης D στα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι πολύπλοκη, κάτι το οποίο φαίνεται από το γεγονός ότι η

έκφραση των VDR στα κύτταρα του ανοσοποιητικού ελέγχεται διαφορετικά, αναλόγως με την αντίστοιχη κατάσταση ενεργοποίησής τους. Για παράδειγμα, τα T-λεμφοκύτταρα αποκτούν υψηλότερη συγκέντρωση VDR κατά την ενεργοποίηση με μία αύξηση που είναι ήδη πολύ μεγάλη μετά από 8 ώρες, και φτάνει το μέγιστο 48 ώρες μετά την ενεργοποίηση. Τα μονοκύτταρα από την άλλη, χάνουν την έκφραση των VDR με την διαφοροποίησή τους είτε σε μακροφάγα είτε σε δενδριτικά κύτταρα (*Fletcher J et al. (2022)*). Ουσιαστικά, η βιταμίνη D έχει ως αποτέλεσμα μία μετατόπιση της ανοσοποιητικής κατάστασης προς μία πιο ανεκτική κατάσταση (*Martens P.J. et al. (2020)*). Επιπλέον, μέσω των ρυθμιστικών CD4+ T-λεμφοκυττάρων, συνεισφέρει στην αρμονική ανάπτυξη των Th1 και Th2 βοηθητικών κυττάρων και έτσι οδηγεί στην ομαλή έκφραση των λεμφοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (*Cantorna M. T. et al. (2004)*).

Η έλλειψη βιταμίνης D προκαλεί ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ποντίκια, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την εξερευνητική συμπεριφορά και ενισχύει το άγχος, την υποχωρητική κοινωνική συμπεριφορά, την κοινωνική παραμέληση και τον μητρικό κανιβαλισμό. Επίσης η ανεπάρκεια βιταμίνης D επηρεάζει την αυτό-περιποίηση των ποντικών (*Lang F., Ma K. & Leibrock C. B. (2019)*). Σε άλλες μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δυσμενών ανοσολογικών εκβάσεων, όπως λοιμώξεις και αυτοάνοσα νοσήματα, και της ανεπάρκειας βιταμίνης D (*Martens P.J. (2020)*). Επιπλέον, σε περιορισμένη διαθεσιμότητα βιταμίνης D, συναντάται αύξηση του αριθμού των αυτοκαταστροφικών Th1 κυττάρων (*Cantorna M. T. et al. (2004)*).

Η βιταμίνη D μπορεί να ληφθεί από διάφορες φυσικές τροφές και από ενισχυμένα προϊόντα. Οι πιο σημαντικές φυσικές πηγές είναι για την D2 το ηπατέλαιο ψαριών, Οι ζύμες, τα μανιτάρια, το λάχανο, το σπανάκι, το έλαιο φύτρου σιταριού και για την D3, ο κρόκος αυγού, το αγελαδινό γάλα, το τυρί, ο κρόκος αυγού, το βοδινό και χοιρινό συκώτι, τα μαλάκια, το ζωικό λίπος, τα λιπαρά ψάρια (τόνος, το σκουμπρί και ο σολομός) και το χοιρινό δέρμα. Σημαντική, ακόμη, και σε μεγαλύτερο βαθμό από την διατροφική πρόσληψη, είναι η έκθεση τον ήλιο. Τουλάχιστον 5 λεπτά έως και 2 ώρες, 3-4 φορές την εβδομάδα, χωρίς την χρήση αντηλιακού αρκεί για την παραγωγή της επαρκούς ποσότητας βιταμίνης D.

2.6 Βιταμίνη Ε:

Η βιταμίνη Ε ή αλλιώς τοκοφερόλη, ανακαλύφθηκε από τους *Evans* και *Bishop* το 1922. Πρόκειται για μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που ταυτόχρονα αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τις ανοσοποιητικές λειτουργίες (*Lewis E. D., Meydani S. N. & Dayong W. (2019)*). Παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των ανώριμων Τ-λεμφοκυττάρων στον θύμο αδένα (*Moriguchi S. & Muraga M. (2000)*) και μπορεί να προσφέρει προστασία έναντι μολυσματικών οργανισμών καθώς έχει ανοσο-ενισχυτική δράση τόσο στην επίκτητη όσο και την έμφυτη ανοσία, ανάλογα με την δόση που λαμβάνεται (*Harbige L. S. (1996)*). Η βιταμίνη Ε, δρα ως αντιοξειδωτικό στις κυτταρικές μεμβράνες και ως σαρωτής ελευθέρων ριζών, αναστέλλοντας την υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία αλλαγών στις κυτταρικές λειτουργίες που έχουν σχέση με την κυτταρική μεμβράνη, προκαλώντας σε κάποιες περιπτώσεις, την ολική καταστροφή των κυττάρων (*Moriguchi S et al (2000)*). Επιπροσθέτως, η βιταμίνη Ε ρυθμίζει την λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων, επηρεάζοντας άμεσα την ακεραιότητα της μεμβράνης τους, τη μεταγωγή σήματος και την κυτταρική διαίρεση. Ακόμη επηρεάζει έμμεσα τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που παράγονται από άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (*Lewis E. D. et al. (2019)*).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Ε, έχει αποδειχθεί ότι βλάπτει τις φυσιολογικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο μπορεί να διορθωθεί με την αναπλήρωσή της. Αν και η ανεπάρκειά της είναι σπάνια, η συμπλήρωση βιταμίνης Ε πάνω από τις τρέχουσες διατροφικές συστάσεις, έχει αποδειχθεί πως ενισχύει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης, ιδιαίτερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (*Lewis E. D. et al. (2019)*). Ακόμη, η ανεπάρκεια μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, τις λειτουργίες των φαγοκυττάρων και την αντίσταση σε όγκο (*Selmi C. et al (2010)*).

Η βιταμίνη Ε μπορεί να ληφθεί από διάφορες φυσικές τροφές και από ενισχυμένα προϊόντα. Οι πιο σημαντικές φυσικές πηγές είναι το φύτρο και έλαιο φύτρου δημητριακών, οι ξηροί καρποί (ηλιόσποροι, αμύγδαλα), το σπανάκι, το αβοκάντο, η κολοκύθα, το ακτινίδιο, η πέστροφα, οι γαρίδες και τα φυτικά έλαια (έλαια σόγιας, ηλίανθου, καλαμποκιού, βαμβακόσπορου, φοινικέλαιου και σιταριού) (*Lee G. Y. & Han S. N. (2018)*).

2.7 Βιταμίνη Κ:

Η βιταμίνη Κ είναι μία από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες και εμφανίζεται στη φύση με δύο τύπους, την φυλλοκινόνη (Κ1) και την μενακινόνη (Κ2 ή ΜΚ-n). Η βιταμίνη Κ1 συντίθεται σε φυτά ενώ η βιταμίνη Κ2 παράγεται κυρίως από μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανόμενης της εντερικής χλωρίδας στο κατώτερο έντερο. Η συνθετική μορφή της βιταμίνης Κ, ονομάζεται μεναδιόνη (Κ3) και αλκυλιώνεται στο ήπαρ και παράγει μενακινόνες (*Namazi N., Larijani B. & Azadbakht L. (2019)*)

Η βιταμίνη Κ, δρα ως συμπαράγοντας για την μεταμεταφραστική g-καρβοξυλίωση των υπολειμμάτων γλουταμικού σε πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, πχ. παράγοντες πήξης και οστεοκαλσίνη (*Iijima H., Shinzaki S. & Takehara T. (2012)*).

Ένα από τα κύρια συστατικά της έμφυτης ανοσίας είναι το σύστημα συμπληρώματος, που περιέχει πάνω από 30 πρωτεΐνες. Επιπλέον, το συγκεκριμένο σύστημα μπορεί να βελτιώσει και την επίκτητη ανοσία. Η διέγερσή του γίνεται μέσω τριών κύριων οδών, συμπεριλαμβανομένων το κλασσικό, το εναλλακτικών και το μονοπάτι της λεκτίνης. Η βιταμίνη Κ, είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την τροποποίηση της πρωτεΐνης S, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την πρωτεΐνη δέσμευσης C4B, έναν πιθανό διαλυτό αναστολέα της κλασσικής οδού και τον οδών λεκτίνης του συμπληρώματος. Η C4B πρωτεΐνη, μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας επιβίωσης για τα Β-λεμφοκύτταρα, μέσω αλληλεπίδρασης με την CD40. Πρόσφατα, η μοριακή ανάλυση που βασίζεται σε υπολογιστή και οι τεχνολογίες ανασυνδυασμένου DNA απέδειξαν πως η δομή της C4B πρωτεΐνης θα μπορούσε να επηρεάσει στη λειτουργία του. Έτσι, ενδείκνυται πως η βιταμίνη Κ μπορεί να επηρεάζει έμμεσα την ανοσία. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί πως παράγωγα της βιταμίνης Κ, μπορεί να αναστείλουν την πολλαπλασιαστική απόκριση και την παραγωγή κυτοκινών από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, ενώ επιπλέον φαίνεται πως έχουν κατασταλτική επίδραση στην παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α) της ιντρελευκίνης-4 (IL-4), της IL-6 και της IL-10. Ακόμη, μπορούν να αυξήσουν τη συχνότητα των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων CD4+, CD25+ και Foxp3+ (*Namazi N. et al. (2019)*).

Η βιταμίνη Κ μπορεί να ληφθεί από διάφορες φυσικές τροφές και από ενισχυμένα προϊόντα. Οι πιο σημαντικές φυσικές πηγές είναι από φυτικής προέλευσης τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως, το σπανάκι, το λάχανο και το κουνουπίδι, το σέσκουλο, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το μπρόκολο, τα δημητριακά και τα φρούτα. Από ζωικής προέλευσης, είναι το μοσχάρι και το χοιρινό συκώτι και τα γαλακτοκομικά.

2.8 Σελήνιο:

Από την ανακάλυψή του, το 1817, το σελήνιο ήταν κυρίως γνωστό για την τοξικότητά του ως καρκινογόνο. Ωστόσο, από το 1957 έως και σήμερα αποτελεί ένα βασικό θρεπτικό συστατικό (*Spallholz J.E., Boylan L.M. & Larsen H.S. (1990)*). Το σελήνιο, περιέχεται σε δύο ένζυμα, την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (*Selmi C. et al. (2010)*) και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης του φωσφολιπιδυδροϋπεροξειδίου. (PLGSHPx). Χάρης σε αυτά τα δύο ένζυμα, έχει γίνει κατανοητός, σε μεγάλο βαθμό, ο βιοχημικός ρόλος τους σεληνίου. Σε έρευνες, έχει βρεθεί, μέσω πειραμάτων, πως το σελήνιο ενσωματώνεται στους ιστούς και τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού (ανοσοποιητικού) συστήματος, τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους, ενώ η απουσία του από το σύστημα, φαίνεται να επηρεάζει την ανοσολογική απόκριση. Γενικότερα, το σελήνιο εμφανίζεται να επηρεάζει μη ειδικούς ανοσολογικούς δείκτες, την χυμική ανοσία, την κυτταρική ανοσία και την κυτταροτοξικότητα (*Spallholz J.E. et al. (1990)*).

Πιο αναλυτικά, στους ιστούς και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, το σελήνιο έχει τρεις κύριες λειτουργίες, οι οποίες έχουν αποδειχθεί πειραματικά πολλάκις. Πρώτον, βοηθάει στην μείωση οργανικών και ανόργανων υπεροξειδίων που σχηματίζονται από το γενικό μεταβολισμό, τα φάρμακα και άλλους περιβαλλοντικούς εκκινητές αλυσιδωτών αντιδράσεων των ελευθέρων ριζών. Δεύτερον, συμμετέχει στον μεταβολισμό των υδροϋπεροξειδίων. Οι οδοί λιποξυγενάσης και κυκλοξυγενάσης στον καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος παράγουν υδροϋπεροξειδία, τα οποία οδηγούν στη σύνθεση λευκοτριενίων, θρομβοξανών, προσταγλαδινών και λιποξινών. Τρίτον, παίζει ρόλο, στην διαμόρφωση της αναπνευστικής έκρηξης, στη ρύθμιση του υπεροξειδίου (Οι) και του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) που προκύπτουν από τη διέγερση της δραστηριότητας της οξειδάσης NADPH (αναπνευστική έκρηξη) από τα φαγοκύτταρα (*Spallholz J.E. et al. (1990)*). Επιπλέον, δεδομένα δείχνουν πως το σελήνιο, μπορεί να εμπλέκεται, σε σεληνοπρωτεΐνες που εκδηλώνουν σημαντική επίδραση στην ωρίμανση των T-λεμφοκυττάρων και στις εξαρτώμενες από τα T-λεμφοκύτταρα αποκρίσεις αντισωμάτων (*Selmi C. et al. (2010)*).

Ανεπάρκεια σε σελήνιο, μειώνει την κυτταρική του θύμου αδένος, τα ηωσινόφιλα, τη σύνθεση κυτοκινών, την κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (*Selmi C. et al. (2010)*).

Η διατροφική επάρκεια σε σελήνιο και η μέτρια συμπλήρωση σε αυτό, οδηγεί σε ένα βιώσιμο και ανταποκρινόμενο ανοσοποιητικό σύστημα τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους. Όσο αφορά την τοξικότητα του σεληνίου, προκαλεί ανοσοκαταστολή (*Spallholz J.E. et al. (1990)*).

Μερικά τρόφιμα που είναι πλούσια σε σελήνιο, είναι η μπανάνα, το σπανάκι, το μπρόκολο, τα μανιτάρια, το λάχανο, τα κρεμμύδια, τα φασόλια σόγιας, το ψάρι, το κρέας (χοιρινό, μοσχάρι, γαλοπούλα, κοτόπουλο) και τα εμπλουτισμένα με αυτό τρόφιμα.

2.9 Ψευδάργυρος:

Η ουσιώδης σημασία του ψευδαργύρου για τον ανθρώπινο οργανισμό, εδραιώθηκε το 1963 (*Prasad A. (2013)*). Η ροή του ψευδαργύρου και τα σήματα ισορροπίας του, είναι κρίσιμα για την ομαλή λειτουργία τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας (*Wessels I., Maywald M. & Rink L. (2017)*).

Ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην ανεπάρκεια του ψευδαργύρου, είναι η υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης δημητριακών που περιέχει φυτικά άλατα, στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Σχεδόν δύο εκατομμύρια άτομα πιθανολογείται να έχουν έλλειψη ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος σε περισσότερα από τριακόσια ένζυμα και χίλιους μεταγραφικούς παράγοντες, κάτι το οποίο κάνει εμφανές την σημαντικότητά του στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα κύρια κλινικά προβλήματα που προκύπτουν από την ανεπάρκεια του ψευδαργύρου στον άνθρωπο, περιλαμβάνουν, την καθυστέρηση της ανάπτυξης, την διαμεσολαβούμενη από κύτταρα ανοσοποιητική δυσλειτουργία και τη γνωστική εξασθένηση (*Prasad A. (2013)*). Γενικά, ο ψευδάργυρος επηρεάζει πολλαπλές πτυχές του ανοσοποιητικού συστήματος, από τον φραγμό του δέρματος έως τη γονιδιακή ρύθμιση εντός των λεμφοκυττάρων. Πρόκειται για ένα ζωτικής σημασίας συστατικό για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων που μεσολαβούν στην μη ειδική ανοσία, όπως τα ουδετερόφιλα και τα κύτταρα NK. Η ανεπάρκειά του, επηρεάζει την ανάπτυξη της επίκτητης ανοσίας, αποτρέποντας τόσο την ανάπτυξη όσο και ορισμένες λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων όπως, την ενεργοποίηση, τη παραγωγή κυτοκίνης Th1 και τη βοήθεια των B-

λεμφοκυττάρων. Παρομοίως, η ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων, ειδικά η ανοσοσφαιρίνη G, διακυβεύεται. Επιπλέον, το μακροφάγο, ένα βασικό κύτταρο σε πολλές ανοσολογικές λειτουργίες, επηρεάζεται αρνητικά από την ανεπάρκεια ψευδαργύρου, η οποία μπορεί να απορυθμίσει την ενδοκυτταρική θανάτωση, την παραγωγή κυτοκίνης και τη φαγοκυττάρωση. Οι επιδράσεις του ψευδαργύρου σε αυτούς τους βασικούς ανοσολογικούς μεσολαβητές έχουν τις ρίζες τους στους μυριάδες ρόλους του ψευδαργύρου σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες όπως η αντιγραφή DNA, η μεταγραφή RNA, η κυτταρική διαίρεση και η κυτταρική ενεργοποίηση. Ακόμη, όταν υπάρχει ανεπάρκεια ψευδαργύρου ενισχύεται η δραστηριότητα της απόπτωσης (*Shankar A. S. & Prasad A. S. (1998)*).

Από την μία πλευρά, η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου, προκαλεί σοβαρή βλάβη στην ανοσοποιητική λειτουργία της έμφυτης αλλά και της επίκτητης ανοσίας. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή περίσσεια ψευδαργύρου, προκαλεί πτώση του ανοσοποιητικού συστήματος, σε παρόμοιο βαθμό με την εμφάνιση ανεπάρκειας. Γι' αυτό, η ισορροπημένη ομοιόσταση του ψευδαργύρου είναι ζωτικής σημασίας, είτε για την άμυνα έναντι των εισβολέων παθογόνων, είτε για την προστασία του ανθρώπινου σώματος από ένα υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο θα προκαλέσει αυτοάνοσες ασθένειες, χρόνιες φλεγμονές και αλλεργίες (*Wessels I. et al. (2017)*).

Μερικά τρόφιμα πλούσια σε ψευδάργυρο είναι το αβοκάντο, το ρόδι, το γκουάβα, τα βερίκοκα, τα ροδάκινα, το ακτινίδιο, το μανιτάρι, το σπανάκι, το μπρόκολο, η μπάμια, το κρέας, τα οσταρακοειδή, το σύκο, τα μη αποφλοιωμένα δημητριακά και οι ξηροί καρποί. Τρόφιμα που παρασκευάζονται από μη ραφινάρισμα δημητριακά, όσπρια ή μέρη φυτών πλούσια σε φυτικά άλατα μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου, δεσμεύοντας τον πολύ αποτελεσματικά (*Wessels I. et al. (2017)*).

2.10 Χαλκός:

Ο χαλκός, είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο, ζωτικής σημασίας για όλους τους ζωντανούς οργανισμούς (φυτά, ζώα, μικροοργανισμοί) (*Cooper in Biology, Wikipedia, Accessed 04/23, Copper in biology - Wikipedia*). Στον ανθρώπινο οργανισμό είναι πολύ σημαντικός καθώς, βρίσκεται σε όλους τους ιστούς του σώματος, παίζει ρόλο στη δημιουργία ερυθρών αιμοσφαιρίων, στη διατήρηση των νευρικών κυττάρων και του ανοσοποιητικού συστήματος, βοηθάει στον σχηματισμό κολλαγόνου, στην απορρόφηση του σιδήρου και στην παραγωγή

ενέργειας (*Health Benefits and risks of copper, Medical News Today, Accessed 04/23, Copper: Health benefits, recommended intake, sources, and risks (medicalnewstoday.com)*). Επιπλέον, συμβάλλει στη καλή λειτουργία των οργάνων και των μεταβολικών διεργασιών. Η ουσιώδης σημασία του χαλκού, ανακαλύφθηκε το 1928, όταν αποδείχθηκε πως οι αρουραίοι που τρέφονταν με δίαιτα με έλλειψη χαλκού, δεν ήταν σε θέση να παράγουν επαρκή ερυθρά αιμοσφαίρια, κάτι το οποίο διορθώθηκε με την προσθήκη τέφρας που περιείχε χαλκό από φυτικές ή ζωικές πηγές (*Cooper in Biology, Wikipedia, Accessed 04/23, Copper in biology - Wikipedia*).

Γενικά ο χαλκός, φαίνεται να επηρεάζει τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία, είτε σε καταστάσεις ανεπάρκειας, είτε σε συμπληρωματικές καταστάσεις (*Harbig L. S. (1996)*). Ακόμη, και στις δύο αυτές καταστάσεις, επηρεάζεται ο τρόπος λειτουργίας του εγκεφάλου. Η ανεπάρκεια είναι σπάνια αλλά μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές παθήσεις, (*Health Benefits and risks of copper, Medical News Today, Accessed 04/23, Copper: Health benefits, recommended intake, sources, and risks (medicalnewstoday.com)*), υπερβολική κόπωση, ανοιχτόχρωμες κηλίδες στο δέρμα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και διαταραχές του συνδετικού ιστού που επηρεάζουν τους συνδέσμους και το δέρμα. Επιπροσθέτως, η ανεπάρκεια έχει και άλλες συνέπειες, όπως αδύναμα και εύθραυστα οστά, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού και αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης (*Copper, National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Accessed 04/23, Copper - Consumer (nih.gov)*). Πιο συγκεκριμένα, όσο αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα, η ανεπάρκεια επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη και τη λειτουργία του, όπως, αυξημένη ευαισθησία σε διάφορα παθογόνα, μειωμένος αριθμός και μειωμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων, μειωμένη αντιβακτηριδιακή δράση των μακροφάγων, μειωμένος πολλαπλασιασμός των σπληνοκυττάρων, μειωμένη ικανότητα των Β-λεμφοκυττάρων να παράγουν αντισώματα και εξασθενημένη λειτουργία των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων και των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (*Cheng F., Peng G., Lu Y., Wang K., Ju Q., Ju Y. & Ouyang M. (2022)*).

Τα τελευταία χρόνια, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πως τα ιόντα χαλκού σχετίζονται, με την ανάπτυξη πολλών όγκων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα, της οξείας λεμφικής λευχαιμίας, του πολλαπλού μυελώματος και άλλων όγκων, όπου τα επίπεδα ιόντων χαλκού ήταν σημαντικά αυξημένα και άλλες τρέχουσες μελέτες αποκαλύπτουν πως τα ιόντα χαλκού εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στην μετάσταση όγκων μέσω διαφόρων οδών. Συμπληρωματικά, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως τα ιόντα χαλκού μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση του PD-L1 (πρωτεΐνη που αποτελεί σύνδεσμο με τον υποδοχέα PD-

1 που βρίσκεται συνήθως στα T-λεμφοκύτταρα και δρα για να εμποδίσει την ενεργοποίησή τους) (*Cheng F. et al. (2022)*).

Ο χαλκός βρίσκεται στις υψηλότερες ποσότητες σε πρωτεϊνούχα τρόφιμα, όπως κρέατα οργάνων (συκώτι μοσχαριού), οστρακοειδή (καβούρι), ψάρια (σολωμός), ρεβίθια, πατάτες, σπανάκι, ξηρούς καρπούς (κάσιους) και σπόρους (ηλιόσπορους, σουσάμι), καθώς και σε δημητριακά ολικής αλέσεως (κεχρί) και σοκολάτα (μαύρη χωρίς προσθήκη ζάχαρης). Η απορρόφησή του, στο σώμα, θα αυξηθεί αν η διατροφή περιέχει λιγότερο χαλκό και θα μειωθεί εάν το σώμα έχει αρκετό χαλκό (*Copper, the Nutrition Source, Harvard T.H. Chan, School of Public Health, Accessed 04/23* [Copper | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health](#)).

2.11 Σίδηρος:

Ο σίδηρος, είναι το τέταρτο σε αφθονία μέταλλο στη γη και το πιο σημαντικό μέταλλο μετάπτωσης στο ανθρώπινο σώμα (*Haschka D., Hoffmann A. & Weiss G. (2021)*). Αν και ο μεταβολισμός του σιδήρου ελέγχεται αυστηρά στο σώμα, η διαταραχή της ομοιόστασής του υπό συγκεκριμένο τύπο συνθηκών οδηγεί σε έμφυτη και προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση. Στην έμφυτη ανοσία, ο σίδηρος ρυθμίζει τις πολώσεις των μακροφάγων, τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων και τη δραστηριότητα των NK κυττάρων. Στην επίκτητη ανοσία, ο σίδηρος έχει επίδραση στην ενεργοποίηση των Th1, Th2, Th17 και CTL, καθώς και στην απόκριση αντισωμάτων στα B-λεμφοκύτταρα (*Ni S., Yuan Y., Kuang Y & Li X. (2022)*). Επιπλέον, λόγω της ικανότητάς του να εναλλάσσεται μεταξύ πολλαπλών καταστάσεων οξειδωσης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη μεταφορά ηλεκτρονίων και στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Ακόμη, επιτρέπει την αναστρέψιμη αλληλεπίδραση με άλλα άτομα, ιδιαίτερα με το οξυγόνο, το θείο και το άζωτο (*Cherayil B. J. (2010)*).

Όταν ο ελεύθερος σίδηρος υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να είναι κυτταροτοξικός, επειδή μπορεί να καταλύσει το σχηματισμό οξειδωτικών ριζών, που βλάπτουν τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα (*Cherayil B. J. (2010)*). Όσο αφορά την ανεπάρκεια, μειώνει την αντίδραση DTH, την απόρριψη μοσχεύματος και την κυτταροτοξική δραστηριότητα των φαγοκυττάρων (*Selmi C. (2010)*). Έτσι, τόσο η ανεπάρκεια όσο και η περίσσεια σιδήρου μπορεί να οδηγήσουν σε δυσμενείς επιπτώσεις σε μία ποικιλία λειτουργιών των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων, αλλά γενικά θεωρείται δύσκολο να

συνδεθούν τέτοιες ανωμαλίες στην λειτουργία, με αλλαγές σε συγκεκριμένες βιοχημικές αντιδράσεις που εξαρτώνται από τον σίδηρο (*Cherayil B. J. (2010)*).

Η έλλειψη σιδήρου που προκύπτει από την ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη είναι πιο διαδεδομένη, ειδικά στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η υπερεπάρκεια του σιδήρου παρατηρείται πιο σπάνια αλλά επηρεάζει σημαντικό αριθμό ατόμων με τη μορφή κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης ή σε συνδυασμό με αιμολυτικές αναιμίες, επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις αίματος, υπερβολική διατροφή, ορισμένες λοιμώξεις και αλκοολική ηπατική νόσο (*Cherayil B. J. (2010)*).

Όσο αφορά την διατροφική του πρόσληψη, το κρέας, τα πουλερικά και τα θαλασσινά είναι τα πιο πλούσια σε σίδηρο αίμης. Τα ενισχυμένα δημητριακά, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα όσπρια και τα λαχανικά περιέχουν μη αιμικό σίδηρο. Ο αιμικός σίδηρος απορροφάται καλύτερα από τον οργανισμό σε σχέση με τον μη αιμικό σίδηρο. Ορισμένοι παράγοντες μπορούν να βελτιώσουν ή να αναστείλουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Για παράδειγμα, η βιταμίνη C και ο αιμικός σίδηρος που λαμβάνονται στο ίδιο γεύμα μπορούν να βελτιώσουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Οι ίνες πίτουρου, οι μεγάλες ποσότητες ασβεστίου, ιδιαίτερα από τα συμπληρώματα, και οι φυτικές ουσίες όπως τα φυτικά άλατα και οι τανίνες μπορούν να αναστείλουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου.

Σημαντικές πηγές αιμικού σιδήρου αποτελούν, τα στρείδια, τα μύδια, το μοσχαρίσιο συκώτι ή κοτόπουλου, οι σαρδέλες, το βοδινό κρέας και ο τόνος. Πηγές πλούσιες σε μη αιμικό σίδηρο είναι τα εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού, τα φασόλια, η μαύρη σοκολάτα (τουλάχιστον 45%), οι φακές, το σπανάκι, η πατάτα με φλούδα, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, το εμπλουτισμένο ρύζι και ψωμί (*Iron, the Nutrition Source, Harvard T.H. Chan, School of Public Health, Accessed 04/23 Iron | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health*).

2.12 Φλαβανόλες:

Οι φλαβανόλες, αποτελούν υποκατηγορία των φλαβονοειδών (γνωστές επίσης ως φλαβαν-3-όλες) και έχει αποδειχθεί πως έχουν συγκεκριμένες ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις. Χαρακτηρίζονται από την ομάδα του υδροξυλίου που συνδέεται στη θέση 3 του δακτυλίου C (*Shen N., Wang T., Gan Q., Liu S., Wang L. & Jin B. (2022)*). Οι πιο σημαντικές φλαβανόλες είναι η κατεχίνη, η επικατεχίνη, η επιγαλλοκατεχίνη, η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη

(EGCG) και η γαλλική επικατεχίνη, οι οποίες βρίσκονται στα μήλα, στα σταφύλια, στα μούρα και στο τσάι (*Verma M. L., Sharma S., Saini R., Rani V. & Kushwaha R. (2020)*). Η επικατεχίνη, η κατεχίνη και συγκεκριμένα διμερή, ρυθμίζουν τον NF-κB παράγοντα σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, ενώ παράλληλα καταστέλλουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β και IL-2. Επιπλέον, τροποποιούν ευνοϊκά τους TGF-beta1 και TNF-alpha. (*Selmi C. (2010)*).

Γενικά, οι φλαβανόλες, μπορούν να ρυθμίζουν διαφορετικά μοριακά μονοπάτια καθώς και διάφορες ανοσολογικές αντιδράσεις, όπως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες, μόρια προσκόλλησης, τον πυρηνικό παράγοντα-κΒ (NF-κΒ), επαγώγιμα ένζυμα και τη δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα, οι φλαβανόλες μπορούν να ρυθμίζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου με τρόπο παρόμοιο με τα πρεβιοτικά, με αποτέλεσμα τη θετική ρύθμιση των μεταβολικών οδών και των ανοσολογικών αποκρίσεων και τη μείωση της χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού (*Martin M. A. & Ramos S. (2021)*).

Οι φλαβανόλες λειτουργούν κυρίως μέσω των μεταβολικών προϊόντων. Τόσο οι φλαβανόλες φάσης-II όσο και οι μικροβιακοί μεταβολίτες, εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία και μεταφέρονται σε διάφορα όργανα και ιστούς. Ακόμη, οι φλαβανόλες επάγουν την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο αίμα. Στους καπνιστές, οι φλαβανόλες, μπορούν να ανακουφίσουν ορισμένες βλάβες που προκαλεί ο καπνός στα αιμοφόρα αγγεία μέσω αυτής της αύξησης του NO, μετά την κατάποση ποτών που περιέχουν φλαβανόλες. Η επίδραση αυτή, έχει επιβεβαιωθεί πως σχετίζεται με μεταβολίτες της φλαβανόλης. Επιπλέον, η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φλαβανόλες βοηθάει στην μόνιμη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και προλαμβάνει την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών παθήσεων (*Shen N. et al. (2022)*).

2.13 Λιπαρά Οξέα:

Τα λιπαρά οξέα χωρίζονται σε ακόρεστα και κορεσμένα. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν στην δομή τους τουλάχιστον έναν διπλό δεσμό, ενώ τα κορεσμένα λιπαρά οξέα αποτελούνται μόνο από απλούς δεσμούς στην ανθρακική τους αλυσίδα. Όταν ένα λιπαρό οξύ χαρακτηρίζεται ως πολυακόρεστο σημαίνει πως στην υδρογονανθρακική του αλυσίδα εμφανίζει δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς, ενώ όταν χαρακτηρίζεται ως μονοακόρεστο

εμφανίζει μόνο έναν διπλό δεσμό. Στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) ανήκουν τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Κάποιες επιπλέον κατηγορίες λιπαρών οξέων, αποτελούν τα τρανς λιπαρά οξέα τα οποία προκύπτουν από ακόρεστα λιπαρά οξέα με μερική υδρογόνωση, κατά την οποία μερικοί από τους cis διπλούς δεσμούς ισομερίζονται σε τρανς διπλούς δεσμούς.

Όλα τα θηλαστικά έχουν την ικανότητα να συνθέτουν λιπαρά οξέα de novo, από ακέτυλο συνένζυμο A, εξαίρεση αποτελούν το λινολεϊκό και το α-λινολενικό οξύ, τα οποία μπορούν να αποκτηθούν μόνο μέσω της διατροφής. Το τελικό προϊόν του ενζύμου της συνθετάσης του λιπαρού οξέος είναι το παλμιτικό οξύ (16:0) το οποίο με τη σειρά του μπορεί να επιμηκυνθεί σε στεατικό οξύ (18:0).

Οι κυτταρικές μεμβράνες απαιτούν ακόρεστα λιπαρά οξέα ώστε να διατηρήσουν τη δομή, τη ρευστότητα και τη λειτουργία τους (*Miles E. A. & Calder P. C. (1998)*). Η σύνθεση των λιπαρών οξέων των φλεγμονωδών και των κυττάρων του ανοσοποιητικού είναι ευαίσθητη στην αλλαγή ανάλογα την σύνθεση λιπαρών οξέων της δίαιτας. Συγκεκριμένα, η αναλογία διαφορετικών τύπων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε αυτά τα κύτταρα αλλάζει εύκολα, κάτι το οποίο κάνει εμφανής την ύπαρξη μίας σύνδεσης μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης PUFA, της φλεγμονής και της ανοσίας (*Calder P. C. (2001)*).

Πιο συγκεκριμένα, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Πρόκειται για τα κύρια συστατικά των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και χρησιμεύουν ως πρόδρομοι σε μία ομάδα φλεγμονωδών μεσολαβητών που μοιάζουν με ορμόνες, και ονομάζονται εικοσανοειδή. Έρευνα έχει αποδείξει την ικανότητα της μακράς αλυσίδας των PUFA να ρυθμίζει τον κυτταρικό μεταβολισμό σε πυρηνικό επίπεδο, δρώντας ως ρυθμιστές μίας σειράς μεταγραφικών παραγόντων. Επίδραση, σαν αυτή, στην ρύθμιση των γονιδίων, θεωρείται πως παρέχει εν μέρει τη μεταβολική σύνδεση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης PUFA, της υγείας και της εξέλιξης των χρόνιων ασθενειών. Η μείωση των κορεσμένων λιπών στη διατροφή και των τρανς λιπαρών οξέων, σχετίζονται με σημαντική βελτίωση στο λιπιδικό προφίλ του αίματος. Με βάση στοιχεία που έχουν συσσωρευτεί μέσα από διάφορες μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους, φαίνεται πως μία τέτοια στρατηγική θα μπορούσε επίσης να συσχετιστεί με βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και απόρριψη της γλυκόζης (*Minihane A. M. & Lovegrove J. A. (2006)*).

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα εικοσαπεντανοϊκό (EPA) και εικοσιδυαεξανοϊκό (DHA) λόγω του ανασταλτικού ενζύμου λιποξυγενάση, μειώνουν την παραγωγή φλεγμονωδών

εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ. Το DHA αναστέλει τον πυρηνικό παράγοντα -κΒ (NF-κΒ) και τον TNF-α, μειώνει τα επίπεδα anti-dsDNA στον ορό και την IL-18. Άλλα λιπαρά οξέα όπως το α-λινολενικό οξύ (ALA), το λινολενικό οξύ (LA) και το γ-λινολενικό οξύ (GLA) έχει αναφερθεί πως αναστέλλουν τον TNF-α και την έκκριση IL-2. Στον άνθρωπο, η συμπλήρωση ω-3 λιπαρών οξέων έχει αναφερθεί πως μειώνει την εξέλιξη της νεφρίτιδας του λύκου και μειώνει τις προφλεγμονώδεις παραμέτρους και την δραστηριότητα της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. (*Wakhlu A. et al. (2013)*)

Το αραχιδονικό οξύ, αποτελεί των πρόδρομο των προσταγλανδινών, των λευκοτριενίων και των σχετικών ενώσεων, οι οποίες έχουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή και στη ρύθμιση της ανοσίας.

Διατροφή με ιχθυέλαιο έχει ως αποτέλεσμα, λόγω της περιεκτικότητάς του σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), την μερική αντικατάσταση του αραχιδονικού οξέος στις κυτταρικές μεμβράνες. Αυτό, οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή μεσολαβητών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ. Ακόμη, το EPA είναι ένα υπόστρωμα για την κυκλοοξυγενάση και τη λιποξυγενάση και δημιουργεί μεσολαβητές που συχνά έχουν διαφορετικές βιολογικές δράσεις ή ισχύ σε σχέση με αυτές που σχηματίζονται από το αραχιδονικό οξύ. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, παρουσιάζουν πως το διαιτητικό ιχθυέλαιο έχει ως αποτέλεσμα την αλλοιωμένη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και την καταστολή της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα. Επιπλέον, η συμπλήρωση της διατροφής υγιών ανθρώπων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που προέρχεται από ιχθυέλαιο έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη χημειοταξία μονοκύτταρων και ουδετερόφιλων και μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Η διατροφή με ιχθυέλαιο έχει αποδεχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα ορισμένων ζωικών μοντέλων αυτοάνοσης νόσου. Σε κλινικές μελέτες που έχουν λάβει χώρα, έχει αναφερθεί πως η συμπλήρωση ιχθυελαίου έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε ορισμένους ασθματικούς, υποστηρίζοντας έτσι, την ιδέα ότι τα PUFA που βρίσκονται στο ιχθυέλαιο είναι αντιφλεγμονώδης και ανοσοτροποποιητικά. (*Calder P. C. (2001)*). Μερικές καλές πηγές πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, αποτελούν τα φυτικά έλαια, όπως το ελαιόλαδο, το καλαμποκέλαιο και το ηλιέλαιο. Επίσης οι σπόροι τσία, τα καρύδια, οι ηλιόσποροι, ο παπαρουνόσπορος, και τα ψάρια.

2.14 Προβιοτικά:

Προβιοτικά ονομάζονται οι ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού σωλήνα (*Selmi C. (2010)*). Τα προβιοτικά φέρουν πληθώρα επιδράσεων ενίσχυσης του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίες και έχουν τεκμηριωθεί από διάφορες έρευνες διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Για παράδειγμα, μία ενίσχυση της απόκρισης των κυκλοφορόντων κυττάρων που εκκρίνουν IgA έχει παρατηρηθεί σε βρέφη που λάμβαναν συμπλήρωμα *Lactobacillus casei* και συσχετίστηκε με μία συντομευμένη διάρκεια διάρροιας στην ομάδα μελέτης σε σχέση με μία ομάδα που χρησιμοποιούσε εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, έχει φανεί βελτίωση της μη ειδικής ανοσοφαγοκυτταρικής δραστηριότητας των κοκκιοκυττάρων στο αίμα ανθρώπων εθελοντών μετά από κατανάλωση *Lactobacillus acidophilus* και *Bifidobacterium bifidum*. Εφόσον η φαγοκυτταρική δραστηριότητα που εμπλέκεται με την ανοσολογική απόκριση αντισωμάτων ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, είναι πιθανόν η διέγερση των αποκρίσεων αντισωμάτων IgA του εντέρου που προκαλείται από βακτήρια γαλακτικού οξέος να εξηγηθεί εν μέρει από μία επίδραση στις λειτουργίες των φαγοκυττάρων. Ακόμη, η κατάποση γιαουρτιού έχει αναφερθεί πως διεγείρει την παραγωγή κυτοκίνης, συμπεριλαμβανομένης της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) στα μονοκύτταρα του ανθρώπινου αίματος. Έχει επίσης αναφερθεί πως η κατανάλωση γιαουρτιού διεγείρει την παραγωγή κυτοκίνης από τα μονοκύτταρα (*Lopez-Varela S., Gonzalez-Gross M. & Marcos A. (2002)*).

Γενικεύοντας, τα προβιοτικά έχει αποδειχθεί ότι ωφελούν τόσο τις έμφυτες όσο και τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν την ανοσία περιλαμβάνουν τη διατήρηση του αντιμικροβιακού φραγμού, την παραγωγή μεταβολικών προϊόντων που αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων και επηρεάζουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού κυττάρου του ξενιστή και τον ανταγωνισμό με παθογόνα βακτήρια για διαθέσιμους πόρους. Για παράδειγμα, τα προβιοτικά μπορούν να ενισχύσουν τον επιθηλιακό φραγμό του εντέρου - μια σημαντική έμφυτη άμυνα - με διάφορους τρόπους, όπως με την αναστολή της απόπτωσης και την προώθηση της επιβίωσης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Τα προβιοτικά μπορούν επίσης να διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων και T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι κρίσιμα για την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση. Αρκετές ανοσολογικές επιδράσεις των

προβιοτικών διαμεσολαβούνται μέσω της αλλαγής των καταρακτών κυτταρικής σηματοδότησης που τροποποιούν την έκφραση της κυτοκίνης και άλλων πρωτεϊνών. Ωστόσο, τα προβιοτικά ασκούν ποικίλες επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα που εξαρτώνται όχι μόνο από το συγκεκριμένο στέλεχος αλλά και από τη δόση, την οδό και τη συχνότητα χορήγησης (*Immunity in Brief, Oregon State University, Accessed 05/23 Immunity In Brief | Linus Pauling Institute | Oregon State University*).

Μόλις χορηγηθούν μέσω στόματος, τα προβιοτικά βακτήρια αλληλεπιδρούν με τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (IECs) ή τα ανοσοκύτταρα που σχετίζονται με ένα στρώμα ή συνδετικό ιστό που βρίσκεται κάτω από το επιθήλιο μίας βλεννογόνου μεμβράνης (*lamina propria*), μέσω υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) και προκαλούν την παραγωγή διαφορετικών κυτοκινών ή χημειοκινών. Η χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1 των μακροφάγων που παράγεται από τα IEC, στέλνει μηνύματα σε άλλα ανοσοκύτταρα που οδηγούν στην ενεργοποίηση του MIS, που χαρακτηρίζεται από αύξηση των κυττάρων της ανοσοσφαιρίνης A+ του εντέρου, των βρόγχων και των μαστικών αδένων και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Πιο αναλυτικά, τα προβιοτικά ενεργοποιούν τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα που απελευθερώνουν IL-10. Ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός των προβιοτικών είναι η ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω της διατήρησης της ισορροπίας και της καταστολής της ανάπτυξης πιθανών παθογόνων βακτηρίων στο έντερο. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πως η μακροχρόνια κατανάλωση προβιοτικών δεν επηρεάζει την εντερική ομοιόσταση (*Galdeano C. M., Cazola S. I., Dumit J. M. L., Velez E. & Perdigon G. (2019)*).

Η βιωσιμότητα των προβιοτικών είναι ζωτικής σημασίας για την αλληλεπίδραση με τα IEC και τα μακροφάγα κύτταρα, ευνοώντας, κυρίως, την έμφυτη ανοσοαπόκριση. Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή την ανοσολογική απόκριση χωρίς να προκαλούν φλεγμονώδες μοτίβο, αλλά μία ελαφρά αύξηση της κυτταρικότητας του *lamina propria*. Ακόμη, ως μέρος του μηχανισμού που ενεργοποιούν τα προβιοτικά για την προστασία έχει αναφερθεί αύξηση της μικροβιοκτόνου δραστηριότητας των μακροφάγων του περιτοναίου και του σπλήνα. Σε μοντέλα υποσιτισμού, όπως ο υποσιτισμός και η παχυσαρκία, τα προβιοτικά ήταν σε θέση να αυξήσουν την εντερική και συστηματική ανοσολογική απόκριση. Επιπλέον, τα προβιοτικά συμβάλλουν στην ανάκτηση της ιστολογίας τόσο του εντέρου όσο και του θύμου αδένα που έχει υποστεί βλάβη σε αυτές τις καταστάσεις. Τα προβιοτικά βακτήρια αναδεικνύονται ως μια ασφαλής και φυσική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία των αλλεργιών. Έχουν προταθεί διαφορετικοί

μηχανισμοί όπως η παραγωγή κυτοκινών από ενεργοποιημένο προ-T-βοηθητικό τύπο 1, που ευνοούν την παραγωγή IgG αντί για IgE. (Galdeano C. M. et al (2019)).

Τα προβιοτικά μπορούν να βρεθούν στο γιαούρτι, το κεφίρ, το ξινολάχανο, το Kimchi, την kombucha και ορισμένα είδη τυριών καθώς και σε συμπληρώματα διατροφής και σε προϊόντα ομορφιάς. Γενικά, οι καλύτερες πηγές προβιοτικών είναι τα τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση.

2.15 Λειτουργικά Τρόφιμα:

Ο όρος «λειτουργικό τρόφιμο» επινοήθηκε στην Ιαπωνία στις αρχές τις δεκαετίας του 80. Αν και δεν υπάρχει κάποιος καθολικός ορισμός στον οποίο να υπόκεινται τα λειτουργικά τρόφιμα, ένα τυπικός και απλός ορισμός είναι «τα επεξεργασμένα τρόφιμα που έχουν οφέλη για την πρόληψη ασθενειών ή/και την προαγωγή της υγείας εκτός από τη θρεπτική τους αξία». Τα λειτουργικά τρόφιμα, συγχέονται με θρεπτικά προϊόντα, ιατρικά τρόφιμα, προβιοτικά, επώνυμα τρόφιμα, φαρμακευτικά τρόφιμα και ζωοτροφές. Επίσης, η Ιαπωνία είναι και η πρώτη χώρα που έχει διαμορφώσει μία ειδική ρυθμιστική διαδικασία για την έγκριση των λειτουργικών τροφίμων. Το 1991, καθιερώθηκε η έννοια των τροφίμων για συγκεκριμένη χρήση στην υγεία (FOSHU, Τρόφιμα Ειδικής Χρήσεως Υγείας). Σύμφωνα με την ιαπωνική κυβέρνηση, τα FOSHU είναι τρόφιμα που βασίζονται στη γνώση σχετικά με τη σχέση μεταξύ των τροφίμων ή των συστατικών των τροφίμων ή των συστατικών των τροφίμων και της υγείας που αναμένεται να έχουν ορισμένα οφέλη για την υγεία και έχουν άδεια να φέρουν ισχυρισμούς ετικετών που ένα άτομο που τα χρησιμοποιεί μπορεί να αναμένει να αποκτήσει βελτιωμένη υγεία δια της κατανάλωσής τους (K. Arihara (2014)).

Γενικά, τα λειτουργικά τρόφιμα χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση ορισμένων φυσιολογικών λειτουργιών, προκειμένου να προληφθούν ή ακόμα και να θεραπεύσουν ασθένειες. Αν και φυσικές τροφές έχουν υπερασπιστεί ως λειτουργικά τρόφιμα, μόνο εκείνα τα οποία έχουν υποβληθεί σε συγκεκριμένη μεθοδολογία θεωρούνται λειτουργικά τρόφιμα. Υπάρχουν ενδείξεις πως τα λειτουργικά τρόφιμα συμβάλλουν στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και πως μπορούν να ενισχύσουν διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες και να συμβάλλουν στην αποτροπή και στην αντιμετώπιση ορισμένων ασθενειών. Όλα αυτά, γίνονται μέσω της κατανάλωσης κανονικών ποσοτήτων, στο πλαίσιο μίας ισορροπημένης διατροφής (Lopez-Varela S. et al. (2002)).

2.16 Θηλασμός:

Ο θηλασμός είναι γνωστός ως ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης μολυσματικών ασθενειών στην πρώιμη ζωή, καθώς γίνεται μεταφορά μητρικών αντιμικροβιακών ανοσοσφαιρινών μέσω του μητρικού γάλακτος, προσδίδοντας έτσι στο παιδί που θηλάζει παθητική ανοσία καθώς το ανοσοποιητικό του σύστημα ωριμάζει. Το μητρικό γάλα, περιέχει επιπλέον βιοενεργούς παράγοντες που μάλιστα διεγείρουν αυτήν την ωρίμανση του ανοσοποιητικού (*Verhasselt V. (2015)*). Γενικά, μετά τη γέννηση, η διατροφή ενός βρέφους είναι κρίσιμη για τον καθορισμό της βέλτιστης ανάπτυξης και τη μελλοντική υγεία του ατόμου αργότερα στη ζωή. Σε μεταγεννητικές παρεμβάσεις φαίνεται πως ο θηλασμός κατά τις πρώτες 1000 μέρες μπορεί να μετριάσει τους παράγοντες κινδύνου και να αποτρέψει την εκδήλωση μεταβολικών παθολογιών και γενικά παθολογιών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα. Ακόμη, ο θηλασμός που γίνεται για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής ενός βρέφους, μειώνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, διαβήτη τύπου 2 και άλλων μη μεταδοτικών χρόνιων ασθενειών στο βρέφος. Εν συντομία, ο θηλασμός αποτελεί μία κρίσιμη παρέμβαση που ορίζει συγκεκριμένες ρυθμίσεις του ανοσογονικού προγραμματισμού και του μικροβιακού αποικισμού στο έντερο του νεογνού, και το προετοιμάζει για την αντιμετώπιση αρκετών μελλοντικών κινδύνων για την υγεία (*Camacho-Morales A., Caba M., Garcis-Juarez M., Caba-Flores M. D., Viveros-Conrteras R. & Martinez-Valenzuela C. (2021)*).

Το μητρικό γάλα περιέχει εκατοντάδες έως και χιλιάδες διαφορετικά βιοενεργά μόρια τα οποία βοηθούν στην προστασία από μόλυνση και φλεγμονή και συμβάλλουν στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού και στην σωστή ανάπτυξη των οργάνων του βρέφους. Επιπλέον, μέσω του θηλασμού παρέχεται μία πηγή βακτηριακού αποικισμού του εντέρου στο βρέφος. Μία υγιής μικροχλωρίδα επιτρέπει τη σωστή «εκπαίδευση» του ανοσοποιητικού συστήματος του νεογνού και την ανοσογονική απόκριση κάτω από μία μελλοντική πρόκληση στην ενήλικη ζωή. Αντίθετα, η χρήση της φόρμουλας γάλακτος κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ευνοεί την ανεπαρκή ανοσοαπόκριση και την ευαισθησία σε μεταβολικές και σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα, παθολογίες στο νεογέννητο (*Camacho-Morales A. et al. (2021)*). Ο θηλασμός, έχει επιπλέον συσχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη, κοιλιοκάκης, σκλήρυνσης κατά πλάκας και άσθματος, που εξηγείται από την προστασία από πρώιμες λοιμώξεις, τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, την πρόκληση ανοχής σε ειδικό αντιγόνο και τη ρύθμιση του μικροβιώματος του βρέφους (*Borba V. V., Sharif K. & Shoenfeld Y. (2017)*).

Σημαντικό ρόλο όμως παίζει και η διατροφή των γυναικών πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς έχει ισχυρές αλλά και μακροχρόνιες συνέπειες για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. (*Camacho-Morales A. et al. (2021)*) Η έκθεση της μητέρας σε τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ενέργεια μπορεί να αλλάξει αρνητικά την ανοσολογική σύνθεση του γάλακτος και να προωθήσει την ελαττωματική ενεργοποίηση της ανοσογονικής απόκρισης και την ανοσολογική ωρίμανση στο νεογνό. Ακόμη, ενώ ο θηλασμός φέρει πολλά θετικά για το νεογνό, από την άλλη, τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης, μπορεί να οδηγούν είτε στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων σε ευαίσθητες μητέρες είτε σε παροξύνσεις των τρεχουσών διαταραχών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό (*Borba V. V. et al. (2017)*).

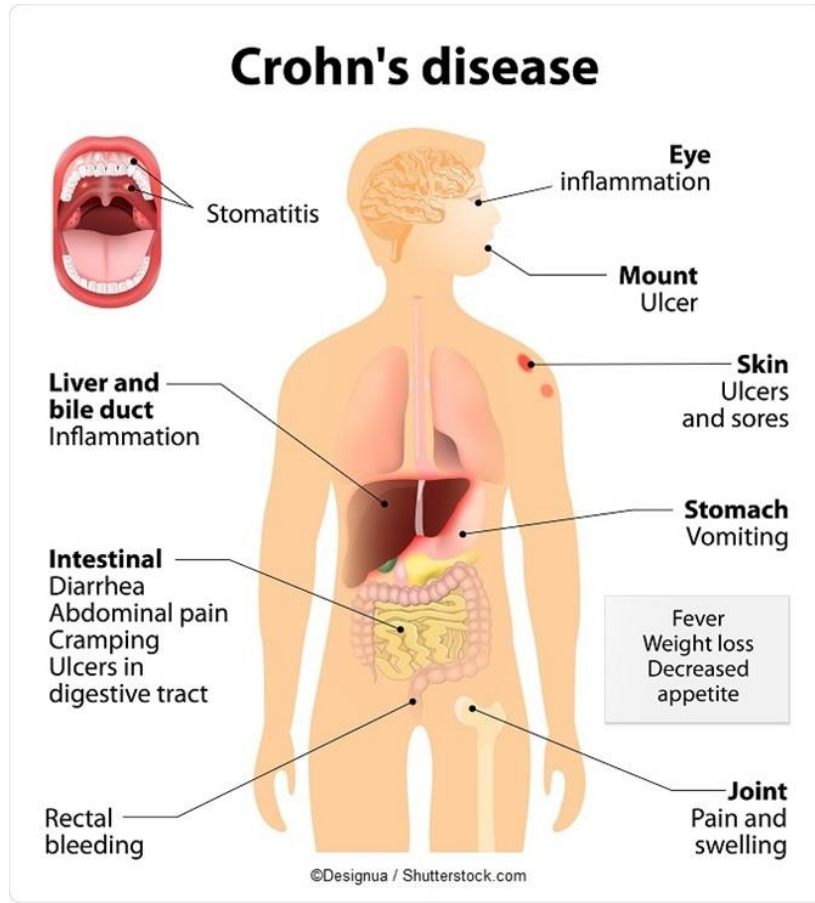
3. Σκοπός και Μεθοδολογία:

Η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στην κριτική συλλογή και ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τον βαθμό στον οποίο η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την εκδήλωση αυτοάνοσων παθήσεων, τόσο γενικά όσο και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Παράλληλα, δίνεται ορισμός στην έννοια της αυτοανοσίας και πώς αυτή εκδηλώνεται στον άνθρωπο, ενώ παρουσιάζονται κάποια γνωστά αυτοάνοσα νοσήματα και εξετάζεται αν και πώς η διατροφή μπορεί να συμβάλλει στην συμπτωματολογία τους, στην βελτίωση της εικόνας του ασθενή και στην εξέλιξη της ασθένειας. Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, διεξήχθη μια εκτενής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω του Pubmed, του ScienceDirect, του Google Scholar και Scopus με επίκεντρο τις πλέον πρόσφατες δημοσιεύσεις των τελευταίων δέκα ετών, που συγκρίθηκαν για να διαπιστωθεί η γενικότερη σχέση μεταξύ διατροφής και αυτοάνοσων νοσημάτων.

Κάποιες ενδεικτικές λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση βιβλιογραφίας είναι: autoimmunity and nutrition, autoimmune diseases, vitamin d and immunity, vitamin C and autoimmunity, celiac disease, multiple sclerosis, Crohn's disease and nutrition, breastfeeding and autoimmunity, vitamin, sex hormones and autoimmunity, vitamin, iron and immune function etc.

4. Διατροφή και Αυτοάνοσα Νοσήματα:

4.1 Νόσος του Crohn:



Εικόνα 4: [https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/image-handler/picture/2017/4/Crohn%27s disease symptoms infographic 680x - Designua.jpg](https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/image-handler/picture/2017/4/Crohn%27s+disease+symptoms+infographic+680x)

Η νόσος του Crohn περιεγράφηκε πρώτη φορά το 1932 από τον Δρ. *Burrill B. Crohn* και τους συνεργάτες του. Πρόκειται για μία χρόνια ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από βλάβες και διατοχωματική φλεγμονή που μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα από το στόμα έως και τον πρωκτό (*Feuerstein J. D. & Cheifetz A. S. (2017)*). Είναι άγνωστης αιτιολογίας με γενετική, ανοσολογική και περιβαλλοντική επιρροή. Τις τελευταίες δεκαετίες φαίνεται να υπάρχει μία σταθερή αύξηση της συχνότητας με την οποία εμφανίζεται (*Lichtenstein G. R., Loftus E. V., Isaacs K. L., Regueiro M. D., Gerson L. B. & Sands B. E. (2018)*). Μπορεί να επηρεάσει άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, από παιδιά μέχρι και ηλικιωμένους και μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής του ασθενή. Οι περισσότεροι ασθενείς με την πάροδο του χρόνου θα αναπτύξουν έστω μία επιπλοκή με περίπου το 50%

των ασθενών να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση εντός των 10 ετών από την διάγνωσή τους (*Torres J. et al. (2019)*).

Η νόσος του Crohn, αναλόγως με το σε πιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα εκδηλώνει φλεγμονή κατηγοριοποιείται σε Crohn Ileocolic, όπου αφορούν τον ειλεό και το παχύ έντερο, σε Ileal Crohn, όπου αφορά αποκλειστικά με τον ειλεό και σε κολίτιδα Crohn όπου αφορά το παχύ έντερο. Υπάρχει όμως και επιπλέον κατηγοριοποίηση με βάση την εξέλιξη της ασθένειας σε περιοριστική, διεισδυτική και φλεγμονώδη. Στην περιοριστική, έχει προκληθεί στένωση του εντέρου, που μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του εντέρου ή σε αλλαγές στο διαμέτρημα των κοπράνων. Στην διεισδυτική υπάρχουν ανωμαλίες στις διόδους (συρίγγια) ανάμεσα στο έντερο και στο δέρμα. Στην φλεγμονώδη εμφανίζεται φλεγμονή χωρίς όμως να παρουσιάζει συρίγγια ή στενώματα. (*Lichtenstein G. R. et al. (2018)*)

Τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς διαφέρουν αρκετά, καθώς εξαρτούνται από τον φαινότυπο της νόσου και σε κάποιο βαθμό την τοποθεσία. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα χρόνια πριν γίνει η διάγνωση της νόσου του Crohn. Συχνά, ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο εμφανίζουν κοιλιακό άλγος και διάρροια, αν και μπορεί να αναπτυχθούν πιο συστηματικά συμπτώματα όπως απώλεια βάρους, συχνή ήπια αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και κόπωση. Συχνά οι ασθενείς με την περιοριστική μορφή της ασθένειας αναπτύσσουν εντερικές αποφράξεις, συνήθως στο λεπτό έντερο. Οι αποφράξεις αυτές χαρακτηρίζονται από έλλειψη κινήσεων του εντέρου, υπερκινητικούς ήχους του εντέρου, ναυτία και εμετό. Όταν κάποιος εμφανίζει την διεισδυτική μορφή έχει συνήθως την ανάπτυξη συριγγίου ή κοιλιακού αποστήματος. Όταν υπάρχει απόστημα, εκτός από τον κοιλιακό πόνο, οι ασθενείς μπορεί να έχουν συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός και ρίγη. Επιπλέον μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα οξείας περιτονίτιδας. Ακόμη, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα που σχετίζονται με την θέση του συριγγίου, όπως διάρροια σε περιπτώσεις που το συρίγγιο βρίσκεται στο έντερο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από εντεροφυσαλιδικό ή εντεροουρορητηρικό συρίγγιο ή διέλευση κοπράνων από τον κόλπο σε περιπτώσεις εντεροκολπικού συριγγίου ή παροχέτευσης από το δέρμα σε εντεροκολπικό συρίγγιο. Σε περιπτώσεις σοβαρής νόσου του Crohn κολίτιδας μπορεί να υπάρχουν κόπρανα με αίμα, αλλά συνήθως αυτό σχετίζεται με την ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο, τα συμπτώματα από μόνα τους δεν οδηγούν στην διάγνωση της νόσου, αλλά σε συνδυασμό με τους βιοχημικούς δείκτες, την ενδοσκόπηση και τα ακτινολογικά ευρήματα (*Feuerstein J. D. et al. (2017)*).

Σε περίπτωση που διαγνωστεί κάποιος με την νόσου του Crohn, πρέπει να ξεκινήσει κάποια θεραπεία και μία συγκεκριμένη διατροφή από την οποία κάποιες τροφές που πριν μπορούσε να καταναλώνει ο ασθενής, πλέον δεν μπορεί ή/και πρέπει να τις περιορίσει. Όσο

αφορά για την θεραπεία, εξαρτάται από την ηλικία, τις παθήσεις, τα συμπτώματα, την κατάσταση της φλεγμονής, την τοποθεσία και την έκταση της νόσου καθώς και τον συνολικό κίνδυνο για την εμφάνιση πιο σοβαρής και περίπλοκης μορφής της νόσου (*Veauthier B. & Hornecker J. R. (2018)*).

Μερικές από τις πιο γνωστές θεραπείες αποτελούν οι ενώσεις 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA), τα κορτικοστεροειδή, οι ανοσορυθμιστές, οι θειοπουρίνες, η μεθοτρεξάτη και οι βιολογικοί. Η αποτελεσματικότητα των προϊόντων 5-ASA υπήρξε αμφιλεγόμενη στην θεραπεία της νόσου του Crohn. Τα διαθέσιμα φάρμακα 5-ASA περιλαμβάνουν σουλφασαλαζίνη, δια του στόματος μεσαλαμίνη, μέσω του όρθου μεσαλαμίνη, ολσαλαζίνη και βαλσαλαζίδη. Τα συγκεκριμένα φάρμακα χορηγούν το 5-ASA σε διάφορα μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα, αναλόγως τον σχηματισμό τους. Ο ακριβής ωστόσο μηχανισμός τους δεν είναι σαφής. Έχει αποδειχθεί όμως, πως αναστέλλουν τα ένζυμα κυκλοοξυγενάση και λιποξυγενάση της μεταβολικής οδού του αραχιδονικού οξέος και ως εκ τούτου μειώνουν τον σχηματισμό προφλεγμονωδών προσταγλανδινών και λευκοτριενίων. Παρόλο όμως που βοηθούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ασθένειας, περίπου 20-25% των ασθενών που λαμβάνουν φάρμακα 5-ASA, τα διακόπτουν λόγω παρενεργειών, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν τόσο δοσοεξαρτώμενες όσο και ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες, περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, επιγαστρικό άλγος, ναυτία, εμετό και εξανθήματα, ενώ οι ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις περιλαμβάνουν ηπατίτιδα, πυρετό, αυτοάνοση αιμόλυση, απλαστική αναιμία, ακοκκιοκυτταραιμία και παγκρεατίτιδα. Σε κάποιους ασθενείς τα φάρμακα 5-ASA μπορεί να προκαλέσουν παράδοξη επιδείνωση της κολίτιδα που δικαιολογεί την άμεση διακοπή του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς πιστεύεται πως έχουν αντίδραση υπερευαισθησίας στα φάρμακα 5-ASA. Τυπικά, η μεσαλαμίνη, η ολσαλαζίνη και βαλσαλαζίδη είναι πιο ανεκτές ενώσεις από την σουλφασαλαζίνη (*Gajendran M., Loganathan P., Catinella A. P. & Hashash J. G. (2018)*).

Όσο αφορά τα κορτικοστεροειδή, χρησιμοποιούνται ευρέως για την ύφεση της νόσου από τη δεκαετία του 1950. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους στη διατήρηση της ύφεσης, ιδιαίτερα δεδομένου του προφίλ των παρενεργειών τους με μακροχρόνια χρήση. Τα κορτικοστεροειδή, επιτίθενται στο ανοσοποιητικό σύστημα από διάφορες κατευθύνσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής των μορίων προσκόλλησης, της πρόκλησης απόπτωσης των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και της μείωσης της έκφρασης των φλεγμονωδών κυτοκινών. Η ανάπτυξη της βουδεσοδίνης έχει προσφέρει μία αποτελεσματική και σχετικά ασφαλέστερη επιλογή για την θεραπεία της ήπιας έως και

μέτριας βαρύτητας της νόσου. Η συγκεκριμένη ένωση, έχει εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διέλευσης που οδηγεί σε χαμηλότερη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα και ως εκ τούτου σε χαμηλότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την πρεδνιζόνη. Όμως, η βουδεσονίδη δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο τα τυπικά κορτικοστεροειδή στην πρόκληση ύφεσης της ασθένειας (*Gajendran M. et al. (2018)*).

Οι θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP)) και η μεθοτρεξάτη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ανοσοτροποποιητές στη διαχείριση της νόσου του Crohn. Γενικά, οι ανοσοτροποποιητές, είναι αποτελεσματικοί στη διατήρηση της ύφεσης της ασθένειας και όχι στην πρόκληση της ύφεσής. Οι θειοπουρίνες χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της νόσου από την δεκαετία του 1980. Μέσα στα ερυθροκύτταρα, η αζαθειοπρίνη μετατρέπεται σε 6-MP μέσω μίας μη ενζυματικής αντίδρασης. Η 6-MP υφίσταται μεταβολισμό μέσω 3 κυρίων οδών. Το ένζυμο υποξυλανθινο-φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση (HPRT) μεταβολίζει την 6-MP σε νουκλεοτίδιο της 6-θειογουανίνης (6-TG), τον βασικό δηλαδή μεταβολίτη που είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό όφελος στην ασθένεια του Crohn. Το 6-TG αποτελεί ένα ανταγωνιστή πουρίνης που παρεμβαίνει στη σύνθεση DNA και RNA αναστέλλοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των T- και B- λεμφοκυττάρων. Η θειοπουρίνη S-μεθυλτρανσφεράση (TPMT) μεταβολίζει την 6-MP σε 6-μεθυλ-μερκαπτο-πουρίνη (6-MMP), η οποία είναι ηπατοτοξίνη. Λόγω των γενετικών διαφορών στα ενζυμικά επίπεδα TPMT μεταξύ των ατόμων, είναι αναγκαίο να ελέγχονται τα επίπεδα του ενζύμου TPMT πριν από την έναρξη της θεραπείας με θειοπουρίνη ώστε να βρεθεί η κατάλληλη δοσολογία. Η οδός της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του 6-θειουρικού οξέος (6-TU), το οποίο είναι ένας ανενεργός μεταβολίτης. Οι θειοπουρίνες έχουν ένα σημαντικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω των οποίων ένα 10% περίπου των ασθενών να διακόπτουν την θεραπεία. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, οξεία παγκρεατίτιδα, μυελοκαταστολή, ηπατοτοξικότητα και αυξημένο κίνδυνο ορισμένων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος και των λεμφωμάτων. Οι αλλεργικές αντιδράσεις στο φάρμακο καθώς και οι πυρετοί, το εξάνθημα και οι αρθραλγίες είναι δοσοεξαρτώμενες αντιδράσεις και υποχωρούν με τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Η εναλλαγή μεταξύ αζαθειοπρίνης και 6-MP μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των παρενεργειών. Η οξεία παγκρεατίτιδα εμφανίζεται στο 3-7% των ασθενών συνήθως εντός του πρώτου μήνα από την έναρξη της θειοπουρίνης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει οξεία παγκρεατίτιδα από μία από τις θειοπουρίνες, αποτελεί αντένδειξη για εκ νέου πρόκληση με το ίδιο φάρμακο ή για μετάβαση σε άλλη θειοπουρίνη. Όσον αφορά τη μυελοκαταστολή, τα λευκά αιμοσφαίρια επηρεάζονται συχνότερα, συνήθως

σε ασθενείς με χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα TPMT. Ηπατοτοξικότητα παρατηρείται στο 2% των ασθενών που λαμβάνουν θειοπουρίνες. Η ηπατοτοξικότητα και η μυελοκαταστολή είναι δόσοεξαρτώμενες και συνήθως αντιμετωπίζονται με μείωση της δόσης ή διακοπή των φαρμάκων. Οι θειοπουρίνες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής και μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος. Το ηπατοσπληνικό λέμφωμα T-κυττάρων (HSTCL) έχει επίσης αναφερθεί ότι σχετίζεται με μακροχρόνια (4-2 έτη) χρήση θειοπουρινών (*Gajendran M. et al. (2018)*).

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, ο οποίος χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1950 για τη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της IBD (Inflammatory Bowel Disease, Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος). Έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση όταν χρησιμοποιείται εβδομαδιαία σε χαμηλές δόσεις. Χρησιμοποιείται τακτικά ως εναλλακτικός παράγοντας των θειοπουρινών για τη διατήρηση της κλινικής ύφεσης χωρίς στεροειδή στο CD. Η μεθοτρεξάτη έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική για την πρόκληση ύφεσης σε CD. Όσον αφορά τις παρενέργειες είναι συνήθως καλύτερα ανεκτή από τις θειοπουρίνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια, απώλεια μαλλιών, λευκοπενία, διάμεση πνευμονίτιδα και ηπατική ίνωση. Τα αποτελέσματα της ναυτίας μπορούν να μειωθούν με τη χρήση ονδανσετρόνης και ημερήσιου φολικού οξέος. Ο κίνδυνος ηπατικής ίνωσης αυξάνεται εάν η αθροιστική δόση της μεθοτρεξάτης υπερβαίνει το 1,5 g και εάν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για ηπατική ίνωση όπως το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και την ασθένεια του μη αλκοολικού λιπώδους ήπαρ. Η μεθοτρεξάτη είναι εκτροπικό και τερατογόνο, επομένως ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται καλά και να συμβουλευτείται πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Η ταυτόχρονη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στον ορό και ως εκ τούτου την τοξικότητά της (*Gajendran M. et al. (2018)*).

Οι επί του παρόντος διαθέσιμοι αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων (TNF) περιλαμβάνουν το infliximab, το adalimumab, το certolizumab pegol και το golimumab. Οι παράγοντες αντι-TNF αναστέλλουν τη δραστηριότητα της νόσου και οδηγούν σε επούλωση του βλεννογόνου. Το 1998, το infliximab ήταν ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε για χρήση στην IBD. Είναι ένα χιμαιρικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης (IgG1) που συνδέεται με τον TNF. Το adalimumab και το golimumab είναι ανθρωποποιημένα αντισώματα IgG1 που συνδέονται με τον TNF. Το Certolizumab pegol είναι ένα πεγκυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-TNF θραύσματος Fab. Εκτός από το infliximab που πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, οι άλλοι αναστολείς TNF μπορούν να χορηγηθούν ως υποδόριες

ενέσεις. Οι αναστολείς TNF είναι πολύ αποτελεσματικοί στην πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου του Crohn. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab που αναπτύσσουν αντισώματα κατά της έγχυσης έχουν διπλάσιο κίνδυνο για άμεσες αντιδράσεις έγχυσης, οι οποίες αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 1-2 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κνησμό, έξαψη, δύσπνοια, δυσφορία στο στήθος, υπέρταση, μυαλγία, ναυτία, πονοκέφαλο, κνίδωση, εξάνθημα και ζάλη. Μια καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας εμφανίζεται στο 1-3% των ασθενών 24 ώρες μετά την έγχυση, τυπικά μέσα σε λίγες ημέρες έως 2 εβδομάδες. Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν πολυαρθραλγία, μυαλγία, οίδημα προσώπου, κνίδωση και εξάνθημα. Οι αντιδράσεις έγχυσης αντιμετωπίζονται συνήθως με σύντομη λήψη στεροειδών από το στόμα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αναφέρει ως 2-4% κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες. Πριν την έναρξη των αντι-TNF παραγόντων είναι υποχρεωτική η εξέταση για ηπατίτιδα Β και φυματίωση. Οι άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τον λύκο που προκαλείται από φάρμακα και την πολυνευροπάθεια (*Gajendran M. et al. (2018)*).

Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (Cell Adhesion Molecules, CAM) είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια που εμπλέκονται στη σύνδεση με άλλα κύτταρα ή με την εξωκυτταρική μήτρα (ECM). Οι ιντεγκρίνες είναι μία από τις κύριες κατηγορίες υποδοχέων εντός της ECM, η οποία μεσολαβεί στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-ECM με κολλαγόνα, ινωδογόνο, φιμπρονεκτίνη και βιτρονεκτίνη. Οι ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερείς υποδοχείς που αποτελούνται από 18 άλφα και 8 βήτα υπομονάδες. Τα φάρμακα κατά της πρόσφυσης είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα για την πρόκληση και τη διατήρηση της κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσου του Crohn μετά από αποτυχία των αναστολέων anti-TNF. Το Natalizumab και το vedolizumab είναι τα δύο μόρια κατά της πρόσφυσης που είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα από τον FDA για τη διαχείριση της νόσου. Και τα δύο είναι εξανθρωπισμένα μόρια μονοκλωνικών αντισωμάτων που ανταγωνίζονται τις α-4 β-7 ιντεγκρίνες, εμποδίζοντας έτσι την προσκόλληση και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στις περιοχές της φλεγμονής στη γαστρεντερική οδό. Επιπλέον, το Natalizumab ανταγωνίζεται τις α-4 β-1 ιντεγκρίνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ η vedolizumab στοχεύει επιπρόσθετα τον βλεννογόνο του ρινοφαρυγγίου. Η κύρια ανησυχία που έχει περιορίσει τη χρήση του natalizumab είναι ο κίνδυνος προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) λόγω της επανενεργοποίησης του ιού John Cunningham (JCV) Η εξέταση αντισωμάτων για τον ιό JC πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχει

προταθεί λόγω των υψηλών ποσοστών ορομετατροπής. Αντιθέτως, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις PML με vedolizumab (*Gajendran M. et al. (2018)*).

Η φαρμακευτική όμως αγωγή δεν είναι η μόνη αλλαγή που χρειάζεται να κάνουν τα άτομα που πάσχουν από νόσο του Crohn. Ο υποσιτισμός είναι συχνά φυσική συνέπεια της ασθένειας και μπορεί να ανιχνευθεί στο 65-75% περίπου των ασθενών με νόσο του Crohn. Ο υποσιτισμός αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους μηχανισμούς όπως, μειωμένη εντερική απορρόφηση, μεταβολές της μικροχλωρίδας του εντέρου, δηλαδή εντερική δυσβίωση (ένα τυπικό παράδειγμα είναι η υπερανάπτυξη βακτηρίων στο λεπτό έντερο), απώλεια της όρεξης, ναυτία και εμετός. Έτσι δημιουργούνται διατροφικές ελλείψεις μεταξύ των οποίων οι πιο συχνές να αφορούν το φυλλικό οξύ, την βιταμίνη Α και την βιταμίνη D, ενώ διατροφικά στοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, το μαγνήσιο και ο σίδηρος φαίνεται να είναι και αυτά ανεπαρκή. Ακόμη, λόγω της ασθένειας κάποια άτομα υποβάλλονται σε εκτομή του εντέρου, κάτι το οποίο οδηγεί πολλές φορές σε δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως οι ασθενείς με Crohn έχουν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (*Caio G., Lungaro L., Caputo F., Zoli E., Giancola F., Chiarioni G., De Giorgio R. & Zoli G. (2021)*).

Μεγάλης σημασίας αποτελούν οι διατροφικές αυτές ελλείψεις σε εφήβους με ανενεργή νόσο του Crohn, καθώς εμφανίζουν αυξημένη κατανάλωση ενέργειας που δεν αντιμετωπίζεται με επαρκή θερμιδική πρόσληψη. Στα παιδιά, αν και δεν σχετίζεται με αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, οι εξάρσεις της νόσου του Crohn θέτουν σε κίνδυνο την διατροφική κατάσταση εκτρέποντας την ενέργεια από την ανάπτυξη του παιδιού στην δραστηριότητα της νόσου (*Caio G. et al. (2021)*).

Υπάρχουν λοιπόν διάφορες θεραπείες για την αποκατάσταση ή έστω την διατήρηση της διατροφικής κατάστασης των ατόμων με νόσο του Crohn που εμφανίζουν μειωμένη πρόσληψη δια του στόματος. Μία από αυτές είναι η θεραπεία εντερικής διατροφής (EN, Enteral Nutrition), η οποία χαρακτηρίζεται από την πρόσληψη δια του στόματος συμπληρωμάτων διατροφής ή σίτισης με σωλήνα. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ορισμένες περιπτώσεις όπως όταν υπάρχει σοβαρός υποσιτισμός, μέτριος υποσιτισμός με πρόσληψη τροφής που αναμένεται να είναι ανεπαρκής για περισσότερες από 5 μέρες, συνήθης διατροφική κατάσταση με ανεπαρκή πρόσληψη τροφής για περισσότερες από 10 μέρες ή μέτριος/σοβαρός υπερκαταβολισμός. Μία ακόμη θεραπεία αποτελεί η παρεντερική διατροφή (Parenteral Nutrition, PN), όμως, είναι ευρέως γνωστό πως η EN είναι προτιμότερη από την PN, καθώς σχετίζεται με χαμηλότερη εμφάνιση επιπλοκών και χαμηλότερο κόστος. Επιπλέον, τα θρεπτικά συστατικά του αυλού θεωρούνται επί του παρόντος ως ο βασικός

παράγοντας τροφής για τον εντερικό βλεννογόνο, αποτρέποντας ταυτόχρονα τη βακτηριακή μετατόπιση και διατηρώντας τη γαστρεντερική λειτουργία *Balestrieri P., Ribolsi M., Guarino M. P. L., Emerenziani S., Altomare A. & Cicala M. (2020)*).

Σε αρκετές μελέτες που έχουν λάβει χώρα, έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της EN σε ενεργούς ασθενείς της νόσου του Crohn, αν και οι μηχανισμοί δράσης της παραμένουν άγνωστοι. Εικάζεται πως τα θρεπτικά συστατικά είναι σε θέση να ρυθμίζουν την γενική μικροχλωρίδα και την εντερική ανοσοαπόκριση μειώνοντας την έκθεση σε αντιγόνα. Κατά συνέπεια φαίνεται πως η EN ασκεί κάποια αντιφλεγμονώδη δράση στο εντερικό βλεννογόνο μειώνοντας την παραγωγή IL-6 και αυξάνοντας την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (IGF)-1. Φαίνεται πως η EN είναι αποδοτική μέθοδος θεραπείας της οξείας φάσης της νόσου του Crohn, με τα ποσοστά ύφεσης να κυμαίνονται από 20% έως και 84,2%, ανεξαρτήτου της τοποθεσίας της νόσου. Ωστόσο, παραμένει να διευκρινιστεί αν η EN είναι πραγματικά αποτελεσματική θεραπεία της νόσου του Crohn (*Balestrieri P. et al. (2020)*).

Όπως ήδη προαναφέρθηκε το περιβάλλον και η καθημερινότητα του ατόμου μαζί με το γενετικό του υπόβαθρο επηρεάζουν την νόσο σε μεγάλο βαθμό. Έτσι, όλοι οι ασθενείς με νόσο του Crohn είναι σημαντικό να αποφύγουν το κάπνισμα, καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, οστεοπόρωση, αναιμία, διατροφικές ελλείψεις, κατάθλιψη, λοιμώξεων και θρομβωτικών επεισοδίων (*Veauthier B. et al. (2018)*). Επιπλέον μεγάλο ρόλο παίζει και η διατροφή που ακολουθεί ο ασθενής. Μία δίαιτα «δυτικού τύπου», δηλαδή πλούσια σε ζωικά λίπη, ζάχαρη, πρωτεΐνες σιταριού, γαλακτωματοποιητές, μαλτοδεξτρίνη και χαμηλή σε περιεκτικότητα φυτικών ινών, οδηγεί σε εντοπισμένο ελάττωμα βακτηριακής κάθαρσης, προάγοντας βακτηριακή προσκόλληση/διείσδυση και επακόλουθη εντερική φλεγμονή. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια, στις οποίες ακολουθήθηκε μία δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και αλάτι, οδήγησε σε μείωση της σιβάδας βλέννας του εντέρου, αυξημένη εντερική διαπερατότητα και αυξημένη ικανότητα των βακτηρίων να αποικίζουν στον εντερικό βλεννογόνο και να προκαλούν φλεγμονή (Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2η έκδοση) (2019) σελίδες 187-195).

Γενικά, υπάρχουν δύο τύποι τροφών που πρέπει οι ασθενείς της νόσου το Crohn να ελαχιστοποιήσουν από την διατροφή τους, οι τροφές ενεργοποίησης και οι τροφές που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την ενεργή νόσο.



Εικόνα 5: https://ecosh.com/wp-content/uploads/sites/3/2021/04/Crohns_Disease_Diet_Eating_when_in_a_Flare_Eating_When_in_a_Remission_Crohns_Diet_Diet_Tips_For_Crohns_Disease.jpg

Οι τροφές ενεργοποίησης αποτελούνται από τρόφιμα που προκαλούν ανεπιθύμητα συμπτώματα. Αν και μπορούν να οδηγήσουν σε συμπτώματα, οι τροφές ενεργοποίησης δεν προκαλούν απαραίτητα κακό στον οργανισμό ούτε και φλεγμονή. Ανάλογα τον άνθρωπο, υπάρχουν διαφορές στις τροφές ενεργοποίησης, ωστόσο μερικές από τις πιο διαδεδομένες είναι:

- Τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε αδιάλυτες φυτικές ίνες (δηλαδή δεν διαλύονται στο νερό) καθώς μπορεί να είναι δύσκολα αφομοιώσιμα. Παραδείγματα αποτελούν, το ωμό λάχανο, η φλούδα του μήλου και οι ηλιόσποροι.
- Τα τρόφιμα πλούσια σε ίνες, όπως τα λαχανάκια Βρυξελλών, το λάχανο, το κουνουπίδι και τα σπαράγγια.
- Τα υψηλά σε περιεκτικότητα λακτόζης προϊόντα, όπως το αγελαδινό γάλα, το παγωτό, η κρέμα. Αυτό κυρίως γιατί είναι πολύ συχνό φαινόμενο, ασθενείς της νόσου του Crohn να εμφανίζουν παράλληλα και δυσανεξία στη λακτόζη.

- Οι αλκοόλες ζάχαρης και τα τεχνητά γλυκαντικά όπως σορβιτόλη, μαννιτόλη, ξυλιτόλη, σουκραλόζη, ασπαρτάμη και σακχαρίνη.
- Προστιθέμενα σάκχαρα και ζαχαρούχα τρόφιμα, όπως μπισκότα, αρτοσκευάσματα, ζάχαρη καρύδας, μέλι και σιρόπι σφένδαμου.
- Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, όπως το βούτυρα, τα τυριά και τα τηγανητά.
- Πικάντικα τρόφιμα όπως η σιράτσα και το τσίλι.
- Τρόφιμα με καφεΐνη όπως, καφές, τσάι και ενεργειακά ποτά
- Ροφήματα με ζάχαρη, όπως σόδα, καφές, ποτά με σιρόπι και χυμοί.

Προτιμώνται κυρίως:

- Το γάλα αμυγδάλου και γενικά γάλατα που περιέχουν λιγότερη ή ακόμα καλύτερα καθόλου λακτόζη, αλλά αρκετή πρωτεΐνη, καθώς όταν το σώμα μας έχει φλεγμονή την χρειάζεται. (*Crohn's & Colitis Foundation, Accessed 05/23, [What Should I Eat? | Crohn's & Colitis Foundation \(crohnscolitisfoundation.org\)](https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-should-i-eat/)*)
- Αυγά, καθώς η πρωτεΐνη του αυγού είναι εύπεπτη και απαραίτητη για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας.
- Βρώμη, καθώς περιέχει διαλυτές ίνες, οι οποίες μπορούν και απορροφούν νερό και περνάνε πιο εύκολο από τη γαστρεντερική οδό.
- Ψωμί και φρυγανιές καθώς έχει παρατηρηθεί ότι βοηθούν στις γαστρεντερικές παθήσεις
- Πουλερικά καθώς αποτελούν καλές πηγές πρωτεΐνης και δεν δυσκολεύουν την διαδικασία της πέψης.

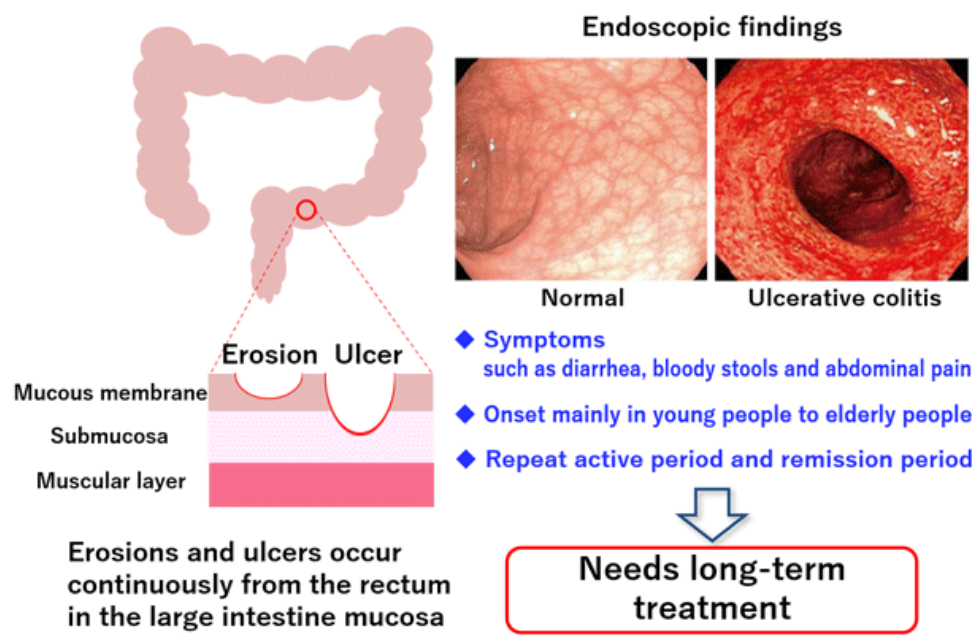
Κάποιες γενικές συμβουλές διατροφής για άτομα που πάσχουν από την νόσο του Crohn είναι:

1. Ο ασθενής να κρατάει σημειώσεις για το καθημερινό του διατροφικό πρόγραμμα ώστε να παρατηρήσει σε συνεργασία με τον διαιτολόγο του ποιες τροφές τον «ενοχλούν» και ποιες όχι ώστε να αποκλείσει τις πρώτες και να τις αντικαταστήσει με σωστές ποσότητες των δεύτερων ώστε να λαμβάνει τις απαραίτητες ποσότητες τόσο των μακροθρεπτικών όσο και των μικροθρεπτικών συστατικών που χρειάζεται.
2. Η ένταξη καινούριων τροφών στην διατροφή του ασθενή πρέπει να γίνεται σταδιακά ώστε να γίνεται εύκολα αντιληπτό ποιες εντείνουν και ποιες όχι τις ενοχλήσεις.
3. Δεν πρέπει ποτέ να γίνεται κατανάλωση υγρών με άδειο στομάχι.
4. Να αποφεύγει τα ζωικά λίπη καθώς τείνουν να είναι δύσπεπτα και να κάνουν πιο έντονη την διάρροια

5. Προσοχή στο μαγείρεμα των τροφίμων. Φαίνεται πως ενώ κάποια τρόφιμα προκαλούν δυσάρεστες επιπτώσεις όταν καταναλωθούν ωμά, αν μαγειρευτούν σωστά δεν προκαλούν επιπτώσεις στον ασθενή αν τις καταναλώσει.
6. Κατανάλωση πολλών υγρών, πάντα μετά από την κατανάλωση τροφίμου και όχι μεγάλες ποσότητες αλλά συχνές και μικρές.
7. Αναπλήρωση ηλεκτρολυτών. Λόγω των συχνών εκκενώσεων χάνονται ηλεκτρολύτες (νάτριο και κάλιο).

(Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 187-195)

4.2 Ελκώδη Κολίτιδα:



Εικόνα 6: https://www.nanbyou97-cure.net/wp-content/uploads/en_about_img1.png

Η ελκώδης κολίτιδα (UC, Ulcerative Colitis) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον *Samuel Wilks to 1859* και είναι πιο συχνή από τη νόσο του Crohn παγκοσμίως (*Gajendran M. et al. (2019)*). Όπως και η νόσος του Crohn έτσι και η ελκώδης κολίτιδα είναι τύπος φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD) με παρόμοια συμπτώματα, αλλά επηρεάζουν διαφορετικές περιοχές της γαστρεντερικής οδού. Η κύρια διαφορά είναι ότι η νόσος του Crohn μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα πέρα από το μεγάλο έντερο, ενώ η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει μόνο το κόλον και το ορθό. Η νόσος του Crohn

επηρεάζει όλα τα στρώματα των τοιχωμάτων των εντέρων, ενώ η ελκώδης κολίτιδα επηρεάζει μόνο το εσωτερικό στρώμα. Η φλεγμονή είναι συνεχής στην ελκώδη κολίτιδα και αποσπασματική στη νόσο του Crohn. Η αιμορραγία από το ορθό είναι πιο συχνή στην ελκώδη κολίτιδα παρά στη νόσο του Crohn (*Crohn's & Colitis Foundation, Accessed 05/23, [Overview of Crohn's Disease | Crohn's & Colitis Foundation \(crohnscolitisfoundation.org\)](#)*). Πρόκειται λοιπόν για μία χρόνια ασθένεια που επηρεάζει το παχύ έντερο, με μία πολύ ενδιαφέρουσα αύξηση παγκοσμίως. Σχεδόν ένα εκατομμύριο άτομα από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη επηρεάζονται από την συγκεκριμένη νόσο, ενώ παγκοσμίως ο αριθμός αυξάνεται.

Πρόκειται για μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που προκαλείται από το ανοσοποιητικό του παχέος εντέρου που συχνά σχετίζεται με φλεγμονή στον ορθό αλλά συνήθως εκτείνεται κοντά σε πρόσθετες περιοχές του παχέος εντέρου. Η απουσία προσβολής του ορθού έχει σημειωθεί σε λιγότερο από 5% των ενηλίκων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα κατά τη διάγνωση, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί έως και στο 1/3 της παιδιατρικής κολίτιδα (*Rubin D. T., Ananthakrishnan A. N., Siegel C.A., Sauer B. G. & Long M. D. (2019)*). Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από μία υποτροπιάζουσα και υποχωρούσα πορεία και έχει μία διτροπική ηλικιακή κατανομή με κορύφωση επίπτωσης τη 2^η ή την 3^η δεκαετία και δεύτερη κορύφωση μεταξύ των 50 και 80 ετών. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση της ασθένειας είναι οι γενετικοί, οι περιβαλλοντικοί, η αυτοανοσία και η μικροχλωρίδα του εντέρου (*Gajendran M. et al. (2019)*).

Παθολογικό εύρημα ελκώδους κολίτιδας είναι η παρουσία συνεχούς φλεγμονής του παχέος εντέρου που χαρακτηρίζεται από ερύθημα, απώλεια φυσιολογικού αγγειακού σχεδίου, κοκκοποίηση, διαβρώσεις, ευθρυπτότητα, αιμορραγία και έλκη, με ευδιάκριτη οριοθέτηση μεταξύ του φλεγμονώδους και του μη φλεγμονώδους εντέρου. Η ιστοπαθολογία είναι το οριστικό εργαλείο για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας, την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και τον εντοπισμό ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (δυσπλασία) ή καρκίνου. Οι κλασικές ιστολογικές αλλαγές στην ελκώδη κολίτιδα περιλαμβάνουν μειωμένη πυκνότητα κρύπτης, αρχιτεκτονική παραμόρφωση της κρύπτης, ακανόνιστη επιφάνεια του βλεννογόνου και βαριά διάχυτη διαβλεννογονική φλεγμονή, απουσία γνήσιων κοκκιωμάτων. Η αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) είναι η προτιμώμενη αρχική ακτινογραφική απεικονιστική μελέτη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα με οξεία κοιλιακά συμπτώματα (*Gajendran M. et al. (2019)*).

Όσοι πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα δεν φέρουν τα ίδια συμπτώματα. Μάλιστα υπάρχουν και περιπτώσεις που δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα. Παρόλο όμως της

υποκειμενικότητας που υπάρχει στην εμφάνιση των συμπτωμάτων, τα βασικά που μπορεί να έχει ένας ασθενής είναι η χρόνια διάρροια, με συχνό φαινόμενο την παρουσία αίματος, η αναιμία, το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός, η υποθρεψία, η κόπωση και η απώλεια βάρους (*Porter R.J., Kalla R. & Ho G.T. (2020)*).

Όπως και στην νόσο του Crohn, έτσι και εδώ υπάρχει μία κατηγοριοποίηση που ομαδοποιεί τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα με βάση την έκταση της νόσου. Η ταξινόμηση αυτή ονομάζεται ταξινόμηση του Μοντρεάλ και χωρίζει τους ασθενείς σε E1/ πρωκτίτιδα, όπου η νόσος περιορίζεται στα πρώτα εκατοστά του αρχικού τμήματος του εντέρου και τα συμπτώματα τότε είναι πιο ήπια, σε E2/ νόσος αριστερής όψης όπου η νόσος έχει προσβάλλει μεγαλύτερα τμήματα και τα συμπτώματα γίνονται πιο έντονα, και σε E3/ εκτεταμένη κολίτιδα όπου η νόσος εκτείνεται κοντά στην κάμψη του σπλήνα (*Segal J.P., LeBlanc J.F. & Hart A. L. (2021)*).

Οι στόχοι της θεραπείας της ελκώδους κολίτιδας εστιάζουν στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής, στην επίτευξη της ύφεσης (διακοπή της αιμορραγίας από το ορθό με βελτίωση στις συνήθειες του εντέρου και στην ενδοσκοπική επούλωση) χωρίς την χρήση κορτικοστεροειδών και στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Κατά την διάρκεια της αξιολόγησης της αρχικής ενδοσκόπησης, είναι σημαντικό να οροθετηθεί το ακριβές όριο της φλεγμονής. Αν η φλεγμονή περιορίζεται κάτω από την κάμψη του σπλήνα, θεωρείται ότι είναι «απώτερη» και ως εκ τούτου εντός της εμβέλειας της τοπικής θεραπείας. Αν όμως εκτείνεται κοντά στην κάμψη του σπλήνα, τότε η συστηματική θεραπεία λαμβάνει χώρα. Η ιστολογική σοβαρότητα της φλεγμονής λαμβάνεται υπόψιν όταν σχεδιάζεται η θεραπεία. Η βασική προσέγγιση στην θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας βασίζεται στην σοβαρότητα, την κατανομή, την ηλικία έναρξης, την διάρκεια της νόσου, την πορεία της νόσου, τη συχνότητα υποτροπής, την προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούσαν, τις παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την φαρμακευτική αγωγή και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις (*Gajendran M. et al. (2019)*).

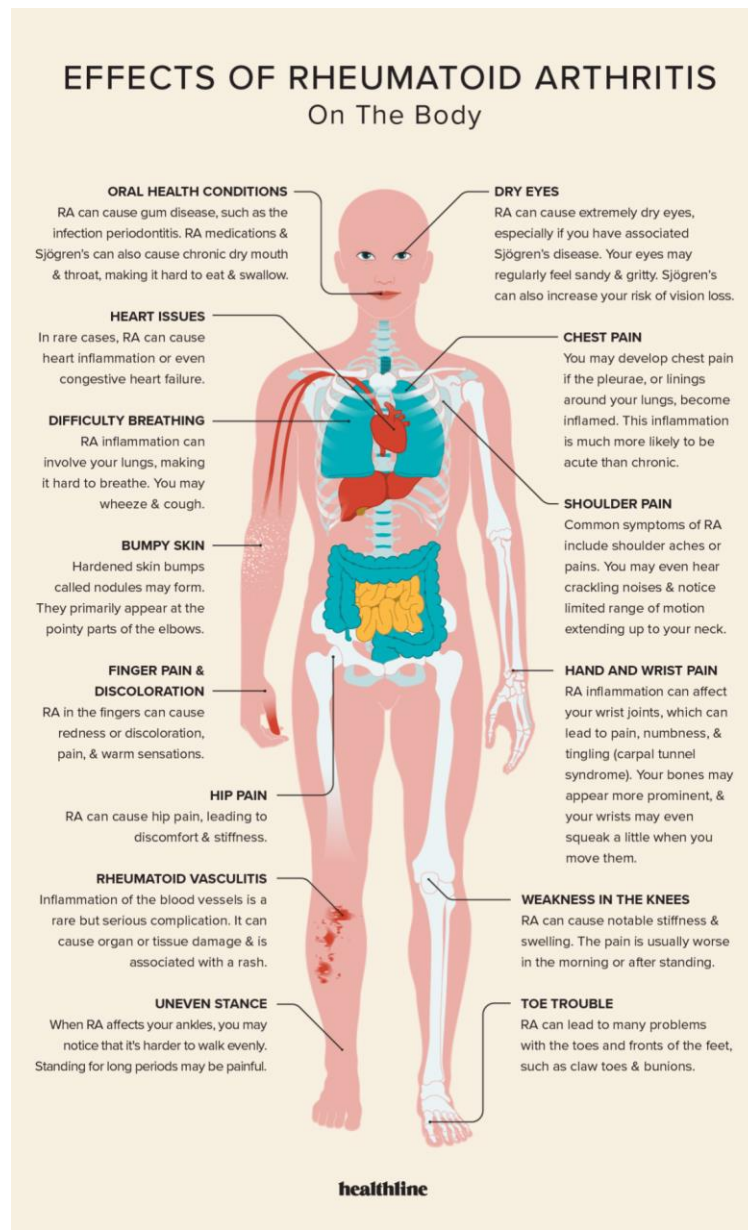
1. Η διατροφική αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας φέρει πολλά κοινά με αυτή της νόσου του Crohn. Συνήθως προτείνεται μία ισορροπημένη διατροφή εντός των πλαισίων της κανονικής και υγιεινής διατροφής. Σε περίπτωση που η νόσος περιορίζεται σε πρωκτίτιδα, μία διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή της δυσκοιλιότητας. Η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος θα ήταν καλό να περιοριστεί όπως και των τηγανητών τροφίμων. Υπάρχουν έρευνες, που έχουν δείξει πως η υπερκατανάλωση αυτών των τροφών τείνουν να αυξάνουν τις πιθανότητες έξαρσης της ελκώδους κολίτιδας. Πολύ σημαντικό είναι, μέσα από την διατροφή τους οι ασθενείς να

λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες, κυρίως για την πρόληψη της αναιμίας από έλλειψη σιδήρου και της οστεοπόρωσης, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Ακόμη, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, είναι πολύ πιθανόν να βρίσκονται σε θερμιδικό-ενεργειακό υποσιτισμό και ανεπάρκεια βιταμίνης A, D, K, E, C, B12 σιδήρου και φυλλικού οξέος λόγω της χρόνιας απώλειας αίματος. Επίσης συχνή είναι η απώλεια ηλεκτρολυτών. Γι' αυτό, μαζί με τον διατροφολόγο πρέπει να σχεδιαστεί ένα κατάλληλο πρόγραμμα διατροφής που να προσφέρει στον ασθενή όλα τα απαραίτητα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά. Σε καταστάσεις έξαρσης της νόσου, γίνεται σίτιση από το στόμα ή κάποιες φορές προτιμάται η εντερική διατροφή. Επιπροσθέτως, η χορήγηση βιταμινών και ιχνοστοιχείων ίσως χρειαστεί να γίνει σε κάποια μορφή ώστε να μην προκληθούν γαστρεντερικές διαταραχές (Γρηγοράκης Δ., *Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 197-206*). Όσο αφορά τα προβιοτικά, φαίνεται πως ασκούν ευεργετική δράση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Σε περίπτωση εμφάνισης έξαρσης της νόσου, είναι σημαντικό να ακολουθείται ειδική διατροφή ώστε να υπάρξει αύξηση της προσλαμβανόμενης ενέργειας (θερμίδων) και των πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας. Όταν τα συμπτώματα της έξαρσης μειωθούν και έρθει και πάλι η φλεγμονή σε ύφεση, μπορεί σταδιακά ο ασθενής να επιστρέψει σε μία κανονική διατροφής ακολουθώντας τα παρακάτω 4 στάδια:

2. Εισαγωγή στην διατροφή εύπεπτων τροφών όπως πατάτα, ζυμαρικά και ρύζι.
3. Ακολουθεί η κατανάλωση πολλών μικρών γευμάτων, τουλάχιστον 5 την μέρα, τα οποία μπορούν να περιλαμβάνουν άσπρο ψωμί, βρασμένα φρούτα και βραστά μαλακά λαχανικά και βρασμένο άπαχο κρέας.
4. Ο ασθενής μπορεί σιγά-σιγά να προσθέσει στην διατροφή του γιαούρτι με 2% λιπαρά, αυγό, κοτόπουλο, άπαχο ψάρι και κομπόστα. Όμως πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση ωμών τροφίμων, για παράδειγμα λαχανικών και φρούτων.
5. Τελευταίο στάδιο αποτελεί η «ελαφρά πλήρης διατροφή» την οποία ακολουθεί πάντα έχοντας υπόψιν τυχόν δυσανεξίες σε ορισμένα τρόφιμα που μπορεί να εμφανίζει ο ίδιος ο ασθενής, όπως λακτόζη και ξηρούς καρπούς. Σημαντική υπενθύμιση αποτελεί, όπως και στην νόσο του Crohn, η αποφυγή κατανάλωσης υγρών με κενό στομάχι (Γρηγοράκης Δ., *Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 197-206*).

5.3 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα:



https://i0.wp.com/post.healthline.com/wp-content/uploads/2022/05/2633549-Effects-of-Rheumatoid-Arthritis-on-the-Body_1296x2305-body-1296x2112.png?w=1155&h=4439

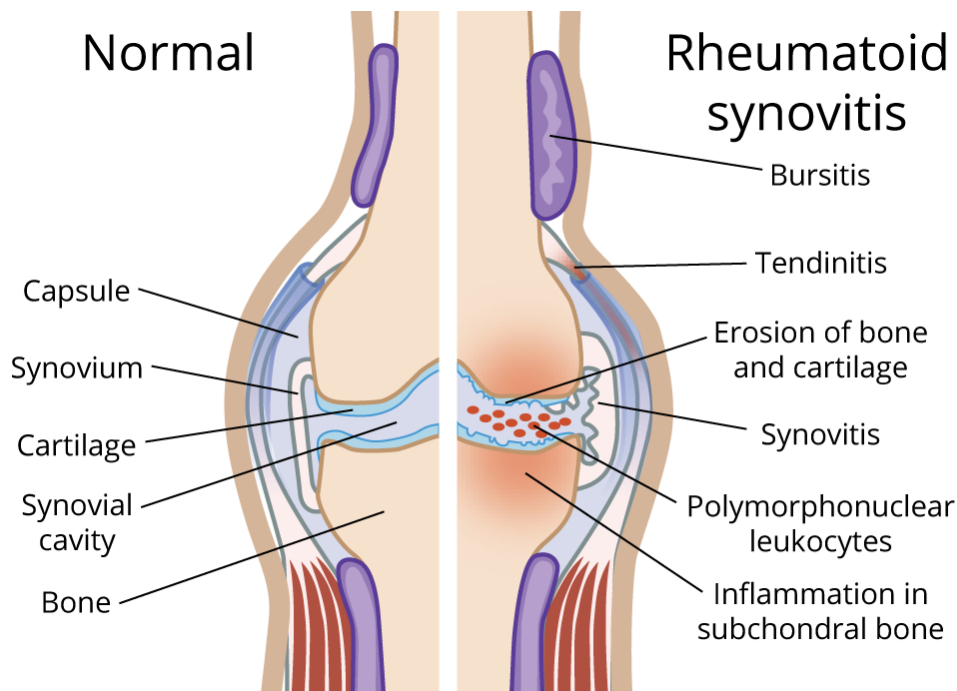
Η πρώτη αναγνωρισμένη περιγραφή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έγινε το 1800 από τον Δρ. *Augustin Jacob Landré-Beauvais*. Πρόκειται για μία χρόνια αυτοάνοση και φλεγμονώδη ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από προσβολή των αρθρώσεων. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου εκτιμάται περίπου στο 1 με 2%, με μεγάλη διακύμανση μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν κατά την παθογένεση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, μίας πολυσταδιακής διαδικασίας που ξεκινάει χρόνια πριν την κλινική έναρξη της νόσου. Ο πιο σχετικός γενετικός τύπος κινδύνου που σχετίζεται με τη νόσο βρίσκεται στον τύπο που κωδικοποιεί το μόριο HLA τάξης II (χρωμοσωμική θέση 6p21.3).

Αρκετά αλληλόμορφα HLA-DRB1, που κωδικοποιούν μια κοινή αλληλουχία αμινοξέων στη θέση 70-74 στην τρίτη περιοχή της αλυσίδας DRβ1, το λεγόμενο «κοινός επίτοπος (SE)», έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο οροθετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σε άτομα που έχουν γενετική προδιάθεση, η επιρροή των περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της ανοσολογικής ανοχής στα αυτοαντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων των κιτρολινωμένων και καρβαμυλιωμένων πρωτεϊνών. Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η μόλυνση του αέρα, η σκόνη, η διατροφή και οι μολύνσεις, συνεισφέρουν στην εξέλιξη της συστηματικής αυτοανοσίας και στην εμφάνιση αυτοαντισωμάτων χρόνια πριν την έναρξη των συμπτωμάτων της ασθένειας (*Gioia C., Lucchino B., Tarsitano M. G., Iannuccelli C. & Dranco M.D. (2020)*).

Συνήθως, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν την έναρξη μίας ευαισθησίας και πρηξίματος στις αρθρώσεις, πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων καθώς και μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις. Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση είναι πολύ σημαντική στην συγκεκριμένη νόσο, όσο αφορά την θεραπευτική αγωγή, καθώς μέσω την έγκαιρης διάγνωσης μπορεί να αποτραπεί ή να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της νόσου, η ανεπανόρθωτη βλάβη στις αρθρώσεις και η αναπηρία έως και στο 90% των ασθενών.

Τυπικά, η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γίνεται σε συνδυασμό των συμπτωμάτων που εμφανίζει ο ασθενής, των αποτελεσμάτων της εξέτασης του ιατρού, της εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου, του οικογενειακού ιστορικού, την κοινή εκτίμηση μέσω υπερηχογραφήματος και την αξιολόγηση εργαστηριακών δεικτών, όπως αυξημένα επίπεδα CPR και ESR στον ορό και την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στον ορό του αίματος (*Lin Y.J., Anzaghe M. & Schulke S. (2020)*).

Όταν γίνει η διάγνωση του ασθενούς, ο συνολικός στόχος της θεραπείας είναι είτε να επιτευχθεί πλήρης ύφεση είτε να μειωθεί σημαντικά η δραστηριότητα της νόσου μέσα σε 6 μήνες, ώστε να αποφευχθεί η βλάβη των αρθρώσεων, η αναπηρία και οι συστηματικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Είναι πολύ σημαντικό να γίνει έγκαιρη και στοχευμένη θεραπεία της νόσου καθώς το 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε ανεπαρκή θεραπεία, φαίνεται να έχουν κακώς ευθυγραμμισμένες αρθρώσεις και το 40% των ασθενών να είναι ανίκανοι να εργαστούν εντός των 10 ετών από την έναρξη της νόσου. Για την επίτευξη των στόχων της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα και να είναι συνεχής με συχνές επανεκτιμήσεις τόσο της κατάστασης της νόσου, όσο και της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας (*Lin Y.J. et al. (2020)*).



Εικόνα 8: <https://orthoinfo.aaos.org/link/d474f594788141ada6c1ffe07db99112.aspx>

Μέχρι τις αρχές του 1900 η κοινή στρατηγική θεραπείας της νόσου βασιζόταν στην πυραμίδα θεραπείας, η οποία συνιστά την ανάπαυση στο κρεβάτι, τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) και αν αυτές οι θεραπείες αποτύγχαναν ξεκινούσαν την θεραπεία με τροποποιητικά αντιρευματοειδή φάρμακα (Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής ήταν περιορισμένη και μέσα στα χρόνια η ρευματοειδής αρθρίτιδα οδηγούσε συχνά στην καταστροφή των αρθρώσεων, την αναπηρία, την ανικανότητα για εργασία και την αυξημένη θνησιμότητα (*Lin Y.J. et al. (2020)*).

Ευτυχώς, τα τελευταία 33 χρόνια τα φάρμακα για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που ωφελούν στην θεραπεία της νόσου έχουν αυξηθεί σταθερά. Επί του παρόντος, οι διαθέσιμες κατηγορίες φαρμάκων περιλαμβάνουν τα NSAIDs, τα ανοσοκατασταλτικά γλυκοκορτικοειδή και τα DMARDs. Η φαρμακευτική αγωγή συμπληρώνεται συνήθως από μία μη φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει φυσικοθεραπείες για την διατήρηση της κινητικότητας των αρθρώσεων (*Lin Y.J. et al. (2020)*).

Μέσα από διάφορες έρευνες που έχουν λάβει χώρα ανά τα χρόνια, έχει υποδειχθεί πως η διατροφή μπορεί να ρυθμίσει απευθείας την ανοσολογική απόκριση παρέχοντας μία ευρεία γκάμα θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν πολλαπλές διαδρομές τόσο σε γαστρεντερικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Η επιλογή της «σωστής» διατροφής είναι επομένως κρίσιμη

και μία μορφή «παρέμβασης» αυτοδιαχείρισης που θα μπορούσε να επηρεάσει την έκφραση, την πορεία και το αποτέλεσμα της νόσου (*Cutolo M. & Nikiphorou E. (2022)*).

Αρκετές μελέτες, έχουν δείξει πως τα ω-3 λιπαρά οξέα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ενδέχεται να έχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ιδιαίτερα μεταξύ των καπνιστών ή των ατόμων υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, υποθέτουν πως η μικροχλωρίδα και το εντερικό φράγμα μπορούν να αποτελούν ένα λειπών κρίκο μεταξύ διαφόρων θρεπτικών παραγόντων και της ανάπτυξης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η τροποποίηση της μικροχλωρίδας χρησιμοποιώντας διατροφικές παρεμβάσεις και επικεντρώνοντας στη βελτίωση της λειτουργίας του εντερικού φράγματος μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό συστατικό για «προληπτικές» διατροφικές στρατηγικές (*Alexandropoulou I et al. (2023)*), (*Cutolo M. et al. (2022)*).

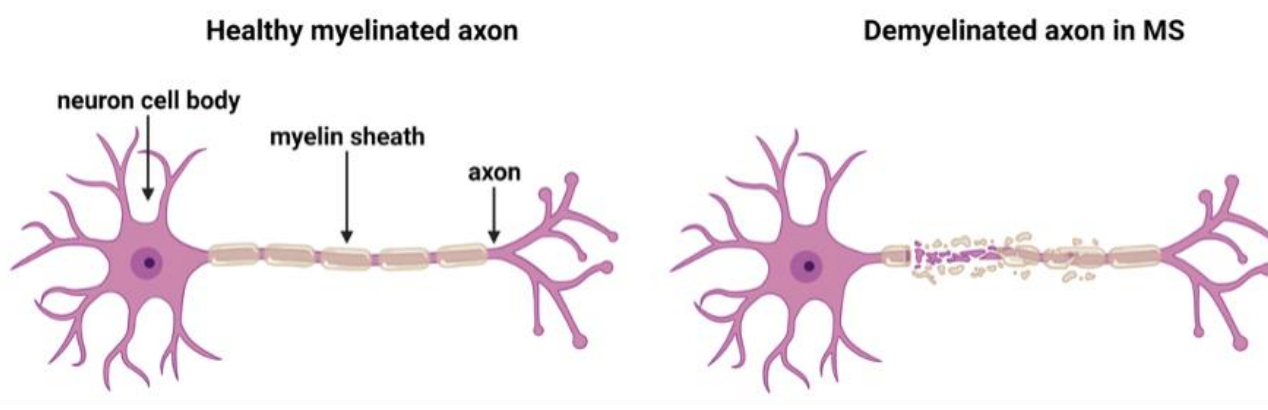
Η υψηλή κατανάλωση αλατιού ή η κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα, αυξάνοντας την παρουσία των στελεχών *Prevotella copri* με υψηλότερα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (Branched-Chain Amino-Acids, BCAA) και την εξάντληση των *Lactobacillus* που οδηγούν σε υψηλότερη εντερική φλεγμονή. Αντίθετα, τα ωμέγα-3, η μεσογειακή διατροφή, τα προβιοτικά και οι δίαιτες πλούσιες σε ίνες ασκούν θετικές επιδράσεις στην εντερική μικροχλωρίδα, ευνοώντας τα στελέχη *Prevotella Copri* με υψηλότερη δυνατότητα αποσύνθεσης υδατανθράκων και αυξημένη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχέως αλυσίδας (SCFA), οδηγώντας σε λιγότερη εντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (*Cutolo M. et al. (2022)*).

Κάποιες βασικές συστάσεις διατροφής για τα άτομα που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι η κατανάλωση ποικιλίας τροφίμων, η άσκηση, η προτίμηση προϊόντων ολικής άλεσης, λαχανικών και φρούτων, η αποφυγή τροφών που είναι πλούσιες σε λιπαρά και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. (*Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 221-234*).

4.4 Σκλήρυνση κατά πλάκας:

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple Sclerosis, MS) είναι μια δυνητικά αναπηρική ασθένεια του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Σε αυτή την ασθένεια, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στο προστατευτικό περίβλημα (μυελίνη) που καλύπτει τις νευρικές ίνες και προκαλεί προβλήματα επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος.

Η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει τελικά σε μόνιμη βλάβη ή φθορά των νευρικών ινών (*Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, Multiple sclerosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic*). Γενικά, αποτελεί την πιο συχνή μη τραυματική ασθένεια αναπηρίας που επηρεάζει τους νέους ενήλικες. Υπάρχει μία αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμός της σκλήρυνσης κατά πλάκας τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ η υποκείμενη αιτία της εμφάνισής της παραμένει αβέβαιη (*Dobson R. & Giovannoni G. (2019)*). Σημαντική παρατήρηση είναι, πως η εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου είναι πιο συχνή στην λευκή φυλή σε αντίθεση με την κίτρινη και την μαύρη φυλή, στις οποίες εμφανίζεται πιο σπάνια (*Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 348-364*)



Εικόνα 9:

https://www.google.gr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.openaccessgovernment.org%2Fregenerative-therapies-for-multiple-sclerosis-clues-from-studying-normal-brain-development%2F138080%2F&psig=AOvVaw06sGfloM_mVEcR6eUefqlx&ust=1697678479748000&source=images
&

Πρόκειται για μία σύνθετη ασθένεια, στην οποία πολλά γονίδια αυξάνουν την ευαισθησία σε ασθενείς, σε συνδυασμό με κάποιους καλά καθορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως την βιταμίνη D, την έκθεση σε υπεριώδες φως ακτινών B (UVB), την λοίμωξη από τον ιό *Epstein-Barr (EBV)*, την παχυσαρκία και το κάπνισμα (*Dobson R. et al. (2019)*). Είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που οδηγεί στην απομυελίνωση και στον νευροεκφυλισμό. Η πορεία που μπορεί να έχει η συγκεκριμένη ασθένεια είναι πολύ μεταβλητή. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς, η σκλήρυνση κατά πλάκας, χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων συμπτωμάτων τα οποία ακολουθούνται από μία ολοκληρωμένη ή μερική ανάρρωση, την χαρακτηριστική κλασσική υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας (RRMS, Relapsing remitting form of Multiple Sclerosis). Μετά από μερικά χρόνια από την έναρξη της νόσου, αυτό το

μοτίβο γίνεται προοδευτικό σε έως και το 50% των ασθενών που δεν λαμβάνουν κάποια θεραπεία, κατά την διάρκεια του οποίου σταδίου, τα κλινικά συμπτώματα σιγά-σιγά χειροτερεύουν. Αυτό το στάδιο της ασθένειας, αποκαλείται Δευτερογενής Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis). Όμως, στο 15% περίπου των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, η εξέλιξη της νόσου είναι αμείλικτη από την έναρξη (*Correale J., Gaitan M. I., Ysrraelit M.C. & Fiol M.P. (2017)*).

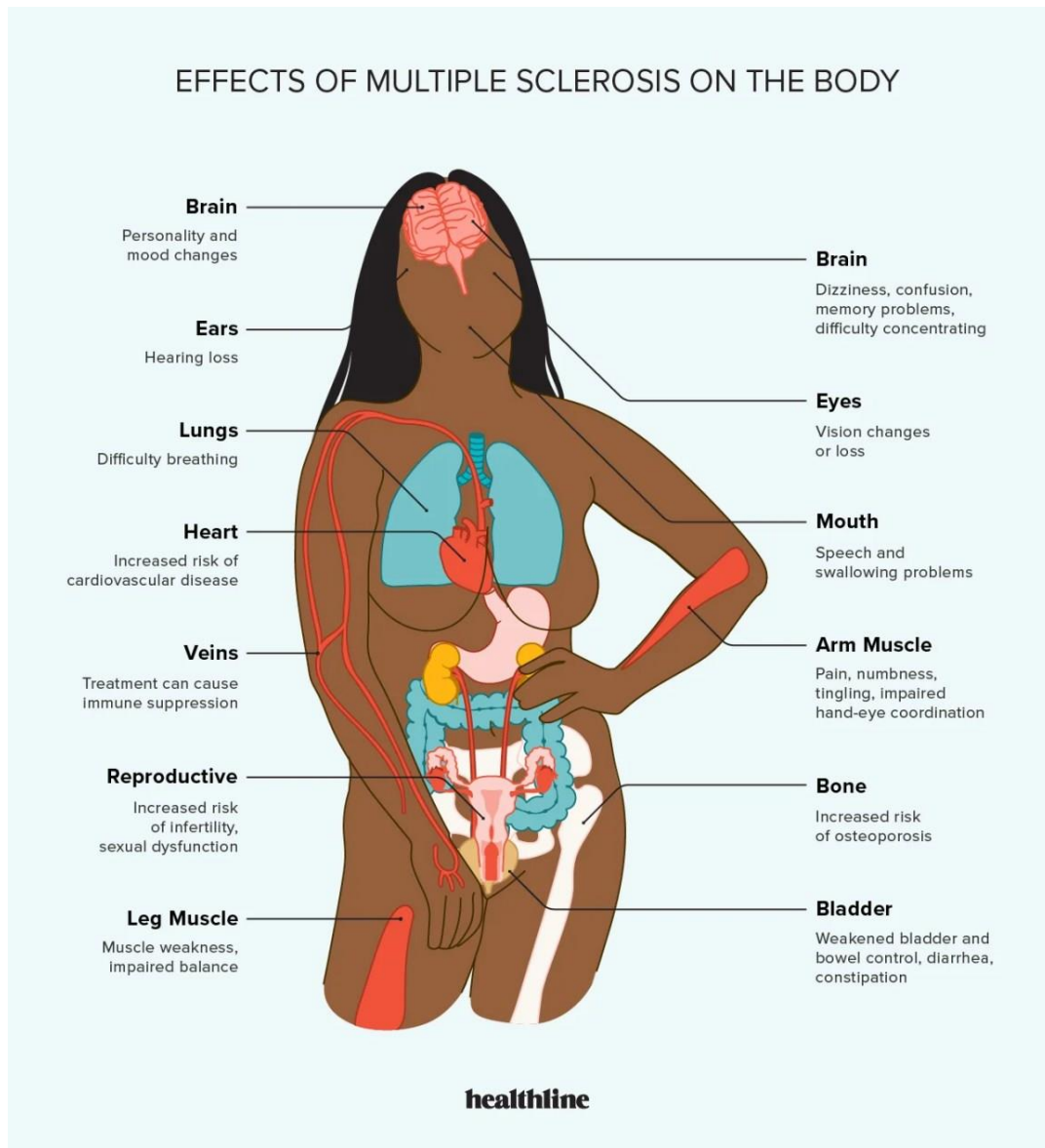
Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παθολογίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι η αξονική ή νευρωνική απώλεια, η απομυελίνωση και η αστροκυτταρική γλοιώση. Μεταξύ αυτών των νευροπαθολογικών χαρακτηριστικών, η αξονική (ή νευρωνική) απώλεια είναι πολύ σημαντική καθώς, θεωρείται ότι είναι ο κύριος υποκείμενος μηχανισμός της μόνιμης κλινικής αναπηρίας. Η αξονική απώλεια, μπορεί να προκύψει έντονα σε νέες φλεγμονώδεις βλάβες, αλλά και πιο αργά με την πάροδο του χρόνου όταν υπάρχουν χρόνιες βλάβες απομυελίνωσης. Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην απώλεια νευραξόνων έχουν αρχίσει να γίνονται κατανοητοί, με μερικούς από αυτούς, όπως το έλλειμμα νευρωνικής ενέργειας, να εμφανίζονται τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια φάση, ενώ άλλοι, όπως η απώλεια τροφικής υποστήριξης της μυελίνης, που οδηγεί σε προοδευτική διόγκωση και αποδιοργάνωση των σκελετικών κυττάρων των χρόνια απομυελινωμένων αξόνων, μπορεί να αποτελούν μοναδικό χαρακτηριστικό της χρόνιας φάσης (*Tafti D., Ehsan M. & Xixis K.L. (2022)*) (*Cotsapas C., Mitrovic M. & Hafler D. (2018)*).

Υπάρχουν πολλά γεγονότα τα οποία οδηγούν στην απώλεια νευραξόνων και συνδέουν τη δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων με τις βλάβες της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι η παραγωγή αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου (ROS) και οξειδίου του αζώτου (NO), από ενεργοποιημένα μικρογλοία και διηθημένα μακροφάγα. Τα ROS και NO μπορεί να προκαλέσουν νευρωνική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μέσω αρκετών μηχανισμών. Με την σειρά της, η μειωμένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα, οδηγεί σε περαιτέρω οξειδωτικό στρες, μέσω της αυξημένης παραγωγής ROS. Ο μιτοχονδριακός τραυματισμός, μπορεί να συμβάλλει σε όλα τα παθολογικά χαρακτηριστικά που είναι τυπικά των βλαβών της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της απομυελίνωσης, της απόπτωσης των ολιγοδενδροκυττάρων και του εκφυλισμού των αξόνων (κυρίως αυτών με λεπτό διάτρημα). Ειδικά εντός των αξόνων, η μειωμένη παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) λόγω της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, με επακόλουθο νευρωνικό θάνατο. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν διαγραφές μιτοχονδριακού DNA σε νευρώνες του φλοιού και συσσώρευση σιδήρου στα

ολιγοδενδροκύτταρα, ως πιθανούς μηχανισμούς που ενισχύουν περαιτέρω το νευρωνικό οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη φλεγμονή και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (Tafti D. et al. (2022)) (Cotsapas C. et al. (2018)).

Τα συμπτώματα της ασθένειας μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από άτομο σε άτομο και κατά τη διάρκεια της νόσου ανάλογα με τη θέση των προσβεβλημένων νευρικών ινών. Τα πιο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν: (*Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, [Multiple sclerosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic](#)*)

- Μούδιασμα ή αδυναμία σε ένα ή περισσότερα άκρα που συνήθως εμφανίζεται σε μία πλευρά του σώματος την φορά
- Μυρμήγκιασμα
- Αισθήσεις ηλεκτροπληξίας που συμβαίνουν με ορισμένες κινήσεις του λαιμού, ειδικά με την κάμψη του λαιμού προς τα εμπρός (σημάδι *Lhermitte*)
- Έλλειψη συντονισμού
- Ασταθές βάδισμα ή αδυναμία βάδισης
- Μερική ή πλήρης απώλεια όρασης, συνήθως στο ένα μάτι κάθε φορά, συχνά με πόνο κατά την κίνηση των ματιών
- Παρατεταμένη διπλή όραση
- Θολή όραση
- Ίλιγγος
- Προβλήματα με τη σεξουαλική λειτουργία, τη λειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης
- Κούραση
- Ασαφή ομιλία
- Γνωστικά προβλήματα
- Διαταραχές διάθεσης



Εικόνα 10: <https://i0.wp.com/post.healthline.com/wp-content/uploads/2023/07/1296-infographic-body-multiple-sclerosis.jpg?w=1155&h=2992>

Όσο αφορά την διάγνωση της ασθένειας, δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη εξέταση που να χρησιμοποιείται. Η νόσος επιβεβαιώνεται όταν αναπτύσσονται συμπτώματα και σημεία και σχετίζονται με διαφορετικά μέρη του νευρικού συστήματος σε περισσότερα από ένα διαστήματα και αφού έχουν αποκλειστεί άλλες εναλλακτικές διαγνώσεις.

Συνήθως, οι ιατροί χρησιμοποιούν διάφορες εξετάσεις ώστε να αποκλείσουν ή να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη της ασθένειας. Εκτός από ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και μία λεπτομερή νευρολογική εξέταση, ένας ιατρός μπορεί να προτείνει σαν περαιτέρω εξετάσεις όπως

- Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού, ώστε να αναζητηθούν οι χαρακτηριστικές βλάβες της MS. Μπορεί να εγχυθεί σε μία φλέβα, κάποια ειδική χρωστική ή σκιαγραφική ουσία για την ενίσχυση των εικόνων του εγκεφάλου των ενεργών βλαβών της ασθένειας.
- Οσφυϊκή παρακέντηση ή Νωτιαία βρύση, για την λήψη δείγματος εγκεφαλονωτιαίου υγρού και την εξέτασή του για πρωτεΐνες και φλεγμονώδη κύτταρα που σχετίζονται με την νόσο. Η ανάλυση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να βοηθήσει στην απόκλιση ασθενειών που μοιάζουν με την MS.
- Προληπτικές δοκιμές δυναμικού, οι οποίες χρησιμοποιούν ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο δέρμα και ανώδυνα ηλεκτρικά σήματα για να μετρήσουν πόσο γρήγορα και με ακρίβεια το νευρικό σύστημα ανταποκρίνεται στην διέγερση (*Multiple Sclerosis, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Accessed 05/23, [Multiple Sclerosis | National Institute of Neurological Disorders and Stroke \(nih.gov\)](#)*).
- Στα περισσότερα άτομα που πάσχουν από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η διάγνωση είναι απλή και βασίζεται σε ένα πρότυπο συμπτωμάτων που συνάδουν με τη νόσο και επιβεβαιώνονται με απεικονιστικές τομογραφίες εγκεφάλου, όπως η μαγνητική τομογραφία. Η διάγνωση της MS καθίσταται πιο δύσκολη, όταν αφορά άτομα με ασυνήθιστα συμπτώματα ή προοδευτική νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχει περίπτωση να χρειαστούν περαιτέρω έλεγχοι με ανάλυση νωτιαίου υγρού, προκλητικά δυναμικά και πρόσθετη απεικόνιση (*Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, [Multiple sclerosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic](#)*)

Αν και δεν υπάρχει θεραπεία για την ασθένεια αυτή, έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι αντιμετώπισης της ασθένειας που φαίνεται να είναι βοηθητικές. Η θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, μπορεί να χωριστεί σε τροποποιητικές θεραπείες, που τείνουν να είναι ειδικές για την MS, και σε συμπτωματικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται συχνά σε διαφορετικές περιοχές της νόσου, ώστε να αντιμετωπιστούν/θεραπευτούν διάφορα συμπτώματα που προκύπτουν από την νευρολογική δυσλειτουργία (*Dobson R. et al. (2019)*). Γενικά, η θεραπεία επικεντρώνεται στην επιτάχυνση της ανάρρωσης από προσβολές, στη μείωση των νέων ακτινογραφικών και κλινικών υποτροπών, στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη διαχείριση των συμπτωμάτων της. Υπάρχουν περιπτώσεις, που τα συμπτώματα της MS είναι τόσο ήπια που δεν απαιτείται θεραπεία (*Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, [Multiple sclerosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic](#)*).

Με το πέρασμα των χρόνων και την ανάπτυξη του κλάδου τις ιατρικής καθώς και άλλων άμεσα ή έμμεσα συνδεδεμένων κλάδων, οι θεραπείες για την MS έχουν αυξηθεί εκθετικά σε αριθμό, αποτελεσματικότητα και κίνδυνο. Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ατόμων που πάσχουν από MS αλλάζει χάρις της εμφάνισης ολοένα και πιο αποτελεσματικών βιολογικών θεραπειών και της ενεργούς προσέγγισης για την θεραπεία σε στόχο μη εμφανούς δραστηριότητας της νόσου (NEDA, No Evidence of Disease Activity) (Dobson R. et al. (2019)). Γενικά έχουν αναπτυχθεί μυριάδες φάρμακα που στοχεύουν σε διαφορετικούς προτεινόμενους παθογόνους μηχανισμούς εξέλιξης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ενώσεις που μπορεί να περιέχονται σε αυτές μπορεί να στοχεύουν σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (B-λεμφοκύτταρα και μικρογλοία), νευρογλοιακά κύτταρα ή νευρώνες, μεταβολικές ανωμαλίες που σχετίζονται με μιτοχονδριακή βλάβη ή διαφορετικούς διαύλους ιόντων. Επιπλέον, αρκετές δοκιμές που χρησιμοποιούν νευροπροστατευτικές θεραπείες, οι οποίες στοχεύουν στον τερματισμό της εξέλιξης ή επανορθωτικές θεραπείες που στοχεύουν τουλάχιστον εν μέρει στην αναστροφή ορισμένων πτυχών της νευρολογικής αναπηρίας με την επιδιόρθωση των ιστών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού βρίσκονται σε εξέλιξη (Tafti D., Ehsan M. & Xixis K.L. (2022), *Multiple Sclerosis. StatPearls*, Accessed 05/23 [Multiple Sclerosis - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)).

Οι θεραπείες τροποποίησης της νόσου αποτελούν τη βάση της θεραπείας της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η οξική γλατιραμερή, ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς, η φινγκολιμόδη, τα παρασκευάσματα ιντερφερόνης-βήτα, η ναταλιζουμάμπη και η μιτοξαντρόνη είναι μερικές από τις κύριες διαθέσιμες θεραπείες τροποποίησης της νόσου (Tafti D., Ehsan M. & Xixis K.L. (2022), *Multiple Sclerosis. StatPearls*, Accessed 05/23 [Multiple Sclerosis - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)).

Οι πιο επιθετικές θεραπείες ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, που έχουν ως αποτέλεσμα ένα ποσοστό ατόμων που πάσχουν από την συγκεκριμένη ασθένεια να εισέρχεται σε μακροχρόνια ύφεση, αποτελούν για ένα μικρό αριθμό ατόμων μία πιθανή θεραπεία.

Σε πρόσφατες θετικές δοκιμές θεραπειών τροποποίησης της νόσου στην προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, προσφέρουν σε αυτούς που βρίσκονται σε προχωρημένα επίπεδα της νόσου, την ελπίδα να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου με την διατήρηση της υπολειπόμενης λειτουργίας (Dobson R. et al. (2019)).

Η έρευνες για τη σχέση μεταξύ της διατροφής και της σκλήρυνσης κατά πλάκας ξεκίνησαν στη Νορβηγία τη δεκαετία του '60. Μια μελέτη αποκάλυψε ότι οι διαφορές στη

συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας, μεταξύ αγροτικών και παράκτιων περιοχών δεν ήταν απλά λόγω του γεωγραφικού πλάτους. Οι αγροτικές περιοχές με υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης στο εσωτερικό της Νορβηγίας είχαν υψηλότερη κατανάλωση ζωικών λιπών, κρέατος και γαλακτοκομικών, ενώ οι παράκτιες περιοχές είχαν διατροφή πλούσια σε ψάρι και θαλασσινά (*Schwarz S. & Leweling H. (2005)*).

Όπως ήδη προαναφέρθηκε η παθογένεια της MS είναι πολυπαραγοντική και εκτός από γενετικούς, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξή της. Οι μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις, το κάπνισμα, η βιταμίνη D, η έκθεση στον ήλιο, η παχυσαρκία και οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται να σχετίζονται με την παθογένειά της αλλά και την πορεία και εξέλιξη της νόσου. Η σωματική άσκηση και η υγιεινή διατροφή βελτιώνουν την πορεία της νόσου καθώς έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Η διατροφή και οι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τους μηχανισμούς της παθολογίας της MS, την ανάπτυξή της και τον βαθμό δραστηριότητας (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Γνωρίζουμε πως ακόμα και στα πρώτα στάδια της νόσου εμφανίζεται η νευροαποσύνθεση, όπως και πως το οξειδωτικό στρες προκαλεί δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και θάνατο των νευρώνων. Επιπλέον, είναι γνωστό πως οι οξειδωτικές και μιτοχονδριακές βλάβες επηρεάζουν τη λειτουργία των νευρώνων και των γλοιών, προκαλώντας διαταραχές στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων. Όμως, με την λήψη αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής μπορεί να βελτιωθεί η χρόνια απομυελίνωση και η βλάβη των νευρώνων και των αξόνων (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Διαιτητικοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως η κουρκουμίνη, η Βιταμίνη D και τα λιπαρά οξέα μπορούν να ρυθμίσουν τη φλεγμονή και να μειώσουν το οξειδωτικό στρες, προλαμβάνοντας τη χρόνια απομυελίνωση και τη βλάβη των αξόνων. Η κουρκουμίνη, που προέρχεται από το φυτό *Curcuma longa*, φαίνεται να αναστέλλει τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Σε πειραματόζωα με MS, η κουρκουμίνη μείωσε τη σοβαρότητα και τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ. Ένας άλλος διαιτητικός παράγοντας είναι η μελατονίνη, που παράγεται φυσικά από την επίφυση και λαμβάνεται από διάφορες τροφές όπως κρέας, λιπαρά ψάρια, αυγά, γάλα, σπόρους, ξηρούς καρπούς, αμύγδαλα και σόγια (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Η βιταμίνη D, παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στην υγεία των οστών αλλά και στην ανοσορρύθμιση και στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Οι ασθενείς με MS παρουσιάζουν συχνά ανεπάρκεια της συγκεκριμένης βιταμίνης. Μελέτες έχουν αναφέρει πως τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης και υποτροπής της MS. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, έχει αποδειχθεί πως έχει αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα στους παθογενετικούς

μηχανισμούς της MS αναστέλλοντας την παραγωγή των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο και την εξέλιξη της νόσου (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Τα λιπαρά οξέα, ιδιαίτερα τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), αποτελούν άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις που σχετίζονται με τη βελτίωση του νευροεκφυλισμού στη MS. Η πρόσληψη PUFA που καταναλώνεται μέσω ψαριών, ξηρών καρπών και σπόρων φαίνεται να σχετίζεται με προστατευτικά αποτελέσματα κατά της απομυελίνωσης. Σε ζωικά μοντέλα, τα PUFAs μειώνουν τη φλεγμονή, διατηρούν την ανοσοτροποποίηση και προάγουν τη νευροπροστασία και την επαναμυελίνωση. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ασυνεπή αποτελέσματα που υποδεικνύουν την επίδραση των PUFAs κυρίως κατά της εξέλιξης. Κάποιες μελέτες, αναφέρουν πως υπάρχει χαμηλή συχνότητα εμφάνισης MS σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες εμπλουτισμένες σε PUFA. Τα αποτελέσματα από τις μέτα-αναλύσεις δείχνουν ότι τα PUFAs μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα των υποτροπών, αλλά δεν είναι αποτελεσματικά κατά της εξέλιξης της νόσου (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Μεταξύ των PUFA, το α-λινολενικό οξύ (ALA) σχετίζεται με χαμηλή επίπτωση της MS. Μπορεί να συμβάλει στην οδό του ανοσοποιητικού μειώνοντας τους δείκτες φλεγμονής. Τα εικοσιπεντανοϊκά οξέα (EPAs) και τα εικοσιδυαεξανοϊκά οξέα (DHAs) μπορούν επίσης να παίξουν ρόλο στη μείωση των επιπέδων MMP-9 σε ασθενείς με MS. Οι *Riccio et al.* ανέφερε ότι τα συμπληρώματα ιχθυελαίου εμπλουτισμένα με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν ευεργετική επίδραση στην αναστολή της έκφρασης και στη μείωση των επιπέδων της MMP-9 (Matrix Metalloproteinase-9, είναι μια ματριξίνη, μια κατηγορία ενζύμων που ανήκουν στην οικογένεια των ψευδαργύρου-μεταλλοπρωτεϊνάσεων που συμμετέχουν στην αποδόμηση του εξωκυττάρου χώρου.) σε ασθενείς με MS. Σε έρευνες έχουν αναφερθεί τα ευεργετικά αποτελέσματα του ιχθυελαίου που περιέχει υψηλές ποσότητες ωμέγα-3 PUFA στην προστασία από τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Η συμπλήρωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, των ελεύθερων ριζών και ως εκ τούτου βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας μειώνοντας τα ποσοστά υποτροπής. (*Stoiloudis P. et al. (2022)*)

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι συγγραφείς διεξήγαγαν τη μελέτη σε ένα ζωικό μοντέλο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά θα μπορούσαν να είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η μελέτη ανέφερε ότι τα προβιοτικά έχουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και ευεργετικά αποτελέσματα για τέτοιου είδους ασθένειες (*Valizadeh S et al (2021)*).

Οι πολυφαινόλες, που βρίσκονται σε λαχανικά, φρούτα, κρασί και τσάι, έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα. Αυτές οδηγούν στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπέρ της επιβίωσης, όπως αντιοξειδωτικά ένζυμα. Επίσης, ενισχύουν τη νευρωνική επιβίωση. Μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε πολυφαινόλες όπως η *ρεσβερατρόλη* και το *ginkgo biloba*. Σε μελέτες σε ζώα, αυτές οι ενώσεις φάνηκαν να προάγουν την προστασία από το οξειδωτικό στρες και να προστατεύουν από την απομυελίνωση και τον αξονικό τραυματισμό. Έχει προταθεί ότι η κατανάλωση λιποϊκού οξέος από ασθενείς με MS μπορεί να βελτιώσει τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητά τους (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Γενικεύοντας, τα θρεπτικά συστατικά και οι ειδικές δίαιτες, όπως αυτές που περιλαμβάνουν κορεσμένα και «τρανς» λιπαρά οξέα, α-λιποϊκό οξύ, πολυφαινόλες, υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ή υδατάνθρακες, μπορούν να ρυθμίσουν τις φλεγμονές. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα κορεσμένα και τα «trans» λιπαρά οξέα, καθώς και ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών ενώσεων, προάγοντας τη φλεγμονή. Από την άλλη πλευρά, ο περιορισμός των θερμίδων, οι πολυφαινόλες και τα Ω-3 PUFA μπορούν να έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Η διατροφή επηρεάζει τις φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες διεργασίες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, υποδηλώνοντας μια σχέση μεταξύ διατροφής και απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος στη παθογένεση της MS (*Stoiloudis P. et al. (2022)*).

Κάποιες πιο συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις για τα άτομα που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας είναι:

- Η ζάχαρη και όλα τα τυποποιημένα προϊόντα του εμπορίου θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς έχουν χαμηλή θρεπτική αξία με υψηλή ενεργειακή απόδοση.
- Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος θα πρέπει να μειωθεί, ενώ η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών (ζωικού λίπους, λίπους γάλακτος, βουτύρου, αλλαντικών κα.) θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Η κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα.
- Η κάλυψη της ανάγκης λήψης λίπους θα πρέπει να γίνεται κυρίως μέσω της κατανάλωσης ελαιόλαδου.
- Λήψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου και βιταμίνης D (*Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 348-364*).

4.5 Κοιλιοκάκη:

Η κοιλιοκάκη (CD, Celiac Disease), λιγότερο γνωστή και ως εντεροπάθεια ευαίσθητη στη γλουτένη, είναι μία διαταραχή που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζει το λεπτό έντερο σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Προκύπτει από μη φυσιολογική απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων στη γλουτένη (*Tarar Z.I., Zafar M.U., Farooq U., Basar O., Tahan V. & Daglilar E. (2021)*). Χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο ορολογικό και ιστολογικό προφίλ που προκαλείται από την πρόσληψη γλουτένης από αυτά τα άτομα (*Caio G. et al. (2019)*). Η κοιλιοκάκη διαφέρει από την ευαισθησία στη γλουτένη ή τη δυσανεξία στο σιτάρι. Σε περίπτωση που κάποιος έχει ευαισθησία στη γλουτένη, μπορεί να εμφανίζει τα συμπτώματα της κοιλιοκάκης (πχ. κοιλιακό άλγος, κόπωση), όμως σε αντίθεση με την κοιλιοκάκη, η ευαισθησία στη γλουτένη δεν βλάπτει το λεπτό έντερο. Επιπλέον, η κοιλιοκάκη δεν είναι το ίδιο με την αλλεργία στο σιτάρι. Και στις δύο περιπτώσεις, το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος, αντιδράει στο σιτάρι, ωστόσο, ορισμένα συμπτώματα αλλεργίας στο σιτάρι, όπως η φαγούρα στα μάτια ή η δυσκολία στην αναπνοή, διαφέρουν από την κοιλιοκάκη. Η αλλεργία επίσης στο σιτάρι, δεν προκαλεί μακροχρόνιες βλάβες στο λεπτό έντερο (*Celiac Disease, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Accessed 05/23, Celiac Disease - NIDDK (nih.gov)*).

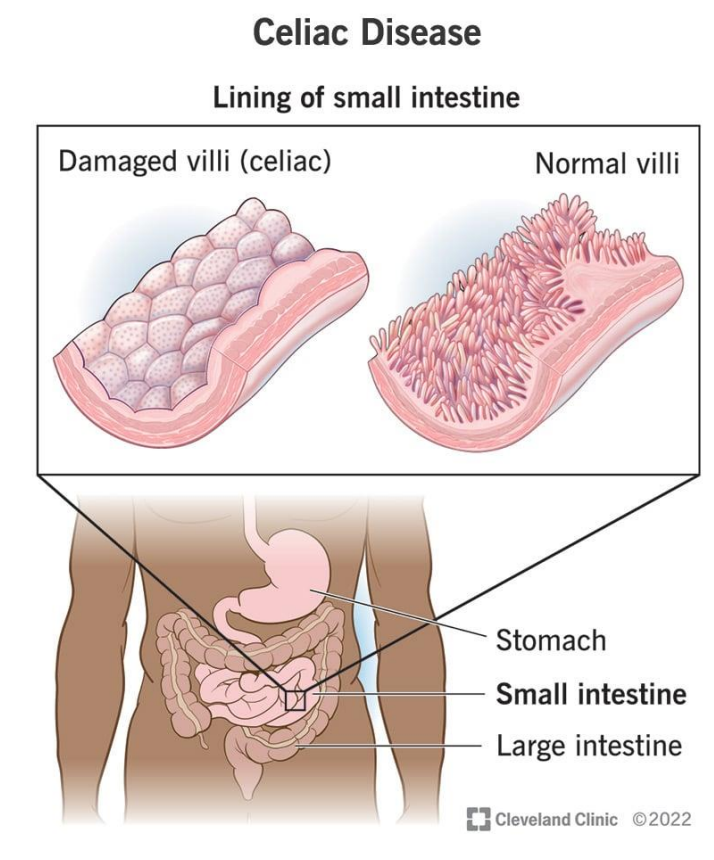
Η ασθένεια της κοιλιοκάκης, περιγράφηκε πρώτη φορά το 1888 από έναν βρετανό παιδίατρο, τον *Samuel Gee*. Όμως, η σχέση μεταξύ της γλουτένης και της κοιλιοκάκης καθορίστηκε το 1953, από έναν ολλανδό παιδίατρο, που παρατήρησε πως η ασθένεια βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, όταν το σιτάρι, ήταν σπάνιο. Έπειτα, κατά τη δεκαετία του '90, ανακαλύφθηκαν τα γονίδια HLA-DQ2 και HLA-DQ8 (ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα) και το αυτοαντιγόνο, ιστική τρανσγλουταμινάση (tTG), τα οποία εμπλέκονται στην κοιλιοκάκη (*History of Celiac Disease, Beyond Celiac Together for a cure, Accessed 05/23, History of Celiac Disease | BeyondCeliac.org*).

Η γλουτένη, είναι ένα μείγμα αδιάλυτων στο νερό πρωτεϊνών προλαμίνης. Οι πιο άφθονες προλαμίνες γλουτένης, ονομάζονται γλιαδίνη και γλουτενίνη, και βρίσκονται κυρίως στο σιτάρι. Ωστόσο, οι προλαμίνες βρίσκονται και σε διαφορετικά είδη δημητριακών με συγκεκριμένα ονόματα, όπως το κριθάρι (χορεδεΐνες), τη σίκαλη (σεκαλίνες), τη βρώμη (αβενίνες) και σε άλλα στενά συγγενικά δημητριακά. Μόλις καταναλωθούν, τα συστατικά γλουταμίνης και προλίνης της γλουτένης εμποδίζουν την πλήρη υδρόλυση του ανοσοαντιδραστικού επίτοπου, παράγοντας πεπτίδια μήκους μεγαλύτερου από δέκα

αμινοξέα. Πιο συγκεκριμένα, πεπτίδια 13-, 19- και 33-μερών τα οποία και σχετίζονται με τη φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη. Επιπλέον, η προλαμίνη γλιαδίνης ρυθμίζει προς τα πάνω την παραγωγή του εντερικού πεπτιδίου ζονουλίνη, η οποία αυξάνει τη διαπερατότητα των στενών συνδέσεων στο έντερο. Με τη σειρά τους, αυτές οι αλλαγές επιτρέπουν αυξημένη παρακυτταρική και διακυτταρική μεταφορά πεπτιδίου στην lamina propria (λεπτή στιβάδα ή συνδετικός ιστός, κάτω από το επιθήλιο των μεμβρανών). Μόλις εισέλθει στον βλεννογόνο του εντέρου, η τρανσγλουταμινάση των ιστών (tTG) αναγνωρίζει τα συστατικά γλουταμίνης και προλίνης, με αποτέλεσμα μια σειρά αντιδράσεων αποαμίδωσης και τρανσαμίδωσης που αυξάνει τη συγγένεια πεπτιδίου με τα κύρια μόρια του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας δύο (MHC II) που παρουσιάζουν αντιγόνο (*Aljada B., Zohni A. & El-Matary W. (2021)*) [Τα μόρια MHC Τάξης II είναι μια κατηγορία μορίων μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας (MHC) που κανονικά βρίσκονται μόνο σε “επαγγελματικά” αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όπως δενδρικά κύτταρα, μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, ορισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα θυμικού και Β-λεμφοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι σημαντικά για την έναρξη ανοσολογικών αποκρίσεων. Τα αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα πεπτίδια κατηγορίας II προέρχονται από εξωκυτταρικές πρωτεΐνες (όχι κυτταροπλασματικά όπως στην MHC κατηγορίας I). Η φόρτωση ενός μορίου MHC τάξης II συμβαίνει με φαγοκυττάρωση. Οι εξωκυτταρικές πρωτεΐνες ενδοκυτταρώνονται, χωνεύονται σε λυσοσώματα και τα προκύπτοντα επιτοπικά πεπτιδικά θραύσματα φορτώνονται σε μόρια MHC τάξης II πριν από τη μετανάστευση τους στην κυτταρική επιφάνεια. Στους ανθρώπους, το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα MHC τάξης II κωδικοποιείται από το σύμπλεγμα γονιδίου του ανθρώπινου λευκοκυττάρου αντιγόνου (HLA). Τα HLA που αντιστοιχούν στην κατηγορία MHC II είναι τα HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ και HLA-DR (*MHC class II, Wikipedia, Accessed 05/23 MHC class II - Wikipedia*)].

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα δενδρικά κύτταρα, παρουσιάζουν τα πεπτίδια σε ειδικά για τη γλουτένη T-λεμφοκύτταρα, πυροδοτώντας τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση. Η έμφυτη απόκριση απελευθερώνει ιντερλευκίνη (IL)-15, οδηγώντας στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου από CD8+ (κυτταροτοξικά) T-λεμφοκύτταρα. Ο ρόλος της IL-17 στην παθογένεση της CD είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Ωστόσο οι *Scaleia et al.* βρήκε χαμηλότερα επίπεδα T-λεμφοκυττάρων που παράγουν IL-17 στο διαμέρισμα ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL) ασθενών με κοιλιοκάκη. Υποθέτουν ότι αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν αρνητικά την ομοιοστάση του βλεννογόνου φραγμού ενώ συμβάλλουν στην αλλοιωμένη διαπερατότητα του βλεννογόνου

του εντέρου. Επιπλέον, η προσαρμοστική απόκριση δημιουργεί φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενεργοποιώντας είτε τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th)1 που παράγουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) είτε τα κύτταρα Th2 που προάγουν την ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Με τη σειρά τους, τα πλασματοκύτταρα παράγουν αντισώματα κατά της γλιαδίνης και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Οι επιδράσεις της γλουτένης στον βλεννογόνο του εντέρου των ευαίσθητων ατόμων ποικίλλουν, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν φλεγμονή του εντέρου, ατροφία λαχνών, υπερπλασία κρύπτης και λεμφοκυτταρική εισβολή CD4+ και CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων στον ενδοεπιθηλιακό ιστό (Aljada B. et al. (2021)).



Εικόνα 11: <https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/images/org/health/articles/14240-celiac-disease>

Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η έκθεση στο πεπτίδιο της γλιαδίνης, που αποτελεί συστατικό της γλουτένης, οδηγεί την επίκτητη ανοσία σε απόκριση, που προκαλεί βλάβη στην λεπτή στιβάδα ή συνδετικού ιστού, κάτω από το επιθήλιο των μεμβρανών (Lamina propria), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική άμυνα και τη διατήρηση της υγρασίας των βλεννογόνων μεμβρανών. Εκτός όμως από την επίκτητη ανοσία, η έμφυτη είναι και αυτή εξίσου σημαντική για την παθογένεση της κοιλιοκάκης. Αυτό, μπορεί να φανεί από την

παρουσία ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Εκτός από την γενετική προδιάθεση και την έκθεση στη γλουτένη, η απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, μία προφλεγμονώδη έμφυτη ανοσοαπόκριση που προκαλείται από τη γλουτένη, η ακατάλληλη απόκριση της επίκτητης ανοσίας και ένα μη ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να είναι τα βασικά συστατικά για την συνταγή της συγκεκριμένης αυτοάνοσης ασθένειας (Caio G. et al. (2019)).

Πρόκειται για ένα από τα πιο κοινά αυτοάνοσα νοσήματα, με αναφερόμενο επιπολασμό 0,5-1% του γενικού πληθυσμού (εξαίρεση αποτελούν οι περιοχές που εμφανίζουν χαμηλή συχνότητα γονιδίων που προδιαθέτουν την ασθένεια και χαμηλή κατανάλωση γλουτένης, πχ. υποσαχάρια Αφρική). Μελέτες έχουν δείξει πως τα περισσότερα κρούσματα της ασθένειας παραμένουν μη ανιχνεύσιμα λόγω της έλλειψης ορολογικού ελέγχου, που οφείλεται σε ετερογενή συμπτώματα και/ή κακή επίγνωση της νόσου. Φαίνεται πως ο επιπολασμός της ασθένειας αυξάνεται στις δυτικές χώρες, καθώς μεταξύ των ετών 1975 και 2000, αυξήθηκε κατά 5 φορές στις ΗΠΑ. Επιπλέον, ο επιπολασμός της ασθένειας, είναι υψηλότερος σε συγγενείς πρώτου βαθμού με άτομα που πάσχουν από την κοιλιοκάκη (10-15%) καθώς και σε άλλες ομάδες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης, όπως άτομα που πάσχουν από σύνδρομο Down, Διαβήτη τύπου I ή ανεπάρκεια IgA (Caio G. et al. (2019)). Ακόμη, η κοιλιοκάκη, είναι πιο συχνή σε γυναίκες με αναλογία Θ:Α 2:1 και οι γυναίκες συνήθως διαγιγνώσκονται σε νεαρή ηλικία με κυρίαρχα συμπτώματα δυσκοιλιότητας και σιδηροπενικής αναιμίας (Tarar Z.I. et al. (2021)).

Η κοιλιοκάκη, ορίζεται κλινικά σε κλασική, μη κλασική, υποκλινική, δυνητική και ανθεκτική. Ωστόσο, η κλασική κοιλιοκάκη επηρεάζει τόσο τα παιδιά όσο και τους ενήλικες, αλλά η διάγνωσή της γίνεται συνήθως μεταξύ των 6 και 18 μηνών και παρουσιάζει τυπικά συμπτώματα δυσαπορρόφησης, όπως διάρροια, αδυναμία ανάπτυξης και απώλεια βάρους. Η άτυπη ή μη κλασική μορφή, εμφανίζεται κυρίως ως εξωεντερική εκδήλωση της κοιλιοκάκης, όπως οστεοπόρωση, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ανεπάρκειες βιταμινών, αναιμία, νευροπάθεια ή στειρότητα, αλλά οι ασθενείς με άτυπη νόσο μπορεί να έχουν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως παλινδρόμηση, φούσκωμα ή κοιλιακό άλγος. Η άτυπη μορφή, συνήθως διαγιγνώσκεται σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Η υποκλινική μορφή της κοιλιοκάκης εμπίπτει επίσης στην άτυπη νόσο. Η λανθάνουσα ή πιθανή μορφή της κοιλιοκάκης ορίζεται ως κανονική μικρή αρχιτεκτονική του εντέρου αλλά θετική ορολογία και παρουσία των HLA-DQ2 ή/και HLA-DQ8. Ανθεκτική κοιλιοκάκη είναι η παρουσία συμπτωμάτων ακόμη και μετά από αυστηρό διατροφικό περιορισμό για 6 με 12 μήνες (Tarar Z.I. et al. (2021)).

Celiac Disease Categories				
Classical	Non-Classical	Subclinical	Potential	Refractory
Signs and symptoms of malabsorption (diarrhea, fatty stools, weight loss or growth failure)	Typical gastrointestinal symptoms of malabsorption present, but other digestive or non-digestive symptoms present	Below the threshold of clinical detection (i.e. insufficient signs/symptoms to prompt testing for celiac disease)	Normal intestinal mucosa but positive serological/genetic markers indicating an increased risk of celiac disease	Persistent symptoms and abnormalities of the villi despite following a strict gluten-free diet for at least 12 months, in the absence of other potential causes

Εικόνα 12:

<https://www.diagnostic.grifols.com/documents/4804410/4808181/ceciac+disease+categories.png/c3e6a9f6-36af-41d3-ba23-cdbf980da20b?t=1640886628430>

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι δύσκολη καθώς η πλειοψηφία των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί, ενώ αυτοί που εμφανίσουν συμπτώματα, συνήθως αυτά ποικίλλουν σημαντικά. Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να έχουν γαστρεντερικά συμπτώματα σε συνδυασμό με εξωεντερική εκδήλωση ή μπορεί απλώς να εμφανίζουν εξωεντερικά συμπτώματα. Μερικά από τα πιο γνωστά συμπτώματα και καταστάσεις που θα πρέπει να προκαλέσουν την εξέταση για κοιλιοκάκη αποτελούν ανά κατηγορία:

- Συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού με κοιλιοκάκη
- Γαστρεντερικά συμπτώματα
 - Όμοιο με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου συμπτώματα
 - Καούρα
 - Δυσπεψία
 - Διάρροια
 - Αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου
 - Φούσκωμα
 - Δυσανεξία στη λακτόζη
- Εξωεντερικές παρουσιάσεις
 - Ερπητοειδής δερματίτιδα*
 - Έλλειψη σιδήρου*
 - Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος*
 - Οστεοπενική νόσος των οστών
 - Χρόνια κόπωση
 - Νευροψυχιατρική εκδηλώσεις
 - Κοντό ανάστημα* • Υπογονιμότητα*

- Επαναλαμβανόμενη εμβρυϊκή απώλεια*
- Χαμηλό βάρος γέννησης*
- Αυτοάνοσες ενδοκρινικές διαταραχές
 - Διαβήτης τύπου 1
 - Αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς
 - Αυτοάνοση επινεφριδιακή νόσο
 - Αυτοάνοσο συνδετικό ιστό διαταραχές
 - Σύνδρομο Sjogren
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Καταστάσεις του ήπατος των χοληφόρων
 - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
 - Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα
 - Αυξημένη αμινοτρανσφεράση επίπεδα
- Άλλοι φλεγμονώδεις αυλοί γαστρεντερικές διαταραχές
 - Λεμφοκυτταρική γαστρίτιδα*
 - Μικροσκοπική κολίτιδα*
 - Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου*
 - Διάφορες συνθήκες
 - Ανεπάρκεια IgA
 - Νεφροπάθεια IgA*
 - Σύνδρομο Down
 - Σύνδρομο Turner

*Απίθανο να συσχετιστεί με μη κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη (*Rubin J.E. & Crowe S.E. (2020)*).

Συχνό φαινόμενο αποτελεί η εμφάνιση δυσαπορρόφησης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Αυτό οφείλεται στην τροποποίηση της εντερικής λειτουργίας, η οποία καθιστά το έντερο λιγότερο ικανό να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά, όπως μέταλλα και λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, K, E) (*Rubin J.E. et al. (2020)*).

Όσο αφορά την διάγνωση της νόσου χωρίζεται σε τρία μέρη, την ορολογική απόδοση, τον γενετικό έλεγχο και τις βιοψίες δωδεκαδακτύλου. Στην ορολογική απόδοση, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των αναλύσεων TTG-IgA ως τεστ πρώτης

γραμμής για τη διάγνωση της κοιλιόκακης. Η συγκεκριμένη ανάλυση προσδιορίζει άτομα με κοιλιόκακη (που δεν βρίσκονται σε δίαιτα χωρίς γλουτένη) με 95% ευαισθησία και ειδικότητα, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής κάνει δίαιτα που περιέχει γλουτένη την περίοδο που είναι να κάνει την εξέταση. Όταν ο τίτλος του TTG-IgA είναι μεγαλύτερος από το 5πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού, η εξέταση έχει χαμηλό ποσοστό να είναι ψευδής. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη τυποποίησης μεταξύ των αναλύσεων TTG-IgA και η απόδοση των δοκιμών, ποικίλλει μεταξύ των εργαστηρίων. Ο ορολογικός έλεγχος είναι σημαντικός για την ανίχνευση της ασθένειας. Εδώ και δεκαετίες, γίνονται δοκιμές για αντισώματα αντιγλιαδίνης, αλλά δεν συνιστώνται πλέον, λόγω κατώτερης απόδοσης σε σχέση με άλλες διαθέσιμες δοκιμές (*Lebwohl B. & Rubio-Tapia A. (2021)*).

Όσο αφορά τον γενετικό έλεγχο, γνωρίζουμε πως οι πολυμορφισμοί στο HLA-DQB1 (παραλλαγές A1*05 και B1*02) και στο HLA-DQA1 (παραλλαγή αλληλόμορφων A1*03 και B1*0302) αυξάνουν τον κίνδυνο για κοιλιόκακη. Ωστόσο, ο έλεγχος για την παρουσία αυτών των αλληλόμορφων δεν απαιτείται στους περισσότερους ασθενείς, για να γίνει η διάγνωση της ασθένειας. Περίπου το 1/3 του λευκού πληθυσμού και 100% των ασθενών με κοιλιόκακη, φέρουν τα αλληλόμορφα κινδύνου. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα σε γενετικό έλεγχο για τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα μπορεί να αποκλείσει την κοιλιόκακη, ωστόσο ένα θετικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει πως το άτομο θα αναπτύξει την ασθένεια (η προγνωστική αξία είναι περίπου 12%) (*Lebwohl B. et al. (2021)*).

Κατά τις βιοψίες του δωδεκαδάκτυλου, ανιχνεύονται τυχόν ανωμαλίες που χαρακτηρίζουν την κοιλιόκακη και περιλαμβάνουν πτυχώσεις και ρωγμές στο δωδεκαδάκτυλο. Επομένως, η ανάλυση της βιοψίας του εντέρου χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της κοιλιόκακης (*Lebwohl B. et al. (2021)*).

Η κύρια αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ασθένειας γίνεται με διατροφική αγωγή, καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια φαρμακευτική αγωγή που να μπορεί να χρησιμεύσει για την νόσο της κοιλιόκακης. Πιο συγκεκριμένα, η δίαιτα χωρίς γλουτένη (GFD) είναι η μόνη θεραπεία για άτομα με κοιλιόκακη και αυτό γιατί με την συνέχιση της πρόσληψης γλουτένης μπορεί να επιδεινωθούν τα κλινικά συμπτώματα, να υπάρξει περαιτέρω εντερική βλάβη και να αυξηθεί ο κίνδυνος για την μελλοντική εμφάνιση διαφόρων ειδών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου, του καρκίνου του οισοφάγου, του μελανώματος και του λεμφώματος non-Hodgkin. Λόγω τέτοιων διατροφικών περικοπών, τα άτομα που ακολουθούν διατροφή χωρίς γλουτένη, ενθαρρύνονται να ενσωματώνουν άλλες θρεπτικές πηγές τροφίμων όπως φρούτα, λαχανικά, ψάρια, κρέας και προϊόντα χωρίς γλουτένη. (*Aljada B. et al. (2021)*).

Προσοχή όμως, τα προϊόντα τα οποία εμφανίζουν στην ετικέτα τους τον όρο «χωρίς γλουτένη» τον χρησιμοποιούν κυρίως για την ένδειξη πως το συγκεκριμένο προϊόν περιέχει γλουτένη σε ένα υποτιθέμενο αβλαβές επίπεδο, και όχι για την ένδειξη της πλήρους απουσίας της σε αυτό. Ανάλογα με την χώρα αυτό το ποσοστό περιεκτικότητας σε γλουτένης διαφέρει. Για παράδειγμα, στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, που έχουν τους πιο σκληρούς νόμους για την επισήμανση στον κόσμο, τα τρόφιμα που φέρουν την ένδειξη «χωρίς γλουτένη» δεν πρέπει να περιέχουν ανιχνεύσιμη γλουτένη και βρώμη ή τα προϊόντα τους ή δημητριακά που περιέχουν γλουτένη ή που έχουν χρησιμοποιήσει βύνη ή τα προϊόντα τους. Τα συστατικά που προέρχονται από δημητριακά που περιέχουν γλουτένη πρέπει να δηλώνονται στην ετικέτα των τροφίμων, όσο μικρή κι αν είναι η ποσότητα. Στον Καναδά, όλα τα τρόφιμα που θεωρούνται πιστοποιημένα χωρίς γλουτένη από την Health Canada, πρέπει να περιέχουν λιγότερο από 20 μέρη ανά εκατομμύριο γλουτένη. Οποιοδήποτε συστατικό που περιέχει γλουτένη και έχει προστεθεί σκόπιμα, πρέπει να αναγράφεται στο προϊόν. Ενώ, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εάν το τρόφιμο περιέχει λιγότερο από 100 mg/kg, μπορεί να φέρει την ένδειξη «πολύ χαμηλή γλουτένη», ενώ εάν περιέχει λιγότερο από 20 mg/kg μπορεί να φέρει την ένδειξη «χωρίς γλουτένη» (*Policies Around The world, Celiac Disease Foundation, Accessed 05/23, [Policies Around the World | Celiac Disease Foundation](#)*).

Έχει διεξαχθεί εκτενής έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δίαιτας χωρίς γλουτένη (GFD). Μια αυστηρή GFD μπορεί να αποκαταστήσει την ιστολογία της αρχιτεκτονικής του λεπτού εντέρου στο 95% των παιδιών εντός δύο ετών, ενώ το 34% και το 66% των ενηλίκων ασθενών εμφανίζουν ανάκαμψη του βλεννογόνου μετά από δύο και πέντε χρόνια, αντίστοιχα. Ωστόσο, ορισμένα δεδομένα δείχνουν ελλιπή ανάρρωση σε ηλικιωμένους ασθενείς (μεταξύ 30 και 60 ετών) και καμία στατιστικά σημαντική ανάκαμψη σε άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών. Με την ανάκτηση του λεπτού εντέρου, μια GFD μπορεί επίσης να βελτιώσει τα συμπτώματα της δυσαπορρόφησης, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, της στεατόρροιας και της απώλειας βάρους. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική βελτίωση στην οστική πυκνότητα μετά από ένα χρόνο δίαιτας. Οι *Soliman et al.* διαπίστωσαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς σε GFD για δύο χρόνια εμφανίζουν μέση αύξηση σε ύψος και βάρος σε σύγκριση με τους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία. Κατά τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της GFD μεταξύ ασθενών με ήπια εντεροπάθεια και εκείνων με ατροφία λαχνών, οι *Kurppa et al.* Διαπίστωσαν- ότι η GFD έχει παρόμοια αποτελέσματα στην αποκατάσταση της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου, στη μείωση της φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου, στις συγκεντρώσεις αντισωμάτων και στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Μια άλλη μελέτη που εξέτασε τη GFD σε ασθενείς με οριακή εντεροπάθεια

που δεν πληροί τα κριτήρια για κοιλιόκακη, έδειξε αποκατάσταση της δομής του βλεννογόνου και αξιοσημείωτη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων εντός 8-12 μηνών από την τήρηση της δίαιτας σε σύγκριση με τους μάρτυρες (*Aljada B. et al. (2021)*).

Σε πιο διεξοδική ανάλυση του τι περιέχει η δίαιτα χωρίς γλουτένη και το τι πρέπει να προσέχει ένα άτομο που την ακολουθεί έχουμε τις παρακάτω σημαντικές οδηγίες που πρέπει να ακολουθηθούν:

- Δεν πρέπει να γίνεται η κατανάλωση κανενός τροφίμου που περιέχει αλεύρι, σίκαλη και κριθάρι.
- Υπάρχουν πολλά προϊόντα που είναι «ελεύθερα γλουτένης», τα οποία επίσης δεν περιέχουν συντηρητικά και άρα η αποθήκευσή τους και η χρήση τους πρέπει να γίνονται προσεκτικά.
- Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν γίνεται επιλογή έτοιμων τροφίμων, τόσο κατά την αγορά τους όσο και κατά την κατανάλωσή τους εκτός σπιτιού.
- Πρέπει να γίνεται ανάγνωση των ετικετών σωστά και με προσοχή ώστε να μην γίνεται κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν τα ακόλουθα συστατικά: σταθεροποιητές, άμυλο, ενισχυτικά γεύσης, γαλακτωματοποιητές, υδρολυμένες φυτικές πρωτεΐνες, δημητριακά ή σπόρους δημητριακών, χρώματα, φυτικό κόμμι και ξίδι που παράγεται από σπόρους δημητριακών.
- Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα τηγανιτά τρόφιμα και στα φαγητά σχάρας που καταναλώνονται εκτός σπιτιού, καθώς οι σχάρες και τα τηγάνια μπορεί να είναι «μολυσμένα» με γλουτένη που περιεχόταν σε άλλο τρόφιμο (*Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 207-220*).
- Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με τρόφιμα ελεύθερα γλουτένης και άλλα που περιέχουν:

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΓΛΟΥΤΕΝΗ:		
Ομάδα Τροφίμων:	Τρόφιμα Ελεύθερα Γλουτένης:	Τρόφιμα που περιέχουν Γλουτένη:
Δημητριακά:	Ψωμί, δημητριακά, ζυμαρικά ή άλλα προϊόντα από καλαμπόκι, ρύζι, σόγια, πατάτα	Ψωμί δημητριακά, ζυμαρικά ή άλλα προϊόντα από σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη, βρώμη, πλιγούρι

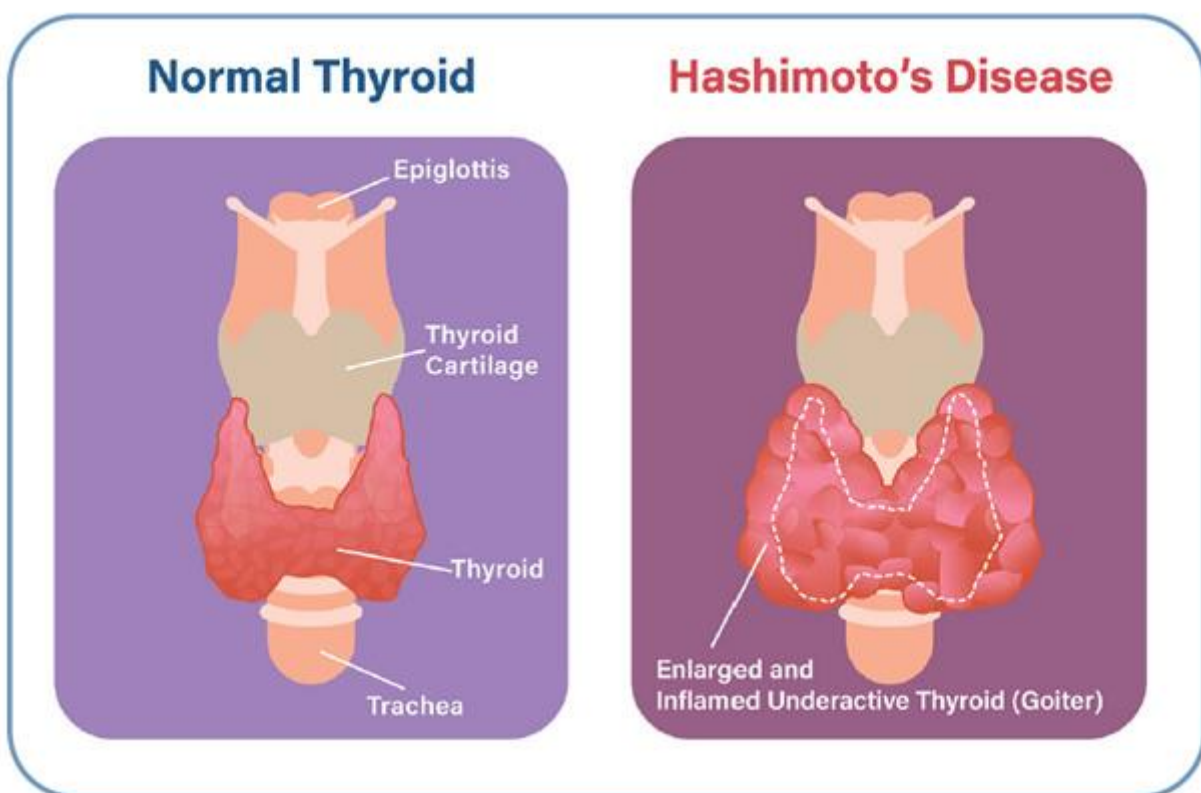
<p>Κρέας:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Όλα τα κρέατα, πουλερικά και ψάρια, εκτός από αυτά που περιέχουν γλουτένη. • Αυγά 	<p>Κάθε κρέας, πουλερικό ή ψάρι το οποίο παρασκευάζεται με αλεύρι ή περιέχει υδρολυμένη φυτική πρωτεΐνη ή σταθεροποιητές από κριθάρι, σιτάρι, βρώμη, σίκαλη ή γλουτένη. Προσοχή πρέπει να δίνεται στα ψάρια ιχθυοτροφείου, καθώς μπορεί να σιτίζονται με τροφή που περιέχει γλουτένη.</p>
<p>Όσπρια:</p>	<p>Φακές, ρεβίθια, φασόλια</p>	<p>Φασόλια και γενικά όσπρια σε κονσέρβα</p>
<p>Γάλα ή Γαλακτοκομικά:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Γάλα φρέσκο, εβαπορέ και σε σκόνη. • Όλα τα τυριά, εκτός από αυτά που περιέχουν γλουτένη. • Όλα τα γιαούρτια εκτός από αυτά που περιέχουν δημητριακά. 	<ul style="list-style-type: none"> • Στιγμιαία ροφήματα γάλακτος, έτοιμο σοκολατούχο γάλα. • Μπλε τυρί, ροκφόρ, επεξεργασμένα και κρεμώδη τυριά. • Έτοιμο παγωτό.
<p>Λαχανικά:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Όλα τα φρέσκα λαχανικά. • Κατεψυγμένα και κονσερβοποιημένα λαχανικά που δεν παρασκευάζονται με γλουτένη. 	<ul style="list-style-type: none"> • Έτοιμα προς κατανάλωση λαχανικά. • Κατεψυγμένα και κονσερβοποιημένα λαχανικά που παρασκευάζονται με γλουτένη.
<p>Φρούτα:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Όλα τα φρούτα (φρέσκα, κατεψυγμένα, αποξηραμένα). 	<ul style="list-style-type: none"> • Κομπόστες σε σιρόπι. • Σάλτσες φρούτων.

	<ul style="list-style-type: none"> • Πολτοποιημένα φρούτα. 	
Λίπη:	<ul style="list-style-type: none"> • Βούτυρο, μαργαρίνη χωρίς αλεύρι. • Ελαιόλαδο και σπορέλαια. • Ελιές. • Ξηροί καρποί (αν είναι ανεκτοί). • Μαγιονέζα με υλικά που δεν περιέχουν γλουτένη. 	<ul style="list-style-type: none"> • Έτοιμα ντρέσινγκ. • Φυτική κρέμα. • Υποκατάστατα λίπους. • Μαγιονέζα που περιέχει κριθάρι, βρώμη, σίκαλη ή σιτάρι.
Σούπες:	<p>Σούπες που δεν περιέχουν κριθάρι, βρώμη, σίκαλη ή σιτάρι.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Έτοιμες σούπες. • Έτοιμοι ζωμοί. • Σούπες που περιέχουν κριθάρι, βρώμη, σίκαλη ή σιτάρι.
Επιδόρπια:	<ul style="list-style-type: none"> • Γρανίτες, ζελέ. • Σοκολάτα, σιρόπι σοκολάτας, κακάο. • Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη. 	<ul style="list-style-type: none"> • Κέικ και μπισκότα που περιέχουν κριθάρι, βρώμη, σίκαλη ή σιτάρι. • Επιδόρπια που περιέχουν κριθάρι, βρώμη, σίκαλη ή σιτάρι σε οποιαδήποτε μορφή.
Ροφήματα:	<ul style="list-style-type: none"> • Τσάι, κακάο, καφές χωρίς γεύση. • Αναψυκτικά (με μέτρο). • Αλκοολούχα ποτά που δεν περιέχουν γλουτένη (με μέτρο). 	<ul style="list-style-type: none"> • Καφέ, υποκατάστατα καφέ και τσάι που περιέχουν γλουτένη. • Ροφήματα βοτάνων που περιέχουν κριθάρι.

		<ul style="list-style-type: none"> • Έτοιμα ροφήματα σοκολάτας. • Μπύρα, Gin, Vodka, Whiskey.
Καρυκεύματα:	<ul style="list-style-type: none"> • Μαύρο πιπέρι, αλάτι. • Όλα τα βότανα. • Ξίδι από σταφύλια. 	Ξίδι από δημητριακά

Πίνακας 1: ΓΔΗΜΗΤΡΗΣ ΓΡΗΓΟΡΑΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ, ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ σελ. 215-218

4.6 Θυρεοειδίτιδα Hashimoto:



Εικόνα 13: <https://www.thyroid.org/images/patients/brochures/Hashimotos/figure-1.jpg>

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) περιγράφηκε για πρώτη φορά από έναν Ιάπωνα ιατρό, τον *Haraku Hashimoto*, το 1912. Εκείνος, διαπίστωσε πως ο θυροειδής ιστός διηθήθηκε από λεμφοκύτταρα με αυξημένο όγκο του αδένα, ονομάζοντας αυτήν την ασθένεια

ως «*struma lymphomatosa*». Η λεμφομάτωση στρώσης της ασθένειας Hashimoto, δεν θεωρούνταν συγκεκριμένη κλινική οντότητα μέχρι το 1931, όπου ο *Allen Graham* περιέγραψε την πάθηση ως αυτόνομη παθολογία (*Ralli M. et al. (2020)*).

Πριν από περίπου εβδομήντα χρόνια, ο *Noel Rose* ξεκίνησε τις σπουδές του στην ιατρική σχολή στο Πανεπιστήμιο του Buffalo, μπαίνοντας στο εργαστήριο του *Ernest Witebsky* όπου του δόθηκε το καθήκον να παρασκευάσει καθαρή θυρεοσφαιρίνη. Ο *Rose* δοκίμασε τα παρασκευάσματα που προέκυψαν για οποιονδήποτε βαθμό μετουσίωσης, βλέποντας εάν θα προκαλούσαν ανοσοαπόκριση όταν χορηγούνταν με ένεση σε κουνέλια. Το δόγμα εκείνης της εποχής, υποστήριζε ότι το σώμα δεν μπορούσε να αναγνωρίσει τις αυτο-πρωτεΐνες, λόγω του τελολογικού φαινομένου του «αυτοτοξικού τρόμου», επομένως οποιαδήποτε ανοσοαπόκριση θα σήμαινε ότι η πρωτεΐνη είχε υποβαθμιστεί και δεν ήταν πλέον «εαυτός». Μεταγενέστερα πειράματα χρησιμοποιώντας ένα ανοσοενισχυτικό για την τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος και ένεση στο πέλμα του ζώου οδήγησαν στον εντελώς απροσδόκητο σχηματισμό αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης. Ο προϊστάμενός του αρχικά αμφέβαλλε για το εύρημα και έβαλε τον *Rose* να το επαναλάβει πολλές φορές. Τελικά ο *Rose* εξάγγισε θυρεοσφαιρίνη, η οποία εγχύθηκε πίσω στο ίδιο ζώο από το οποίο προήλθε και βρήκε όχι μόνο αντισώματα αλλά και φλεγμονή στον θυρεοειδή. Δηλαδή, είχε αποδείξει την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Αυτή η θεμελιώδης ανακάλυψη/απόδειξη ώθησε τους *Doniach* και *Roitt* να γίνουν οι πρώτοι που ανίχνευσαν αντισώματα θυρεοσφαιρίνης στους ορούς ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), την αιτία της οποίας προσπαθούσαν να διευκρινίσουν. Ο *Rose* έκανε πολλές άλλες βασικές παρατηρήσεις για την αυτοανοσία του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης κατανόησης της σημασίας τόσο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) όσο και του μη MHC γονιδίων στον προσδιορισμό της ευαισθησίας, τον κρίσιμο πρόσθετο ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων και την περιγραφή των αυτοαντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων σε φυσιολογικά, υγιή άτομα, υποδηλώνοντας την ανάγκη για ενεργούς κατασταλτικούς μηχανισμούς για την πρόληψη της εμφάνισης αυτοανοσίας (*Weetman A.P. (2021)*). Επίσης, το 1956 οι *Roitt*, *Doniach et al.* απομόνωσαν αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης από τον ορό ασθενών με HT και δήλωσαν ότι οι ασθενείς με HT μπορεί να έχουν ανοσολογική αντίδραση στη θυρεοσφαιρίνη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η βρογχοκήλη Hashimoto πρέπει να θεωρείται αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς αδένος (*Ralli M. et al. (2020)*).

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) που ονομάζεται επίσης χρόνια λεμφοκυτταρική ή αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, είναι μία αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς που χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο θυρεοειδούς, λεμφοκυτταρική διήθηση του παρεγχύματος και παρουσία

αντισωμάτων ειδικών για τα αντιγόνα του θυρεοειδούς. Η ΗΤ, θεωρείται μαζί με την νόσο Graves (GD), μία αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς (AITD, Autoimmune Thyroid Disorder) της οποίας, η συχνότητα έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η ΗΤ, αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία υποθυρεοειδισμού, και επιπλέον, οι ασθενείς που πάσχουν από ΗΤ, είναι πιο πιθανόν να επηρεαστούν από καρδιαγγειακά νοσήματα και κακοήγη νεοπλασμάτα (*Ralli M. et al. (2020)*).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΗΤ έχει αυξηθεί ραγδαία τις τελευταίες 3 δεκαετίες. Επί του παρόντος, η ΗΤ είναι μια από τις πιο κοινές παθήσεις του θυρεοειδούς και η συχνότητά της είναι 0,3–1,5 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα. Πάνω από το 10% των γυναικών, εμφανίζουν θετικά αντισώματα και περίπου το 2% εμφανίζει κλινικές εκδηλώσεις, ενώ οι άνδρες παρουσιάζουν το ένα δέκατο αυτού του επιπολασμού. Η λευκή φυλή παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τη μαύρη, ενώ η ΗΤ είναι σπάνια στους νησιώτες του Ειρηνικού. Τέλος, ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία (*Ralli M. et al. (2020)*).

Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αποδείχθηκε πως υπάρχει γεωγραφική ετερογένεια για την εμφάνιση της νόσου, πως η επίπτωση της ασθένειας είναι μεγαλύτερη σε κατάσταση επαρκούς ιωδίου σε σχέση με την ελλειπή και πως ο επιπολασμός των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ATA) διαφέρει ανάλογα με τη φυλή, αυξάνεται με την ηλικία και μειώνεται με το κάπνισμα (*Ragusa F. et al. (2019)*) Η μελέτη του μεταγραφώματος των θυρεοειδικών κυττάρων, που πραγματοποιήθηκε από τους *Cho et al.* δείχνει ότι, οι αλλαγές που προκύπτουν από τη γήρανση του θυρεοειδούς, αφορούν τη μείωση της γονιδιακής έκφρασης που σχετίζεται με τις λειτουργίες των μιτοχονδρίων και των πρωτεασωμάτων – σημαντικές στις αυτοφαγοκυτταρικές διεργασίες – και την αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών που σχετίζονται με αυτοάνοσες διεργασίες. Έτσι, καθίσταται ένας από τους λόγους για τους οποίους ο κίνδυνος ανάπτυξης της ΗΤ αυξάνεται με την ηλικία (*Ihnatowicz P., Drywien M., Wator P. & Wojsiat J. (2020)*).

Αν και ακόμη σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, η παθογένεια της ΗΤ σχετίζεται με γενετικές επιδράσεις, περιβαλλοντικούς παράγοντες ενεργοποίησης και επιγενετικές επιδράσεις.

Έχει αποδειχθεί, πως αρκετά γονίδια εμπλέκονται στην παθογένεση της ΗΤ, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων της ανοσοαπόκρισης και της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Μεταξύ των γονιδίων που ελέγχουν την ανοσολογική απόκριση, σχετικό ρόλο παίζουν αυτά που κωδικοποιούνται στο σύμπλεγμα του Ανθρώπινου Λευκοκυτταρικού Αντιγόνου (HLA, Human Leukocyte Antigen), επομένως, έχει αποδειχθεί ότι το γονίδιο HLAeB* 46:01 σχετίζεται με την ανάπτυξη της ΗΤ. Σε μια άλλη μελέτη με 444 Γιαπωνέζους

ασθενείς με HT, αποδείχθηκε πως ορισμένα γονίδια (HLA-A* 02:07 και HLA-DRB4) αυξάνουν την πιθανότητα ασθένειας ενώ άλλα ευνοούν την προστασία από αυτή (*Ralli M. et al. (2020)*).

Η τρέχουσα βιβλιογραφία καθιέρωσε επιπλέον των γονιδίων του συμπλέγματος HLA, τη συμμετοχή πολλών άλλων ανοσορυθμιστικών γονιδίων που ελέγχουν την ανοσολογική απόκριση. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου (SNPs) σχετικά με τα γονίδια CTLA-4, PTPN22, CD14, CD40 και IL2R έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη της HT. Σε μια μετα-ανάλυση από τους *Ji et al.* όσον αφορά έναν συγκεκριμένο πολυμορφισμό που περιλαμβάνει το A49G στο γονίδιο CTLA-4, έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο HT για άτομα της λευκής φυλής και για τον πληθυσμό της Ανατολικής Ασίας. (*Ralli M. et al. (2020)*).

Τα κύρια αντιγόνα που εμπλέκονται είναι τα Tg, TPO και TSH-R. Η Tg είναι η κύρια πρωτεΐνη στο εσωτερικό του θυρεοειδούς αδένου και είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Η αντιγονικότητά του εξαρτάται από το επίπεδο ιωδίσωσης του. Μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραλλαγών αμινοξέων του Tg και του AITD. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA, μπορεί επίσης να διαδραματίσουν ρόλο στη διαδικασία αυτοανοσίας. Τα αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης (AbTg) συνήθως αναγνωρίζουν φυσική Tg και ειδικούς επιτόπους στο μόριο Tg. Η σύνθεση της θυρεοειδικής ορμόνης εξαρτάται επίσης από την TPO, η οποία είναι υπεύθυνη για την ιωδίσωση της Tg και τη σύζευξη των υπολειμμάτων ιωδοθυρονίνης. Τα αντισώματα κατά της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (AbTPO) αναγνωρίζουν διαμορφωτικούς επιτόπους στο TPO. Η TSH-R είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού του θυρεοειδούς, της κυτταρικής ανάπτυξης και της έκκρισης ορμονών. Τα αυτοαντισώματα του υποδοχέα TSH (TRAb) συνδέονται σε συγκεκριμένες θέσεις δέσμευσης στο TSH-R (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Αυτά τα χρόνια, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον πιθανό πολυμορφισμό της ομάδας των γονιδίων που κωδικοποιούν τις κυτοκίνες, που εμπλέκονται στην παθογένεση και την εξέλιξη της ασθένειας, ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί σημαντικά αποτελέσματα. Σε μία σημαντική μελέτη με 202 Τυνήσιους ασθενείς με HT, αποκαλύφθηκε η συσχέτιση με έναν πολυμορφισμό IL1RN VNTR, ενώ σε μια άλλη μελέτη με 182 Κινέζους ασθενείς με HT, φάνηκε η σημασία του πολυμορφισμού rs763780 στην IL17F. Μελέτες σχετικά με την GD έχουν επικεντρώσει την προσοχή στην έλλειψη ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Treg) που μπορεί να προκαλέσουν διήθηση θυρεοειδικών λεμφοκυττάρων, που σχετίζεται με υποθυρεοειδισμό σε ένα ζωικό μοντέλο GD. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι τα κύτταρα Treg στους ανθρώπους μπορεί να καθορίσουν μια φυσική εξέλιξη από τον υπερθυρεοειδισμό της GD στον υποθυρεοειδισμό της HT (*Ralli M. et al. (2020)*).

Τα ρυθμιστικά Β-λεμφοκύτταρα (Breg) φαίνεται επίσης να εμπλέκονται στην ΗΤ, αν και ο ρόλος τους δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Οι χημειοκίνες παίζουν επίσης ρόλο στην ΗΤ και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδούς. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι *Ferrari et al.* διερεύνησε τη ρύθμιση της έκκρισης των χημειοκινών CXCL8 και CXCL10 σε κυτταροκαλλιέργειες θυρεοειδικών θυλακίων κυττάρων στο GD, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το CXCL10 θα μπορούσε να συσχετιστεί με την αρχική φάση της GD, ενώ το CXCL8 θα μπορούσε να συσχετιστεί με μια μεταγενέστερη χρόνια φάση της νόσου (*Ralli M. et al. (2020)*).

Επιπλέον, οι σεληνοπρωτεΐνες (SEP) είναι σημαντικές για την αποϊώδωση της θυρεοειδικής ορμόνης και η ανεπάρκεια σεληνίου θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας προδιάθεσης και ως διατροφικό περιβαλλοντικό στοιχείο. Σε μια μελέτη σε έναν πορτογαλικό πληθυσμό που περιλαμβάνει 481 άτομα, η ευαισθησία στην ΗΤ έχει συσχετιστεί με έναν πολυμορφισμό στην περιοχή προαγωγέα του γονιδίου της σεληνοπρωτεΐνης S (SEPS1) (*Ralli M. et al. (2020)*).

Γενικά, το σελήνιο είναι πολύ σημαντικό για τον θυρεοειδή αδένα, καθώς αυτός είναι η μεγαλύτερη δεξαμενή σεληνίου στο σώμα. Οι σεληνοπρωτεΐνες, όπως οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPxs) και οι αναγωγάσες θειορεδοξίνης, ελέγχουν την οξειδοαναγωγική κατάσταση και προστατεύουν τα κύτταρα από οξειδωτική βλάβη. Τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (AITD). Το συμπλήρωμα σεληνίου έχει αποδειχθεί ότι έχει αντίκτυπο στα επίπεδα των αντισωμάτων αντι-θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (AbTPO) στον ορό και μπορεί να είναι σημαντικό για την πρόληψη της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς, της αύξησης του AbTPO μετά τον τοκετό και της επιδείνωσης της ήπιας οφθαλμοπάθειας Graves (GO). Ωστόσο, τα δεδομένα επί του παρόντος δεν επιτρέπουν τη λήψη ασφαλών αποφάσεων σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων σεληνίου για την ΗΤ (*Ragusa F. et al. (2019)*)

Σημαντικό ρόλο φαίνεται, επίσης, να παίζουν και τα στεροειδή του φύλου στην ασθένεια και στην υψηλότερη επίπτωση της νόσου στις γυναίκες. Έχει δηλωθεί πως η παρουσία ή η απουσία οιστρογόνων μπορεί να έχει περιορισμένη σημασία. Ενώ έχει διερευνηθεί επίσης η πιθανή επίδραση της τυχαίας αδρανοποίησης του χρωμοσώματος Χ (XCI) στην επίπτωση της ΗΤ σε γυναίκες και άνδρες. Τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα CD4+CD25+ αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγώντας σε μειωμένη λειτουργία των Τ και Β κυττάρων, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ΗΤ μετά τον τοκετό. Η ανοσοκαταστολή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται

με μια μετατόπιση στην ανοσολογική υπεροχή Th2 και μια αλλαγή στα προφίλ κυτοκίνης. Ακόμη, η προγεστερόνη, που απελευθερώνεται από τον πλακούντα, έχει σημαντικό ρόλο ως ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος. Περίπου το 20% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό αναπτύσσουν κλασική ΗΤ στα επόμενα χρόνια (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Πολυμορφισμοί στον υποδοχέα της βιταμίνης D, όπως οι πολυμορφισμοί BsmI και TaqI, έχει αποδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο ΗΤ. Τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε άτομα με ΗΤ σε σύγκριση με τους ελέγχους. Ενώ ορισμένες δοκιμές έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη ΗΤ, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι μετά από 6 μήνες λήψης συμπληρωμάτων, τα επίπεδα αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης (AbTg) και αντισωμάτων αντι-θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (AbTPO) μειώθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, υπερβολική ή ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών, έκθεση σε βαρέα μέταλλα, τοξίνες, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινικών διαταραχών, όπως δυσφαινόλες, φθαλικές ενώσεις, φάρμακα και άλλα (*Ihnatowicz P. et al. (2020)*).

Πιο αναλυτικά, υπάρχουν και κάποιες φαρμακευτικές ουσίες όπως οι θεραπείες με IFN-alpha που μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη της ΗΤ και οι γυναίκες με προϋπάρχοντα υψηλά επίπεδα AbTPO φαίνεται να διατρέχουν κίνδυνο υποθυρεοειδισμού. Μπορεί να ασκήσουν τοξικότητα στα κύτταρα του θυρεοειδούς ή να προκαλέσουν καταστροφικές ανοσολογικές αντιδράσεις με αποτέλεσμα τον αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό. Οι θεραπείες επίσης με αλεμουζουμάμπη (αντι-CD52 MAB) ή με ενεργά αντι-ρετροϊκά φάρμακα, προκαλούν εξάντληση κυττάρων όπως στα λεμφοκύτταρα. Ωστόσο, όταν τα CD4⁺ T-κύτταρα αυξάνονται (φάση ανάκτησης), μπορεί να εμφανιστούν αυτοαντιδραστικοί κλώνοι. Επομένως, τόσο οι θεραπείες με αλεμουζουμάμπη όσο και οι ενεργές αντιρετροϊκή θεραπείες θα μπορούσαν να προκαλέσουν το σύνδρομο ανοσοποιητικής ανασύστασης, που εκφράζεται ως υπερθυρεοειδισμός του Graves (GH) και σπανιότερα ως υποθυρεοειδισμός, ο οποίος μετέπειτα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΗΤ (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Επιπλέον, πιθανή είναι η επίδραση των ιών στην παθογένεση της ασθένειας. Ενώ τα ευρήματα ήταν αντιφατικά, αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει μια συσχέτιση μεταξύ του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) και της ΗΤ. Οι παθήσεις του θυρεοειδούς είναι συχνές μεταξύ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (CHC), ιδιαίτερα στις γυναίκες με αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (AbTPO), οι οποίες διατρέχουν

αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υποθυρεοειδισμό. Έχει παρατηρηθεί υψηλός επιπολασμός της ΗΤ σε ασθενείς με ΗCV και μικτή κρυσφαιριναιμία (MC+HCV). Σε μια μελέτη περίπτωσης ελέγχου, η παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης (AbTg) και των επιπέδων AbTPO, καθώς και ο υποθυρεοειδισμός, παρατηρήθηκαν συχνότερα σε άτομα με MC+HCV σε σύγκριση με άτομα με ΗCV-αρνητικά άτομα. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί αυξημένος επιπολασμός θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς (PTC) σε ασθενείς με CHC και MC+HCV, ακόμη και παρουσία ΗΤ. Ο ΗCV έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει στον θυρεοειδή ιστό των ατόμων με CHC και είναι σε θέση να εισέλθει στα θυροκύτταρα, διεγείροντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΗΤ έχουν αυξημένο επίπεδο οξειδωτικού στρες και βλάβης σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους, υποδηλώνοντας χαμηλότερο αντιοξειδωτικό δυναμικό του πλάσματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Το επίπεδο της γλουταθειόνης, ενός σημαντικού αντιοξειδωτικού μορίου του ανοσοποιητικού συστήματος, βρέθηκε χαμηλότερο στους ασθενείς ακόμη και κατά 60%. Η μείωση της γλουταθειόνης είναι βασικός παράγοντας για την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και την έναρξη της αυτοάνοσης διαδικασίας, υποδηλώνοντας ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τη μείωση των αντισωμάτων του θυρεοειδούς. Η σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και του ΗΤ δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά η έρευνα δείχνει ότι ένα επαρκώς υψηλό επίπεδο γλουταθειόνης παίζει τόσο προφυλακτικό όσο και θεραπευτικό ρόλο. Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και η βελτίωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς συνοδεύεται από βελτίωση του αντιοξειδωτικού δυναμικού. Έχει διαπιστωθεί μια σχέση μεταξύ της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων και της ποσότητας της οξειδωτικής βλάβης που μετράται στο αίμα. Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών προϊόντων σχετίζεται με χαμηλότερη συγκέντρωση οξυλιπιδίων στο αίμα και μείωση του ΔΜΣ. Η θεραπευτική σημασία μιας δίαιτας μείωσης σε ασθενείς με υπερβολικό σωματικό βάρος έχει επίσης επιβεβαιωθεί (*Ilnatowicz P. et al. (2020)*).

Όσο αφορά την ανοσολογική παθογένεση της ασθένειας, η λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου, ιδιαίτερα από Τ κύτταρα, αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό της. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση και ατροφία των θυροκυττάρων. Επιπλέον, αύξηση της αναλογίας CD4/CD8 παρατηρείται σε ασθενείς με επιλόχειο θυρεοειδίτιδα, ΗΤ και νόσο του Graves (GD), λόγω μείωσης των κυκλοφορούντων CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων. Σημαντική μείωση παρατηρείται στα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (Tregs) των ασθενών με ΗΤ, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας του ανοσοποιητικού. Ακόμη,

έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιείται η οδός PD-1/PDL1 στους ασθενείς, η οποία είναι σημαντική για την περιφερική ανοσολογική. Ωστόσο, μπορεί να μην επαρκεί η αναστολή της εξέλιξης της νόσου, υποδηλώνοντας μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση. Τα Β κύτταρα υπάρχουν επίσης στον θυρεοειδή ιστό παρουσία της ΗΤ και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Πολλοί άνθρωποι με τη νόσο δεν έχουν συμπτώματα στην αρχή. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, μπορεί να εμφανίσουν ένα ή περισσότερα από τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού. Μερικά κοινά συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν:

- κούραση
- αύξηση βάρους
- δυσκολία ανοχής στο κρύο
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύς
- δυσκοιλιότητα
- ξηρό δέρμα ή ξηρά, αραιά μαλλιά
- βαριές ή ακανόνιστες εμμηνορροϊκές περιόδους ή προβλήματα γονιμότητας
- επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού

Οι περισσότεροι άνθρωποι με τη ΗΤ αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό. Σπάνια, στην αρχή της πορείας της νόσου, η βλάβη του θυρεοειδούς μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση υπερβολικής ποσότητας θυρεοειδικής ορμόνης στο αίμα, προκαλώντας συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Ο θυρεοειδής μπορεί να γίνει μεγαλύτερος και να κάνει το μπροστινό μέρος του λαιμού να φαίνεται πρησμένο. Ο διευρυμένος θυρεοειδής, που ονομάζεται βρογχοκήλη, μπορεί να δημιουργήσει ένα αίσθημα πληρότητας στο λαιμό, αν και συνήθως δεν είναι επώδυνο. Μετά από πολλά χρόνια ή και δεκαετίες, η βλάβη στον θυρεοειδή μπορεί να προκαλέσει τη συρρίκνωση του αδένα και την εξαφάνιση της βρογχοκήλης (*Hashimoto's Disease, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Accessed 05/23 Hashimoto's Disease - NIDDK (nih.gov)*).

Σε μία μελέτη, της οποίας ο σκοπός ήταν να διερευνήσει την επίδραση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (ΗΤ) στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, οι συγγραφείς διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 23 μελετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΗΤ είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού, καρκίνο του ουρογεννητικού συστήματος, καρκίνο των πεπτικών οργάνων, αιματολογικό καρκίνο και χαμηλό κίνδυνο καρκίνου του αναπνευστικού (*Hu X. et al. (2022)*).

Γενικευμένα, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, συμπεριλαμβάνουν τη κυκλοφορούσα συγκέντρωση αυτοαντισωμάτων (ειδικά AbTPO και AbTg), των επιπέδων TSH και κλινικών και βιοχημικών σημείων όπως τα κλασικά χαρακτηριστικά στο υπερηχογράφημα θυρεοειδούς. Η κυκλοφορούσα AbTPO είναι παρούσα σε υψηλό ποσοστό ασθενών με HT και νόσο Graves (GD) και έχουν υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση της AITD. Η θετικότητα AbTPO μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της μετάβασης από υποκλινικό σε εμφανή υποθυρεοειδισμό και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό σε γυναίκες ασθενείς. Το AbTPO μπορεί επίσης να προκαλέσει δύο τύπους κυτταροτοξικότητας, συμβάλλοντας στον θάνατο των θυρεοειδών και στην ατροφία του θυρεοειδούς. Τα αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης (AbTg) κυκλοφορούν επίσης σε υψηλό ποσοστό ασθενών με HT και GD, αλλά έχουν μικρότερη ευαισθησία για τη διάγνωση της HT. Σε αντίθεση με το AbTPO, το AbTg δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της μετάβασης από υποκλινικό σε εμφανή υποθυρεοειδισμό (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Η κυτταρολογική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα και η απορρόφηση RAI χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί να είναι σταθερός και διευρυμένος στην βρογχοκήλη μορφή του HT ή να μην ψηλαφάται στην ατροφική μορφή. Η ατροφική μορφή είναι λιγότερο συχνή σε νεότερες γυναίκες ασθενείς, ενώ η βρογχοκήλη είναι λιγότερο συχνή στους άνδρες και τυπικά αναπτύσσεται γύρω στα πενήντα χρόνια. Τα τοπικά κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν δυσφωνία, δυσφαγία και δύσπνοια λόγω διεύρυνσης του θυρεοειδούς αδένος. Περίπου το 25-30% των ασθενών έχουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, που κυμαίνεται από υποκλινικό έως εμφανή υποθυρεοειδισμό. Συστηματικά κλινικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού και μπορεί να επηρεάσουν διάφορα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, πνευμονικών, αιμοποιητικών, γαστρεντερικών, ουροποιητικών, αναπαραγωγικών, νευροψυχιατρικών, σκελετικών, δέρματος και εξαρτημάτων. Ωστόσο, τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν λόγω αλληλοεπικάλυψης με εκδηλώσεις γήρανσης (*Ragusa F. et al. (2019)*).

Η κύρια θεραπεία για την θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι ιατρική, χρησιμοποιώντας συνθετικό LT-4 για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Διατίθενται διαφορετικά σκευάσματα L-T4, που επιτρέπουν την εξατομικευμένη θεραπεία για την επίτευξη σταθερού βιοχημικού ευθυρεοειδισμού. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού αυξάνεται με την ηλικία και το εύρος αναφοράς για την TSH αυξάνεται επίσης. Ήπιες αυξήσεις της TSH σε ηλικιωμένους μπορεί να μην σχετίζονται με σημαντικές πτυχές όπως η αλλοιωμένη ποιότητα ζωής ή η

γνωστική λειτουργία. Η θυρεοειδεκτομή σπάνια συνιστάται σε ασθενείς με ΗΤ, αλλά μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σοβαρής τοπικής συμπίεσης, οζώδους νόσου με ύποπτη κυτταρολογική εξέταση ή αισθητικούς λόγους. Ορισμένοι ασθενείς με ΑΙΤΔ μπορεί να έχουν επίμονα συμπτώματα παρά το γεγονός ότι είναι ευθυρεοειδείς με θεραπεία L-T4. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η θυρεοειδεκτομή βελτίωσε τις βαθμολογίες γενικής υγείας και κόπωσης σε ασθενείς με ΑΙΤΔ με επίμονα συμπτώματα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση πρόσθετων θεραπευτικών στόχων και του ρόλου των αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (AbTPO) στην υπολειπόμενη συμπτωματολογία (Ragusa F. et al. (2019)).

Λόγω του ρόλου των θυρεοειδικών ορμονών στη ρύθμιση του μεταβολισμού, η μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας και πιθανή αύξηση του σωματικού βάρους. Ένα σημαντικό στοιχείο της διαιτοθεραπείας για ασθενείς με ΗΤ είναι μια ατομικά καθορισμένη ενεργειακή αξία που λαμβάνει υπόψη τον τρόπο ζωής και τη σωματική δραστηριότητα. Μια ανάλυση της διατροφής των Πολωνών ασθενών με νόσο του Hashimoto έδειξε ότι η μέση ενεργειακή αξία πάνω από το 80% των ημερήσιων μενού που ελέγχθηκαν ήταν κάτω από την υποτιθέμενη τιμή και υπήρχαν ανωμαλίες στην κατανάλωση πρωτεΐνης, λίπους και διαιτητικών ινών. Η πλειοψηφία των ασθενών χρειάστηκε τροποποίηση της διατροφής τους και υποστήριξη διαιτολόγου. Αυτές οι ανωμαλίες είναι κοινές στον γενικό πληθυσμό, αλλά πρέπει να προσαρμοστούν υπό το φως της διαιτοθεραπείας. Επίσης, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με τα τρόφιμα που καταναλώνονται με συνυπάρχουσες ασθένειες, καθώς μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών ή το μεταβολισμό (Ihnatowicz P. et al. (2020)).

Ο ίδιος ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην εντερική οδό, οδηγώντας σε προβλήματα με την αφόδευση, επομένως πρέπει να δοθεί προσοχή στην επαρκή πρόσληψη νερού και φυτικών ινών. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 60 Πολωνούς ασθενείς με υπάρχουσα δυσκοιλιότητα, μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων μαζί με συμπλήρωμα διαιτητικών ινών κριθαριού συνέβαλε στην απώλεια βάρους και σε λιγότερο συχνές δυσλειτουργίες ούρησης. Η συμπλήρωση με διαλυτές φυτικές ίνες μπορεί να υποστηρίξει τη ρύθμιση του βάρους σε περιπτώσεις ανεπαρκούς κατανάλωσης φυτικών τροφών και ανεπαρκούς πρόσληψης διαιτητικών ινών. Η εισαγωγή διαιτητικών ινών βρώμης που περιέχουν πολύ διαλυτό κλάσμα βήτα-γλυκάνης θα ήταν χρήσιμη στον επηρεασμό άλλων μεταβολικών παραμέτρων, όπως η ρύθμιση του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, η λιπαιμία στο πλάσμα, η επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα και οι ανοσοτροποποιητικές

επιδράσεις. Σε μια μελέτη ασθενών με ΗΤ, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο αίμα είχαν 1,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο, υποδεικνύοντας την ανάγκη για προφύλαξη από το καρδιαγγειακό σύστημα σε αυτούς τους ασθενείς. Η νόσος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό απαιτεί μια δίαιτα που επικεντρώνεται στην υποστήριξη του ανοσοποιητικού συστήματος και στη ρύθμιση των φλεγμονωδών διεργασιών, καθώς και στην εξάλειψη των προβληματικών αντιγόνων των τροφίμων. Πρέπει επίσης να δοθεί προσοχή στην πρόσληψη ενέργειας, βιταμινών και μετάλλων που χρησιμοποιούνται στον μεταβολισμό του θυρεοειδούς και ως αμυντικά στοιχεία έναντι του οξειδωτικού στρες. Οι ελλείψεις σε μέταλλα όπως ιώδιο, σίδηρος, ψευδάργυρος, χαλκός, μαγνήσιο, κάλιο και βιταμίνες Α, C, D και βιταμίνες της ομάδας Β σχετίζονται στενά με την κατάσταση του οργάνου και ολόκληρου του οργανισμού (Ihnatowicz P. et al. (2020)).

Πιο αναλυτικά όσο αφορά την διαιτοθεραπεία στην ΗΤ ισχύουν τα παρακάτω:

- Μία από τις υποθέσεις μιας θεραπευτικής δίαιτας για τη νόσο του Χασιμότο είναι μια αρκετά υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης από μη επεξεργασμένα προϊόντα όπως το κρέας, τα θαλασσινά ψάρια, ιδιαίτερα τα λιπαρά ψάρια και τα αυγά. Αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο στη μείωση του υπερβολικά αναπτυγμένου σωματικού βάρους. Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα μπορεί να χρειαστεί να εξαιρεθούν, αλλά τα υποκατάστατα λαχανικών όπως το γάλα καρύδας, αμυγδαλού ή ρυζιού περιέχουν επίσης πρωτεΐνη. Σε συνδυασμό με την ανεπαρκή πρόσληψη ενέργειας, ο υποσιτισμός πρωτεϊνών μπορεί να εντείνει την ανεπάρκεια ιωδίου και τη βλάβη του θυρεοειδούς αδένου. Σε ασθενείς με ΗΤ με υποσιτισμό θερμιδικής πρωτεΐνης, τα αυξημένα επίπεδα TSH μπορεί να είναι πιο συχνά από ό,τι σε ασθενείς που τρέφονται καλά, λόγω της φυσικής προσαρμοστικής απόκρισης του οργανισμού στην ανεπάρκεια πρωτεΐνης και ενέργειας.
- Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι συχνή σε άτομα με νόσο του Hashimoto και μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, η οποία συχνά προκαλείται από τη συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και η έλλειψή του μπορεί να μειώσει τη σύνθεση αυτών των ορμονών, να αυξήσει τα επίπεδα TSH και να αυξήσει τον όγκο των αδένων. Η βελτίωση της πρόσληψης σιδήρου μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

- Το ιώδιο είναι απαραίτητο για την καλή λειτουργία του θυρεοειδούς και την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος στα έμβρυα. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να καταναλώνουν 250 μg ιωδίου την ημέρα, ενώ τα παιδιά άνω των 12 ετών και οι ενήλικες θα πρέπει να καταναλώνουν 150 μg. Στην Πολωνία, το εμπλουτισμένο με ιώδιο αλάτι και τα θαλασσινά είναι πηγές ιωδίου. Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και στην εμφάνιση του φαινομένου Wolff-Chaikoff. Το ασφαλές ανώτερο όριο πρόσληψης ιωδίου είναι εξαιρετικά ατομικό και η υπερβολική ποσότητα ιωδίου μπορεί να είναι τοξική για τα κύτταρα.
- Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ιώδιο και η υγεία του θυρεοειδούς εξαρτάται από την πρόσληψη σεληνίου, ενός άλλου θρεπτικού παράγοντα. Η περίσσεια ιωδίου μπορεί να μπλοκάρει τα ένζυμα με υπολείμματα σεληνοκυστεΐνης, οδηγώντας σε μείωση της δραστηριότητάς τους. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία μπορεί να σταματήσει δίνοντας σελήνιο μαζί με περίσσεια ιωδίου. Η σωστή πρόσληψη σεληνίου μπορεί να προστατεύσει από τις δυσμενείς επιπτώσεις του ιωδίου. Η συγκέντρωση σεληνίου στο αίμα κάτω από 60 μg/L και πάνω από 140 μg/L αυξάνει τον κίνδυνο ασθενειών που προκαλούνται από ανεπάρκεια ή περίσσεια σεληνίου, ενώ η κατάλληλη διατροφή (60-140 μg/L) είναι απαραίτητη για την υγεία και μπορεί να αναστείλει την τοξική επίδραση της υπερβολικής ιωδίου. Οι υπερβολικές και τοξικές επιδράσεις του ιωδίου οδηγούν σε βλάβη του θυρεοειδούς και διέγερση αυτοάνοσων διεργασιών, η οποία αναστέλλεται από τη σωστή διατροφή με σελήνιο. Σε κατάσταση ανεπάρκειας σεληνίου, ο θυρεοειδής είναι ευαίσθητος στην επίδραση του ιωδίου. Επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν στην Πολωνία έχουν δείξει την εμφάνιση ανεπάρκειας σεληνίου σε ασθενείς με νόσο Hashimoto σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Η περιεκτικότητα σε σελήνιο στα τρόφιμα ποικίλλει, με το κρέας, τα ψάρια, τα παραπροϊόντα σφαγίων και τα μη επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών να αποτελούν καλές πηγές σεληνίου. Μεταξύ των φυτικών προϊόντων, το μανιτάρι *Agaricus* είναι πηγή σεληνίου, γλουταθειόνης και βιταμίνης D. Συνιστώνται επίσης λιπαρά ψάρια και θαλασσινά.
- Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικός για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και μια ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στα επίπεδά τους και σε

αύξηση των τίτλων αντισωμάτων κατά των αντιγόνων του θυρεοειδούς. Η βελτίωση της διατροφής με ψευδάργυρο σε ασθενείς με νόσο Hashimoto μπορεί να αποκαταστήσει τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να προκαλέσει απώλεια μαλλιών, η οποία μπορεί να ανασταλεί με τη βελτίωση της διατροφής με ψευδάργυρο. Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο περιλαμβάνουν σπόρους κολοκύθας, λιναρόσπορους, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψωμί ολικής αλέσεως, κεχρί και φαγόπυρο. Οι περισσότεροι άνθρωποι παίρνουν τον ψευδάργυρό τους από προϊόντα δημητριακών, κρέας και παρασκευάσματα κρέατος.

- Το μαγνήσιο είναι μια από τις πιο κοινές ελλείψεις μετάλλων στον κόσμο. Παίζει κρίσιμο ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργιών αρκετών εκατοντάδων ενζυμικών πρωτεϊνών. Η ανεπάρκεια μαγνησίου σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πολλών ασθενειών και την εξέλιξή τους. Το μαγνήσιο έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιπέδου της αντιδραστικής πρωτεΐνης C και των αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης. Μια σοβαρή ανεπάρκεια μαγνησίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Hashimoto και σε ασθενείς, μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα λόγω διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η έρευνα δείχνει ότι οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D στο αίμα τους και οι τίτλοι αντισωμάτων τους και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνονται με τη βελτιωμένη διατροφή με χοληκαλσιφερόλη. Το βιολογικά ενεργό 1,25-(OH)₂D₃ διεισδύει στον κυτταρικό πυρήνα όπου αλληλεπιδρά με τα υπεύθυνα στοιχεία της βιταμίνης D στην περιοχή προαγωγέα του ρυθμιζόμενου γονιδίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση ή η καταστολή έως και 500 γονιδίων, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 3% του ανθρώπινου γονιδιώματος. Τα πιο σημαντικά γονίδια για αυτή την εργασία είναι εκείνα που διασφαλίζουν τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το 1,25-(OH)₂D₃ έχει άμεση προστατευτική δράση σε συνδυασμό με την καταστολή της αυτοάνοσης φλεγμονής. Οι ασθενείς με ΗΤ μπορεί να έχουν διπλάσια επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα τους σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους, κάτι που μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές διατροφικές συνήθειες ή στην εμφάνιση της ίδιας της νόσου. Η αύξηση της βιταμίνης D στο αίμα κατά 5 ng/mL σχετίζεται με 19% μείωση του κινδύνου εμφάνισης υποθυρεοειδισμού στη λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα. Πλούσιες πηγές βιταμίνης

Δ περιλαμβάνουν τα λιπαρά ψάρια όπως οι σαρδέλες, ο σολομός και ο μπακαλιάρος, καθώς και τα μανιτάρια, ειδικά όταν είναι αποξηραμένα στον ήλιο (*Ihnatowicz P. et al. (2020)*).

Μερικές σημαντικές διατροφικές συμβουλές για τους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι:

- ✓ Τακτική κατανάλωση 4–5 γευμάτων ημερησίως που παρέχουν θρεπτικά συστατικά, τα ελλείμματα των οποίων παρατηρούνται σε ασθενείς: { βιταμίνη D: λιπαρά ψάρια, ιχθυέλαιο, αποξηραμένα μανιτάρια, Agaricus (και ηλιακό λουτρό), αυγά κοτόπουλου. { Βιταμίνες της ομάδας B: κρέας, ψάρι, αυγά κοτόπουλου, ολικής αλέσεως προϊόντα δημητριακών? { βιταμίνη A: λάχανο, καρότο, κολοκύθα, συκώτι, σπανάκι, αυγό κρόκος, βούτυρο, αποξηραμένο βερίκοκο. { βιταμίνη C: (αν και δεν είναι πλούσια πηγή, αυξάνει την επίπεδο στο αίμα), μαύρη σταφίδα, ακτινίδιο, φράουλα, πορτοκάλι, μάνγκο, λεμόνι, πεπόνι, λάχανο, σπανάκι, ντομάτες, πιπεριές (ειδικά κόκκινες πιπεριές)? τα λαχανικά και τα φρούτα είναι βασικά οι κύριες πηγές· βιταμίνη E: αβοκάντο, ιχθυέλαιο, προϊόντα δημητριακών ολικής αλέσεως, φυτικά έλαια; { μαγνήσιο: κακάο και πικρή σοκολάτα, σπόροι κολοκύθας, αβοκάντο, ξηρούς καρπούς, προϊόντα δημητριακών ολικής αλέσεως, μερικά λιπαρά ψάρια (σολομός) και πράσινα λαχανικά, γιαούρτι, κεφίρ. { ψευδάργυρος: κακάο και πικρή σοκολάτα, κρέας, κεφίρ, γιαούρτι, κολοκυθόσποροι, ξηροί καρποί, σπανάκι, μανιτάρια, δημητριακά ολικής αλέσεως σιτηρά; { σίδηρος: κρέας, ζωικά παραπροϊόντα, κακάο και πικρή σοκολάτα, σπανάκι, σαρδέλες, θαλασσινά, σπόροι κολοκύθας. { ιώδιο: ιωδιούχο αλάτι, ψάρι (μπακαλιάρος, τόνος) και θαλασσινά καθώς και φύκια, ιωδιούχο γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα, εάν αφαιρεθούν δεν απαιτείται, αυγά κοτόπουλου, δαμάσκηνο, ειδικά αποξηραμένα δαμάσκηνα, καλαμπόκι? { σελήνιο: καρύδι Βραζιλίας, ψάρι (σαρδέλες, ιππόγλωσσα, σολομός, τόνος), κρέας, σπανάκι, συκώτι.
- ✓ Προσαρμογή της ενεργειακής αξίας στις ατομικές ανάγκες του ασθενή, καθώς ο θερμιδικός περιορισμός ή η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του θυρεοειδούς.
- ✓ Προτιμώμενες πηγές λιπών είναι: ελαιόλαδο, λάδι αβοκάντο, αβοκάντο, κραμβέλαιο, καρυδέλαιο ή καρύδια, λιπαρά ψάρια και θαλασσινά.
- ✓ Αύξηση της παροχής πρωτεΐνης από τη συνιστώμενη 10–15% συνολική διατροφική ενεργειακή πρόσληψη σε 15–20% ή ακόμη 25%, συνιστώμενη συνολική διατροφική πρόσληψη ενέργειας. Λιπαρά ψάρια, αυγά κοτόπουλου

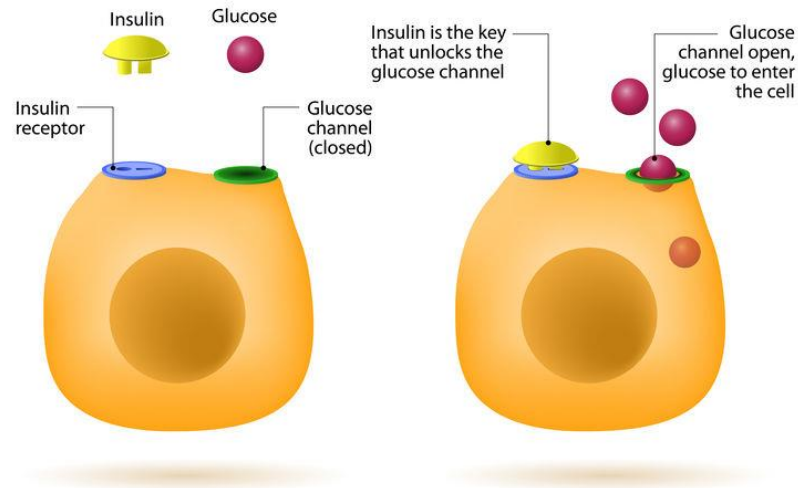
από βιολογική καλλιέργεια και βιολογικό κρέας αγελάδας είναι καλές πηγές τόσο πρωτεϊνών, ιωδίου, σιδήρου, ψευδαργύρου και ωμέγα-3 οξέα.

- ✓ Παροχή υδατανθράκων από δημητριακά ολικής αλέσεως. χαρακτηρίζεται με υψηλότερη διατροφική πυκνότητα και διαιτητικές ίνες.
- ✓ Η αύξηση της πρόσληψης διαλυτών φυτικών ινών υποστηρίζει το έντερο μικροχλωρίδα και μπορεί να βελτιώσει την αφοδευση και τη λειτουργία του εντέρου, που είναι συχνό πρόβλημα στον υποθυρεοειδισμό. Τροφές με βάση τα φυτά, όπως κακάο, φρούτα και λαχανικά, επίσης ως προϊόντα δημητριακών ολικής αλέσεως, αποτελούν καλές πηγές φυτικών ινών.
- ✓ Φροντίδα για τη θρέψη της μικροχλωρίδας με το φαγητό όπως λαχανικά, φρούτα και διαιτητικές ίνες.
- ✓ Περιορισμός της κατανάλωσης μεταποιημένων προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων γλυκά, ποτά με απλή ψύξη και άλλες πηγές σακχαρόζης ή απλά σάκχαρα.
- ✓ Η εξάλειψη της γλουτένης δεν συνιστάται εάν η κοιλιοκάκη ή άλλες μορφές δυσανεξίας στη γλουτένη δεν υπάρχουν.
- ✓ Υιοθέτηση μιας δίαιτας που εξαλείφει τα τροφικά αλλεργιογόνα κατά το φαγητό διαγιγνώσκεται αλλεργία (*Ihnatowicz P. et al. (2020)*).

4.7 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I:

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μία χρόνια πάθηση, η οποία εμφανίζεται είτε όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε όταν το σώμα δεν μπορεί να αξιοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει. Η ινσουλίνη είναι μία ρυθμιστική ορμόνη για την γλυκόζη που υπάρχει στο αίμα. Κατά τη διάσπαση της τροφής στο σώμα το μεγαλύτερο μέρος της διασπάται σε γλυκόζη η οποία απελευθερώνεται στο αίμα. Όταν λοιπόν, το σάκχαρο στο αίμα αυξάνεται, ενεργοποιείται το πάγκρεας για την απελευθέρωση της ινσουλίνης. Αυτή, λειτουργεί σαν κλειδί ώστε να γίνει χρήση του σακχάρου του αίματος ως ενέργεια για τα κύτταρα. Όταν όμως κάποιος πάσχει από διαβήτη, το σώμα του δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να την αξιοποιήσει σωστά. Έτσι, παραμένει στο αίμα μεγάλη ποσότητα σακχάρου. Αυτό, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες διαβήτη:

HOW DOES INSULIN WORK?



Εικόνα 14:

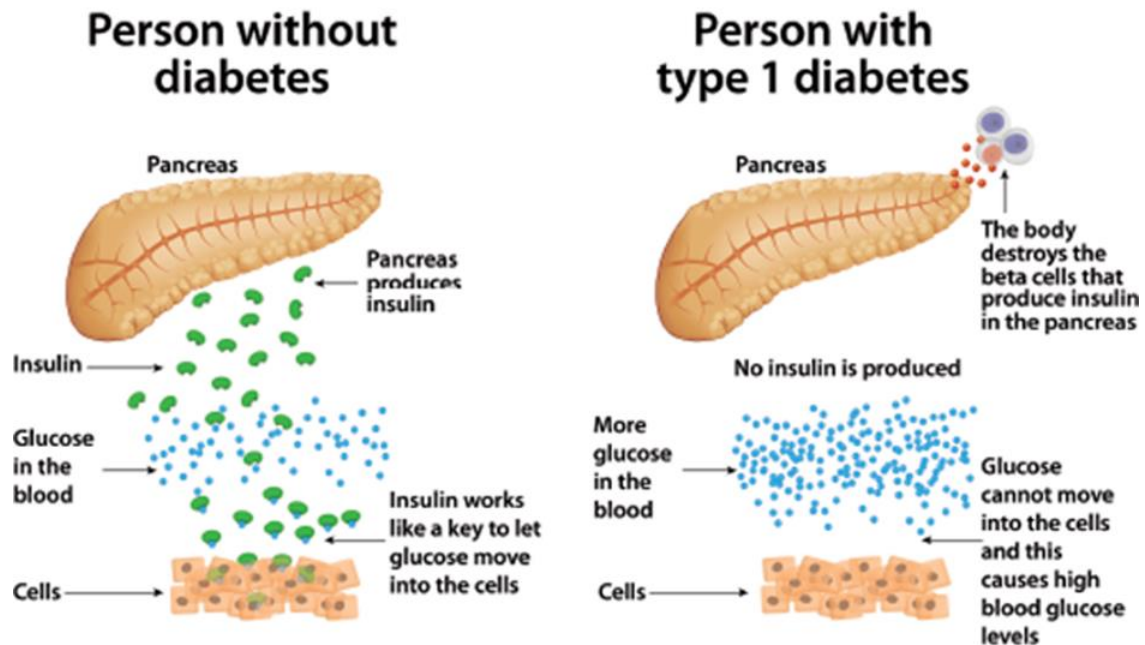
https://images.ctfassets.net/yixw23k2v6vo/ew_wysiwyg_fid4842_asset/b3c78829ca0f9f51084e5aa566c64fdc/HowInsulinWorks_39563672_M.jpg

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1: Είναι γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος. Σε αυτόν τον τύπο, το πάγκρεας δεν παράγει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2: Είναι γνωστός και ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος. Σε αυτόν τον τύπο ο οργανισμός δεν ανταποκρίνεται στη δράση της ινσουλίνης.

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΕΩΣ: Αναπτύσσεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που δεν πάσχουν ήδη από διαβήτη. Σε αυτόν τον τύπο το σώμα δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη κατά την εγκυμοσύνη.

Type 1 diabetes



In type 1 diabetes, the pancreas stops making insulin.

Εικόνα 15: [https://www.iwc.org.au/uploads/content/938xAUTO_crop_center-center none/Type-1-Diabetes.png?v=1672966531](https://www.iwc.org.au/uploads/content/938xAUTO_crop_center-center_none/Type-1-Diabetes.png?v=1672966531)

Με βάση τρέχουσες και πρόσφατες μελέτες σχετικά με τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, υπάρχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με την αξιολόγηση πιθανών δεικτών που συνδέονται με τον κίνδυνο βλάβης των β κυττάρων. Όπως και πολλές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, έτσι κι αυτή είναι πολυπαραγοντική με πιο σημαντικούς να είναι οι γενετικοί, οι λοιμώδεις, η διατροφή και οι χυμικοί παράγοντες. Δεδομένης λοιπόν, της πολυπαραγοντικής φύσης της νόσου, είναι σημαντικό οι παράγοντες αυτοί να μην αντιμετωπίζονται μεμονωμένα αλλά ως μία σειρά αλληλένδετων στοιχείων, που αναλόγως με τον συνδυασμό τους θα μπορούσαν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας (*Primavera M., Giannini C. & Chiarelli F. (2020)*).

Αν και δεν υπάρχει σαφές πρότυπο κληρονομικότητας, η γενετική προδιάθεση μπορεί να εξηγήσει έως και το 50% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Οι συγγενείς ασθενών με ΣΔΤ1 έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, περίπου 15-20 φορές περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό. Μέσω ερευνών, φαίνεται πως το σύμπλεγμα του ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων (HLA) διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση του ΣΔΤ1, αντιπροσωπεύοντας ένα σημαντικό συστατικό του γενετικού κινδύνου. Επιπλέον, συγκεκριμένοι συνδυασμοί αλληλόμορφων HLA τάξης II έχουν έντονη επιρροή στον κίνδυνο

εμφάνισης ΣΔΤ1. Παραδείγματα αποτελούν, ο συνδυασμός HLA-DRB1*04 με DQA1*03:01-DQB1*03:02 (γνωστός ως DR4-DQ8) που αυξάνει τον κίνδυνο, και το HLA DRB1*04 σε συνδυασμό με DQA1*03-DQB1*030 που δεν επηρεάζουν θετικά την εμφάνιση του ΣΔΤ1. Όμως, παρόλη την επιρροή του γονιδίου HLA, λιγότερο από το 10% των ατόμων με ευαισθησία σε αυτό αναπτύσσουν ΔΤ1, γεγονός που δηλώνει ότι και άλλα γονίδια παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Γονίδια, όπως αυτά που κωδικοποιούν για την προ-προϊνσουλίνη (INS), την πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης (PTPN22) και την υπομονάδα άλφα υποδοχέα IL-2 (IL2RA) έχουν αναγνωριστεί ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεσή της (*Primavera M. et al. (2020)*).

Η εμφάνιση του ΣΔΤ1 σχετίζεται με τις λοιμώξεις από ιούς, με ιδιαίτερη έμφαση τον ανθρώπινο εντεροϊό Β. Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με ιικές εστίες, οι οποίες είναι πιο συχνές κατά τους ψυχρότερους μήνες. Αυτές οι λοιμώξεις πιθανότατα επιταχύνουν την έναρξη του ΣΔΤ1 λόγω της αυξημένης ζήτησης ινσουλίνης. Ωστόσο, οι παράγοντες που πυροδοτούν και ενισχύουν την αυτοάνοση διαδικασία πιστεύεται ότι συμβαίνουν νωρίτερα, όπως στη βρεφική ηλικία ή ακόμα και στην εμβρυϊκή περίοδο. Γενικά όμως, ο χρόνος εμφάνισης των λοιμώξεων από εντεροϊό που σχετίζονται με τον ΣΔΤ1 ποικίλλει. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένο αριθμό λοιμώξεων από εντεροϊούς κατά την στιγμή της διάγνωσης ενώ άλλες, βρήκαν λοιμώξεις ακριβώς τη στιγμή της ορομετατροπής των αυτοαντισωμάτων ή μετά την ορομετατροπή αλλά όχι κοντά στη διάγνωση. Αυτή η παραλλαγή μας παρουσιάζει την σύνθετη εικόνα του ρόλου που έχουν οι λοιμώξεις από εντεροϊούς στον ΣΔΤ1 (*Ilonen J., Lempainen J. & Veijola R. (2019)*).

Οι εντεροϊοί μπορούν να προκαλέσουν βλάβη των β-κυττάρων μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης κυτταρόλυσης με παραγωγική μόλυνση, της περιορισμένης μόλυνσης που οδηγεί σε λειτουργική ανεπάρκεια των β-κυττάρων και της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από φλεγμονή. Τα αυτοαντιγόνα που απελευθερώνονται από τα Β-κύτταρα μπορεί να ενεργοποιήσουν τα ειδικά για αυτοαντιγόνα Τ-κύτταρα, οδηγώντας σε ενισχυμένη παρουσίαση αντιγόνου και πιθανή ανάπτυξη ΣΔΤ1. Επίσης, οι εντερικοί ιοί μπορεί επίσης να διαδραματίσουν ρόλο στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ1) μέσω των επιπτώσεών τους στον βλεννογόνο του εντέρου, καθώς η εντεροπάθεια μπορεί να είναι κρίσιμη για την παθογένεση. Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι των διαιτητικών αντιγόνων έχουν συσχετιστεί με λοιμώξεις από εντεροϊούς και ροταϊούς σε παιδιά με ΣΔ1 ή αυτοαντισώματα νησιδίων και

ακόμη και πριν από την ανάπτυξη ειδικών για τις νησίδες αυτοαντισωμάτων (*Ilonen J., et al. (2019)*).

Εκτός από τους ιούς, έχουν επίσης αναφερθεί αντισώματα διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ του υποείδους paratuberculosis του *Mycobacterium avium*, που συχνά απαντάται στο αγελαδινό γάλα, και των αντιγόνων νησίδων σε μια ομάδα παιδιών στη Σαρδηνία (*Ilonen J., et al. (2019)*).

Σε συνέχεια της πολυπαραγοντικής φύσης της ασθένειας, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι σημαντικές, ειδικά σε παιδιά με ΣΔΤ1, που έχουν γονότυπους HLA χαμηλότερου κινδύνου (*Ilonen J. et al. (2019)*). Γενικότερα, ο ρόλος της διατροφής στο ιστορικό του ΣΔΤ1 δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι πρωτεΐνες του γάλακτος, ιδιαίτερα η αλβουμίνη του ορού των βοοειδών (BSA), έχουν προταθεί ως ερεθίσματα μία αυτοάνοσης απόκρισης, που οδηγεί στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα (*Primavera M. et al. (2020)*).

Μελέτες σχετικά με τη διατροφή αναφέρουν πως μία διατροφή πλούσια σε ακόρεστα ιχθυέλαια φαίνεται να έχει κάποια προστατευτικά αποτελέσματα, και πως διατροφικά συστατικά όπως το ιχθυέλαιο επηρεάζουν πολλαπλές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Ακόμη, τα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα, που βρίσκονται σε αφθονία στα ψάρια και άλλα θαλασσινά, αναστέλλουν πολλαπλές πτυχές της φλεγμονής, οι οποίες είναι σημαντικοί μεσολαβητές στις αυτοάνοσες αντιδράσεις (*Ilonen J. et al. (2019)*). Η συμπλήρωση βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα έναντι ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων λόγω των μεγάλων ρυθμιστικών επιδράσεων της στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επηρεάζει τόσο τα έμφυτα όσο και τα προσαρμοστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ενισχύει την ανεκτικότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή και την αύξηση των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, αντίστοιχα (*Primavera M. et al. (2020)*).

Όσο αφορά την εξέλιξη της ασθένειας, αυτή χωρίζεται σε 3 στάδια, ξεκινώντας από το στάδιο της έναρξης της αυτοανοσίας των β-κυττάρων μέχρι την εμφάνιση της δυσανεξίας στη γλυκόζη και στη συνέχεια στον συμπτωματικό ΣΔΤ1 και διαρκεί από λίγους μήνες έως δεκαετίες σε παιδιά ή ενήλικες. Μπορεί να διαφοροποιηθεί σε στάδια με βάση τα κλινικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν τη μεταβολική ανισορροπία και την υπεργλυκαιμία. Επί του παρόντος, η ΣΔΤ1 ταξινομείται ανάλογα με την προγνωστική της σημασία (*Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. (2019)*).

Τα άτομα που βρίσκονται στο πρώτο στάδιο, είναι θετικά για τουλάχιστον δύο αυτοαντισώματα νησίδων, όπως IA-2, ZnT8, GAD65 και ινσουλίνη, εξακολουθούν να διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Εάν τα παιδιά ελέγχονται για γενετικό κίνδυνο κατά τη γέννηση και προχωρήσουν στο στάδιο 1, αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στην ηλικία των 5 ή 10 ετών, με πιθανότητες 44% και 70% αντίστοιχα. Αυτά τα άτομα διατρέχουν κίνδυνο ζωής 100%. Η παρουσία εκφράσεων PTPN22 και INS μπορεί να παρατηρηθεί στην ανάπτυξη του ΣΔ1 σταδίου 1. Επιπλέον, τα ερεθίσματα του ανοσοποιητικού που συναντώνται κατά την παιδική ηλικία μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη στο στάδιο 1 T1D. Η μετάβαση από το στάδιο 1 στο στάδιο 2 μπορεί να εντοπιστεί μέσω της από του στόματος δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (OGTT) που ελέγχει για δυσγλυκαιμία και αύξηση των επιπέδων HbA1c (*Dariya B. et al. (2019)*).

Τα άτομα που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο, όπως αυτά στο πρώτο στάδιο, είναι θετικά για περισσότερα από δύο αυτοαντισώματα. Ωστόσο, παρουσιάζουν αυξημένη δυσανεξία στη γλυκόζη λόγω δυσλειτουργίας και απώλειας β-κυττάρων. Ο κίνδυνος μετάβασης στο συμπτωματικό στάδιο εντός 5 ετών είναι περίπου 75%, και ο κίνδυνος για τη ζωή είναι 100%. Ο ρυθμός εξέλιξης σε αυτό το στάδιο είναι υψηλότερος λόγω της επίδρασης των γονιδίων που είναι ευαίσθητα στον ΣΔΤ1, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη βιοδεικτών για διάγνωση σε αυτό το στάδιο. Τα μη HLA γονίδια ενθαρρύνονται ευρέως ως βιοδείκτες για ανίχνευση κατά το πρώτο στάδιο. Ωστόσο, τα γονίδια για μη HLA που συμβάλλουν στην παθογένεση στα στάδια δύο και τρία δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί. Επιπλέον, η δυσγλυκαιμία δεύτερου σταδίου τυπικά υπάρχει για περισσότερο από ένα χρόνο πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων του τρίτου σταδίου (*Dariya B. et al. (2019)*).

Στο τρίτο στάδιο, τα συμπτώματα του διαβήτη γίνονται εμφανή, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους, της κόπωσης, της αυξημένης ούρησης (πολυουρία), της κετοξέωσης και της υπερβολικής δίψας (πολυδιψία). Με την πρόοδο στο τρίτο στάδιο, η αυτοανοσία που στοχεύει τα β κύτταρα εντείνεται και διαρκεί περισσότερο. Η παρουσία του αυτοαντισώματος IA-2 αυξάνει τον κίνδυνο μετάβασης στο τρίτο στάδιο από το δεύτερο στάδιο. Τα δεδομένα από βιοψία με λεπτή βελόνα αποκαλύπτουν την παρουσία CD4+, CD8+, δενδριτικών κυττάρων, μακροφάγων, T κυττάρων και B κυττάρων στις παγκρεατικές νησίδες του Langerhans (*Dariya B. et al. (2019)*).

Τα κύρια κλινικά συμπτώματα του ΣΔΤ1 περιλαμβάνουν συνήθως την υπερβολική δίψα (πολυδιψία), την αυξημένη ούρηση (πολυουρία) και την απώλεια βάρους, με περίπου το 90% των ασθενών με ΣΔΤ1 να εμφανίζουν αυτά τα κοινά συμπτώματα. Αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται με υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Όταν τα

επίπεδα γλυκόζης στο αίμα υπερβαίνουν το 180, ξεπερνά το κατώφλι του νεφρού, οδηγώντας σε ωσμωτική διούρηση και αυξημένη ούρηση. Στην νόσο αυτή, τα νεφρά χάνουν την ικανότητά τους να επαναπορροφούν τη γλυκόζη, με αποτέλεσμα να καταλήγει στα ούρα. Η υπερβολική δίψα είναι επίσης ένα κοινό σύμπτωμα, που συχνά συνοδεύεται από προσωρινή ξηροστομία και παρατεταμένη αφυδάτωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πονοκεφάλους, ναυτία, ζάλη και λιποθυμία. Εάν αφεθεί αδιάγνωστη, αυτή η κατάσταση μπορεί να εξελιχθεί σε κετοξέωση, μια σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια οργάνων, κώμα, ακόμη και θάνατο. Η κετοξέωση εμφανίζεται όταν το σώμα διασπά τα λίπη σε υποπροϊόντα κετόνης ως υποκατάστατο της γλυκόζης, η οποία μπορεί επίσης να προκαλέσει μια φρουτώδη μυρωδιά της αναπνοής. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη πείνα (υπερφαγία), οπτικές διαταραχές λόγω ελαττωμάτων του αμφιβληστροειδούς, περιπρωκτική καντιντίαση και μολύνσεις ζύμης (*Dariya B. et al. (2019)*).

Ενώ κάθε ασθενής με έκδηλο ΣΔΤ1 υποφέρει από βλάβη στο πάγκρεας και επακόλουθη ανισορροπία του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα, τα αίτια και η εξέλιξη της νόσου ποικίλλουν. Μερικοί ασθενείς περνούν από μια δυνητικά μακρά ασυμπτωματική φάση όπου η παρέμβαση θα μπορούσε να ήταν δυνατή για να σταματήσει ή ακόμα και να αναστρέψει την εξέλιξη της νόσου. Αυτή η κατανόηση οδήγησε στη δημιουργία ενός συστήματος ταξινόμησης σταδιοποίησης του ΣΔΤ1. Επιπλέον, καθώς ο ΣΔΤ1 γίνεται κλινικά εμφανής, γίνεται σαφές ότι δεν είναι όλες οι περιπτώσεις πανομοιότυπες και ότι συγκεκριμένοι υποτύποι ασθενειών θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μοναδικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (*Akil A.A.S., Yassin E., Al-Maraghi A., Aliyev E., Al-Malki K. & Fakhro K.A. (2021)*).

Μέσω της ανάλυσης των παραγόντων κινδύνου τόσο σε επίπεδο πληθυσμού όσο και σε ατομικό επίπεδο, καταλαβαίνουμε ότι ο ΣΔΤ1 υπάρχει σε ένα αναπτυξιακό φάσμα που μπορεί να χωριστεί σε διακριτά στάδια. Η πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει κλινικά συμπτωματικό ΣΔΤ1 μπορεί να προβλεφθεί με μεγάλη ακρίβεια. Όλες οι περιπτώσεις πιστεύεται ότι ξεκινούν με μια περίοδο «επώασης» όπου η έκθεση σε ορισμένους παράγοντες οδηγεί στην εμφάνιση αυτοανοσίας των β-κυττάρων. Μόλις ξεκινήσει αυτή η διαδικασία, η εξέλιξη προς την κλινική ασθένεια μπορεί να ταξινομηθεί σε τρία κύρια στάδια:

Στάδιο I: Ασυμπτωματική αυτοανοσία β-κυττάρων, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ≥ 2 τύπων αυτοαντισωμάτων με νορμογλυκαιμία.

Στάδιο II: Ασυμπτωματική αυτοανοσία β-κυττάρων, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ≥ 2 τύπων αυτοαντισωμάτων αλλά με δυσγλυκαιμία, που υποδηλώνει λειτουργική βλάβη στα β-κύτταρα.

Στάδιο III: Συμπτωματικός ΣΔΤ1 που αναγνωρίζεται από συμπτώματα δυσγλυκαιμίας συμπεριλαμβανομένης της πολυουρίας ή της διαβητικής κετοξέωσης (DKA).

Η αλληλουχία των γεγονότων από την αναδυόμενη αυτοανοσία έως τη δυσγλυκαιμία και στη συνέχεια στον εμφανή διαβήτη εμφανίζεται κατά μήκος αυτής της προβλέψιμης πορείας, αλλά η διάρκεια κάθε σταδίου μπορεί να ποικίλλει ευρέως μεταξύ διαφορετικών ατόμων (*Akil A.A.S. et al. (2021)*).

Η προβλέψιμη εξέλιξη του ΣΔΤ1 από τα πρώιμα στάδια της αυτοανοσίας έως τη δυσγλυκαιμία πριν από τη συμπτωματική κλινική νόσο μπορεί να απλοποιήσει το σχεδιασμό αξιόπιστων κλινικών δοκιμών. Αυτές οι δοκιμές χρησιμοποιούν ενδιάμεσα τελικά σημεία που απαιτούν περίπου 50% μικρότερο μέγεθος δείγματος από εκείνα που χρησιμοποιούν το ΣΔΤ1 ως τελικό σημείο. Στη μελέτη της TrialNet, αναλύθηκαν αυτοαντισώματα που σχετίζονται με τον διαβήτη σε συγγενείς ασθενών με ΣΔΤ1 σε σχέση με την αυξημένη HbA1C και το μειωμένο πεπτιδίο C μετά από μια τιμή δοκιμής ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) ως ενδιάμεσοι δείκτες της εξέλιξης του ΣΔΤ1. Επίσης, η εν εξέλιξη δοκιμή TrialNet CTLA4-Ig (abatacept) έχει σχεδιαστεί για να ελέγξει εάν η παρέμβαση με Abatacept θα μπορούσε να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη μη φυσιολογικής ανοχής γλυκόζης (AGT) σε συγγενείς σε κίνδυνο ασθενών με ΣΔΤ1. Μια συνδυασμένη βαθμολογία προγνωστικού κινδύνου για βελτιωμένη πρόβλεψη εξέλιξης της νόσου ενσωματώνει σταθερούς και μεταβλητούς παράγοντες (γενετικούς, ανοσολογικούς και μεταβολικούς δείκτες) στον προσυμπτωματικό έλεγχο νεογνών για την πρόληψη της DKA και την ενίσχυση της εξατομικευμένης πρόβλεψης κινδύνου για καλύτερη επιλογή δοκιμών πρόληψης ΣΔΤ1. Το βασικό όφελος από τη χρήση αυτού του συστήματος σταδιοποίησης είναι η βοήθεια στην ανάπτυξη καινοτόμων, διαγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών για συγκεκριμένο στάδιο. Υποστηρίζει το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών που χρησιμοποιούν διαθέσιμα δεδομένα για τα προφίλ κινδύνου και την προσυμπτωματική ταξινόμηση των ατόμων για να σχεδιάσουν θεραπείες που στοχεύουν ειδικά σε κάθε φάση της νόσου. Τελικά, βοηθά στην πρακτική προσεγγίσεων εξατομικευμένης ιατρικής για την αποφυγή συμπτωματικού ΣΔΤ1 (*Akil A.A.S. et al. (2021)*).

Η προσέγγιση για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 περιλαμβάνει έναν συνδυασμό ινσουλινοθεραπείας, κατανόησης της διατροφής, εκπαίδευσης, αυτοπαρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης (*Haak T. et al. (2019)*).

Η ινσουλινοθεραπεία είναι μια δια βίου αναγκαιότητα για άτομα με ΣΔΤ1. Η κατανόηση των φυσιολογικών αναγκών σε ινσουλίνη και των ιδιοτήτων των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται για θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας. Η απαίτηση σε ινσουλίνη εξαρτάται

από τη διαιτητική πρόσληψη και ποικίλλει μεταξύ βασικών και γευματικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη (*Haak T. et al. (2019)*).

Η ατομική απαίτηση σε ινσουλίνη εξαρτάται από τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης, η οποία συμβαίνει τόσο χωρίς λήψη τροφής (βασική απαίτηση ινσουλίνης) όσο και μετά τη λήψη τροφής (απαίτηση ινσουλίνης για το γεύμα). Η απόλυτη απαίτηση σε ινσουλίνη εξαρτάται επίσης από την ατομική ευαισθησία στην ινσουλίνη του ασθενούς (*Haak T. et al. (2019)*).

Υπάρχουν απλές και πιο σύνθετες στρατηγικές διαθέσιμες για ινσουλινοθεραπεία. Η συμβατική θεραπεία περιλαμβάνει μια σταθερή προδιαγραφή τόσο της δόσης ινσουλίνης όσο και της σειράς και του μεγέθους των γευμάτων. Απαιτεί αυτομέτρηση της γλυκόζης αίματος 3-4 φορές την ημέρα. Αυτή η μορφή θεραπείας είναι κατάλληλη για άτομα που δεν μπορούν να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις μιας εντατικοποιημένης θεραπείας, για όσους αποφασίζουν να μην την εντατικοποιήσουν αφού λάβουν εκτενείς πληροφορίες και για άτομα με σημαντικό πρόβλημα συμμόρφωσης σε μακροχρόνιες θεραπείες (*Haak T. et al. (2019)*).

Η εντατική θεραπεία ινσουλίνης περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα. Αντικαθιστά τη βασική απαίτηση σε ινσουλίνη με βασική ινσουλίνη μακράς δράσης και την απαίτηση σε ινσουλίνη πρωινού με ινσουλίνη bolus ταχείας δράσης κατά τα γεύματα.

Υπάρχουν δύο διαφορετικές ομάδες ινσουλίνης διαθέσιμες: ανθρώπινη ινσουλίνη και ανάλογα ινσουλίνης. Ο επαρκής χειρισμός και η σωστή εφαρμογή της χρησιμοποιούμενης ινσουλίνης αποτελούν προϋποθέσεις για επιτυχημένη θεραπεία με ινσουλίνη (*Haak T. et al. (2019)*).

Ο ΣΔΤ1 είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό στρες, χρόνια φλεγμονή και παρουσία αυτοαντισωμάτων. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στην ανακούφιση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής, καθώς και στην ενίσχυση της ανοσίας, με αποτέλεσμα να τονιστεί η πιθανή συμμετοχή του στην παθογένεση του ΣΔΤ1. Η εντερική κοινή μικροχλωρίδα είναι ένα μοναδικό οικοσύστημα που σχετίζεται με διάφορες λειτουργίες του ζωντανού οργανισμού, ιδιαίτερα αυτές που σχετίζονται με την ανοσία. Η δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Η διαμόρφωση μικροβιώματος είναι μια από τις πιο υποσχόμενες νέες στρατηγικές στην ιατρική για τη βελτίωση της υγείας των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα. Οι δυνατότητες υποστήριξης της εντερικής μικροχλωρίδας με την εισαγωγή ορισμένων τροφών στη διατροφή, όπως το τσάι, τα βότανα και τα μπαχαρικά, καθώς και τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά ως μέθοδοι θεραπείας διατροφής που υποστηρίζουν τη φαρμακολογική θεραπεία του ΣΔ1 έχουν αρχίσει να εντοπίζονται (*Winiarska-Mieczan A,*

Tomaszewska E, Donaldson J, Jachimowicz K. (2022)), (Winiarska-Mieczan A, Tomaszewska E, Jachimowicz K. (2021)).

Έτσι καταλαβαίνουμε πως η διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση και τον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων του ΣΔΤ1. Ωστόσο, μια μελέτη σε Φινλανδούς ενήλικες με μακροχρόνιο ΣΔΤ1 αποκάλυψε ότι πολλοί δεν πληρούν τις διατροφικές συστάσεις. Πάνω από το 70% των ατόμων ξεπέρασαν τις συστάσεις για πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και αλατιού, ενώ η πρόσληψη φυτικών ινών ήταν κάτω από τις συστάσεις σχεδόν σε όλα τα άτομα. Ένας σημαντικός αριθμός ανέφερε επίσης δίαιτες χαμηλές σε βιταμίνη D, φυλλικό οξύ και σίδηρο. Είναι ενδιαφέρον ότι ένα υψηλό ποσοστό της μελέτης ακολούθησε κάποιου είδους πρόσθετη δίαιτα, όπως περιορισμό χωρίς λακτόζη, χορτοφαγική, χωρίς γλουτένη ή πρωτεΐνες. Η συμμόρφωση σε αυτές τις δίαιτες διέφερε, με εκείνους που ακολουθούσαν δίαιτα χωρίς γλουτένη να είναι λιγότερο πιθανό να πληρούν τις διατροφικές συστάσεις, ενώ οι χορτοφάγοι και εκείνοι με περιορισμό στην πρόσληψη πρωτεΐνης λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου ήταν πιο πιθανό να ανταποκριθούν στις συστάσεις. Η μελέτη εξέτασε επίσης τις συσχετίσεις δημοφιλών ποτών όπως ο καφές και το αλκοόλ στον ΣΔΤ1. Διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση 3 ή περισσότερων φλιτζανιών καφέ την ημέρα σχετίζεται θετικά με το μεταβολικό σύνδρομο στον ΣΔΤ1. Οποιοδήποτε επίπεδο κατανάλωσης καφέ συσχετίστηκε με αυξημένη αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διαβητικής νεφροπάθειας και σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας σε σύγκριση με τους καταναλωτές κρασιού. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα άτομα με διαβήτη μπορεί να χρειάζονται περισσότερη εκπαίδευση σχετικά με τα επιθυμητά διατροφικά πρότυπα και εργαλεία που θα βοηθήσουν στην παρακολούθηση της καθημερινής πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών. Υπογραμμίζει επίσης τη σημασία των εξατομικευμένων διατροφικών προσεγγίσεων στη διαχείριση του ΣΔΤ1 (*Barlovic D. P., Harjutsalo V. & Groop P.H. (2022)*).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι επιλογές τροφίμων επηρεάζουν άμεσα τις μετρημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στον ΣΔΤ1. Σχεδόν τα δύο τρίτα των ατόμων με μακροχρόνιο διαβήτη σε μελέτη που έλαβε χώρα, εκτίμησαν λανθασμένα την ανάγκη τους σε ινσουλίνη για το γεύμα, με αποτέλεσμα υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι η αντιστοίχιση της γευματικής δόσης ινσουλίνης με το περιεχόμενο μακροθρεπτικών συστατικών του γεύματος και της προγραμματισμένης σωματικής δραστηριότητας είναι πρόκληση, ακόμη και μετά από μακρά διάρκεια ΣΔΤ1. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η αναφερόμενη πρόσληψη διαιτητικών ινών σχετίζεται με χαμηλότερη μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα που παρακολουθείται μόνος του. Επιπλέον, η γλυκαιμική μεταβλητότητα

ήταν χαμηλότερη όταν το λίπος αντικατέστησε τους υδατάνθρακες και όταν η πρωτεΐνη υποκατέστησε άλλα μακροθρεπτικά συστατικά. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και η ανταλλαγή λιπών και υδατανθράκων με πρωτεΐνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης στον ΣΔΤ1 (*Barlovic D. P., et al. (2022)*).

Γενικά, η δίαιτα στον ΣΔΤ1 θα πρέπει να παρέχει ενέργεια ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου, να έχει μία σταθερή αναλογία υδατανθράκων, με μειωμένα τα απλά σάκχαρα και αυξημένους τους σύνθετους υδατάνθρακες, να παρέχει λιγότερο λίπος και κυρίως μικρά ποσά κορεσμένων λιπαρών οξέων, να μην είναι υπερβολικά πλούσια σε πρωτεΐνες και να είναι χαμηλή σε αλάτι (*Γρηγοράκης Δ., Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή, (2^η έκδοση) (2019) σελίδες 160-174*).

6. Συζήτηση και Συμπεράσματα:

Υπάρχουν πολλές μελέτες και δοκιμές που έχουν γίνει σε ζώα όπως για τους γενετικούς παράγοντες, όπου η γενετική μηχανική σε ποντίκια έχει οδηγήσει στην αναγνώριση τουλάχιστον 25 γονιδίων, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην αυτοάνοσια, όταν αυτά διαγράφονται ή υπερκφράζονται. Δεδομένου λοιπόν, ότι έχουμε καταλήξει στο συμπέρασμα πως πολλές αυτοάνοσες ασθένειες έχουν κοινές παθογόνους οδούς, εικάζεται η πιθανότητα χρήσης κοινών θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπισή τους. Εμβαθύνοντας, μελέτες γενετικής χαρτογράφησης υποστηρίζουν την υπόθεση πως μεμονωμένα γονίδια ευαισθησίας μπορούν να συμβάλλουν σε πολλά διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα. Δεν είναι όμως, σαφές ότι τα ίδια γονίδια σε αυτές τις χρωμοσωμικές θέσεις, συμβάλλουν σε διαφορετικές ασθένειες. Ωστόσο, στοιχεία δείχνουν πως το ίδιο γονίδιο μπορεί να εμπλέκεται τουλάχιστον μερικές φορές. Άρα είναι σημαντικό να γίνουν περαιτέρω μελέτες και αναλύσεις και να προχωρήσουμε σε αναλύσεις σε ανθρώπινα μοντέλα ώστε να εξακριβώσουμε καλύτερα το πώς συνδέονται τα γονίδια αυτά.

Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων αυτοάνοσων νοσημάτων μεταξύ χωρών ή μεταξύ εθνοτικών ομάδων που ζουν στην ίδια περιοχή, με συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ορισμένες ασθένειες και χαμηλότερο για άλλες. Σε συνδυασμό με το ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποδηλώνουν πως οι αντιδράσεις που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες μπορεί να διαδραματίζουν πιθανό ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη σε πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA, μπορούμε να υποθέσουμε πως αυτές οι διαφορές μεταξύ εθνοτικών ομάδων μπορεί να οφείλονται σε γονίδια και την επιρροή των περιβαλλοντικών παραγόντων σε αυτά. Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίο να λάβουν χώρα.

Η πλειοψηφία των πασχόντων από αυτοάνοσα νοσήματα φαίνεται να επηρεάζεται από ψυχικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει πως οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν για πρώτη φορά ένα αυτοάνοσο νόσημα ή παρουσιάζουν έξαρση προϋπάρχοντος νοσήματος μετά από κάποιο ψυχοτραυματικό γεγονός. Σήμερα έχει τεκμηριωθεί η βιολογική σχέση μεταξύ του στρες, του ενδοκρινικού και του ανοσολογικού συστήματος. Δεδομένου πως η ψυχολογική κατάσταση παίζει μεγάλο ρόλο στην εμφάνιση αυτών των ασθενειών σε συνδυασμό με την ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση των κρουσμάτων

και τους άγχους είναι ύψιστης σημασίας να δημιουργηθούν προγράμματα που θα βοηθούν στην μείωση του άγχους και στην καλύτερη διαχείρησή του.

Είναι εμφανές πως η διατροφή και η διατροφική κατάσταση που έχει κάποιος επηρεάζει άμεσα αλλά και έμμεσα λειτουργίες του ανοσοποιητικού του συστήματος και μπορούν να έχουν βαθιές επιπτώσεις στην αντίσταση στις λοιμώξεις και στα αυτοάνοσα. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, τα συμπληρώματα βιταμίνης E φαίνεται να προστατεύουν από λοιμώξεις και να συνδέονται με διεγερτικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Όσο αφορά τον άνθρωπο, η βιταμίνη E και άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες παρουσιάζεται να αυξάνουν τον αριθμό CD4+ κυττάρων. Τα διατροφικά λιπίδια και ο ψευδάργυρος έχουν ουσιαστική επίδραση στην αυτοανοσία, από την προστασία έως την ενίσχυση των ανοσοπαθολογικών διεργασιών στα ζώα. Ο διαιτητικός χαλκός είναι σημαντικός για την πρόληψη της μόλυνσης σε ορισμένα ζώα και η λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων είναι ελαττωματική σε καταστάσεις ανεπάρκειας λόγω της αδυναμίας παραγωγής IL-2. Σύμφωνα με τον *Xiaojing Yue* « Η βιταμίνη C μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σταθεροποίηση των iTregs που παράγονται in vitro. Ελπίζουμε ότι αυτά τα είδη επαγομένων Tregs θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για τη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών και τη μεταμόσχευση οργάνων». Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δυσμενών ανοσολογικών εκβάσεων, όπως λοιμώξεις και αυτοάνοσα νοσήματα, και της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, παρουσιάζουν πως το διαιτητικό ιχθυέλαιο έχει ως αποτέλεσμα την αλλοιωμένη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και την καταστολή της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα. Επίσης η διατροφή με ιχθυέλαιο έχει αποδειχθεί πως βελτιώνει τα συμπτώματα ορισμένων ζωικών μοντέλων αυτοάνοσης νόσου.

Όσο αφορά την φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με νόσο του Crohn, παρόλο που βοηθούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ασθένειας, περίπου το 20-25% των ασθενών που λαμβάνουν φάρμακα 5-ASA, τα διακόπτουν λόγω παρενεργειών, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν τόσο δοσοεξαρτώμενες όσο και ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακόμη, τα κορτικοστεροειδή επιτίθενται στο ανοσοποιητικό σύστημα από διάφορες κατευθύνσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής των μορίων προσκόλλησης, της πρόκλησης απόπτωσης των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και της μείωσης της έκφρασης των φλεγμονωδών κυτοκινών. Ενώ, η μεθοτρεξάτη είναι εκτροπικό και τερατογόνο, επομένως ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται καλά και να συμβουλευτείται πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Επιπροσθέτως, στις περισσότερες μελέτες γίνεται αναφορά 2-4% για κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF

παράγοντες. Οπότε είναι αναγκαίο να γίνουν περισσότερες έρευνες και δοκιμές τόσο για τα ήδη υπάρχουσα φάρμακα όσο και για την εύρεση νέων πιο ασφαλών φαρμακευτικών αγωγών.

Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια, στις οποίες ακολούθησε μία δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και αλάτι, οδήγησε σε μείωση της στιβάδας βλέννας του εντέρου, αυξημένη εντερική διαπερατότητα και αυξημένη ικανότητα των βακτηρίων να αποικίζουν στον εντερικό βλεννογόνο και να προκαλούν φλεγμονή. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν τις ποσότητες που καταναλώνουν ενώ οι επιστήμονες πρέπει να κάνουν περισσότερες έρευνες και εκτός από ποντίκια να γίνουν και σε ανθρώπους.

Ένα πολύ συχνό φαινόμενο, είναι πως οι ασθενείς με νόσο του Crohn να φαίνεται να εμφανίζουν παράλληλα και δυσανεξία στη λακτόζη χωρίς όμως να γνωρίζουμε τον ακριβή λόγο που γίνεται αυτό. Επομένως μπορεί να οφείλεται και σε γονίδιο ή σε κάτι άλλο. Περαιτέρω έρευνες οφείλουν να γίνουν.

Τα προβιοτικά φαίνεται να ασκούν ευεργετική δράση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ελκώδης κολίτιδας. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως τα ω-3 λιπαρά οξέα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ενδέχεται να έχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ιδιαίτερα μεταξύ των καπνιστών ή των ατόμων υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, υποθέτουν πως η μικροχλωρίδα και το εντερικό φράγμα μπορούν να αποτελούν έν λείπων κρίκο μεταξύ διαφόρων θρεπτικών παραγόντων και της ανάπτυξης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η τροποποίηση της μικροχλωρίδας χρησιμοποιώντας διατροφικές παρεμβάσεις και επικεντρώνοντας στη βελτίωση της λειτουργίας του εντρικού φράγματος μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό συστατικό για «προληπτικές» διατροφικές στρατηγικές.

Όσο αφορά την διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη εξέταση που να χρησιμοποιείται. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στον τυχόν ασθενή ή και απόδοση των συμπτωμάτων σε λάθος ασθένεια και γενικά την δημιουργία λανθασμένων πορισμάτων. Άρα, η ανακάλυψη κάποιων συγκεκριμένων εξετάσεων είναι αναγκαία τόσο για την σωστή και σίγουρη διάγνωση όσο και για την ψυχολογική σιγουριά του ασθενή.

Αρκετές δοκιμές που χρησιμοποιούν νευροπροστατευτικές θεραπείες, οι οποίες στοχεύουν στον τερματισμό της εξέλιξης ή επανορθωτικές θεραπείες που στοχεύουν τουλάχιστον εν μέρει στην αναστροφή ορισμένων πτυχών της νευρολογικής αναπηρίας, που οφείλεται στην σκλήρυνση κατά πλάκας, με την επιδιόρθωση των ιστών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού βρίσκονται σε εξέλιξη.

Σε πειραματόζωα με σκληρυνση κατά πλάκας, η κουρκουμίνη μείωσε τη σοβαρότητα και τη διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ. Αυτό είναι κάτι το οποίο αξίζει περαιτέρω διερεύνηση και δοκιμή σε ανθρώπινα μοντέλα καθώς μπορεί να βοηθήσει ίσως στην πρόληψη κάποιων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Σε ζωικά μοντέλα τα PUFAs μειώνουν τη φλεγμονή, διατηρούν την ανοσοτροποποίηση και προάγουν τη νευροπροστασία και την επαναμυελίνωση. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ασυνεπή αποτελέσματα που υποδεικνύουν την επίδραση των PUFAs κυρίως κατά της εξέλιξης. Κάποιες μελέτες, αναφέρουν πως υπάρχει χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες εμπλουτισμένες σε PUFAs. Τα αποτελέσματα από τις μέτα- αναλύσεις δείχνουν ότι τα PUFAs μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα των υποτροπιών, αλλά δεν είναι αποτελεσματικά κατά της εξέλιξης της νόσου. Γενικά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση της δράσης τους.

Σε έρευνες έχουν αναφερθεί τα ευεργατικά αποτελέσματα του ιχθυελαίου που περιέχει υψηλές ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων στην προστασία από τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Άρα είναι σημαντικό ο κόσμος να ενημερωθεί γι' αυτά και να ξεκινήσει την υιοθέτηση ενός διατροφικού μοντέλου πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα.

Σε μελέτες σε ζώα οι πολυφαινόλες φάνηκαν να προάγουν την προστασία από το οξειδωτικό στρες και να προστατεύουν από την απομυελίνωση και τον αξονικό τραυματισμό. Εφόσον το στρες είναι αυξημένο στην καθημερινότητα καλό θα ήταν να δημιουργηθούν προϊόντα, που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό, ενισχυμένα με πολυφαινόλες και άλλες ανιτοξειδωτικές ουσίες.

Μελέτες έχουν δείξει πως τα περισσότερα κρούσματα της κοιλιοκάκης παραμένουν μη ανιχνεύσιμα λόγω της έλλειψης ορολογικού ελέγχου, που οφείλεται σε ετερογενή συμπτώματα και/ή κακή επίγνωση της νόσου. Επομένως πρέπει να διαμορφωθεί καλύτερο πλάνο εύρεσης της συγκεκριμένης ασθένειας.

Η κύρια αντιμετώπιση της κοιλιοκάκης γίνεται με διατροφική αγωγή, καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια φαρμακευτική αγωγή που να μπορεί να χρησιμεύσει για τη νόσο αυτή. Έρευνες πάνω στο θέμα της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να γίνουν άμεσα καθώς λόγω άλλων προβλημάτων που μπορεί να εμφανίζει κάποιος ασθενής ίσως να δημιουργήσει σε σύγκριση σχετικά με το διατροφικό του πλάνο.

Τα τελευταία χρόνια, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον πιθανό πολυμορφισμό της ομάδας των γονιδίων που κωδικοποιούν τις κυτοκίνες, που εμπλέκονται στην παθογένεση και την εξέλιξη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, ωστόσο μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί σημαντικά αποτελέσματα. Περαιτέρω μελέτες αναμένονται.

Μελέτες σχετικά με την GD έχουν επικεντρώσει την προσοχή στην έλλειψη ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων (Treg) που μπορεί να προκαλέσουν διήθηση θυρεοειδικών λεμφοκυττάρων, που σχετίζεται με υποθυρεοειδισμό σε ένα ζωικό μοντέλο GD. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι τα κύτταρα Treg στους ανθρώπους μπορεί να καθορίσουν μια φυσική εξέλιξη από τον υπερθυρεοειδισμό της GD στον υποθυρεοειδισμό της ΗΤ. Τα ρυθμιστικά Β-λεμφοκύτταρα (Breg) φαίνεται επίσης να εμπλέκονται στην ΗΤ, αν και ο ρόλος τους δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Ενώ ορισμένες δοκιμές έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη ΗΤ, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι μετά από 6 μήνες λήψης συμπληρωμάτων, τα επίπεδα αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης (AbTg) και αντισωμάτων αντι-θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (AbTPO) μειώθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα.

Η σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και του ΗΤ δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά η έρευνα δείχνει ότι ένα επαρκώς υψηλό επίπεδο γλουταθειόνης παίζει τόσο προφυλακτικό όσο και θεραπευτικό ρόλο.

Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η θυρεοειδεκτομή βελτίωσε τις βαθμολογίες γενικής υγείας και κόπωσης σε ασθενείς με AITD με επίμονα συμπτώματα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση πρόσθετων θεραπευτικών στόχων και του ρόλου των αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (AbTPO) στην υπολειπόμενη συμπτωματολογία

Μια ανάλυση της διατροφής των Πολωνών ασθενών με νόσο του Hashimoto έδειξε ότι η μέση ενεργειακή αξία πάνω από το 80% των ημερήσιων μενού που ελέγχθηκαν ήταν κάτω από την υποτιθέμενη τιμή και υπήρχαν ανωμαλίες στην κατανάλωση πρωτεΐνης, λίπους και διαιτητικών ινών.

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένο αριθμό λοιμώξεων από εντεροϊούς κατά την στιγμή της διάγνωσης ενώ άλλες, βρήκαν λοιμώξεις ακριβώς τη στιγμή της ορομετατροπής των αυτοαντισωμάτων ή μετά την ορομετατροπή αλλά όχι κοντά στη διάγνωση.

Γενικότερα, ο ρόλος της διατροφής στο ιστορικό του ΣΔΤ1 δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι πρωτεΐνες του γάλακτος, ιδιαίτερα η αλβουμίνη του ορού των βοοειδών (BSA), έχουν προταθεί ως ερεθίσματα μία αυτοάνοσης απόκρισης, που οδηγεί στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Μέσω διαφόρων μελετών φαίνεται πως τα άτομα με διαβήτη χρειάζονται περισσότερη εκπαίδευση σχετικά με τα επιθυμητά διατροφικά πρότυπα και εργαλεία που θα βοηθήσουν στην παρακολούθηση της καθημερινής πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών. Άκρως ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως ενώ είναι γνωστό ότι οι επιλογές τροφίμων επηρεάζουν άμεσα τις μετρημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στον ΣΔΤ1, σχεδόν τα δύο τρίτα των ατόμων με μακροχρόνιο διαβήτη σε μελέτη που έλαβε χώρα, εκτίμησαν λανθασμένα την ανάγκη τους σε ινσουλίνη για το γεύμα, με αποτέλεσμα υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Επομένως χρειάζεται καλύτερη ενημέρωση και γι' αυτό το κομμάτι της καθημερινότητάς των ασθενών με ΣΔΤ1.

Συμπερασματικά, η διατροφή αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα για την πρόληψη και την πορεία των αυτοάνοσων νοσημάτων, καθώς επηρεάζει σημαντικά τη φλεγμονή, η οποία είναι η βασική αιτία της αυτοάνοσης δυσλειτουργίας. Εκτός από τη διατροφή, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η γενετική προδιάθεση, οι λοιμώξεις, ο ρόλος του εντέρου, η έκθεση σε χημικές ουσίες και ο ψυχολογικός στρες. Η σύγχρονη και γρήγορη καθημερινότητα, γεμάτη άγχος και πίεση, μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή και να δυσχεράνει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Γι' αυτό, είναι σημαντικό να εκπαιδεύουμε τους ανθρώπους για τους τρόπους διαχείρισης του στρες και για τη σημασία μίας ισορροπημένης διατροφής, που να περιλαμβάνει υγιή λίπη, φυτικές ίνες, αντιφλεγμονώδεις φυτοχημικές ουσίες και προβιοτικά. Μόνο μέσω μίας συνδυασμένης προσέγγισης, μπορούμε να ελπίζουμε σε μία μείωση των κρουσμάτων αυτών των νόσων. Πέρα από αυτό, χρειάζονται περισσότερες έρευνες και μελέτες για να διερευνήσουμε την αιτιολογία, τη συσχέτιση με τη διατροφή, την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών και τη βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης για κάθε αυτοάνοσο νόσημα.

7. Λίστα με Βιβλιογραφία:

- Akil A.A.S., Yassin E., Al-Maraghi A., Aliyev E., Al-Malki K. & Fakhro K.A. (2021), *Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era*, *Journal of Translational Medicine*, <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
- Aljada B., Zohni A. & El-Matary W. (2021), *The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond*, <https://doi.org/10.3390/nu13113993>
- Alexandropoulou I, Grammatikopoulou MG, Gkouskou KK, Pritsa AA, Vassilakou T, Rigopoulou E, Lindqvist HM, Bogdanos DP. (2023), *Ceramides in Autoimmune Rheumatic Diseases: Existing Evidence and Therapeutic Considerations for Diet as an Anticeramide Treatment*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu15010229>
- Arihara K. (2014), *Encyclopedia of Meat Sciences (2nd Edition)*, *Functional Foods*, pages 32-36, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384731-7.00172-0>
- Autoimmune Association, [Autoimmune Disease Awareness, Advocacy, Education & Research - Autoimmune Association](#) (Accessed April 2023)
- Balestrieri P., Ribolsi M., Guarino M. P. L., Emerenziani S., Altomare A. & Cicala M. (2020), *Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu12020372>
- Barringer T. A., Kirk J. K., Santaniello A. C., Foley K. L. & Miscielutte R. (2003) *Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Infection and Quality of Life*, *Annals of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00005>
- Barlovic D. P., Harjutsalo V. & Groop P.H. (2022), *Exercise and Nutrition in type 1 diabetes: Insights from the FinnDiane cohort*, *Frontiers in Endocrinology*, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1064185>
- *B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects and Dosage* [B-Complex Vitamins: Benefits, Side Effects, and Dosage \(healthline.com\)](#) Accessed 04/2023
- Betteridge J. D. (2000), *What is oxidative stress*, *Metabolism*, [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)80077-3)
- Borba V. V., Sharif K. & Shoenfeld Y. (2017), *Breastfeeding and autoimmunity: Programing health from the begging*, *American Journal of reproductive immunology*, <https://doi.org/10.1111/aji.12778>

- Caio G., Lungaro L., Caputo F., Zoli E., Giancola F., Chiarioni G., De Giorgio R. & Zoli G. (2021), *Nutritional Treatment in Crohn's Disease*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu13051628>
- Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., Giorgio R.D., Catassi C. & Fasano A. (2019), *Celiac disease: a comprehensive current review*, *BMC Medicine*, <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- Calder P. C. (2001), *Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation and Immunity*, *Lipids*, <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0812-7>
- Camacho-Morales A., Caba M., Garcis-Juarez M., Caba-Flores M. D., Viveros-Contreras R. & Martinez-Valenzuela C. (2021), *Breastfeeding Contributes to Physiological Immune Programming in the Newborn*, *Frontiers in Pediatrics*, <https://doi.org/10.3389/fped.2021.744104>
- Cantorna M. T. & Mahon B. D. (2004) *Mounting Evidence for Vitamin D as an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence*, *Experimental Biology and Medicine*, <https://doi.org/10.1177/153537020422901108>
- Carr A. C. & Maggini S. (2017), *Vitamin C and Immune Function*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- *Celiac Disease*, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, Accessed 05/23, [Celiac Disease - NIDDK \(nih.gov\)](https://www.niddk.nih.gov/health-topics/ceeliac-disease)
- Chandra R. K. (1997) *Nutrition and the immune system: an introduction*, *The American Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.2.460s>
- Chandra R.K. (2002) *Nutrition and the immune system from birth to old age*, *European Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601492>
- Chandra R. K. & Kumari S (1994) *Symposium: Dietary Nucleotides: A Recently Demonstrated Requirement for Cellular Development and Immune Function Nutrition and Immunity: An Overview*, *Journal of Nutrition* https://doi.org/10.1093/jn/124.suppl_8.1433S
- Cheng F., Peng G., Lu Y., Wang K., Ju Q., Ju Y. & Ouyang M. (2022), *Relationship between copper and immunity: The potential role of copper in tumor immunity*, *Frontiers in Oncology*, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1019153>
- Cherayil B. J. (2010), *Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload*, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (AITE)*, <https://doi.org/10.1007/s00005-010-0095-9v>

- Cooper G.S. & Stroehla B.C. (2003) The epidemiology of autoimmune diseases, *Autoimmunity Reviews*, [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00006-5)
- *Copper in Biology*, Wikipedia, Accessed 04/23, [Copper in biology - Wikipedia](#)
- *Copper*, National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Accessed 04/23, [Copper - Consumer \(nih.gov\)](#)
- *Copper*, the Nutrition Source, Harvard T.H. Chan, School of Public Health, Accessed 04/23 [Copper | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health](#)
- Correale J., Gaitan M. I., Ysraelit M.C. & Fiol M.P. (2017), Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment, *Brain: a journal of neurology*, <https://doi.org/10.1093/brain/aww258>
- Cotsapas C., Mitrovic M. & Hafler D. (2018), Chapter 46- Multiple Sclerosis, *Handbook of Clinical Neurology*, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6>
- *Crohn's & Colitis Foundation*, Accessed 05/23, [Overview of Crohn's Disease | Crohn's & Colitis Foundation \(crohnscolitisfoundation.org\)](#)
- *Crohn's & Colitis Foundation*, Accessed 05/23, [What Should I Eat? | Crohn's & Colitis Foundation \(crohnscolitisfoundation.org\)](#)
- Cutolo M. & Nikiphorou E. (2022), Nutrition and Diet in Rheumatoid Arthritis, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu14040888>
- Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. (2019), Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy, *Critical Reviews in Immunology*, <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.2019033126>
- Davidson A. and Diamond B. (2001) Autoimmune Diseases, *The New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>
- Dobson R. & Giovannoni G. (2019), Multiple Sclerosis – a review, *European Journal of Neurology*, <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Dongyang L., Guangpeng L. & Yongchun Z. (2019), Oxford Academic, *Briefings in Bioinformatics*, Volume 20, Issue 5 (Pages 1826/1835), <https://doi.org/10.1093/bib/bby053>
- Duan L. Rao X. & Sigdel K. (2019) Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease, *Journal of Immunology Research* <https://doi.org/10.1155/2019/7403796>
- Ermann J. & Fathman G. (2001) Autoimmune Diseases: genes, bugs and failed regulation, *Nature Immunology*, <https://doi.org/10.1038/ni0901-759>

- Ekwaru J. P., Zwicker J. D., Holick M. F., Giovannucci E. & Veugelers P. (2014), *The importance of Body Weight for the Dose Response Relationship of Oral Vitamin D Supplementation and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Volunteers*, *PLoS ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>
- Fernandes G. (2008) *Progress in nutritional immunology*, *Immunologic Research*, <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0021-3>
- Feuerstein J. D. & Cheifetz A. S. (2017), *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis and Management*, *Mayo Clinic Proceedings*, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
- Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, Raza K, Hewison M. (2022), *Autoimmune disease and interconnections with vitamin D*. *Endocr Connect*, <https://doi.org/10.1530/ec-21-0554>
- Gajendran M., Loganathan P., Catinella A. P. & Hashash J. G. (2018), *A comprehensive review and update on Crohn's disease*, *Disease-a-Month*, <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
- Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G., Catinella A. P., Nathaniel Ng., Umapathy C., Ziade N. & Hashash J. G. (2019), *A comprehensive review and update on ulcerative colitis*, *Disease-a-Month*, <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
- Galdeano C. M., Cazola S. I., Dumit J. M. L., Velez E. & Perdigon G. (2019), *Annals of Nutrition & Metabolism*, <https://doi.org/10.1159/000496426>
- Gioia C., Lucchino B., Tarsitano M. G., Iannuccelli C. & Dranco M.D. (2020), *Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations?*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu12051456>
- Haak T., Gölz S., Fritsche A., Füchtenbusch M., Siegmund T., Schnellbacher E., Klein H.H., Uebel T. & Droßel D. (2019), *Therapy of Type 1 Diabetes*, *Experimental and clinical endocrinology & Diabetes: officail journal*, *German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, <https://doi.org/10.1055/a-0984-5696>
- Harbige L S. (1996) *Nutrition and Immunity with emphasis on infection and autoimmune disease*, *Nutrition and Health* <https://doi.org/10.1177/026010609601000401>
- Haschka D., Hoffmann A. & Weiss G. (2021), *Iron in immune cell function and host defense*, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2020.12.005>
- *Hashimoto's Disease*, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, Accessed 05/23 [Hashimoto's Disease - NIDDK \(nih.gov\)](https://www.niddk.nih.gov/health-topics/hashimotos-disease)

- Lauralee Sherwood, *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου*, 8^η έκδοση, Κεφάλαια 1 και 12
- Lebowitz B. & Rubio-Tapia A. (2021), *Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease*, *Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
- *Lecture Notes in Immunology: Function of the Human Immune System.* Accessed March 2023. <http://www.helmsberg.at/immunology.html>
- Lee G. Y. & Han S. N. (2018), *The role of vitamin E in Immunity*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Lewis E. D., Meydani S. N. & Dayong W. (2019), *Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation*, *IUBMB life*, <https://doi.org/10.1002%2Fiub.1976>
- Lichtenstein G. R., Loftus E. V., Isaacs K. L., Regueiro M. D., Gerson L. B. & Sands B. E. (2018), *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*, *American Journal of Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Lin Y.J., Anzaghe M. & Schulke S. (2020), *Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis*, *Cells*, <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Lopez-Varela S., Gonzalez-Gross M. & Marcos A. (2002), *Functional foods and the immune system: a review*, *European Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601481>
- Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A. & Mathieu C. (2020), *Vitamin D's Effect on Immune Function*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
- Martin M. A. & Ramos S. (2021), *Impact of Dietary Flavanols on Microbiota, Immunity and Inflammation in Metabolic Diseases*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu13030850>
- Marrack P., Kappler J. & Kotzin B. L. (2001) *Autoimmune Disease: why and where it occurs*, *Nature Medicine*, <https://doi.org/10.1038/90935>
- Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. (2022), *Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity-A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu14204286>
- Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. (2021), *How to Tackle the Relationship between Autoimmune Diseases and Diet: Well Begun Is Half-Done*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu13113956>

- McCurry-Schmidt M. (2021) C is for Vitamin C -- a key ingredient for immune cell function, La Jolla Institute for Immunology, » [C is for Vitamin C—a key ingredient for immune cell function \(lji.org\)](#)
- MHC class II, Wikipedia, Accessed 05/23 [MHC class II - Wikipedia](#)
- Miles E. A. & Calder P. C. (1998), Modulation of immune function by dietary fatty acids, Proceedings of the Nutrition Society, <https://doi.org/https://doi.org/10.1079/pns19980042>
- Minihane A. M. & Lovegrove J. A. (2006), Improving the Fat Content of Foods Chapter 5 Health benefits of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) pages 107-140, <https://doi.org/10.1533/9781845691073.1.107>
- Moriguchi S. & Muraga M. (2000), Vitamins and Hormones Vol. 59 pages 305-336, [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)59011-6](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(00)59011-6)
- Moulton V. R. (2018) Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease, Frontiers in Immunology, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
- Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, [Multiple sclerosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic](#)
- Multiple Sclerosis, Mayo Clinic, Accessed 05/23, [Multiple sclerosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic](#)
- Multiple Sclerosis, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Accessed 05/23, [Multiple Sclerosis | National Institute of Neurological Disorders and Stroke \(nih.gov\)](#)
- Namazi N., Larijani B. & Azadbakht L. (2019), Vitamin K and The Immune System, Nutrition and Immunity, Vol. 4 pages 75-79, [Vitamin K and the Immune System | SpringerLink](#)
- Ni S., Yuan Y., Kuang Y & Li X. (2022), Iron Metabolism and Immune Regulation, Frontiers in Immunology, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>
- Norman A.W., Nemere I., Zhou L.X., Bishop J.E., Lowe K.E., Maiyar A.C., Collins E.D., Taoka T., Sergeev I. & Farach-Carson M.C. (1992), 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90349-n](https://doi.org/10.1016/0960-0760(92)90349-n)
- Ortona E., Pierdomicini M., Maselli A., Veroni C., Aloisi F. & Shoenfeld Y. (2016) Sex – based differences in autoimmune diseases, Annali dell'Istituto Superiore di Sanita, <https://doi.org/10.4415/ANN 16 02 12>

- Peterson C. T., Rodionov D. A., Osterman A. L. & Peterson S. N. (2020), *B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu12113380>
- *Policies Around The world*, Celiac Disease Foundation, Accessed 05/23, [Policies Around the World | Celiac Disease Foundation](#)
- Porter R.J., Kalla R. & Ho G.T. (2020), *Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis*, *F1000Research*, <https://doi.org/10.12688/f1000research.20805.1>
- Prasad A. (2013) *Discovery of Human Zinc Deficiency: Its impact on Human Health and Disease*, *Advances in Nutrition Volume 4 Issue 2 pages 176-190*, <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>
- Primavera M., Giannini C. & Chiarelli F. (2020), *Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes*, *Frontiers in Endocrinology*, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00248>
- Ragusa F., Fallahi P., Gonnella G. E. D., Paparo S. R., Giusti C, Churilov L.P., Ferrari S. M., Antonelli A. (2019), *Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy*, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
- Ralli M., Angeletti D., Fiore M., D'Aguzzo V., Lambiase A., Artico M., de Vincentiis M. & Greco A. (2020), *Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation*, *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
- Ross A.C. (1992) *Vitamin A Status: Relationship to Immunity and the Antibody Response*, *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, <https://doi.org/https://doi.org/10.3181/00379727-200-43436a>
- Ross S.E. & Bogdanovic O. (2019), *TET enzymes, DNA demethylation and pluripotency*, *Biochemical Society Transactions*, <https://doi.org/10.1042/bst20180606>
- Rubin D. T., Ananthakrishnan A. N., Siegel C.A., Sauer B. G. & Long M. D. (2019), *ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults*, *The American Journal of Gastroenterology*, <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000152>
- Rubin J.E. & Crowe S.E. (2020), *In the Clinic Celiac Disease*, *Annals of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.7326/AITC202001070>
- Schwarz S. & Leweling H. (2005), *Multiple sclerosis and Nutrition*, *Sage Journals*, <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11190a>

- Segal J. P., LeBlanc J.F. & Hart A. L. (2021), *Ulcerative colitis: an update*, *Clinical medicine* (London, England), <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0080>
- Selmi C. & Tsuneyama K. (2010) *Nutrition, geoeidemiology and autoimmunity*, *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.001>
- Shankar A. S. & Prasad A. S. (1998), *Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection*, *The American Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.447s>
- Shen N., Wang T., Gan Q., Liu S., Wang L. & Jin B. (2022), *Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity*, *Food Chemistry*, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Spallholz J.E., Boylan L.M. & Larsen H.S. (1990), *Advances in Understanding Selenium's Role in the Immune System*, *Annal of the New York Academy of Sciences*, <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb00140.x>
- Stoiloudis P., Kesidou E., Bakirtzis C., Sintila S. A., Konstantinidou N., Boziki M. & Grigoriadis N. (2022), *The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: a review*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu14061150>
- Tafti D., Ehsan M. & Xixis K.L. (2022), *Multiple Sclerosis*. *StatPearls*, Accessed 05/23 [Multiple Sclerosis - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](https://doi.org/10.3390/nu14061150)
- Tarar Z.I., Zafar M.U., Farooq U., Basar O., Tahan V. & Daglilar E. (2021), *The progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities and Treatment*, *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, <https://doi.org/10.1177%2F23247096211053702>
- Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J. P., Raine T., Adamina M., Armuzzi A., Bachmann O., Bager P., Biancone L., Bokemeyer B., Bossuyt P., Burisch J., Collins P., El-Hussuna A., Ellul P., Frei-Lanter C., Furfaro F., Gingert C., Gionchetti P., Gomollon F., Gonzalez-Lorenzo M., Gordon H., Hlavaty T., Juillerat P., Katsanos K., Kopylov U., Krustins E., Lytras T., Maaser C., Magro F., Marshall J. K., Myrelid P., Pellino G., Rosa I., Sabino J., Savarino E., Spinelli A., Stassen L., Uzzan M., Vavricka S., Verstockt B., Warusavitarne J., Zmora O., Fiorino G. (2019), *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*, *Journal of Crohn's and Colitis*, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Valizadeh S, Majdi Seghinsara A, Maleki Chollou K, Bahadori A, Abbaszadeh S, Taghdir M, Behniafar H, Riahi SM. (2021), *The efficacy of probiotics in experimental autoimmune*

encephalomyelitis (an animal model for MS): a systematic review and meta-analysis, *Letters in Applied Microbiology*, <https://doi.org/10.1111/lam.13543>

- Veauthier B. & Hornecker J. R. (2018), *Crohn's Disease: Diagnosis and Management*, *American Family Physician*, https://www.aafp.org/link_out?pmid=30485038
- Verhasselt V. (2015), *Is infant immunization by breastfeeding possible?*, *Philosophical Transactions Royal Society Lond B Biology Science*, <https://doi.org/10.1098%2Frstb.2014.0139>
- Verman M. L., Sharma S., Saini R., Rani V. & Kushwaha R. (2020) *Biotechnological Production of Bioactive Compounds Chapter 3 – Bioflavonoids: synthesis, functions and biotechnological applications* pages 69-105, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64323-0.00003-5>
- *Vitamin A, The Nutrition source*, Harvard T.H. Chan School of Public Health, [Vitamin A | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health](#) Accessed 04/2023
- Wakhlu A. & Agarwal V. (2013) *Nutrition and Autoimmunity*, *Indian Journal of Rheumatology* <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.injr.2013.01.006>
- Wang L., Wang F.S. & Gershwin M.E. (2015), *Human autoimmune diseases: A comprehensive update*, *Journal on Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wang Y, Li S. & Li C. (2019) *Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity*, *Medical Science Monitor* <https://doi.org/10.12659/MSM.914898>
- Wessels I., Maywald M. & Rink L. (2017), *Zinc as a Gatekeeper of Immune Function*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu9121286>
- Weetman A.P. (2021), *An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis*, *Journal of Endocrinological Investigation*, <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
- Wikipedia, *TET Enzymes*, [TET enzymes - Wikipedia](#) (Accessed 04/2023)
- Winiarska-Mieczan A, Tomaszewska E, Jachimowicz K. (2021), *Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Properties of Tea-The Positive Impact of Tea Consumption on Patients with Autoimmune Diabetes*, *Nutrients*, <https://doi.org/10.3390/nu13113972>
- Winiarska-Mieczan A, Tomaszewska E, Donaldson J, Jachimowicz K. (2022) *The Role of Nutritional Factors in the Modulation of the Composition of the Gut Microbiota in People with Autoimmune Diabetes*, *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu14122498>

- Yang J., Bashkenova N., Zang R., Huang X & Wang J. (2020), *The roles of TET family proteins in development and stem cells*, *The Company of Biologists*, <https://doi.org/10.1242/dev.183129>
- Γρηγοράκης Δ., *Αυτοάνοσα, Ανοσοποιητικό και Διατροφή*, (2^η έκδοση) (2019)
- Μουτσόπουλος Χ. (2005) *Εγκυκλοπαίδεια Αυτοάνοσων Νοσημάτων Κεφάλαια 1 και 2*