



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:

**ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ
ΚΟΙΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ
ΤΟΥΣ**

ΑΔΡΑΣΚΕΛΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΙΑΤΡΟΣ (ΑΜ: 20190728)

Επιβλέπων καθηγητής: κ. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Δερματολόγος
— Αφροδισιολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας -
Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική
Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Νοσοκομείου «Α. Συγγρός».

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2024

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

**ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ
ΚΟΙΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ
ΤΟΥΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΔΡΑΣΚΕΛΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

Επιβλέπων καθηγητής: κ. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Δερματολόγος –
Αφροδισιολόγος, Ομότιμος καθηγητής Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και
Αφροδισίων Νόσων, Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός».

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Δημήτριος Ρηγόπουλος : Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας -
Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλέξανδρος Κατούλης : Καθηγητής Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Σταμάτιος Γρηγορίου : Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας –
Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : Α' Πανεπιστημιακή Κλινική
Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
«Ανδρέας Συγγρός».

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2024

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT.....	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	12
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A.1 Εισαγωγή.....	13
A.2 Κοινά δερματικά νοσήματα.....	15
A.2.1 Ψωρίαση.....	15
A.2.2 Ατοπική δερματίτιδα.....	34
A.2.3 Ροδόχρους νόσος.....	56
A.2.4 Χρόνια Κνίδωση.....	63
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
B.1 Εισαγωγή.....	69
B.2 Μεθοδολογία.....	69

B.3	Στατιστική Ανάλυση – Αποτελέσματα.....	70
B.4	Συζήτηση.....	119
B.5	Συμπεράσματα.....	120
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	122

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αυτή εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με τίτλο «Σύγχρονη διαγνωστική στην Δερματολογία και Αλλεργιολογία» που έλαβε χώρα στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός», κατά το διάστημα 2020-2024. Αποτελεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (review) αναφορικά με τις συννοσηρότητες που συναντάμε στη δερματολογία, τις συσχετίσεις με τις σημαντικότερες νόσους του δέρματος και τα κοινά κλινικά σημεία αυτών. Το δεύτερο μέρος της εργασίας αποτελείται από ερευνητικό κομμάτι, κατά το οποίο μελετάται το είδος και τα ποσοστά της συσχέτισης των 4 κοινών δερματικών νοσημάτων με τις συννοσηρότητές τους. Η συγκεκριμένη εργασία εκπονήθηκε εν μέρει κατά τη διάρκεια εκπλήρωσης της υπηρεσίας υπαίθρου, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Φθιώτιδα και στην Ευρυτανία και τα επιδημιολογικά στοιχεία που συγκεντρώθηκαν αφορούν και τον τοπικό πληθυσμό, τον οποίο οφείλω να ευχαριστήσω για την κατανόηση, τη συμμετοχή, το ενδιαφέρον και τη βοήθεια.

Η εργασία αυτή αναμφίβολα δεν θα μπορούσε να διεξαχθεί χωρίς την συμβολή συγκεκριμένων ανθρώπων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή που αποτελείται από τους: κ. Δημήτριο Ρηγόπουλο, Ομότιμο Καθηγητή Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, τον κ. Αλέξανδρο Κατούλη, Καθηγητή Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Σταμάτιο Γρηγορίου, Αναπληρωτή Καθηγητή Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών για τις πολύτιμες συμβουλές, την καθοδήγηση, το αμέριστο ενδιαφέρον και την άμεση ανταπόκριση. Θα ήθελα όμως να ευχαριστήσω ιδιαίτερα, τον επιβλέποντα της εργασίας μου Καθηγητή κ. Δημήτριο Ρηγόπουλο, για το αδιάκοπο ενδιαφέρον του για την εκπαίδευσή μου και για το πλήθος χρήσιμων, και σημαντικών για το μέλλον μου ως κλινικός γιατρός, γνώσεων που απέκτησα μέσα από τα μαθήματα του προγράμματος σπουδών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα, η ροδόχρους νόσος και η χρόνια κνίδωση αποτελούν μερικά από τα συχνότερα δερματικά νοσήματα που συναντώνται στην κλινική πράξη. Για την ολοκληρωμένη κατανόηση και τον σωστό θεραπευτικό σχεδιασμό η μελέτη της πιθανής συσχέτισής τους με άλλες συνοδές παθήσεις είναι σαφώς αναγκαία.

Σκοπός: Στόχος της αναδρομικής αυτής μελέτης ήταν να καταγράψει και να αναλύσει δεδομένα που αφορούν το ατομικό ιστορικό, την ύπαρξη συννοσηροτήτων σε ασθενείς που φέρουν ένα τουλάχιστον από τα υπό μελέτη δερματικά νοσήματα. Παράλληλα γίνεται εκτενής βιβλιογραφική αναφορά στις συννοσηρότητες που συναντώνται στις συχνότερες δερματικές νόσους.

Υλικό/ Μέθοδοι: Συμμετείχαν συνολικά 86 ασθενείς (45 γυναίκες και 41 άνδρες), οι οποίοι επισκέφθηκαν το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή το Τμήμα Εξωτερικών Ιατρείων του Γ.Ν. Καρπενησίου και του ΚΥ Μακρακώμης ή του Π.Ι. Αγίου Γεωργίου Τυμφρηστού καθώς και από το ιδιωτικό δερματολογικό ιατρείο στο οποίο εργάζομαι. Η συλλογή των δεδομένων περιελάμβανε στοιχεία που αφορούν το φύλο, την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά καθώς και το ιστορικό συννοσηροτήτων. Μεταξύ αυτών ελέγχεται η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, ΣΔ2, καρδιαγγειακών νοσημάτων, αυτοάνοσων παθήσεων, ατοπικών συννοσηροτήτων, γαστρεντερικών παθήσεων, νεοπλασιών και νευροψυχιατρικών διαταραχών.

Αποτελέσματα: Από την πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης προκύπτει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ψωρίασης και ύπαρξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ΑΕΕ, αρρυθμιών και OEM αλλά και με τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ2 και το υψηλό BMI (>27). Παράλληλα, επισημαίνεται συσχέτιση μεταξύ ψωριασικής νόσου και νεοπλασίας, ύπαρξης δερματικού καρκινώματος και κατάθλιψης. Όσον αφορά την ατοπική δερματίτιδα, παρουσιάζεται σχέση στατιστικά σημαντική με τροφική αλλεργία, άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, με γυροειδή αλωπεκία και ιστορικό δερματικών

λοιμώξεων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των ασθενών με ροδόχρου νόσο ήταν στατιστικά σημαντικά για την κοιλιοκάκη, τη νόσο Parkinson, το ιστορικό ημικρανιών και την αγχώδη διαταραχή. Τέλος, η χρόνια κνίδωση παρουσιάζει συσχέτιση με τον υποθυρεοειδισμό και τη λεύκη.

Συμπεράσματα: Απαραίτητη είναι ενδελεχής λήψη ατομικού ιστορικού από τον κλινικό ιατρό, η ευαισθητοποίηση και η περαιτέρω ενημέρωση των ασθενών που φέρουν κοινά δερματικά νοσήματα για την πιθανότητα ύπαρξης συνοδών παθήσεων. Με τον τρόπο αυτό γίνεται σωστότερη η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και της γενικότερης κατάστασης υγείας του ασθενούς, υπολογίζεται η κλινική πορεία και πραγματοποιείται πιο ορθή και ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Στην παρούσα ανάλυση, το μικρό δείγμα των ασθενών και η δυσκολία στη λήψη του ατομικού αναμνηστικού λόγω ελλιπούς ενημέρωσης αποτέλεσαν μειονέκτημα στην στατιστική ανάλυση.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis, atopic dermatitis, rosacea and chronic urticaria are some of the most common skin diseases encountered in clinical practice. For complete understanding and optimal therapeutic planning, the study of any possible association with other concomitant diseases is necessary.

Objectives: The aim of this retrospective study was to record and analyze data concerning the patient medical history, and the existence of comorbidities with at least one of psoriasis, atopic dermatitis, rosacea and chronic urticaria. At the same time, an extensive bibliographic reference is made to the comorbidities found in the most common skin diseases.

Methods: A total of 86 patients (45 women and 41 men) participated, who visited the Emergency Department or the Outpatient Department of General Hospital of Karpenissi and Health Center of Makrakomi or Regional Medical Center of Agios Georgios Tymfristos as well as the private dermatology clinic, where I currently work. Data collection included information on gender, age, smoking history, body weight characteristics, and history of comorbidities,

including the presence of arterial hypertension, dyslipidemia, Type 2 Diabetes Melitus (T2DM), cardiovascular diseases, autoimmune diseases, atopic comorbidities, gastrointestinal diseases, neoplasms and neuropsychiatric disorders.

Results: From the multivariate analysis of the study data, a statistically significant relationship emerges between psoriasis and the existence of cardiovascular diseases, stroke, arrhythmias and acute Myocardial Infarction, but also with the individual risk factors for cardiovascular disease, the presence of arterial hypertension, dyslipidemia and T2DM and high BMI (>27). At the same time, a correlation between psoriatic disease and neoplasia, existence of skin carcinoma and depression is noteworthy. Regarding atopic dermatitis, a statistically significant relationship is detected with food allergy, asthma and allergic rhinitis, with the factors of the metabolic syndrome, with alopecia areata and a history of skin infections. The results of the analysis of patients with rosacea were statistically significant for celiac disease, Parkinson's disease, history of migraines, and anxiety disorder. Finally, chronic urticaria is associated with hypothyroidism and vitiligo.

Conclusions: It is necessary for clinicians to record a thorough personal history, to raise awareness and further inform patients with common skin diseases about the possibility of comorbidities. With this practice, the severity of the disease and the general state of health of the patient can be assessed more accurately. The clinical outcome can be calculated and a more correct and comprehensive therapeutic approach is carried out. In the present analysis, the small sample of patients and the difficulty in obtaining the individual reminder due to incomplete information constituted a disadvantage in the statistical analysis.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΨΚΠ: Ψωρίαση Κατά Πλάκας

ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα

ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΠΑΝ: Περιφερική Αγγειακή Νόσος

ΣΔ1: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

ΣΔ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

ΑΔ: Ατοπική Δερματίτιδα

ΧΑΚ: Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Δερματολογία στοιχειοθετεί μια ιατρική ειδικότητα με εξαιρετικά ευρύ κλινικό φάσμα. Συμπεριλαμβάνει πληθώρα παθήσεων του δέρματος και των εξαρτημάτων του, συμπεριλαμβανομένων των ονύχων και των τριχών. Στην παρούσα εργασία, θα περιοριστεί η αναφορά στα περισσότερα συχνά δερματικά νοσήματα. Ενδεικτικά, μεταξύ αυτών αξίζει να επισημάνουμε ως συχνότερα την ψωρίαση, την ατοπική δερματίτιδα, τη ροδόχρου νόσο και την χρόνια κνίδωση, τόσο αναφορικά με την παθογένειά τους όσο και στο πλαίσιο της θεραπευτικής τους προσέγγισης. (1)

Ο όρος «συννοσηρότητα» αναφέρεται στην ύπαρξη συσχέτισης δύο τουλάχιστον διακριτών νοσημάτων εντοπιζόμενων στο ίδιο άτομο σε ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που αναμένεται να βρεθεί σε τυχαίο βαθμό. Η συστηματική αναζήτηση των συννοσηροτήτων, γενικότερα, αντιπροσωπεύει την κύρια οδό προσέγγισης της κλινικής πολυπλοκότητας των νοσημάτων και των ασθενών. Αφού πραγματοποιηθεί διαπίστωση μέσω επιδημιολογικών μελετών της ύπαρξης συσχέτισης, η διερεύνηση των συννοσηροτήτων και των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που τις καθορίζουν οδηγεί σε περισσότερο ενδελεχή γνώση των αιτίων και των μηχανισμών που συμμετέχουν. (2) Δεδομένων αυτών των πληροφοριών, ανακύπτει εύλογα το ερώτημα εάν οι συννοσηρότητες αποτελούν αιτία των δερματικών παθήσεων, εάν είναι αποτέλεσμα αυτών ή εάν υφίστανται κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τους οποίους μοιράζονται.

Στο πλαίσιο της εν λόγω διπλωματικής εργασίας λοιπόν, πραγματεύεται η δυνητική σύνδεση και συμμετοχή των συννοσηροτήτων στα συχνότερα εμφανιζόμενα δερματικά νοσήματα στον κοινό πληθυσμό. Κρίνεται ιδιαίτερα μείζον να τονιστεί η σημασία της αναζήτησης των συννοσηροτήτων καθώς αυτή συμβάλλει αναμφισβήτητα στην περαιτέρω επιστημονική κατάρτιση και εξέλιξη της μελέτης των δερματικών νοσημάτων. (3) Συνιστά επιπροσθέτως ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο για τον θεράποντα κλινικό ιατρό να γνωρίζει και να αναγνωρίζει εγκαίρως τις συννοσηρότητες, καθώς αυτές καθορίζουν σε

μεγάλο βαθμό τις θεραπευτικές επιλογές. Η κατανόηση και η ερμηνεία των συννοσηροτήτων επομένως έχει μεγάλη σημασία τόσο στην γενικότερη μελέτη των δερματικών νοσημάτων όσο και στον καθορισμό των αλγορίθμων θεραπείας, επηρεάζοντας την επιλογή της θεραπείας και οδηγώντας στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων μέσω της αποσαφήνισης κοινών υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. (4)

A.2 ΚΟΙΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

A.2.1 Ψωρίαση

Η ψωρίαση συνιστά μία συχνή, χρόνια, φλεγμονώδη, μη μεταδοτική δερματοπάθεια, προσβάλλει το 2-3% του γενικού πληθυσμού με επιπολασμό 125.000.000 κλινικών περιπτώσεων παγκοσμίως και παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. (5) Η πιο συχνή κλινική της μορφή, η κοινή κατά πλάκας ψωρίαση (psoriasis vulgaris), η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων ψωρίασης, χαρακτηρίζεται από την παρουσία σαφώς αφοριζόμενων ερυθρηματολεπιδωδών πλακών που καλύπτονται από παχιά αργυρόχροα λέπια με χαλαρή πρόσφυση. Λιγότερο συχνές μορφές της νόσου αποτελούν η σταγονοειδής, η φλυκταινώδης ψωρίαση και η ψωριασική ερυθροδερμία. Αν και οι παραπάνω μορφές ψωρίασης έχουν χαρακτηριστική μορφολογία, άλλες μορφές ψωρίασης διακρίνονται με βάση την εντόπισή τους. Ανάλογα με την περιοχή που προσβάλλει η ψωρίαση διακρίνεται σε ψωρίαση του τριχωτού, των πτυχών (ανάστροφη ψωρίαση), ψωρίαση των παλαμών και πελμάτων, των γεννητικών οργάνων και βλεννογόνων, σε ψωρίαση ονύχων και στην ψωριασική αρθρίτιδα. (6)

Η ψωρίαση εκδηλώνεται με όμοια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 33 έτη. Μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα στις γυναίκες, με διφασική έναρξη στην ηλικία 16-22 ετών και 55-60 ετών, που σχετίζεται με δύο διαφορετικούς υποτύπους με βάση γενετικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά: πρόιμη έναρξη, πριν από την ηλικία των 40 ετών (75% των περιπτώσεις), και καθυστερημένη έναρξη, μετά την ηλικία των 40 ετών. (5)

Η διάγνωση της ψωρίασης τίθεται κλινικά, δηλαδή με βάση το ιστορικό, τη μορφολογία και την κατανομή των δερματικών βλαβών. Βασικοί άξονες στη λήψη ιστορικού είναι ο έλεγχος του οικογενειακού ιστορικού για κληρονομική προδιάθεση για ψωρίαση, η έναρξη των συμπτωμάτων, η ύπαρξη παραγόντων που δύνανται να πυροδοτήσουν τη νόσο και ο έλεγχος για συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα που μπορούν να υποδηλώνουν ΨΑ.

Στην παθογένεια της νόσου φαίνεται ότι εμπλέκονται δύο μονοπάτια: η αλληλεπίδραση μεταξύ φυσικών και επίκτητων ανοσολογικών μηχανισμών και η ενίσχυση προώθησης της φλεγμονώδους διαδικασίας της ψωρίασης. Έχει διεξαχθεί ενδελεχής έρευνα όσον αφορά την συμμετοχή γονιδίων και κυτταροκινών στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου, ωστόσο στο πλαίσιο της συγκεκριμένης εργασίας αξίζει να αναφερθεί ο κεντρικός ρόλος των βοηθητικών T-λευκοκυττάρων –και ειδικότερα των Th17 και Th1– και των κυτταροκινών TNF-α, IFN-γ, IL-23, IL-17 καθώς και των κερατινοκυττάρων που ενεργοποιούνται κατά τη διαδικασία της φλεγμονής μέσω των παραγόντων αυτών. (7)

Επιπροσθέτως, θεωρείται ότι η εκδήλωση της ψωρίασης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση γονιδιώματος και περιβάλλοντος, δεδομένου ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος εκδηλώνεται εφόσον υπάρχει περιβαλλοντικό ερέθισμα. Μεταξύ των παραγόντων που μπορούν να επιδράσουν συγκαταλέγονται το στρες, η προηγούμενη λοίμωξη (ιδίως στρεπτοκοκκική), η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η έκθεση σε φάρμακα –όπως λίθιο, ανθελνοσυστικά, ΜΣΑΦ- και σε ορισμένες περιπτώσεις η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Το τραύμα αποτελεί έναν γνωστό παράγοντα που εμπλέκεται στην ψωρίαση, με το γνωστό μηχανισμό ως φαινόμενο Koebner. Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση τοπικού τραυματισμού που προηγείται της εκδήλωσης ΨΑ σε ποσοστό 24,6% των ασθενών. Η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία συνιστούν δύο επιπλέον παράγοντες κινδύνου και πυροδότησης της ψωρίασης αλλά παράλληλα μπορούν να επηρεάσουν και τη βαρύτητα της νόσου. (8)

Παραδοσιακά, αυτή η συχνή και χρόνια φλεγμονώδης πάθηση θεωρούνταν ότι επηρεάζει μόνο το δέρμα και τις αρθρώσεις. Ωστόσο σύμφωνα με εκτενείς μελέτες που έχουν διεξαχθεί, έχει αποδειχθεί συσχέτιση της ψωρίασης με διάφορες συννοσηρότητες, με κοινά συστηματικά νοσήματα όπως είναι η ΨΑ, η υπέρταση, ο ΣΔ2, η δυσλιπιδαιμία (το μεταβολικό σύνδρομο γενικότερα) και οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, όπως θα αναλύθει ακολούθως, σημειώνεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου συναντάται σε συχνότερο βαθμό σε ασθενείς με ψωρίαση από ότι στον γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή ψωρίαση και σε πιο νεαρή

ηλικία. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί για τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ. Ωστόσο δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα εάν η ψωρίαση συνιστά καθεαυτή έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με μελέτες η ψωρίαση εμφανίζει κλινική συσχέτιση με νόσο Crohn και διαταραχές της ψυχικής υγείας, ιδίως με κατάθλιψη και κάπνισμα. (9)

Συσχέτιση ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας

Η ΨΑ αποτελεί μια υποδιαγνωσμένη και υποθεραπευόμενη φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων που αναπτύσσεται σε μια σημαντική μειονότητα ασθενών με ψωρίαση. Αν και η κλινική πορεία είναι ποικίλη, πολλοί ασθενείς με ΨΑ μπορεί να εμφανίσουν προοδευτική προσβολή των αρθρώσεων, μειωμένη φυσική λειτουργία και χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Συνολικά, η ΨΑ επηρεάζει περίπου το 0,1% έως 0,2% του γενικού πληθυσμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αρθρίτιδας τείνουν να εμφανίζονται 5 -12 χρόνια μετά την αρχική προσβολή του δέρματος, ενώ οι άνδρες και οι γυναίκες είναι εξίσου πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο. (8)

Συνιστά μια οροαρνητική φλεγμονώδη αρθρίτιδα η οποία παρατηρείται σε ποσοστό 10-40% των ασθενών με ψωρίαση (ανάλογα με τον τρόπο που αυτή ορίζεται). Γενικά είναι ασύμμετρη η προσβολή των αρθρώσεων και αυτή αφορά τις άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις με αξονική προσβολή. Άλλες εκδηλώσεις της ΨΑ περιλαμβάνουν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα. Η προσβολή του αρθρικού υμένα, η φλεγμονώδης διαδικασία που διαμεσολαβείται από την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών και άλλων ενζύμων και κυτταροκινών όπως IL-22, IL-23, IL-17, TNF-α, RANKL, -η δράση των οποίων θα αναλυθεί παρακάτω περισσότερο λεπτομερώς- και οδηγεί σε εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου, σε οστική διάβρωση και συνεπώς σε βλάβη της άρθρωσης. Η ψωρίαση και η ΨΑ αν και μοιράζονται ορισμένα κοινά παθοφυσιολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά και οι θεραπείες τους συχνά μπορεί να επικαλύπτονται, είναι ωστόσο διακριτές γενετικές, ανοσολογικές και θεραπευτικές ανταποκρινόμενες οντότητες. (10)

Συσχέτιση ψωρίασης και μεταβολικού συνδρόμου

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ένα σύνολο κλινικών διαταραχών, οι οποίες σε συνδυασμό αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔ2 και ποικίλων αγγειακών και νευρολογικών επιπλοκών, όπως για παράδειγμα είναι το ΑΕΕ. Σύμφωνα με τον επικρατούντα ορισμό, ένας ασθενής εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο εφόσον ισχύουν τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Περιφέρεια μέσης πάνω από 40 ίντσες (101,6εκ) για τον ανδρικό και 35 ίντσες (88,9εκ) για τον γυναικείο πληθυσμό αντιστοίχως
- Τιμές τριγλυκεριδίων $\geq 150\text{mg/dL}$ αίματος
- Μειωμένες τιμές χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) $< 40\text{mg/dL}$ στους άνδρες ή $< 50\text{mg/dL}$ στις γυναίκες
- Τιμές γλυκόζης νηστείας $\geq 100\text{mg/dL}$
- Τιμές ΣΑΠ (Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης) $\geq 130\text{ mm Hg}$ ή και ΔΑΠ (Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης) $\geq 85\text{ mm Hg}$

Η έγκαιρη διάγνωση της εξέλιξης του μεταβολικού συνδρόμου είναι μείζονος σημασίας για τον ασθενή, για τη θεραπεία, την πρόληψη και την αναστροφή της διαδικασίας της νόσου καθώς όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό το μεταβολικό σύνδρομο έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου αλλά παράλληλα επιβαρύνει και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. (11) Μεταξύ των συννοσηροτήτων που παρατηρούνται στην ψωριασική νόσο, η συσχέτισή της με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου είναι η πιο ισχυρή. Ολοένα αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών επιβεβαιώνει ότι η ψωρίαση σχετίζεται συχνά με παχυσαρκία, υπέρταση, ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που σχετίζεται με παχυσαρκία (NAFLD-Non Alcoholic Fatty Liver Disease). Σημειώνεται δε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωριασική νόσο υπολογίζεται περίπου 20-50%, με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση συγκριτικά με ασθενείς που δεν φέρουν τη συγκεκριμένη νόσο. (12) Η παχυσαρκία σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιων συννοσηροτήτων που περιλαμβάνονται στο μεταβολικό σύνδρομο, όπως ο

ΣΔ2, οι δυσλιπιδαιμίες, η αθηροσκλήρωση, καθώς και δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ψωρίασης. Αυτή η συσχέτιση έχει συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, όπου – όπως θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω- η φυσική και η επίκτητη ανοσία, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι αδιποκίνες είναι υπεύθυνες για την πυροδότηση χρόνιας φλεγμονής.

Όπως είναι ευρέως γνωστό, η ψωρίαση στοιχειοθετεί μια φλεγμονώδη διεργασία. (13) Η παθογένεια της ψωρίασης περιλαμβάνει αλληλεπίδραση πολλαπλών τύπων κυττάρων και κυτταροκινών. Τα κύτταρα Th17 παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης καθώς παράγουν αρκετές κυτταροκίνες, όπως IL-17 (IL-17A/IL-17F), παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF- α) και IL-22, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμμετέχουν σε πολλές νόσους, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, του ΣΔ2, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της NAFLD. Είναι διαδεδομένος ο ρόλος της φλεγμονής στην αντίσταση στην ινσουλίνη και συνεπώς στον ΣΔ2. Η IL-17 διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη φλεγμονή, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ2, υποδεικνύοντας ότι είναι ένας πιθανός μεσολαβητής που συνδέει το μεταβολικό σύνδρομο και την ψωρίαση. Επάγει μία αγγειακή φλεγμονώδη απόκριση και συμμετέχει στην υπέρταση και στην αγγειακή δυσλειτουργία που συνδέονται παθοφυσιολογικά με την αγγειοτενσίνη 2. (14) Αξίζει να σημειωθεί εξάλλου ότι σε ασθενείς με ΣΔ2 και σε παχύσαρκα άτομα διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-1 β , IL-6 και IL-22. (15) Όπως προαναφέρθηκε, στην παθογένεση της ψωρίασης συμμετέχει ενεργά και ο TNF. Είναι ευρέως γνωστή η θεραπευτική προσέγγιση της μέτριας/σοβαρής ΨΚΠ με χρήση βιολογικών παραγόντων αντί-TNF, συμπεριλαμβανομένων των infliximab, adalimumab και etanercept. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν anti-TNF θεραπεία, παρατηρείται βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ με ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL. (16) Ο TNF- α , επιπροσθέτως, επηρεάζει με άμεσο τρόπο την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενεργοποιώντας κινάσες του στρες, όπως η κινάση I κ B, η N-τερματική κινάση c-Jun και η MAP κινάση p38 (Mitogen- Activated

Protein kinase) σε κύτταρα του μυϊκού και λιπώδους ιστού, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγωγή σήματος ινσουλίνης. (17), (18).

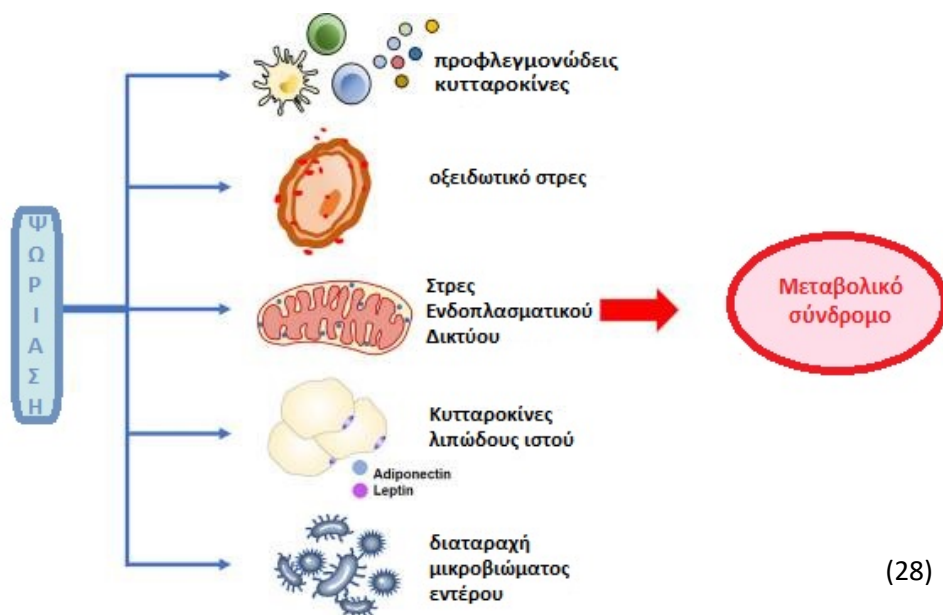
Είναι ευρέως διαδεδομένο ότι ο λιπώδης ιστός εκκρίνει κυτταροκίνες, όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, οι οποίες ρυθμίζουν τις λειτουργίες των οργάνων και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Η αδιπονεκτίνη συνιστά έναν ευαισθητοποιητή της ινσουλίνης καθώς ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, μέσω της δέσμευσης των υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2. (19) Η συγκεκριμένη δράση εξηγείται από την ελάττωση των έκτοπων λιπιδίων στο ήπαρ και στους μυς. Η αδιπονεκτίνη προκαλεί αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας ορού (HDL) και μειώνει τα τριγλυκερίδια του ορού μέσω του ενισχυμένου καταβολισμού λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, ενώ παράλληλα βελτιώνει το NAFLD που συνδέεται με παχυσαρκία. (20) Επιπλέον, πολλαπλές μελέτες αποδεικνύουν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με ψωρίαση μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου καθώς επίσης συνδέονται με αύξηση του TNF-α και της IL-6. (21)

Η λεπτίνη αποτελεί έναν κρίσιμο ρυθμιστή των ορμονών του μεταβολισμού και οι συγκεντρώσεις της συνδέονται άμεσα με την επακόλουθη ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ2 και στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα λεπτίνης παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα και σε ασθενείς με ψωρίαση και συνδέονται θετικά με τη σοβαρότητα της ψωρίασης. (22) Πρόσφατες έρευνες επισημαίνουν τη συμμετοχή και άλλων αδιποκινών, όπως τις RBP 4 (Retinol Binding Protein 4), fetuin-A και lipocalin-2, ως μεσολαβητές της παχυσαρκίας στην ψωρίαση και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης συννοσηροτήτων στην ψωρίαση. (23)

Το οξειδωτικό στρες είναι η απορρύθμιση μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου ROS (Reactive Oxygen Species) - συμπεριλαμβανομένων και των ελευθέρων ριζών- και των ενδογενών αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών προκαλώντας υπεροξείδωση των

πρωτεϊνών και λιπιδίων, βλάβη του DNA και κυτταρική δυσλειτουργία και οδηγώντας τελικά σε κυτταρικό θάνατο. (24) Το αυξημένο οξειδωτικό στρες στα κύτταρα του λιπώδους ιστού συνιστά έναν από τους παθολογικούς μηχανισμούς των διαταραχών που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο και συνδέονται με την παχυσαρκία. (25) Έτσι, η μείωση της παραγωγής ROS μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και να βελτιώσει την υπερλιπιδαιμία και την λιπώδη διήθηση του ήπατος. (26)

Καθοριστικός παρουσιάζεται ο ρόλος της μικροχλωρίδας –ιδίως εκείνης που αποικίζει τον γαστρεντερικό σωλήνα και συγκεκριμένα του μικροοργανισμού *Akkermansia muciniphila*- στην εκδήλωση τόσο της ψωρίασης όσο και του μεταβολικού συνδρόμου. Η διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού εμφανίζει στενή συσχέτιση με την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ΣΔ2. (27) Επιπροσθέτως, έχει ερευνηθεί ότι η διαταραχή ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου και η βακτηριακή μετατόπιση (translocation) συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ψωρίασης. Σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ψωρίαση οι οροδείκτες που εκτιμούν τη βλάβη της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού παρουσιάζονται αυξημένοι. Η διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου και η βακτηριακή μετατόπιση συνιστούν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ερμηνεύουν την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση. (28)



(28)

Συσχέτιση ψωρίασης και καρδιαγγειακής νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος (CardioVascular Disease, CVD) ορίζεται ως μία ομάδα καρδιακών και αγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού ΑΕΕ, της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, της βαλβιδικής καρδιακής νόσου, της κολπικής μαρμαρυγής και της καρδιακής ανεπάρκειας. (29) Όπως έχει αποδειχθεί, η ψωρίαση καθώς και η ΨΑ, η κύρια συννοσηρότητα της ψωρίασης, ιδιαίτερα στην πιο σοβαρή τους μορφή, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό παραγόντων καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. (30) Η ψωρίαση συνδέεται στενά με τη στεφανιαία νόσο. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί, σε ασθενείς με ψωρίαση διαπιστώνεται υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ψωρίαση και αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ειδικότερα σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση και σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη ψωριασικής νόσου. (31) Ο σχετικός κίνδυνος εμφανίζεται μεγαλύτερος σε νεότερους ασθενείς αλλά ο κίνδυνος είναι ακόμα σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με ηλικία 60 ετών και άνω. (32)

Όπως είναι ευρέως γνωστό, το μεταβολικό σύνδρομο και οι κλινικές διαταραχές που το απαρτίζουν, συνιστούν έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Είναι αποδεδειγμένη δε η συσχέτισή τους και έχουν διερευνηθεί εκτενώς οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που

εμπλέκονται σε αυτό. Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος συγκαταλέγεται ως συννοσηρότητα της ψωρίασης και κοινό παθοφυσιολογικό μονοπάτι αυτών θεωρείται η συστηματική φλεγμονή. (33)

Τέλος, σύμφωνα με στοιχεία μελετών που έχουν διεξαχθεί σε διεθνές επίπεδο, υποδεικνύεται ένας –εξαρτώμενος από τη βαρύτητα της νόσου- αυξημένος κίνδυνος πρώιμης εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ψωρίαση, ανεξαρτήτως των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα των ερευνών προσθέτουν δεδομένα, με βάση τα οποία επιβεβαιώνεται η σύνδεση της ψωρίασης και του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και συνιστάται η αξιολόγηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας να συνεκτιμάται με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους συγκεκριμένους ασθενείς. (34)

Συσχέτιση ψωρίασης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν το μεταβολικό σύνδρομο, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης εκφύλιση του ήπατος, όπως είναι ευρέως γνωστό, αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικών καρδιαγγειακών και ΑΕΕ. Όπως προαναφέρθηκε, η ψωρίαση συνιστά μία χρόνια φλεγμονώδη νόσο, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα, η οποία εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τους παράγοντες αυτούς καθώς και με το μεταβολικό σύνδρομο. Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ψωρίαση και το μεταβολικό σύνδρομο - εκτός από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς- μοιράζονται και κοινούς μεταβολικούς και γενετικούς παράγοντες κινδύνου. (35) Δεδομένης λοιπόν της ανεύρεσης συσχέτισης της ψωριασικής νόσου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ τίθεται ο προβληματισμός εάν πρόκειται για έμμεση συσχέτιση, καθώς η πλειονότητα των υπό μελέτη ασθενών θα μπορούσαν να φέρουν κάποιο νόσημα του μεταβολικού συνδρόμου. Αν και σε μερικές μελέτες η συσχέτιση της ψωρίασης με τον κίνδυνο ΑΕΕ παραμένει αδιευκρίνιστη, οι περισσότερες προτείνουν την ψωρίαση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ. (36) Τα κλινικά συμπεράσματα των μελετών που έχουν διεξαχθεί αφορούν κυρίως συσχέτιση

της ΨΚΠ σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές της. Τόσο η ήπια όσο και η σοβαρή ΨΚΠ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και ΑΕΕ, ενώ η σοβαρή ψωρίαση σχετίζεται επιπλέον με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. (37)

Η συσχέτιση αυτή που εντοπίζεται ερμηνεύεται παθοφυσιολογικά από την αυτοάνοση/αυτοφλεγμονώδη ιδιότητα της ψωριασικής νόσου. Ένας από τους πιο καθοριστικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για την βαρύτητα της νόσου θεωρείται η δράση του LL37, ενός από τα σημαντικά αυτοαντιγόνα στο πλαίσιο αυτό. Τα ειδικά για το LL37 CD4⁺ και CD8⁺ T-κύτταρα ανιχνεύονται σε περίπου τα 2/3 των ασθενών με συστηματική κατανομή των ψωριασικών πλακών και μπορεί να βρίσκονται στο προσβεβλημένο δέρμα ή ακόμα και στο αίμα των ατόμων. Επομένως, υψηλότερος επιπολασμός του συγκεκριμένου τύπου ανοσοκυττάρων συνεπάγεται μεγαλύτερη εγγενή παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-17, IL-21 και IL-22. (38) Επιπλέον, η παρουσία διαταραχής ρύθμισης στην απόκριση Th1 στην ψωρίαση αυξάνει την πιθανότητα επιτάχυνσης της ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών, η οποία έπεται της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που ξεκινά από το LL37. Αυτό οφείλεται στην έντονη ανοσολογική απόκριση που προκαλούν οι κυτταροκίνες και κατ' επέκταση προάγεται η βλάβη και η φλεγμονή του ενδοθηλίου, η οποία συνιστά κύριο παθογενετικό μηχανισμό της αθηροσκλήρυνσης και της αγγειακής στένωσης. Η συμμετοχή των λιποπρωτεϊνών στην δημιουργία των αθηρωματικών πλακών παραμένει ανεξάρτητος παράγοντας. (39)

Θεραπεία ψωρίασης και μεταβολικό σύνδρομο

Μία επιπλέον παράμετρος την οποία οφείλουμε να αξιολογήσουμε όσον αφορά τη συμμετοχή της ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι η θεραπεία της ψωριασικής νόσου. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωρίασης χρησιμοποιείται ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων και ορισμένα από αυτά ενοχοποιούνται για επιδείνωση των νοσημάτων που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. (40) Σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες που έχουν διενεργηθεί, η χρήση της κυκλοσπορίνης οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης και υπέρταση. Η

επίπτωση στην αύξηση της πίεσης είναι κλινικά σημαντική και αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση. Η σύσταση είναι να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν χρονίως το φάρμακο, ούτως ώστε να αποφεύγεται ο δυνητικός κίνδυνος. (41)

Αντιστοίχως, τα από του στόματος ρετινοειδή θεωρούνται φάρμακα εκλογής για τη φλυκταινώδη ή ερυθροδερμική μορφή ψωρίασης. Ωστόσο η από του στόματος χρήση ακιτρετίνης ή των λοιπών μορφών ρετινοειδών μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, με αύξηση των εργαστηριακών τιμών των ηπατικών ενζύμων AST, ALT και της LDH, καθώς και σε διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και υπερλιπιδαιμία.(42)

Όσον αφορά τους βιολογικούς παράγοντες για την θεραπεία της μέτριας/σοβαρής ΨΚΠ υπάρχουν 4 κατηγορίες που έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιούνται: οι αναστολείς TNF-α (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol), οι αναστολείς IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), οι αναστολείς IL-12/23 (ustekinumab) και οι αναστολείς IL-23 (uselkumab, tildrakizumab, risankizumab). (43) Οι αλληλοεπικαλυπτόμενες φλεγμονώδεις οδοί και η γενετική προδιάθεση που συνδέουν παθοφυσιολογικά την ψωριασική νόσο και το μεταβολικό σύνδρομο οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι εν λόγω κλινικές καταστάσεις συσχετίζονται και αλληλεπιδρούν. Αντιστοίχως, η αποτελεσματική θεραπεία της μίας νόσου μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση και βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων των υπολοίπων. (44) Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς του μικρού μεγέθους δείγματος, της ετερογένειας των βασικών μεταβολικών παραμέτρων, των συννοσηροτήτων και τις διακυμάνσεις της σοβαρότητας της ψωρίασης μεταξύ των ασθενών που υπεβλήθησαν στις μελέτες, τα τρέχοντα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μείωση της συστηματικής φλεγμονής που επιτυγχάνεται με τις θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες μπορεί να έχει θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα των ασθενών με ψωρίαση. Αντιστοίχως, η αποτελεσματική διαχείριση των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, είτε μέσω φαρμακευτικής αγωγής, είτε μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής, έχει αποδειχθεί

ότι οδηγεί σε βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της ψωριασικής νόσου. (45)

Σε κάθε περίπτωση, η ανάγκη συστηματικής επιτήρησης και ελέγχου των ασθενών με ψωρίαση για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου κρίνεται επιτακτική. Είναι απαραίτητο για τον κλινικό ιατρό να εστιάσει στην αναγνώριση των συννοσηροτήτων της ψωρίασης –και ειδικότερα στην συνύπαρξή της με μεταβολικές διαταραχές και νοσήματα του μεταβολικού συνδρόμου, ώστε να παρέχεται η κατάλληλη φαρμακολογική και μη-φαρμακολογική καθοδήγηση στους ασθενείς. Κατά τον σχεδιασμό θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση του τρόπου ζωής του ασθενούς και των παραγόντων κινδύνου καθώς και τακτική παρακολούθηση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και των επιπέδων σακχάρου. Όσον αφορά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, αν και τα αποτελέσματά τους είναι πολλά υποσχόμενα, πρόκειται για νεότερα φάρμακα των οποίων οι επιδράσεις στους παράγοντες επιδείνωσης του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να μην είναι ακόμα πλήρως κατανοητές. (46)

Ψωρίαση και κακοήθειες

Η γήρανση του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα και η επακόλουθη αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου, έχει κινητοποιήσει την ευαισθητοποίηση σχετικά με την πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ της ψωριασικής νόσου και του καρκίνου. Η συσχέτιση αυτή διερευνάται τόσο σε παθοφυσιολογικό επίπεδο όσο και αιτιοπαθολογικά με τη συμβολή της μακροχρόνιας χρήσης βιολογικών και ανοσοτροποποιητικών θεραπειών. (47) Η χρόνια φλεγμονή, όπως είναι ευρέως γνωστό, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασματικών ασθενειών. Αυτό επιβεβαιώνεται σε παθολογικές κλινικές καταστάσεις που συνδέονται με χρόνια φλεγμονή και αυξημένη ογκογένεση, όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε περιπτώσεις γαστρίτιδας, κυστίτιδας, ελκώδους κολίτιδας, βρογχίτιδας και ΡΑ. (48)

Ο ρόλος των φλεγμονωδών μεσολαβητών στην νεοπλασία θεωρείται ότι πραγματοποιείται μέσω πρόκλησης ογκογόνων μεταλλάξεων, προσαρμοστικών αποκρίσεων, αντίστασης στην απόπτωση και προσαρμοστικές περιβαλλοντικές μεταβολές, όπως νεοαγγειογένεση. Οι κυτταροκίνες, οι οποίες συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ψωρίασης -συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)- α , της ιντερλευκίνης (IL)-1 β , της IL-12, της IL-17A, της IL-22 και της IL-23- έχει αποδειχθεί ότι παίζουν επίσης ρόλο σε ορισμένες κακοήθειες.(49)

Ωστόσο, είναι δύσκολο να διαχωριστεί η συμμετοχή των συγγενικών συννοσηροτήτων, ιδιαιτέρως του καπνίσματος, της παχυσαρκίας, του ΣΔ2 και της κατανάλωσης αλκοόλ, οι οποίες ανεξαρτήτως συσχετίζονται με καρκινογένεση. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διενεργηθεί, παρατηρείται μια ήπια αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης κακοηθειών συμπαγών οργάνων, η οποία αυξάνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της ψωριασικής νόσου. (50) Όσον αφορά τους όγκους συμπαγών οργάνων, πρόκειται για καρκίνο του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστεως, του παχέος εντέρου, του νεφρού, του οισοφάγου, του λάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας και του παγκρέατος. Βέβαια, η παρουσία συσχέτισης αντικατοπτρίζει κατά κύριο λόγο τους συμπαράγοντες κινδύνου για την παχυσαρκία, όπως για παράδειγμα είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. (51) Στους ασθενείς με ψωρίαση παρατηρείται παράλληλα μια ήπια αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης αιματολογικών κακοηθειών, κυρίως όσον αφορά το λέμφωμα Hodgkin και το δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων (CTCL). Επιπροσθέτως, είναι κρίσιμο να τονιστεί ότι ο κίνδυνος ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος (SCC) διαπιστώνεται αυξημένος στην ψωρίαση, ενώ ο κίνδυνος μελανώματος (MM) θεωρείται χαμηλότερος. (52)

Η PUVA (>200θεραπείες) ή/και η συνεχόμενη θεραπεία με κυκλοσπορίνη (για διάστημα>6μήνες) έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης SCC σε ψωριασικούς ασθενείς. Η ανοσοτροποποιητική έχει ελάχιστη –εάν υπάρχει- σημαντική επιπρόσθετη επίδραση στη δημιουργία συμπαγών όγκων ή αιματολογικών κακοηθειών. Θεωρείται κρίσιμος ο έγκαιρος έλεγχος της μέτριας/ σοβαρής ψωριασικής νόσου με κατάλληλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, δεδομένου ότι η μείωση του φλεγμονώδους

φορτίου οδηγεί αντιστοίχως σε μείωση του σχετικού κινδύνου νεοπλασίας σε ασθενείς με ψωρίαση. Εν κατακλείδι, καθώς οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και καπνίσματος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και καθώς η ψωρίαση έχει συνδεθεί με την παχυσαρκία, η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής θεωρείται ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη ορισμένων τύπων καρκίνου. (53)

Ψωρίαση και ΙΦΝΕ

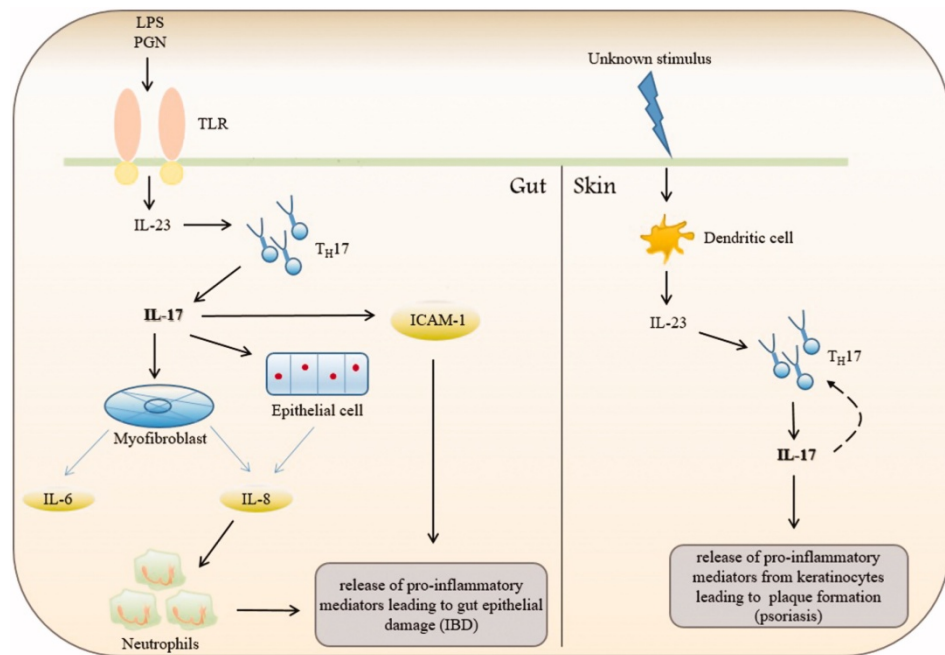
Οι ΙΦΝΕ (Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου) συνιστούν χρόνιες υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες απαιτούν μακροχρόνια αντιμετώπιση. Τόσο οι ΙΦΝΕ όσο και η ψωρίαση αποτελούν νόσους με κυρίαρχο το στοιχείο της χρόνιας φλεγμονής. Παραθέτουμε ότι ο επιπολασμός της ψωριασικής νόσου σε ασθενείς με νοσο Crohn είναι 9,6%, ενώ ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό είναι 2,2% και αντιστοίχως ο επιπολασμός της νόσου Crohn σε ασθενείς με ψωρίαση είναι 0,5% ενώ στις ομάδες ελέγχου είναι μόλις 0,2%. Αντίστοιχα ποσοστά εμφανίζει ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με ψωρίαση. (54) Σε πολλαπλές μελέτες που έχουν διενεργηθεί ανευρίσκεται συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και ΙΦΝΕ. (55) Τα πιθανά παθοφυσιολογικά μονοπάτια που ερμηνεύουν την ύπαρξη της εν λόγω συσχέτισης περιλαμβάνουν γονιδιακές μεταλλάξεις, δυσλειτουργία των ανοσολογικών μηχανισμών, συστηματική φλεγμονή και διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διερευνήσει τη γενετική σχέση μεταξύ ψωρίασης και ΙΦΝΕ ανευρίσκουν συσχέτιση με τη χρωμοσωμική περιοχή 6p21 η οποία περιλαμβάνει γονίδια που σχετίζονται με το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (MHC) (56), ενώ επιπλέον 7 γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των IL23R και IL12B που δεν σχετίζονται με το MHC έχει βρεθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεση τόσο της ψωρίασης όσο και των ΙΦΝΕ. Το γονίδιο IL23R κωδικοποιεί μια υπομονάδα του υποδοχέα IL-23 η οποία επηρεάζει τη δεσμευτική ικανότητα της IL-23. Η ιντερλευκίνη-23, όπως είναι γνωστό, είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των TH17 λεμφοκυττάρων που παράγουν IL-17. Η σύνδεση της IL-17 στον υποδοχέα της διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των

κερατινοκυττάρων, την ωρίμανση των μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων και τη συγκέντρωση ουδετερόφιλων και μακροφάγων σε ψωριασικές βλάβες. Στο γαστρεντερικό σύστημα, αντίστοιχως, αυξημένη έκφραση της IL-17 στον βλεννογόνο ανευρίσκεται στο έντερο και στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, το γονίδιο IL12B κωδικοποιεί την υπομονάδα p40 η οποία συμμετέχει στις οδούς σηματοδότησης τόσο της IL-12 όσο και της IL-23. Επομένως, η IL-12B είναι μια βασική υπομονάδα κυτοκίνης στην παθογένεση τόσο της ψωρίασης όσο και της IBD (54,57)

Από την άλλη πλευρά, η προσβολή του δέρματος και του εντέρου στην ψωρίαση και στις ΙΦΝΕ αντιστοιχώς παρουσιάζουν ομοιότητες, συμπεριλαμβανομένης της τεράστιας μικροβιακής ποικιλομορφίας και της άφθονης παροχής αίματος. Η μικροχλωρίδα επηρεάζει τη φυσιολογία και την ανοσολογική απόκριση του επιθηλίου του δέρματος και του εντέρου ρυθμίζοντας τους βιολογικούς μεταβολίτες. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών, αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών και κατά συνέπεια, ρύθμιση της δραστηριότητας και διαφοροποίησης των T κυττάρων. Επομένως, η διαταραχή της μικροχλωρίδας μπορεί να προκαλέσει απορρύθμιση των ανοσολογικών μηχανισμών. Τα στοιχεία που ανακύπτουν υποστηρίζουν τη θεωρία του άξονα εντέρου-δέρματος που περιγράφει τη στενή συσχέτιση μεταξύ της εντερικής δυσβίωσης και των δερματικών εκδηλώσεων. Στους ασθενείς με ψωρίαση, όπως αποδεικνύουν οι μελέτες η μικροχλωρίδα του εντέρου παρουσιάζει μειωμένη ποικιλομορφία και συγκέντρωση σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, στοιχεία όμοια σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και κατ' επέκταση συσχέτιση μεταξύ των νοσημάτων αυτών. (58)

Παρόλο που η θεραπεία με αναστολείς IL-17 έχει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ψωρίασης και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της ΨΑ και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, στην περίπτωση των ΙΦΝΕ δεν φαίνεται να ισχύει αυτό. (59) Τα φάρμακα κατά της IL-17 φαίνεται να σχετίζονται με την έξαρση και την επαγωγή των ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με έρευνες που έχουν διενεργηθεί, αναφορές νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας ήταν λιγότερες στις ομάδες που χορηγούνταν placebo σε

σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας, αλλά οι ομάδες εικονικού φαρμάκου ήταν περιορισμένες τόσο στο μέγεθος του πληθυσμού όσο και στη διάρκεια της μελέτης. (60) Παράλληλα, θεωρείται ότι η χρήση ΜΣΑΦ, η χρήση φαρμάκων κατά του TNF και το τρέχον ιστορικό καπνίσματος αποτελούν πιθανές συγχυτικές μεταβλητές στην παρατηρούμενη υποτροπή των ΙΦΝΕ, ωστόσο χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψη το ιστορικό των ασθενών πριν την έναρξη θεραπείας με αναστολείς IL-17.(61)



(57)

Ψωρίαση και ψυχικές διαταραχές

Όπως έχει αναπτυχθεί εκτενώς, παρόλο που η ψωρίαση θεωρούνταν αμιγώς δερματική νόσος, δύναται πλέον –λόγω των συννοσηροτήτων που εμφανίζει– να λαμβάνεται υπόψη ως συστηματικό νόσημα. Σε μελέτες συστηματικής ανασκόπησης επισημαίνεται ότι ο επιπολασμός των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν 28% βάσει απαντήσεων σε ερωτηματολόγια, ενώ ο επιπολασμός της κλινικής κατάθλιψης παρουσιάζεται 9%, 12% και 28%, με βάση τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τους κωδικούς Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων και το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών DSM-4 αντιστοίχως. (62) Επιπροσθέτως, το ποσοστό επίπτωσης της κατάθλιψης σε μέτρια/σοβαρή ψωριασική νόσο είναι αρκετά μεγαλύτερο σε σχέση με ασθενείς με ήπια νόσο. Η οξεία κατάθλιψη αποδεικνύεται ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα και ΑΕΕ και η χρόνια κατάθλιψη συσχετίζεται μόνο με ΑΕΕ, ενώ σημειώνεται ότι η κατάθλιψη εκλαμβάνεται όχι μόνο ως συννοσηρότητα αλλά και ως παράγοντας επιδείνωσης της ψωρίασης. (63)

Πολλαπλές μελέτες έχουν διερευνήσει τον υποκείμενο μηχανισμό αυτής της ταυτόχρονης εμφάνισης. Είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένο ότι οι κυτταροκίνες έχουν μεγάλη επίδραση στην εκδήλωση της κατάθλιψης. Στην πραγματικότητα, αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η ιντερλευκίνες IL- 6 και IL-17 ανευρίσκονται σε ασθενείς με κατάθλιψη, ενώ όπως έχει ήδη αναφερθεί εντοπίζονται και στην ψωρίαση. (64)

Όσον αφορά την παρουσία αγχώδους διαταραχής στην ψωριασική νόσο, το συνολικό ποσοστό επιπολασμού επισημαίνεται 7% - 48%, το οποίο ποσοστό είναι σημαντικά υψηλότερο από τον παγκόσμιο επιπολασμό της, ενώ αναφέρεται μεγαλύτερο σε ασθενείς με σοβαρή νόσο σε σχέση με ελαφριά μορφή. Επιπροσθέτως, η παρουσία ΨΑ σχετίζεται με μεγαλύτερο επιπολασμό αγχώδους διαταραχής σε σύγκριση με ασθενείς με ψωρίαση χωρίς αρθρίτιδα. (65) Η ψύχωση, ως συννοσηρότητα της ψωρίασης αναφέρεται σε αρκετές μελέτες αναφοράς, ενώ σε μερικές καταδεικνύεται η συσχέτιση της σχιζοφρένειας και άλλων μορφών ψύχωσης με την ψωρίαση. (66) Αποτελεί

επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ψωρίαση αποδεικνύεται να συσχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας και μη συναισθηματικής ψύχωσης. (67)

Οι γνωστικές λειτουργίες είναι κρίσιμες για την αντίληψη και την κρίση. Περιλαμβάνουν την επεξεργασία πληροφοριών, την προσοχή, την μάθηση, τη μνήμη, την παραγωγή γλώσσας και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Διαφορετικές πτυχές της γνωστικής λειτουργίας παρουσιάζονται μειωμένες στην ψωρίαση, με περισσότερο χαρακτηριστική την ψυχοκινητική ταχύτητα, την απόδοση της οπτικοχωρικής λειτουργικής μνήμης, την ικανότητα μετατόπισης καθώς και τη λεκτική λειτουργική μνήμη και την προσοχή σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. (62) Σε άλλες μελέτες αναφέρονται επίσης βλάβες στις εκτελεστικές λειτουργίες, στον οπτικοχωρικό τομέα, στη μακροπρόθεσμη λεκτική μνήμη και στην προσοχή. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, είναι προφανές ότι στην ψωρίαση εμπλέκονται διάφορα μέρη του εγκεφάλου, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ενώ η νευροαπεικόνιση ατόμων με ψωρίαση περιέγραψε σημαντική μείωση στο πάχος του φλοιού. Η γνωστική εξασθένηση δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα ούτε με τη διάρκεια της τελευταίας έξαρσης της νόσου, ενώ συσχετίζεται σημαντικά με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, δηλαδή όσο περισσότερο διαρκεί η ψωρίαση, τόσο μεγαλύτερες εγκεφαλικές βλάβες διαπιστώνονται. Αξίζει να σημειωθεί ότι η γνωστική δυσλειτουργία σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης άνοιας στο μέλλον, ωστόσο συνολικά η συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και άνοιας παραμένει αμφιλεγόμενη. (68)

Παράλληλα, ορισμένες χαρακτηριστικές διαταραχές προσωπικότητας συναντώνται συχνότερα σε ασθενείς με ψωρίαση, μεταξύ αυτών η σχιζοειδής, η αποφευκτική, η εξαρτημένη, η κυκλοθυμική και η ψυχαναγκαστική διαταραχή να είναι οι πιο χαρακτηριστικές. (62) Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, στυτική δυσλειτουργία και οργασμική διαταραχή αναφέρονται στην ψωρίαση, ενώ η συμμετοχή των αρθρώσεων, το γυναικείο φύλο, η αύξηση της ηλικίας, η ψωρίαση των γεννητικών οργάνων και η παρουσία άλλων ψυχιατρικών νοσηροτήτων, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης καθώς και της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας, να αποτελούν προδιαθετικούς παράγοντες εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση. (69) Όσον αφορά την εμφάνιση διαταραχών ύπνου, στην ψωρίαση

επισημαίνεται συχνά η παρουσία αϋπνίας, νυχτερινής ή πρόωπης αφύπνισης, συνδρόμου ανήσυχων άκρων (Restless Leg Syndrome, RLS) καθώς και του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας ύπνου. (70) Τέλος, μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση ψωρίασης και διατροφικών διαταραχών. Καθώς η παχυσαρκία είναι συχνή στην ψωριασική νόσο, θεωρείται πιθανό μία υποκείμενη διατροφική διαταραχή να συμβάλει σε αυτό, μεταξύ αυτών η Διαταραχή Επεισοδιακής Υπερφαγίας (Binge Eating Disorder, BED). (71)

A.2.2 Ατοπική δερματίτιδα

Η ατοπική δερματίτιδα, στοιχειοθετεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδη πάθηση του δέρματος, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό, ερύθημα, οίδημα και λειχηνοποίηση. (72) Η νόσος, η οποία παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, χαρακτηρίζεται κυρίως από φολιδωτές, κνησμώνδες, ερυθματώδεις βλάβες που εντοπίζονται σε καμπτικές επιφάνειες, συνοδευόμενες σε πολλές περιπτώσεις από πόνο, και επηρεάζει έναν στους 10 ανθρώπους στη ζωή του. (73) Η αιτιολογία της περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης, της ανοσολογικής απορρύθμισης, των περιβαλλοντικών παραγόντων και της διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας του δερματικού φραγμού. Παρά τον υψηλό επιπολασμό και τη σημαντική επίπτωση που εμφανίζει η νόσος, ωστόσο, η ακριβής αιτιολογία του ΑΔ παραμένει ακόμα όχι πλήρως κατανοητή. (74)

Η ΑΔ επηρεάζει έως και το 12% των παιδιών (και συγκεκριμένα έως και το 20% των βρεφών) και το 3% έως 7% των ενηλίκων, γεγονός που απασχολεί το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Η ΑΔ εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία, με το 60% των ασθενών να αναπτύσσουν ΑΔ πριν από την ηλικία ενός έτους και το 90% έως την ηλικία των πέντε ετών. Σε σύγκριση με υγιή παιδιά, τα παιδιά με ΑΔ εμφανίζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν τροφικές και περιβαλλοντικές αλλεργίες (σε ποσοστό 15% έναντι 4% που εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό), άσθμα (25% έναντι 12%) και αλλεργική ρινίτιδα (34% έναντι 14%). Οι ασθενείς με ΑΔ είναι επίσης πιο πιθανό να αναπτύξουν λοιμώξεις του αυτιού (27% έναντι 22%), στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα (8% έναντι 3%) και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (8% έναντι 3%). (72)

Η εν λόγω δερματοπάθεια προσβάλλει σε ίσο βαθμό και τα δύο φύλα, ενώ εμφανίζει κληρονομική προδιάθεση. Εφόσον εκδηλώνει ο ένας γονέας ΑΔ, υπάρχει 56% πιθανότητα να νοσήσει και το παιδί, ενώ όταν νοσούν και οι δύο γονείς, η πιθανότητα ανέρχεται στο 81%. ενετικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που διαταράσσουν την επιδερμίδα. (75) Η ΑΔ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ως προς την σοβαρότητα, τα κλινικά

χαρακτηριστικά και την πορεία, με μια πολύπλοκη υποκείμενη παθοφυσιολογία. Η παθοφυσιολογία της ΑΔ είναι πολυπαραγοντική και, όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνει μια αλληλεπίδραση μεταξύ του δυσλειτουργικού δερματικού φραγμού, της ανοσολογικής απορρύθμισης, ξεκινώντας με μια απόκριση του πυρήνα των TH2 που συνοδεύεται με ευαισθητοποίηση IgE σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα και περαιτέρω εξέλιξη με αποκρίσεις των TH1, TH17 και TH22 - και δυσβίωση του μικροβιώματος του δέρματος

Οι δύο κύριοι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται σταθερά στην ανάπτυξη της ΑΔ είναι το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο φιλαγγρίνης (FLG). Το γονίδιο FLG είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό της προφιλαγγρίνης, η οποία διασπάται περαιτέρω σε μονομερή φιλαγγρίνης. Η έλλειψη αυτών των μονομερών θέτει σε κίνδυνο τον επιδερμικό φραγμό, επιτρέποντας σε αλλεργιογόνα, ερεθιστικά και βακτήρια να πυροδοτήσουν μια υπεράνοση απόκριση. Η αυξημένη έκφραση της IL-4 και της IL-13 οδηγεί περαιτέρω στην ανοσολογική απόκριση TH- 2 κυττάρων, οδηγώντας σε έκπτωση του δερματικού φραγμού. Η γενετική ευαισθησία, μαζί με τις μεταλλάξεις του γονιδίου FLG που είναι η κεντρική αλλά όχι η μόνη αναγνωρισμένη γενετική διαταραχή, καθώς και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως για παράδειγμα η υπεριώδης ακτινοβολία, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η σκληρότητα του νερού, η οικιακή υγιεινή και η κλιματική αλλαγή συμβάλλουν στη διαμόρφωση του πολυδιάστατου μοντέλου της ΑΔ. (74,76)

Δεδομένου ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔ ποικίλλουν, η διαφορική διάγνωση είναι εκτενής. Στη διαφορική διάγνωση της ΑΔ περιλαμβάνονται ποικίλα δερματικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων της δερματίτιδας εξ επαφής, της ερπητοειδούς δερματίτιδας, της ψωρίασης, του δερματικού λεμφώματος T-κυττάρων, της κνίδωσης, της σημγματορροϊκής δερματίτιδας, της δερματοφυτίας και άλλων δερματοπαθειών. (77) Η διάγνωση της ΑΔ τίθεται κλινικά χωρίς οριστική εργαστηριακή εξέταση. Όσον αφορά τις επιπλοκές της νόσου, η λοίμωξη αποτελεί την πιο κοινή επιπλοκή της ΑΔ και οφείλεται κυρίως στη διαταραχή της επιδερμίδας και στην ανοσολογική απορρύθμιση που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου FLG. Οι δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούνται συνήθως από

Staphylococcus aureus και β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, ενώ κλινικά ο παρατεταμένος ξεσμός μπορεί να οδηγήσει σε μεταφλεγμονώδη σχηματισμό ουλής και λειχηνοποίηση.

Η ΑΔ, όπως επισημαίνεται προηγουμένως, συνιστά ένα συχνό δερματικό νόσημα, το οποίο εμφανίζει συσχέτιση τόσο με ατοπικές όσο και με μη ατοπικές συννοσηρότητες. Οι ασθενείς με ΑΔ είναι ευρέως γνωστό ότι διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν αλλεργικές συννοσηρότητες, ωστόσο είναι λιγότερο διαδεδομένη η συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και μη αλλεργικών καταστάσεων. Η κατανόηση αυτών των μη αλλεργικών συννοσηροτήτων προσφέρει τη δυνατότητα βελτίωσης των αποτελεσμάτων των ασθενών και βοηθά στον μετριασμό του κόστους και των επιβαρύνσεων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις. Οι συννοσηρότητες της ΑΔ περιλαμβάνουν μια πληθώρα συστημάτων και παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, αυτοάνοσων, λοιμωδών, νεοπλασματικών, αλλεργικών, ψυχιατρικών και άλλων. Το ενδιαφέρον για τη μελέτη του συγκεκριμένου πεδίου παραμένει αυξημένο, καθώς η ύπαρξη ή ο κίνδυνος συννοσηροτήτων μπορεί ποικιλοτρόπως να επηρεάσει και να καθορίσει τη διαχείριση των ασθενών με ΑΔ. Κατά συνέπεια, ορισμένες θεραπείες της ΑΔ δύνανται να βελτιώσουν και τις συννοσηρότητες της, ενώ άλλες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισής τους. Αντιστοίχως, η παρουσία ή η απουσία τους μπορεί με τη σειρά της να καθορίσει και τη βαρύτητα της ΑΔ. (78)

ΑΔ και ατοπικές συννοσηρότητες

Όπως προαναφέρθηκε, η ΑΔ εκδηλώνεται συνήθως κατά τα πρώτα έτη της ζωής και συχνά ακολουθείται από τη διαδοχική εμφάνιση αλλεργικών ασθενειών που αντιπροσωπεύουν την ατοπική πορεία, ειδικότερα τροφικές αλλεργίες, άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα και επιπεφυκίτιδα. Ως ατοπία ορίζεται η τάση, ατομική ή οικογενειακή, να παράγονται αντισώματα IgE ως απόκριση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, η οποία πιθανώς ακολουθείται από την ανάπτυξη άσθματος, ρινοεπιπεφυκίτιδας, ΑΔ και/ή τροφικής αλλεργίας. Είναι σαφές ότι όλοι οι ασθενείς με ΑΔ δεν παρουσιάζουν αλλεργική ευαισθητοποίηση IgE, και επομένως δεν είναι ατοπικοί. (79)

Η συγκεκριμένη αλληλουχία ωστόσο αμφισβητείται, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα αναπτυξιακά προφίλ εμφανίζουν μεγαλύτερη ετερογένεια. Οι ασθενείς με ΑΔ, στην ενήλικη ζωή αναφέρεται ότι εκδηλώνουν σε αυξημένη συχνότητα δερματοπάθειες, όπως έκζεμα χεριών και αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, οι οποίες ωστόσο δεν συμπεριλαμβάνονται στα συνήθη στοιχεία της ατοπικής πορείας. Η αλλεργική ευαισθητοποίηση, όπως είναι γνωστό, μπορεί να προκύψει από διαταραχή της λειτουργίας του δερματικού φραγμού η οποία διευκολύνει τη διείσδυση αλλεργιογόνων. Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα από έρευνες που έχουν διεξαχθεί, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FLG που κωδικοποιεί τη φιλαγγρίνη, είναι παρούσες σε ποσοστό έως και 46% των ασθενών με ΑΔ και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΔ και άσθματος. (77,80)

Η διαταραχή της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού, όπως προαναφέρθηκε, συνιστά ένα βασικό χαρακτηριστικό της παθογένεσης της ΑΔ, που συμβάλλει στη φλεγμονή του δέρματος και στα επακόλουθα κλινικά συμπτώματα της νόσου. Τα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιογόνων τροφίμων, μπορούν να διεισδύσουν μέσω του εξασθενημένου φλεγμονώδους δερματικού φραγμού και ακολούθως να προάγουν την ευαισθητοποίηση των τροφίμων. Η αλληλεπίδραση των αλλεργιογόνων με μια πληθώρα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών, TH2 κυττάρων, βασεοφίλων, ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων οδηγεί σε μια διαδοχική σειρά αντιδράσεων που περιλαμβάνει παραγωγή κυτταροκινών IL-4, IL-13, IL-33, TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin, θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη) και οδηγεί στην παραγωγή ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE από ώριμα πλάσματοκύτταρα. (86)

Πιο αναλυτικά, εφόσον τα εξωτερικά αλλεργιογόνα έρθουν σε επαφή με τον κατεστραμμένο δερματικό φραγμό, τα κερατινοκύτταρα διεγείρονται για να εκκρίνουν TSLP και άλλους παράγοντες και σε συνδυασμό με τα κύτταρα Langerhans (LCs) διεγείρουν τις ανοσοαποκρίσεις των TH2. Εν συνεχεία, διεγείρεται η παραγωγή μη ειδικής ανοσοσφαιρίνης (Ig)E (στην περίπτωση που τα παιδιά εκτίθενται σε αλλεργιογόνα όπως τα ακάρεα για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να εμφανιστεί ειδική IgE). Επιπροσθέτως, τα T κύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα και τα έμφυτα λεμφοειδή

κύτταρα τύπου 2 (Innate Lymphoid Cells Type 2, ILC2s) διεισδύουν για να εκκρίνουν κυτταροκίνες, που οδηγούν σε φλεγμονώδη απόκριση του δέρματος τοπικά. Οι ασθενείς με ΑΔ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο τύπους με βάση εάν το επίπεδο IgE είναι αυξημένο: ενδογενές (φυσιολογικό IgE και μη αλλεργικό) και εξωγενές (υψηλό επίπεδο IgE που σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου). Σύμφωνα με τα δεδομένα μελετών, αποδεικνύεται ότι η εξωγενής ΑΔ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ατοπικής πορείας. Ωστόσο, γενικότερα, ο ρόλος της IgE στην παθοφυσιολογία της ΑΔ δεν θεωρείται μείζων. (87)

Επιπροσθέτως, οι κυτταροκίνες IL-4, IL-13, IL-25, IL-22 και IL-33 οι οποίες παρουσιάζονται αυξημένες στην ΑΔ, καταστέλλουν την έκφραση φιλαγγρίνης στα κερατινοκύτταρα και με τη σειρά τους οδηγούν σε έλλειμμα του δερματικού φραγμού, σε περαιτέρω δυσλειτουργία του ή/και σε επιδείνωση κληρονομικών ελαττωμάτων του φραγμού. (81) Η επακόλουθη μετανάστευση ευαισθητοποιημένων Τ κυττάρων και η παραγωγή IgE στους αεραγωγούς ευνοεί την εγκατάσταση της νόσου στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς. Ο ρόλος της ακεραιότητας του δερματικού φραγμού στην ΑΔ αποδεικνύεται μείζων, γεγονός που δικαιολογεί περαιτέρω την αποτελεσματική εφαρμογή μαλακτικών κρεμών, οι οποίες πιθανότατα συμβάλλουν στην υποκατάσταση της ακεραιότητάς του, αυξάνοντας την έκφραση των πρωτεϊνών φραγμού και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων και μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. (80,82)

Ατοπική δερματίτιδα και τροφική αλλεργία

Δεδομένου του αυξανόμενου επιπολασμού των αλλεργικών παθήσεων κατά τα τελευταία χρόνια, με το πρώτο «επιδημικό» κύμα αναπνευστικής αλλεργίας να αυξάνεται σταδιακά εδώ και 50 χρόνια, διανύουμε τώρα ένα δεύτερο «επιδημικό» κύμα «τροφικής αλλεργίας». Στη γνωστή ως «ατοπική πορεία», η ΑΔ έχει προταθεί ως το πρώτο «βήμα», με την τροφική αλλεργία, την αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα να εμφανίζονται είτε ταυτόχρονα είτε σε μεταγενέστερο στάδιο. (83)

Η τροφική αλλεργία ορίζεται ως αντίδραση τροφικής υπερευαισθησίας που προκαλείται από ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ ο όρος τροφική αλλεργία

IgE- μεσολαβούμενη χρησιμοποιείται όταν υπογραμμίζεται ο ρόλος της IgE. Η τροφική ευαισθητοποίηση αναφέρεται στην παραγωγή IgE ειδικής για τα τροφικά αλλεργιογόνα, αλλά δεν είναι συνώνυμη με την τροφική αλλεργία, καθώς τα άτομα μπορούν να παράγουν συγκεκριμένη IgE σε τρόφιμα χωρίς να παρουσιάζουν συμπτώματα κατά την έκθεση. Ως εκ τούτου, η ευαισθητοποίηση είναι απαραίτητη αλλά δεν ταυτίζεται με την έννοια της τροφικής αλλεργίας. (84) Όχι μόνο η IgE- μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία αλλά και άλλοι ενδότυποι τροφικής αλλεργίας (είτε μη μεσολαβούμενη από IgE είτε μικτές) έχουν εμπλακεί στις παροξύνσεις και στη νοσηρότητα της ΑΔ, διαμορφώνοντας ακόμα πιο σύνθετη την αλληλεπίδραση ΑΔ-τροφικής αλλεργίας. Είναι καλά τεκμηριωμένο, ωστόσο, το γεγονός ότι η τροφική αλλεργία δεν συνοδεύει πάντα την ΑΔ. (85)

Σχεδόν το 50% των παιδιών και το 35% των ενηλίκων με ΑΔ είναι ευαισθητοποιημένα σε κοινά περιβαλλοντικά και τροφικά αλλεργιογόνα, και ειδικότερα, όσον αφορά τα τροφικά αλλεργιογόνα τα ποσοστά ευαισθητοποίησης σε ασθενείς με ΑΔ ποικίλλουν από 30% έως 80%, αλλά σε λιγότερο σοβαρούς φαινότυπους της ΑΔ οι κλινικά σχετικές αναλογίες είναι στην πραγματικότητα χαμηλότερες. Ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας ως ταυτόχρονης νόσου ΑΔ έχει αναφερθεί σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, οι περισσότεροι σοβαροί φαινότυποι της ΑΔ, οι ασθενείς με πρώιμη, σοβαρή ή επίμονη νόσο δηλαδή, σχετίζονται με πιο συχνή διάγνωση τροφικής αλλεργίας σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 33% και 39%, ενώ σε περιστασιακές μελέτες να σημειώνονται υψηλότερα ποσοστά έως και 80%. Αντιστοίχως, ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται περίπου 0,1–6%. (83, 86) Επιπροσθέτως, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η τροφική ευαισθητοποίηση κατά την πρώιμη παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης των υπόλοιπων νόσων της ατοπικής πορείας, άσθματος, ΑΔ και αλλεργικής ρινίτιδας. Παράλληλα, η τροφική αλλεργία εμφανίζει προδιάθεση για άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα/επιπεφυκίτιδα ανεξάρτητα από την κατάσταση ΑΔ - υποδηλώνοντας πρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης νέων αλλεργικών καταστάσεων καθώς προχωρά κανείς στην ατοπική πορεία. (80)

Η στενή σχέση μεταξύ της ΑΔ, της τροφικής ευαισθητοποίησης και της τροφικής αλλεργίας, ειδικά κατά την παιδική ηλικία έχει επιβεβαιωθεί. Η δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και η διαεπιδερμική απώλεια νερού (TransEpidermal Water Loss, TEWL) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην παθοφυσιολογία της ΑΔ και προηγούνται τόσο της εμφάνισης της ΑΔ όσο και τροφικής αλλεργίας. Ολοένα και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η τροφική αλλεργία ακολουθεί τη διάγνωση της ΑΔ και οδηγεί στο εύλογο συμπέρασμα ότι η ΑΔ εμπλέκεται στην αιτιολογική οδό προς την τροφική αλλεργία. Επιπροσθέτως, σε αρκετές μελέτες οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας της φιλαγγρίνης συσχετίζονται με τροφική ευαισθητοποίηση κατά τα πρώτα χρόνια ζωής και τροφική αλλεργία αργότερα στην παιδική ηλικία, υποδηλώνοντας ότι η λειτουργία του δερματικού φραγμού καθεαυτή είναι σημαντική για την ανάπτυξη και την σοβαρότητα της τροφικής αλλεργίας. (85)

Όσον αφορά την ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα, αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της γαστρεντερικής οδού, της στοματικής κοιλότητας, του δέρματος και περιστασιακά μέσω της αναπνευστικής οδού. Η πρώιμη από του στόματος έκθεση σε τροφικά αλλεργιογόνα οδηγεί τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στον βλεννογόνο του εντέρου να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και να προάγουν τα μη διαφοροποιημένα CD4⁺ T-κύτταρα εντός των μεσεντέριων λεμφαδένων για να διαφοροποιηθούν σε α4β7⁺ T-κύτταρα του εντέρου. Αυτά τα κύτταρα επάγουν την παραγωγή FOXP3⁺ ρυθμιστικών T-κυττάρων και την έκκριση κυτταροκινών IL-10 και TGF-β που ασκούν ανοσορρυθμιστική δράση προάγοντας την παραγωγή αντισωμάτων IgG4 και αναστέλλοντας τις εξαρτώμενες από TH2 αλλεργικές αποκρίσεις. Ως εκ τούτου, μια πρώιμη επιδερμική ευαισθητοποίηση λόγω απώλειας της ακεραιότητας του δέρματος και της συνακόλουθης απώλειας ανοχής από το στόμα μπορεί να οδηγήσει σε ευαισθητοποίηση και κλινική τροφική αλλεργία. (87)

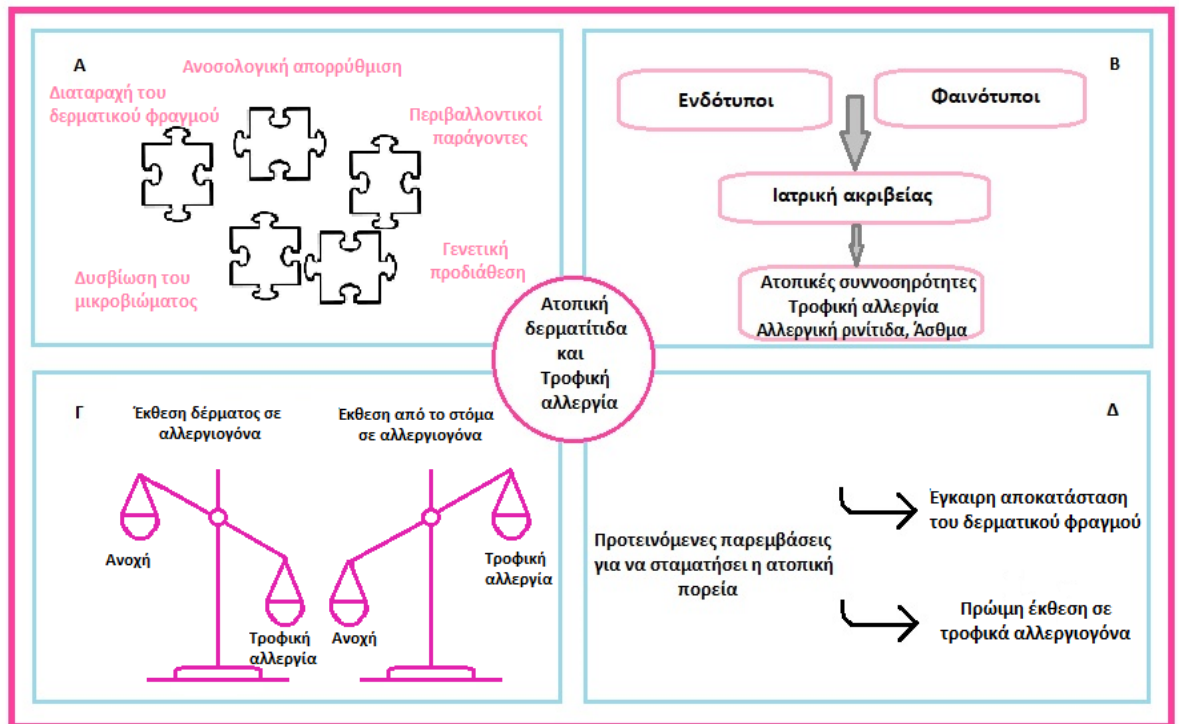
Όσον αφορά τον ρόλο του περιορισμού τροφίμων στη διαχείριση της ΑΔ και της τροφικής αλλεργίας, οι δίαιτες περιορισμού, σε αντίθεση με το παρελθόν, πλέον θεωρείται ότι έχουν περιορισμένα οφέλη και μάλιστα πιθανές επιπτώσεις στην αντιμετώπιση της νόσου. (86) Είναι πλέον γνωστό ότι προκειμένου να βελτιωθεί η ΑΔ, η αποφυγή μιας προηγούμενως ανεκτής

τροφής μπορεί να το μετατρέψει σε ένα δυνητικά απειλητικό για τη ζωή αλλεργιογόνο. Ως εκ τούτου, οι δίαιτες εξάλειψης ενέχουν περισσότερους κινδύνους παρά οφέλη εάν δεν χρησιμοποιηθούν σε ορθά επιλεγμένες περιπτώσεις ΑΔ. Επομένως, θα πρέπει να εφαρμόζονται κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο τη βελτίωση της σοβαρότητας της ΑΔ αλλά και τις δυνητικά αρνητικές επιπτώσεις που κυμαίνονται από διατροφικούς κινδύνους έως απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις. Επομένως, θα πρέπει να ληφθεί με προσοχή η απόφαση στην περίπτωση που ένα τρόφιμο προσδιορίζεται σαφώς ως έναυσμα παρόξυνσης της ΑΔ και να ενημερώνεται ο ασθενής και η οικογένεια για τα περιορισμένα αλλά υπάρχοντα οφέλη και τις πιθανές επιπτώσεις μιας δίαιτας περιορισμού. (86, 87)

Η δυσβίωση του μικροβιώματος του δέρματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προδιάθεση της δυσλειτουργίας του δερματικού φραγμού και κατ' επέκταση της επιδερμидικής ευαισθητοποίησης και της εκδήλωσης κλινικά τροφικής αλλεργίας. Αναφέρεται ότι σε ποσοστό έως και 90% το δέρμα των ασθενών με ΑΔ αποικίζεται από *S. aureus*, ενώ είναι δεδομένο ότι παθογόνα στελέχη *S.aureus* απαντώνται συχνότερα σε δέρμα ασθενών με ΑΔ σε σύγκριση με υγιείς. Τέλος, οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές της κεράτινης στιβάδας, συμπεριλαμβανομένου του αποικισμού από *S. aureus* και της δυσβίωσης του μικροβιώματος, θεωρείται ότι διαχωρίζουν τα παιδιά με ΑΔ και τροφική αλλεργία από εκείνα με ΑΔ χωρίς τροφική αλλεργία, ακόμη και σε δέρμα χωρίς ασυνέχεια. (88)

Συμπερασματικά, ενώ η ΑΔ θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου για τροφική ευαισθητοποίηση και εκδήλωση τροφικής αλλεργίας, η εμφάνισή της, ωστόσο, κρίνεται από τη σοβαρότητα και από τη χρονιότητα της ΑΔ. Σε ασθενείς με ΑΔ, τα ποσοστά τροφικής ευαισθητοποίησης στατιστικά ανευρίσκονται υψηλά, ενώ η συχνότητα της τροφικής αλλεργίας μεσολαβούμενης από IgE που επιβεβαιώνεται από προκλήσεις από το στόμα ποικίλλει, με πιο σοβαρή ΑΔ να συνδέεται συχνότερα με τροφική αλλεργία. Η διαταραχή του δερματικού φραγμού που συναντάται στην ΑΔ αποτελεί το έναυσμα το οποίο προάγει μια σειρά ανοσολογικών αποκρίσεων σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των τροφίμων, και οδηγούν σε έναν φαύλο κύκλο ατοπικών διαταραχών. Η τροφική αλλεργία και

η ΑΔ συνιστούν τις περισσότερο καλά συσχετισμένες διαταραχές, ειδικά κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, καθεμία από τις οποίες επηρεάζει τη σοβαρότητα και τη φυσική πορεία της άλλης. (84, 86)



(87)

Ατοπική δερματίτιδα και άσθμα

Το άσθμα αποτελεί την πιο συχνή χρόνια πνευμονοπάθεια που συναντάται κατά την παιδική ηλικία και ορίζεται ως ένα ετερογενές σύνδρομο υπερβολικής απόκρισης των αεραγωγών ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα με διαφορετική παθοφυσιολογία, το οποίο κλινικά εκδηλώνεται με βήχα, συριγμό και δύσπνοια. Το άσθμα θεωρείται το τρίτο «βήμα» στην ατοπική πορεία –μετά την ΑΔ και την τροφική αλλεργία-, στοιχειοθετεί μια σύνθετη γενετική διαταραχή με ποικίλους φαινότυπους και αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην αλληλεπίδραση πολλαπλών περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. (89) Το πιο κοινό -και επομένως καλύτερα κατανοητό πρότυπο- είναι η νόσος που σχετίζεται με την αλλεργική ευαισθητοποίηση των κυττάρων TH2, γνωστή πλέον ως άσθμα T2-hi. Κατά τα τελευταία χρόνια, ο

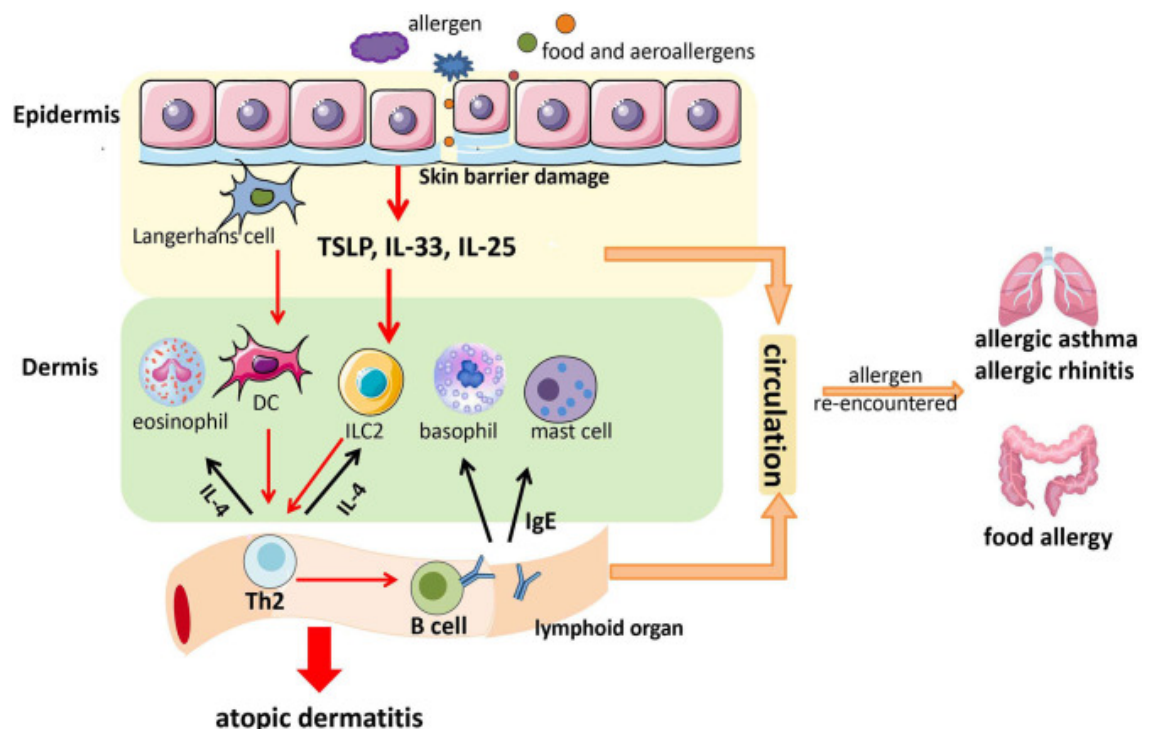
επιπολασμός του άσθματος παρουσιάζει αύξηση σε επιδημικές διαστάσεις στις ανεπτυγμένες χώρες και το άσθμα είναι η πιο κοινή χρόνια ασθένεια στα παιδιά. Είναι ευρέως γνωστό ότι η αλληλεπίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων που δρουν νωρίς στη ζωή και συγκεκριμένων γονιδίων είναι καθοριστική για την ανάπτυξη της χρόνιας, επίμονης μορφής της νόσου. (90)

Πολλοί γενετικοί τόποι και υποψήφια γονίδια έχουν αναφερθεί ότι συσχετίζονται με φαινότυπους που συνδέονται με άσθμα, ατοπία, αυξημένα επίπεδα IgE και βρογχική υπεραντιδραστικότητα και εντοπίζονται σε αλληλόμορφα μικροδορυφόρων δεικτών και μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) εντός συγκεκριμένων γονιδίων ρύθμισης ειδικής IgE και κυτταροκινών/χημειοκινών. Ωστόσο, μερικά μόνο γονίδια που προσδίδουν σημαντική ατοπική προδιάθεση έχουν χαρτογραφηθεί και οι κλινικές επιπτώσεις των γενετικών παραλλαγών σε αυτά τα γονίδια παραμένουν σε μεγάλο βαθμό απροσδιόριστες. (91)

Η ΑΔ, όπως προαναφέρθηκε, εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη άσθματος. Σε αντίθεση με τις ειδικές για τα τρόφιμα αποκρίσεις IgE, οι αποκρίσεις IgE σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα αναπτύσσονται αργότερα κατά την παιδική ηλικία παρέχοντας μια πιθανή εξήγηση για την καθυστερημένη ηλικία εκδήλωσης της εν λόγω κλινικής κατάστασης. (92) Η σχέση μεταξύ ΑΔ και αναπνευστικής αλλεργίας επηρεάζονται από τη σοβαρότητα της ΑΔ. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 20% των παιδιών με ήπια ΑΔ αναπτύσσουν άσθμα, ενώ στην περίπτωση σοβαρής ΑΔ πάνω από το 60% αναπτύσσουν άσθμα. Η παρουσία της ΑΔ σχετίζεται επίσης με αυξημένη σοβαρότητα άσθματος και μεγαλύτερη επιμονή του κατά την ενήλικη ζωή. (93) Παρόμοια με την τροφική αλλεργία, οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητας στο γονίδιο φιλαγγρίνης συνδέονται με την ευαισθησία και τη σοβαρότητα του άσθματος σε ασθενείς με ΑΔ, αλλά όχι σε εκείνους χωρίς ΑΔ - υποδεικνύοντας ότι απαιτείται φλεγμονή του δέρματος για αλλεργική ευαισθητοποίηση.

Παρόλα αυτά τα δεδομένα, κρίνεται μείζον να τονιστεί ότι κάθε ασθενής με ΑΔ δεν εμφανίζει άσθμα και σε κάθε ασθενή με άσθμα δεν προηγείται εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας. Η ατοπική πορεία, παρόλο που έχει

αυξημένη συχνότητα, δεν είναι παρούσα σε όλα τα ατοπικά άτομα, και ιδιαίτερα σε εκείνα με νόσο που εκδηλώνεται κλινικά κατά την ενήλικη ζωή. (94) Η παρουσία τροφικής αλλεργίας αποτελεί έναν επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος. Όσον αφορά τα κύρια τροφικά αλλεργιογόνα, η τροφική αλλεργία στο φιστίκι, στο γάλα και στο αυγό συσχετίστηκαν σημαντικά με την επακόλουθη ανάπτυξη άσθματος. Επιπλέον, οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αθροιστική δράση, δεδομένου ότι οι ασθενείς με πολλαπλές τροφικές αλλεργίες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν αναπνευστική αλλεργία σε σύγκριση με ασθενείς με μία μόνο τροφική αλλεργία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι είναι δύσκολο να ελεγχθούν συγχυτικές επιδράσεις σε αυτές τις αναλύσεις, όπως είναι η ύπαρξη ατομικού ιστορικού ατοπικής δερματίτιδας ή οικογενειακού ιστορικού ατοπίας. Επιπλέον, η ικανότητα ακριβέστερης πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης αναπνευστικής αλλεργίας ενός ασθενούς λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία τροφικής αλλεργίας φέρει σημαντική κλινική αξία και χρησιμότητα. (94, 95)



(93)

Ατοπική δερματίτιδα και αλλεργική ρινίτιδα

Η ρινίτιδα, τόσο στις αλλεργικές και μη αλλεργικές μορφές της συναντάται πολύ συχνά σε ασθενείς με ΑΔ. Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μια – προκαλούμενη από αλλεργιογόνα- ετερογενή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα κλινικά συμπτώματα, όπως φτέρνισμα, κνησμός στην περιοχή της ρινός, ρινόρροια και/ή ρινική συμφόρηση, ενώ συχνά συνοδεύεται από εκδηλώσεις που αφορούν τα μάτια, τα αυτιά και το λαιμό, συμπεριλαμβανομένης της οπισθορινικής παροχέτευσης. (96) Υπάρχουν πολλές διαφορετικές αιτίες ρινίτιδας σε παιδιά και ενήλικες και περίπου το 50% όλων των περιπτώσεων ρινίτιδας θεωρούνται αλλεργικής αιτιολογίας και αποτελούν τις συχνότερες μορφές ρινίτιδας που συνοδεύουν το ΑΔ και γενικότερα την ατοπική πορεία. Στην περίπτωση της ρινίτιδας που προκαλείται από αλλεργιογόνα, τα συμπτώματα προκύπτουν ως αποτέλεσμα φλεγμονής που προκαλείται από IgE-μεσολαβούμενη ανοσολογική απόκριση σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα όπως γύρη, μούχλα, τρίχωμα ζώων και ακάρεα σκόνης. (97)

Η ανοσολογική απόκριση αφορά την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και την ενεργοποίηση και στρατολόγηση κυττάρων στον ρινικό βλεννογόνο. Πιο αναλυτικά, αυτό περιλαμβάνει την ευαισθητοποίηση σε συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, με την επακόλουθη παρουσία φλεγμονώδους προτύπου βοηθητικών κυττάρων TH2, την παραγωγή ειδικών IgE και κυτταροκινών υπεύθυνων για κλινικά συμπτώματα. Η αλληλουχία αυτή μπορεί να συμβεί στο δέρμα, στους κατώτερους αεραγωγούς ή στο επίπεδο του ρινικού βλεννογόνου, όπως προαναφέρθηκε- και η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί μεταγενέστερο «βήμα» της ατοπικής πορείας. Όπως συμβαίνει παθοφυσιολογικά και στις προηγούμενες ατοπικές εκδηλώσεις, τα κύτταρα TH2 προάγουν την αλλεργική απόκριση απελευθερώνοντας IL-3, IL-4, IL-5 και άλλες κυτταροκίνες που προάγουν την παραγωγή IgE, τη χημειοπροσέλκυση ηωσινοφίλων και την επιβίωσή τους στους ιστούς καθώς και τη στρατολόγηση μαστοκυττάρων. (98)

Φαίνεται ότι το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα προκύπτουν από παρόμοιες φλεγμονώδεις διεργασίες που προκαλούνται από αλλεργιογόνα στους

ανώτερους καθώς και στους κατώτερους αεραγωγούς των ευαισθητοποιημένων ατόμων. Η κλινική σχέση μεταξύ άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας είναι καλά τεκμηριωμένη, με έως και τα τρία τέταρτα ασθματικών να αναφέρουν συμπτώματα ρινίτιδας. Η αλλεργική ρινίτιδα συσχετίζεται επίσης θετικά με τη σοβαρότητα του άσθματος και η θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας βελτιώνει τις κλινικές εκδηλώσεις του άσθματος. Πράγματι, οι δύο ασθένειες συνδέονται στενά με επιδημιολογικούς, παθολογικούς, φυσιολογικούς και θεραπευτικούς παράγοντες. (96) Ένα από τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του άσθματος είναι η υπερβολική ανταπόκριση των αεραγωγών. Ωστόσο, τα μη ασθματικά άτομα με αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα όταν εκτίθενται σε ένα αλλεργιογόνο στο οποίο είναι ευαισθητοποιημένα. Επιπροσθέτως, ο τύπος και η ένταση της έκθεσης σε ένα αλλεργιογόνο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κλινική εκδήλωση της ατοπίας. Τα αλλεργιογόνα εσωτερικού χώρου φαίνεται να σχετίζονται συχνότερα με υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και άσθμα, ενώ τα εξωτερικά αλλεργιογόνα συνδέονται στενότερα με την αλλεργική ρινίτιδα. Τέλος, η παρουσία τροφικής αλλεργίας αποτελεί έναν επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την κλινική εκδήλωση τόσο άσθματος –όπως προαναφέρθηκε– όσο και αλλεργικής ρινίτιδας και επιπεφυκίτιδας. (99)

Συσχέτιση ΑΔ και λοιμώξεων δέρματος

Οι ασθενείς με ΑΔ, όπως προαναφέρθηκε, συχνά αποικίζονται από *S.aureus* και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος από τον γενικό πληθυσμό. (100) Μεταξύ των ατοπικών συννοσηροτήτων, ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης είναι ειδικός για την ΑΔ, ενώ στο άσθμα ή στην αλλεργική ρινίτιδα δεν παρατηρείται συσχέτιση με μολυσματικό κηρίο. Παρά τη συχνότητα χρήσης αντιβιοτικών για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων, το ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* φαίνεται να μην είναι πιο συχνό (και ίσως ακόμη λιγότερο συχνό) στους ασθενείς με ΑΔ από τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, αποδεικνύεται ότι ο επιπολασμός σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων

των δερματικών, αναπνευστικών, πολυοργανικών και συστηματικών λοιμώξεων, είναι υψηλότερος σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΑΔ σε σχέση με εκείνους ελεύθερους νόσου. (101,102,103)

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΑΔ είναι περισσότερο ευπαθείς σε ορισμένες ιογενείς δερματικές λοιμώξεις. Προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση λοίμωξης θεωρείται η σοβαρότητα και η πρόωμη έναρξη της ΑΔ, το ιστορικό δερματικής λοίμωξης από *S.aureus* και το ιστορικό τροφικής αλλεργίας ή άσθματος, ενώ μεταξύ αυτών είναι το ερπητικό έκζεμα, η λοίμωξη από *Coxsackie*, η ανεμευλογιά και η μολυσματική τέρμινθος. (106) Οι ασθενείς με ΑΔ, σύμφωνα με δεδομένα ερευνών, θεωρείται ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία για λοίμωξη HPV σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σχετιζόμενο με HPV λοίμωξη, ενώ παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εξωδερματικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού. Ο εν λόγω κίνδυνος μεγαλώνει όσο αυξάνεται ο αριθμός των ατοπικών συννοσηροτήτων.

Η αυξημένη ευαισθησία σε βακτηριακές και ιογενείς δερματικές λοιμώξεις που παρατηρείται στην ΑΔ θεωρούνταν ότι οφείλεται -τουλάχιστον εν μέρει- σε διαταραχές της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ψωρίαση, η οποία σχετίζεται με παρόμοιο βαθμό δυσλειτουργίας του επιδερμικού φραγμού (με βάση την διαεπιδερμική απώλεια νερού), δεν παρουσιάζουν παρόμοια τάση για λοίμωξη του δέρματος, πιθανολογούνται ότι άλλοι παράγοντες είναι υπεύθυνοι. (104) Η συγκεκριμένη διαφοροποίηση στην ευαισθησία μπορεί να αποτελεί αντανάκλαση του είδους της φλεγμονής του δέρματος στην ατοπική ΑΔ σε αντίθεση με την ψωρίαση, δηλαδή, αυξημένο ποσοστό κυττάρων TH2 και κυτταροκινών (IL-4 και IL-13) και μειωμένη αναλογία TH1/TH2 στην ΑΔ, σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στην ψωριασική νόσο. (105)

Επιπλέον, ο κίνδυνος μόλυνσης και αποικισμού από *S.aureus* συνδέεται με συστηματική υπεροχή των TH2. Η -προκαλούμενη από TH2- φλεγμονή θεωρείται ότι επηρεάζει κατασταλτικά την επακόλουθη έκφραση και έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων (συμπεριλαμβανομένων των β-ντεφενσίνων [β-

defensins] και καθελιδιδίνης [cathelicidin]) στο δέρμα ασθενών με ΑΔ σε σχέση με ασθενείς με ψωρίαση και υγιείς μάρτυρες. Η έκφραση κυτταροκινών μέσω των TH2 ελαττώνει επιπρόσθετα την έκφραση του αντιμικροβιακού πεπτιδίου dermcidin στον ιδρώτα. Μεταξύ των ασθενών με ΑΔ, η έκφραση dermcidin και cathelicidin διαπιστώνεται χαμηλότερη σε εκείνους με ιστορικό βακτηριακής λοίμωξης ή/και ερπητικού εκζέματος, επιδεικνύοντας μια πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της φλεγμονής TH2 και της ευαισθησίας στη μόλυνση.(107)

Η μειωμένη έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, σύμφωνα με μελέτες, καθιστά τα άτομα περισσότερο ευπαθή σε δερματικές λοιμώξεις. Η επίδραση της TH2 φλεγμονής θεωρείται καταλυτική στην ελάττωση της έκφρασης των αντιμικροβιακών πεπτιδίων και στην περαιτέρω διαφοροποίηση του μικροβιώματος του δέρματος. Η TH2 φλεγμονή αυξάνει επίσης την έκφραση της φιμπρονεκτίνης και του ινωδογόνου στην επιφάνεια του δέρματος και οδηγεί σε μεγαλύτερη προσκόλληση του *S. aureus* στην ΑΔ σε σύγκριση με ασθενείς με ψωρίαση ή υγιείς μάρτυρες. (108) Ο ξεσμός, επιπροσθέτως, οδηγεί σε έκθεση της λαμινίνης και της φιμπρονεκτίνης στην επιφάνεια του δέρματος, ενώ οι μεταλλάξεις φιλαγγρίνης ενισχύουν τον αποικισμό από *S. aureus*. Η σταφυλοκοκκική τοξίνη προκαλεί άμεσα φλεγμονή του δέρματος, προάγοντας περαιτέρω φλεγμονώδεις αντιδράσεις και αυξάνοντας την ευαισθησία στη μόλυνση. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και σε άλλους ατμοσφαιρικούς ρύπους θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για τις δερματικές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΑΔ. Γενικότερα, βέβαια, υπάρχει ανάγκη για περισσότερη διερεύνηση για την πλήρη κατανόηση της παρατηρούμενης συσχέτισης. (101,109)

Συσχέτιση ΑΔ και παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία στοιχειοθετεί μια από τις συννοσηρότητες της ΑΔ, αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου και επιπλέον επηρεάζει την έκταση, τη διάρκεια και γενικότερα τη σοβαρότητά της. (110) Επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι σημαντικά υψηλότερος στα παιδιά με ΑΔ σε σχέση με εκείνα χωρίς και η παρουσία ΑΔ σχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία, ενώ σχετίζεται αρνητικά με λιποβαρή

άτομα. Αντίστοιχα στους ενήλικες, η παχυσαρκία σχετίζεται κατά όμοιο τρόπο με την ΑΔ και ο BMI είναι υψηλότερος σε ασθενείς με σοβαρή ΑΔ σε σχέση με εκείνους με ήπια μορφή. (111) Σύμφωνα με πληθώρα μελετών, η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΑΔ και παχυσαρκίας έχει εδραιωθεί, χωρίς, ωστόσο, να καθίσταται σαφές εάν η ΑΔ προδιαθέτει σε παχυσαρκία ή το αντίθετο. Η έρευνα σχετικά με τους κοινούς μηχανισμούς τους έχει επικεντρωθεί στις αδιποκίνες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. (112) Οι αδιποκίνες αναγνωρίζονται ως θεμελιώδεις κυτταροκίνες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και οι ανωμαλίες τους έχουν παρατηρηθεί εκτενώς σε ασθενείς με ΑΔ. Αποτελούν ρυθμιστικά πεπτίδια, τα οποία συντίθενται από τον λιπώδη ιστό και οι λειτουργίες τους διέπουν διάφορες φυσιολογικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένου του ενεργειακού μεταβολισμού, της φλεγμονώδους απόκρισης και της ανοσορρύθμισης. (113)

Όπως προαναφέρθηκε και καθώς είναι ευρέως γνωστό, στα άτομα με παχυσαρκία ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε σύγκριση με τα αδύνατα άτομα. Προηγούμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι ο BMI συσχετίζεται θετικά με τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης, μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, και αρνητικά με την αδιπονεκτίνη, μια αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη. (116) Η σχέση μεταξύ λεπτίνης και παχυσαρκίας επιβεβαιώνεται περαιτέρω από μια παρατήρηση ότι τα παχύσαρκα παιδιά με άσθμα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στον ορό και χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από τα μη παχύσαρκα παιδιά με άσθμα. (114) Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει όχι μόνο λεπτίνη, αλλά και άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNF-α, IL-6, αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) και ρεζιστίνη (resistin). (110, 115) Επιπλέον, η λεπτίνη ενισχύει την παραγωγή του TNF-α ενώ η ανεπάρκεια λεπτίνης εξασθενεί την -επαγόμενη από την κονκαναβαλίνη A (concanavalin A)- παραγωγή του TNF-α και της IL-18. Εκτός από την αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών, η λεπτίνη μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τα μακροφάγα και τα T κύτταρα, καθώς και να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων. (111, 113) Η IL-6 και η λεπτίνη, ακόμη, μπορούν να ελαττώσουν τη δραστηριότητα των ρυθμιστικών T κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ανοσολογική ανοχή. Έτσι, η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών από τον

λιπώδη ιστό και η ενεργοποίηση των μακροφάγων μπορούν να επιδεινώσουν την ΑΔ, ενώ ο περιορισμός της ρυθμιστικής δραστηριότητας των T κυττάρων μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη της ΑΔ. (112)

Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει υπερτροφία λιποκυττάρων (αυξημένο μέγεθος λιποκυττάρων), λιπογένεση (η μεταβολική διαδικασία μέσω της οποίας το ακετυλο-CoA μετατρέπεται σε τριγλυκερίδιο για αποθήκευση στο λίπος) και υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων στους λιπώδεις ιστούς. Τα άτομα με ΑΔ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών τόσο στο δέρμα όσο και στην συστηματική κυκλοφορία. (113,114) Μεταξύ αυτών των κυτταροκινών, ο TNF-α και η IL-1β αυξάνουν την παραγωγή λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων, διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων και την υπερτροφία και τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα, διαδικασίες που είναι παρούσες στην παθογένεια της παχυσαρκίας. (115, 118) Επιπροσθέτως, ο TNF-α και η IL-1β μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα έκφρασης της IL-34 στα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα την αναστολή πρόσληψης γλυκόζης, την αυξημένη λιπογένεση και τη συσσώρευση λίπους στα ανθρώπινα λιποκύτταρα, ενώ τα επίπεδα της IL-34 στον ορό συσχετίζονται θετικά με το BMI. Επιπλέον, οι χημειοκίνες, όπως το C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2), παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση τόσο της ΑΔ όσο και της παχυσαρκίας. (110, 117)

Συσσχέτιση ΑΔ και μεταβολικού συνδρόμου

Παρά το γεγονός ότι η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΑΔ και παχυσαρκίας είναι ευρέως αποδεκτή, αποτελεί θέμα συζήτησης εάν οι ασθενείς με ΑΔ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου αντίστοιχο με τους ασθενείς με ψωρίαση. (110) Επιπροσθέτως, τίθεται το ερώτημα εφόσον υπάρχει συσχέτιση, εάν αυτό εξηγείται από τη συστηματική φλεγμονή ή από παράγοντες του τρόπου ζωής. (119) Έχουν διεξαχθεί πολλαπλές μελέτες οι οποίες διερευνούν την παρουσία ή μη συσχέτισης της ΑΔ τόσο με τις συνιστώσες που αποτελούν το μεταβολικό

σύνδρομο ξεχωριστά, όσο και με το μεταβολικό σύνδρομο γενικότερα. Επιπλέον, διερευνάται η πιθανότητα συσχέτισης της ΑΔ με τις περαιτέρω επιπλοκές που επιφέρει το μεταβολικό σύνδρομο. Αρχικά, τονίζεται ότι η σχέση μεταξύ της ΑΔ και του μεταβολικού συνδρόμου αποκλείεται σχεδόν να είναι αιτιολογική. (120) Ωστόσο, οι γυναίκες με ΑΔ τείνουν να φέρουν συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου συχνότερα σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΑΔ. (122)

Σύμφωνα με τα δεδομένα μονομεταβλητών αναλύσεων, η ΑΔ τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στον ενήλικο πληθυσμό δεν συσχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, των συνιστωσών του και των σχετικών επιπλοκών. (120) Η συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και υπεργλυκαιμίας παρουσιάζεται μη ευσταθής και η συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και δυσλιπιδαιμίας εμφανίζει ασυνέπεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ σημειώνεται υπερεκπροσώπηση του μεταβολικού συνδρόμου και των συστατικών του, κυρίως όσον αφορά την παχυσαρκία και τη δυσλιπιδαιμία και σε λιγότερο βαθμό τον ΣΔ2, ενώ όσον αφορά την υπέρταση τα αποτελέσματα δίστανται. (119) Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της υπέρτασης ανευρίσκεται όμοιος μεταξύ των ενηλίκων με ΑΔ και του γενικού πληθυσμού, ενώ διαπιστώνεται πιο διαδεδομένος σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (αντίστοιχης ηλικίας και φύλου). Αξίζει να σημειωθεί ότι επισημαίνεται ως συγχυτικός παράγοντας τα τρέχοντα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου και της υπέρτασης, δεδομένου ότι ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου βιβλιογραφικά είναι ασυνεπής και ο ορισμός της υπέρτασης προσφάτως διαφοροποιήθηκε. (121)

Παράλληλα, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο αναφέρεται υψηλότερος επιπολασμός των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου –και πιο συγκεκριμένα- της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του ΑΕΕ και της ΠΑΝ. Τα εν λόγω αποτελέσματα παραμένουν στατιστικά σημαντικά ανεξαρτήτως των παραγόντων της ηλικίας, του φύλου, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, του δείκτη συννοσηροτήτων του Charlson και του καπνίσματος, υποδηλώνοντας ότι οι σοβαρά προσβεβλημένοι

ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου. (123)

Συμπερασματικά, σε αντίθεση με τα δεδομένα που υπάρχουν για την ψωρίαση, παραμένει ασαφές εάν η ΑΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και τα συστατικά του και είναι απαραίτητο να γίνει περαιτέρω διερεύνηση της πιθανότητας συσχέτισης. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΔ, ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να υποβάλλονται σε έλεγχο για μεταβολικό σύνδρομο. (124)

ΑΔ και αυτοάνοσα νοσήματα

Στα άτομα με ΑΔ σημειώνεται υψηλότερος επιπολασμός και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων καταστάσεων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος νέας εκδήλωσης αυτοάνοσου νοσήματος παρουσιάζεται διπλάσιος σε άτομα με πιο σοβαρή ΑΔ σε σύγκριση με αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Μεταξύ των αυτοάνοσων διαταραχών, συμπεριλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που αφορούν το δέρμα, το ανοσοποιητικό, το ενδοκρινολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα. (125)

Η γυροειδής αλωπεκία αποτελεί μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απώλεια τριχών και η αιτιοπαθογένειά της έγκειται στην προσβολή των τριχοθυλακίων από κύτταρα του ανοσολογικού μηχανισμού. Τόσο στην ΑΔ όσο και στη γυροειδή αλωπεκία, υπάρχει μια ανοσολογική απόκριση με αυξημένα επίπεδα TH2 κυτταροκινών όπως IL-4, IL-5 και IL-13. Αυτές οι κυτταροκίνες ενδέχεται να προάγουν τη διήθηση των T κυττάρων στο δέρμα και στα τριχοθυλάκια, οδηγώντας σε φλεγμονή και βλάβη. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των κυττάρων Th17 στην ΑΔ και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενοχοποιούνται για περαιτέρω φλεγμονή και τριχόπτωση. (78)

Συσχέτιση ανευρίσκεται μεταξύ ΑΔ και ΡΑ, μιας χρόνιας αυτοάνοσης νόσου που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρικών υμένων και οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των αρθρώσεων και λειτουργική έκπτωση. (100) Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, ωστόσο πιθανολογείται η ενεργοποίηση και η διαφοροποίηση των Β κυττάρων να συμβάλει σε αυτό. Οι κυτταροκίνες IL-4 και η IL-13 διαφοροποιούν τα Β

κύτταρα σε πλασματοκύτταρα, τα οποία παράγουν αυτοαντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρουλλιωμένου πεπτιδίου (CCP) χαρακτηριστικό της ΡΑ. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι μέσω της ενεργοποίησης των κυττάρων Th17 στην ΑΔ, τα οποία παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-17A, IL-22 και TNF-α, δραστηριοποιώντας αρθρικούς ινοβλάστες και οστεοκλάστες και οδηγώντας στην καταστροφή του οστού και του χόνδρου στις αρθρώσεις. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα κύτταρα Th17 μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα Β κύτταρα και να προάγουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων στον αρθρικό υμένα. (126)

Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών που παράγονται από τα κύτταρα Th17 και η επακόλουθη συσχέτιση άλλων ανοσοκυττάρων έχει δείξει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΔ1, μια αυτοάνοση απόκριση χαρακτηρίζεται από την επιλεκτική καταστροφή των β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη στις παγκρεατικές νησίδες Langerhans. Ενώ τα ρυθμιστικά Τ-κύτταρα μπορούν να επιδράσουν κατασταλτικά στα αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα και να αποτρέψουν την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, συνδέονται λειτουργικά ελαττώματα σε ασθενείς με ΑΔ. Περιορίζοντας την ικανότητά τους να ελέγχουν αποτελεσματικά τις ανοσολογικές αποκρίσεις, οδηγούν τελικά στην ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων που στοχεύουν τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΣΔ1. (101)

Άλλες μελέτες καταδεικνύουν σε άτομα με ΑΔ πιθανή εμφάνιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, κοιλιοκάκης, σ. Sjögren, λεύκης και αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού. Θεωρείται ότι η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού και οι κοινές γενετικές παραλλαγές ενδέχεται να είναι οι πιθανοί μηχανισμοί. (125)

ΑΔ και κακοήθειες

Όσον αφορά τη σχέση ΑΔ και νεοπλασιών, παρατηρείται μέτρια αύξηση του κινδύνου λεμφώματος σε ασθενείς με ΑΔ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος αυξάνεται αναλογικά με τη

σοβαρότητα της νόσου, ενώ για όγκους συμπαγών οργάνων και γενικότερα καρκίνων του δέρματος δεν ανευρίσκεται συσχέτιση. (100) Ωστόσο, η ετερογένεια που παρατηρείται στις μελέτες περιπτώσεων ελέγχου είναι σαφές ότι δεν επιτρέπει την εξαγωγή βέβαιου συμπεράσματος. Ένα ιστορικό ΑΔ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο non-Hodgkin λεμφώματος T-κυττάρων, που αποδίδεται κυρίως σε αυξημένη συχνότητα δερματικού λεμφώματος T-κυττάρων (CTCL) και του περιφερικού λεμφώματος T-κυττάρων (PTCL). Η χρήση πολύ ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με μια μικρή αύξηση του κινδύνου λεμφώματος, στατιστικά σημαντική στη μετα-ανάλυση μελετών περιπτώσεων ελέγχου. Δεν υπήρχε, ωστόσο, αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος με τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης. (129) Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των μελετών παραμένουν αμφιλεγόμενα και κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης. (127,128)

ΑΔ και νευροψυχιατρικές διαταραχές

Οι ασθενείς με ΑΔ εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν προβλήματα συμπεριφοράς, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας, συναισθηματικά προβλήματα, άγχος, κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό/αυτοτραυματισμό. (78, 101, 132) Οι επιπρόσθετες ατοπικές συννοσηρότητες και η σοβαρότητα της ΑΔ, η επιμονή και η βαρύτητα των συμπτωμάτων αυξάνουν τους κινδύνους αυτούς, οι οποίοι είναι εμφανείς σε παιδιά και ενήλικες. Διαχρονικές μελέτες προτείνουν μια χρονική σχέση μεταξύ της πρώιμης εκδήλωσης ΑΔ και του επακόλουθου κινδύνου για συναισθηματικά προβλήματα και διαταραχή συμπεριφοράς καθώς και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας. (130) Το αντίστροφο φαίνεται επίσης να ισχύει - τα ψυχοκοινωνικά ζητήματα/τα προβλήματα ψυχικής υγείας στην παιδική ηλικία φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ.

Ο μηχανισμός των νευρολογικών και ψυχιατρικών συσχετίσεων είναι ελάχιστα κατανοητός. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών TH2 έχουν πρόσφατα συνδεθεί με νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, υποδηλώνοντας ότι η πρώιμη έκθεση μπορεί να είναι αιτιολογική. (131) Η διαταραχή ρύθμισης του

άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ως αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής κατά την πρώιμη ζωή ή η συστηματική έκθεση σε κορτικοστεροειδή έχει υποτεθεί ότι συμβάλλει σε μεγαλύτερη συμπαθητική διεγερσιμότητα και κατ' επέκταση υψηλότερο άγχος, κατάθλιψη και συναισθηματική διεγερσιμότητα ως απόκριση στο στρες από τους ασθενείς ελέγχου. Ακόμη και κατά τη διάρκεια διαστημάτων χωρίς άγχος, οι ασθενείς με ΑΔ έχουν υψηλότερο καρδιακό ρυθμό και συμπαθητική υπερδραστηριότητα που μπορεί να συμβάλει στη διαταραχή του ύπνου, η οποία επίσης συνδέεται με την έξαρση νευροψυχιατρικών παθήσεων. (133, 134)

A.2.3 Ροδόχρους νόσος

Η ροδόχρους νόσος αποτελεί μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη δερματοπάθεια, η οποία αφορά τις κυρτές κυρίως επιφάνειες του προσώπου όπως για παράδειγμα είναι τα μάγουλα, η μύτη, το μέτωπο και το πηγούνι. Επηρεάζει έως και το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού με τις γυναίκες να προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες. Ωστόσο, το ρινόφυμα - χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της ροδόχρου νόσου- συναντάται συχνότερα στον ανδρικό πληθυσμό. Αν και η ηλικία αιχμής όσον αφορά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νόσου κυμαίνεται μεταξύ των 20-40 ετών και πρόκειται για οποιοδήποτε τύπο δέρματος, είναι δυνατόν να επηρεάσει άτομα οποιασδήποτε ηλικίας. (135) Η συχνότητα εμφάνισης της ροδόχρου ακμής ποικίλλει μεταξύ των εθνοτήτων, επηρεάζοντας συνήθως τα ανοιχτόχρωμα άτομα, δηλαδή τους φωτότυπους δέρματος I και II κατά Fitzpatrick, ακολουθούμενα από τους Ασιάτες και τα άτομα με σκούρο δέρμα. (137)

Η διάγνωση της ροδόχρου νόσου τίθεται κλινικά, από την παρουσία ενός ή περισσότερων χαρακτηριστικών της νόσου με κεντρική κατανομή στο πρόσωπο . Πρόκειται για πρωτογενή και δευτερογενή χαρακτηριστικά της νόσου και μεταξύ των πρωτογενών χαρακτηριστικών είναι το παροδικό ερύθημα του προσώπου (flushing), το εμμένον ερύθημα, οι βλατίδες και οι φλύκταινες, καθώς και οι τηλεαγγειεκτασίες. Αντιστοίχως, όσον αφορά τα δευτερογενή χαρακτηριστικά, είναι το αίσθημα καύσου, η ξηρότητα, το οίδημα, η παρουσία σαφώς αφορισμένων ερυθματωδών πλακών, η προσβολή των οφθαλμών, η περιφερική εντόπιση και η φυματώδης αλλαγή. Ακολουθώντας, ανάλογα με την παρουσία των πρωτογενών και δευτερογενών χαρακτηριστικών, διακρίνονται 4 υπότυποι, η ερυθματοτηλεαγγειεκτασική, η βλατιδοφλυκταινώδης, η οφθαλμική και η φυματώδης ροδόχρους, ενώ πολλοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν περισσότερους από έναν υποτύπους. (135,136)

Όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη ροδόχρου νόσο, αυτοί δεν είναι σαφείς και τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα υποδηλώνουν συμμετοχή διαφόρων φλεγμονωδών και – μεσολαβούμενων από το ανοσολογικό σύστημα- διεργασιών. Φαίνεται ότι

εμφανίζεται μια πρόωμη και επιδεινωμένη ανοσολογική απόκριση η οποία επάγει μη φυσιολογικά πεπτίδια καθελυσιδίνης, προάγει και ρυθμίζει τη λευκοκυτταρική χημειοταξία, την αγγειογένεση και την έκφραση των πρωτεϊνών της εξωκυτταρικής μήτρας. Έχει επίσης προταθεί παρέκκλιση στη δερματική αγγειακή ομοιόσταση. Επιπροσθέτως, αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) θεωρούνται υπεύθυνα για βλάβη σε κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα από την απελευθέρωση IL-1 και TNFα. Η υπερϊώδης ακτινοβολία και το ηλιακό φως συμμετέχουν στην πρόκληση ερυθήματος και επιδεινώνουν άλλα κλινικά συμπτώματα. Η έκθεση σε UVA οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (MMPs) που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση και την αναδιαμόρφωση της δερματικής μήτρας και στην αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου. Η έκθεση σε UVB οδηγεί στην παραγωγή διαφόρων ανοσοτροποποιητικών κυτταροκινών (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 και TNFα) και αγγειογενετικών παραγόντων όπως ο VEGF. Αυξημένα επίπεδα διαφόρων πρωτεασών όπως η πρωτεάση της σερίνης καλικρεΐνη 5 (KLK5) έχουν επίσης αναφερθεί στη ροδόχρου ακμή. Μικρόβια όπως το *Demodex folliculorum* και το *Helicobacter pylori* εμπλέκονται επίσης ως πυροδοτητές σε ορισμένες από τις περιπτώσεις. (137)

Η αντιμετώπιση της ροδόχρου έγκειται στην ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών, στη σωστή φροντίδα του δέρματος και στην κατάλληλη θεραπεία. Απαραίτητη κρίνεται η γενική καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη αποφυγής πιθανών παραγόντων που πυροδοτούν τη νόσο, προερχόμενων από τη διατροφή και το περιβάλλον. Δεδομένης της υψηλής συχνότητάς της, σκόπιμη είναι –στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας- η αναζήτηση πιθανών συννοσηροτήτων που την συνοδεύουν. (138)

Ροδόχρους νόσος και μεταβολικό σύνδρομο

Η ροδόχρους νόσος φαίνεται να συσχετίζεται με την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και την παχυσαρκία. Ωστόσο, επί του παρόντος παραμένει ασαφές εάν η θεραπεία αυτών των παραγόντων κινδύνου θα επιφέρει βελτίωση της ροδόχρου νόσου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών περιπτώσεων ελέγχου, αποδεικνύεται μεγαλύτερος κίνδυνος εκδήλωσης ροδόχρου νόσου σε

άτομα με υψηλότερο BMI, ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο παρατηρούνται υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), τριγλυκεριδίων και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), σημαντικά πιο συχνά συγκριτικά με άτομα ελέγχου. (139, 141) Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης παρουσιάζονται επίσης αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι ασθενείς με τελαγγειεκτασίες προσώπου και υπέρταση είναι ελαφρώς πιο ανθεκτικοί στη θεραπεία με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε σχέση με τους λοιπούς ασθενείς, προτείνοντας τη νευροαγγειακή δυσλειτουργία ως κοινό παθοφυσιολογικό μονοπάτι στη ροδόχρου νόσο και στην υπέρταση. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της ροδόχρου νόσου, του μεταβολικού συνδρόμου και ορισμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός της παρατηρούμενης συσχέτισης θεωρείται η χρόνια φλεγμονή. (142)

Ροδόχρους νόσος και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ο ρόλος της φλεγμονής θεωρείται καθοριστικός στην παθογένεση της ροδόχρου νόσου και συνιστά έναν καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης καθώς και των επιπλοκών της. Η ροδόχρους νόσος και η αθηροσκλήρωση μοιράζονται την θετική ρύθμιση της καθελιδίνης στα φλεγμονώδη κύτταρα και τη χαμηλή δραστηριότητα της παραοξονάσης-1 ορού (PON-1) που προκαλεί έκφραση γονιδίων και οδηγεί σε χημειοταξία και επακόλουθη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. (140) Όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων σε ορισμένες μελέτες σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο εμφανίζεται σημαντικά αυξημένος, ενώ σε άλλες δεν ανευρίσκεται συσχέτιση. Λόγω της ετερογένειας των αποτελεσμάτων κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση. Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια γενικευμένη νόσο και οι εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν όχι μόνο ΣΝ, αλλά και ΠΑΝ και ΑΕΕ. Οι κίνδυνοι ΠΑΝ και ΑΕΕ σε ασθενείς με ροδόχρου νόσου παρουσιάζουν αύξηση, χωρίς ωστόσο αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. (141, 142)

Ροδόχρους νόσος και οφθαλμική προσβολή

Η οφθαλμική ροδόχρους νόσος συνιστά μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που μπορεί να εκδηλωθεί σε ποσοστό 58% των ασθενών με ροδόχρου νόσο, ενώ ενδέχεται να εμφανιστεί ακόμα και χωρίς παρουσία δερματικής προσβολής. Οι οφθαλμική προσβολή εμφανίζεται συνήθως αμφοτερόπλευρα, ωστόσο μπορεί να συμβεί μονομερώς ή διαδοχικά. Τα συχνότερα οφθαλμικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ερεθισμό των οφθαλμών, κνησμό, ερυθρότητα, φωτοφοβία και/ή δακρύρροια και μειωμένη όραση επί προσβολής του κερατοειδούς. Κλινικά συνταντάται χρόνια βλεφαροεπιπεφυκίτιδα με φλεγμονή του βλεφάρου και δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων. Οι επιπλοκές του κερατοειδούς περιλαμβάνουν νεοαγγείωσή του, εξέλκωση, ουλοποίηση και, σπανίως, διάτρηση. (137,138)

Ροδόχρους νόσος και ΙΦΝΕ

Σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με ροδόχρου ακμή εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης ΙΦΝΕ και, αντιστοίχως, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να έχουν υψηλό κίνδυνο ροδόχρου νόσου. Η επιδημιολογική αμφίδρομη συσχέτιση μεταξύ ροδόχρου νόσου και ΙΦΝΕ μπορεί να εξηγηθεί από την κοινή παθογένεια των δύο ασθενειών. Καταρχάς, πρόσφατες μελέτες συσχέτισης στο συνολικό γονιδίωμα προτείνουν στοιχεία κοινής γενετικής βάσης για τη ροδόχρου νόσο και τις ΙΦΝΕ. (137) Η επιβεβαιωμένη παραλλαγή πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) rs763035 στη ροδόχρου ακμή εντοπίζεται γύρω από το BTNL2, το οποίο σχετίζεται με αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης των ΙΦΝΕ. Επιπλέον, η παραλλαγή rs77779142 που βρίσκεται στη ροδόχρου ακμή βρίσκεται σε ανισορροπία υψηλής σύνδεσης με το rs2231884, επίσης σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ, ενώ η παραλλαγή rs11576518 προτείνεται ως συνδετικός κρίκος της επίδρασης των ΙΦΝΕ στη ροδόχρου, τονίζοντας την πιθανή ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης. Οι S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης

(GST) θεωρούνται μείζονες για τη προστασία από την ακτινοβολία και την κυτταρική άμυνα έναντι των ROS. Ο επιπολασμός του μηδενικού γονότυπου GSTT1 επισημαίνεται σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο και έχει συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία σε ν. Crohn και ελκώδη κολίτιδα. (143)

Παράλληλα, η έμφυτη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής και αγγειακών διαταραχών. Η φλεγμονή στη ροδόχρου ακμή και στις ΙΦΝΕ επιδεινώνεται από την ενεργοποίηση μακροφάγων και υποδοχέων τύπου toll (Toll Like Receptors, TLRs), τη δυσρύθμιση των ιστιοκυττάρων και των ινοβλαστών και την παραγωγή ROS, μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας, TNF-α και IL-1β. Όσον αφορά το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, η ενεργοποίηση των μονοπατιών Th1/Th17 μέσω της παραγωγής IFN-γ, TNF-α, IL-17 και πολλαπλών ανοσοσφαιρινών είναι κοινά στοιχεία της ροδόχρου και των ΙΦΝΕ, ενώ κρίσιμος θεωρείται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος. (144,145)

Ροδόχρους νόσος και αυτοανοσία

Κατά την παρούσα στιγμή, είναι λίγες οι μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει εκτενώς την κλινική σχέση μεταξύ της ροδόχρου νόσου και των αυτοάνοσων διαταραχών. Η ροδόχρου ακμή εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με ΣΔ1, κοιλιοκάκη, σκλήρυνση κατά πλάκας και PA, όπως έχει μελετηθεί σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ενώ προτείνεται ότι η ροδόχρου νόσος, ο ΣΔ1 και η κοιλιοκάκη μοιράζονται κοινούς γενετικούς τόπους (loci). (138) Αντιστοίχως, σε ασιατικές μελέτες ανευρίσκεται συσχέτιση ροδόχρου νόσου με σ. Sjögren, συστηματική σκλήρυνση, PA, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

Παρόλο που δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα ειδικά για τη ροδόχρου νόσο, ο υψηλότερος κίνδυνος αυτοάνοσων νοσημάτων στη ροδόχρου ειδικά σε γυναίκες και ηλικιωμένους που εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα αυτοαντισωμάτων, υποδηλώνει τη δυνητική συσχέτισή τους με τη ροδόχρου νόσο. (143) Η πιθανή ύπαρξη συσχέτισης αποδίδεται στο γεγονός ότι οι κλινικές καταστάσεις μοιράζονται κοινά φλεγμονώδη χαρακτηριστικά, καθώς θετική ρύθμιση της IL-1 της IFN-γ και των υποδοχέων τύπου toll (TLRs) έχει

παρατηρηθεί τόσο σε ροδόχρου νόσο όσο και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Επιπροσθέτως, μια μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος στους Ευρωπαίους επισημαίνει μια σχέση μεταξύ της ροδόχρου νόσου και των αλληλόμορφων του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA), τα οποία συνδέονται επίσης με αυτοάνοσα νοσήματα. (146, 147) Σε περαιτέρω υποστήριξη ενός αυτοάνοσου στοιχείου στη ροδόχρου νόσο, μελέτες ανευρίσκουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα αντιπυρηνικών αντισωμάτων στους μισούς περίπου ασθενείς. Ωστόσο, εύλογα ανακύπτει το συμπέρασμα ότι χρειάζεται να διενεργηθεί περαιτέρω έρευνα. (148)

Ροδόχρους νόσος και νευροψυχιατρικές διαταραχές

Σύμφωνα με μελέτες, διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης νεοεμφανιζόμενης ημικρανίας σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερος μεταξύ των ασθενών με οφθαλμική ροδόχρου νόσο και των γυναικών άνω των 50 ετών. Δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός αυτό καθώς στην παθοφυσιολογία των δύο διαταραχών συμμετέχουν αγγειακές διαταραχές, ενώ πολλαπλοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την ημικρανία -όπως για παράδειγμα το στρες και το αλκοόλ- ευθύνονται για την πυροδότηση της ροδόχρου νόσου. Βάσει των αποτελεσμάτων ερευνών, η ροδόχρους νόσος προτείνεται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο του Πάρκινσον. Τα MMPs, που όπως προαναφέρθηκε εμπλέκονται εμπλακεί στην παθογένεση της ροδόχρου νόσου, θεωρείται ότι συμμετέχουν και στη νόσο Parkinson, καθώς προάγουν την ντοπαμινεργική νευρωνική απώλεια. (138,151)

Οι ασθενείς με ροδόχρου ακμή εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα κοινωνικό άγχος, κατάθλιψη και μειωμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, είναι γνωστό ότι ψυχολογικοί παράγοντες, όπως μείζονα στρεσογόνα γεγονότα ζωής, αγχώδης και ανώριμη προσωπικότητα και κοινωνικό άγχος έχουν επίσης βρεθεί ότι διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στην επιδείνωση και πιθανώς στην έναρξη της ροδόχρου νόσου. Επιπλέον, άτομα με έντονα συμπτώματα βλατιδοφλυκταινώδους ή φυματώδους υπότυπου θεωρείται πιθανότερο να εμφανίζουν κατάθλιψη και να βιώνουν κοινωνική απόρριψη. (149) Μελέτες έχουν δείξει παρομοίως

αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή μεταξύ των ασθενών με ροδόχρου ακμή. σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για ροδόχρου ακμή. Το ποσοστό της ροδόχρου νόσο μπορεί ωστόσο να υποτιμηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια λόγω της αλλοιωμένης αντίληψης για τη νόσο σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Κατά τη θεραπεία της ροδόχρου νόσου θα πρέπει να δίνεται σημασία στα συμπτώματα ψυχολογικής δυσφορίας των ασθενών, να διενεργείται έλεγχος για κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ροδόχρου νόσο και να προτείνεται εξειδικευμένη ψυχολογική υποστήριξη, εφόσον αυτό κρίνεται απαραίτητο. (150)

A.2.4 Χρόνια Κνίδωση

Η χρόνια κνίδωση συνιστά μια κλινική αλληλουχία που διαμεσολαβείται από τη δράση των μαστοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από την επαναλαμβανόμενη εμφάνιση κνιδωτικού εξανθήματος ή/και αγγειοοιδήματος για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων. Εκδηλώνεται με πομφούς (εξάνθημα), αγγειοοίδημα ή και τα δύο και εμφανίζει υψηλή συχνότητα και επιπολασμό. (152) Η χρόνια κνίδωση διακρίνεται περαιτέρω σε Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση και Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση, με βάση την παρουσία ή την απουσία συγκεκριμένων αιτιολογικών παραγόντων αντιστοίχως, ενώ 10%-30% των ασθενών με χρόνια κνίδωση εκδηλώνουν και τις δύο μορφές. Αποτελεί μια από τις πιο συχνές δερματικές παθήσεις, με εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό να κυμαίνεται από 1% έως 5%, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, ενώ τα δεδομένα υποστηρίζουν έναν αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως, παρά τις σημαντικές περιφερειακές διακυμάνσεις. Οι γυναίκες επηρεάζονται ελαφρώς περισσότερο σε σύγκριση με τους άνδρες με αυξημένη σημειακή επίπτωση 0,18% έναντι 0,11% και επιπολασμό 0,62%–1,3% έναντι 0,37%–0,8% αντίστοιχα. Τέτοιες αποκλίσεις δεν συναντώνται στον παιδιατρικό πληθυσμό (αγόρια 1,1% έναντι κοριτσιών 1,0%). (153, 154)

Παρόλο που η χρόνια κνίδωση επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες, εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας 30-50 ετών και επομένως αφορά κυρίως νεαρές και μεσήλικες γυναίκες. Επιβαρύνει σε μείζονα βαθμό την ποιότητα ζωής, την παραγωγικότητα της εργασίας και τη συναισθηματική κατάσταση, ενώ οι κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις είναι επίσης σημαντικές. (155) Αν και οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί της χρόνιας κνίδωσης παραμένουν όχι πλήρως κατανοητοί, διακρίνονται δύο διαφορετικοί ενδοτύποι ως αυτοάνοσοι μηχανισμοί τύπου I και τύπου IIb. Στην αυτοάνοση διαταραχή τύπου I ή την «αυτοαλλεργία», η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων καθοδηγείται από μια αντίδραση IgE μεσολαβούμενη έναντι ενός ενδογενούς αλλεργιογόνου (αυτοαντιγόνο), όπως η υπεροξειδάση του θυρεοειδούς (TPO), η IL-24, το δίκλωνο DNA, ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF), η θυρεοσφαιρίνη κ.λπ. Στον τύπο IIb, τα αυτοαντισώματα IgG, και σε μικρότερο

βαθμό τα αυτοαντισώματα IgM και IgA, στρέφονται κατά της IgE ή του υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους. Εκτός από τους υποδοχείς IgE υψηλής (FcεRI) και χαμηλής συγγένειας (FcεRII) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, πληθώρα άλλων υποδοχέων μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μαστοκύτταρα, όπως για παράδειγμα TLRs για μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με παθογόνο (PAMPs) και μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβη (DAMPs), CRT2 για προσταγλανδίνη D2 (PGD2), υποδοχείς κυτταροκινών όπως IL-4Rα, IL-5R και TSLP-R, cKit για παράγοντα βλαστοκυττάρων (SCF) κ.α. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και το σύστημα πήξης συμμετέχουν επίσης στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της χρόνιας κνίδωσης καθώς και στη δυσρύθμιση των ενδοκυτταρικών σημάτων εντός των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων. (153, 156, 157)

Όπως προαναφέρθηκε, η χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ) αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη δερματοπάθεια και τα μαστοκύτταρα έχουν πρωταρχικό ρόλο, ενώ συμμετέχουν και άλλα κύτταρα και μεσολαβητές. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των βασεόφιλων θεωρείται επίσης καθοριστικός, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός των βασεόφιλων στο αίμα ασθενών με ΧΑΚ εμφανίζει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τη σοβαρότητα της κνίδωσης ενώ η διήθηση των βασεόφιλων έχει ανιχνευθεί σε δερματικές βλάβες της κνίδωσης, υποδεικνύοντας πιθανή μετανάστευση των κυττάρων στο δέρμα. Δεδομένης της συχνότητας εμφάνισης και του αντίκτυπου που έχει η νόσος, των υποκείμενων οδών του ανοσοποιητικού και λόγω της ανάγκης για ολιστική προσέγγιση και αντιμετώπιση, σημαντική κρίνεται η αναζήτηση πιθανών συννοσηροτήτων της χρόνιας κνίδωσης. (158)

Χρόνια κνίδωση και αυτοανοσία

Δεδομένου ότι πρόκειται για αυτοάνοση-αυτοαντιδραστική δερματοπάθεια, συχνά συνυπάρχουν ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα. Συνολικά, περίπου το 30% των ασθενών με ΧΑΚ εμφανίζουν μία τουλάχιστον αυτοάνοση διαταραχή, ενώ το 2% μπορεί να έχει δύο ή περισσότερες αυτοάνοσες διαταραχές, με τη νόσο Hashimoto και τη λεύκη να εμφανίζονται συχνότερα ως συνυπάρχουσες

παθήσεις. Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς (θυρεοειδίτιδα Hashimoto, υποθυρεοειδισμός) θεωρούνται οι περισσότερο διαδεδομένες αυτοάνοσες παθήσεις και συναντώνται σε έως και 50% των ασθενών με ΧΑΚ, ανάλογα με τον πληθυσμό της εκάστοτε μελέτης. (159) Τα αντιθυρεοειδικά αυτοαντισώματα IgE ενοχοποιούνται για το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος, διευκολύνοντας πιθανώς την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και την επακόλουθη κλινική εκδήλωση της ΧΑΚ.

Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως λεύκη (επιπολασμός >3%), κακοήθης αναιμία (>5%), ΡΑ (>1%), ψωρίαση (>1%), κοιλιοκάκη (>1%) και ΣΔ1 (>1%) αναφέρονται επίσης σε ασθενείς με ΧΑΚ. Αντίστοιχα, ο επιπολασμός της ΧΑΚ εμφανίζεται υψηλότερος, σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο(ΣΕΛ), ΡΑ, αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς και κοιλιοκάκη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. (153, 160)

Χρόνια κνίδωση και ατοπικές συννοσηρότητες

Ασθενείς με χρόνια κνίδωση εκδηλώνουν συχνά ατοπικές συννοσηρότητες και μάλιστα, αποτελούν τις συχνότερες συννοσηρότητες που συναντώνται στους ασθενείς αυτούς. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτες, άσθμα εντοπίζεται στο 19,6% των ασθενών, αλλεργική ρινίτιδα στο 16,5%, ΑΔ στο 6,3% και τροφική αλλεργία στο 8,2%. (161) Αναφορικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό, το ατομικό ιστορικό ΑΔ σε παιδιά έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για επακόλουθη ανάπτυξη ΧΑΚ. Η αλλεργική ευαισθητοποίηση, όπως εκτιμάται από τη συνολική IgE, έχει εντοπιστεί σχεδόν στο 30% των παιδιών με χρόνια κνίδωση, ανεξάρτητα από τα σχετικά κλινικά συμπτώματα. Τα συνολικά επίπεδα IgE στα παιδιά εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τη διάρκεια της νόσου. Σε ενήλικες με χρόνια κνίδωση, τα υψηλά επίπεδα IgE συσχετίζονται με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου, αλλά όχι με την κλινική της πορεία. Σαφής αιτιολογική σχέση μεταξύ ατοπικών νόσων και χρόνιας κνίδωσης σε παιδιατρικό και ενήλικο πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί, παρά την παρουσία επιδημιολογικής συσχέτισης μεταξύ τους και η θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αλλεργίας δεν έχουν καμία

επίδραση στη φυσική πορεία ή στη σοβαρότητα της ΧΑΚ και αντιστρόφως. (162)

Χρόνια κνίδωση και ψυχικές διαταραχές

Οι ψυχικές διαταραχές γενικά επισημαίνονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, ενώ σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, σχεδόν το 1/3 των ασθενών με χρόνια κνίδωση εμφανίζει μία τουλάχιστον υποκείμενη ψυχική διαταραχή. Μεταξύ των διαταραχών διαπιστώνονται συχνότερα διαταραχές ύπνου-αφύπνισης, αγχώδεις διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης. Αναφέρονται επιπλέον διαταραχές σχετικές με τραύμα και στρες, σωματικά συμπτώματα, ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές και διαταραχές που σχετίζονται με ουσίες και εθισμό. Δεν είναι σαφές ωστόσο το γεγονός εάν οι ψυχικές διαταραχές προϋπήρχαν ή αν ακολουθούν τη διάγνωση της χρόνιας κνίδωσης. (163)

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι, ωστόσο πιθανολογείται η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ ανοσοποιητικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Η παρουσία άγχους φαίνεται να συμβάλλει στην επιδείνωση της κνίδωσης, ενώ έχει αναφερθεί ότι η χρόνια φλεγμονή δύναται να απορρυθμίσει το ανοσοποιητικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών. Ο ρόλος της ουσίας P, μέσω της νευρογενούς φλεγμονής στο οξύ στρες έχει διερευνηθεί και αποκαλύπτει μια αιτιολογική σχέση μεταξύ στρες και φλεγμονωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της οξείας κνίδωσης. Η ουσία P παράγεται από μια ομάδα φλεγμονωδών κυττάρων και εμπλέκεται στην απελευθέρωση ισταμίνης και σεροτονίνης από τα μαστοκύτταρα. Τα αποτελέσματα μελετών αποδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα της ουσίας P σε ασθενείς με ΧΑΚ με κατάθλιψη από εκείνους χωρίς κατάθλιψη, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται ανομοιογένεια μεταξύ ασθενών με ΧΑΚ και υγιών μαρτύρων. (153, 164)

Χρόνια κνίδωση και νεοπλασίες

Καθώς η κνίδωση και οι νεοπλασίες αποτελούν συχνά νοσήματα στον γενικό πληθυσμό, μπορεί τυχαία να συνυπάρχουν. Οι κακοήθειες θεωρείται, ωστόσο, ότι προάγουν τόσο τη χρόνια αυθόρμητη όσο και την επαγόμενη κνίδωση, υποδηλώνοντας την ύπαρξη συσχέτισης. Πιο συγκεκριμένα, η άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων της χρόνιας κνίδωσης μετά την ύφεση του καρκίνου και η επανεμφάνισή τους κατά την υποτροπή υποδηλώνει συσχέτιση των νοσημάτων. Τα συχνότερα αναφερόμενα νεοπλάσματα σε ασθενείς με ΧΑΚ αποτελούν τα καρκινώματα –σε ποσοστό 68%- και το 24% όλων των περιπτώσεων αποτελούν θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένα. (165, 166, 168)

Οι κακοήθειες συμβάλλουν στην ανοσολογική απορρύθμιση, ενεργοποιώντας την πήξη και το σύστημα συμπληρώματος, ενώ η απελευθέρωση αντιγόνων προερχόμενων από τον όγκο που ανιχνεύονται από την IgE ενδέχεται να οδηγήσει σε σύνδεση υποδοχέων IgE υψηλής συγγένειας στην επιφάνεια των ιστιοκυττάρων, προκαλώντας αποκοκκίωση. Παρά τα βιβλιογραφικά δεδομένα, το συνολικό ποσοστό των ασθενών με ΧΑΚ και νεοπλασίες, ωστόσο, είναι χαμηλό και ο τακτικός έλεγχος για υποκείμενες κακοήθειες σε ασθενείς με ΧΑΚ δεν προτείνεται.(167)

Χρόνια κνίδωση και μεταβολικό σύνδρομο

Στην πλειονότητα των ερευνών που έχουν διενεργηθεί επισημαίνεται η θετική συσχέτιση της χρόνιας κνίδωσης και των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. (169) Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη, η συστηματική υπέρταση σχετίζεται με εμμένουσα κνίδωση, ενώ η υπέρταση και οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ αναφέρονται στις συχνότερες συννοσηρότητες, σε ποσοστό 43,5% και 32,1% των ενηλίκων ασθενών με χρόνια κνίδωση αντιστοίχως σε προσφάτως δημοσιευμένες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ($\geq 150\text{mg/dl}$), μειωμένα επίπεδα HDL και τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας $\geq 100\text{mg/dl}$. Επιπλέον, μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε στο 29,8% των

ασθενών με χρόνια κνίδωση σε σύγκριση με το 17,8% στην αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. (170, 171) Η περίμετρος μέσης κατά μέσο όρο παρουσιάζεται υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, ενώ παράλληλα αναφέρεται υψηλότερος επιπολασμός κεντρικής παχυσαρκίας.

Η ΧΑΚ αποτελεί μια πολυπαραγοντική κατάσταση, προκαλούμενη από πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών παθοφυσιολογικών οδών. (154) Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, πλέον είναι σαφής ο ρόλος των απορρυθμισμένων ενδοκυτταρικών μηχανισμών στα μαστοκύτταρα και στα βασεόφιλα, στον καταρράκτη πήξης, στην διαταραχή της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης και στην ενεργοποίηση της φλεγμονής. Αυξημένο οξειδωτικό στρες, σχετιζόμενο με συστηματική φλεγμονή, εντοπίζεται επίσης στη ΧΑΚ. Όσον αφορά τη συσχέτιση χρόνιας κνίδωσης και του μεταβολικού συνδρόμου, αυτή μπορεί να ερμηνευτεί ότι συμβαίνει στο πλαίσιο κοινής συστηματικής φλεγμονής, πυροδοτούμενης από τη δράση των μαστοκυττάρων και των αδιποκινών αντιστοίχως. (169, 172)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. Εισαγωγή

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της συχνότητας των συννοσηροτήτων στη δερματολογία και η εξέταση της σχέσης των κοινών δερματικών νοσημάτων με τα κλινικά τους σημεία.

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω συνέντευξης/ερωτηματολογίου κατά τη διάρκεια της έκτακτης ή προγραμματισμένης επίσκεψης των ασθενών σε μονάδα υγείας. Πρόκειται για ασθενείς που επισκέφθηκαν το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή το Τμήμα Εξωτερικών Ιατρείων του Γ.Ν. Καρπενησίου και του ΚΥ Μακρακώμης ή του Π.Ι. Αγίου Γεωργίου Τυμφρηστού κατά το χρονικό διάστημα εκπλήρωσης της υπηρεσίας υπαίθρου από 1/2022 έως και 3/2023. Επιπλέον δεδομένα συλλέχθηκαν από το ασθενείς που επισκέφθηκαν το ιδιωτικό δερματολογικό ιατρείο στο οποίο εργάζομαι κατά το χρονικό διάστημα από 5/2023 έως και 9/2023.

B2. Μεθοδολογία

Έγινε καταγραφή των κάτωθι παραμέτρων :

- 1) Ηλικία
- 2) Φύλο
- 3) Δείκτης μάζας σώματος(BMI)
- 4) Καπνιστικές συνήθειες
- 5) Δερματικές παθήσεις
- 6) Συννοσηρότητες- ατομικό ιστορικό

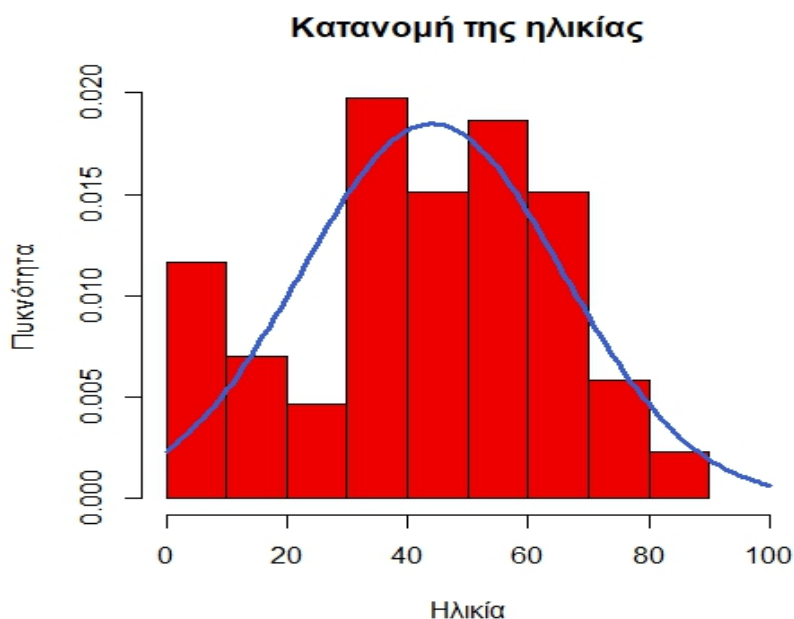
B3. Στατιστική Ανάλυση - Αποτελέσματα

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 86 ασθενείς ηλικίας από 3 έως 87 ετών, εκ των οποίων οι 45 ήταν γυναίκες και οι υπόλοιποι 41 άνδρες. Οι ασθενείς που συμμετείχαν φέρουν 1 τουλάχιστον από τα δερματικά νοσήματα που αναπτύσσονται στη διπλωματική εργασία (ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα, ροδόχρους νόσος, χρόνια κνίδωση), ενώ από την έρευνα αποκλείστηκαν όσοι δεν έφεραν κάποιο από αυτά. Από το σύνολο των ασθενών οι 19 δήλωσαν καπνιστές, ενώ οι υπόλοιποι 67 πως δεν καπνίζουν.

	Μη Καπνιστές	Καπνιστές	Σύνολο
Γυναίκες	37 (43,02%)	8 (9,3%)	45 (52,33%)
Άνδρες	30 (34,88%)	11 (12,79%)	41 (47,67%)
Σύνολο	67 (77,9%)	19 (22,09%)	86 (100%)

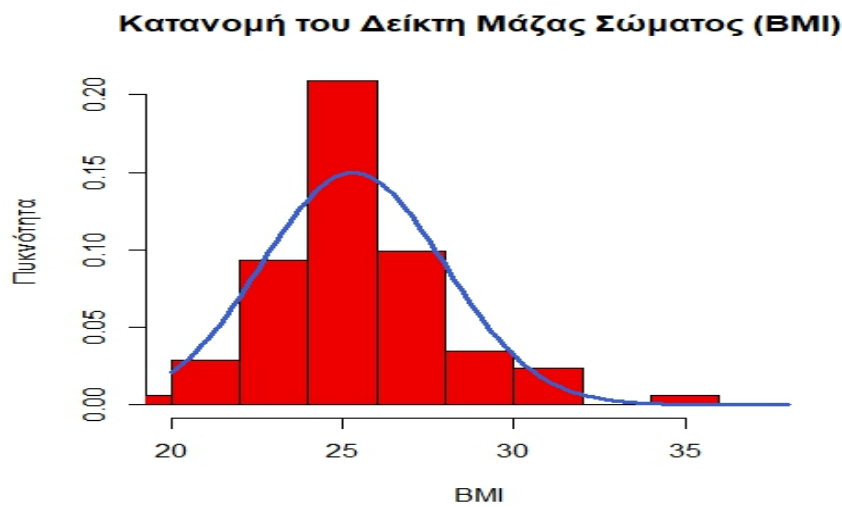
Πίνακας Συχνοτήτων για το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες.

Η μέση ηλικία του συνόλου διαμορφώθηκε στα 44,07έτη με τυπική απόκλιση 21,6 και με τη διάμεση ηλικία να είναι 45 ετών. Η κατανομή της ηλικίας είναι πλατύκυρτη ($k = -0,79$) και έχει αρνητική αριστερή ασυμμετρία ($s = -0,25$).



Η μέση ηλικία των μη καπνιστών ήταν 40,48 έτη με τυπική απόκλιση $\sigma = 22,26$. Αντίστοιχα για τους καπνιστές η μέση ηλικία ανήλθε στα 56,74 έτη με $\sigma = 13,03$. Η μέση ηλικία και η τυπική απόκλιση για άντρες και γυναίκες ήταν $\mu = 47,29$, $\sigma = 24,48$ και $\mu = 41,13$, $\sigma = 18,31$ αντίστοιχα.

Για τον δείκτη μάζας σώματος(BMI) η μέση τιμή του δείγματος ήταν 25,31 με διάμεση τιμή 25,15 και τυπική απόκλιση 2,67. Η ελάχιστη τιμή που εντοπίστηκε ήταν 19,9 και η μέγιστη 35,3.

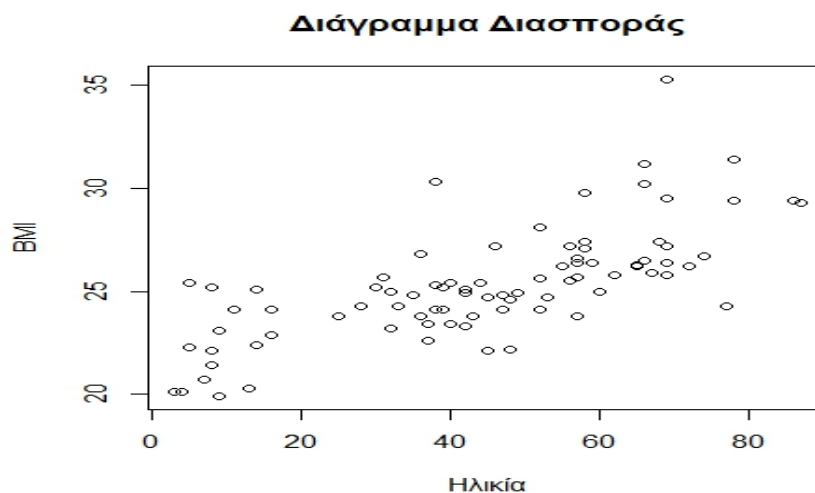


Ιστογράμμο του δείκτη μάζας σώματος (BMI).

		Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)	
		Μέση τιμή (μ)	Τυπ. απόκλιση (σ)
Φύλο	Άντρες	25,88	3,06
	Γυναίκες	24,78	2,16
Κάπνισμα	Ναι	26,74	2,79
	Όχι	24,9	2,51

Πίνακας βασικών περιγραφικών μέτρων ανά κατηγορία(φύλο, κάπνισμα).

Η ηλικία και ο δείκτης μάζας σώματος(BMI) έχουν μεταξύ τους θετική συσχέτιση με συντελεστή συσχέτισης Spearman ίσο με 0,72. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha = 5\%$.

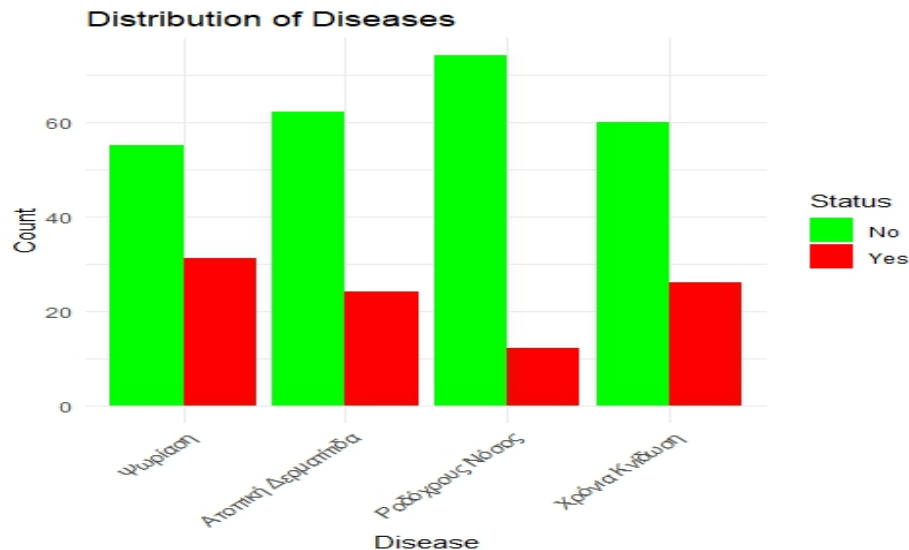


Διάγραμμα διασποράς Ηλικίας, BMI.

Τα δερματικά νοσήματα τα οποία εξετάζονται στην έρευνα είναι η ψωρίαση, η ΑΔ, η ροδόχρους νόσος και η χρόνια κνίδωση. Παρακάτω παρουσιάζεται πίνακας που περιλαμβάνει τα κύρια δερματικά νοσήματα για τα οποία ερωτήθηκαν οι ασθενείς, το δειγματικό πλήθος N και την αντίστοιχη αναλογία για την κάθε νόσο.

Disease Statistics		
Total and Percentage of Conditions		
Disease	Total	Percentage
Ψωρίαση	31	36.05%
Ατοπική Δερματίτιδα	24	27.91%
Ροδόχρους Νόσος	12	13.95%
Χρόνια Κνίδωση	26	30.23%

Πίνακας δερματικών νοσημάτων.



Διάγραμμα Δερματικών Νοσημάτων.

Τα δεδομένα που αφορούν τις απαντήσεις των ασθενών για την ύπαρξη ή μη των ασθενειών αναλύθηκαν μέσω απλών διασταυρούμενων συσχετίσεων (cross-tabulations) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 (chi-square test) για τις ονομαστικές (dummy variables) και ποιοτικές/κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables). Οι στατιστικοί έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι (two-sided) και το επίπεδο σημαντικότητας α ήταν ίσο με 0.05 ($\alpha=0.05$). Η αμφίπλευρη τιμή p μικρότερη από 0.05 ($p<0.05$) θεωρήθηκε ως στατιστικώς σημαντική για τις δοκιμασίες που εκτελέστηκαν. Οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές ανέκυσαν σε όσες περιπτώσεις η τιμή p ήταν μεταξύ $0.05 < p < 0.10$. Να σημειωθεί πως για το μεταβολικό σύνδρομο δημιουργήθηκε επιπλέον ονομαστική μεταβλητή που ικανοποιεί τις προϋποθέσεις: BMI > 27, παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη τ.2, για τις οποίες οι ασθενείς απάντησαν στο ερωτηματολόγιο.

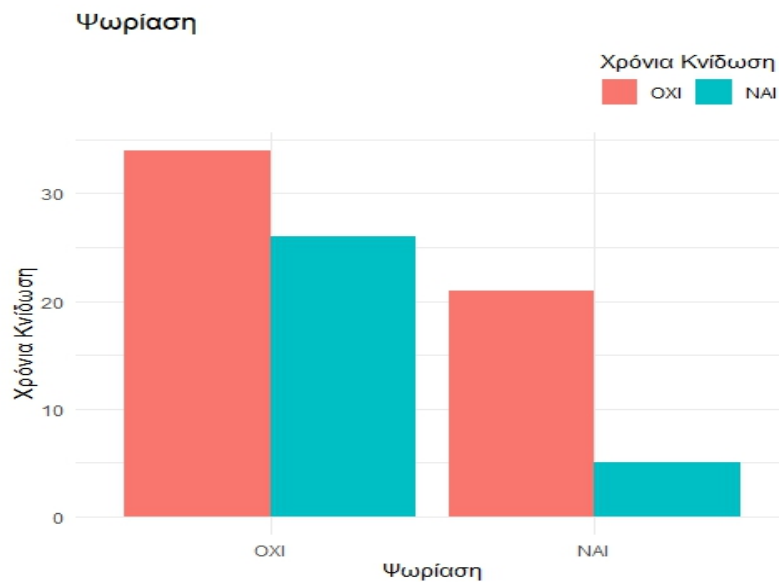
Ψωρίαση

Όσον αφορά την ψωρίαση με τις υπόλοιπες 3 βασικές δερματικές νόσους, εντοπίστηκαν μόλις 5 ασθενείς που αποτελούν το 5.8% του πληθυσμού, οι οποίοι δεδομένου ότι είχαν ψωρίαση εμφάνισαν και χρόνια κνίδωση, ποσοστό οριακά στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,05829$. Δεν υπήρξαν συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας ή ροδόχρου νόσου στους ασθενείς που είχαν ψωρίαση.

Contingency Table: Ψωρίαση vs Χρόνια Κνίδωση

Ψωρίαση	OXI	NAI
OXI	34 (39.5%)	21 (24.4%)
NAI	26 (30.2%)	5 (5.8%)

Πίνακας συχνοτήτων Ψωρίασης με Χρόνια Κνίδωση.



Διάγραμμα χρόνιας κνίδωσης στους ασθενείς με ψωρίαση.

Summary Statistics for Age by Chronic Urticaria in Psoriasis Patients

Chronic Urticaria	N	Mean Age	Standard Deviation
0	26	60.5	14.032106
1	5	64.8	8.927486

Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & χρόνια κνίδωση.

Contingency Table of Psoriasis and Chronic Urticaria Patients by Gender

Gender	Count
female	0
male	5

Ασθενείς με ψωρίαση & χρόνια κνίδωση ανά φύλο.

Εντοπίστηκαν 4 ασθενείς (4,7% του πληθυσμού) οι οποίοι ενώ είχαν συμπτώματα ψωρίασης εμφάνισαν και χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου (BMI>27, παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ2).

Παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν υψηλότερο μέσο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν ψωρίαση. Όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, η ψωρίαση εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο με την υπέρταση ($p=0,000002$), όσο και με τη δυσλιπιδαιμία ($p=0,000001$) και με τον ΣΔ2 ($p=0,000008$).

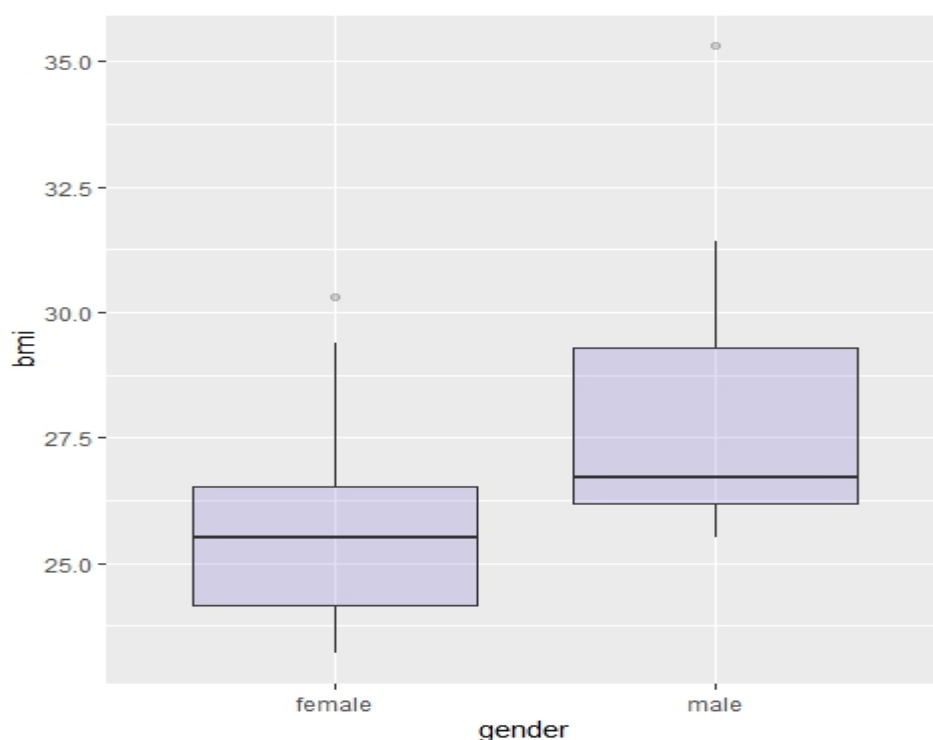
Summary Statistics for BMI in Psoriasis Patients

Psoriasis	N	Mean BMI	Standard Deviation	Median BMI
0	55	24.39636	2.293305	24.6
1	31	26.91935	2.548518	26.3

Περιγραφικά μέτρα για το BMI στους ασθενείς με και χωρίς ψωρίαση.

Πραγματοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Kruskal–Wallis για τη σύγκριση της διαμέσου του BMI ανά κατηγορία φύλου (άντρας, γυναίκα). Δεν χρησιμοποιείται ο παραμετρικός έλεγχος μέσω των τιμών ANOVA καθώς η ποσοτική μεταβλητή BMI δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα του ελέγχου έδειξαν πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην διάμεση τιμή του BMI ανάμεσα στα δύο φύλα ($p=0,01909$).

Συγκεκριμένα, οι άντρες ασθενείς με ψωρίαση τείνουν να έχουν μεγαλύτερο BMI σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς με ψωρίαση.



Διάγραμμα για τη σύγκριση διαμέσων του BMI ανάμεσα στα δύο φύλα.

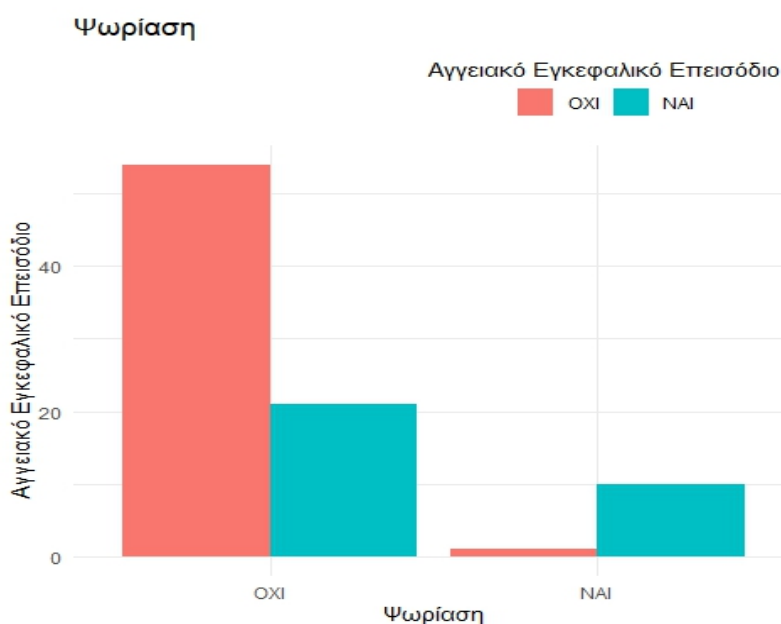
Summary Statistics for BMI in Psoriasis Patients by Gender				
Psoriasis	N	Mean BMI	Standard Deviation	Median BMI
female	14	25.82143	2.075564	25.5
male	17	27.82353	2.598925	26.7

BMI ανά φύλο σε ασθενείς με ψωρίαση.

Παρατηρήθηκε ότι σε 10 ασθενείς (11,6%) με ψωρίαση είχε προηγηθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ποσοστό στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0,0001977$.

Contingency Table: Ψωρίαση vs Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο		
Ψωρίαση	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΟΧΙ	54 (62.8%)	1 (1.2%)
ΝΑΙ	21 (24.4%)	10 (11.6%)

Πίνακας συχνοτήτων Ψωρίασης με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.



Διάγραμμα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με ψωρίαση.

Summary Statistics for Age by Cerebrovascular in Psoriasis Patients			
Cerebrovascular	N	Mean Age	Standard Deviation
0	21	56.38095	12.46786
1	10	71.30000	8.83239

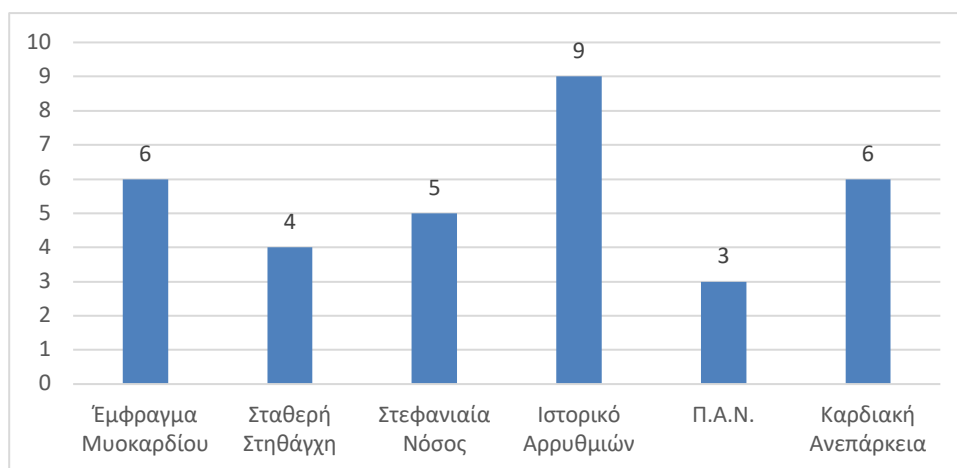
Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Contingency Table of Psoriasis and Cerebrovascular Patients by Gender

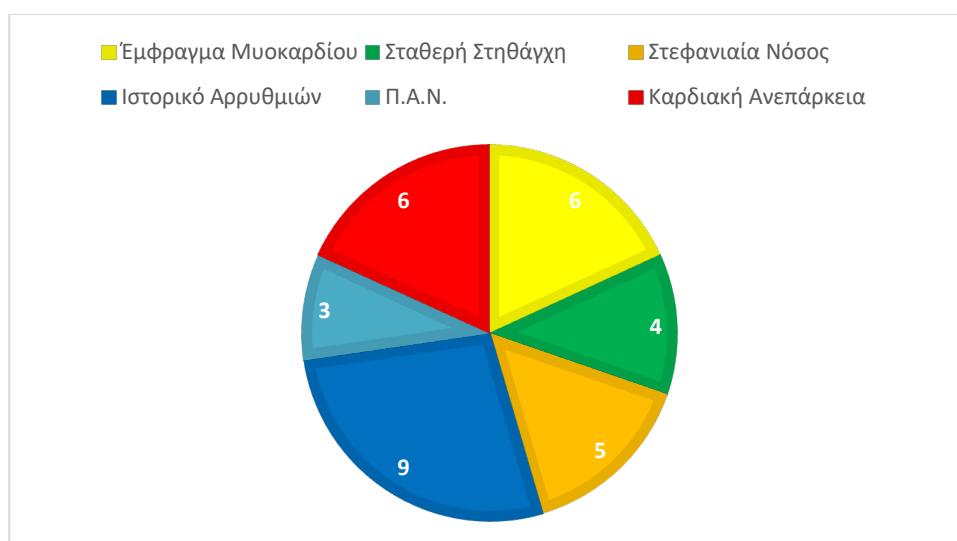
Gender	Count
female	3
male	7

Ασθενείς με ψωρίαση & αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ανά φύλο.

Παρακάτω παρουσιάζονται διαγραμματικά τα αποτελέσματα των απαντήσεων για τις καρδιαγγειακές νόσους στους ασθενείς με ψωρίαση.

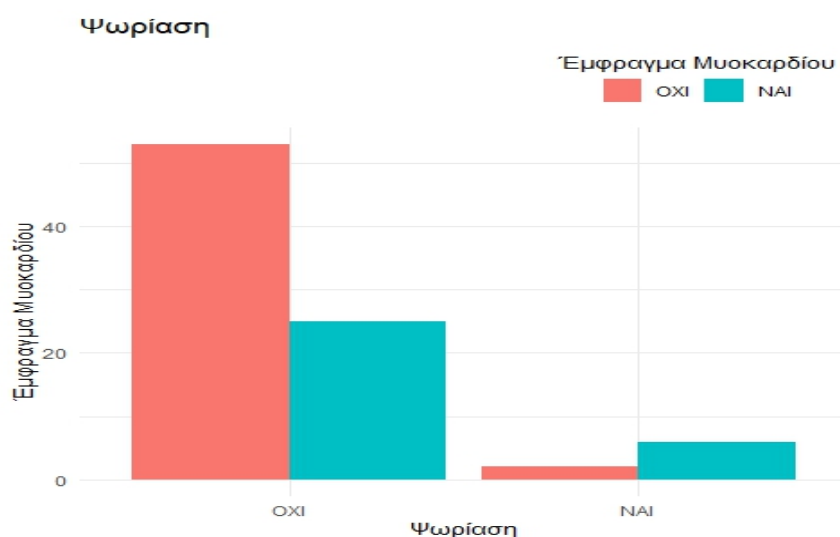


Καρδιαγγειακές Νόσοι στους ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.



Καρδιαγγειακές Νόσοι στους ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.

Υπήρξαν 4 ασθενείς με ψωρίαση που απάντησαν θετικά για την ύπαρξη σταθερής στηθάγχης, 5 για ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και 3 για ύπαρξη περιφερικής αγγειακής νόσου, χωρίς να παρουσιάζεται κάποια σχέση μεταξύ ψωρίασης και των παραπάνω νοσημάτων. Υπήρξαν επίσης 6 ασθενείς με ψωρίαση που απάντησαν ότι είχαν υποστεί παλαιότερα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (19,35%), ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,04308$.



Διάγραμμα εμφράγματος μυοκαρδίου στους ασθενείς με ψωρίαση.

Summary Statistics for Age by Myocardial Infarction in Psoriasis Patients

Myocardial Infarction	N	Mean Age	Standard Deviation
0	25	58.48	12.695537
1	6	72.50	9.994999

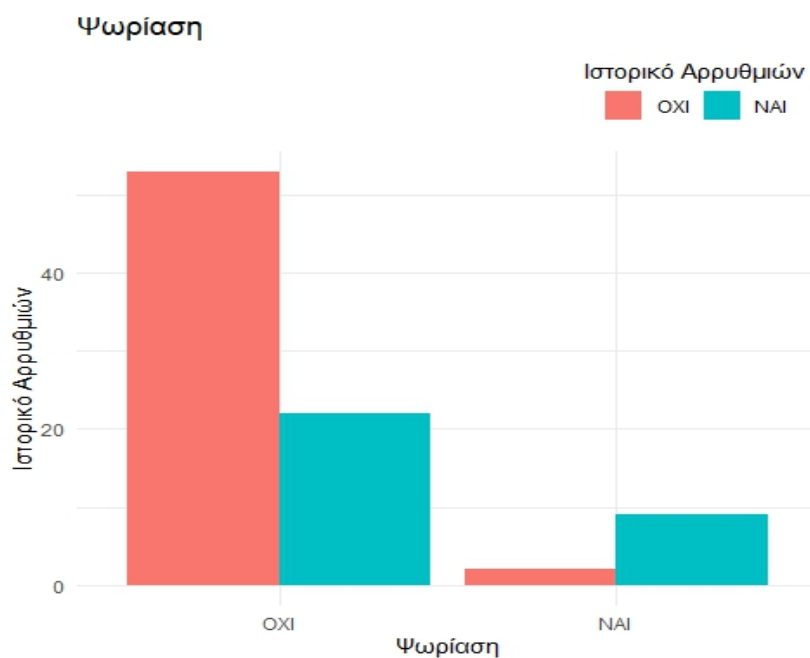
Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου.

Contingency Table of Psoriasis and Myocardial Infarction Patients by Gender

Gender	Count
female	0
male	6

Ασθενείς με ψωρίαση & παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου ανά φύλο.

Παρατηρήθηκαν 9 ασθενείς οι οποίοι ενώ είχαν ψωρίαση είχαν και ιστορικό αρρυθμιών(29%), στατιστικά σημαντικό ποσοστό αφού $p=0,002292$.



Διάγραμμα ιστορικού αρρυθμιών στους ασθενείς με ψωρίαση.

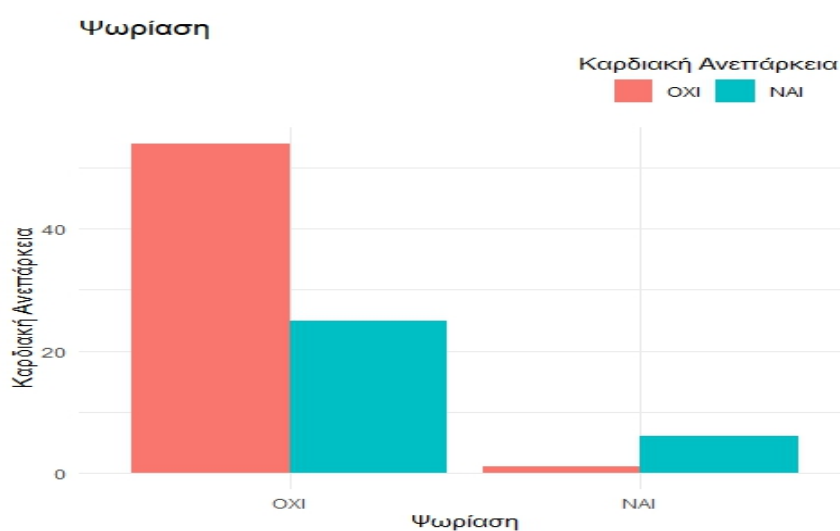
Summary Statistics for Age by Arrhythmias in Psoriasis Patients			
Arrhythmias	N	Mean Age	Standard Deviation
0	22	58.72727	14.472245
1	9	67.22222	7.579211

Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & ιστορικό αρρυθμιών.

Contingency Table of Psoriasis and Arrhythmias Patients by Gender	
Gender	Count
female	4
male	5

Ασθενείς με ψωρίαση & ιστορικό αρρυθμιών ανά φύλο.

Βρέθηκαν επίσης 6 ασθενείς με ψωρίαση με θετική απάντηση για καρδιακή ανεπάρκεια(19,35%), ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,01449$.



Διάγραμμα καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς με ψωρίαση.

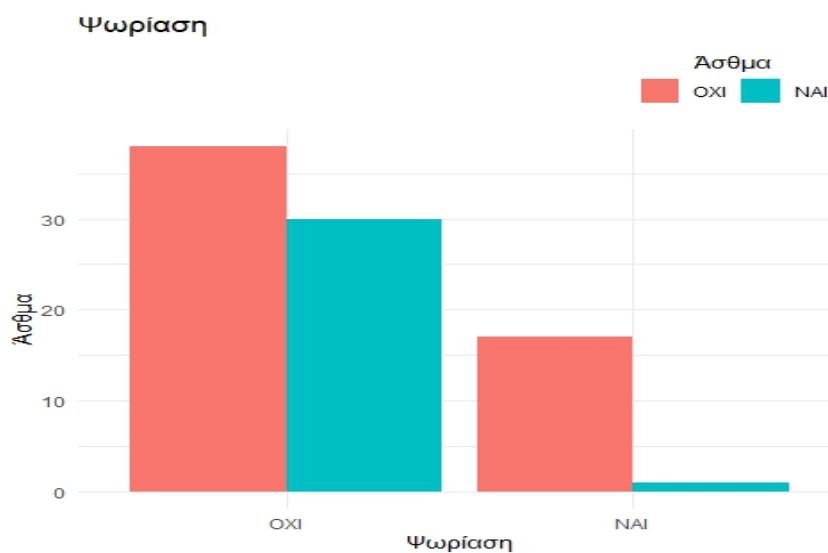
Summary Statistics for Age by Heart Failure in Psoriasis Patients			
Heart Failure	N	Mean Age	Standard Deviation
0	25	58.48	12.695537
1	6	72.50	9.994999

Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & καρδιακή ανεπάρκεια.

Contingency Table of Psoriasis and Heart Failure Patients by Gender	
Gender	Count
female	0
male	6

Ασθενείς με ψωρίαση & καρδιακή ανεπάρκεια ανά φύλο.

Από όλους τους ασθενείς με συμπτώματα ψωρίασης μόλις 1είχε ιστορικό άσθματος, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,005888$. Κανένας δεν είχε ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας και κανένας δεν είχε αλλεργία σε κάποια τροφή.



Διάγραμμα ιστορικού άσθματος στους ασθενείς με ψωρίαση.

Summary Statistics for Age by Asthma in Psoriasis Patients			
Asthma	N	Mean Age	Standard Deviation
0	30	61.16667	13.54197
1	1	62.00000	NA

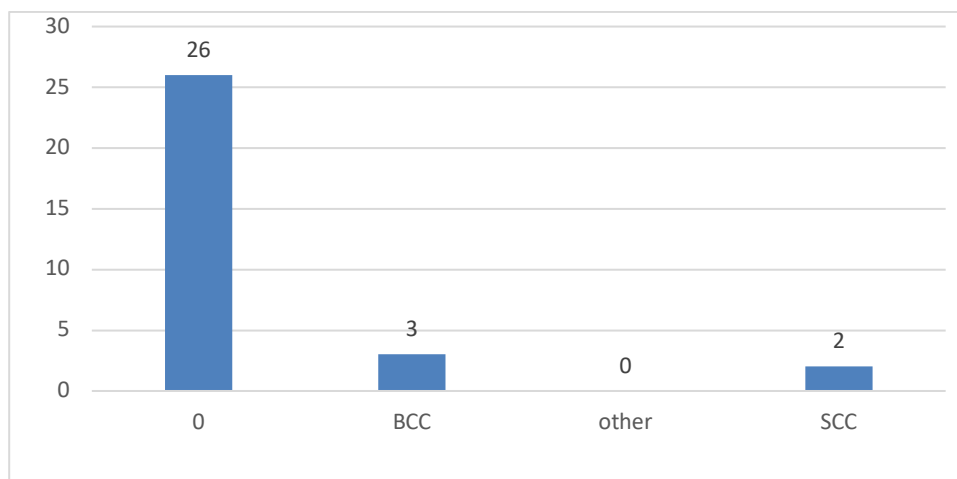
Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & άσθμα.

Contingency Table of Psoriasis and Asthma Patients by Gender	
Gender	Count
female	1
male	0

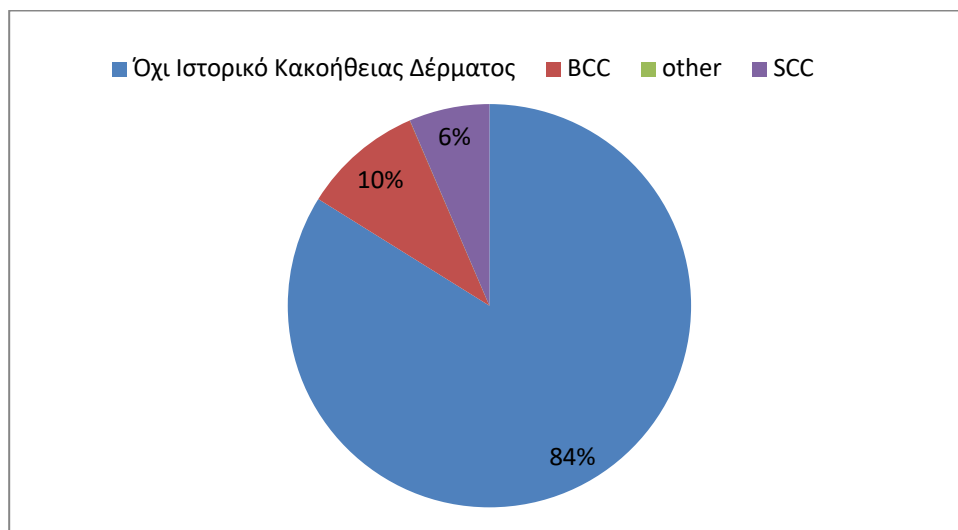
Ασθενείς με ψωρίαση & άσθμα ανά φύλο.

Για άλλα δερματικά νοσήματα(γυροειδής αλωπεκία, λεύκη, λοιμώξεις δέρματος, συστηματική σκλήρυνση) παρατηρήθηκε μόλις 1 ασθενής με συμπτώματα λεύκης ο οποίος είχε και ψωρίαση(μη στατιστικά σημαντικό ποσοστό).

Σε 3 από τους ασθενείς με ψωρίαση υπήρξε ιστορικό βασικοκυτταρικού (BasalCellCarcinoma) και σε 2 υπήρξε ιστορικό ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SquamousCellCarcinoma). Συνολικά σε 5 από τους 31 ασθενείς με ψωρίαση παρατηρήθηκε ιστορικό δερματικής κακοήθειας, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,01969$



Ιστορικό δερματικού καρκινώματος σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.

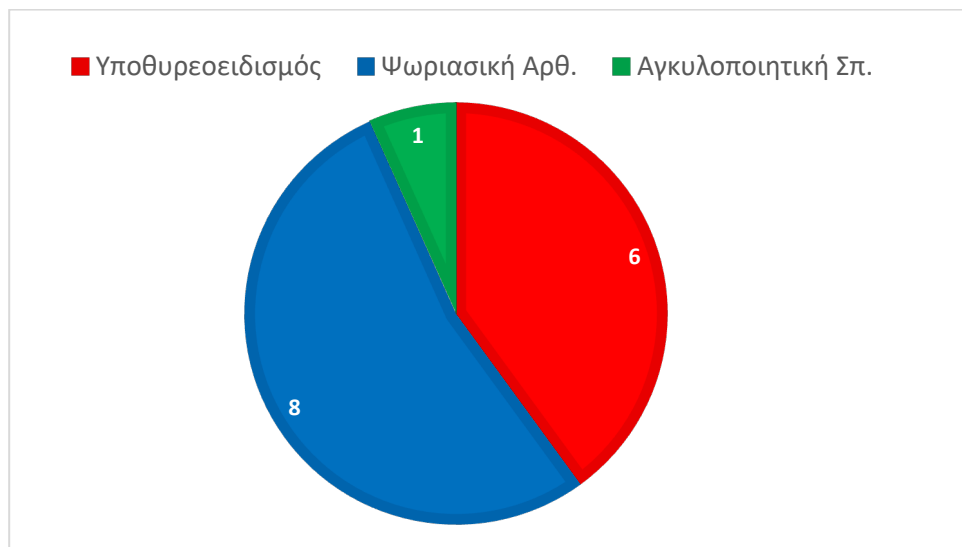


Ιστορικό δερματικού καρκινώματος σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 2.

Σε 2 ασθενείς με ψωρίαση υπήρχε ελκώδης κολίτιδα. Επιπλέον, υπήρξαν 3 ασθενείς με ψωρίαση οι οποίοι παρουσίαζαν νόσο Crohn. Δεν υπήρξε περιστατικό ψωρίασης το οποίο να έχει συμπτώματα κοιλιοκάκης.

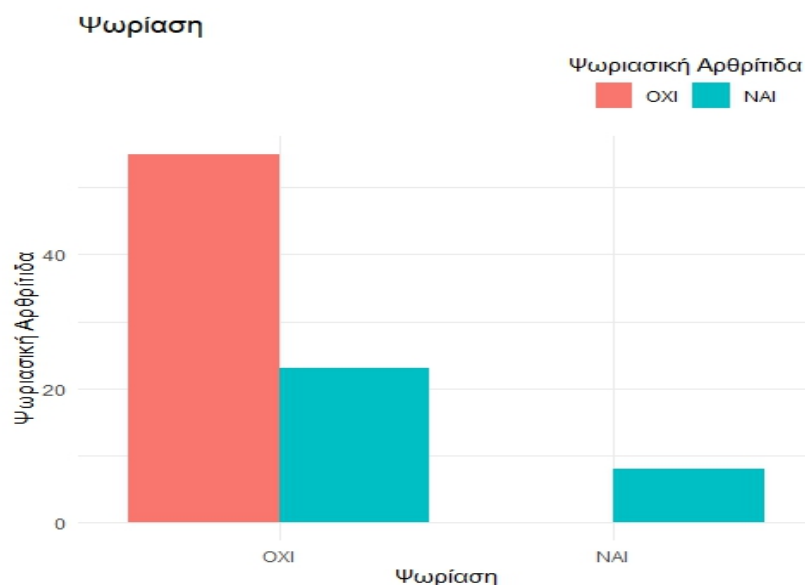
Η μοναδική περίπτωση ύπαρξης αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας εντοπίστηκε σε ασθενή ο οποίος έπασχε από ψωρίαση (1,2% του δείγματος).

Παρατηρήθηκαν επίσης 8 περιπτώσεις (9,3%) με ψωριασική αρθρίτιδα εκ των οποίων οι 2 είχαν και υποθυρεοειδισμό. Συνολικά σε 6 ασθενείς με ψωρίαση (7% του δείγματος) υπήρχαν συμπτώματα υποθυρεοειδισμού. Δεν υπήρξαν ασθενείς με ψωρίαση που να είχαν συννοσηρότητα κάποιο από τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΔ τύπου 1, σ. Sjogren).



Διάγραμμα αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με ψωρίαση.

Το ποσοστό των 8 ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα (9,3%) βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0,0003579$.



Διάγραμμα ψωριασικής αρθρίτιδας στους ασθενείς με ψωρίαση.

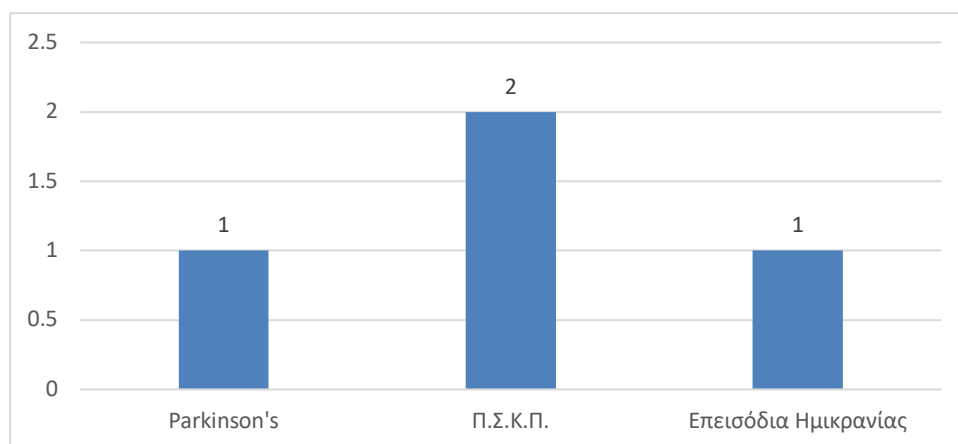
Summary Statistics for Age by Psoriatic Arthritis in Psoriasis Patients			
Psoriatic Arthritis	N	Mean Age	Standard Deviation
0	23	61.86957	13.33929
1	8	59.25000	13.95657

Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα.

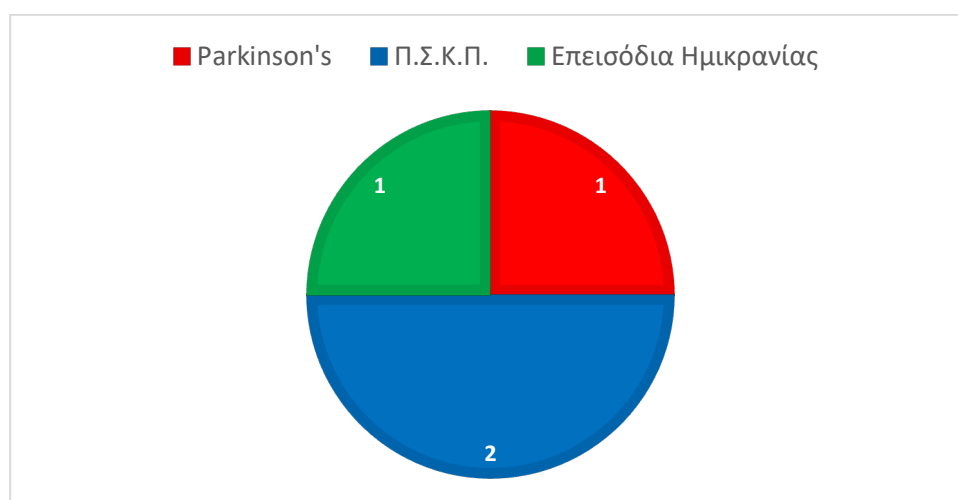
Contingency Table of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients by Gender	
Gender	Count
female	4
male	4

Ασθενείς με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα ανά φύλο.

Συνολικά 4 ασθενείς με ψωρίαση απάντησαν θετικά στην ύπαρξη ιστορικού νευρολογικών νόσων. Συγκεκριμένα 2 ασθενείς(2,3% του δείγματος) είχαν ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης κατά πλάκας εκ των οποίων 1 αντιμετώπιζε συχνά επεισόδια ημικρανίας. Άλλος 1 ασθενής με ψωρίαση (1,2%) είχε την νόσο του Parkinson.

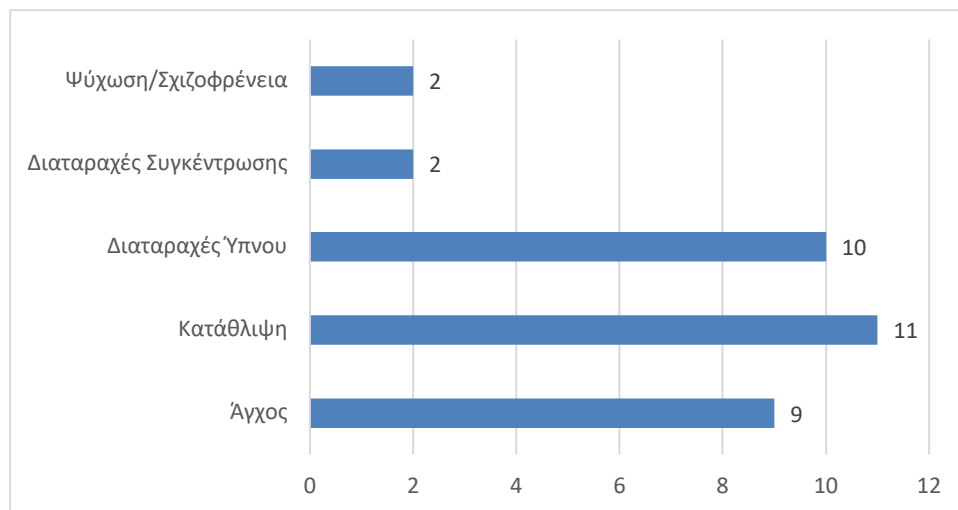


Ιστορικό Νευρολογικών Νόσων σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.

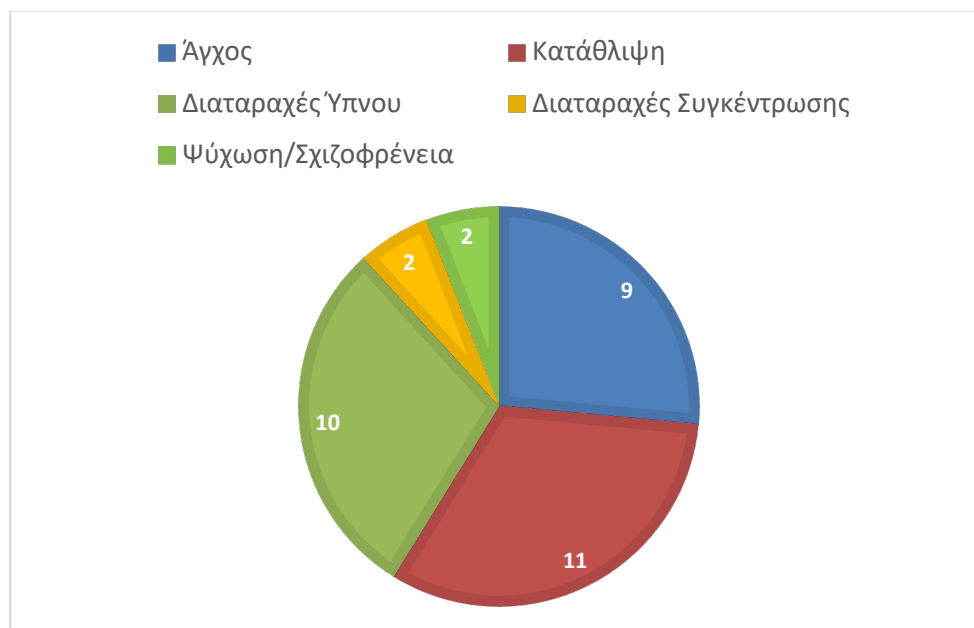


Ιστορικό Νευρολογικών Νόσων σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 2.

Παρακάτω απεικονίζονται διαγραμματικά τα αποτελέσματα των παθήσεων/συμπτωμάτων ψυχικής σφαίρας για τους ασθενείς με ψωρίαση.

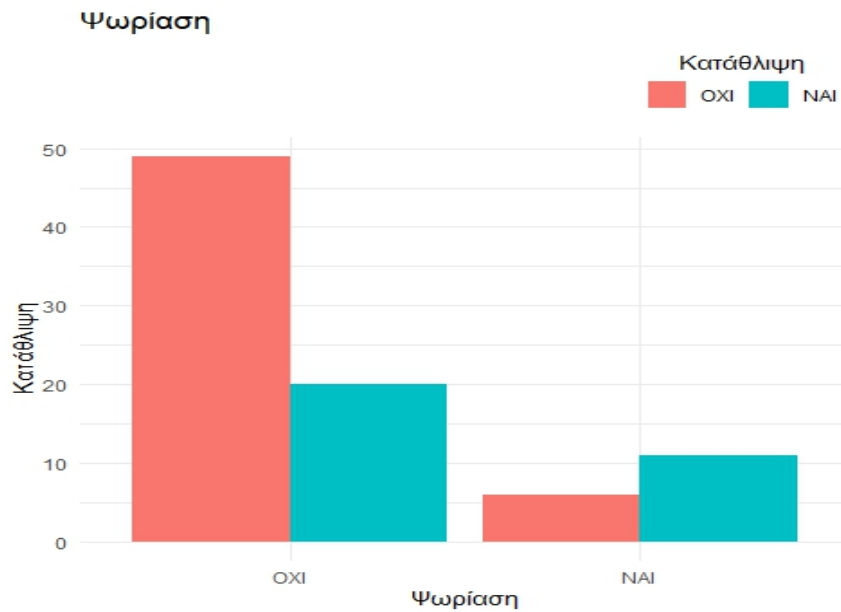


Παθήσεις της Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.



Παθήσεις της Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 2.

Όσον αφορά τις παθήσεις ψυχικής σφαίρας μόνο το ποσοστό των ασθενών με ψωρίαση που απάντησαν θετικά στην ύπαρξη κατάθλιψης βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,01368$.



Διάγραμμα κατάθλιψης στους ασθενείς με ψωρίαση.

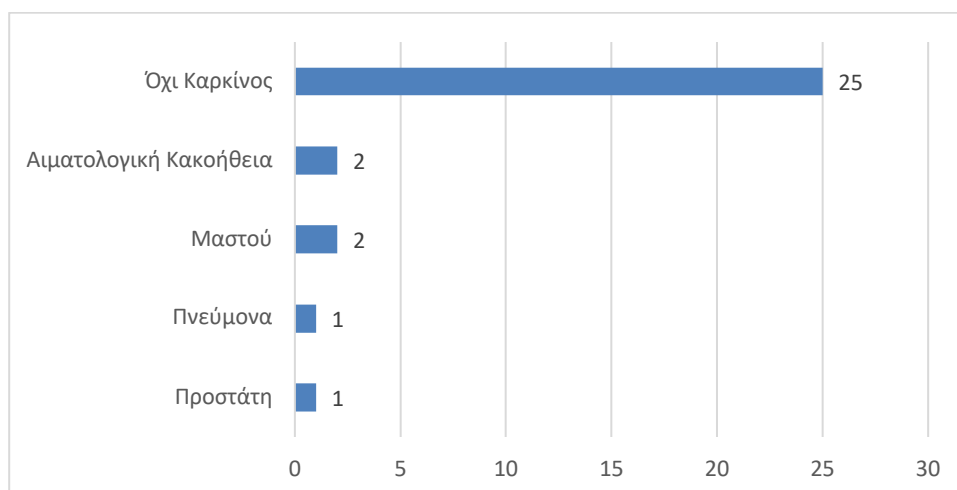
Summary Statistics for Age by Depression in Psoriasis Patients				
Depression	N	Mean Age	Standard Deviation	
0	20	61.25000	12.35814	
1	11	61.09091	15.54641	

Ηλικία στους ασθενείς με ψωρίαση & κατάθλιψη.

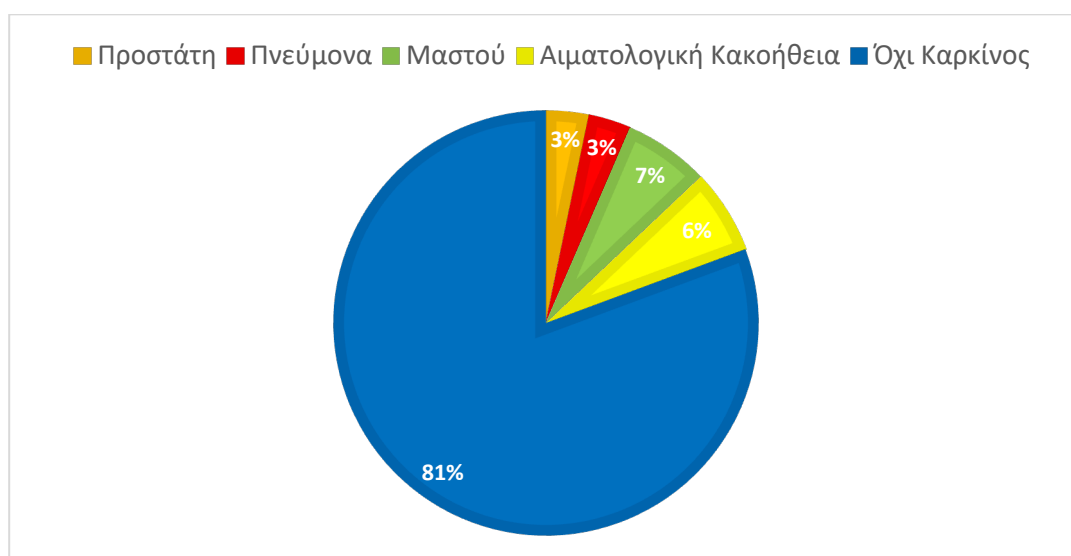
Contingency Table of Psoriasis and Depression Patients by Gender	
Gender	Count
female	5
male	6

Ασθενείς με ψωρίαση & κατάθλιψη ανά φύλο.

Συνολικά 6 ασθενείς με ψωρίαση (7% του δείγματος) είχαν ιστορικό καρκίνου, οριακά στατιστικά σημαντικό ποσοστό αφού $p=0,09342$. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των ασθενών με ψωρίαση ανά κατηγορία κακοήθειας.



Ιστορικό Κακοήθειας σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 1.



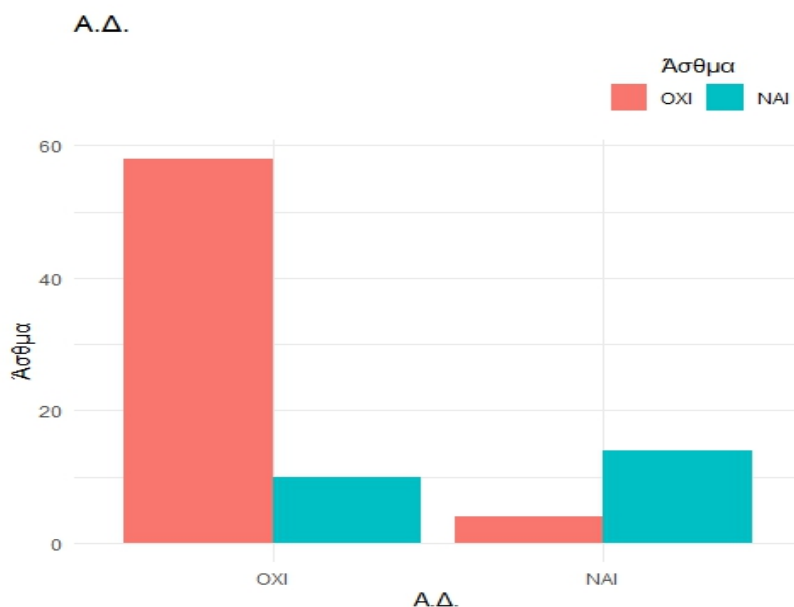
Ιστορικό Κακοήθειας σε ασθενείς με ψωρίαση: Διάγραμμα 2.

Ατοπική Δερματίτιδα

Από τους ασθενείς που είχαν συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας μόλις οι 2 (2,3%) παρουσίασαν άλλη από τις βασικές δερματικές νόσους η οποία ήταν η χρόνια κνίδωση.

Παρατηρήθηκαν 2 ασθενείς (2,3% του δείγματος) οι οποίοι ενώ είχαν συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας είχαν τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (BMI>27, παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ2). Σε 1 ασθενή (1,2% του δείγματος) με Α.Δ. είχε προηγηθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η σχέση της ΑΔ τόσο με το μεταβολικό σύνδρομο όσο και με το ιστορικό ΑΕΕ δεν είναι στατιστικά σημαντική, ωστόσο, η ΑΔ παρουσιάζει σχέση στατιστικά σημαντική με τις επιμέρους παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου. Πιο συγκεκριμένα, η σχέση μεταξύ ΑΔ και δυσλιπιδαιμίας ($p=0,0008$) και υπέρτασης ($p=0,001$) είναι στατιστικά σημαντική και μεταξύ ΣΔ2 ($p=0,006698$) και BMI>27 ($p=0,05018$) είναι οριακά στατιστικά σημαντική.

Από τους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα παρατηρήθηκαν 14 περιπτώσεις με ιστορικό άσθματος, στατιστικά σημαντικό ποσοστό αφού $p=0,000000546$.



Διάγραμμα ιστορικού άσθματος στους ασθενείς με Α.Δ. .

Summary Statistics for Age by Asthma in Atopic Dermatitis Patients

Asthma	N	Mean Age	Standard Deviation
0	10	14.60000	13.00598
1	14	23.64286	18.90709

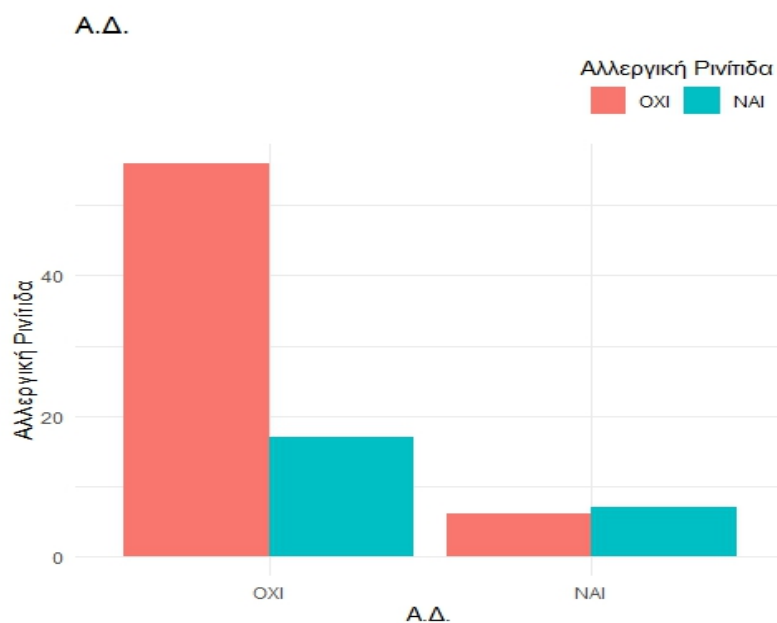
Ηλικία στους ασθενείς με ΑΔ & άσθμα.

Contingency Table of Atopic Dermatitis and Asthma Patients by Gender

Gender	Count
female	5
male	9

Ασθενείς με ΑΔ & άσθμα ανά φύλο.

Υπήρξαν 7 (8,1%) ασθενείς με ΑΔ και συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας, ποσοστό οριακά στατιστικά σημαντικό αφού $p=0,05391$.



Διάγραμμα ιστορικού αλλεργικής ρινίτιδας στους ασθενείς με ΑΔ

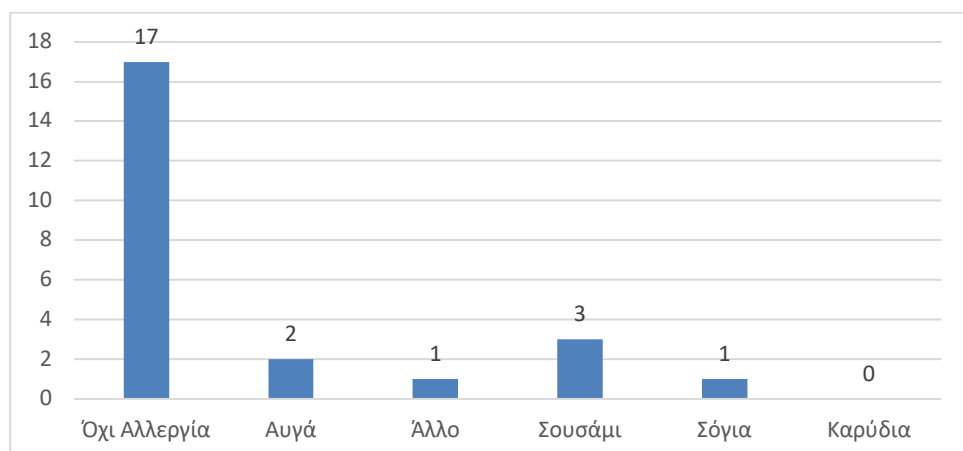
Summary Statistics for Age by Allergic Rhinitis in Atopic Dermatitis Patients			
Allergic Rhinitis	N	Mean Age	Standard Deviation
0	17	19.64706	18.31305
1	7	20.42857	14.59289

Ηλικία στους ασθενείς με ΑΔ & αλλεργική ρινίτιδα.

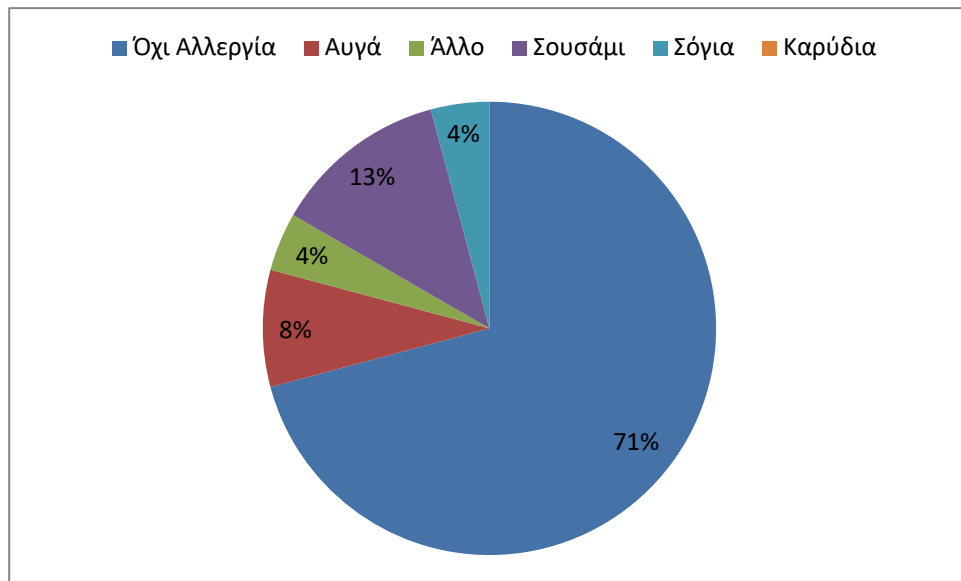
Contingency Table of Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis Patients by Gender	
Gender	Count
female	2
male	5

Ασθενείς με ΑΔ & αλλεργική ρινίτιδα ανά φύλο.

Συνολικά 7 από τους ασθενείς (8,1% του δείγματος) με ατοπική δερματίτιδα είχαν αλλεργία σε διάφορες τροφές. Παρακάτω παρουσιάζεται η γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων.



Τροφικές Αλλεργίες σε ασθενείς με ΑΔ Διάγραμμα 1.

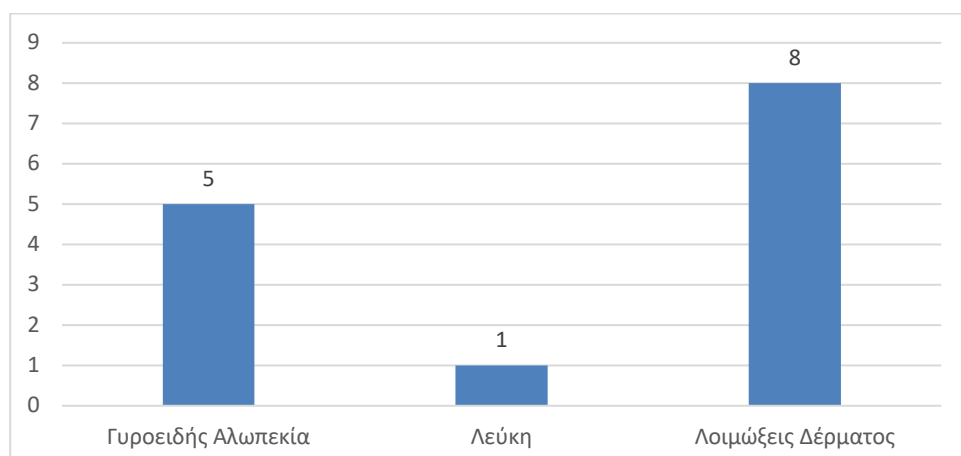


Τροφικές Αλλεργίες σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 2.

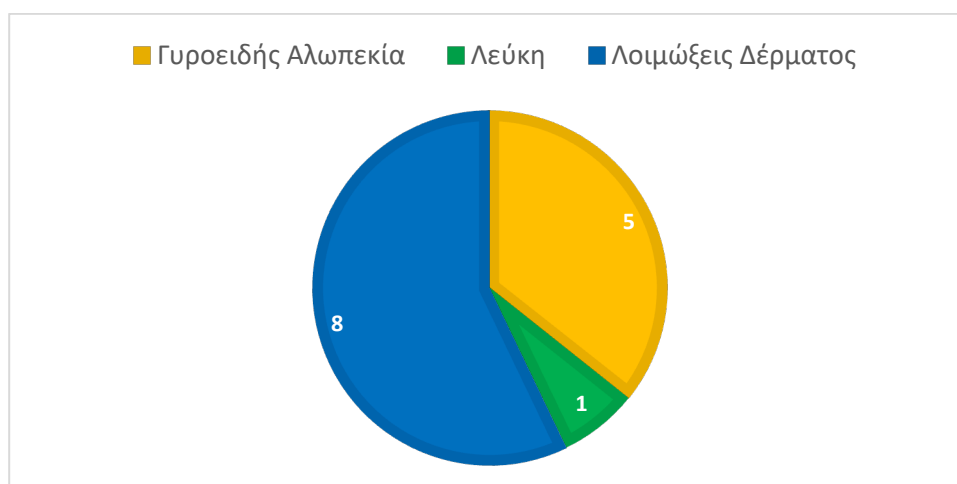
Από τους ασθενείς με ΑΔ, άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα 1 είχε αλλεργία σε αυγά και 1 σε σουσάμι, 1 ασθενής με ΑΔ και άσθμα ήταν επίσης αλλεργικός στο σουσάμι ενώ 1 ακόμη με τις δύο τελευταίες νόσους βρέθηκε αλλεργικός στη σόγια.

Συνολικά 7 ασθενείς από τους 24 με ΑΔ απάντησαν θετικά στην ύπαρξη τροφικής αλλεργίας, ποσοστό στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,001469$.

Στους ασθενείς με ΑΔ παρατηρήθηκαν 5 περιπτώσεις (5,8% του δείγματος) με συμπτώματα γυροειδούς αλωπεκίας, 1 περίπτωση (1,2%) με συμπτώματα λεύκης και 8 περιπτώσεις (9,3%) οι οποίες απάντησαν θετικά στο εάν είχαν λοιμώξεις του δέρματος. Οι 3 από 8 ασθενείς με ΑΔ και με λοιμώξεις του δέρματος είχαν εμφανίσει και συμπτώματα λεύκης.

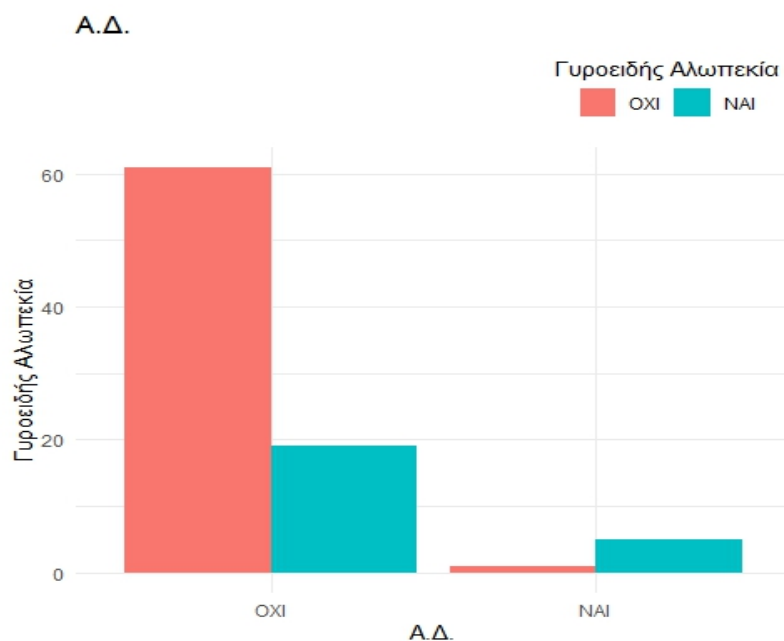


Άλλα δερματικά νοσήματα σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 1.



Άλλα δερματικά νοσήματα σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 2.

Στατιστικά σημαντικά ποσοστά προέκυψαν για τους ασθενείς που ενώ είχαν ΑΔ απάντησαν θετικά στην ύπαρξη γυροειδούς αλωπεκίας ($p=0,007666$) και για τους ασθενείς με ΑΔ που εμφάνισαν λοιμώξεις του δέρματος ($p=0,00001$).



Διάγραμμα ιστορικού γυροειδούς αλωπεκίας στους ασθενείς με ΑΔ

Summary Statistics for Age by Ringworm Alopecia in Atopic Dermatitis Patients

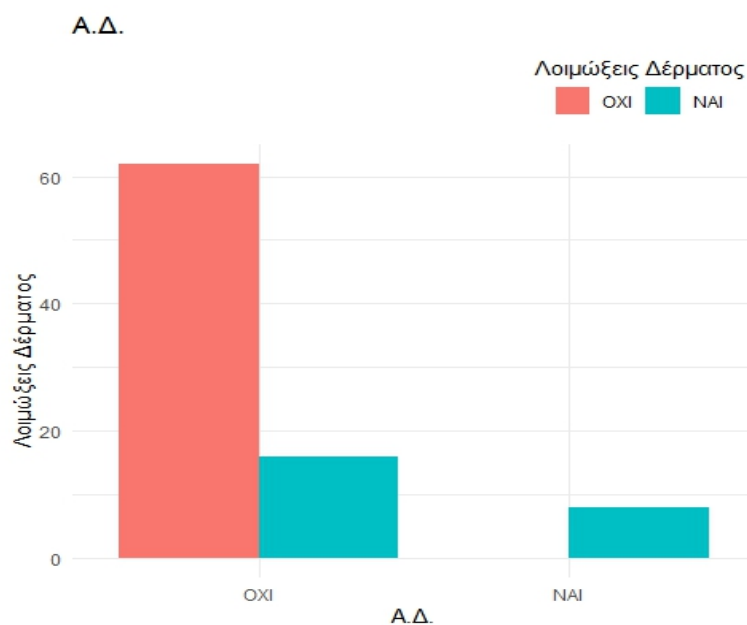
Ringworm Alopecia	N	Mean Age	Standard Deviation
0	19	19.84211	17.99155
1	5	20.00000	14.31782

Ηλικία στους ασθενείς με ΑΔ & γυροειδή αλωπεκία.

Contingency Table of Atopic Dermatitis and Ringworm Alopecia Patients by Gender

Gender	Count
female	3
male	2

Ασθενείς με ΑΔ & γυροειδή αλωπεκία ανά φύλο.



Summary Statistics for Age by Skin Infections in Atopic Dermatitis Patients			
Skin Infections	N	Mean Age	Standard Deviation
0	16	25.1875	18.548023
1	8	9.2500	4.334249

Ηλικία στους ασθενείς με ΑΔ & δερματικές λοιμώξεις.

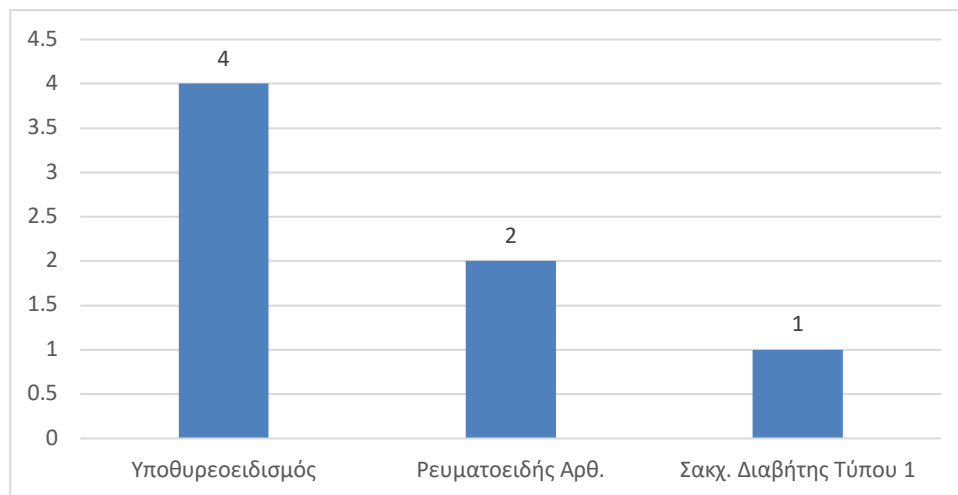
Contingency Table of Atopic Dermatitis and Skin Infections Patients by Gender	
Gender	Count
female	4
male	4

Ασθενείς με ΑΔ & δερματικές λοιμώξεις ανά φύλο.

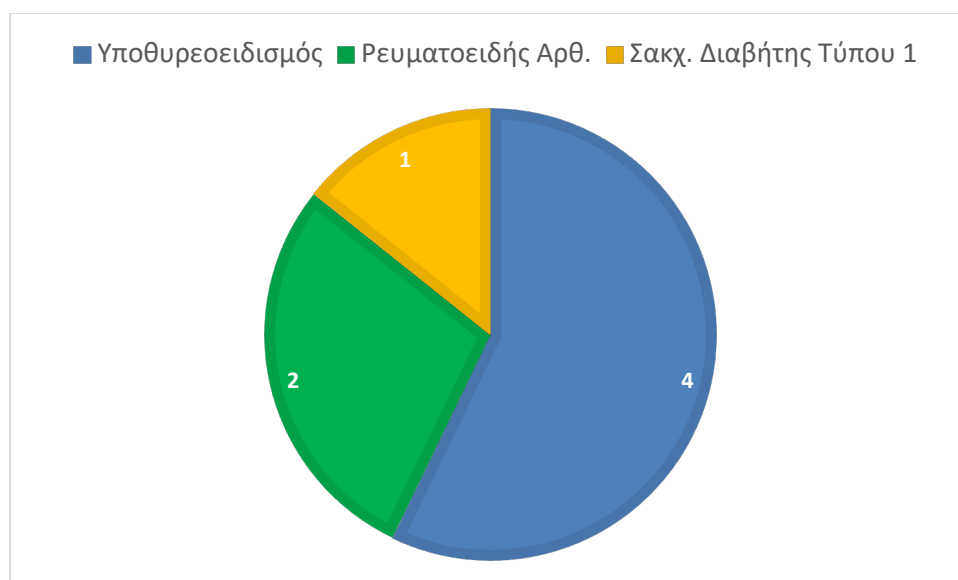
Μόλις 1 από το σύνολο των ασθενών (1,2%) ο οποίος απάντησε θετικά στην ύπαρξη ΑΔ είχε εμφανίσει προηγουμένως καρκίνωμα του δέρματος.

Από τους ασθενείς με ΑΔ μόλις 3 (3,5% του δείγματος) απάντησαν θετικά στην ύπαρξη πάθησης του γαστρεντερικού συστήματος(κοιλιοκάκη).

Οι ασθενείς με ΑΔ απάντησαν θετικά στην ύπαρξη 3 από τα 7 αυτοάνοσων νοσημάτων, συγκεκριμένα 4 είχαν υποθυρεοειδισμό (4,6%), 2 ρευματοειδή αρθρίτιδα(2,3%) και 1 ΣΔ τ.1(1,2)%.



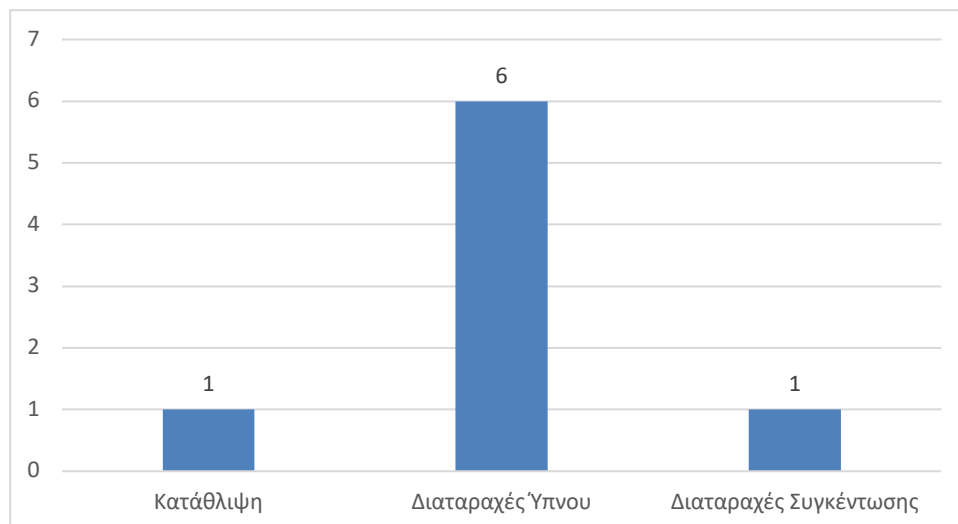
Αυτοάνοσα Νοσήματα σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 1.



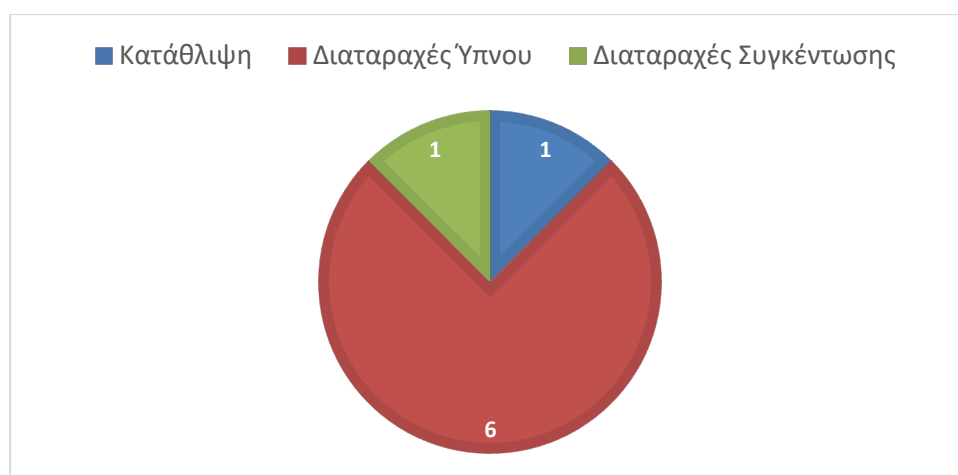
Αυτοάνοσα Νοσήματα σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 2.

Δεν υπήρξε ασθενής με ΑΔ που να απάντησε θετικά όσον αφορά το ιστορικό νευρολογικών νόσων/συμπτωμάτων.

Για τα συμπτώματα της ψυχικής σφαίρας, 6 ασθενείς (7% του πληθυσμού) με συμπτώματα ΑΔ αντιμετώπιζαν διαταραχές και 1 (1,2)% αντιμετώπιζε διαταραχές συγκέντρωσης. Ο μόνος ασθενής με ΑΔ και κατάθλιψη αντιμετώπιζε και διαταραχές ύπνου.

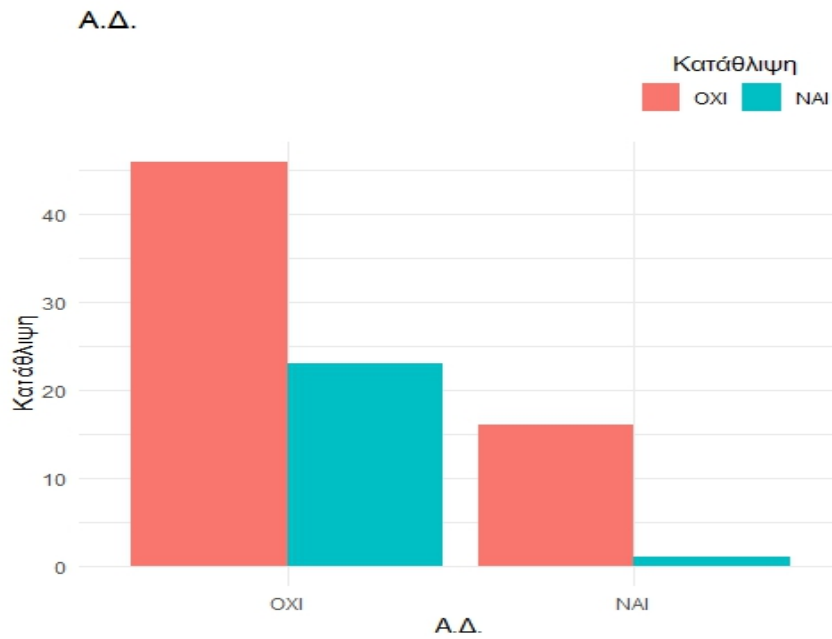


Συμπτώματα Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 1.



Συμπτώματα Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ΑΔ: Διάγραμμα 2.

Το ποσοστό του ασθενή με Α.Δ. που απάντησε θετικά στην ύπαρξη κατάθλιψης βρέθηκε να είναι οριακά στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,05018$.



Διάγραμμα ύπαρξης κατάθλιψης στους ασθενείς με ΑΔ.

Summary Statistics for Age by Depression in Atopic Dermatitis Patients			
Depression	N	Mean Age	Standard Deviation
0	23	17.78261	13.8661
1	1	68.00000	NA

Ηλικία στους ασθενείς με ΑΔ & κατάθλιψη.

Contingency Table of Atopic Dermatitis and Depression Patients by Gender	
Gender	Count
female	0
male	1

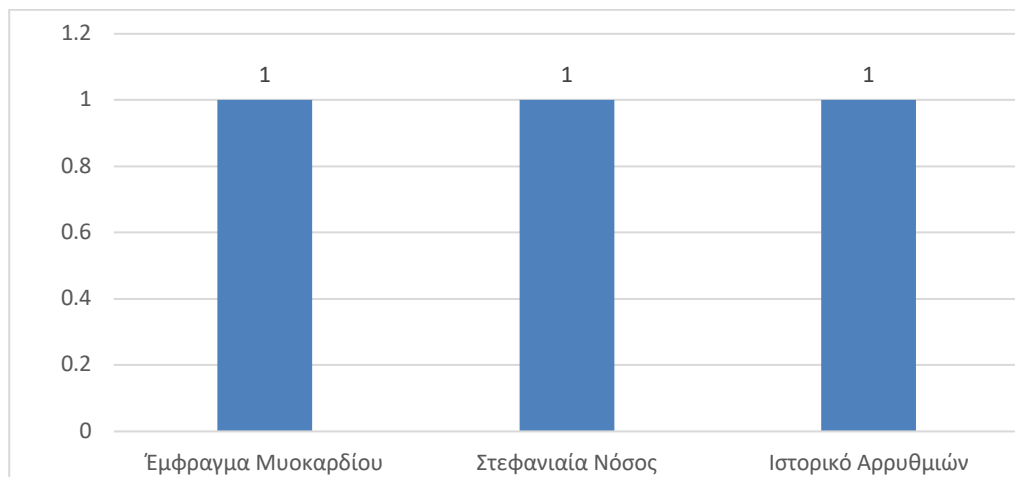
Ασθενείς με ΑΔ & κατάθλιψη ανά φύλο.

Δεν υπήρξε ασθενής με συμπτώματα ΑΔ που να είχε ιστορικό κακοήθειας.

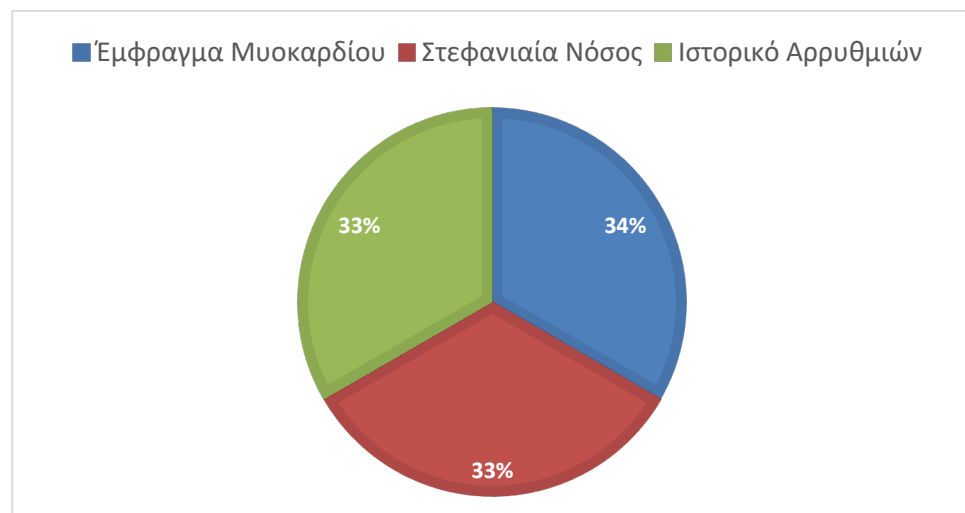
Ροδόχρους Νόσος

Από τους ασθενείς που απάντησαν θετικά στην ύπαρξη ροδόχρου νόσου κανένας δεν εμφάνισε σύμπτωμα από τις υπόλοιπες 3 βασικές δερματικές νόσους. Επίσης κανένας ασθενής με τη συγκεκριμένη ασθένεια δεν έπασχε από μεταβολικό σύνδρομο, όπως κανείς δεν είχε στο παρελθόν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ροδόχρους νόσος δεν εμφανίζει σχέση στατιστικά σημαντική ούτε με τις επιμέρους παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου ($BMI > 27$, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, $\Sigma\Delta 2$).

Υπήρξαν 3 περιπτώσεις με ροδόχρους νόσο οι οποίες είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα 1(1,2% του δείγματος) είχε στο παρελθόν έμφραγμα μυοκαρδίου, 1(1,2% του δείγματος) έπασχε από στεφανιαία νόσο και 1(1,2% του δείγματος) είχε ιστορικό αρρυθμιών.



Ιστορικό Καρδιαγγειακών Νόσων σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.



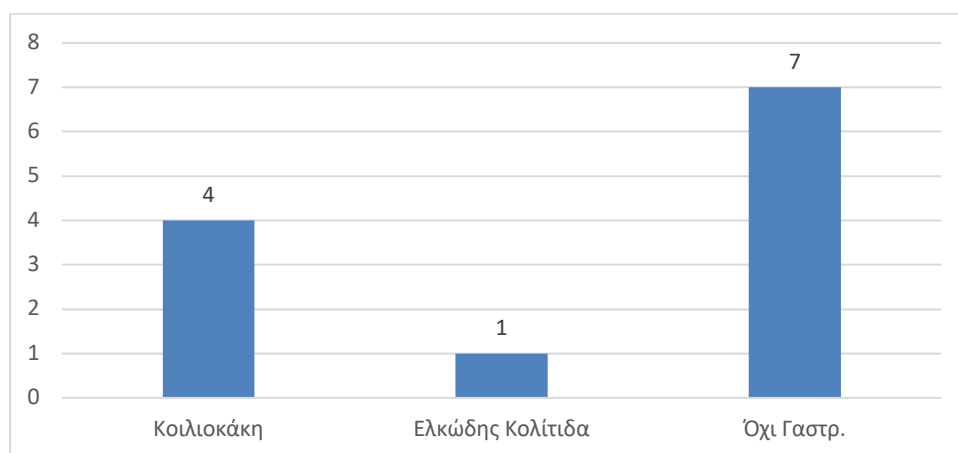
Μόλις 1 ασθενής (1,2% δειγματικό) είχε ιστορικό αλλεργιών, συγκεκριμένα είχε ιστορικό άσθματος αλλά και αλλεργικής ρινίτιδας.

Άλλος ασθενής ήταν ο μόνος ο οποίος απάντησε θετικά στην ερώτηση για τις τροφικές αλλεργίες πως τα καρύδια του προκαλούσαν αλλεργία.

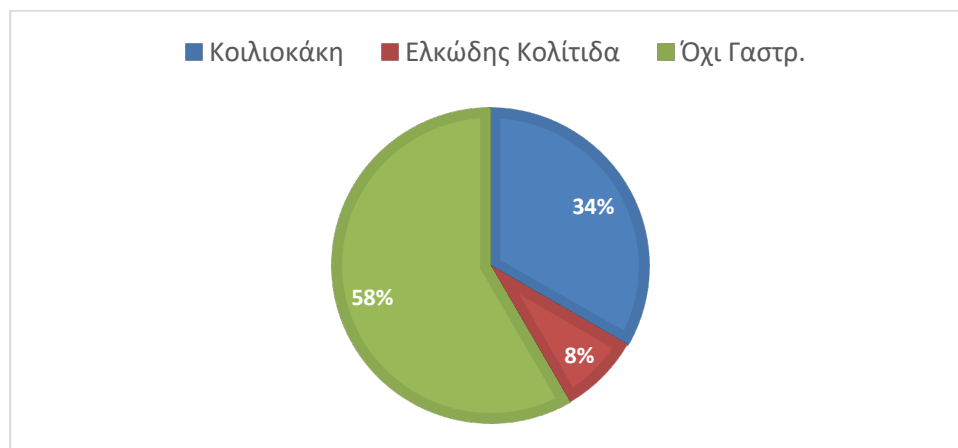
Από τους ασθενείς ροδόχρους νόσο μόλις 1(1,2% του δείγματος) είχε κάποιο από τα υπόλοιπα δερματικά νοσήματα και αυτό ήταν η γυροειδής αλωπεκία.

Κανένας από τους ασθενείς με ροδόχρου νόσο δεν είχε ιστορικό καρκινώματος του δέρματος.

Συνολικά 5 ασθενείς με ροδόχρου νόσο απάντησαν θετικά στην ύπαρξη γαστρεντερικών διαταραχών. Συγκεκριμένα 4 (4,6% του δείγματος) ανέφεραν ύπαρξη κοιλιοκάκης ενώ 1 (1,2%) είχε ιστορικό ελκώδους κολίτιδας.

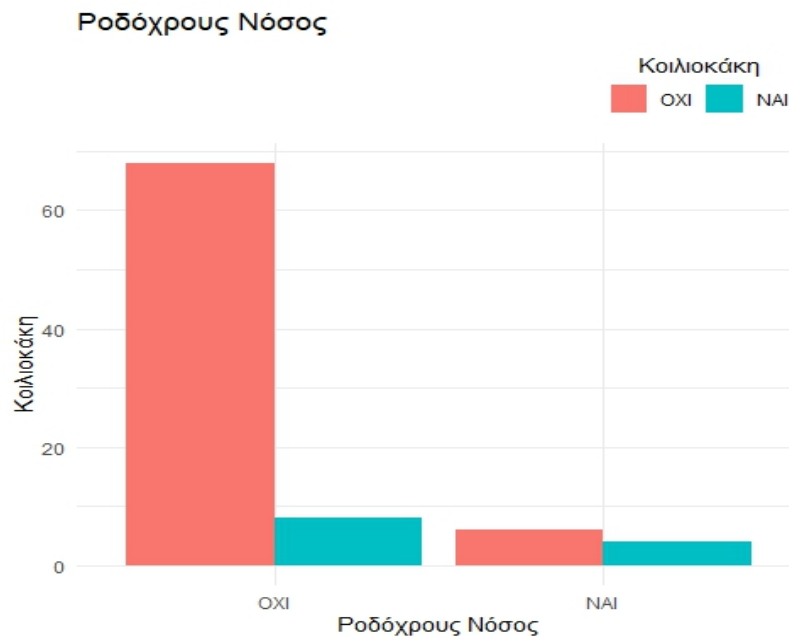


Παθήσεις Γαστρεντερικού Συστήματος σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.



Παθήσεις Γαστρεντερικού Συστήματος σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 2.

Το ποσοστό των ασθενών με ροδόχρου νόσο που απάντησαν θετικά στην ύπαρξη κοιλιοκάκης φάνηκε στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,04103$.



Διάγραμμα ιστορικού κοιλιοκάκης στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο.

Summary Statistics for Age by Celiac in Rosacea Disease Patients

Celiac	N	Mean Age	Standard Deviation
0	8	54.75	13.997449
1	4	44.00	6.683313

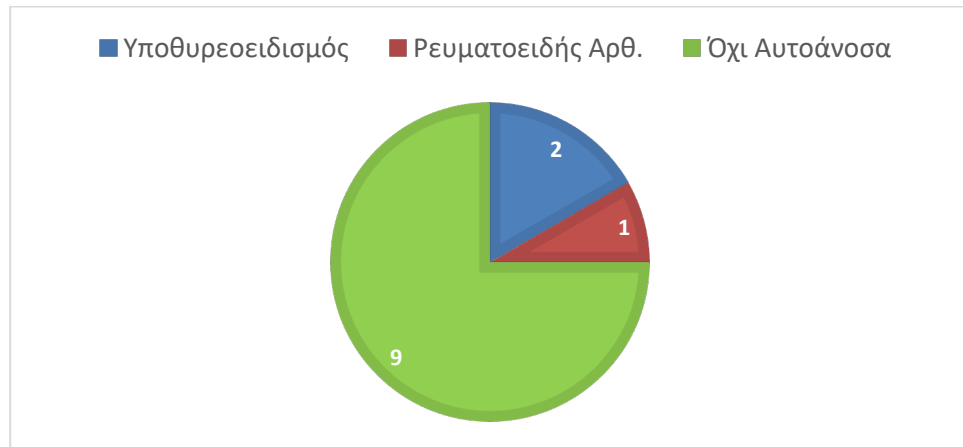
Ηλικία στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο & κοιλιοκάκη.

Contingency Table of Rosacea Disease and Celiac Patients by Gender

Gender	Count
female	4
male	0

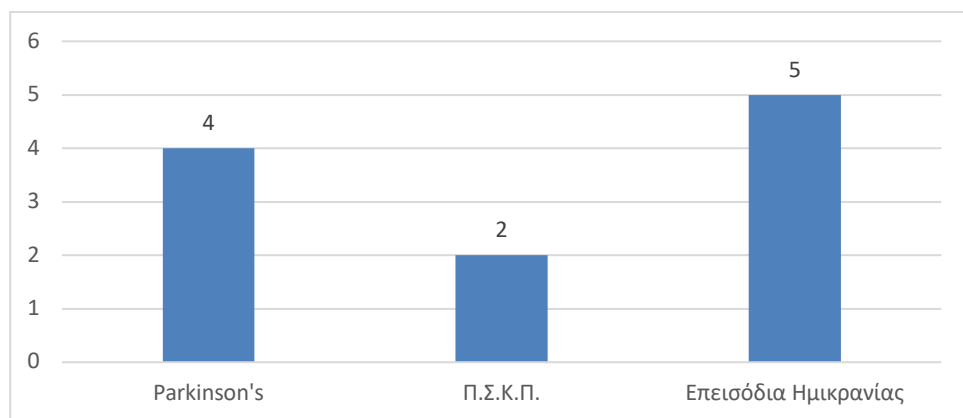
Ασθενείς με ροδόχρου νόσο & κοιλιοκάκη ανά φύλο.

Από τους ασθενείς με ροδόχρου νόσο οι 2 (2,3% του δείγματος) απάντησαν θετικά στην ύπαρξη υποθυρεοειδισμού και 1 (1,2%) για ρευματοειδή αρθρίτιδα.



Αυτοάνοσα νοσήματα σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.

Υπήρξαν 5 ασθενείς (5,8% του δείγματος) με ροδόχρου νόσο και συχνά επεισόδια ημικρανίας. Δύο τους παραπάνω είχαν επιπλέον Π.Σ.Κ.Π. ενώ ένας την νόσο του Parkinson. Οι ασθενείς με ροδόχρους και Parkinson ήταν 4 (4,6%) ενώ 2 εκείνοι με Π.Σ.Κ.Π..

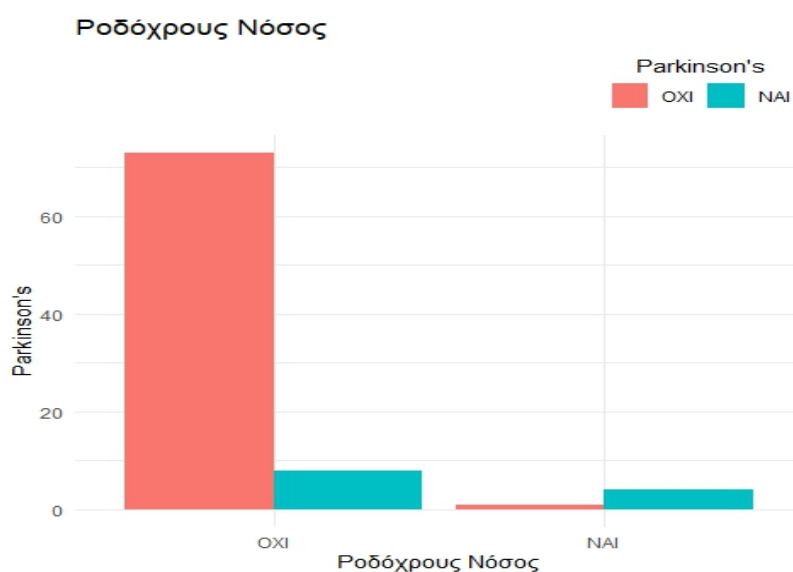


Νευρολογικές Νόσοι στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.



Νευρολογικές Νόσοι στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.

Τα ποσοστά των ασθενών με ροδόχρου νόσο που απάντησαν θετικά στην ύπαρξη Parkinson και στην ύπαρξη επεισοδίων ημικρανίας αντίστοιχα, βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά αφού $p=0,000194$ και $p=0,002578$ αντίστοιχα.



Διάγραμμα ύπαρξης νόσου Parkinson στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο.

Summary Statistics for Age by Parkinson's in Rosacea Disease Patients

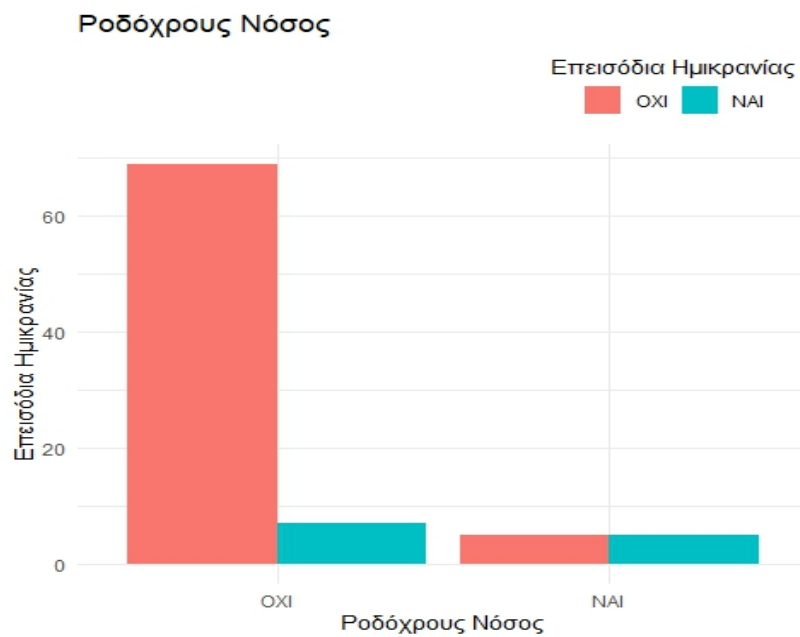
Parkinson's	N	Mean Age	Standard Deviation
0	8	44.625	9.349370
1	4	64.250	7.632169

Ηλικία στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο & Parkinson.

Contingency Table of Rosacea Disease and Parkinson's Patients by Gender

Gender	Count
female	1
male	3

Ασθενείς με ροδόχρου νόσο & Parkinson ανά φύλο.



Διάγραμμα εμφάνισης επεισοδίων ημικρανίας στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο.

Summary Statistics for Age by Migraine in Rosacea Disease Patients

Migraine	N	Mean Age	Standard Deviation
0	7	50.14286	13.15838
1	5	52.60000	13.75863

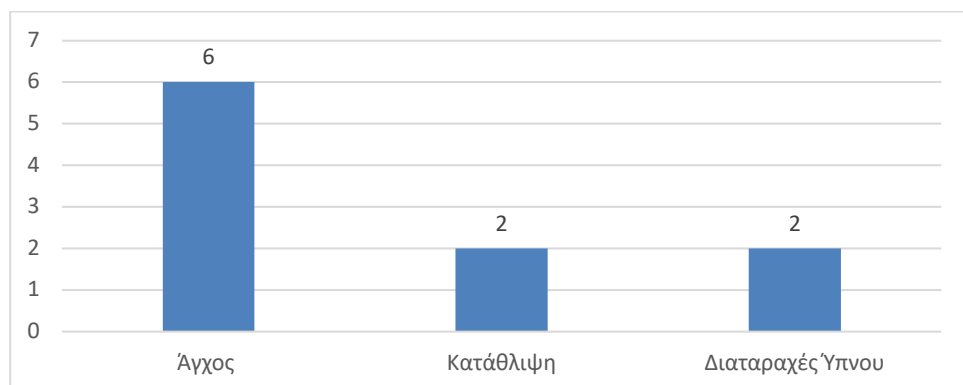
Ηλικία στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο & επεισόδια ημικρανίας.

Contingency Table of Rosacea Disease and Migraine Patients by Gender

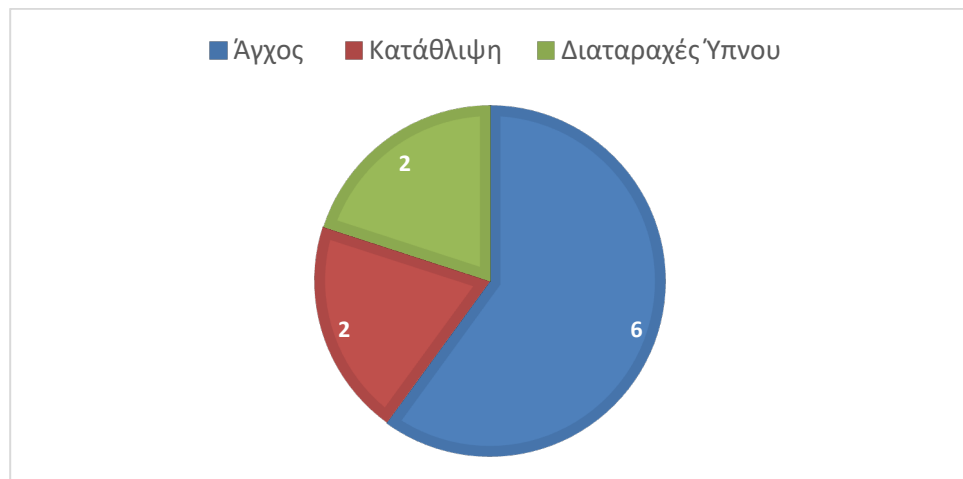
Gender	Count
female	3
male	2

Ασθενείς με ροδόχρου νόσο & επεισόδια ημικρανίας ανά φύλο.

Στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο οι 6 (7% του δείγματος) εμφάνιζαν αγχώδη διαταραχή, εκ των οποίων 1 είχε επιπλέον κατάθλιψη και 1 άλλος διαταραχές ύπνου. Οι ασθενείς με ροδόχρου και κατάθλιψη ήταν συνολικά 2 (2,3%) και 2 με ροδόχρου και διαταραχές ύπνου.

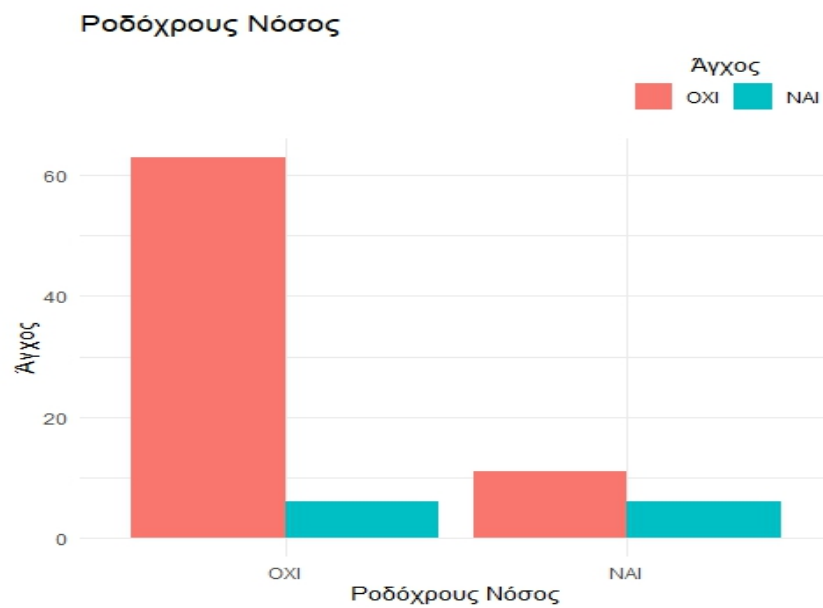


Συμπτώματα Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 1.



Συμπτώματα Ψυχικής Σφαίρας σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο: Διάγραμμα 2.

Το ποσοστό των ασθενών με ροδόχρου νόσο που απάντησαν θετικά στην παρουσία αγχώδους διαταραχής θεωρείται στατιστικά σημαντικό καθώς $p=0,01452$.



Διάγραμμα ύπαρξης άγχους στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο.

Summary Statistics for Age by Anxiety in Rosacea Disease Patients			
Anxiety	N	Mean Age	Standard Deviation
0	6	45.83333	12.08994
1	6	56.50000	12.17785

Ηλικία στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο & αγχώδη διαταραχή.

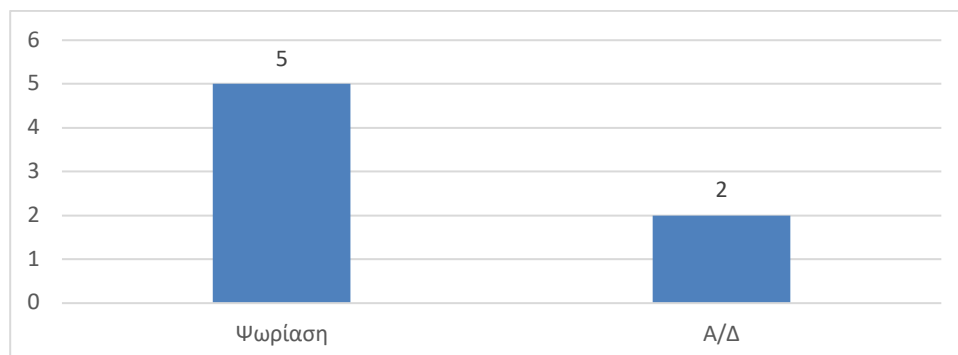
Contingency Table of Rosacea Disease and Anxiety Patients by Gender	
Gender	Count
female	3
male	3

Ασθενείς με ροδόχρους νόσο & άγχος ανά φύλο.

Δεν υπήρξε ασθενής με ροδόχρου νόσο που να απάντησε θετικά στην ύπαρξη κακοήθειας.

Χρόνια Κνίδωση

Από τους ασθενείς με συμπτώματα χρόνιας κνίδωσης οι 5 (5,8%) είχαν επιπλέον ψωρίαση και 2 (2,3%) είχαν ΑΔ.



Από το δείγμα υπήρξαν 4 ασθενείς(4,7%) με χρόνια κνίδωση που είχαν παράλληλα μεταβολικό σύνδρομο((BMI>27, παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ2), στους ίδιους 4 ασθενείς είχε προηγηθεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δεδομένα μη στατιστικά σημαντικά λόγω $p>\alpha=0,05$.Επιπλέον, η χρόνια κνίδωση δεν παρουσιάζει σχέση στατιστικά σημαντική ούτε με τις επιμέρους παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου (BMI>27, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, ΣΔ2).

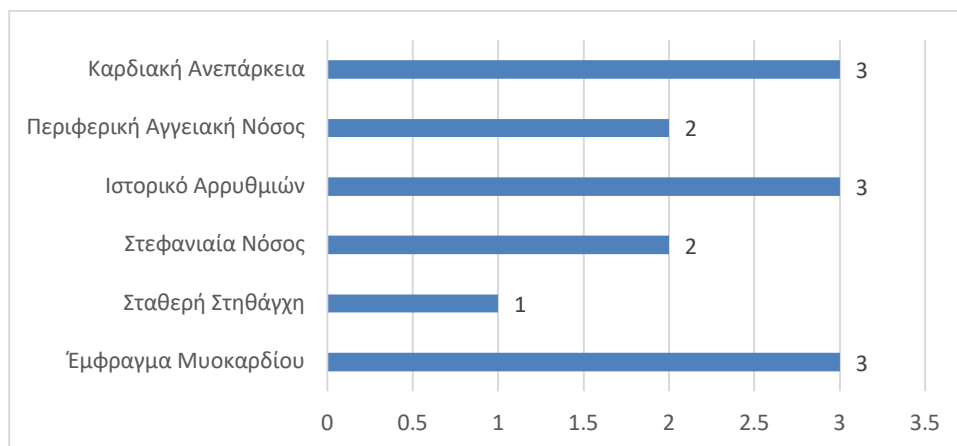
Summary Statistics for BMI in Chronic Urticaria Patients					
Chronic Urticaria	N	Mean BMI	Standard Deviation	Median BMI	
0	60	25.18667	2.835936	25.05	
1	26	25.58077	2.260269	25.30	

Περιγραφικά μέτρα για το BMI στους ασθενείς με και χωρίς χρόνια κνίδωση.

Πραγματοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Kruskal–Wallis για τη σύγκριση της διαμέσου του BMI ανά κατηγορία φύλου(άντρας/γυναίκα). Δεν χρησιμοποιείται ο παραμετρικός έλεγχος μέσω των τιμών ANOVA καθώς η ποσοτική μεταβλητή BMI δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα του ελέγχου έδειξαν πως δεν υπάρχουν στατιστικές διαφορές στην διάμεση τιμή του BMI ανάμεσα στα δύο φύλα ($p=0,3422$).

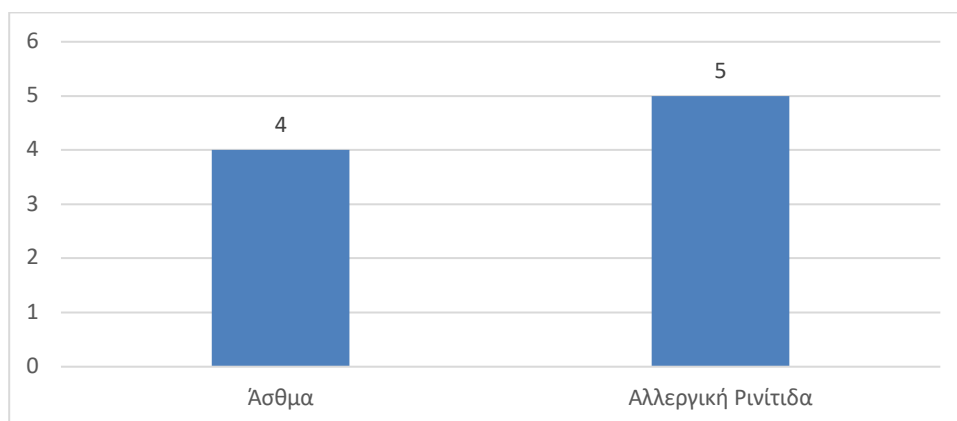
Summary Statistics for BMI in Chronic Urticaria Patients by Gender				
Chronic Urticaria	N	Mean BMI	Standard Deviation	Median BMI
female	16	25.20625	1.791264	25.2
male	10	26.18000	2.862710	25.7

Παρακάτω παρουσιάζονται διαγραμματικά τα αποτελέσματα για τις καρδιαγγειακές νόσους στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση:



Διάγραμμα για τις καρδιαγγειακές νόσους στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση.

Υπήρξαν συνολικά 4 (4,7%) περιπτώσεις ασθενών με χρόνια κνίδωση και άσθμα. Οι περιπτώσεις με κνίδωση και αλλεργική ρινίτιδα ήταν συνολικά 5 (5,8% του δείγματος). Δεν υπήρξαν ασθενείς οι οποίοι ενώ είχαν εμφανίσει χρόνια κνίδωση να εμφανίσαν αλλεργία σε κάποια τροφή.

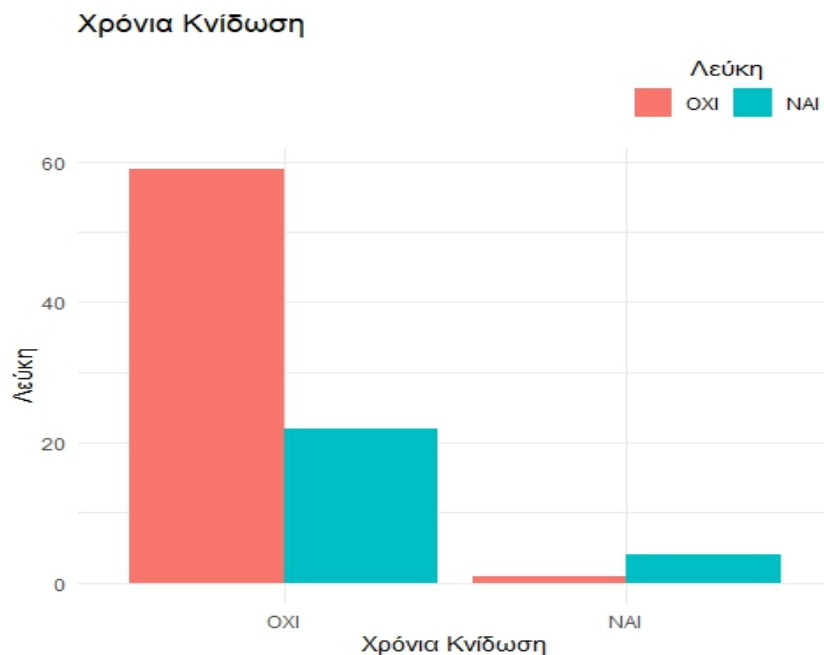


Αλλεργίες στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.



Αλλεργίες στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

Παρατηρήθηκαν 4 περιπτώσεις (4,7%) ασθενών με χρόνια κνίδωση οι οποίοι είχαν συμπτώματα λεύκης, με τις υπόλοιπες δερματικές νόσους (γυροειδής αλωπεκία, λοιμώξεις δέρματος, συστηματική σκλήρυνση) να είναι απύσες στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση (με τις υπόλοιπες δερματικές νόσους να μην συναντώνται σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση). Το παραπάνω ποσοστό βρέθηκε στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,04604$.



Διάγραμμα ύπαρξης λεύκης στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση.

Summary Statistics for Age by Poplar in Chronic Urticaria Patients			
Poplar	N	Mean Age	Standard Deviation
0	22	46.50	14.26868
1	4	54.75	10.56330

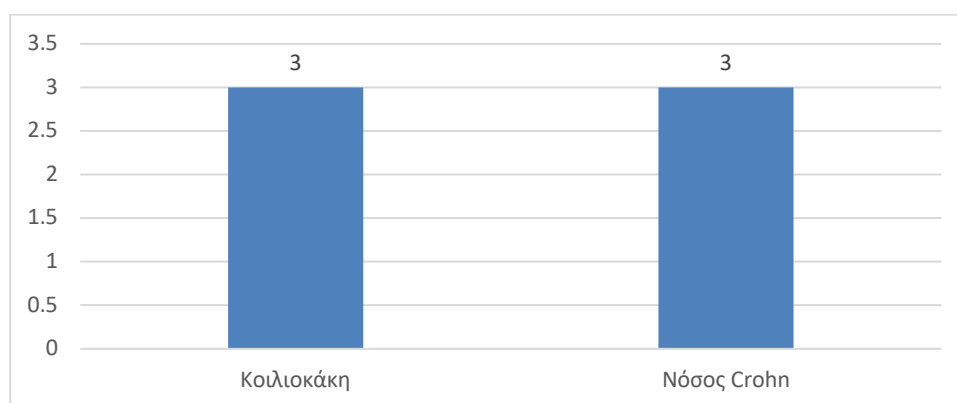
Ηλικία στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση & λεύκη.

Contingency Table of Chronic Urticaria and Poplar Patients by Gender	
Gender	Count
female	2
male	2

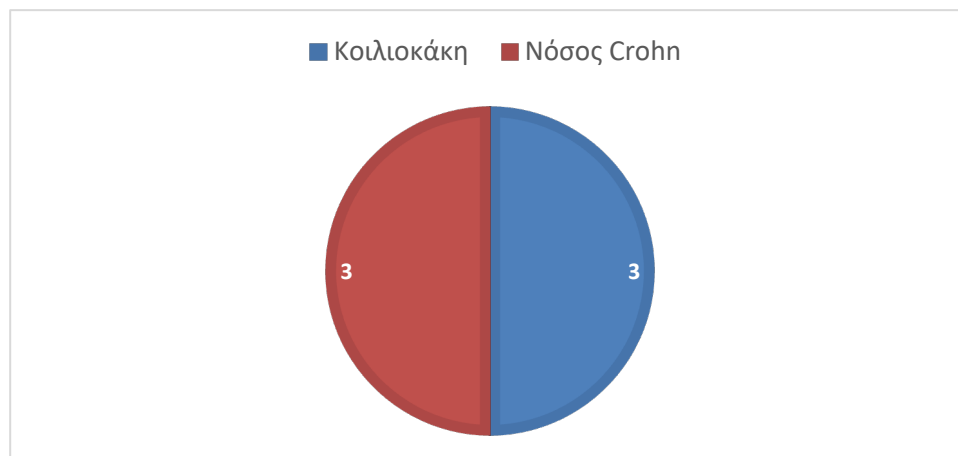
Ασθενείς με χρόνια κνίδωση & λεύκη ανά φύλο.

Μόλις 1 ασθενής από το δείγμα (1,2%) ο οποίος ενώ είχε συμπτώματα χρόνιας κνίδωσης είχε ιστορικό βασικοκυτταρικού καρκινώματος(BasalCellCarcinoma).

Όσον αφορά τις γαστρεντερικές παθήσεις στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση, υπήρξαν 3 οι οποίοι είχαν ιστορικό κοιλιοκάκης (3,5% του δείγματος) και άλλοι 3 οι οποίοι είχαν την νόσο του Crohn.

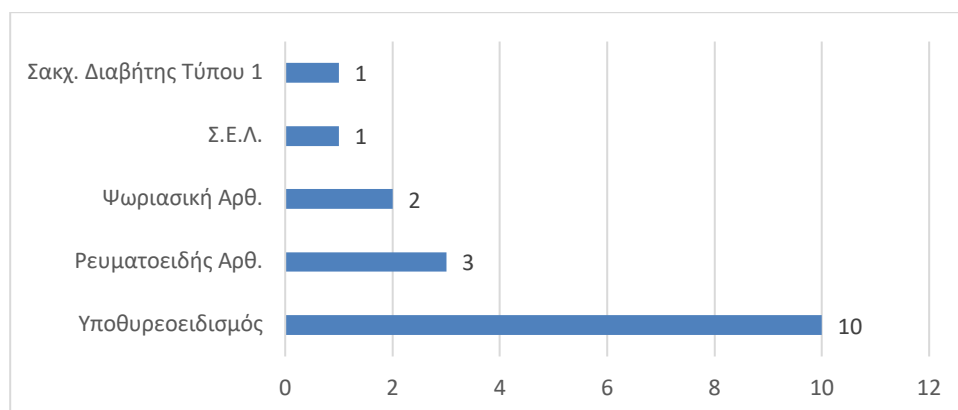


Γαστρεντερικές παθήσεις στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.

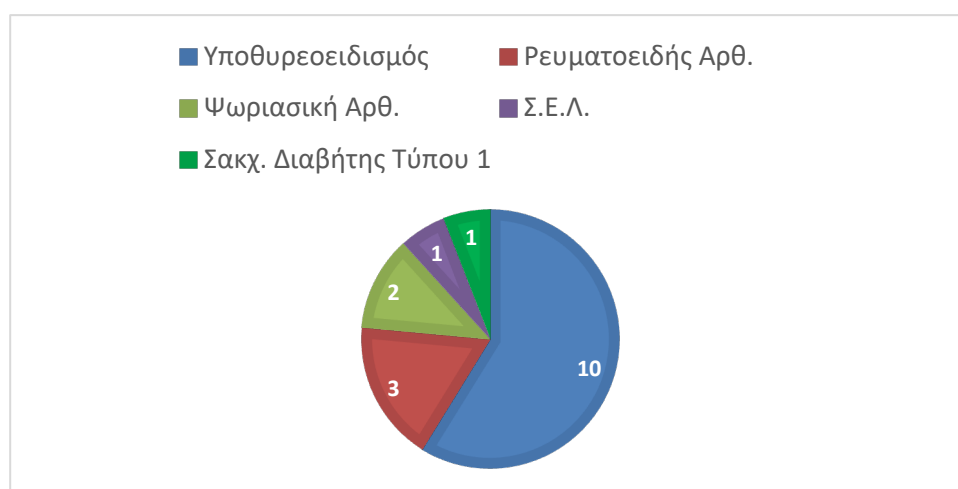


Γαστρεντερικές παθήσεις στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

Παρακάτω η διαγραμματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων για τα αυτοάνοσα νοσήματα στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση.

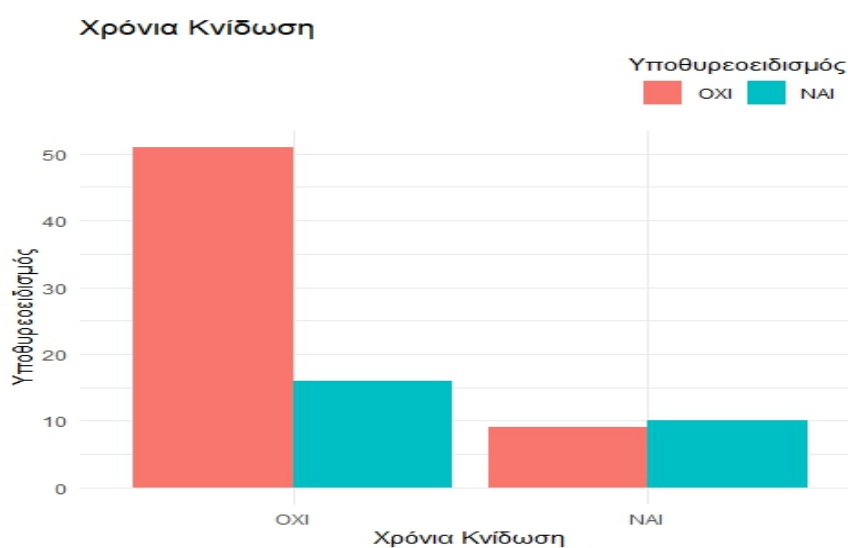


Αυτοάνοσα νοσήματα στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.



Αυτοάνοσα νοσήματα στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

Το ποσοστό των ασθενών με χρόνια κνίδωση που απάντησαν θετικά στο ιστορικό υποθυρεοειδισμού φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντικό λόγω $p=0,03354$.



Διάγραμμα ύπαρξης υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση.

Summary Statistics for Age by Hypothyroidism in Chronic Urticaria Patients

Hypothyroidism	N	Mean Age	Standard Deviation
0	16	46.1875	14.99875
1	10	50.3000	12.30221

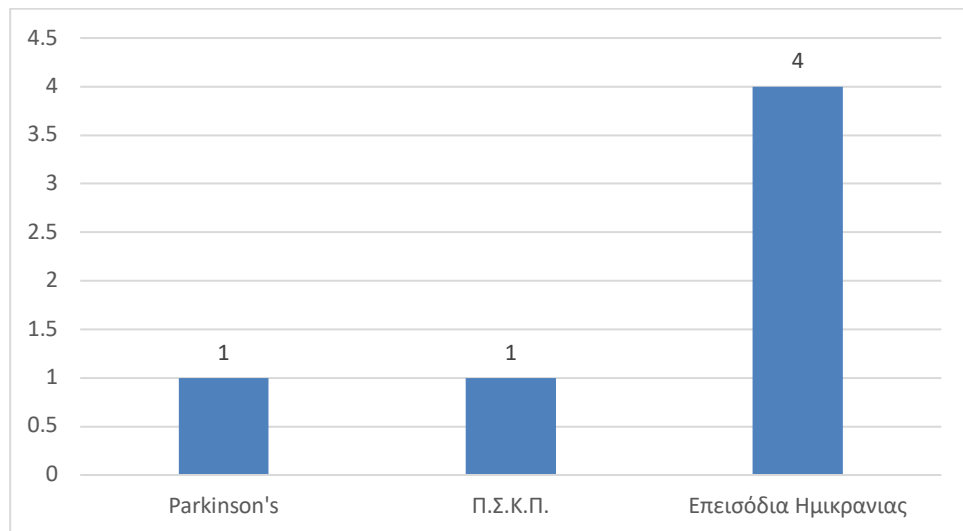
Ηλικία στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση & υποθυρεοειδισμό.

Contingency Table of Chronic Urticaria and Hypothyroidism Patients by Gender

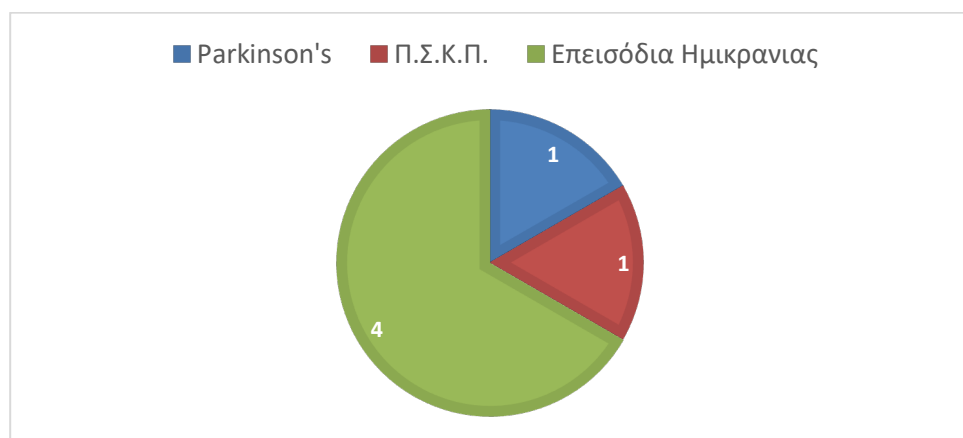
Gender	Count
female	7
male	3

Ασθενείς με χρόνια κνίδωση & υποθυρεοειδισμό ανά φύλο.

Υπήρξαν 4 ασθενείς (4,7%) με χρόνια κνίδωση που αντιμετώπιζαν συχνά επεισόδια ημικρανίας. Ένας ασθενής (1,2%) παρατηρήθηκε με Π.Σ.Κ.Π.. Παρατηρήθηκε 1 περίπτωση (1,2%) όπου ασθενής με χρόνια κνίδωση είχε και την νόσο του Parkinson.

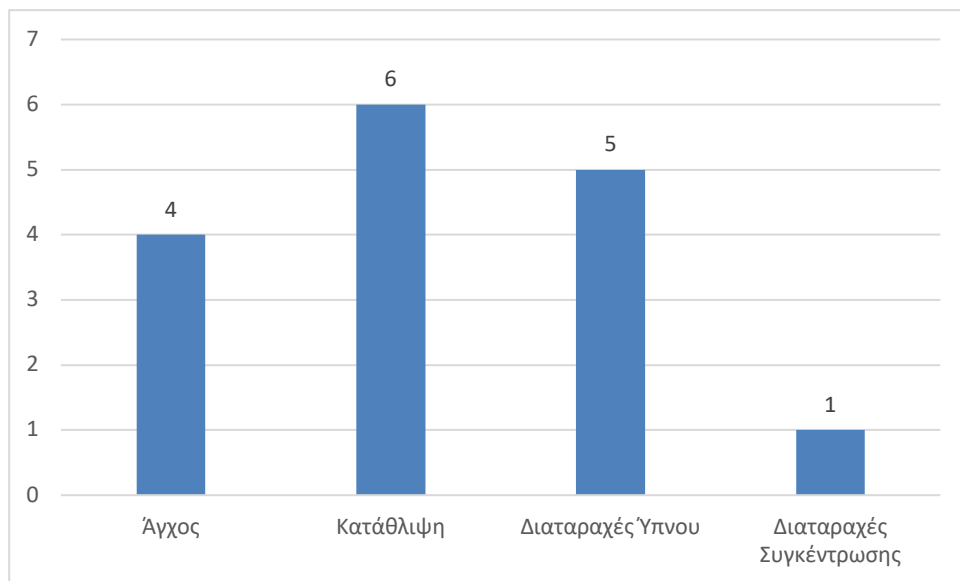


Παθήσεις του νευρικού συστήματος στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.

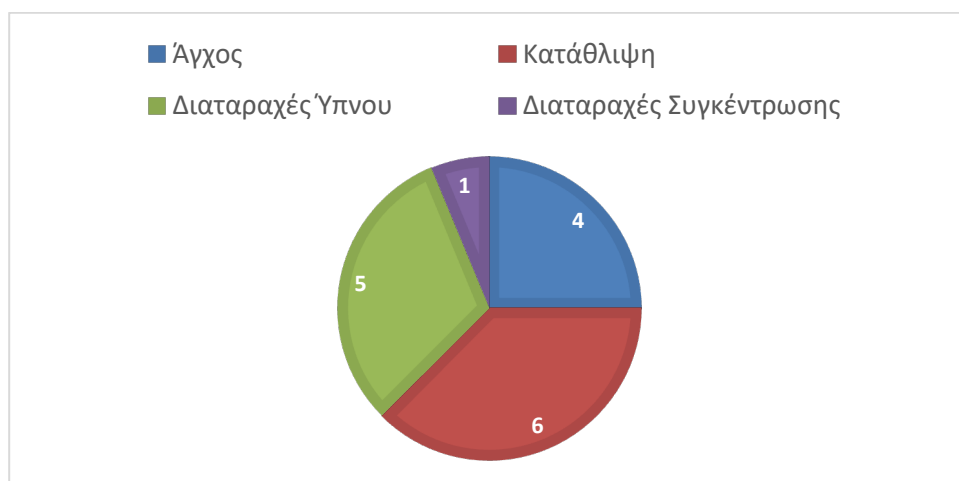


Παθήσεις του νευρικού συστήματος στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

Παρακάτω η διαγραμματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με χρόνια κνίδωση και παθήσεις της ψυχικής σφαίρας

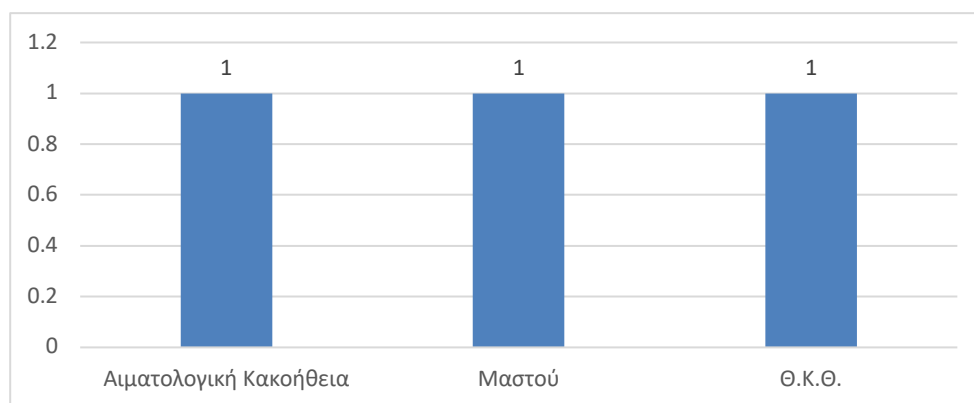


Παθήσεις στους ψυχικής σφαίρας στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.



Παθήσεις στους ψυχικής σφαίρας στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

Συνολικά 3 ασθενείς με χρόνια κνίδωση απάντησαν θετικά ως προς το ιστορικό κακοήθειας. Συγκεκριμένα 1 (1,2%) ανέφερε καρκίνο του αίματος, 1 καρκίνο του μαστού, και 1 θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς.



Ιστορικό κακοήθειας στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 1.



Ιστορικό κακοήθειας στους ασθενείς με χρόνια κνίδωση: Διάγραμμα 2.

B.4 Συζήτηση

Η ανάγκη για πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας, εξέλιξη της γνώσης, ολιστική αντιμετώπιση και ολοκληρωμένη θεραπεία των συχνότερων δερματικών νοσημάτων καθιστά απαραίτητη τη μελέτη της ύπαρξης συνοδών παθήσεων που σχετίζονται με αυτά. Οι συννοσηρότητες επηρεάζουν τόσο τη διαγνωστική όσο και τη θεραπευτική προσέγγιση αλλά και ολόκληρη την πορεία της νόσου.

Όσον αφορά την ψωρίαση, ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος πιθανώς συνδέεται αιτιολογικά με την παρουσία σχετικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι το αυξημένο BMI, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2 που συνδέονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής. Στο ίδιο πλαίσιο της χρόνιας φλεγμονής συγκαταλέγεται η μελέτη των αυτοάνοσων διαταραχών, η παρουσία συσχέτισης με ΙΦΝΕ και νοσήματα του συνδετικού ιστού. Ως εκ τούτου, οι συνοδές παθήσεις αυτές υποδεικνύουν πιθανή παθοφυσιολογική συσχέτιση με την ψωριασική νόσο, τονίζοντας τη συστηματική φύση της φλεγμονώδους διαδικασίας που χαρακτηρίζει την παθογένειά της. Εύλογα ανακύπτει το συμπέρασμα ότι η ψωρίαση θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως μια εν δυνάμει συστηματική νόσος, και όχι απλά ως μια νόσος με αμιγώς δερματικές εκδηλώσεις.

Όσον αφορά την ΑΔ, ομοίως κρίνεται απαραίτητη η μελέτη των συννοσηροτήτων για την καλύτερη δυνατή μελέτη της νόσου, την εκτίμηση της πρόγνωσης της πορείας και των υποτροπών της και του ολοκληρωμένου σχεδιασμού των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η γνώση των παραγόντων κινδύνου και των συνοδών παθήσεων κρίνεται μείζονα, τόσο όσον αφορά στην εκτίμηση της γενικής κατάστασης υγείας των ασθενών, όσο και στον τρόπο διαχείρισής τους.

Παρόμοια είναι η προσέγγιση για τις υπόλοιπες δερματικές νόσους που εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα και αναλύονται στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία, τη ροδόχρου νόσο και την χρόνια κνίδωση. Απαραίτητη είναι η ικανότητα διαχωρισμού εφόσον πρόκειται για νοσήματα με αποκλειστικά προσβολή δέρματος ή αν υπάρχει συστηματική συμμετοχή. Η

γνώση αυτή θα βοηθήσει τόσο στην πλήρη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου, όσο και στην θεραπευτική προσέγγιση.

B.5 Συμπεράσματα

Από την αναλυτική μελέτη των αποτελεσμάτων προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τους επιμέρους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, το αυξημένο BMI (>27), την παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ2, παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Παρατηρείται στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ψωρίασης και των επιμέρους καρδιαγγειακών νοσημάτων ΑΕΕ, αρρυθμιών και OEM (και γενικότερα με ΣΝ). Επιπλέον, οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αναφέρουν ιστορικό νεοπλασίας, κατάθλιψη και ύπαρξη δερματικού καρκινώματος, τα οποία πιθανώς συσχετίζονται με τη νόσο.
- Η ΑΔ, αναφορικά με τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη εμφανίζει σχέση στατιστικά σημαντική με ατοπικές συννοσηρότητες, με ιστορικό άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας και τροφικής αλλεργίας. Επιπροσθέτως παρουσιάζεται συσχέτιση με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου και με ιστορικό γυροειδούς αλωπεκίας και δερματικών λοιμώξεων.
- Όσον αφορά τη ροδόχρου νόσο και τις συννοσηρότητες που ερευνήθηκαν, διαπιστώθηκε σχέση στατιστικά σημαντική με την κοιλιοκάκη, τη ν. Parkinson, το ιστορικό ημικρανιών και την αγχώδη διαταραχή.
- Η χρόνια κνίδωση, τέλος, παρουσίασε συσχέτιση με υποθυρεοειδισμό και λεύκη.
- Η δυσκολία στη λήψη του ατομικού ιστορικού λόγω άγνοιας και ελλιπούς ενημέρωσης σε μερικές περιπτώσεις ήταν αντιληπτή. Κρίνεται απαραίτητη η ευρύτερη και σωστή ενημέρωση και κατάρτιση των ασθενών, για την δυνατότητα πλήρους εκτίμησης της κατάστασης

υγείας τους και για τον βέλτιστο ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχεδιασμό.

- Το μικρό δείγμα των ασθενών αποτέλεσε μειονέκτημα στη στατιστική ανάλυση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) M A Richard, C Paul, T Nijsten, P Gisondi, C Salavastru, C Taieb, M Trakatelli, L Puig, A Stratigos; EADV burden of skin diseases project team Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022 Jul; 36(7):1088-1096. doi: 10.1111/jdv.18050. Epub 2022 Mar 22.
- 2) Vincenzo Bonavita, Roberto De Simone; Towards a definition of comorbidity in the light of clinical complexity. *Neurological Sciences* 29, pages 99–102 (2008)
- 3) M.A. Richard, C. Paul, T. Nijsten, P. Gisondi, C. Salavastru, C. Taieb, M. Trakatelli, L. Puig, A. Stratigos, and EADV burden of skin diseases project team. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul; 36(7): 1088–1096. Published online 2022 Mar 22. doi: 10.1111/jdv.18050 PMID: PMC9415115. PMID: 35274366
- 4) Azam Qureshi, Adam Friedman; Comorbidities in Dermatology: What's Real and What's Not. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):65-71.doi: 10.1016/j.det.2018.07.007.
- 5) Jin Bu, Ruilian Ding, Liangjia Zhou, Xiangming Chen and Erxia Shen Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2022; 13: 880201. Published online 2022 Jun 10. doi: 10.3389/fimmu.2022.880201. PMID: 35757712
- 6) April W. Armstrong, MD, MPH, Manan D. Mehta, BS, Clayton W. Schupp, PhD, George C. Gondo, MA, Stacie J. Bell, PhD and Christopher E. M. Griffiths, MD Psoriasis Prevalence in Adults in the United States *JAMA Dermatol*. 2021 Aug; 157(8): 1–7. Published online 2021 Jun 30. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2007. PMID: 34190957
- 7) Nick Dand, Satveer K Mahil, Francesca Capon, Catherine H Smith, Michael A Simpson, Jonathan N Barker Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384. PMID: 31971603 PMID: PMC9128944 DOI: 10.2340/00015555-3384
- 8) Veale DJ, Fearon U, The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018; 391: 2273-2284
- 9) Joel M Gelfand, Andrea L Neimann, Daniel B Shin, Xingmei Wang, David J Margolis, Andrea B Troxel. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006 Oct 11; 296(14):1735-41. doi: 10.1001/jama.296.14.1735. PMID: 17032986 DOI: 10.1001/jama.296.14.1735
- 10) Filip Van den Bosch, Laura Coates, Clinical management of psoriatic arthritis. *The Lancet*, 2018 Jun 2; 391(10136):2285-2294. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8. Epub 2018 Jun 1 PMID: 29893227. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
- 11) Supreeya Swarup, Amandeep Goyal, Yulia Grigorova, Roman Zeltser Metabolic Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Oct 24. PMID: 29083742 Bookshelf ID:NBK459248
- 12) Paolo Gisondi, Anna Chiara Fostini, Irene Fossà, Giampiero Girolomoni, Giovanni Targher. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan-Feb; 36(1):21-28. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241748 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005

- 13) Adriana Rendon and Knut Schäkel Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar; 20(6): 1475. Published online 2019 Mar 23. doi: 10.3390/ijms20061475 PMID: PMC6471628 PMID: 30909615
- 14) Meena S Madhur, Heinrich E Lob, Louise A McCann, Yoichiro Iwakura, Yelena Blinder, Tomasz J Guzik, David G Harrison. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):500-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094. Epub 2009 Dec 28. PMID: 20038749 PMID: PMC2819301 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094
- 15) Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF-Alpha and IL-6 Levels in Obese and Non-Obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects. *N Am J Med Sci* (2012) 4:180–4. 10.4103/1947-2714.94944
- 16) Botelho KP, Pontes MAA, Rodrigues CEM, Freitas MVC. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Patients With Psoriasis Treated With TNF Inhibitors and the Effects of Anti-TNF Therapy on Their Lipid Profile: A Prospective Cohort Study. *Metab Syndr Relat Disord* (2020) 18:154–60. 10.1089/met.2019.0092
- 17) Broussard SR, McCusker RH, Novakofski JE, Strle K, Shen WH, Johnson RW, et al.. IL-1beta Impairs Insulin-Like Growth Factor I-Induced Differentiation and Downstream Activation Signals of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor in Myoblasts. *J Immunol* (2004) 172:7713–20. 10.4049/jimmunol.172.12.7713
- 18) Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association Between Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Diabetes Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *JAMA* (2011) 305:2525–31. 10.1001/jama.2011.878
- 19) Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci* (2019) 20:1–25. 10.3390/ijms20051190
- 20) Ahmad A, Ali T, Kim MW, Khan A, Jo MH, Rehman SU, et al.. Adiponectin Homolog Novel Osmotin Protects Obesity/Diabetes-Induced NAFLD by Upregulating AdipoRs/PPARalpha Signaling in Ob/Ob and Db/Db Transgenic Mouse Models. *Metabolism* (2019) 90:31–43. 10.1016/j.metabol.2018.10.004
- 21) Sereflican B, Goksugur N, Bugdayci G, Polat M, Parlak HA. Serum Visfatin, Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-Alpha) Levels in Patients With Psoriasis and Their Correlation With Disease Severity. *Acta Dermatovenerol Croat* (2016) 24:13–9.
- 22) Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology* (2017) 233:378–89. 10.1159/000481882
- 23) Kong Y, Zhang S, Wu R, Su X, Peng D, Zhao M, et al.. New Insights Into Different Adipokines in Linking the Pathophysiology of Obesity and Psoriasis. *Lipids Health Dis* (2019) 18:171. 10.1186/s12944-019-1115-3
- 24) Finkel T. Signal Transduction by Reactive Oxygen Species. *J Cell Biol* (2011) 194:7–15. 10.1083/jcb.201102095
- 25) Darroudi S, Fereydouni N, Tayefi M, Ahmadnezhad M, Zamani P, Tayefi B, et al.. Oxidative Stress and Inflammation, Two Features Associated With a High Percentage Body Fat, and That May Lead to Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Biofactors* (2019) 45:35–42. 10.1002/biof.1459
- 26) Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* (2018) 2018:4321714. 10.1155/2018/4321714

- 27) Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, et al.. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol* (2020) 11:589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
- 28) Yan Hao , Ya-juan Zhu, Song Zou, Pei Zhou, Ya-wen Hu, Qi-xiang Zhao, Lin-na Gu, Hao-zhou Zhang, Zhen Wang, and Jiong Li, Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol*. 2021; 12: 711060. Published online 2021 Jul 23. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060 PMCID: PMC8343100 PMID: 34367173
- 29) Ning Gao, Minjian Kong, Xuebiao Li, Xian Zhu, Dongdong Wei, Ming Ni, Yifan Wang, Ze Hong, and Aiqiang Dong, The Association Between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Front Immunol*. 2022; 13 : 918224. Published online 2022 Jun 29. doi: 10.3389/fimmu.2022.918224 PMCID: PMC9278135 PMID: 35844511
- 30) Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2340–2346
- 31) Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al.. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) 27 Suppl 3:12–29. doi: 10.1111/jdv.12163
- 32) Ogdie A., Yu Y., Haynes K., Love T.J., Maliha S., Jiang Y., Troxel A.B., Hennessy S., Kimmel S.E., Margolis D.J., et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74:326–332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
- 33) JM Fan, DA Solomon, GY López, JW Hofmann, RA Colorado, AS Kim, et al. Catastrophic stroke burden in a patient with uncontrolled psoriasis and psoriatic arthritis: a case report. *BMC Neurol*, 20 (2020), p. 106
- 34) Usman Khalid, Ole Ahlehoff, Gunnar Hilmar Gislason, Søren Lund Kristensen, Lone Skov, Christian Torp-Pedersen, Peter Riis Hansen. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):743-8. doi: 10.1002/ejhf.113. Epub 2014 Jun 5. Affiliations expand PMID: 24903077, DOI: 10.1002/ejhf.113
- 35) H-N Kim, K Han, Y-G Park, JH. Lee. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of psoriasis: a nationwide population-based study. *Metabolism Clinical and Experimental*, 99 (2019), pp. 19-24
- 36) S Singh, P Young, AW. Armstrong. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*, 151 (6) (2016), pp. 663-677
- 37) JM Gelfand, ED Dommasch, DB Shin, RS Azfar, SK Kurd, X Wang, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*, 129 (2009), pp. 2411-2418
- 38) Chia-Hung Chiang, Chin-Chou Huang, Wan-Leong Chan, Po-Hsun Huang, Yu-Chun Chen, Tzeng-Ji Chen, Chia-Min Chung, Shing-Jong Lin, Jaw-Wen Chen, Hsin-Bang Leu. Psoriasis and increased risk of ischemic stroke in Taiwan: a nationwide study *J Dermatol*. 2012 Mar; 39(3):279-81. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01401.x. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22035230 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01401.x
- 39) A Rendon, K. Schäkel. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*, 20 (2019), p. 1475

- 40) Tulio Loyola Correa, Matheus Augusto Coelho Quitete, Luisa Tavares de Azevedo, Isadora Assis Caiado Fraga, Luísa Coutinho Teixeira. Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et psoriasis: une revue systématique des études observationnelles / Myocardial infarction, stroke, and psoriasis: A systematic review of observational studies. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Volume 72, Issue 2, April 2023, 101574
- 41) N Robert, GW Wong, JM. Wright. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2010), Article CD007893
- 42) Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020 May 19; 323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.PMID: 32427307
- 43) Yuxiong Jiang, Youdong Chen, Qian Yu, and Yuling Shi. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. *BioDrugs*. 2023; 37(1): 35–55. Published online 2023 Jan 2. doi: 10.1007/s40259-022-00569-z. PMID: 36592323
- 44) Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct; 32(10):1645-1651. doi: 10.1111/jdv.14949. Epub 2018 Apr 11.PMID: 29573491
- 45) Florek AG, Wang CJ, Armstrong AW. Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2018 May; 310(4):271-319. doi: 10.1007/s00403-018-1808-x. Epub 2018 Feb 13.PMID: 29442137
- 46) HI Katz, J Waalen, EE. Leach. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*, 4 (3 Pt 2) (1999), pp. S7-S12
- 47) Zelma C. Chiesa Fuxench, MD, Daniel B. Shin, MS, Alexis Ogdie Beatty, MD, MSCE, and Joel M. Gelfand, MD, MSCE The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network *JAMA Dermatol*. 2016 Mar; 152(3): 282–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4847 PMID: 26676102
- 48) Yolanda B Brauchli 1, Susan S Jick, Montserrat Miret, Christoph R Meier Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009 Nov; 129(11):2604-12. doi: 10.1038/jid.2009.113. Epub 2009 May 14. PMID: 19440219 DOI: 10.1038/jid.2009.113
- 49) P. Boffetta, G. Gridley, B. Lindelof. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*, 117 (2001), pp. 1531-1537
- 50) G. Frentz, J.H. Olsen. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*, 140 (1999), pp. 237-242
- 51) C Pouplard, E Brenaut, C Horreau, T Barnetche, L Misery, M-A Richard, S Aractingi, F Aubin, B Cribier, P Joly, D Jullien, M Le Maître, J-P Ortonne, C Paul Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27 Suppl 3:36-46. doi: 10.1111/jdv.12165. Affiliations expand PMID: 23845151. DOI: 10.1111/jdv.12165
- 52) Aayushi Balda, Irshad Wani, Tamsheel Fatima Roohi, Suman, K L Krishna, Seema Mehdi, Abhishek Pr Nadiga, Manasa Makkapati, Md Awaise Iqbal Baig. Psoriasis and skin cancer - Is there a link? *Int Immunopharmacol*. 2023 Aug; 121:110464. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110464. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37390565. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110464

- 53) Marius Rademaker, Diana M Rubel, Karen Agnew, Megan Andrews, Katherine Sarah Armour, Christopher Baker, Peter Foley, Kurt Gebauer, Michelle Sy Goh, Monisha Gupta, Gillian Marshman, H Miles Prince, John Sullivan Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol.* 2019 Feb; 60(1):12-18. doi: 10.1111/ajd.12889. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992535 DOI: 10.1111/ajd.12889
- 54) Xueshan Du, Cong Yan, Shuzhen Kong, Delu Che, Bin Peng, Longfei Zhu, Songmei Geng, Kun Guo Front Successful secukinumab therapy in plaque psoriasis is associated with altered gut microbiota and related functional changes. *Microbiol.* 2023 Aug 9;14:1227309. doi: 10.3389/fmicb.2023.1227309. eCollection 2023. PMID: 37621397 PMCID: PMC10445136 DOI: 10.3389/fmicb.2023.1227309
- 55) Farida Benhadou, Dillon Minto, Benjamin Schnebert, Hok Bing Thio. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases.* 2018 Jun 2; 6(2):47. doi: 10.3390/diseases6020047. PMID: 29865237 PMCID: PMC6023392. DOI: 10.3390/diseases6020047
- 56) Ignacio Dei-Cas, Florencia Giliberto, Leonela Luce, Hernán Dopazo, Alberto Penas-Steinhardt. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep.* 2020 Jul 29; 10(1):12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3. PMID: 32728075 PMCID: PMC7391695 DOI: 10.1038/s41598-020-69537-3
- 57) Megan Hohenberger, Leah A. Cardwell, Elias Oussedik, Steven R. Feldman Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Psoriasis.* Pages 13-18 | Received 24 Mar 2017, Accepted 04 May 2017, Published online: 31 May 2017
- 58) André M Comeau, Gavin M Douglas, Morgan G I Langille. Microbiome Helper: a Custom and Streamlined Workflow for Microbiome Research. *mSystems.* 2017 Jan 3; 2 (1):e00127-16. doi: 10.1128/mSystems.00127-16. eCollection 2017 Jan-Feb. PMID: 28066818 PMCID: PMC5209531
- 59) Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012; 12:225–9.
- 60) Yun Fu, MD, Cheng-Han Lee, MD, and Ching-Chi Chi, MD, MMS, DPhil Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Dermatol.* 2018 Dec; 154(12): 1417–1423. Published online 2018 Oct 24. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631 PMCID: PMC6583370 PMID: 30422277
- 61) A D Cohen, J Driehs, S Birkenfeld. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 May; 23(5):561-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19207663 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x
- 62) Man Amanat, Mona Salehi and Nima Rezaei, Neurological and psychiatric disorders in psoriasis. Published by De Gruyter March 6, 2018. From the journal *Reviews in the Neurosciences* <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0108>
- 63) Dowlatshahi, E.A., Wakkee, M., Arends, L.R., and Nijsten, T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. (2014). *J. Invest. Dermatol.* 134, 1542–1551. 10.1038/jid.2013.508
- 64) Aleem, D. and Tohid, H. Pro-inflammatory cytokines, biomarkers, genetics and the immune system: a mechanistic approach of depression and psoriasis.

- (2017). Rev. Colomb. Psiquiatr. 47. doi:10.1016/j.rcp.2017.03.002.10.1016/j.rcp.2017.03.002
- 65) Baxter, A.J., Scott, K.M., Vos, T., and Whiteford, H.A. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. (2013). *Psychol. Med.* 43, 897–910.10.1017/S003329171200147X
 - 66) Benros, M.E., Eaton, W.W., and Mortensen, P.B. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. (2014a). *Biol. Psychiatry* 75, 300–306.10.1016/j.biopsych.2013.09.023
 - 67) Benros, M.E., Pedersen, M.G., Rasmussen, H., Eaton, W.W., Nordentoft, M., and Mortensen, P.B. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. (2014b). *Am. J. Psychiatry* 171, 218–226.10.1176/appi.ajp.2013.13010086
 - 68) Colgecen, E., Celikbilek, A., and Keskin, D.T.. Cognitive impairment in patients with psoriasis: a cross-sectional study using the Montreal Cognitive Assessment. (2016) *Am. J. Clin. Dermatol.* 17, 413–419.10.1007/s40257-016-0187-3
 - 69) Chen, Y.J., Chen, C.C., Lin, M.W., Chen, T.J., Li, C.Y., Hwang, C.Y., Chu, S.Y., Lee, D.D., Chang, Y.T., Wang, W.J., et al. Increased risk of sexual dysfunction in male patients with psoriasis: a nationwide population-based follow-up study. (2013) *J. Sex. Med.* 10, 1212–1218.10.1111/j.1743-6109.2012.02767.x
 - 70) Duffin, K.C., Wong, B., and Krueger, G. Sleep disturbance and medical comorbidities in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and controls. March 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* 60, AB9.
 - 71) Villarejo, C., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Peñas-Lledó, E., Granero, R., Penelo, E., Tinahones, F.J., Sancho, C., Vilarrasa, N., Montserrat-Gil de Bernabé, M., et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. (2012). *Eur. Eat. Disord. Rev.* 20, 250–254.
 - 72) Winfred Frazier, Namita Bhardwaj. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020 May 15; 101(10):590-598. PMID: 32412211
 - 73) Deepti Gupta, Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood, *Med Clin North Am.* 2015 Nov;99(6):1269-85, xii. doi: 10.1016/j.mcna.2015.07.006. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26476252 DOI: 10.1016/j.mcna.2015.07.006
 - 74) Rebecca Berke, Arshdeep Singh, Mark Guralnick. Atopic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2012 Jul 1;86(1):35-42. PMID: 22962911
 - 75) Girolomoni G, Busà VM. Flare management in atopic dermatitis: from definition to treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Jan 13; 13:20406223211066728. doi: 10.1177/20406223211066728. eCollection 2022. PMID: 35070252
 - 76) Abuabara K, Magyari A, McCulloch CE, et al. Prevalence of atopic eczema among patients seen in primary care: data from the health improvement network. *Ann Intern Med.* 2019; 170(5):354-356.
 - 77) Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1218-1233.
 - 78) Jacob P Thyssen, Anne-Sofie Halling, Peter Schmid-Grendelmeier, Emma Guttman-Yassky, Jonathan I Silverberg. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023 May; 151(5):1155-1162. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.002. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36621338. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.12.002

- 79) Laughter M., Maymone M., Mashayekhi S., Arents B., Karimkhani C., Langan S., Dellavalle R., Flohr C. The global burden of atopic dermatitis: Lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br. J. Dermatol.* 2020;184:304–309. doi: 10.1111/bjd.19580.
- 80) Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
- 81) Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan; 143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458183
- 82) Nibbering B, Ubags NDJ. Microbial interactions in the atopic march. *Clin Exp Immunol.* 2020 Jan; 199(1):12-23. doi: 10.1111/cei.13398. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31777060
- 83) Meyer R., Fox A.T., Lozinsky A.C., Michaelis L.J., Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatric Allergy Immunol.* 2018;30:149–158. doi: 10.1111/pai.13000.
- 84) Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., Kowalski M.L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813–824. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
- 85) Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
- 86) Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Bahnson H.T., Radulovic S., Santos A.F., Brough H.A., Phippard D., Basting M., Feeney M., et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:803–813. doi: 10.1056/NEJMoa1414850.
- 87) Niki Papapostolou, Paraskevi Xepapadaki, Stamatis Gregoriou and Michael Makris, Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Complex Interplay What We Know and What We Would Like to Learn *J Clin Med.* 2022 Jul; 11(14): 4232. Published online 2022 Jul 21. doi: 10.3390/jcm11144232. PMID: 35887996, Dimitra Kiritsi, Academic Editor
- 88) Lowe A., Su J., Allen K., Abramson M., Cranswick N., Robertson C., Forster D., Varigos G., Hamilton S., Kennedy R., et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: The PEBBLES pilot study. *Br. J. Dermatol.* 2017; 178:e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747.
- 89) Eve Denton, Robyn E O'Hehir, Mark Hew. The changing global prevalence of asthma and atopic dermatitis. *Allergy.* 2023 Aug; 78(8):2079-2080. doi: 10.1111/all.15754. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37102759.
- 90) Lawrence F Eichenfield, Jon M Hanifin, Lisa A Beck, Robert F. Lemanske Jr, Hugh A Sampson, Scott T Weiss, Donald Y M Leung. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003 Mar; 111(3):608-16. doi: 10.1542/peds.111.3.608. PMID: 12612244
- 91) Julie E Obbagy, Loral K English, Yat Ping Wong, Nancy F Butte, Kathryn G Dewey, David M Fleischer, Mary Kay Fox, Frank R Greer, Nancy F Krebs, Kelley S Scanlon, Eve E Stoody. Complementary feeding and food allergy, atopic dermatitis/eczema, asthma, and allergic rhinitis: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019 Mar 1; 109(Suppl_7):890S-934S. doi: 10.1093/ajcn/nqy220. PMID: 30982864.

- 92) Philippe Eigenmann. Immunology and genetics of asthma, and probiotics in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jan; 32(1):5-8. doi: 10.1111/pai.13408. PMID: 33586399
- 93) Lan Yang, Jinrong Fu and Yufeng Zhou. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. Published online 2020 Aug 27. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907. PMID: 32973790 PMCID: PMC7482645.
- 94) L Karla Arruda, Dirceu Solé, Carlos E Baena-Cagnani, Charles K Naspitz. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Apr; 5(2):153-9. doi: 10.1097/01.all.0000162308.89857.6c. PMID: 15764906
- 95) F Amat, A Soria, P Tallon, M Bourgoïn-Heck, N Lambert, A Deschildre, J Just. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy.* 2018 Aug;48(8):919-934. doi: 10.1111/cea.13156. Epub 2018 May 24. PMID: 29676818
- 96) Julissa Jimenez, Amy S Paller. The atopic march and its prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):289-290. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.021. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33901675
- 97) Mette Hjorslev Knudgaard, Thomas Holger Andreasen, Nanna Ravnborg, Thomas Bieber, Jonathan I Silverberg, Alexander Egeberg, Anne-Sofie Halling, Jacob P Thyssen. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jul;127(1):49-56.e1. doi: 10.1016/j.anai.2021.02.026. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684526
- 98) Luisa Maria Bellussi, Francesco Maria Passali and Desiderio Passali. Local allergic rhinitis: considerationsMultidiscip *Respir Med.* 2023 Jan 17; 18(1): 939. Published online 2023 Dec 19. doi: 10.4081/mrm.2023.939 PMCID: PMC10772855 PMID: 38322132
- 99) D H J Pols, J B Wartna, H Moed, E I van Alphen, A M Bohnen, P J E Bindels. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2016 Jun; 34(2):143-50. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27010253. PMCID: PMC4977936
- 100) Jonathan I Silverberg. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Aug; 123(2):144-151. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31034875
- 101) Amy Paller, Jennifer C Jaworski, Eric L Simpson, Mark Boguniewicz, John J Russell, Julie K Block, Susan Tofte, Jeffrey D Dunn, Steven R Feldman, Adele R Clark, Gene Schwartz, Lawrence F Eichenfield. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Dec;19(6):821-838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4. PMID: 30168085
- 102) Sayaka Hayashida, Norihiro Furusho, Hiroshi Uchi, Shougo Miyazaki, Kunimitsu Eiraku, Chisato Gondo, Gaku Tsuji, Junichi Hachisuka, Shuji Fukagawa, Makiko Kido, Takeshi Nakahara, Yoichi Moroi, Jun Hayashi, Akihito Hagihara, Masutaka Furue. Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis? *J Dermatol Sci.* 2010 Dec;60(3):173-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.09.003. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20971618
- 103) Sinéad M Langan, Katrina Abuabara, Sarah E Henrickson, Ole Hoffstad, David J Margolis. Increased Risk of Cutaneous and Systemic Infections in Atopic Dermatitis-A Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):1375-1377. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.030. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28202403. PMCID: PMC5660507
- 104) Matthew C Bell, Stephanie H Stovall, Amy M Scurlock, Tamara T Perry, Stacie M Jones, Nada S Harik Addressing antimicrobial resistance to treat

- children with atopic dermatitis in a tertiary pediatric allergy clinic. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Nov;51 (11):1025-9. doi: 10.1177/0009922812441669. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22514191
- 105) Shanthi Narla, Jonathan I Silverberg. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jan; 120(1):66-72.e11. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.019. PMID: 29273131. PMCID: PMC5745030
 - 106) Maria Bandeira de Melo Paiva Seize, Mayra Ianhez, Silmara da Costa Pereira Cestari. A study of the correlation between molluscum contagiosum and atopic dermatitis in children. *An Bras Dermatol*. 2011 Jul-Aug;86(4):663-8. doi: 10.1590/s0365-05962011000400006. PMID: 21987130
 - 107) Derek Y Hsu, Kanade Shinkai, Jonathan I Silverberg. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol*. 2018 Feb;138(2):265-272. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.039. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28927889
 - 108) Jonathan I Silverberg, Nanette B Silverberg. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1041-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.012. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24094542
 - 109) Tetsuro Kobayashi, Martin Glatz, Keisuke Horiuchi, Hiroshi Kawasaki, Haruhiko Akiyama, Daniel H Kaplan, Heidi H Kong, Masayuki Amagai, Keisuke Nagao. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):756-66. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014. PMID: 25902485. PMCID: PMC4407815
 - 110) Shiyun Zhang, Bingjie Zhang, Adipokines in atopic dermatitis: the link between obesity and atopic dermatitis. *Lipids Health Dis*. 2024 Jan 23;23(1):26. doi: 10.1186/s12944-024-02009-z. PMID: 38263019. PMCID: PMC10804547
 - 111) Shuyun Yang, Tingting Zhu, Joan S Wakefield, Theodora M Mauro, Peter M Elias, Mao-Qiang Man. Link between obesity and atopic dermatitis: Does obesity predispose to atopic dermatitis, or vice versa? *Exp Dermatol*. 2023 Jul;32(7):975-985. doi: 10.1111/exd.14801. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37029451 PMCID: PMC10524376
 - 112) April Zhang, Jonathan I Silverberg. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):606-16.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.013. PMID: 25773409
 - 113) I-Hsin Huang, Wen-Hung Chung, Po-Chien Wu, Chun-Bing Chen. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022 Dec 8;13:1068260. doi: 10.3389/fimmu.2022.1068260. eCollection 2022. PMID: 36569854. PMCID: PMC9773077
 - 114) Saleem A Banihani, Rawan A Elmadhoun, Omar F Khabour, Karem H Alzoubi. The rs2167270 polymorphism of leptin gene is associated with atopic dermatitis *Dermatoendocrinol*. 2018 Mar 26;10(1):e1454191. doi: 10.1080/19381980.2018.1454191. eCollection 2018. PMID: 29904569. PMCID: PMC5997036
 - 115) Azza G A Farag, Mostafa A Hammam, Hesham N Khaled, ShimaE Soliman, Nermin Reda Tayel, Amira A El-Shamendy, Wafaa A Shehata. Resistin adipokin in atopic dermatitis patients: A clinical, biochemical, and genetic study. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Nov; 19(11):2929-2935. doi: 10.1111/jocd.13338. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32112497
 - 116) Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):745–760. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.069.

- 117) Czarnowicki T, He H, Canter T, Han J, Lefferdink R, Erickson T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):215–228. doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.031.
- 118) Lee JH, Han KD, Jung HM, Youn YH, Lee JY, Park YG, et al. Association Between Obesity, Abdominal Obesity, and Adiposity and the Prevalence of Atopic Dermatitis in Young Korean Adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(2):107. doi: 10.4168/aaair.2016.8.2.107.
- 119) Zarqa Ali, Charlotte Suppli Ulrik, Tove Agner, Simon Francis Thomsen. Association between Atopic Dermatitis and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Dermatology*. 2018; 234(3-4):79-85. doi: 10.1159/000491593. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110673
- 120) Uwe Wollina. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan-Feb;36(1):62-66. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.010. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241754
- 121) K I Alexandraki, T G Papaioannou, M Karamanou. Metabolic syndrome and atopic dermatitis: reconsidering the definition criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):e130-e131. doi: 10.1111/jdv.16075. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31715050
- 122) Ji Hyun Lee, Han Mi Jung, Kyung Do Han, Seung-Hwan Lee, Jun Young Lee, Yong Gyu Park, Young Min Park. Association Between Metabolic Syndrome and Atopic Dermatitis in Korean Adults. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jan 4;97(1):77-80. doi: 10.2340/00015555-2441. PMID: 27090764
- 123) G Shalom, J Dreiher, K Kridin, A Horev, R Khoury, E Battat, T Freud, D Comaneshter, A D Cohen. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1762-1767. doi: 10.1111/jdv.15642. Epub 2019 May 10. PMID: 31045273
- 124) M-A Richard, J-F Sei, C Philippe, C Taieb, P Joly, K Ezzedine. Prevalence of comorbidities in atopic dermatitis and psoriasis in the French population. *Ann Dermatol Venereol*. 2021 Mar;148(1):28-33. doi: 10.1016/j.annder.2020.02.015. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33500190
- 125) Simon de Lusignan, Helen Alexander, Conor Broderick, John Dennis, Andrew McGovern, Claire Feeney, Carsten Flohr. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Sep;150(3):709-713. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.030. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35469843
- 126) Weixin Zhou, Jie Cai, Zifan Li and Ying Lin. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023; 14: 1132719. Published online 2023 Mar 30. doi: 10.3389/fimmu.2023.1132719. PMCID: PMC10098361 PMID: 37063839
- 127) L Atzori. Atopic dermatitis and cancer risk-New insights from mendelian randomization? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Dec;37(12):2397-2398. doi: 10.1111/jdv.19504. PMID: 38011662
- 128) Annette O Jensen, Claus Svaerke, Dora Körmendiné Farkas, Anne B Olesen, Knud Kragballe, Henrik T Sørensen. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977-2006). *Am J Clin Dermatol*. 2012 Feb 1; 13(1):29-36. doi: 10.2165/11593280-000000000-00000. PMID: 22175302
- 129) Laureline Legendre, Thomas Barnetche, Juliette Mazereeuw-Hautier, Nicolas Meyer, Dedee Murrell, Carle Paul. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-

- analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jun;72(6):992-1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25840730
- 130) Kevin R Patel, Supriya Immaneni, Vivek Singam, Supriya Rastogi, Jonathan I Silverberg. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):402-410. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30365995
 - 131) Hongbao Cao, Sheng Li, Ancha Baranova, Fuquan Zhang. Shared Genetic Liability Between Major Depressive Disorder and Atopic Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 8;12:665160. doi: 10.3389/fimmu.2021.665160. eCollection 2021. PMID: 34566951. PMCID: PMC8455950
 - 132) H Baurecht, C Welker, S-E Baumeister, S Weidnger, C Meisinger, M F Leitzmann, H Emmert. Relationship between atopic dermatitis, depression and anxiety: a two-sample Mendelian randomization study. *Br J Dermatol.* 2021 Oct;185(4):781-786. doi: 10.1111/bjd.20092. Epub 2021 May 31. PMID: 33817779
 - 133) Yu-Chieh Chuang, Ching-Yun Wang, Wei-Lieh Huang, Liang-Jen Wang, Ho-Chang Kuo, Yang-Ching Chen, Yu-Jui Huang. Two meta-analyses of the association between atopic diseases and core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3377. doi: 10.1038/s41598-022-07232-1. PMID: 35232975. PMCID: PMC8888762
 - 134) Faustine D Ramirez, Shelley Chen, Sinéad M Langan, Aric A Prather, Charles E McCulloch, Sharon A Kidd, Michael D Cabana, Mary-Margaret Chren, Katrina Abuabara. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr.* 2019 May 1;173(5):e190025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0025. Epub 2019 May 6. PMID: 30830151. PMCID: PMC6503516. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0025
 - 135) Anuj Sharma, George Kroumpouzou, Martin Kassir, Hassan Galadari 6, Andy Goren, Stephan Grabbe, Mohamad Goldust. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022 May;21(5):1895-1904. doi: 10.1111/jocd.14816. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35104917
 - 136) Tamara Searle, Firas Al-Niaimi, Faisal R Ali. Rosacea. *Br J Hosp Med (Lond).* 2021 Feb 2;82(2):1-8. doi: 10.12968/hmed.2020.0417. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33646026
 - 137) Nora Vera, Nupur U Patel, Lucia Seminario-Vidal. Rosacea Comorbidities. *Dermatol Clin.* 2018 Apr;36(2):115-122. doi: 10.1016/j.det.2017.11.006. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29499794
 - 138) Roger Haber, Maria El Gemayel. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr;78(4):786-792.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29107339
 - 139) Jiawen Zhang, Yang Yan, Peiyu Jiang, Zijing Liu, Yunyi Liu, Yixuan Liu, Xiaoyan Wang, Min Li, Yang Xu. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Sep;20(9):2715-2722. doi: 10.1111/jocd.13884. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33350031
 - 140) Tamara Searle, Firas Al-Niaimi, Faisal R Ali. Rosacea and the cardiovascular system. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Sep;19(9):2182-2187. doi: 10.1111/jocd.13587. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32621366
 - 141) Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie HF, Shi W, Li J. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Nov;83(5):1331-1340. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.113. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360724
 - 142) Anna D Holmes, Julia Spoendlin, Anna L Chien, Hilary Baldwin, Anne Lynn S Chang. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common

- physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):156-166. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.055. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29089181
- 143) Yu Kyung Jun, Da-Ae Yu, Yoo Min Han, Soo Ran Lee, Seong-Joon Koh, Hyunsun Park. The Relationship Between Rosacea and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Jul;13(7):1465-1475. doi: 10.1007/s13555-023-00964-6. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37338720. PMCID: PMC10307732
 - 144) Sihao Shen, Xingyue Gao, Xiuzu Song, Wenzhong Xiang. Association between inflammatory bowel disease and rosacea: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Feb;90(2):401-403. doi: 10.1016/j.jaad.2023.10.003. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37804934
 - 145) Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43:246-252. doi: 10.1038/ng.764. PMID: 21297633. PMCID: PMC3084597
 - 146) Yu Ri Woo, Hei Sung Kim, Se Hoon Lee, Hyun Jeong Ju, Jung Min Bae, Sang Hyun Cho, Jeong Deuk Lee. Systemic Comorbidities in Korean Patients with Rosacea: Results from a Multi-Institutional Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020 Oct 17;9(10):3336. doi: 10.3390/jcm9103336. PMID: 33080929. PMCID: PMC7603220
 - 147) Alexander Egeberg, Peter Riis Hansen, Gunnar Hilmar Gislason, Jacob Pontoppidan Thyssen. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):667-72.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26830864
 - 148) Anne Lynn S Chang, Inbar Raber, Jin Xu, Rui Li, Robert Spitale, Julia Chen, Amy K Kiefer, Chao Tian, Nicholas K Eriksson, David A Hinds, Joyce Y Tung. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015 Jun;135(6):1548-1555. doi: 10.1038/jid.2015.53. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25695682. PMCID: PMC4434179
 - 149) Elias Oussedik, Marc Bourcier, Jerry Tan. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatol Clin*. 2018 Apr;36(2):103-113. doi: 10.1016/j.det.2017.11.005. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29499793
 - 150) Farah Moustafa, Robin S Lewallen, Steven R Feldman. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):973-80. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.036. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24993600
 - 151) Casper Emil Christensen, Frederikke Schelde Andersen, Nita Wienholtz, Alexander Egeberg, Jacob P Thyssen, Messoud Ashina. The relationship between migraine and rosacea: Systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1387-1398. doi: 10.1177/0333102417731777. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28920449
 - 152) Mario Sánchez-Borges, Ignacio J Ansotegui, Ilaria Baiardini, Jonathan Bernstein, Giorgio Walter Canonica, Motohiro Ebisawa, Maximiliano Gomez, Sandra Nora Gonzalez-Diaz, Bryan Martin, Mário Morais-Almeida, Jose Antonio Ortega Martell. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 1; 14(6):100533. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533. e-Collection 2021 Jun. PMID: 34221215. PMCID: PMC8233382
 - 153) Niki Papapostolou, Paraskevi Xepapadaki, Alexander Katoulis and Michael Makris. Comorbidities of Chronic Urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy*. 2022; 3: 1008145. Published online 2022 Nov 17. doi: 10.3389/falgy.2022.1008145. PMCID: PMC9712803. PMID: 36465885

- 154) David M Lang. Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):824-831. doi: 10.1056/NEJMr2120166. PMID: 36053507
- 155) Pavel Kolkhir, Ana M Giménez-Arnau, Kanokvalai Kulthanan, Jonny Peter, Martin Metz, Marcus Maurer. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 15;8(1):61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z. PMID: 36109590
- 156) Dominique Dabija, Prasanna Tadi, Gerard N. Danosos. Chronic Urticaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.2023 Apr 17. PMID: 32310370
- 157) Tayefi M, Bradley M, Neijber A, Fastberg A, Ceynowa D, Eriksson M. Acta Chronic Urticaria: A Swedish Registry-based Cohort Study on Population, Comorbidities and Treatment Characteristics. *Derm Venereol*. 2022 Jan 4; 102:adv00624. doi: 10.2340/actadv.v101.737. PMID: 34877606
- 158) Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, Kramps T, Baeumer D, Multmeier J, Hillmann E, Staubach P. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jan;36(1):91-99. doi: 10.1111/jdv.17724. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34622498
- 159) Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J*. 2020 Jan 25;13(1):100097. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100097. eCollection 2020 Jan. PMID: 32021661
- 160) Wagner N, Berking C. [Recognition and management of relevant comorbidities in chronic spontaneous urticaria]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024 Apr;75(4):289-294. doi: 10.1007/s00105-024-05311-0. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38411698
- 161) Agondi RC, Argôlo PN, Mousinho-Fernandes M, Gehlen B, Kalil J, Motta AA. Multiple comorbidities in patients with long-lasting chronic spontaneous urticaria. *An Bras Dermatol*. 2023 Jan-Feb;98(1):93-96. doi: 10.1016/j.abd.2022.03.004. Epub 2022 Oct 29.
- 162) Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018 Jan; 45(1):10-16. doi: 10.1111/1346-8138.14075. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28983950
- 163) Ye YM. Screening for Autoimmune Comorbidities in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: Which Tests to Whom. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jul;13(4):521-523. doi: 10.4168/aair.2021.13.4.521. PMID: 34212540
- 164) Konstantinou GN, Psychiatric comorbidities in children and adolescents with chronic urticaria. *World J Pediatr*. 2023 Apr;19(4):315-322. doi: 10.1007/s12519-022-00641-2. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376557
- 165) R Maximiliano Gómez, Jonathan A Bernstein, Ignacio Ansotegui, Marcus Maurer. Chronic Urticaria: The Need for Improved Definition. *Front Allergy*. 2022 Jun 9;3:905677. doi: 10.3389/falgy.2022.905677. eCollection 2022. PMID: 35769560. PMCID: PMC9234868
- 166) Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct; 79(4):599-614. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.020. PMID: 30241623
- 167) Ana M Giménez-Arnau, David Pesqué, Howard I Maibach. Contact Urticaria Syndrome: a Comprehensive Review. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(4):194-201. doi: 10.1007/s13671-022-00379-0. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36415744 PMCID: PMC9672538
- 168) Maurer M, Zuberbier T, Metz M. Handb. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. *Exp Pharmacol*. 2022; 268:117-133. doi: 10.1007/164_2021_506. PMID: 34247278

- 169) Hoang Kim Tu Trinh, Duy Le Pham, Ga-Young Ban, Hyun-Young Lee, Hae-Sim Park, Young-Min Ye. Altered Systemic Adipokines in Patients with Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(2):102-110. doi: 10.1159/000452626. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27902979
- 170) G Shalom, E Magen, M Babaev, S Tiosano, D A Vardy, D Linder, A Horev, A Saadia, D Comaneshter, N Agmon-Levin, A D Cohen. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Feb;32(2):276-281. doi: 10.1111/jdv.14548. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28846167
- 171) G A Vena, N Cassano. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep;49(5):208-212. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.12 PMID: 28884987
- 172) Priyans Gupta, Anuradha Bishnoi, Shirin Bakshi, Davinder Parsad, Muthu Sendhil Kumaran. Chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome: a relationship conundrum. *Arch Dermatol Res.* 2023 Oct; 315(8):2445-2448. doi: 10.1007/s00403-023-02636-z. Epub 2023 May 14. PMID: 37179504