



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



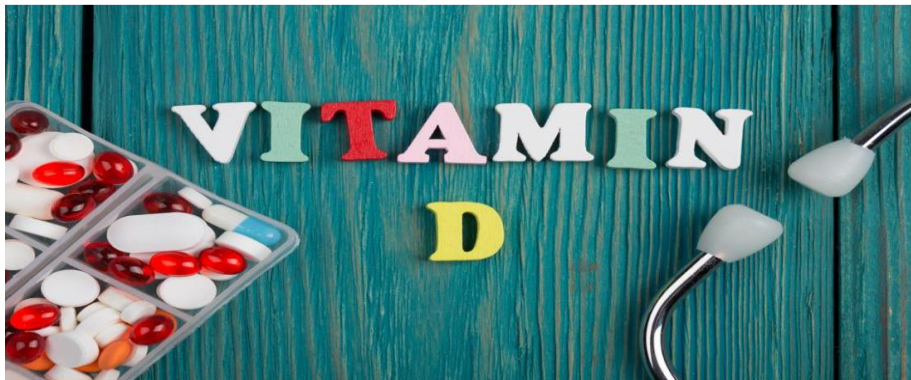
Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η δράση της βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση

GRADUATE THESIS

The effect of vitamin D in patients with multiple sclerosis



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Μαρία Βρετού
Maria Vretou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη
Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2020



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

The effect of vitamin D in patients with multiple sclerosis

MARIA VRETOU

62115096

ml15096@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

SECOND SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

THIRD SUPERVISOR

CHRISTINE FOUNTZOULA

AIGALEO 2020

Δήλωση περί λογοκλοπής

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην διπλωματική μου εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

Βρετού Μαρία

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Η δράση της βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση» εκπονήθηκε στα πλαίσια της απόκτησης του πτυχίου μου. Με τις παρακάτω παραγράφους θα ήθελα να παραθέσω τις ευχαριστήσω μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της και ιδιαίτερα:

Εκφράζω βαθύτατα τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κα. Τράπαλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιοχημείας και Κλινικής Χημείας του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί της πάνω σε αυτό το ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα. Επίσης, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την υποστήριξη, την πολύτιμη βοήθεια της και καθοδήγηση που μου παρείχε κατά την διάρκεια της πτυχιακής μου εργασίας, αλλά και για την άψογη συνεργασία μας.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον κ. Πέτρο Καρκαλούσο, Επίκουρο καθηγητή Κλινικής Χημείας και Μεθόδων ποιοτικού ελέγχου του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, για τον συντονισμό και την σημαντική του βοήθεια στη συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου σε όλους του Καθηγητές και Καθηγήτριες μου, που όλα αυτά τα χρόνια με εφοδίασαν με όλες τις κατάλληλες γνώσεις για να μπορέσω να ανταπεξέλθω σε ένα τέτοιο επιστημονικό θέμα. Καθώς, και όλα τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, οι οποίοι δέχθηκαν να αξιολογήσουν την παρούσα πτυχιακή μου εργασία.

Αφιερώσεις

Την παρούσα πτυχιακή εργασία θα ήθελα την αφιερώσω:

Στους γονείς μου γιατί χωρίς εκείνους μπορεί να μην είχα φτάσει εδώ που βρίσκομαι.

Στην πολυαγαπημένη μου γιαγιά που την θαυμάζω για το μεγαλείο της ψυχής της, είναι πάντα εκεί για μένα και με κάνει να βλέπω την όμορφη μεριά των πραγμάτων.

Και στους φίλους μου που είναι υποστηρικτικοί σε κάθε μου βήμα και βρίσκονται εκεί να με κρατήσουν όταν εγώ δεν μπορώ να σταθώ στα πόδια μου.

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλείται από παρεκκλίνουσα ανοσοαπόκριση στη θήκη μυελίνης των νευραξόνων και σχετίζεται με μόνιμη αναπηρία και χαμηλή ποιότητα ζωής. Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει σημαντική εξέλιξη πάνω στη μελέτη της πρόκλησης της νόσου, ωστόσο η σοβαρότητα της συνεχίζει να υφίστανται, με αποτέλεσμα η επιστήμη να εξετάζει νέα δεδομένα. Ένα τέτοιο νέο δεδομένο αποτελεί η βιταμίνη D, η οποία κατά κύριο προσλαμβάνεται μέσω της ηλιακής έκθεσης. Βάση για την διερεύνηση της αποτέλεσε η συχνότητα εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης σε περιοχές με χαμηλά γεωγραφικά πλάτη. Περιοχές με χαμηλά γεωγραφικά πλάτη συνεπάγονται ελαττωμένη ηλιακή έκθεση με μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D. Αυτή η υπόθεση δηλώνει πως η βιταμίνη D μπορεί να παίζει ένα παράγοντα κινδύνου για την νόσο όταν βρίσκεται σε ανεπάρκεια και ένα προστατευτικό παράγοντα όταν βρίσκεται σε επάρκεια. Επιπρόσθετα, όλο και περισσότερα στοιχεία αποδεικνύουν τη σημαντική δράση της βιταμίνης D σε πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ ιδιαίτερη εντύπωση κάνει η δράση της να ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ικανότητα της να καταστέλλει δυνητικά παθογόνα T κύτταρα, να ενισχύει ρυθμιστικά T κύτταρα και να καθορίζει με αυτό τον τρόπο τις ανοσοαποκρίσεις με σκοπό την επαναμυελίνωση, έχει ενθαρρύνει σημαντικά την μελέτη της επίδρασης της σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και πιθανώς της χρήσης της ως μελλοντική θεραπεία στη νόσο.

Λέξεις κλειδιά: Βιταμίνη D, ανεπάρκεια, παράγοντας κινδύνου, πολλαπλή σκλήρυνση, ανοσοποιητικό σύστημα, προστατευτικός ρόλος, θεραπεία

Abstract

Multiple sclerosis is a demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system, which is caused by an aberrant immune response in the myelin sheath of the axons and is associated with permanent disability and low quality of life. In recent years there has been significant progress in the study of the cause of the disease, however its severity continues to exist, with the result that science is examining new data. One such new fact is vitamin D, which is mainly absorbed through sun exposure. The basis for its investigation was the incidence of multiple sclerosis in areas with low latitudes. Areas with low latitudes result in reduced sun exposure with reduced vitamin D synthesis. This hypothesis suggests that vitamin D may play a risk factor for the disease when it is deficient and a protective factor when it is adequate. In addition, more and more evidence proves the important action of vitamin D in many systems of the human body, while its action makes a special impression to regulate the immune system. Its ability to suppress potentially pathogenic T cells, to enhance regulatory T cells, and thus to determine immune responses for re-myelination, has greatly encouraged the study of its effect in patients with multiple sclerosis and its potential use as a treatment in the disease.

Keywords: Vitamin D, deficiency, risk factor, multiple sclerosis, immune system, protective role, treatment

Περιεχόμενα

Δήλωση περί λογοκλοπής.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vii
Περίληψη	viii
Abstract.....	ix
Συνοτομογραφίες.....	xii
Κεφάλαιο 1	2
1.1 Η Βιταμίνη D και οι κύριες λειτουργίες της.....	2
1.2 Πηγές διάθεσης και μεταβολισμός της βιταμίνης D.....	5
1.3 Απορρόφηση και απέκκριση της βιταμίνης D.....	9
1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη της βιταμίνης D και συγκεντρώσεις	10
Κεφάλαιο 2	14
2.1 Πολλαπλή σκλήρυνση	14
2.2 Αίτια εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης	15
2.3 Νευροπαθολογία στην πολλαπλή σκλήρυνση.....	17
2.4 Μορφές και συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης.....	20
2.5 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα	24
Κεφάλαιο 3	27
3.1 Επίπεδα της Βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση	27
3.2 Σύσχετιση της Βιταμίνης D με την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης.....	28
3.3 Μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στην πολλαπλή σκλήρυνση	32
Μηχανισμοί που αφορούν το ΚΝΣ.....	32
Μηχανισμοί που αφορούν το ανοσολογικό σύστημα	33
3.4 Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE).....	36
3.5 Μελέτες συσχέτισης των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό με τις υποτροπές της νόσου	38
3.6 Κλινική πρακτική των συμπληρωμάτων βιταμίνης D	39
3.7 Υψηλή δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και τοξικότητα.....	40
3.8 Ο ρόλος των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση	42
Συμπληρώματα και αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα.....	42
Συμπληρώματα και T-ρυθμιστικά κύτταρα.....	43

Συμπληρώματα και ΗΙΛΑ	44
3.9 Βασικά ερωτήματα πάνω στα συμπληρώματα βιταμίνης D.....	46
3.10 Η βιταμίνη D ως επιλογή μελλοντικής θεραπείας στην πολλαπλή σκλήρυνση ..	49
Αναφορές:.....	50
Πηγές εικόνων.....	53

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία

MOODLE Modular object oriented dynamic learning environment

Ελληνική ορολογία

Αρθρωτό αντικειμενοστραφές δυναμικό περιβάλλον εκπαίδευσης

Πρόλογος

Η παρούσα πτυχιακή εργασία με τίτλο «Η δράση της βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση» εκπονήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης των προϋποθέσεων, για τη λήψη του πτυχίου μου, με την πολύτιμη βοήθεια της καθηγήτριας μου κα. Μαρία Τράπαλη.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να αναλυθεί διεξοδικά το εξεταζόμενο θέμα και να καταστεί σαφές και κατανοητό το περιεχόμενο της. Για τον λόγο αυτό η εργασία χωρίστηκε σε τρία επιμερούς κεφάλαια.

Το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται στην βιταμίνη D, συγκεκριμένα στις κύριες λειτουργίες της, στον μεταβολισμό της και στις πηγές οι οποίες την καθιστούν διαθέσιμη στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και στην απορρόφηση και την απέκκριση της από αυτόν. Αναφορά γίνεται και στους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη της βιταμίνης D, καθώς και στις κύριες μορφές της, την 25-υδροξυβιταμίνη και την 1,25 διυδροξυβιταμίνη D και τον κύριο ρόλο τους.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην πολλαπλή σκλήρυνση, εστιάζοντας στα αίτια που προκαλούν την εκδήλωση της, στην νευροπαθολογία της και στις κύριες μορφές και στα συμπτώματα που παρουσιάζει η νόσος. Τέλος αναφορά γίνεται και στα διάφορα εργαστηριακά ευρήματα που βοηθούν στην διάγνωση της.

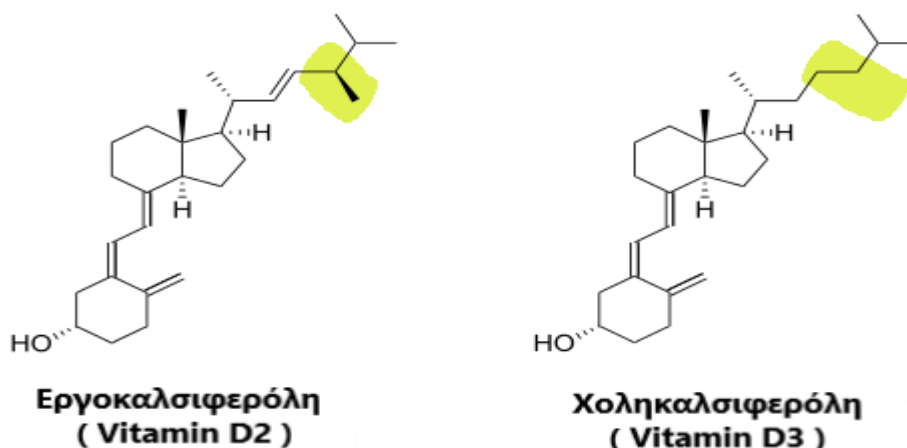
Αφού στα δύο παραπάνω κεφάλαια αναλύθούν τα δύο επιμέρους θέματα της εργασίας η βιταμίνη D και η πολλαπλή σκλήρυνση, στο τρίτο κεφάλαιο θα περιγραφεί η συσχέτιση τους. Συγκεκριμένα θα εξεταστεί με εκτενέστερες αναφορές το αν η βιταμίνη D είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου και το αν η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο ως θεραπεία σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Κεφάλαιο 1

1.1 Η Βιταμίνη D και οι κύριες λειτουργίες της

Η βιταμίνη D ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, δηλαδή είναι διαλυτή στα λίπη και αδιάλυτη στο νερό και ανήκει στα ισοπρενοειδή, τις κατηγορίες των χημικών ενώσεων που απαντώνται στα τρόφιμα και έχουν ως δομική τους μονάδα τον σκελετό της δίριζας του ισοπρενίου. (Ανδρικόπουλος, Ισοπρενοειδή, 2015)

Η βιταμίνη D απαντάται σε διάφορες μορφές ανάλογα με την πρόδρομη ένωση, δηλαδή τις προβιταμίνες. Οι σπουδαιότερες μορφές της είναι η βιταμίνη D2 και η D3, οι οποίες λόγω του υδροξυλίου στο C3 ανήκουν στις αλκοόλες και έχουν διανοιγμένο τον B δακτύλιο στο C9-C10 (Ανδρικόπουλος, Βιταμίνες, 2015). Η βιταμίνη D2 θεωρείται λιγότερο βιοδραστική από τη βιταμίνη D3. Η βιταμίνη D2, ονομάζεται αλλιώς και εργοκαλσιφερόλη έχει ως πρόδρομη ένωση την εργοστερόλη, από την οποία και σχηματίζεται κατά την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Αντίθετα η βιταμίνη D3, η οποία ονομάζεται και χοληκαλσιφερόλη έχει ως πρόδρομη ένωση την 7-δεϋδρο-χοληστερόλη, από την οποία και συντίθεται όταν το δέρμα εκτίθεται στο ηλιακό φως και συγκεκριμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB). Τέλος μετά την παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα η την πρόσληψη της από την τροφή μετατρέπεται σε δύο μορφές, την 25-υδροξυ βιταμίνη D στο ήπαρ και την 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D στους νεφρούς που αποτελεί και την δραστική μορφή της βιταμίνης D με ορμονική δράση.



Εικόνα 1. Οι χημικοί τύποι των μορφών της βιταμίνης D. Και οι δύο μορφές έχουν παρόμοια δομή, εκτός από ότι η εργοκαλσιφερόλη έχει μια επιπλέον ομάδα μεθυλίου και έναν επιπλέον διπλό δεσμό.

Μερικές από τις **κύριες δράσεις και λειτουργίες** της βιταμίνης D στον οργανισμό είναι οι παρακάτω:

- Η πιο γνωστή και ίσως πιο σημαντική λειτουργία της βιταμίνης D είναι ότι προάγει την εντερική **απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου**, διεγείρει την διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε οστεοκλάστες, ανακτά ασβέστιο από τα οστά και παίρνει μέρος στην επιμετάλλωση τους. Με λίγα λόγια διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη και μεταλλοποίηση των οστών και βοηθάει στην πρόσληψη της οστεοπόρωσης. (Rui, 2016) Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D διατηρεί φυσιολογικές τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα, το οποίο επιτυγχάνει μέσω της ενεργής μορφής της, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ (1,25(OH)₂D₃), που παράγεται στους νεφρούς μέσω της υδροξυλίωσης του ένζυμου 1-άλφα υδροξυλάση, από την 25-υδροξυβιταμίνη D. Η 1,25(OH)₂D₃ συμμετέχει στην έκφραση γονιδίων στο λεπτό έντερο, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.

Η απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου επιτυγχάνεται σε όλο το μήκος του εντέρου, αλλά κυρίως η απορρόφηση του ασβεστίου γίνεται στο δωδεκαδάκτυλο και την νησίδα, ενώ η απορρόφηση του φωσφόρου στη νησίδα και τον ειλεό. Όταν υπάρχει ανεπάρκεια ασβεστίου από την διατροφική πρόσληψη, η βιταμίνη D μαζί με την παραθυρεοειδική ορμόνη προσελκύουν βλαστοκύτταρα μονοκυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών για να μετατραπούν σε οστεοκλάστες. Στην συνέχεια οι οστεοκλάστες προσελκύνονται από κυτταροκίνες με σκοπό να αυξήσουν την κινητοποίηση του ασβεστίου στις αποθήκες των οστών. Έτσι το ασβέστιο και το φώσφορο στο αίμα διατηρούνται σε υπερκορεσμένες συγκεντρώσεις και επαναποθηκεύονται στα οστά. (Γκέλης)

Έρευνες που έχουν γίνει για παθήσεις των οστών, όπως η ραχίτιδα και η οστεομαλακία, έχουν αποδείξει την σημαντική επίδραση της βιταμίνης D στα οστά. Συγκεκριμένα τα άτομα που νοσούν από αυτές τις ασθένειες έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, αφού συνήθως τα επίπεδα της είναι κάτω από 20 nmol/L στον ορό. Επιπλέον παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό και σκελετική παραμόρφωση λόγω κακής ανοργανοποίησης των οστών. Για αυτό τον λόγο στις ΗΠΑ, καθώς και σε άλλες χώρες τα βρέφη λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα βιταμίνης D. Αυτή η προληπτική αγωγή φαίνεται πως μείωσε την συχνότητα τέτοιων ασθενειών, όπως η ραχίτιδα. (Rui, 2016) Επιπλέον ένα παράδειγμα που αποδεικνύει την σημαντικότητα της βιταμίνης D για την παραπάνω λει-

τουργία αποτελεί το γεγονός ότι χωρίς την βιταμίνη D απορροφάται μόνο το 10-15% του διαιτητικού ασβεστίου και το 60% του φωσφόρου, ενώ φυσιολογικά σε επάρκεια παρουσιάζεται απορρόφηση ασβεστίου κατά 30-40% και φωσφόρου κατά 80%.

- Ο μηχανισμός δράσης της καλσιτριόλης (1,25-διϋδροξυβιταμίνη D) διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Ο υποδοχέας της βιταμίνης D σχηματίζει ένα πυρηνικό ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR), που **δρουν ως παράγοντες μεταγραφής στα κύτταρα στόχους**. Το σύμπλεγμα (RXR) είναι ικανό να συνδέεται με στοιχεία απόκρισης της γονιδιωματικής βιταμίνης D και μαζί με συν-ενεργοποιητές (p160, SRC-1, SRC-2 και SRC-3) ρυθμίζει την έκφραση μιας ποικιλίας γονιδίων. Συγκεκριμένα αφού διμεριστεί, το σύμπλοκο συνδέεται με τον υποδοχέα VDR, στις περιοχές προαγωγού των γονιδίων στόχων ή σε απομακρυσμένες θέσεις, για να ρυθμίσει θετικά ή αρνητικά την έκφρασή τους. Καθώς το VDR έχει βρεθεί σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων, μπορεί να εξηγήσει τις πολλαπλές δράσεις του σε διαφορετικούς ιστούς. Οι συν-ενεργοποιητές διαθέτουν δραστηριότητα ακετυλάσης ιστόνης, όπως και οι πρωτεΐνες που προσλαμβάνουν τα μέλη της οικογένειας του συν-ενεργοποιητή p160. Αυτές οι πρωτεΐνες, όπως η CBP/p300 λειτουργούν ως δευτερεύοντες ενεργοποιητές, οι οποίοι λόγω της δραστηριότητας τους δημιουργούν ένα σύμπλεγμα πολλαπλών υπομονάδων που τροποποιεί την χρωματίνη και αποσταθεροποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ της ιστόνης και του DNA.
- Η βιταμίνη D και ο ενεργός μεταβολιτής της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D φαίνεται πως **παίζουν σπουδαίο ρόλο και στο ανοσοποιητικό σύστημα και κυρίως στη ρύθμιση των ανοσοαποκρίσεων και τη διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων**. Η δράση αυτή της βιταμίνης D οφείλεται στην παρουσία υποδοχέων της βιταμίνης D (VDRs) σε ενεργοποιημένα φλεγμονώδη ανθρώπινα κύτταρα, στην ικανότητα της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων καθώς και από την ικανότητα των μακροφάγων να παράγουν 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D, αφού ενεργοποιηθούν από διάφορες ασθένειες. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η φυματίωση, όπου τα μυκοβακτηριακά λιποπεπτίδια του μυκοβακτηριδίου ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα, τα οποία εκφράζουν το CYP27B1 και με αυτό τον τρόπο παράγουν 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D από την κυκλοφορία της 25-υδροξυβιταμίνης D. Στην συνέχεια γίνεται ενεργοποίηση της καθελικιδίνης που

αποτελεί αντιμικροβιακό πεπτίδιο με σκοπό την ενίσχυση της θανάτωσης του μυκοβακτηριδίου. Επομένως είναι εμφανή η δράση της βιταμίνης D τόσο στην αντιμικροβιακή άμυνα όσο και στις αυτοάνοσες ασθένειες.

- Έχει έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με **τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων**. Αυτή η απόδειξη, υποδηλώνει πως η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο **στην πρόληψη του καρκίνου**. Μελέτες έχουν δείξει πως η καλσιτριόλη διαθέτει αντικαρκινικές δράσεις μέσω διάφορων μηχανισμών τόσο in vivo, όσο και in vitro. Σε αυτούς τους μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η πρόκληση διακοπής του κυτταρικού κύκλου, η απόπτωση, η διαφοροποίηση και η καταστολή της φλεγμονής, η αγγειογένεση, η εισβολή και η μετάσταση. Επομένως, τα επίπεδα της βιταμίνης D παρέχουν ένα είδος προστασίας για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. (Gil, Plaza-Diaz, & Mesa, 2018)
- Μια ακόμη λειτουργία της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D (1,25 (OH) 2D) είναι η **ικανότητα της να ρυθμίζει την έκκριση διάφορων ορμονών όπως η ινσουλίνη και η παραθορμόνη (PTH)** και με αυτό τον τρόπο παίζει σπουδαίο ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης του ορυκτού οστού. Συγκεκριμένα η 1,25 (OH) 2D αναστέλλει τη σύνθεση και την έκκριση της παραθορμόνης καθώς και αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό του παραθυρεοειδούς αδένου. Αντίστοιχα η παραθορμόνη διεγείρει την παραγωγή της 1,25 (OH) 2D στους νεφρούς, με αποτέλεσμα αυτή η αναστολή της παραγωγής και της έκκρισης της παραθορμόνης να παρέχει ένα σπουδαίο βρόχο ανατροφοδότησης. (Bikle, 2009)

1.2 Πηγές διάθεσης και μεταβολισμός της βιταμίνης D

Η πρώτη μορφή της βιταμίνης D, η **χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3)** γίνεται διαθέσιμη στο οργανισμό από δύο πηγές. Η πρώτη πηγή είναι μέσω της έκθεσης του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία B που βρίσκεται στο φως του ήλιου (UVB). Συγκεκριμένα η 7-δεϋδροχοληστερόλη αντιδρά με την υπεριώδη ακτινοβολία B στην περιοχή μήκους κύματος 290-315 nm, για να σχηματίσει την προβιταμίνη D3, η οποία στην συνέχεια ισομερίζεται σε χοληκαλσιφερόλη (Ascherio, L Munger, & Simon, 2010). Η μετατροπή της βιταμίνης D3 από την 7-δεϋδροχοληστερόλη λαμβάνει μέρος στο επιδερμικό στρώμα του δέρματος. Αυτά τα μήκη κύματος επικρατούν σε καθημερινή βάση σε τροπικές πε-

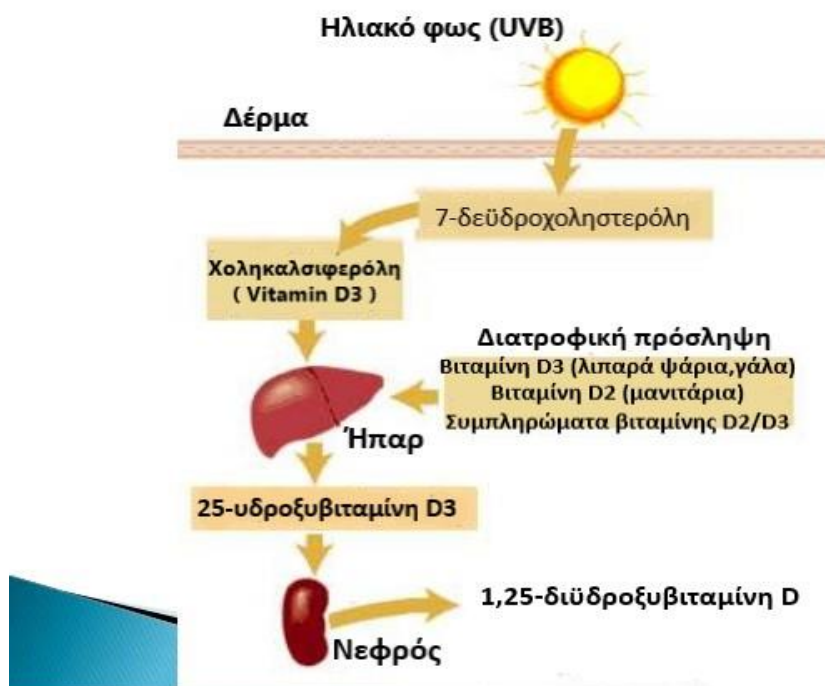
ριοχές, κατά την περίοδο της άνοιξης και του καλοκαιριού στις εύκρατες περιοχές και σχεδόν ποτέ στον αρκτικό κύκλο. Επομένως η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία Β επηρεάζεται από το πλάτος, το υψόμετρο, την κάλυψη του νέφους και την εποχή. Η δεύτερη πηγή διάθεσης της βιταμίνης D3 είναι η διατροφή, κυρίως στα εμπλουτισμένα φαγητά, όπως το γάλα, τα δημητριακά, ο χυμός πορτοκαλιού, το τυρί, και τα λιπαρά ψάρια όπως ο τόνος, ο σολομός, το σκουμπρί και οι σαρδέλες. Αντίθετα η **εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2)** γίνεται διαθέσιμη στον οργανισμό μόνο μέσω της διατροφής, κυρίως φυτικής προέλευσης, όπως είναι τα μανιτάρια (Miclea, Bagnoud, Chan, & Hoerper, 2020). Επίσης πηγή διάθεσης αποτελούν και τα **συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης**. Ωστόσο η διατροφή χαρακτηρίζεται ως φτωχή πηγή, καθώς ανά μερίδα φαγητού παρέχονται μόνο 40-400 IU χοληκαλσιφερόλης. Αντίθετα η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία Β αποτελεί πλούσια πηγή χοληκαλσιφερόλης, καθώς η έκθεση ολόκληρου του σώματος στην UVB για 20 λεπτά κατά τους καλοκαιρινούς μήνες θα παράγει τουλάχιστον 10.000 IU. Ωστόσο η χρήση αντηλιακού και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι μειώνουν την αντοχή της UVB στην επιφάνεια της Γης προκαλούν μείωση στην παραγωγή της χοληκαλσιφερόλης, με αποτέλεσμα η διατροφή πλέον να αποτελεί την κύρια πηγή.

Και η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη), είναι βιολογικά **ανενεργές** και μεταφέρονται μέσω του αίματος με την βοήθεια της πρωτεΐνης σύνδεσης βιταμίνης D στο ήπαρ (Ascherio, L Mungler, & Simon, 2010). Η πρωτεΐνη σύνδεσης βιταμίνης D (VDPB) είναι μια ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στον ορό. Στην συνέχεια η βιταμίνη D3 και D2 **μετατρέπονται ενζυματικά στο ήπαρ** σε 25-υδροξυβιταμίνη D. Συγκεκριμένα η διαδικασία επιτυγχάνεται μέσω του συστήματος μεταγωγής σήματος της βιταμίνης D, το οποίο περιλαμβάνει μια σειρά από υδροξυλάσες στερόλης που περιέχουν P450 (CYP27A1, CYP2R1 και πιθανώς άλλα ένζυμα) για την δημιουργία της 25-υδροξυβιταμίνη D (Jones, Prosser, & Kaufmann, 2014). Στην συνέχεια πραγματοποιείται μια δεύτερη υδροξυλίωση, από το ένζυμο 1-άλφα υδροξυλάση που καταλύεται από το CYP27B1 και παίρνει μέρος **στο νεφρό** για να σχηματιστεί η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ή αλλιώς καλσιτριόλη από την 25-υδροξυβιταμίνη D (Alharbi, 2015). Ο νεφρός θεωρείται κύρια θέση για την 1-άλφα υδροξυλάση, η οποία διεγείρεται από ρυθμιστική ορμόνη του ασβεστίου, την παραθυρεοειδή

ορμόνη (PTH) (White, 2012). Ωστόσο, η 1-άλφα υδροξυλάση εκτός από τους νεφρούς εντοπίζεται και σε αρκετούς τύπους κυττάρων τα οποία μετατρέπουν την 25-υδροξυβιταμίνη D στην 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D. Τέτοια λειτουργία έχει βρεθεί στα επιθηλιακά κύτταρα, στα κερατινοκύτταρα, στα θυλάκια της τρίχας, στα παρασυμπαθητικά γάγγλια, στις νησίδες του παγκρέατος, στην παρεγκεφαλίδα και στον εγκεφαλικό φλοιό. Η 1,25-υδροξυβιταμίνη D, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μέσω των νεφρών έχει θεωρηθεί πως αποτελεί σημαντική ενδοκρινική πηγή ορμόνης και η ρύθμιση της εξαρτάται από τα επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης, του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό του αίματος. Επιπλέον η 1,25-υδροξυβιταμίνη D επάγει έντονα την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί το ένζυμο CYP24, το οποίο ξεκινά την καταβολική αποικοδόμηση και καταλύει την υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D και της 1,25-υδροξυβιταμίνης D για την παραγωγή βιολογικά ανενεργών μεταβολιτών. Ενώ, όταν οι μεταβολιτές βρίσκονται σε περίσσεια απεκκρίνονται μέσω του ήπατος.

Η καλσιτριόλη (1,25-διϋδροξυβιταμίνη D) μέσω της δέσμευσης της με τον υποδοχέα της βιταμίνης D προκαλεί την σηματοδότηση της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, συντίθεται άμεσα στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων από την κυκλοφορούσα 25-υδροξυβιταμίνη D, η οποία συνδέεται με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Αυτός ο υποδοχέας υπάρχει σε διάφορα κύτταρα όπως είναι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος. Έπειτα το σύμπλοκο 25-υδροξυβιταμίνης D και VDR εισέρχεται στον πυρήνα και εκεί σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X που τελικά θα συνδεθεί με μια ειδική αλληλουχία DNA εντός μιας περιοχής που προάγει τα γονίδια στόχους. Επομένως, το σύμπλεγμα που δημιουργείται από τον VDR μαζί με τους συνενεργοποιητές ρυθμίζει με αυτό τον τρόπο την έκφραση μιας ποικιλίας γονιδίων (εως και 500 γονίδια). Οι συν-ενεργοποιητές περιλαμβάνουν τους p160, SRC-1, SRC-2 και SRC-3 που έχουν δραστηριότητα ακετυλάσης ιστόνης. Η δραστηριότητα ακετυλάσης ιστόνης των ενεργοποιητών p160 θεωρείται πως αποσταθεροποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ του DNA και του πυρήνα της ιστόνης, απελευθερώνοντας τη μεταγραφή του DNA. Επομένως, μέσω αυτών των οδών η βιταμίνη D ρυθμίζει την ομοίωση του ασβεστίου και παίρνει μέρος σε διάφορες ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες (Raghuwanshi, Joshi, & Christakos, 2008). Ακόμη ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) βρίσκεται και στις κυτταρικές μεμβράνες και λειτουργεί ως μεσολαβητής σε μερικές από τις ταχείες αποκρίσεις στην 1,25-

διϋδροξυβιταμίνη D. Αυτό συμβαίνει όταν οι αποκρίσεις έχουν τόση γρήγορη εμφάνιση που δεν μπορούν να εξαρτηθούν από τη μεταγραφή των διαφόρων γονιδίων.



Εικόνα 2. Πηγές διάθεσης και μεταβολισμός της βιταμίνης D

Η κατάσταση της βιταμίνης D αξιολογείται μέσω της μέτρησης των επιπέδων της **25 (OH) D** στον ορό του αίματος, καθώς θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης όσον αφορά την κυκλοφορία της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, η 25-υδροξυβιταμίνη D έχει **μεγάλο χρόνο ημιζωής** (2-3 εβδομάδες) από την 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D που έχει μικρό χρόνο ημιζωής (4-6 ώρες) και επομένως αποτελεί τον μεταβολίτη με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια. Επίσης η 25-υδροξυβιταμίνη D **αντικατροπτίζει την συνολική διατροφική κατάσταση της βιταμίνης D** και αποτελεί ένα ολοκληρωμένο μέτρο της, αφού διατείνεται τόσο από την ηλιακή έκθεση (UVB) όσο και από την διατροφή. (Mallah, et al., 2011)

Όσον αφορά την διάθεση της βιταμίνης D στον οργανισμό μέσω της διατροφής, συγκριτικά με την χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3), η εργοκαλσιφερόλη αποτελεί δευτερεύον προϊόν, καθώς οι διατροφικές πηγές της είναι σπάνιες και καταβολίζεται πολύ γρήγορα. Επιπρόσθετα, η 1,25 (OH) 2D μπορεί να παραχθεί εκτός από τους νεφρούς και σε άλλα κύτταρα και με την έπιπλέον παραγωγή της στους νεφρούς δεν εισέρχεται όλη στην κυκλοφορία, καθώς δρα τοπικά. Επομένως, στον ορό του αίματος δεν αντικατροπτίζεται η συνολική της κατάσταση. Τέλος, η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D αποτελεί τον πιο βιοδραστι-

κό μεταβολιτή της βιταμίνης D, αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και την οστική απορρόφηση και μειώνει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και φωσφόρου.

1.3 Απορρόφηση και απέκκριση της βιταμίνης D

Όπως έχει αναφερθεί η πρόσληψη της βιταμίνης D γίνεται είτε μέσω της ηλιακής έκθεσης, είτε μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων. Όσον αφορά τα δυο τελευταία, φαίνεται πως η απορρόφηση της είναι πιο αποτελεσματική όταν λαμβάνεται κοντά σε γεύματα που περιέχουν λιπαρές ουσίες, καθώς η βιταμίνη D ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, δηλαδή είναι διαλυτή στα λίπη και αδιάλυτη στο νερό. Επίσης, μελέτες έχουν αποδείξει ότι η σύσταση του λίπους παίζει μεγάλο ρόλο στην απορρόφηση της βιταμίνης D που προέρχεται από τα συμπληρώματα. Συγκεκριμένα, διατροφές που είναι πλούσιες σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να διευκολύνουν την απορρόφηση της βιταμίνης D και να αυξήσουν τα επίπεδα της 25 (OH) D, ενώ διατροφές που είναι πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματική απορρόφηση των συμπληρωμάτων. Με την ίδια λογική και η βιταμίνη D που προέρχεται από την έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία B που βρίσκεται στο φως του ήλιου, **αποθηκεύεται στο λίπος και μεταβολίζεται στο ήπαρ**. Η βιταμίνη D που προέρχεται από την διατροφή και τα συμπληρώματα, όταν πεφθεί ενσωματώνεται στα χυλομικρά και απορροφάται μέσω του λεμφικού συστήματος με την διαδικασία της παθητικής διάχυσης. Στη συνέχεια, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος είτε από το δέρμα είτε από τη λέμφο μέσω του θωρακικού πόρου και από εκεί συσσωρεύεται στο ήπαρ. Στο ήπαρ η βιταμίνη D μετατρέπεται ενζυματικά στην 25 (OH) μέσω του συστήματος P450. Από εκεί πραγματοποιείται μια δεύτερη υδροξυλίωση στους νεφρούς από το ένζυμο 1-άλφα υδροξυλάση όπου η 25 (OH) D μετατρέπεται σε η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D ή αλλιώς καλσιτριόλη. Στη συνέχεια η 25 (OH) D εισέρχεται στην κυκλοφορία, όπου αποτελεί τον δείκτη που αντικατοπτρίζει την συνολική κατάσταση της παραγωγής της βιταμίνης D, τόσο στο δέρμα μέσω της υπεριώδους B ακτινοβολίας όσο και μέσω των ποσοτήτων που απορροφώνται από το έντερο μέσω της διατροφής. (Γκέλης)

Όσον αφορά την απέκκριση της, η βιταμίνη D κυρίως **απεκκρίνεται στη χολή**, με μια ελάχιστη ποσότητα της να επαναρροφάται από το λεπτό έντερο. Ωστόσο, μερικοί μεταβολιτές της όπως το καλσιτροϊκό οξύ που αποτελεί το τελικό προϊόν της αδρανοποίησης της 1-άλφα-υδροξυβιταμίνης D2, **αποβάλλεται μέσω των νεφρών**, όπου καταλήγει στα ούρα

(Γκέλης). Συγκεκριμένα η καλσιτριόλη εκφράζει το ένζυμο CYP24A1, το οποίο κωδικοποιεί το CYP24. Το CYP24 αποικοδομεί τους δύο μεταβολίτες της βιταμίνης D (25-OH-D και 1,25-OH-D), μέσω της υδροξυλίωσης του άνθρακα 24 και τους μετατρέπει σε βιολογικά ανενεργούς. (Rui, 2016)

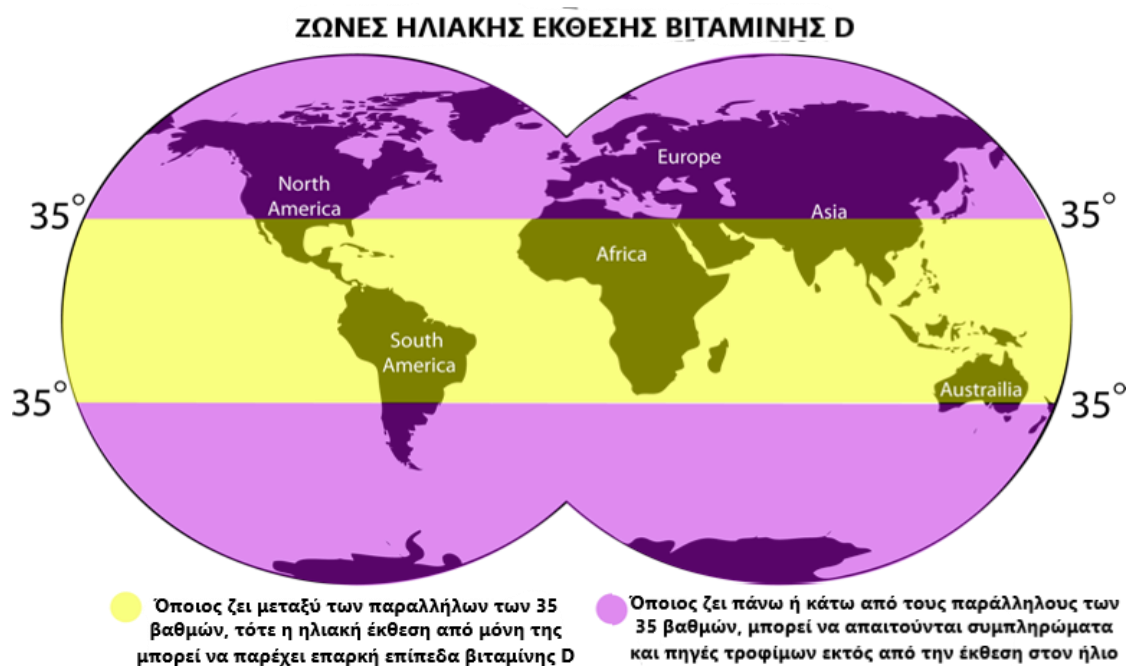
1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη της βιταμίνης D και συγκεντρώσεις

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η βιταμίνη D παρέχεται στον άνθρωπινο οργανισμό με δύο τρόπους. Πρώτον συντίθεται δερματικά μέσω της ηλιακής έκθεσης (UVB), όπου διατείνεται στον οργανισμό με την μορφή της βιταμίνης D3 και δεύτερον μέσω της διατροφικής πρόσληψης, με την μορφή της βιταμίνης D3 και D2 αντίστοιχα. Έπειτα, η βιταμίνη D3 και D2, μεταβολίζονται στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D που αποτελεί τον λειτουργικό δείκτη των αποθεμάτων της βιταμίνης D στον άνθρωπινο οργανισμό. Οι περισσότεροι ειδικοί ορίζουν οτι τα επίπεδα 25 (OH) D3 που είναι **κάτω από 30 ng/ml, δηλώνουν ανεπάρκεια** βιταμίνης D. Για να αποφευχθεί η ανεπάρκεια βιταμίνης D και να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D, δηλαδή πάνω από 30 ng/ml, εκτιμάται οτι χρειάζονται τουλάχιστον 1.000 IU χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3) ημερισίως. Ωστόσο, λόγω των ανησυχιών σχετικά με τη συσχέτιση του ήλιου και του καρκίνου του δέρματος και όταν δεν υπάρχει αρκετό φως του ήλιου, συνιστώνται συμπληρώματα βιταμίνης D. Δεδομένου οτι η συνολική έκθεση του σώματος στον ήλιο μπορεί να παράγει 10.000 IU χοληκαλσιφερόλης ημερισίως και η διατροφική πρόσληψη 40-400 IU ανά μερίδα, συμπεραίνουμε πως όταν επηρεαστούν αυτές οι πηγές χοληκαλσιφερόλης θα προκληθεί μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D και ανεπάρκεια της. Ωστόσο από την άλλη πλευρά, η βιταμίνη D μπορεί να παρουσιάσει τοξικότητα όταν τα επίπεδα της υπερβαίνουν τα 150 ng/ml, τα οποία αντιστοιχούν σε ημερήσια πρόσληψη πάνω από 10.000 IU. Αυτή η κατάσταση τοξικότητας χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία, υπερασβεστουρία, υπερφωσφαταιμία και μπορεί να οδηγήσει σε ασβεστοποίηση των αγγείων και νεφρολιθίαση.

Παρακάτω, συνοψίζονται οι παράγοντες που εξηγούν γιατί ο γενικός πληθυσμός παρουσιάζει ανεπάρκεια της βιταμίνης D, κυρίως των εύκρατων χωρών και φανερώνουν την προοδευτική επιδείνωση της ανεπάρκειας ως αποτέλεσμα του σύγχρονου τρόπου ζωής που συνέβαλε στην απομάκρυνση του πληθυσμού από την ηλιακή έκθεση:

- Η πιο βασική πηγή βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η έκθεση στο ηλιακό φως και συγκεκριμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB). Επομένως, μείωση στην πρόσληψη της βιταμίνης D μπορεί να προκληθεί όταν επηρεάζεται η διείσδυση της υπεριώδους ακτινοβολίας B στο δέρμα. Εκεί η UVB αντιδρά με την 7-δεϋδροχοληστερόλη για την παραγωγή της βιταμίνης D3. Αρχικά, παράγοντες που σχετίζονται με την **παρεμπόδιση της διείσδυσης της UVB στο δέρμα** και έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D3, μπορεί να αποτελέσουν τα αντηλιακά. Κυρίως εκείνα που χρησιμοποιούνται με συνέπεια και διαθέτουν μεγάλο δείκτη προστασίας, απορροφούν μεγάλο ποσοστό της προσπίπτουσας ακτινοβολίας B. Επίσης άτομα με σκούρο δέρμα παρουσιάζουν μειωμένη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D, καθώς η μελανίνη λειτουργεί σαν φίλτρο στην απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας B. Αυτό παρατηρείται κυρίως σε Αφροαμερικανούς, οι οποίοι ζουν σε εύκρατο κλίμα και παρουσιάζουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Μείωση στην δερματική σύνθεση της βιταμίνης D εμφανίζεται και σε άτομα τα οποία δεν έχουν την δυνατότητα να εκτεθούν στο ηλιακό φως για να παραχθεί η κατάλληλη ποσότητα της βιταμίνης D3. Τέτοια άτομα είναι εκείνα που βρίσκονται σε παρατεταμένη νοσηλεία ή σε εγκλεισμό. Τέλος, σε άτομα από χώρες με κοινωνικοθρησκευτικούς θεσμούς που απαιτούν την πλήρη απόκρυψη των γυναικών από τους άντρες, όπως η πρακτική της μπούργκας, συχνά παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια αυτή οφείλεται στην ολοκληρωτική κάλυψη του δέρματος, η οποία εμποδίζει την ηλιακή έκθεση και επομένως την διείσδυση της UVB στο δέρμα. Αυτός είναι και ο λόγος που εξηγείται γιατί σε ηλιόλουστες περιοχές του κόσμου που συνηθίζεται αυτή η πρακτική, είναι πολύ συχνή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε παιδιά και ενήλικες.
- Η δερματική σύνθεση της βιταμίνης D3 επηρεάζεται επίσης και από οτιδήποτε μπορεί να προκαλέσει **μείωση στην μετάδοση της υπεριώδους ακτινοβολίας B** στην επιφάνεια της γης. Ένα τέτοιο παράδειγμα μείωσης της μετάδοσης της UVB στην επιφάνεια της γης, είναι η **γωνία ζενίθ**. Το ζενίθ είναι η γωνία μεταξύ του τοπικού κατακόρυφου και της θέσης του ηλίου στον ουρανό ανα πάσα στιγμή. Όταν το ζενίθ είναι μεγάλο, η εισερχόμενη ακτινοβολία στην κορυφή της ατμόσφαιρας απλώνεται σε μια μεγάλη περιοχή και η υπεριώδη ακτινοβολία B πρέπει να διανύσει μεγαλύτερη απόσταση στην ατμόσφαιρα και εξασθενεί. Αιτία αυτής της εξασθένησης αποτελεί το όζον που απορροφά την υπεριώδη

ακτινοβολία και η σκέδαση Rayleigh. Επομένως σε μεγάλο ζενίθ, οι ποσότητες της υπεριώδης ακτινοβολίας Β που φτάνουν στο έδαφος είναι αρκετά μικρές. Αντίθετα όταν το ζενίθ είναι μικρό, η εισερχόμενη ακτινοβολία συγκεντρώνεται σε μικρότερη περιοχή και η υπεριώδης ακτινοβολία Β έχει να διανύσει λιγότερη διαδρομή μέσω της ατμόσφαιρας. Επομένως εμφανίζει λιγότερη εξασθένηση και φτάνουν μεγαλύτερες ποσότητες UVB στο έδαφος. Μικρά ζενίθ παρατηρούνται κυρίως το καλοκαίρι, τις μεσημεριανές ώρες και σε χαμηλά γεωγραφικά πλάτη. Από την άλλη μεγάλα ζενίθ σχετίζονται με υψηλά γεωγραφικά πλάτη, τον χειμώνα και σε ώρες τις ημέρας όπως το πρωί και αργά το απόγευμα. Συμπερασματικά, τα παραπάνω χαρακτηριστικά που αποδίδονται σε μικρά ζενίθ είναι εκείνα στα οποία παρατηρείται μειωμένη μετάδοση της υπεριώδης ακτινοβολίας Β, με αποτέλεσμα την μειωμένη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D3. (O'Neil, et al., 2016)



Εικόνα 3. Χάρτης που απεικονίζει τα κράτη με την περισσότερη και λιγότερη ηλιακή έκθεση (UVB) για την παραγωγή της δερματικής βιταμίνης D. Μόνο στα γεωγραφικά πλάτη που βρίσκονται μεταξύ των 35° (κίτρινη ζώνη) λάμπει ο ήλιος όλο το χρόνο και η ηλιακή έκθεση από μόνης της μπορεί να παρέχει επαρκή επίπεδα βιταμίνης D.

- Η **ηλικία** είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την πρόσληψη της βιταμίνης D, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι μειώνεται η δερματική σύνθεση της με την γήρανση. Συγκεκριμένα οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μειωμένες συγκεντρώσεις της 7-δεϋδροχοληστερόλης στο

δέρμα, η λειτουργία της οποίας είναι να αντιδρά με την υπεριώδη ακτινοβολία B για τον σχηματισμό της προβιταμίνης D3 που θα ισομεριστεί αργότερα σε βιταμίνη D3. Επομένως ένας ηλικιωμένος διαθέτει το 25% της 7-δεϋδροχοληστερόλης συγκριτικά με έναν ενήλικα, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει 75% μειωμένη ικανότητα να παράξει βιταμίνη D3 στο δέρμα.

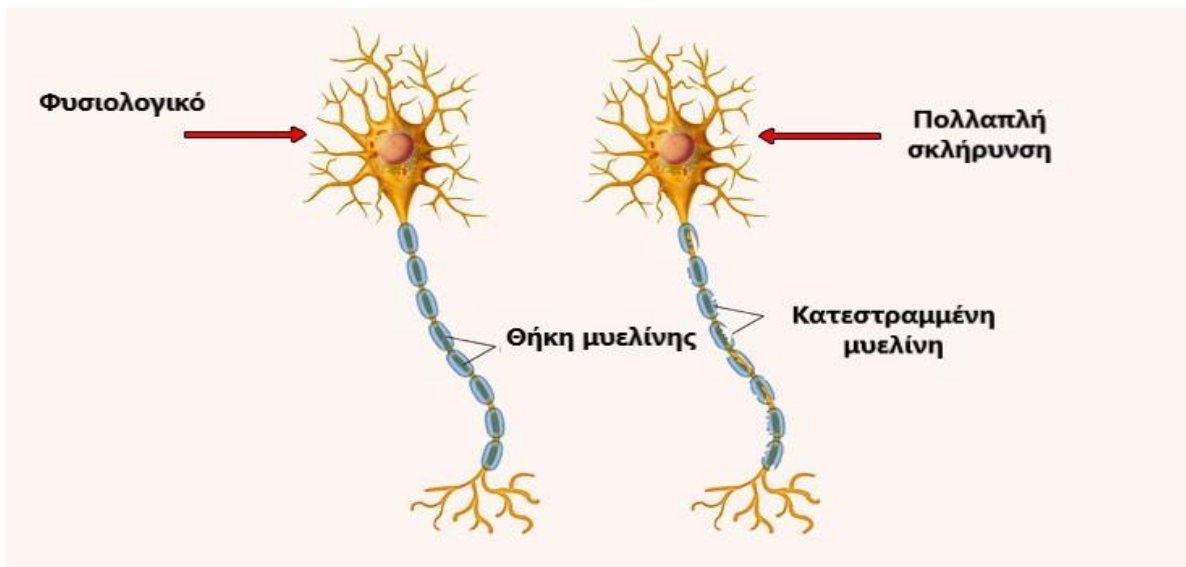
- **Τα άτομα με παχυσαρκία** παρουσιάζουν επίσης ανεπάρκεια βιταμίνης D. Εξήγηση στην παραπάνω θεωρία αποτελεί το γεγονός ότι η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή και έτσι απορροφάται εύκολα από τα λιποκύτταρα. Επομένως, μεγαλύτερη δεξαμενή σωματικού λίπους προκαλεί μεγάλη απομόνωση της βιταμίνης D από τα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της βιταμίνης D στην κυκλοφορία του αίματος.
- Η δευτερεύουσα πηγή για την πρόσληψη βιταμίνης D είναι η **διατροφή**. Συγκεκριμένα η βιταμίνη D3 προσλαμβάνεται από εμπλουτισμένα τρόφιμα, όπως είναι το γάλα, τα δημητριακά, ο χυμός πορτοκαλιού, το τυρί, και τα λιπαρά ψάρια όπως ο τόνος, ο σολομός, το σκουμπρί και οι σαρδέλες. Αντίθετα, η βιταμίνη D2 γίνεται διαθέσιμη στον οργανισμό μόνο μέσω της διατροφής, κυρίως φυτικής προέλευσης, όπως είναι τα μανιτάρια. Επομένως, άτομα τα οποία δεν διαθέτουν στην διατροφή τους τα παραπάνω τρόφιμα που αποτελούν δευτερεύον πηγή βιταμίνης D, έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη πρόσληψη της. Ωστόσο υπάρχουν και άτομα που διαθέτουν τα παραπάνω τρόφιμα στην διατροφή τους, αλλά παρουσιάζουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης και αποτυγχάνουν στην πρόσληψη της βιταμίνης D μέσω της διατροφής. Τέτοια σύνδρομα είναι η κοιλιοκάκη, το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η γαστρική παράκαμψη, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η χρόνια παγκρεατική ανεπάρκεια και η κυστική ίνωση που μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D. (Sizar, Khare, Goyal, Bansal, & Gilver, 2020)
- Επιπλέον άτομα με χρόνια **ηπατική νόσο** όπως είναι η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια βιταμίνης D. Όπως έχει αναφερθεί η βιταμίνη D3 και D2 μετατρέπονται ενζυματικά στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D, μέσω μιας σειράς από υδροξυλάσες στερόλης που περιέχουν P450. Σε ηπατικές νόσους μπορεί να παρατηρούνται ελαττώματα στην 25-υδροξυλίωση, η οποία οδηγεί σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D αφού δεν επιτυγχάνεται επιτυχώς η ενζυματική μετατροπή της στο ήπαρ. Τέτοια ελατ-

τώματα στην 25-υδροξυλίωση εμφανίζονται και τον υπερπαραθυρεοειδισμό καθώς και στην νεφρική ανεπάρκεια, όπου υπάρχει ανεπάρκεια της 1α-υδροξυλίωσης. (Sizar, Khare, Goyal, Bansal, & Gilver, 2020)

- Τέλος μια ποικιλία **φαρμάκων**, όπως τα καθαρτικά, τα στεροειδή και τα αντιεπιληπτικά δυσκολεύουν την απορρόφηση της βιταμίνης D στον οργανισμό. Ενώ άλλα φάρμακα, όπως η νιφεδιπίνη, η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η δεξαμεθαζόνη και η σπιρονολακτόνη προκαλούν αυξημένο ηπατικό καταβολισμό. Επομένως τα συγκεκριμένα φάρμακα επάγουν σημαντικά το σύστημα CYP3A4 (κυτόχρωμα P450), με επακόλουθο την ενεργοποίηση της αποδόμησης της βιταμίνης D. (Sizar, Khare, Goyal, Bansal, & Gilver, 2020)

Κεφάλαιο 2

2.1 Πολλαπλή σκλήρυνση



Εικόνα 4. Αριστερά φαίνεται ένας φυσιολογικός νευρώνας, του οποίου οι άξονες καλύπτονται από μυελίνη σε φυσική κατανομή. Δεξιά παρουσιάζεται η εικόνα ενός νευρώνα όταν προσβάλλεται από την σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι άξονες χάνουν το έλυτρο της μυελίνης που τα περιβάλλει (απομυελίνωση).

Η πολλαπλή σκλήρυνση, γνωστή και ως σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια αυτοάνοση φλεγμονώδης, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία σχετίζεται με μόνιμη αναπηρία και χαμηλή ποιότητα ζωής. Η νόσος

εκδηλώνεται με την σταδιακή **καταστροφή της μυελίνης**, της λιποειδούς ουσίας που περιβάλλει, προστατεύει τις νευρικές ίνες και βοηθά στην μετάδοση των νευρικών ώσεων. Καταστροφή επίσης εκδηλώνεται και στις ίδιες τις νευρικές ίνες και στα κύτταρα που παράγουν την μυελίνη. Αποτέλεσμα είναι η **διαταραχή στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων**. Οι κατεστραμμένες περιοχές αναπτύσσουν πολλαπλές ουλές (σκλήρυνση) που δίνουν στην ασθένεια το όνομα της.

2.2 Αίτια εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης

Η σκλήρυνση κατά πλάκας θεωρείται ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο δυσλειτουργεί και επιτίθεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ενώ είναι γνωστό πως το περίβλημα μυελίνης επηρεάζεται άμεσα, είναι άγνωστο τι προκαλεί το ανοσοποιητικό να επιτεθεί στην μυελίνη. Τα αίτια και οι παράγοντες που προκαλούν την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν είναι ακόμα σαφή, ωστόσο πιστεύεται πως πιθανότατα η εκδήλωση της νόσου οφείλεται σε ένα συνδυασμό γενετικών, μολυσματικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Γενετικοί παράγοντες: Παρόλο που η πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι κληρονομική ασθένεια, έχει παρατηρηθεί ότι η εμφάνιση της νόσου είναι ελαφρώς υψηλότερη εάν ένας στενός συγγενής, όπως ένας γονέας ή αδερφός, έχει την ασθένεια. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός ατόμου με πολλαπλή σκλήρυνση έχουν 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για την εμφάνιση της νόσου από εκείνους που δεν έχουν στενούς συγγενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Σε περίπτωση που πάσχουν και οι δύο γονείς, ο κίνδυνος να εμφανίσουν τα παιδιά την νόσο είναι 10 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού. Τέλος στην περίπτωση των μονοζυγωτικών διδύμων η πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης και στα δύο αδέρφια αγγίζει περίπου το 30% των περιπτώσεων, σε σχέση με τα μη μονοζυγωτικά δίδυμα όπου το ποσοστό είναι περίπου 5% των περιπτώσεων. (Rejdak, Jackson, & Giannopoli, 2010)

Στους γενετικούς παράγοντες περιλαμβάνονται και ορισμένα γονίδια, τα οποία θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της πολλαπλής σκλήρυνσης. Τέτοια γονίδια είναι το σύστημα του ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρου (HLA), το οποίο είναι μια ομάδα γονιδίων στο χρωμόσωμα 6 που λειτουργεί ως το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MCH) και το οποίο καθορίζει το ανοσοποιητικό ρεπερτόριο. Αλλαγές στην πε-

ριοχή του HLA, επομένως σχετίζονται με την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης και έχουν ενοχοποιηθεί και για την εμφάνιση άλλων αυτοάνοσων ασθενειών. Συσχέτιση της νόσου έχει υπάρξει και με τα αλληλόμορφα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, DR15 και DQ6. Τέλος έχει ανακαλυφθεί ότι εκτός από την θέση του HLA, υπάρχουν και άλλα γονίδια που αυξάνουν την πιθανότητα πολλαπλής σκλήρυνσης, όπως και μη MCH γονίδια που καθορίζουν ρυθμιστικούς και ανοσοποιητικούς μηχανισμούς.

Μολυσματικοί παράγοντες: Αρκετά μικρόβια και ιοί έχουν εξετασθεί για την πιθανότητα να προκαλέσουν σκλήρυνση κατά πλάκας. Συγκεκριμένοι ιοί προκαλούν φλεγμονή και διάσπαση της μυελίνης. Επομένως είναι πιθανό ένας ιός να προκαλεί πολλαπλή σκλήρυνση, αφού η νόσος έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή της μυελίνης. Επίσης είναι πιθανό, βακτήρια ή ιοί που διαθέτουν παρόμοια συστατικά με τα εγκεφαλικά κύτταρα να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει κατά λάθος τα φυσιολογικά εγκεφαλικά κύτταρα ως ξένα και να τα καταστρέψει. Πιο συγκεκριμένα αυτό που πιστεύεται είναι ότι, στο ανοσοποιητικό σύστημα, ο ιός ή το βακτήριο που προκαλεί μια αρχική λοίμωξη μοιάζει με νευρικό κύτταρο. Το ανοσοποιητικό σύστημα στη συνέχεια αναπτύσσει εξειδικευμένα κύτταρα που ονομάζονται T-κύτταρα για την καταπολέμηση του ιού. Αυτά τα T-κύτταρα παραμένουν στο σώμα μετά την εξαφάνιση της λοίμωξης και φαίνονται να μπερδεύονται όταν «βλέπουν» ένα νευρικό κύτταρο, έτσι το αντιλαμβάνονται ως εισβολέα και ξεκινούν μια επίθεση εναντίον του. Ορισμένα παραδείγματα ιών που πιστεύεται πως συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου είναι ο ιός Epstein-Barr, ο οποίο προκαλεί την λοιμώδη μονοπυρήνωση και θεωρείται ότι η πιθανότητα εμφάνισης είναι ακόμα μεγαλύτερη σε άτομα που πέρασαν την ασθένεια ως νεαροί ενήλικες, παρά σε όσους την πέρασαν σε μικρότερες ηλικίες. Ένας άλλος ιός είναι ο ιός της ιλαράς και ο ανθρώπινος ιός έρπητας-6, ο οποίος παρουσιάζει ως πιο συνήθη επιπλοκή την εγκεφαλίτιδα. Ωστόσο μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί καμία μολυσματική ασθένεια (ϊική, βακτηριακή ή μυκητιακή) που να προκαλεί οριστικά πολλαπλή σκλήρυνση.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες: Έχει παρατηρηθεί πως οι άνθρωποι που ζουν σε χώρες μακριά από τον ισημερινό, ειδικά πάνω από 40 μοίρες γεωγραφικό πλάτος, χαρακτηρίζονται από ποσοστά έως και πέντε φορές υψηλότερα από ό, τι σε άλλα μέρη για την εμφάνιση σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αυτό μπορεί να έχει ως αιτιολογικό παράγοντα την

βιταμίνη D, η οποία διατίθεται στον οργανισμό μέσω της έκθεσης στο ηλιακό φως. Επομένως, οι άνθρωποι που ζουν κοντά στον ισημερινό εκτίθενται σε περισσότερο ηλιακό φως και ο οργανισμός τους παράγει περισσότερη βιταμίνη D, σε αντίθεση με εκείνους που ζουν σε χώρες απομακρυσμένες από τον ισημερινό. Εκτός αυτού, η βιταμίνη D ωφελεί τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και δεδομένου ότι η πολλαπλή σκλήρυνση είναι ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, αποτελεί ένα πιθανό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου. Μια άλλη θεωρία που δείχνει πως η εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι η μετανάστευση στην παιδική ηλικία. Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει ότι οι άνθρωποι που μετακινούνται από μια διαφορετική περιοχή του κόσμου σε μία άλλη πριν την ηλικία των 15 ετών αποκτούν τον κίνδυνο της νέας περιοχής για την εμφάνιση πολλαπλής σκλήρυνσης. Αντίστοιχα μετακίνηση από μια περιοχή υψηλού κινδύνου σε μια περιοχή χαμηλού κινδύνου πριν από την ηλικία των 15 ετών, μπορεί να προκαλέσει και μείωση του κινδύνου. Επομένως, πιστεύεται πως οι ορμόνες της εφηβείας ίσως αλληλεπιδρούν με κάποιο τρόπο με την γεωγραφία, με αποτέλεσμα να αυξήσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου.

Άλλοι παράγοντες: Το φύλο και η ηλικία είναι προδιαθεσικοί παράγοντες, καθώς φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Οι γυναίκες έχουν 2 με 3 περισσότερες πιθανότητες από τους άνδρες να διαγνωστούν με πολλαπλή σκλήρυνση και πιστεύεται πως οι ορμονικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ευθύνονται για την ανισότητα. Επιπρόσθετα, τα περισσότερα κρούσματα της νόσου διαγιγνώσκονται μεταξύ τα 20 έως τα 50 έτη. Άλλοι παράγοντες που δείχνουν να επηρεάζουν στην εμφάνιση της νόσου ή φαίνεται να προκαλούν επιδείνωση των συμπτωμάτων είναι το κάπνισμα, η διατροφή, το άγχος, η κόπωση ή έλλειψη ύπνου, δηλαδή παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής.

2.3 Νευροπαθολογία στην πολλαπλή σκλήρυνση

Τα κύρια νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι η εμφάνιση αλλοιώσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλιώς ονομάζονται και **πλάκες** και αποτελούν την προέλευση της ονομασίας της νόσου, η φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η καταστροφή του περιβλήματος της μυελίνης των νευρώνων (απομυελίνωση), που

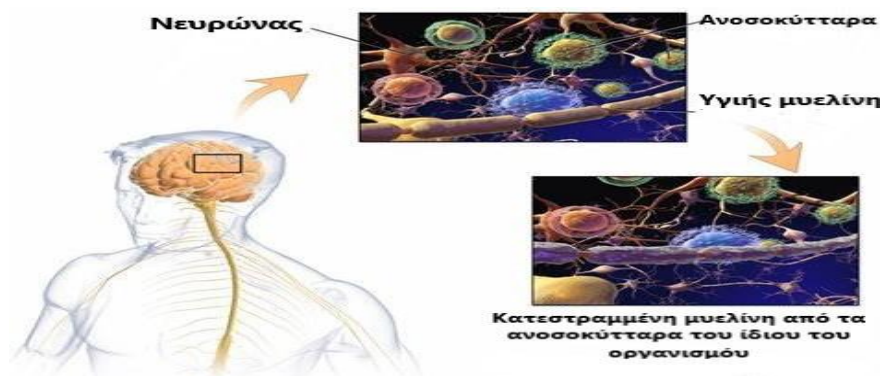
αποτελεί τον πιο χαρακτηριστικό τραυματισμό της νόσου και τέλος η ατροφία του εγκεφάλου, που αποτελεί το σημαντικότερο παθολογικό χαρακτηριστικό της προοδευτικής πολλαπλής σκλήρυνσης. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με έναν άγνωστο μεχρι στιγμής τρόπο και προκαλούν τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης.

- **Αλλοιώσεις:** Το παθολογικό χαρακτηριστικό της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι οι αλλοιώσεις ή αλλιώς πλάκες, που οφείλονται σε απώλεια της μυελίνης με σχετική συντήρηση αξόνων και αστροκυτταρικής γλοιούσεως. Οι αλλοιώσεις εμφανίζονται κυρίως στην λευκή ουσία, ο ρόλος της οποίας είναι να μεταφέρει σήματα στις περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο αλλοιώσεις εμφανίζονται και στην γκρίζα ουσία, καθώς και στο νωτιαίο μυελό, στα οπτικά νεύρα και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται ως οξείες, χρόνιες ενεργές και χρόνιες αδρανείς και εξαρτώνται από την τοποθεσία που εμφανίζονται, την ηλικία και από το αν συνέβη αναγέννηση, καθώς ο εγκέφαλος κάτω από έναν συγκεκριμένο αριθμό αλλοιώσεων έχει την δυνατότητα να τις επιδιορθώνει χωρίς να προκαλούνται σημαντικές επιπτώσεις. Οι παθολογικές αλλοιώσεις ξεκινούν με μια εκτεταμένη απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων, που είναι υπεύθυνα για την δημιουργία και την διατήρηση του περιβλήματος της μυελίνης (Rejdak, Jackson, & Giovannoni, 2010). Ακολουθεί η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων σε μυελινωμένους ιστούς με λίγα ή καθόλου λεμφοκύτταρα και φαγοκύτταρα. Αυτές οι βλάβες οδηγούν σε μείωση ή απώλεια της μυελίνης και αποσύνθεση των αξόνων των νευρώνων, με αποτέλεσμα να αδυνατούν να μεταδωθούν τα ηλεκτρικά σήματα μεταξύ των νευρώνων. Κατά τα πρώτα στάδια της νόσου οι συνεχόμενες βλάβες οδηγούν σε λιγότερο αποτελεσματικές επαναμυελινώσεις, ώπου μια αλλοίωση συσσωρεύεται γύρω από τους τραυματισμένους άξονες. Ένα σημαντικό παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η συνεχιζόμενη αξονική απώλεια που ευθύνεται για μη αναστρέψιμη αναπηρία.
- Η **φλεγμονή** ως νευροπαθολογικό χαρακτηριστικό στην πολλαπλή σκλήρυνση εκδηλώνεται μέσω της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή μέσω των T και B λεμφοκυττάρων, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού και επηρεάζει μόνο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Φυσιολογικά η διαδικασία της φλεγμονής ξεκινά όταν τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ένα αντιγόνο, δηλαδή κάθε ξένη ουσία που εισβάλλει στον οργανισμό. Στην πολλαπλή σκλήρυνση όμως τα πράγματα λειτουργούν

διαφορετικά, καθώς τα T και B λεμφοκύτταρα «στρατολογούνται» επιλεκτικά από ειδικά αντιγόνα στόχους (αυτοαντιγόνα) που εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο δεν είναι σαφές ακόμα, ποια ακριβώς είναι εκείνα τα αυτόαντιγόνα και γιατί είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η αναγνώριση από τα λεμφοκύτταρα γίνεται μέσω της μεταφοράς των αντιγόνων του κεντρικού νευρικού συστήματος στην περιφέρεια με δύο πιθανούς τρόπους: είτε με αποστράγγιση στους λεμφαδένες, είτε με μεταφορά των αντιγόνων από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, δηλαδή ειδικά κύτταρα που παρουσιάζουν διάφορα αντιγόνα στην επιφάνεια τους, τέτοια κύτταρα είναι τα δενδριτικά. (Thompson, Baranzini, Geurts, Hemmer, & Ciccarelli, 2018) Με λίγα λόγια, τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα, αφού στρέφονται εναντίον των αντιγόνων του κεντρικού νευρικού συστήματος, έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν αυτοανοσία και με αυτό τον τρόπο, αποκαλύπτουν τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της πολλαπλής σκλήρυνσης. Αποτέλεσμα των παραπάνω, είναι μια αυτοάνοση απόκριση που περνά μέσω διασπάσεων στο φράγμα αίματος-εγκεφάλου, το οποίο φυσιολογικά εμποδίζει την είσοδο των κυττάρων στον εγκέφαλο και τελικά στοχεύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εκεί προκαλεί διαδικασίες για την δημιουργία φλεγμονής, η οποία λειτουργεί ως ερέθισμα για την ενεργοποίηση περαιτέρω κυττάρων που θα απελευθερώσουν διαλυτούς παράγοντες, όπως οι κυτοκίνες και τα αντισώματα. Στην συνέχεια γίνεται ενεργοποίηση των μακροφάγων (μέρος του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος) και περαιτέρω έκκριση προφλεγμονώδων κυτοκινών, χημειοκινών και καταστροφικών αντισωμάτων. Φλεγμονή επίσης μπορεί να προκληθεί και εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος και να οδηγήσει σε ανοσοαπόκριση εναντίον του. Διάφοροι μηχανισμοί όπως η αντιδραστικότητα μεταξύ μικροβιακών αντιγόνων και αυτοαντιγόνων και η έναρξη αυτοάνοσων αποκρίσεων από ένα ισχυρό φλεγμονώδες ερέθισμα, θα μπορούσαν να εξηγήσουν την έναρξη τέτοιων αυτοάνοσων αποκρίσεων. Αποτέλεσμα όλων αυτών των διαδικασιών φλεγμονής, είτε ξεκινούν ως ανοσοαπόκριση στο κεντρικό νευρικό σύστημα είτε έξω από αυτό και της πυροδότησης κυττάρων και διαλυτών παραγόντων, είναι η σταδιακή καταστροφή ή και απώλεια της μυελίνης, η οποία οδηγεί σε αδυναμία μετάδοσης των ερεθισμάτων μεταξύ των νευρώνων.

Συγκεκριμένα, μελέτες που έχουν γίνει στην αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), η οποία αποτελεί το καλύτερο ζωικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση, έχουν βοηθήσει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένεσης της πολλαπλής σκλήρυνσης και κυρίως

στην διαδικασία της φλεγμονής. Τα CD4, τα οποία είναι γνωστά και ως T-βοηθητικά κύτταρα και τα CD8 ή αλλιώς T-κυτταροτοξικά κύτταρα, οι κυτοκίνες που παράγουν και τα Β-λεμφοκύτταρα, φαίνεται πως συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου. Πιο ειδικά, τον κύριο ρόλο καταλαμβάνουν τα αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα (Th) τα οποία ξεκινούν την ανοσολογική αντίδραση έναντι των αντιγόνων της μυελίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μέλη αυτών των φλεγμονώδων κύτταρων, είναι κυρίως τα Th1 κύτταρα που εκκρίνουν την προφλεγμονώδη κυταροκίνη IFN- γ , τα Th17 κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν την IL-17 και ο παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (GM-CSF), που όπως προσδίδει και η ονομασία του, αποτελεί έναν αυξητικό παράγοντα, που έχει σκοπό να διεγείρει τα βλαστικά κύτταρα να παράγουν κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα) και μονοκύτταρα, που στους ιστούς θα ωριμάσουν σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Τέλος, όσον αφορά τα Β-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης μέσω των αντισωμάτων που παράγουν από τα πλασματοκύτταρα, μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και την έκκριση προφλεγμονώδων κυτοκινών.



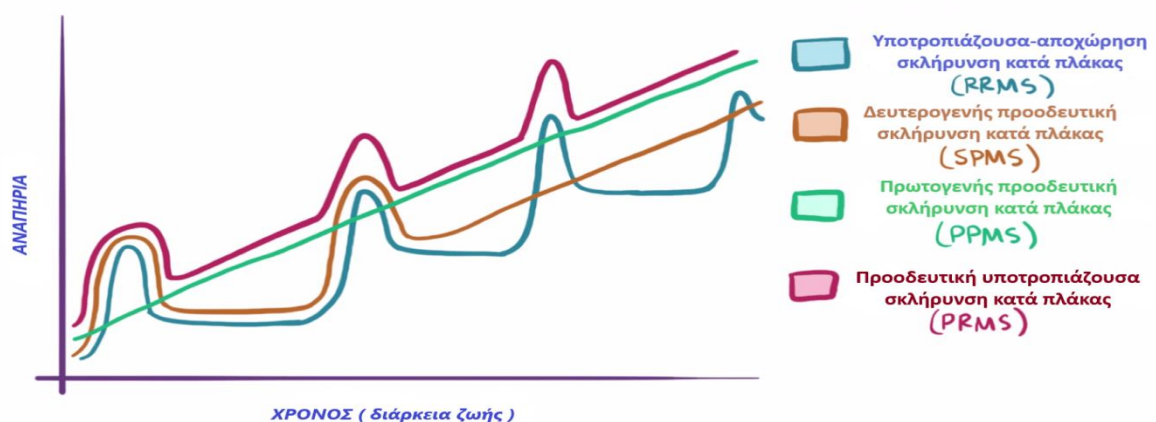
Εικόνα 5. Αναγνώριση της μυελίνης ως «ξένη» από τα ανοσοκύτταρα του ίδιου του οργανισμού και καταστροφή της. Παρουσιάζεται ο αυτοάνοσος χαρακτήρας της νόσου.

2.4 Μορφές και συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης

ΜΟΡΦΕΣ: Η πολλαπλή σκλήρυνση (MS) ταξινομείται σε 4 κύριες μορφές ανάλογα με την εξέλιξη και τα συμπτώματα της νόσου. Το 85% των ατόμων που νοσούν από σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάζουν την **υποτροπιάζουσα-αποχώρηση σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS)**. Η συγκεκριμένη μορφή χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτες υποτροπές, δηλαδή επανεμφάνισεις συμπτωμάτων, ακολουθούμενες από περιόδους βδομάδων, μηνών έως ετών σχετικής ύφεσης (ανάκαμψης) χωρίς να εμφανίζονται νέα σημάδια της νόσου. Η

σοβαρότητα και ο χρόνος μεταξύ των επιθέσεων των συμπτωμάτων διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Η πλειοψηφία των ατόμων που ζουν με αυτή τη μορφή της νόσου για χρόνια, θα περάσουν στην μορφή της **δευτερογενούς προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας (SPMS)**. Στην SPMS τα συμπτώματα ακολουθούν μια σταθερή πορεία χωρίς να εμφανίζονται υποτροπές και περιόδοι ύφεσης. Αυτή η μορφή εμφανίζεται μεταξύ 10 και 20 ετών μετά τη διάγνωση της υποτροπιάζουσας-αποχώρησης σκλήρυνσης κατά πλάκας και όσο μεγαλύτερο είναι ένα άτομο όταν διαγνωστεί για πρώτη φορά τόσο μικρότερος είναι ο χρόνος για να μεταβεί η ασθένεια σε δευτερεύουσα προοδευτική. Οι θεραπείες λειτουργούν αρκετά καλά σε αυτή τη μορφή, ωστόσο παρουσιάζεται μεγαλύτερη δυσκολία στην χρησιμοποίηση του σώματος από ότι στο παρελθόν. Η τρίτη μορφή της νόσου η οποία απαντάται στο 10% των ασθενών, είναι η **πρωτογενής προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας (PPMS)**. Σε αυτή τη μορφή η νόσος επιδεινώνεται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου και υπάρχουν ελάχιστες ή καθόλου υποτροπές, χωρίς ύφεση μετά τα αρχικά συμπτώματα. Οι θεραπείες στην PPMS δεν λειτουργούν καλά και ξεκινά η εξέλιξη της αναπηρίας, με μικρές υποχωρήσεις και βελτιώσεις. Η τελευταία μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης και η λιγότερο συνηθισμένη είναι η **προοδευτική υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (PRMS)**. (Multiple Sclerosis) Αυτή η μορφή χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της κατάστασης από την αρχή, με περιστασιακά επεισόδια υποτροπής εντατικών συμπτωμάτων και ομοιάζει αρκετά με την πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας (PPMS). (Sinai)

ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ



Εικόνα 6. Οι μορφές της πολλαπλής σκλήρυνσης και η επίδραση τους στην αναπηρία με την πάροδο του χρόνου.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ: Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια πολυσυμπτωματική ασθένεια και τα συμπτώματα της μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο ανάλογα με την θέση των προσβεβλημένων νευρικών ινών. Μερικά από τα συμπτώματα της είναι τα παρακάτω:

1. Η ανάπτυξη οξείας φλεγμονώδους βλάβης στα οπτικά νεύρα, στα νεύρα δηλαδή που συνδέουν τους οφθαλμούς με το υπόλοιπο νευρικό σύστημα, οδηγεί σε **οπτική νευρίτιδα**. Η οπτική νευρίτιδα χαρακτηρίζεται από προβλήματα όρασης και πόνο στις κινήσεις των ματιών. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και το μονοξειδίο του αζώτου στην βλάβη του οπτικού νεύρου, μαζί με την απομυελίνωση είναι καθοριστικοί παράγοντες για την απώλεια όρασης που είναι τυπική για την οπτική νευρίτιδα. Οι ασθενείς αναφέρουν ότι στο οπτικό τους πεδίο υπάρχει η αντίληψη του φωτός που αναβοσβήνει ή ένα «γκρίζο σύννεφο» κατά την κίνηση των ματιών. Μελέτες που έγιναν σε ασθενείς μετά από ένα επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας έδειξαν ότι η οξεία και επίμονη απομυελίνωση του οπτικού νεύρου προκαλεί αυξημένη ευπάθεια των νευραξόνων που προβλέπει την ανάπτυξη αξονικής απώλειας μετά από 6 μήνες.



Εικόνα 7. Στην δεξιά εικόνα παρουσιάζεται η όραση ενός ατόμου με οπτική νευρίτιδα

2. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εκτός της οπτικής νευρίτιδας, παρουσιάζουν και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την όραση, όπως η **διπλωπία**. Με τη διπλωπία ο ασθενής νιώθει πως τα βλέπει όλα διπλά. Αυτό συμβαίνει όταν ένας ή περισσότεροι μύες που παίρνουν μέρος στις κινήσεις των οφθαλμών παρουσιάζει αδυναμία. Στην πολλαπλή σκλήρυνση η κυριότερη αιτία για την εμφάνιση της διπλωπίας είναι η πάρεση του απαγωγού νεύρου. (Μούστρης)
3. Ένα από τα πιο εμφανή προειδοποιητικά σημάδια της νόσου είναι το **μούδιασμα και η ελλειπτική αντίληψη της αφής**, κύριως στα χέρια, στα πόδια, τα δάχτυλα και το πρό-

σωπο. Αυτό συμβαίνει γιατί η νόσος επηρεάζει τα νεύρα, τα οποία στέλνουν τα ηλεκτρικά σήματα από τον εγκέφαλο στα υπόλοιπα μέρη του σώματος, οπότε η επιρροή των νεύρων συνοδεύει και απώλεια αποστολής σημάτων.

4. Τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση αισθάνονται συχνά **ίλιγγο** (αίσθηση περιστροφής του περιβάλλοντος ή του ίδιου του ασθενή), κυρίως την χρονική στιγμή που σηκώνονται, καθώς και **προβλήματα ισορροπίας** που συνοδεύονται από ναυτία, εμετούς και αστάθεια. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ίλιγγου εξαρτώνται από το σημείο του εγκεφάλου που προσβάλλεται από την απομυελινωτική εστία. Επίσης οι ασθενείς εμφανίζουν χρόνια **κόπωση και αδυναμία** στα πόδια. Η αιτία της κόπωσης δεν είναι απόλυτα σαφής, ωστόσο πιθανόν να οφείλεται στις χρόνιες φλεγμονώδεις διαδικασίες που παίρνουν μέρος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. (Μούστρης)
5. Ένα ακόμη σύμπτωμα της νόσου είναι η **δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης**, η οποία εμφανίζεται με αδυναμία κράτησης των ούρων, συχνουρία. Ωστόσο αυτή η δυσλειτουργία είναι συνήθως διαχειρίσιμη. Οι διαταραχές της ούρησης συνήθως έχουν σχέση με βλάβες στο νωτιαίο μυελό και συνυπάρχουν με συμπτώματα στα κάτω άκρα. Ακόμη συνυπάρχει και **δυσλειτουργία του εντέρου**, η οποία κάνει την εμφάνιση της με δυσκολιότητες, διάρροιες και απώλεια ελέγχου του εντέρου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στην κοινωνικότητα και τον τρόπο ζωής του ατόμου.
6. Η **σεξουαλική δυσλειτουργία** είναι επίσης ένα πρόβλημα στην πολλαπλή σκλήρυνση, αφού η σεξουαλική διέγερση ξεκίνα στο κεντρικό νευρικό σύστημα στο οποίο επιτίθεται η νόσος (Healthline, 2019). Ωστόσο μπορεί να σχετίζεται με τις επιπτώσεις της νόσου στη ψυχολογία και στον τρόπο ζωής των ασθενών. Η σεξουαλική δυσλειτουργία εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα, στους άνδρες με προβλήματα στην σύση και στην εκσπερμάτωση και στις γυναίκες με ξηρότητα στον κόλπο και δυσκολία επίτευξης οργασμού. (Μούστρης)
7. Ένα ακόμη σύμπτωμα της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι τα **γνωστικά προβλήματα** τα οποία εμφανίζονται τουλάχιστον στα μισά άτομα που εμφανίζουν την νόσο. Αν και συνήθως είναι ήπια, μερικές φορές μπορούν να είναι έντονα και να επηρεάζουν την καθημερινή δραστηριότητα, ακόμα και την εργασία. Τέτοια γνωστικά προβλήματα μπορεί να είναι διαταραχές μνήμης, μειωμένη ικανότητα διατήρησης της προσοχής και της συγκέντρωσης, δυσκολία στην επίλυση προβλημάτων και στην λήψη αποφάσεων, δυσκολίες

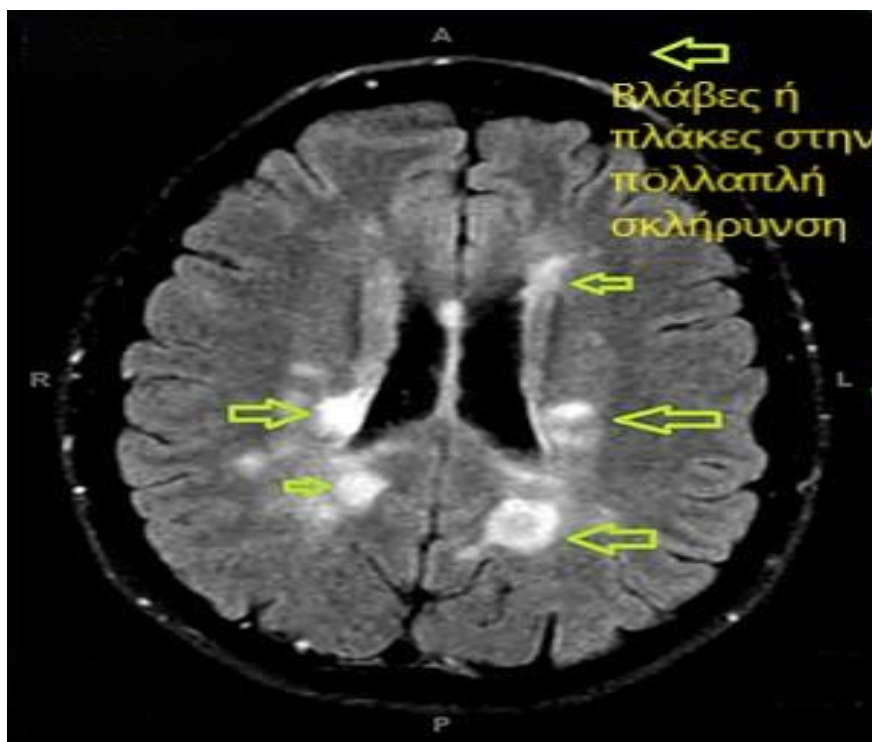
στον προγραμματισμό και επιβράδυνση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. (Healthline, 2019)

8. Επίσης οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εκτός από όλα τα σωματικά συμπτώματα που εμφανίζουν, έρχονται και αντιμέτωποι με την συναισθηματική τους υγεία, που αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κομμάτι τόσο για εκείνους όσο και για την εξέλιξη της νόσου. Η κακή ψυχολογία είναι σίγουρα ένα χαρακτηριστικό το οποίο δεν βοηθάει την εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζουν **κατάθλιψη και στρες**, καθώς και **μεταβολές στην διάθεση** τους, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως ψευδοβουλία και περιλαμβάνει περιόδους ανεξέλεγκτου κλάματος και γέλιου. Η εκδήλωση της κατάθλιψης μπορεί να οφείλεται στην μακροχρόνια χρήση φαρμάκων για την θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης(κορτιζόνη και ιντερφερόνες), στις αλλοιώσεις που μπορεί να προκαλέσει η πολλαπλή σκλήρυνση σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ρύθμιση των συναισθημάτων, καθώς και ως φυσικό επακόλουθο σε έναν ασθενή που έρχεται αντιμέτωπο με μια χρόνια νόσο.
9. Τέλος στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζεται το **φαινόμενο Uhthoff**, το οποίο προκαλεί στον ασθενή ευαισθησία στην ζέστη με επιδείνωση των συμπτωμάτων όταν αυξάνεται η θερμοκρασία. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην επίδραση της θερμοκρασίας στην νευρική αγωγιμότητα των αξόνων που έχουν υποστεί απομυελίνωση και είναι προσωρινή (διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες). Εμφανίζεται συνήθως μετά από έντονη σωματική άσκηση, σε πυρετό, όταν επικρατεί καύσωνας το καλοκαίρι και κατά τη διάρκεια του μπάνου με πολύ ζεστο νερό.

2.5 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα

Η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι μια δύσκολη υπόθεση, καθώς δεν υπάρχει κάποια ειδική εξέταση που να δίνει βέβαιη και αξιόπιστη απάντηση για την νόσο. Το ιστορικό των συμπτωμάτων είναι συνήθως ασαφές και τα συμπτώματα συγχέονται με διάφορες άλλες παθήσεις. Οι διάφορες εξετάσεις γίνονται για να αποκλείσουμε άλλες ασθένειες που μοιάζουν με την πολλαπλή σκλήρυνση και να οδηγηθούμε στην πιθανή διάγνωση της. Επομένως, μπορεί να περάσει αρκετός καιρός μέχρι να γίνει σίγουρο ότι ένας ασθενής πάσχει από σκλήρυνση κατά πλάκας. Μερικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται, μαζί με το ιστορικό του ασθενούς, για την διάγνωση της νόσου αναφέρονται παρακάτω.

- Ως πρώτο βήμα στη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης ζητούνται **οι εργαστηριακές εξετάσεις**. Μια τέτοια εξέταση είναι τα **αντιπυρηνικά αντισώματα** που αποτελούν τον έλεγχο ρουτίνας για συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες. Βέβαια, αυτή η εξέταση δεν είναι καθοριστική στη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, αλλά χρησιμοποιείται ως επιβεβαίωση στις υπόλοιπες εξετάσεις. (Brownlee, Hardy, Fazekas, & Miller, 2017)
- Η **μαγνητική τομογραφία (MRI)** αποτελεί μια εξέταση εκλογής για την διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης και χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Αυτή η δοκιμαστική απεικόνιση επιτρέπει στον εξετάζοντα γιατρό να ανιχνεύσει περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, οι οποίες έχουν υποστεί βλάβη από την νόσο. Συγκεκριμένα η εγκεφαλική μαγνητική τομογραφία εμφανίζει πολυεστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας σε χαρακτηριστικές τοποθεσίες. Οι βλάβες του νωτιαίου μυελού εμφανίζονται στο 80-90% των ασθενών και εκτείνονται σε ένα ή δύο σπονδυλικά τμήματα και συχνά τοποθετούνται έκκεντρα στην γωνία της επιφάνειας των φλοιών. Η συγκεκριμένη εξέταση είναι η μόνη στην οποία είναι ορατή η νόσος, ωστόσο δεν είναι αποφασιστικής σημασίας για την τελική διάγνωση, γιατί οι βλάβες μπορεί να βρίσκονται σε σημεία που δεν είναι ορατά από την MRI και επίσης οι βλάβες μπορεί να είναι ένδειξη άλλης νόσου. (Brownlee, Hardy, Fazekas, & Miller, 2017)



Εικόνα 8. Απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Τα κίτρινα βελόνια δείχνουν τις πολυεστιακές αλλοιώσεις λευκής ουσίας σε χαρακτηριστικές τοποθεσίες.

- Μια άλλη εξέταση για την διάγνωση της νόσου είναι η **ωσφουονωτιαία παρακέντηση**, δηλαδή η λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μέσω βελόνης από τον νωτιαίο μυελό στο ύψος της οσφυϊκής μοίρας. Τα ευρήματα στο ENY που αποκαλύπτουν την πολλαπλή σκλήρυνση είναι ο φυσιολογικός ή ελαφρώς αυξημένος αριθμός των λευκοκυττάρων, κυρίως των λεμφοκυττάρων (<25 κύτταρα ανα cm^3), η ένδειξη πρωτεΐνης (συνήθως <1 g/L), η παρουσία θραυσμάτων της δομικής στήριξης των νευραξόνων που αποτελούν ένδειξη της επίθεσης που δέχεται η μυελίνη, και τέλος ο αυξημένος δείκτης IgG αντισωμάτων και οι ολιγοκλωνικές ζώνες IgG που δεν υπάρχουν στον ορό. Η ποιοτική αξιολόγηση των IgG μέσω της ηλεκτροφόρησης ισοηλεκτρικής εστίασης και του ανοσοκαθορισμού, είναι η καλύτερη μέθοδος για την ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών, οι οποίες βρίσκονται στο 90% των ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση. (Brownlee, Hardy, Fazekas, & Miller, 2017)



Εικόνα 9. Στα αριστερά παρουσιάζονται φυσιολογικές μονοκλωνικές ζώνες IgG, ενώ στα δεξιά φαίνονται ολιγοκλωνικές ζώνες IgG, δηλαδή η παρουσία δύο ή περισσότερων ζωνών που είναι χαρακτηριστικές στην πολλαπλή σκλήρυνση. Η συγκεκριμένη εξέταση γίνεται μέσω της ηλεκτροφόρησης αντισωμάτων.

- Τα **προκλητά δυναμικά** είναι μια εξέταση η οποία μετράει τον χρόνο που χρειάζεται ο εγκέφαλος για να δεχτεί και μετά να μετατρέψει ένα ερέθισμα. Σε αυτή την εξέταση τοποθετούνται μικρά ηλεκτρόδια στο τριχωτό της κεφαλής του ασθενή. Τα ηλεκτρόδια ελέγχουν τα ηλεκτρικά κύματα του εγκεφάλου μετά από ένα οπτικό ή ακουστικό

ερέθισμα. Η φυσιολογική αντίδραση του εγκεφάλου σε αυτά τα ερεθίσματα είναι ακαριαία, όμως στην περίπτωση που κάποιος έχει σκλήρυνση κατά πλάκας η αντίδραση του εγκεφάλου εκδηλώνεται με καθυστέρηση, λόγω των αλλοιώσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα τις οποίες προκαλεί η νόσος. (Onmed.gr)



Εικόνα 10. Απεικόνιση της διαδικασίας με την οποία διεξάγεται το τεστ προκλητικών δυναμικών.

Κεφάλαιο 3

3.1 Επίπεδα της Βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση

Σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ήδη από την έναρξη της νόσου και κατά τις πρώτες υποτροπές εμφανίζονται **μειωμένα επίπεδα της 25-OH-D στον ορό, περίπου 20 ng /mL**. Από την άλλη, επειδή η νόσος οφείλεται σε πολλούς παράγοντες έχουν παρατηρηθεί και σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα 25-OH-D στον ορό, δηλαδή πάνω από 30 ng /mL. Ωστόσο, όσο εξελίσσεται η νόσος τα επίπεδα της μείωνονται ακόμη περισσότερο. Εξήγηση στην παροδική μείωση αποτελούν δύο κύριοι παράγοντες, το **φαινόμενο Uthoff** και η **αναπηρία**. Αρχικά, το φαινόμενο Uthoff προκαλεί στον ασθενή ευαισθησία στη ζέστη με επιδείνωση των συμπτωμάτων όταν αυξάνεται η θερμοκρασία, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αποφεύγουν την άμεση επαφή με το φως του ηλίου. (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017) Έπειτα η αναπηρία, περιορίζει τις υπαίθριες δραστηριότητες και επομένως την ηλιακή έκθεση και την υπεριώδη Β ακτινοβολία για την παραγωγή της βιταμίνης D μέσω του δέρματος.

3.2 Σύσχετιση της Βιταμίνης D με την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D και προκαλούν κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι **γενετικοί και περιβαλλοντικοί** και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβούν στα διάφορα στάδια της ζωής, όπως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την παιδική ηλικία, την εφηβεία, την ενηλικίωση ακόμα και κατά τις προηγούμενες γενιές μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ενεργοποίηση της πολλαπλής σκλήρυνσης συμβαίνει στην νεαρή ενήλικη ζωή, ωστόσο πολλές συμβαίνει στο διάστημα μεταξύ της εγκυμοσύνης και του τέλους της εφηβείας που αποτελεί την περίοδο ωρίμανσης του ανοσοποιητικού συστήματος και του θύμου αδένου. Ωστόσο, ενώ οι παράγοντες που οδηγούν στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D φαίνεται να συντελούν στην εμφάνιση της νόσου, από την άλλη πλευρά η επάρκεια της βιταμίνης D θα μπορούσε να αποτελέσει μόνο έναν ευεργετικό παράγοντα για την μη εκδήλωση της νόσου, όσο και σαν υποστηρικτική θεραπεία κατά την εξέλιξη της.

Οι παράγοντες που οδηγούν σε ανεπάρκεια βιταμίνης D και συσχετίζονται με την εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι οι παρακάτω:

Γεωγραφικό πλάτος και ηλιακή ακτινοβολία: Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει πως η συχνότητα εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι μεγαλύτερη σε περιοχές που βρίσκονται μακριά από τον ισημερινό, άρα διαθέτουν και υψηλότερα υψόμετρα και επομένως υπάρχει χαμηλότερη έκθεση στο φως του ήλιου. Έχει παρατηρηθεί επίσης πως η μετανάστευση ατόμων από υψηλότερα σε χαμηλότερα γεωγραφικά πλάτη έχει μειώσει τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση φαίνεται πως χάνει την αξία της τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη απομάκρυνση των ατόμων από την ηλιακή έκθεση ή την παραμονή τους σε εσωτερικούς χώρους για μεγάλα τμήματα της μέρας. Σύσχετιση για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης έχει παρατηρηθεί και με την εποχή της γέννησης. Αν η εποχή γέννησης είναι ο χειμώνας τότε υπάρχει χαμηλότερη ένταση του ηλιακού φωτός συγκριτικά με το καλοκαίρι, επομένως και χαμηλότερη ηλιακή έκθεση της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επομένως, αφού η κύρια πηγή της βιταμίνης D είναι η σύνθεση της που προκαλείται από το φως του ηλίου και συγκεκριμένα μέσω της υπεριώδης Β ακτινοβολί-

ας, είναι λογικό ότι η μειωμένη έκθεση στο φως του ηλίου οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης D και υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει πως η πρώιμη ηλιακή έκθεση, κυρίως κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία έχουν συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Αυτό αναφέρεται σε άτομα που στα παιδικά τους χρόνια συμμετείχαν σε υπαίθριες δραστηριότητες και παιρνούσαν χρόνο σε εξωτερικούς χώρους, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν περισσότερη υπεριώδη Β ακτινοβολία για την παραγωγή της βιταμίνης D. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως για την συσχέτιση της μετανάστευσης στην εμφάνιση της νόσου, η μετανάστευση κυρίως στην παιδική ηλικία παίζει σπουδαίο ρόλο. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης μετά από μετανάστευση κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής είναι εξαιρετικά ωφέλιμη όταν γίνεται από μία περιοχή μεγάλου γεωγραφικού πλάτους (υψηλό υψόμετρο) σε μια περιοχή με χαμηλό γεωγραφικό πλάτος (χαμηλότερο υψόμετρο και πιο ηλιόλουστη) και βοηθάει στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

Διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D: Μέσω μιας μελέτης στην οποία συμμετείχαν πάνω από 187.000 γυναίκες, από τις οποίες 300 εμφάνισαν σκλήρυνση κατά πλάκας κατά την διάρκεια της έρευνας, έγινε συσχέτιση της πρόσληψης βιταμίνης D από τη διατροφή ή μέσω συμπληρωμάτων με τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Μέσω της έρευνας παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης D, περίπου 700 IU την ημέρα, εμφάνισαν 33% χαμηλότερη συχνότητα για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ακόμη οι γυναίκες που προσλάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, περίπου 400 IU ημερησίως, εμφάνισαν 41% χαμηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου συγκριτικά με γυναίκες που δεν προσλαμβάνουν συμπληρώματα. Συμπερασματικά, η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης D είτε μέσω της διατροφής είτε μέσω των συμπληρωμάτων, αυξάνει τα επίπεδα της 25-OH-D στον ορό, που όπως φαίνεται προβλέπουν και χαμηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Ειδική επίδραση της υπεριώδης Β ακτινοβολίας: Η υπεριώδη Β ακτινοβολία, η οποία γίνεται διαθέσιμη μέσω της ηλιακής έκθεσης και αποτελεί κύρια πηγή για την σύνθεση της βιταμίνης D, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, φαίνεται πως αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την μείωση της εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επιπρό-

σθετα, μελέτες έχουν δείξει πως η UVB έχει ωφέλιμο ρόλο στην ανοσία και πως μπορεί να ακολουθήσει 2 κύριες οδούς για να την επηρεάσει. Η πρώτη οδός αρχίζει στο δέρμα, όπου μέσω της 7-δεϋδροχοληστερόλης μετασχηματίζεται σε χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3). Η χοληκαλσιφερόλη στη συνέχεια φτάνει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο ήπαρ και στα νεφρά, όπου μετατρέπεται σε καλσιτριόλη. Η δεύτερη οδός φαίνεται πως είναι ανεξάρτητη από την σύνθεση της βιταμίνης D και φανερώνει την λειτουργία της UVB να διεγείρει τα δενδριτικά κύτταρα που προέρχονται από το δέρμα, να παράγει ιντερλευκίνη-10 και να διεγείρει τα τοπικά ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs) και εκείνα που βρίσκονται στους λεμφαδένες.

Γενετικές ανωμαλίες στο μεταβολισμό της βιταμίνης D: Διάφορα γενετικά σφάλματα που αφορούν το μεταβολισμό της βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τέτοιες ανωμαλίες είναι εκείνες του γονιδίου του ενζύμου 1α-υδροξυλάση (CYP27B1), το οποίο ελέγχει την σύνθεση της καλσιτριόλης και του γονιδίου CYP24A1, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο που ευθύνεται για την έναρξη της αποδόμησης της καλσιτριόλης (Alharbi, 2015). Πρόσφατες μελέτες στις ΗΠΑ, στον Καναδά και στη Σουηδία προσπάθησαν να μελετήσουν την συσχέτιση των γενετικά χαμηλών επιπέδων της 25-OH-D με τον κίνδυνο εμφάνισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Σε αυτές τις μελέτες συμμετείχαν χιλιάδες ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση καθώς και άτομα ελέγχου, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η τεχνική μεντελικής τυχαιοποίησης από διάφορους μεμονομένους νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς από διαφορετικά στάδια του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Οι μελέτες αυτές διαθέτουν μεθοδολογικά το πλεονέκτημα της μη σύγχυσης άλλων παραγόντων πάνω στο αντικείμενο της μελέτης και κατέληγουν στο συμπέρασμα ότι η γενετική υποβιταμίνωση D καθεαυτή αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Τέλος, αυτό το συμπέρασμα μπορεί να συσχετιστεί και να αποδείξει και την συσχέτιση της εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας με την ανεπάρκεια βιταμίνης D που οφείλεται σε περιβαλλοντικές συνθήκες. (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017)

Επίπεδα της βιταμίνης D και εγκυμοσύνη: Η Φιλανδία διαθέτει μια ομάδα μητρότητας στην οποία συμμετέχουν 800.000 γυναίκες και διαθέτει πάνω από 1,5 εκατομμύρια δείγματα ορού. Αυτή η ομάδα χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της σύνδεσης των επιπέδων

της βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο της εμφάνισης της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Σε αυτή τη μελέτη 193 άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, των οποίων οι μητέρες υπήρχαν στο μητρώο και υπήρχε διαθέσιμο δείγμα ορού από την εγκυμοσύνη τους, αντιστοιχίστηκαν με 326 μάρτυρες. Παρατηρήσεις της συγκεκριμένης έρευνας ήταν ότι τα επίπεδα της 25-OH-D ήταν χαμηλότερα στις μητέρες των ασθενών με την πολλαπλή σκλήρυνση (13,9 ng / mL), από τους μάρτυρες (15,0 ng / mL). Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση της νόσου ήταν κατά 90% υψηλότερος στους απογόνους των οποίων οι μητέρες παρουσίαζαν ανεπάρκεια 25-OH-D, από εκείνους των οποίων δεν εμφάνιζαν ανεπάρκεια. Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης αυξάνεται όταν παρατηρείται ανεπάρκεια της βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει πως η εγκυμοσύνη παίζει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Αυτό οφείλεται στα φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα των ορμονών που μαζί με την βιταμίνη, με την προϋπόθεση ότι βρίσκεται σε επάρκεια, ενισχύουν την ανοσοδιαμόρφωση. Ωστόσο, δεδομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής και των χωρών με μικρή ηλιοφάνεια, παρουσιάζεται ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των ανοσορυθμιστικών συνεργειών μεταξύ της βιταμίνης D και των γυναικείων ορμονών, που θα μπορούσε να συμβάλει αυξανόμενη γυναικεία επικράτηση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Ιοί και λοιμώξεις: Η μόλυνση από τον ιο Epstein-Barr (EBV), ο οποίος προκαλεί τη λοιμώδη μονοπυρήνωση φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης, κυρίως αν εμφανίζεται μετά την παιδική ηλικία και αν προκαλεί αυξημένο επίπεδο των αντισωμάτων του ορού κατά του πηρινηκού αντιγόνου του ιού (αντι-EBNA1). Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης D με την μόλυνση από το ιό EBV και φαίνεται πως τα συμπληρώματα της βιταμίνης D μειώνουν τα επίπεδα των αντισωμάτων στον ορό κατά του EBNA1, το οποίο είναι ωφέλιμο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Παράγοντες για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας αποτελούν και οι λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα του ανθρώπου (HHV6) καθώς και από τον ενδογενή ρετροϊό του ανθρώπου (HERVs), κυρίως κατά την διάρκεια της νόσου. Ακόμη, ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) και το μικρόβιου του εντέρου πιθανόν σχετίζονται στην παθογένεση πολλών αυτοάνοσων ασθενειών, όπως και η πολλαπλή σκλήρυνση. Από την

άλλη πλευρά, μελέτες έχουν αποδείξει ότι προσβολές από πολλές κοινές λοιμώξεις και παράσιτα στην παιδική ηλικία μπορούν να παίξουν ευεργετικό ρόλο στην πολλαπλή σκλήρυνση. Ένα παράδειγμα είναι και ο κυτταρομεγαλοϊός, ο οποίος διαθέτει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, γιατί ανταγωνίζεται ανοσολογικά τον EBV, καθώς και επειδή συσχετίζεται με τα επίπεδα 25-OH-D στον ορό. (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017)

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία αποτελεί έναν παράγοντα για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης και συσχετίζεται άμεσα και με την ανεπάρκεια βιταμίνης D, καθώς η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή και τα λιποκύτταρα στα παχύσαρκα άτομα την απορροφούν με αποτέλεσμα να είναι λιγότερη διαθέσιμη στην κυκλοφορία του αίματος.

3.3 Μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στην πολλαπλή σκλήρυνση

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η βιταμίνη D εκτός από τις βασικές λειτουργίες της έχει ευεργετικό ρόλο στα αυτοάνοσα νοσήματα, στα οποία τοποθετείται και η σκλήρυνση κατά πλάκας, μέσω διάφορων μηχανισμών. Αυτοί οι μηχανισμοί αναφέρονται παρακάτω:

Μηχανισμοί που αφορούν το ΚΝΣ: Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση της βιταμίνης D παίζει ρόλο στην εκφύλιση των νευρικών αξόνων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D και το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την σύνθεση της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) έχουν χαρτογραφηθεί στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, θεωρείται πως η βιταμίνη D εισέρχεται σε πολλά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (νευρώνες, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα) τα οποία διαθέτουν στην επιφάνεια τους τον υποδοχέα της βιταμίνης D και έτσι φαίνεται να παρουσιάζει νευροπροστατευτική, νευροτροφική και επαναμυελινωτική δράση. Επιπλέον, οι μεταβολίτες της βιταμίνης D (25-υδροξυβιταμίνη D₃, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃) εντοπίζονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και έχουν την ικανότητα να διασχύουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Από την άλλη, τα ένζυμα CYP27B1 και CYP24A1, τα οποία παίζουν ρόλο στην μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D₃ σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη και την μετατροπή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ σε 24,25-διυδροξυβιταμίνη D₃, φαίνεται πως

βρίσκονται στον εγκέφαλο, υποδηλώνοντας την πιθανή ικανότητα του εγκεφάλου να συνθέτει από μόνος του την ενεργό μορφή της βιταμίνης D, την καλσιτριόλη.

Τέλος, πολλές μελέτες έχουν βρει πως η Βιταμίνη D σχετίζεται με τον παράγοντα ανάπτυξης νεύρου (NGF). Ο NGF αποτελεί μια πρωτεΐνη η οποία βοηθάει στην ανάπτυξη των νευρώνων και της δραστηριότητάς τους εντός του εγκεφάλου, άρα και της επιβιώσής τους. Πειράματα που έγιναν σε εμβρυϊκούς και νεογνικούς αρουραίους, έδειξαν ότι οι αρουραίοι με ανεπάρκεια βιταμίνης D παρουσίαζαν μειωμένα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων, αυξημένη μίτωση και μειωμένη απόπτωση. Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο στη διαδικασία απομυελίνωσης-επαναμυελίνωσης, αφού τροποποιεί τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων των ολιγοδενδροκυττάρων (OPC), τα οποία έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε νευρώνες και αστροκύτταρα. Επίσης, η βιταμίνη D βοηθάει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η οποία παίζει ρόλο στη φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων που βρίσκονται στη περιοχή της μυελίνης, βοηθώντας με αυτό τον τρόπο την επαναμυελίνωση. Συμπερασματικά, η βιταμίνη D φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση των νευρώνων, άρα και στην εμφάνιση και εξέλιξη της πολλαπλής σκλήρυνσης καθώς αποτελεί μια νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Μηχανισμοί που αφορούν το ανοσολογικό σύστημα: Δεδομένου ότι η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μια αυτοάνοση ασθένεια είναι σημαντικό να εξετάσουμε τις επιδράσεις της βιταμίνης D που αφορούν την ανοσολογική λειτουργία. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως η βιταμίνη D έχει πλειοτροπική δράση, αφού δρα σε όλα τα συστήματα καθώς και συμμετέχει ιδιαίτερα στον έλεγχο της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Αρχικά η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D, η οποία παράγεται στο νεφρό μέσω της 1-α υδροξυλίωσης 25-υδροξυβιταμίνης D και καταλύεται από το ένζυμο CYP27B1, θεωρείται πως λειτουργεί σε σημαντικό βαθμό ως ενδοκρινική ορμόνη. Τόσο το ένζυμο CYP27B1 όσο και ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) εκφράζονται σε διάφορους τύπους κυττάρων στο ανοσοποιητικό σύστημα (T λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα) , όπου η παραγωγή του CYP27B1 ελέγχεται από μία σειρά από ειδικές ανοσολογικές εισόδους. Επιπλέον είναι γνωστό πως η σηματοδότηση της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D ρυθμίζει τόσο τις έμφυτες όσο και τις προσαρμοστικές ανοσοαποκρίσεις. Η ενεργή μορφή της βιταμίνης D (καλσιτριόλη) παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και τον πολ-

λαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, στη διαφοροποίηση των Τ-βοηθητικών κυττάρων, στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και τέλος στην ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης. (White, 2012)

Συγκεκριμένα η σηματοδότηση της 1,25- διϋδροξυβιταμίνης D παίζει ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργίας και του φαινότυπου των δενδριτικών κυττάρων (τα πιο ισχυρά αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα). Ακόμη, ενισχύει την ανοχή των δενδριτικών κυττάρων, η οποία προάγει την παραγωγή και την λειτουργία των Τ ρυθμιστικών κυττάρων που αποτελούν κύριους μεσολαβητές της ανοχής του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, η σηματοδότηση της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων και καταστέλλει τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες των Τ βοηθητικών κυττάρων τύπου 1, όπως η ιντερφερόνη-γ και των Th17 οι ιντερλευκίνες 17. Επόμενως η σηματοδότηση της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D δρά άμεσα και έμμεσα στην καταστολή παρουσίασης αντιγόνων και στην ενεργοποίηση και την στρατολόγηση Τ βοηθητικών κυττάρων τύπου 1. (White, 2012)

Έχει παρατηρηθεί ότι η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D διαθέτει αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς δράσης. Συγκεκριμένα, στα μακροφάγα και στα μονοκύτταρα, η καλσιτριόλη αυξάνει την έκφραση των VDRs και της πρωτεΐνης του κυτοχρώματος P450 (CYP27B1), βοηθώντας με αυτό τον τρόπο την δική της δράση. Επίσης, αύξηση της έκφρασης των VDRs παρατηρείται μετά από τη φαγοκυττάρωση μικροβίων μέσω των μακροφάγων, όπου ενεργοποιούνται οι υποδοχείς Toll-like (γλυκοπρωτεΐνες μεμβράνης που αναγνωρίζουν πιθανά παθογόνους παράγοντες). Στην συνέχεια, η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων και την έκφραση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), καθώς και από τα μακροφάγα ενεργοποιεί τις καθελιδίνες, οι οποίες αποτελούν αντιμικροβιακά πεπτίδια που εντοπίζονται στα λυσοσώματα των μακροφάγων.

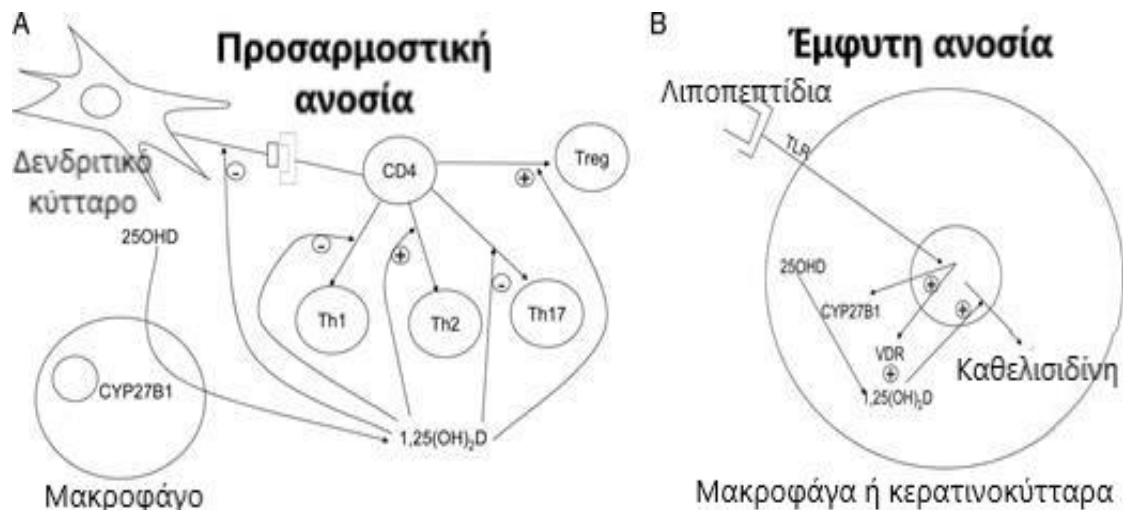
Μια ακόμη δράση της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D που αφορά τα ανοσοκύτταρα που αποτελούν μέρος τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού συστήματος, είναι πως αυξάνει την διαφοροποίηση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων σε φυσικά φονικά κύτταρα (NK-cells) και αναστέλλει την λειτουργία της δενδριτικής κυτταρικής γραμμής. Συγκεκριμένα, η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D αναστέλλει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε δενδριτικά κύτταρα, την ωρίμαση των δενδριτικών κυττάρων, την παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και την έκφραση του

μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης 2 (MCH-II) και την παρουσίαση αντιγόνων. (Miclea, Bagnoud, Chan, & Hoerner, 2020)

Έμφυτη ανοσία: Στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η ενεργή μορφή της βιταμίνης D, ενεργοποιεί τους Toll-like υποδοχείς (TLRs) στα μακροφάγα, μονοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα καθώς και σε αρκετά επιθηλιακά κύτταρα (της επιδερμίδας, των ούλων, του εντέρου, του κόλπου, των πνευμόνων και της ουροδόχου κύστης). Οι TLRs είναι υποδοχείς που αναγνωρίζουν πιθανώς διαμεμβρανικά παθογόνα και ενεργοποιούν με αυτό τον τρόπο την ανοσοαπόκριση του ξενιστή. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την προσέλκυση διάφορων αντιμικροβιακών πεπτιδίων (όπως η καθελιδίνη) και αντιδραστικών μορφών οξυγόνου, με σκοπό την καταστροφή του μικροοργανισμού. Όσον αφορά την καθελιδίνη, η καλσιτριόλη προκαλεί την έκφραση της και στα μακροφάγα και στα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία διαθέτουν VDR και CYP27B1 και είναι ικανά να παράξουν καλσιτριόλη. Συγκεκριμένα, η διέγερση των TLRs από ένα αντιμικροβιακό πεπτίδιο οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του CYP27B1, το οποίο διεγείρει την έκφραση της καθελιδίνης όταν υπάρχει επάρκεια της 25-OH-D. Αντίθετα, αν παρουσιάζεται ανεπάρκεια τόσο της 25-OH-D όσο και του VDR και του CYP27B1 τότε δυσκολεύει η διαδικασία για την παραγωγή της καθελιδίνης. (Bikle, 2009)

Προσαρμοστική ανοσία: Η προσαρμοστική ανοσία αναφέρεται στην ικανότητα των λεμφοκυττάρων να παράγουν κυτοκίνες και ανοσοσφαιρίνες, με σκοπό την καταστροφή του αντιγόνου που προκάλεσε την παραγωγή τους, μέσω της παρουσίας του από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, δενδριτικά). Ωστόσο, η δράση της βιταμίνης D στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται πως είναι ανασταλτική. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η 1,25 (OH) 2D αναστέλλει την παραγωγή και την διαφοροποίηση των πρόδρομων B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα καθώς και αναστέλλει την παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης. Επίσης, η 1,25 (OH) 2D αναστέλλει και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, συγκεκριμένα των T-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1, τα οποία ενεργοποιούν τα μακροφάγα μέσω της παραγωγής ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και των T-βοηθητικών κυττάρων 17 (Th17) που παράγουν την προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-17. Η βασική λειτουργία της IL-2 είναι η περαιτέρω παρουσίαση του αντιγόνου και η προσέλκυση των T-λεμφοκυττάρων, ενώ η βασική λειτουργία της IFN-γ είναι ο πολλαπλασιασμός των T-λεμφοκυττάρων.

Επομένως, η 1,25 (OH) 2D δρώντας στη προσαρμοστική ανοσία αναστέλλει τις συγκεκριμένες λειτουργίες των παραπάνω κυτοκινών. Επιπρόσθετα, η 1,25 (OH) 2D αυξάνει τα T-ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs), τα οποία μέσω της IL-10 εμποδίζουν την ανάπτυξη των Τ-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1. Συμπερασματικά, όλες αυτές οι δράσεις της 1,25 (OH) 2D συντελούν στη μείωση της ικανότητας των κυττάρων να παρουσιάζουν αντιγόνα και στη καταστολή του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, πράγμα που θεωρείται ωφέλιμο σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, που το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον του ευατού του. Οι ίδιοι ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί της βιταμίνης D φαίνεται πως εμπλέκονται και στην αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EA-E), η οποία αποτελεί το καλύτερο πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. (Bikle, 2009)



Εικόνα 11. Περιγραφή της δράσης της 1,25 (OH) D στην προσαρμοστική (A) και στην έμφυτη ανοσία (B). Στην (A) η 1,25 (OH) D αναστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και μειώνει την ικανότητα τους να παρουσιάζουν αντιγόνα στα CD4. Επίσης αναστέλλει την διαφοροποίηση των CD4 σε Th1 και Th17, ενώ συμβάλει στην παραγωγή των Tregs και Th2. Αντίθετα, στην (B) η 1,25 (OH) D προάγει την ενεργοποίηση του μακροφάγου από TLRs, VDRs, CYP27B1 και παράγει και αυτό η 1,25 (OH) D, με περαιτέρω ενεργοποίηση της καθελιδίνης.

3.4 Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE)

Η ανάγκη των επιστημόνων να διερευνήσουν την παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης, τους οδήγησε στην δημιουργία μιας νόσου πάνω σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, η

οποία να ομοιάζει με την πολλαπλή σκλήρυνση. Για την δημιουργία της νόσου, οι επιστήμονες έχγυναν σε πιθήκους εκχύλισμα από εγκεφάλους κουνελιών με αποτέλεσμα την πρόκληση παράλυσης με περιαγγειακές διηθήσεις και απομυελίνωση, συμπτωμάτων παρόμοιων με την πολλαπλή σκλήρυνση. Η νόσος αυτή ονομάστηκε οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, ωστόσο με την πάροδο των χρόνων πήρε την ονομασία πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE). Με την πάροδο του χρόνου η διαδικασία πρόκλησης της EAE έγινε πιο ειδική, με διάφορες πρωτεΐνες της κεντρικής μυελίνης και μικρά εγκεφαλιτιδογόνα πεπτίδια αυτών των πρωτεΐνων. Επομένως, μέσω αυτών των διαδικασιών προέκυπταν ζωικά μοντέλα της EAE που μιμούνταν ολο και περισσότερο τα διάφορα χαρακτηριστικά της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Εκτός από τον ενεργητικό τρόπο πρόκλησης της EAE, μέσω αντιγόνων και διάφορων ανοσοενισχυτικών, χρησιμοποιείται και η μέθοδος της θετής μεταφοράς, με την μεταφορά στο πειραματόζωο διεγερμένων κύτταρων του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των αντιγόνων της μυελίνης. Επίσης, στα ποντίκια έχουν δημιουργηθεί διαγονιδιακά μοντέλα με απαλειφή ή προσθήκη γονιδίων που έχουν σχέση με την παθογένεια της νόσου και τα κάνουν ανθετικά η ευαίσθητα σε αυτήν. (Δημησιάνος, 2015)

Οι υποθέσεις πάνω στην παθογένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας και οι άμεσες ενδείξεις που επιβεβαιώνουν την συσχέτιση της βιταμίνης D με την σκλήρυνση κατά πλάκας, βασίζονται κατά κύριο λόγο στις παρατηρήσεις που προκύπτουν στην EAE. Σε μια μελέτη πάνω στην EAE, όπου χορηγήθηκε βιταμίνη D σε ζώα, παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη D ανέστειλε την πρόκληση της νόσου, την παραγωγή αντισωμάτων και την ανάπτυξη ιστολογικών βλαβών. Και σε πολλές άλλες μελέτες που ακολούθησαν μετα από αυτή και βασίζονταν στην EAE, φάνηκε ότι η βιταμίνη D προλαμβάνει την ασθένεια, ενώ μειώνει την σοβαρότητα της, τον βαθμό αναπηρίας και την ιστοπαθολογική φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μέσα από τις παραπάνω έρευνες διαπιστώθηκε πως η βιταμίνη D κατέχει προστατευτικό και θεραπευτικό ρόλο στην EAE και δεδομένου ότι η EAE μοιάζει να μιμείται αρκετά την πολλαπλή σκλήρυνση, η διερεύνηση της βιταμίνης D ως μελλοντική θεραπεία για την πολλαπλή σκλήρυνση φαίνεται αρκετά ελπιδοφόρα.



Εικόνα 12. Μοντέλο ποντικού της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΕΑΕ). Πρόκληση ανοσοποίησης με αυτοαντιγόνα, όπως η γλυκοπρωτεΐνη ολιγοδενδροκυττάρων μυελίνης και η πρωτεΐνολιπιδική πρωτεΐνη μαζί με το ανοσοενισχυτικά όπως του Freund που περιέχει υψηλές ποσότητες θερμο-αδρανοποιημένου *Mycobacterium tuberculosis*. Η ΕΑΕ αναπτύσσεται μετά από 10 μέρες.

3.5 Μελέτες συσχέτισης των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό με τις υποτροπές της νόσου

Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό του αίματος με την εξέλιξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας, παρατήρησαν πως υψηλά επίπεδα 25-OH-D στον ορό συσχετίστηκαν με μειωμένο αριθμό νέων βλαβών στην νόσο. Αυτή η συσχέτιση αποκαλύπτει πως η βιταμίνη D έχει ευεργετική δράση στην πορεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Πέντε διαφορετικές μελέτες που διεξήχθησαν, οι οποίες χρησιμοποίησαν ίδιες μεθόδους για την διεξαγωγή των συμπερασμάτων, αποκάλυψαν ότι για κάθε αύξηση 20 ng / mL των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό του αίματος πρόβλεψε σημαντική μείωση των υποτροπών της νόσου κατά 50-70%. Αυτό που κάνει εντύπωση είναι πως οι μελέτες παρείχαν παρόμοια στοιχεία, ενώ έγιναν σε διαφορετικά κλίματα, διαφορετικά γεωγραφικά πλάτη και σε διαφορετικές ηλικίες, ωστόσο όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν στο φλεγμονώδες στάδιο της νόσου. Οι μελέτες έδειξαν πως η βιταμίνη D έχει επίδραση στις υποτροπές της νόσου όταν τα επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 26 εως 44 ng / mL, όταν η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πέρασε μέσω της πρόσληψης συμπληρωμάτων στα επίπεδα που δηλώνουν επάρκεια. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πως η αύξηση των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό (πάνω από 44 ng / mL) δεν προκάλεσε περαιτέρω μείωση των υποτροπών. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι δεν χρειάζεται να προσλαμβάνονται πολύ

υψηλές δόσεις βιταμίνης D, οι οποίες προκαλούν αυξημένα επίπεδα της στον ορό, καθώς η βιταμίνη D φαίνεται πως είναι αποτελεσματική όταν βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια (περίπου 30-50 ng / mL).

Στην παραπάνω μελέτη, γινόταν χορήγηση 3.000 IU βιταμίνης D ημερησίως στους ασθενείς για να φτάσουν σε υψηλά επίπεδα 25-OH-D στον ορό τους, τα οποία επιβεβαιώνονταν κάθε 6 μήνες με δοκιμές στον ορό, με μακροχρόνια παρακολούθηση. Επομένως, τέτοιες μελέτες έχουν δώσει πιο έγκυρα αποτελέσματα συγκριτικά με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT), όσον αφορά την θεραπευτική δράση της βιταμίνης D στις υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης, καθώς και στην επιλογή της επιθυμητής δόσης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επαρκή επίπεδα 25-OH-D στον ορό δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στο εκφυλιστικό, προοδευτικό στάδιο της νόσου που οδηγεί στην αναπηρία (πρωτογενή και δευτερογενή πολλαπλή σκλήρυνση). Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς είναι δύσκολο και να προσλάβουν την βιταμίνη D φυσιολογικά και να την διατηρήσουν σε επάρκεια, αφού λόγω της αναπηρίας έχουν λιγότερη πρόσβαση σε υπαίθριες δραστηριότητες. Ωστόσο, η επάρκεια βιταμίνης D στον ορό φαίνεται πως μπορεί να συμβάλλει θετικά στη μη εξέλιξη της εγκεφαλικής ατροφίας και στην καθυστέρηση της εμφάνισης της δευτερογενούς προοδευτικής μορφής της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

3.6 Κλινική πρακτική των συμπληρωμάτων βιταμίνης D



Εικόνα 13: Συμπληρώματα βιταμίνης D

Μια μέτρια δόση συμπληρώματος βιταμίνης D ημερησίως (2.000 – 4.000 IU) προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα και μπορεί να χορηγηθεί σε όλους τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ακόμα και σε γυναίκες που βρίσκονται σε εγκυμοσύνη. Μερικά από αυτά τα πλεονεκτήματα είναι ότι αρχικά, τα περισσότερα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D και με την χορήγηση συμπληρωμάτων τα επίπεδα 25-OH-D στον ορό αυξάνονται και φτάνουν στα φυσιολογικά όρια (30 – 60 ng / mL). Εξάλλου από ιατρικής άποψης, σε ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι υποχρεωτική η χορήγηση συμπληρωμάτων, τόσο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, αφού η κύρια δράση της είναι η απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου στα οστά, τόσο για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (εξασθένιση λοιμώξεων). Επιπρόσθετα, μια μέτρια δόση συμπληρώματος δεν φτάνει σε τοξικά επίπεδα βιταμίνης D και σπάνια προκαλεί υπερασβεστιαϊμία και άλλες παρενέργειες.

Πριν χορηγηθούν συμπληρώματα βιταμίνης D θα πρέπει να γίνει εξέταση αίματος για τον έλεγχο των επιπέδων της 25-OH-D στον ορό, καθώς και του ασβεστίου. Στην πλειονότητα, τα επίπεδα της 25-OH-D είναι ανεπαρκή πριν από την έναρξη της νόσου και οφείλονται σε παράγοντες όπως, η αποφυγή της ηλιακής έκθεσης και τα αίτια που περιορίζουν την διέσδυση της υπεριώδη Β ακτινοβολίας (αντηλιακά, ρούχα που καλύπτουν το δέρμα, σκούρο δέρμα) και η παχυσαρκία. Εξετάσεις πρέπει να γίνονται και μετά την χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D (συγκεκριμένα μετά από 6 μήνες) για να ελεγχεί αν τα επίπεδα 25-OH-D βρίσκονται σε επάρκεια και αν εμφανίζεται υπερασβεστιαϊμία ως παρενέργεια των συμπληρωμάτων. Αφού ο πρώτος έλεγχος μετά την χορήγηση των συμπληρωμάτων είναι ικανοποιητικός, πρέπει να γίνεται και ένας ετήσιος έλεγχος για να εξεταστεί αν τα επίπεδα έχουν διατηρηθεί σε φυσιολογικά όρια. Τέλος, πέρα από την χορήγηση των συμπληρωμάτων που όταν χορηγούνται σε μέτρια δόση μόνο επιθυμητά αποτελέσματα μπορούν να έχουν για την πολλαπλή σκλήρυνση, θα πρέπει να αποφευχθούν και οι παράγοντες που ενισχύουν και τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου καθώς και την επιδείνωση όταν εμφανιστεί.

3.7 Υψηλή δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και τοξικότητα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η χορήγηση μιας μέτριας δόσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D (2.000 – 4.000 IU / ημέρα) είναι αρκετά ωφέλιμη και επαρκής για να φτάσει ή να διατηρήσει τα επίπεδα της 25-OH-D στον ορό σε φυσιολογικά όρια (30 – 60 ng / mL

). Ωστόσο, υπάρχουν άτομα που χρησιμοποιούν αυξημένες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D (50.000 έως 2.604.000 IU / ημέρα), με την πεποίθηση ότι αυτές οι δόσεις είναι ωφέλιμες ενώ στην πραγματικότητα μπορεί να είναι απειλητικές για την ζωή. Μελέτες αναφέρουν πως, όταν τα επίπεδα της 25-OH-D φτάνουν να είναι πάνω από 150 ng / mL, τότε αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως τοξικότητα βιταμίνης D. Η τοξικότητα της βιταμίνης D, εκτός των αυξημένων επιπέδων 25-OH-D (> 150 ng / mL), χαρακτηρίζεται κυρίως και από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου τόσο στο αίμα (11.1–23.1 mg / dl) όσο και στα ούρα, καθώς από ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Μερικές από αυτές τις κλινικές εκδηλώσεις της τοξικότητας της βιταμίνης D είναι νευροψυχιατρικές που περιλαμβάνουν σύγχυση, γνωστικές διαταραχές, κατάθλιψη, υπνηλία και σε σπάνιες και ακραίες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. Επίσης, παρουσιάζεται μια σειρά γαστρεντερικών συμπτωμάτων όπως κοιλιακό άλγος, επαναλαμβανόμενος πυρετός, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, πολυδιψία, μέχρι πεπτικά έλκη και παγκρεατίτιδα, καθώς και μια σειρά νεφρικών συμπτωμάτων όπως πολυουρία, υπερασβεστιουρία, πολυδιψία, μέχρι και νεφρική ανεπάρκεια. Άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της τοξικότητας της βιταμίνης D είναι η υπέρταση, η βραδυαρρυθμία, η απώλεια ακοής και η ζωνοειδής κερατοπάθεια (εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στη στιβάδα του Bowman).

Μια μελέτη που έγινε σχετικά με την τοξικότητα της βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, περιλάμβανε 21 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 87.000 IU βιταμίνης D3 ημερησίως και για διάστημα ενός έτους. Η μελέτη έδειξε ότι από τους 21 ασθενείς, οι 17 χειροτέρευαν όσον αφορά την νόσο, αφού παρουσίαζαν υποτροπές, νέες αλλοιώσεις στην μαγνητική τομογραφία και επιδείνωση της αναπηρίας. Επιπλέον παρατηρήθηκαν κλινικές εκδηλώσεις τοξικότητας από την αυξημένη δόση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, όπως υπερασβεστιαμία, γαστρικά συμπτώματα, νεφρική ανεπάρκεια, επιληπτικές κρίσεις και νεφρολιθίαση.

Φαίνεται πως η τοξικότητα της βιταμίνης D μπορεί να μιμείται την πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. Η πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας αποτελεί μια κλινική μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία χαρακτηρίζεται από σταδιακή εμφάνιση αναπηρίας, ενώ υπάρχουν ελάχιστες ή καθόλου υποτροπές, χωρίς ύφεση μετά τα αρχικά συμπτώματα. Αυτή η μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνει συμπτώματα όπως κόπωση, μυϊκή αδυναμία, πόνο, επιδείνωση των αισθητηριακών και κινητικών συμπτωμάτων, δυσκαμψία, προοδευτική παραπάρεση, γνωστικές

δυσλειτουργίες, δυσκοιλιότητα και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. Παράδειγμα αποτελεί ένας ασθενής με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, ο οποίος λάμβανε πάνω από 50.000 IU ημερησίως για αρκετούς μήνες. Ο συγκεκριμένος ασθενής παρουσίασε γενικευμένη αδυναμία και κόπωση ως αποτέλεσμα της υπερασβεστιαμίας από την αυξημένη λήψη των συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Για την αναρρωση του ακολούθησε είσοδος σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ωστόσο η νεφρική ανεπάρκεια ήταν μη αναστρέψιμη. Συμπερασματικά, η τοξικότητα που προκαλείται από τα συμπληρώματα της βιταμίνης D έχει παρόμοια κλινική εκδήλωση με την πορεία της πρωτογενούς προοδευτικής σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αυτό οδηγεί σε καθυστερημένη διάγνωση έως ότου οι παρενέργειες από τις ανεξέλεγκτες δόσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D να είναι μη αναστρέψιμες μέχρι και απειλητικές για την ζωή.

3.8 Ο ρόλος των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση

Συμπληρώματα και αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα: Μελέτες έχουν δείξει πως το συμπλήρωμα βιταμίνης D παίζει ρόλο στον έλεγχο των αυτοαντιδρώντων T κυττάρων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Σε μία μελέτη που έγινε, χορηγήθηκαν 10.400 IU συμπληρώματος βιταμίνης D ημερησίως σε 19 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και 800 IU ημερησίως σε 21 ασθενείς για 6 μήνες. Παρατηρήθηκε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D υψηλής δόσης (10.400 IU) που χορηγήθηκαν στους 19 ασθενείς, μείωσαν σημαντικά τα ποσοστά των T-βοηθητικών κυττάρων (Th17 CD4 + T κύτταρα) και της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης που εκκρίνουν, την IL-17. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει το παθογενετικό ρόλο των Th17 κυττάρων και της IL-17 στην ανάπτυξη φλεγμονώδων και αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών που τους χορηγήθηκε χαμηλή δόση συμπληρώματος βιταμίνης D (800 IU). Από την άλλη πλευρά, ορισμένες μελέτες έδειξαν διαφορετικά δεδομένα, με αποτέλεσμα η κλινική έκβαση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D να είναι λιγότερο συνεπής.

Σε μια μελέτη που έγινε, χορηγήθηκαν 800 IU βιταμίνης D ημερησίως σε 21 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και 4.370 IU ημερησίως σε 24 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Μετά από 3 μήνες χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, παρατηρήθηκε στον ορό των ασθενών που είχαν λάβει χαμηλή δόση (800 IU / ημέρα), σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-17. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε διαφορά των επιπέδων της ιντερφερό-

νης- γ (IFN- γ), η οποία παράγεται από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 που οφείλονται επίσης για την παθογένεια της νόσου, στους ασθενείς που χορηγήθηκε τόσο χαμηλή όσο και υψηλή δόση συμπληρωμάτων. Σε μια ακόμη δοκιμή, όπου 30 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-αποχώρηση σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) έλαβαν 7.000 IU βιταμίνης D ημερησίως για 4 εβδομάδες και 23 ακόμη ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες διαφορά στα ποσοστά των Th17 κυττάρων και της IL-17. Όπως σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στα ποσοστά των Th17 κυττάρων, της IL-17 και της IFN- γ , σε μία άλλη μελέτη που χορηγήθηκαν 20.000 IU / ημέρα συμπληρώματος βιταμίνης D σε 15 ασθενείς με RRMS για 12 εβδομάδες. Αυτά τα αποτελέσματα δεν φαίνονται τόσο συνεπή για τις επιπτώσεις των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στα αυτοαντιδρώντα Τ-κύτταρα, ωστόσο είναι αρκετά σημαντικά για να οδηγήσουν στην περαιτέρω διερεύνηση τους. Εξάλλου μελέτες in vitro και in vivo έχουν δείξει ότι η 1,25 (OH) D αναστέλλει την ανάπτυξη των Τ-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (Th1) και της IFN- γ που εκκρίνουν, όπως και των Th17 που εκκρίνουν την IL-17, ενώ προάγει την έκφραση των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs). Επομένως μέσω αυτών των μελετών, έχει αναπτυχθεί η υπόθεση που συσχετίζει την δράση της βιταμίνης D στα Τ-κύτταρα που φαίνονται να είναι υπεύθυνα στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Ο πιθανός ρόλος της βιταμίνης D στην θεραπεία και στην προστασία από την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης φαίνεται και από την πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), η οποία αποτελεί το καλύτερο ζωικό πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση. Σε αυτές τις μελέτες, γίνονταν χορήγηση ενεργής μορφής βιταμίνης D σε ποντίκια, πριν εκείνα προσβληθούν από EAE, με σκοπό να παρατηρηθεί ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης D. Παρατηρήθηκε, πώς η βιταμίνη D προκαλούσε την απόπτωση των φλεγμονώδων κυττάρων, δηλαδή των Τ-βοηθητικών κυττάρων (CD4 + Τ κύτταρα), άρα και την αναστολή της έκκρισης των προφλεγμονώδων κυτοκινών IFN- γ , IL-12, IL-17 και τέλος την καταστολή της διείσδυσης των ανοσοκυττάρων στο ΚΝΣ.

Συμπληρώματα και Τ-ρυθμιστικά κύτταρα: Τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs) και οι κυταροκίνες τους (TGF- β , IL-10) παίζουν σημαντικό ρόλο στην σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς καταστέλλουν την ανοσοαπόκριση και ο ρόλος τους είναι ευεργετικός στην αυτοανοσία. Διάφορες μελέτες ερεύνησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα και καθεμία κατέληξε σε διάφορα συμπεράσματα. Σε μια

μελέτη, όπου χορηγήθηκαν σε μια ομάδα ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D (4.370 IU / ημέρα) και σε μια ομάδα ασθενών χαμηλές δόσεις βιταμίνης D (800 IU / ημέρα), δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα επίπεδα της IL-10 που παράγεται από τα Tregs, μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο μια άλλη μελέτη, στην οποία μισοί ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνη D και οι άλλοι μισοί έλαβαν εικονικό φάρμακο, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του TGF-β στους ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D. Η TGF-β είναι επίσης κυτταροκίνη των Tregs, η οποία εκτελεί ανοσοποιητικές ρυθμιστικές λειτουργίες. Επίσης, παρατηρήθηκε και αύξηση των επιπέδων της IL-10 στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν τα συμπληρώματα, ενώ μειώθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τέλος, σε μια μελέτη, όπου 15 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-αποχώρηση σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) έλαβαν δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης D 20.000 IU ημερησίως για 12 εβδομάδες, παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση της IL-10. Συμπερασματικά, τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύονται αρκετά αισιόδοξα όσον αφορά την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα T-ρυθμιστικά κύτταρα και στις διάφορες κυτταροκίνες τους, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Συμπληρώματα και HLA: Διάφορες μελέτες που έγιναν σε ολόκληρο το γονιδίωμα, έδειξαν πάνω από 200 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με την ευαισθησία στην πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο, σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) και συγκεκριμένα το HLA-DRB1. Το MHC αποτελεί μια ομάδα γονιδίων, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 6 και η κύρια λειτουργία του είναι να κωδικοποιεί πρωτεΐνες στην επιφάνεια των κυττάρων, οι οποίες βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει ξένες ουσίες. Στους ανθρώπους το MHC ονομάζεται και σύμπλεγμα ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων (HLA) και καθορίζει την ευαισθησία ενός ανθρώπου σε μια αυτοάνοση νόσο μέσω ανοσοποίησης, όπως και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Ανάλυση που έγινε σε ολόκληρη την γονιδιωματική αλληλουχία των γονιδίων HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, αποκάλυψε ένα πιθανό στοιχείο απόκλισης της βιταμίνη D, το VDRE που βρέθηκε στη τοποθεσία έναρξης της μεταγραφής του γονιδίου HLA-DRB1. Η 1,25 (OH) D προκαλείται από τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος επηρεάζει τον ρυθμό μεταγραφής των γονιδίων που ανταποκρίνονται

στην βιταμίνη D και δεσμεύονται σε στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D (VDREs) στο γονιδίωμα. Μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν το λειτουργικό ρόλο του VDRE, καθώς η προσθήκη 1,25 (OH) D προκάλεσε σημαντική αύξηση της έκφρασης κυτταρικής επιφάνειας του HLA-DRB1, κυρίως σε κύτταρα που φέρουν το HLA-DRB1 * 15. Το HLA-DRB1 * 15 είναι ένα αλληλόμορφο του γονιδίου HLA-DRB1 και αποτελεί τον πιο έντονα συνδεδεμένο γενετικό παράγοντα για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επιπρόσθετα, θεωρείται ότι η έλλειψη βιταμίνης D στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να προκαλέσει μείωση στην έκφραση του HLA-DRB1 και του αλληλόμορφου HLA-DRB1 *15 στο θύμο αδένιο και να οδηγήσει στην απώλεια της κεντρικής ανοχής, με αυξανόμενο κίνδυνο για την εμφάνιση αυτοανοσίας στην μετέπειτα ζωή. Οι παραπάνω μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η 1,25 (OH) D μπορεί να παίζει ρόλο στην έκφραση γονιδίων και συγκεκριμένα, να τροποποιήσει άμεσα στην έκφραση του αλληλόμορφου HLA-DRB1 * 15. Ωστόσο, πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την άμεση βιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του HLA-DRB1 και της βιταμίνης D.

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η γενετική συσχέτιση επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτή η αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος, μελετήθηκε σε ένα πείραμα τεχνητής επιλογής, το πείραμα βασίζονταν στην ικανότητα των αρουραίων να τρέχουν σε ένα λαβύρινθο και περιλάμβανε 2 επιλεγμένες σειρές αρουραίων μετά από 7 γενιές. Η μία επιλεγμένη σειρά περιλάμβανε τους αρουραίους που θεωρούνταν ότι τρέχουν καλύτερα στο λαβύρινθο και η άλλη σειρά τους αρουραίους που τρέχουν χειρότερα και προσπάθησε να μελετηθεί το πως αναπαράγονται στις αντίστοιχες κατηγορίες, ανάλογα με αυτή την ικανότητα. Τα αποτελέσματα, έδειξαν ότι η διαφορά στην ικανότητα εξαφανίστηκε σε μία μόνο γενιά, στην οποία οι αρουραίοι μεγάλωναν σε ένα εμπλουτισμένο περιβάλλον με περισσότερα αντικείμενα για εξερεύνηση. Το παραπάνω πείραμα, αποδεικνύει ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες μπορεί να προκαλέσουν μια γενετική επίδραση. Εύλογα, αυτή η θεωρία μπορεί να υπάρξει και για την επίδραση του γονιδίου HLA-DRB1 * 15 από τα ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης D. Στο γενικό πληθυσμό έχει παρατηρηθεί υψηλή συχνότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης D, πράγμα που αποτελεί ένα ισχυρό επιχείρημα για την χορήγηση συμπληρωμάτων με σκοπό την επίτευξη της επάρκειας στον γενικό πληθυσμό. Επομένως, η προσαρμογή συμπληρώματος βιταμίνης D στο γενετικό προφίλ, δηλαδή η επιλογή για την παρουσία του αλληλόμορφου HLA-DRB1 * 15, μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδος στην εμφάνιση της πολλαπλής

σκλήρυνσης. Συμπερασματικά, η αλληλεπίδραση μεταξύ του αλληλόμορφου HLA-DRB1 * 15 και της βιταμίνης D προσδίδει μια νέα εικόνα για το πώς η κατάσταση της βιταμίνης D μπορεί να συμβάλλει προστατευτικά στην εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ενώ επισημαίνει το MCH ως τον πιθανό τόπο αλληλεπίδρασης γονιδίου περιβάλλοντος στην νόσο.

3.9 Βασικά ερωτήματα πάνω στα συμπληρώματα βιταμίνης D

Πόσο συχνά θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις αίματος όταν λαμβάνονται συμπληρώματα βιταμίνης D ;

Όταν λαμβάνονται συμπληρώματα βιταμίνης D πρέπει να γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να παρακολουθείται η συνολική κατάσταση της βιταμίνης D στον οργανισμό, καθώς και για να ελέγχεται αν τα συμπληρώματα προκαλούν παρενέργειες όπως η υπερσβεστιαμία. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στον οργανισμό μετρούνται κυρίως μέσω του μεταβολιτή 25 (OH) D. Παρόλο που η 1,25 (OH) 2D είναι ο πιο ισχυρός μεταβολιτής της βιταμίνης D, τα επίπεδα της 25 (OH) D αντανακλούν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα αποθέματα της. Στην περίπτωση που κάποιος λαμβάνει συμπληρώματα βιταμίνης D ημερησίως ή εβδομαδιαία, θα χρειαστούν 3 μήνες για να παρατηρηθεί αύξηση της. Επομένως, συνίσταται μετά από 3 μήνες θεραπείας, εξετάσεις αίματος για την απεικόνιση της συνολικής κατάστασης της βιταμίνης D και τον έλεγχο των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Όταν επιλυθεί η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μέσω της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την διατήρηση των επιπέδων της τουλάχιστον δύο φορές το χρόνο, κυρίως στις αρχές της άνοιξης και του φθινοπώρου, όπου τα επίπεδα της ηλιακής έκθεσης είναι διαφορετικά. Τέλος, καλό είναι να ελέγχονται και τα επίπεδα της παραθορμόνης εκτός από το ασβέστιο στο αίμα μετά την χορήγηση συμπληρωμάτων, καθώς η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην έκκριση της παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες.

Στα μέλη της οικογένειας ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση προτείνεται ο έλεγχος των επιπέδων βιταμίνης D και η προληπτική χορήγηση συμπληρωμάτων ;

Παρόλο που η πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι κληρονομική ασθένεια, έχει παρατηρηθεί ότι η εμφάνιση της νόσου είναι ελαφρώς υψηλότερη εάν ένας στενός συγγενής, όπως ένας γονέας ή αδερφός, έχει την ασθένεια. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ενός ατόμου με πολλαπλή σκλήρυνση έχουν 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για την εμφάνιση της νό-

σου. Σε περίπτωση που πάσχουν και οι δύο γονείς, ο κίνδυνος να εμφανίσουν τα παιδιά την νόσο είναι 10 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού. Τέλος στην περίπτωση των μονοζυγωτικών διδύμων η πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλής σκλήρυνσης και στα δύο αδέρφια αγγίζει περίπου το 30% των περιπτώσεων. Από τα παραπάνω δεδομένα, καθώς και ότι η πλειοψηφία του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει ανεπάρκεια βιταμίνης D, συνίσταται τα συμπληρώματα βιταμίνης D. Εξάλλου τα συμπληρώματα βιταμίνης D είναι οικονομικά, σπάνια προκαλούν παρενέργειες αν χορηγούνται σε φυσιολογικές δόσεις και είναι λογική η χορήγηση τους από τη γενική προληπτική ιατρική άποψη. Όσον αφορά τον έλεγχο των επιπέδων της 25 (OH) D στα μέλη οικογένειας ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, θα πρέπει κυρίως να γίνεται στα μέλη που βρίσκονται σε ηλικία υψηλού κινδύνου. Αν στον ορό των συγγενών πρώτου βαθμού με τον ασθενή, βρεθούν επίπεδα 25 (OH) D κάτω από 40 ng / mL, τότε συνιστανται η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D για να θεραπευτεί η υποβιταμίνωση.

Συνίσταται η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ;

Όπως έχει αναφερθεί, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ευρέως διαδεδομένη σε γυναίκες που βρίσκονται σε εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα να αύξανετα ο κίνδυνος για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Μελέτες έχουν δείξει πως η εγκυμοσύνη παίζει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης, πράγμα που οφείλεται στα φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα των ορμονών που μαζί με την επαρκή βιταμίνη D ενισχύουν την ανοσοδιαμόρφωση. Ωστόσο, δεδομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής και των χωρών με μικρή ηλιοφάνεια, παρουσιάζεται ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των ανοσορυθμιστικών συνεργειών μεταξύ της βιταμίνης D και των γυναικείων ορμονών, που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αυξανόμενη γυναικεία επικράτηση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει πως η ανεπάρκεια της βιταμίνης D πέρα από τον κίνδυνο για την εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για προεκλαμψία, βακτηριακή κολπίτιδα, διαβήτη κύησης, μωρών με χαμηλό βάρος γέννησης, ακόμη και πρόωρου τοκετού και αποβολής. Μελέτες που έγιναν για την συμπλήρωση της βιταμίνης D, συνέστησαν την πρόσληψη 600 IU συμπληρωμάτων βιταμίνης D ημερησίως σε έγκυες γυναίκες και 1.500 - 2.000 IU συμπληρωμάτων ημερησίως για γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρ-

κειας, με σκοπό να διατηρηθούν τα επίπεδα της επαρκή (πάνω από 30 ng / mL. Άλλες μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν ποια είναι η αποτελεσματική δόση συμπληρωμάτων στην εγκυμοσύνη, ωστόσο τα αποτελέσματα ποικίλλαν μεταξύ 400-4.000 IU ημερησίως. Επομένως, παραμένει ασαφής η ελάχιστη αποτελεσματική δόση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, η οποία από την μία θα μπορούσε να είναι ευεργετική και από την άλλη να μην προκαλεί τοξικότητα.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως η συμπλήρωση βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη συνιστάται, καθώς μόνο ωφέλιμη θα μπορούσε να είναι, ωστόσο θα πρέπει να γίνει περαιτέρω διερεύνηση για την κατάλληλη δόση των συμπληρωμάτων και της επίδρασης τους. Τέλος, θα πρέπει να γίνονται συχνά εξετάσεις αίματος μετά την χορήγηση των συμπληρωμάτων για την αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης της βιταμίνης D και για τον έλεγχο παρενεργειών από τη τοξικότητα των συμπληρωμάτων, όπως η υπερασβεσταιμία.

Προτείνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε άτομα με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο ;

Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο αποτελεί ένα πρώτο επεισόδιο νευρολογικών συμπτωμάτων, το οποίο διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες και μπορεί να υποδικνύει υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Μπορεί το άτομο να εμφανίζει ένα μόνο σύμπτωμα όπως η οπτική νευρίτιδα, η πτώση της ακοής, το μούδιασμα ή μυρμηγκιασμα σε ένα άκρο ή να εμφανίζονται περισσότερα από ένα από τα παραπάνω συμπτώματα. Το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο πολλές φορές αποκαλύπτει με σιγουρία την ύπαρξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ωστόσο, διαφοροποιείται από τη νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης, γιατί πολλές φορές μπορεί να εμφανίζει αρνητικές τις διαγνωστικές εξετάσεις που αφορούν την νόσο, όπως είναι η ανάλυση τους εγκεφαλονωτιαίου υγρού και η ύπαρξη εστιών στην μαγνητική τομογραφία. Επομένως, μπορεί το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο να μην εξελιχθεί σε σκλήρυνση κατά πλάκας. Μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι σε άτομα με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο συχνά εμφανίζεται σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Επίσης, σε άτομα με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο έχουν παρατηρηθεί αρκετά υψηλά επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, τα οποία φαίνονται να σχετίζονται με την αύξηση του αριθμού των βλαβών που εμφανίζονται στην μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου. Σε μία μελέτη που έγινε για την συσχέτιση των επιπέδων

της βιταμίνης D με τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στον ορό, έδειξε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει επίδραση στην κατάσταση των λιπιδίων των ασθενών με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο. Αυτό σημαίνει ότι η παραπάνω συσχέτιση μπορεί να είναι μια από τις αιτίες για την αρνητική επίδραση στην πορεία των ασθενών με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο και την οδήγηση τους σε σκλήρυνση κατά πλάκας. Επομένως, σε ασθενείς με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο συνίσταται ο έλεγχος των επιπέδων της κατάστασης της βιταμίνης D στον ορό του αίματος και η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε περίπτωση που βρεθεί ανεπάρκεια.

3.10 Η βιταμίνη D ως επιλογή μελλοντικής θεραπείας στην πολλαπλή σκλήρυνση

Είναι πλέον ξεκάθαρο πως τα αυξημένα επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, πράγμα που σημαίνει ότι η βιταμίνη D ασκεί προστατευτικό ρόλο στην σκλήρυνση κατά πλάκας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα σαφή αποδεικτικά στοιχεία για την επίδραση που ασκεί η βιταμίνη D στην εξέλιξη της νόσου και επομένως την θεραπευτική της δράση. Για να διασαφινιστεί αν η βιταμίνη D μπορεί να επιλεχτεί ως μελλοντική θεραπεία στην σκλήρυνση κατά πλάκας θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος που ασκεί στις ανοσοαποκρίσεις. Είναι γνωστό πως η βιταμίνη D μέσω της σύνδεσης της με τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) ασκεί ανοσορρυθμιστικές δράσεις, έτσι η κυτταρική έκφραση του VDR φαίνεται πως παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επομένως, θα ήταν πολύ σημαντικό να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίο ο VDR προκαλεί την έκφραση γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που παίζουν ρόλο στην ρύθμιση, την διαφοροποίηση και των πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στην αποκάλυψη της κλινικής ανοσορρυθμιστικής δράσης της βιταμίνης D σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την επιλογή των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως μελλοντική θεραπεία. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε επίσης να αποκαλύψει και αν η βιταμίνη D θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως κλινικός δείκτης στην εξέλιξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Ωστόσο, ενώ ο ρόλος της βιταμίνης D ως ανοσοδιαμορφωτή και ως παράγοντα μειωμένου κινδύνου στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης, αποδεικνύει πως θα μπορούσε να αποτελέσει μια ελπιδοφόρα θεραπεία στην αποκατάσταση της νόσου, παραμένουν απροσδιόριστοι η ακριβής δοσολογία της, ο χρόνος χορήγησης της, η απόκριση και η

αποτελεσματικότητα της. Αυτό φάνηκε και στις παραπάνω μελέτες, όπου οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D δεν ασκούν ιδιαίτερη επίδραση ανοσολογικά, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις προκαλούν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεστιαμία). Ενώ άλλες μελέτες δεν μπόρεσαν τελικά να αποκαλύψουν με αξιοπιστία αν η βιταμίνη D μπορεί να συμβάλει στην μείωση των συμπτωμάτων και των υποτροπών της νόσου, ωστόσο φάνηκαν αισιόδοξα τα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, η επιστήμη έχει κάνει μεγάλη πρόοδο πάνω στην μελέτη της σκλήρυνσης κατά πλάκας, αλλά αποτελεί ακόμα μια ασθένεια η οποία θέτει πολλές προκλήσεις για έρευνα. Η μελέτη της συσχέτισης της βιταμίνης D ως παράγοντα κινδύνου στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο, αλλά χρειάζεται ακόμα να μελετηθεί περαιτέρω η δράση της βιταμίνης D στην εξέλιξη της νόσου και τις υποτροπές. Με λίγα λόγια, δεν έχει βρεθεί ακόμη με σαφήνεια η επίδραση που προκαλεί η βιταμίνη D στη πορεία της νόσου. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να διερευνηθεί καλύτερα η χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως μελλοντική θεραπεία στην πολλαπλή σκλήρυνση καθώς και τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, με σκοπό την αποτελεσματικότητά τους στην νόσο με τις λιγότερες πιθανές παρενέργειες (υπερασβεστιαμία).

Αναφορές:

Alharbi, F. M. (2015, October). Update in Vitamin D and multiple sclerosis. *NeuroSciences*, 20(4), 329-335. doi:10.17712/nsj.2015.4.20150357

Ascherio, A., L Munger, K., & Simon, K. C. (2010, June 6). Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet neurology*, 9(6), 599-612. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7

Bikle, D. (2009, January 1). Nonclassic Actions of Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), 26-34. doi:doi.org/10.1210/jc.2008-1454

Britannica. (n.d.). *Britannica*. Ανάκτηση 2020, από Major histocompatibility complex: <https://www.britannica.com/science/major-histocompatibility-complex>

- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017, April 1). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 389(10076), 1336-1345.
- center, P. N. (n.d.). *Multiple Sclerosis*. Ανάκτηση από Premier Neurology center: <https://premierneurologycenter.com/conditions-treatment/multiple-sclerosis/>
- Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L., & Sellner, J. (2020, March 16). Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*, 12(3).
- Gil, A., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87-95. doi:doi.org/10.1159/000486536
- Harms, L. R., Burne, T. H., Eyles, D. W., & McGrath, J. J. (2011, August 25). Vitamin D and the brain. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4).
- Healthline. (2019, October 23). *16 Early Symptoms of Multiple Sclerosis*. Ανάκτηση 2020, από Healthline: <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/early-signs>
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008, April 4). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080S-1086S. doi:doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014, January). Cytochrome P450-mediated metabolism of Vitamin D. *Journal of Lipid Research*, 55(1), 13-31. doi:10.1194/jlr.R031534
- Mallah, E. M., Hamad, M. F., ElManasser, M. A., Qinna, N. A., Idkaidek, N. M., Arafat, T. A., & Matalka, K. Z. (2011, August 4). Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: Effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC Clinical Pathology*.
- Miclea, A., Bagnoud, M., Chan, A., & Hoepner, R. (2020, May 6). A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. doi:doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781
- National Multiple Sclerosis Society*. (n.d.). Ανάκτηση October 2020, από Clinically Isolated Syndrome: [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS))
- O'Neil, C. M., Kazantzidis, A., Ryan, M. J., Barber, N., Sempos, C. T., & al., e. (2016, August 30). Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Popoulation Serum 25-Jydroxyvitamin D. *Nutrients*, 8(Vitamin D:Current Issues and New Perspectives). doi:doi.org/10.3390/nu8090533
- Onmed.gr. (n.d.). *Onmed.gr*. Ανάκτηση από Σκλήρυνση κατα πλάκας: πως γίνεται η διάγνωση της αυτοάνοσης νόσου: <https://www.onmed.gr/ygeia/story/357106/sklirynsi-kata-plakas-pos-ginetai-i-diagnosi-tis-aytoanosis-nosoy>

- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J.-C. (2017, May). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 14, 35-45.
doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
- Raghuwanshi, A., Joshi, S. S., & Christakos, S. (2008, July 24). Vitamin D and multiple sclerosis. *Journal of Cellular Biochemistry*.
- Rejdak, K., Jackson, S., & Giovannoni, G. (2010, September). Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *British Medical Bulletin*, 95(1), 79-104.
doi:10.1093/bmb/ldq017
- Rui, L. (2016, June 15). Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *The Regulation of Innate Immunity by Nutritional Factors*.
doi:doi.org/10.1155/2016/1375858
- Sinai, C. (n.d.). *Progressive-Relapsing MS (PRMS)*. Ανάκτηση από Cedars Sinai:
<https://www.cedars-sinai.edu/Patients/Health-Conditions/Progressive-Relapsing-MS-PRMS.aspx>
- Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018, June 7). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy*, 7(1), 59-85.
doi:10.1007/s40120-017-0086-4
- Sizar, O., Khare, S., Goyal, A., Bansal, P., & Gilver, A. (2020, July 21). Vitamin D deficiency. *Statpearls*.
- Stachowiak, J. (n.d.). *Causes and Risk Factors of Multiple Sclerosis*. Ανάκτηση 2020, από Verywell health: <https://www.verywellhealth.com/multiple-sclerosis-causes-and-risk-factors-2440716#citation-4>
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018, April 21-27). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622-1636.
doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- White, J. H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21-29.
- Wikipedia. (2011). *VDRE*. Ανάκτηση 2020, από Wikipedia:
<https://en.wikipedia.org/wiki/VDRE>
- Wikipedia. (2012). *Vitamin D and neurology*. Ανάκτηση 2020, από Wikipedia:
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamin_D_and_neurology&action=history
- Wikipedia. (2016). *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Ανάκτηση 2020, από Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Granulocyte-macrophage_colony-stimulating_factor
- Wikipedia. (n.d.). *Πολλαπλή σκλήρυνση*. Ανάκτηση 2020, από Wikipedia:
<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%BB%CE%B1%CF%80>

%CE%BB%CE%AE_%CF%83%CE%BA%CE%BB%CE%AE%CF%81%CF%85%CE%BD%CF%83%CE%B7

Zahoor, I., & Haq, E. (2017). Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update. Στο I. Zagon, & P. McLaughlin (Επιμ.), *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications.

Ανδρικόπουλος, Ν. (2015). Βιταμίνες. Εκδόσεις Κάλλιπος.

Ανδρικόπουλος, Ν. (2015). Ισοπρενοειδή. Εκδόσεις Κάλλιπος.

Γκέλης, Δ. Ν. (n.d.). *Βιοχημεία της βιταμίνης D*. Ανάκτηση 2020, από D3Gkelin:
<http://d3gkelin.gr/page.php?pid=17>

Δημησιάνος, Ν. (2015). *Ο ρόλος των T-βοηθητικών κυττάρων και των κυτταροκινών τους στην παθογένεια πορεία και πρόγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης*. Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Κλινική Νευρολογική.

Κουντούρης, Δ. (n.d.). *Κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και η σκλήρυνση κατά πλάκας*. Ανάκτηση 2020, από Βιονευρολογικά:
<https://bioneurologics.gr/astheneies/sklirinsi-kata-plakas/klinika-memonomeno-syndromo-sklirynsi-kata-plakas/>

Μούστρης, Α. Π. (n.d.). *Σκλήρυνση κατά πλάκας: συμπτώματα*. Ανάκτηση 2020, από Νευρολόγος: <https://neurologos.gr/sklirinsi-kata-plakas-simptomata/>

Πηγές εικόνων

Εικόνα 1: <https://clincalc.com/blog/2015/07/vitamin-d2-ergocalciferol-vs-d3-cholecalciferol/>

Εικόνα 2: <https://www.slideshare.net/vijaydihora/vitamin-d-metabolism>

Εικόνα 3: <http://www.ravintoterveys.net/D3.htm>

Εικόνα 4: <https://www.organsofthebody.com/brain/diseases-of-brain.php>

Εικόνα 5: <https://neurosciencenews.com/ms-immune-system-progress-repair-4431/>

Εικόνα 6: <https://ipscell.com/2019/01/upbeat-burt-team-pub-on-stem-cells-for-ms-comes-with-uneasy-back-story/>

Εικόνα 7: <https://neurologos.gr/sklirinsi-kata-plakas-simptomata/>

Εικόνα 8: <https://drbarrysinger.com/learn-more-about-ms/diagnosing-multiple-sclerosis/>

Εικόνα 9: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/lumbar-puncture>

Εικόνα 10: <https://www.aviva.co.uk/health/health-products/health-insurance/>

Εικόνα 11: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/1/26/2597530#52598320>

Εικόνα 12: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/1/26/2597530#52598320>

Εικόνα 13: <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/vitamin-d-supplements-could-help-high-blood-pressure-scientists-say-9563186.html>