

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN FARMACIA**

**TESI DI LAUREA**

**DERMATITE SEBORROICA: EFFICACIA DI  
UN'ALIMENTAZIONE ANTINFIAMMATORIA  
COADIUVATA DA VITAMINE**

**RELATORE: CHIAR.MO PROF.SSA BERTAZZO ANTONELLA**

**LAUREANDO: CHIEREGHIN CARLO**

**ANNO ACCADEMICO 2021-2022**

## 1. INTRODUZIONE

## 2. EPIDEMIOLOGIA

## 3. EZIOLOGIA

### 3.1 Fattori endogeni

3.1.1 Composizione lipidica della superficie cutanea e fattori ormonali

3.1.2 Possibili fattori immunologici

3.1.3 Altre condizioni di comorbilità

3.1.4 Controversie: la teoria della *Malassezia*

3.1.5 La teoria iperproliferativa

### 3.2 Fattori esogeni

3.2.1 Fattori nutrizionali

3.2.2 Stile di vita

3.2.3 Fattori ambientali

## 4. FISIOPATOLOGIA

4.1 Esempi di manifestazioni cliniche e concomitanza con altri disturbi cutanei

## 5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

## 6. TERAPIA

### 6.1 Terapia di base e classica

6.1.1 Agenti antinfiammatori (immunomodulatori)

6.1.2 Agenti cheratolitici

6.1.3 Agenti antimicotici

6.1.4 Soluzioni alternative

6.1.5 Meccanismi d'azione

## 7. IMPATTO DELL'ALIMENTAZIONE

7.1 Il nuovo concetto di asse intestino-pelle

7.2 Individuazione degli allergeni alimentari, di pollini, e di altri allergeni indoor e fungini

7.3 Vitamine, micro/macroelementi e integrazione alimentare

7.3.1 Vitamina A (Retinolo: alcol della Vitamina A)

7.3.2 Vitamina E ( $\alpha$ -Tocoferolo) e Selenio

7.3.3 Vitamina D

7.3.4 Vitamina B<sub>1</sub> (Tiamina) e Vitamina B<sub>3</sub> (Niacina)

7.3.5 Vitamina B<sub>8</sub> (B<sub>7</sub> o Biotina)

7.3.6 Vitamina B<sub>2</sub> (Riboflavina) e B<sub>6</sub> (Piridossina)

7.3.7 Vitamina C (Acido ascorbico)

7.3.8 Zinco

7.3.9 Acidi grassi essenziali - AGE (o EFA: Essential fatty acids)

8. CONCLUSIONI

9. BIBLIOGRAFIA

## 1. INTRODUZIONE

Il presente elaborato intende approfondire tutti gli argomenti che riguardano la dermatite seborroica, una malattia che sebbene molto diffusa in tutto il mondo (ne soffre in media il 4% della popolazione, con picchi di quasi l'8% nei maschi adulti), ha cause ancora sconosciute e le molteplici terapie sono, purtroppo, non risolutive del problema.

La dermatite seborroica ha radici antiche, basti pensare che iniziarono a cercare rimedi per i suoi sintomi già a fine '700, e a partire dal secolo successivo, si iniziò a parlare a tutti gli effetti di dermatite seborroica.

Verrà trattata l'eziologia di questa patologia, prendendo in considerazione tutti i fattori endogeni ed esogeni che sono stati messi in relazione a questa condizione.

In seguito, verranno trattati la fisiopatologia e la diagnosi differenziale, quest'ultima molto importante per individuare correttamente la dermatite seborroica, rispetto ad altri disturbi cutanei molto simili, che possono confondere sia il paziente, sia il medico curante.

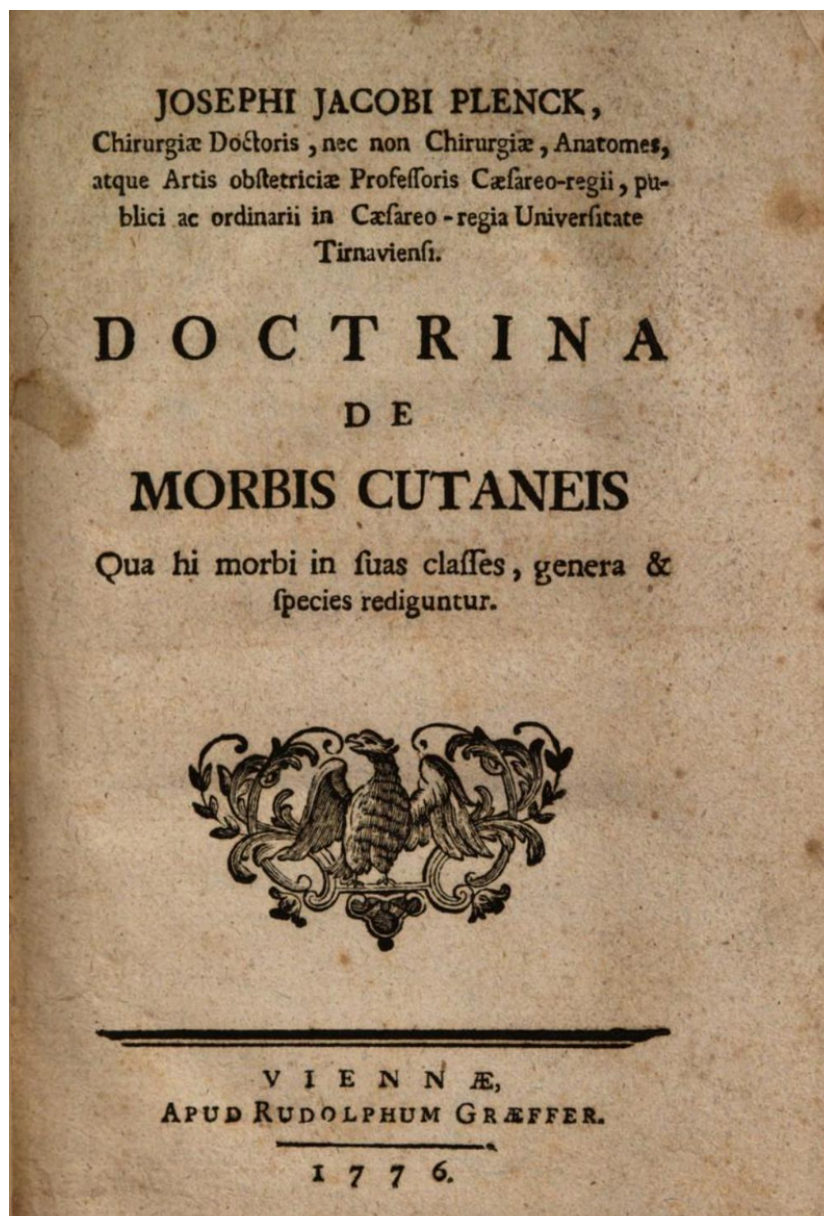
Infine, verrà presentata una panoramica di tutte le terapie che vengono solitamente consigliate per trattare i sintomi della dermatite seborroica, cercando di coprire non solo quelle classiche e tradizionali, ma investigando sul ruolo e l'impatto dell'alimentazione, e cercando di mettere in relazione vitamine, macro e microelementi con un miglioramento delle condizioni e dello stile di vita di chi ne soffre.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

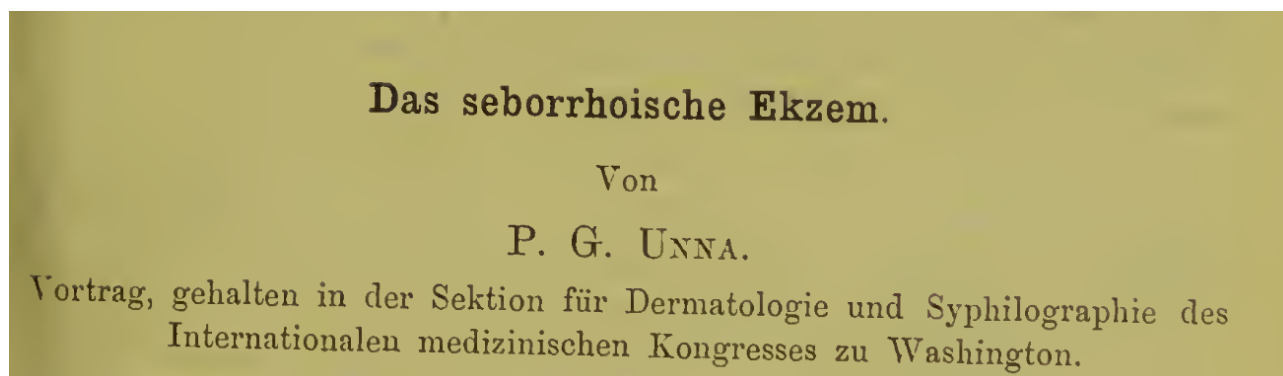
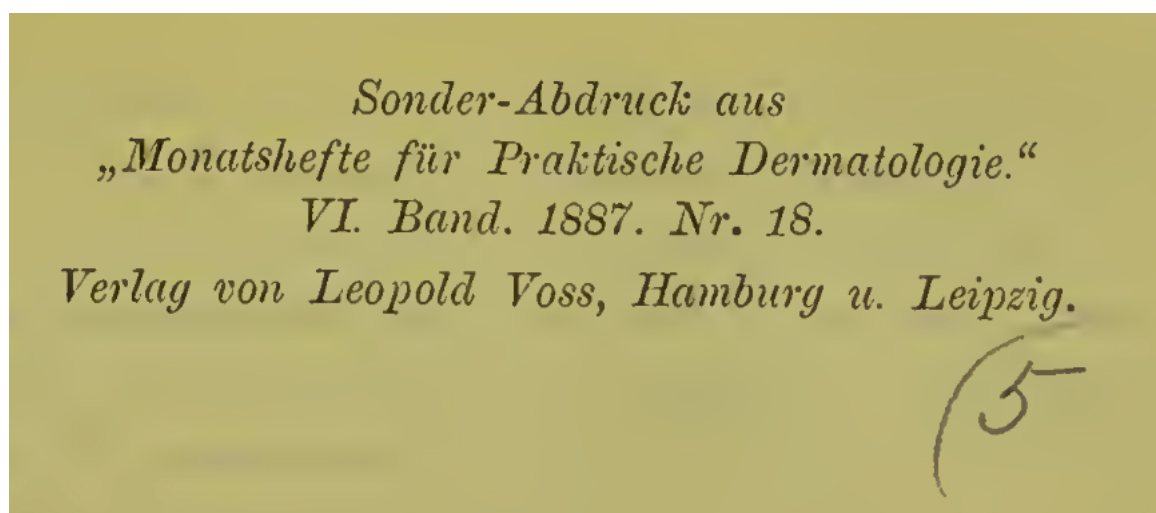
La dermatite seborroica (DS), sebbene sia una delle condizioni infiammatorie della pelle più comuni e diffuse nel mondo, continua ad avere un'epidemiologia poco chiara e che varia molto da studio a studio.

Basti pensare che si ritiene che, comprendendo le sue manifestazioni durante l'infanzia, quasi tutti abbiamo sperimentato questa malattia almeno una volta nella nostra vita.

Gli strani e sconosciuti effetti che si osservavano nella pelle, vennero studiati e analizzati per la prima volta dal pioniere dermatologo Plenck, Ritter Joseph Jacob nella sua pubblicazione "Doctrina de morbis cutaneis. Rodolphum Graeffer, Wien" del 1776, dove introduceva un sistema coerente per dividere le dermatosi in 14 classi (Plenck, 1776).



Infine, la DS venne descritta per la prima volta da Paul Gerson Unna (dermatologo tedesco di Amburgo) nel 1887 [tra le altre cose collaborò alla formulazione e sviluppo della prima crema per la pelle al mondo, lanciata nel 1912 con il nome di Nivea dalla Beiersdorf], pubblicando degli importanti studi sulla malattia sulla rivista dermatologica Monatshefte für praktische Dermatologie, VI. Band, 1887, Nr. 18, chiamandola eczema seborroico di Unna o morbo di Unna (Unna, 1887) .



Studi recenti hanno continuato a mettere in evidenza la larga diffusione di questa patologia, praticamente in tutto il mondo, in ogni classe sociale, fascia di età o di popolazione.

La sua incidenza raggiunge il picco durante tre periodi di età: nei primi tre mesi di vita, nella fascia 21-35 anni e il suo apice nella terza fascia 41-65 anni.

I dati sulle fasce di età sopra i 20 anni sono avvalorati da uno studio trasversale condotto in un ospedale universitario greco, tra il 1995 e il 2002. I ricercatori sulla base di dati di anamnesi, delle caratteristiche cliniche e delle indagini di laboratorio, condotti su 50.237 pazienti ambulatoriali dermatologici di prima visita, stabilirono una diagnosi di DS su 2.035 pazienti, pari al 4,05%. (Palamaras, Kyriakis and Stavrianeas, 2012)

I pazienti avevano un'età compresa tra 1 mese e 96 anni, esaminati consecutivamente da dermatologi esperti.

Durante l'infanzia (0-10 anni) e l'adolescenza (11-20 anni), lo studio evidenziò una bassa prevalenza di DS e nessuna differenza significativa tra i maschi e le femmine (Tabella 1) (Palamaras, Kyriakis and Stavrianeas, 2012)

La tabella 1 riporta la prevalenza di DS per fasce di età e per genere rilevata nello studio.

Table 1. Relative prevalence of seborrheic dermatitis (SD) by gender and age

Age (year)	Men		Women		Significance	
	Exam	n/SD (%)	Exam	n/SD (%)	P-value	OR (95% CI)
0–5	1144	31 (2.7)	1040	19 (0.18)	ns	—
6–10	1182	30 (2.5)	1154	24 (2.1)	ns	—
11–15	1352	41 (3.0)	1670	34 (2.0)	ns	—
16–20	2819	89 (3.1)	3821	96 (2.5)	ns	—
21–25	1804	124 (6.8)	2574	96 (3.7)	<10 <sup>-6</sup>	M, OR 1.9 (1.4–2.5)
26–30	1380	107 (7.7)	2042	90 (4.4)	<10 <sup>-5</sup>	M, OR 1.8 (1.3–2.5)
31–35	1258	91 (7.2)	2005	94 (4.7)	0.003	M, OR 1.6 (1.2–2.1)
36–40	1029	57 (5.5)	1975	84 (4.2)	ns	—
41–45	1095	80 (7.3)	1889	81 (4.3)	0.0005	M, OR 1.8 (1.3–2.5)
46–50	1053	57 (5.4)	1872	54 (2.8)	0.0008	M, OR 1.9 (1.3–2.9)
51–55	1012	37 (3.5)	1595	72 (4.5)	ns	—
56–60	963	65 (6.7)	1570	56 (3.7)	0.0003	M, OR 2.0 (1.3–2.9)
61–65	1376	85 (6.1)	1831	55 (3.0)	<10 <sup>-5</sup>	M, OR 2.1 (1.5–3.0)
66–70	1295	55 (4.2)	1756	73 (4.2)	ns	—
71–75	1072	39 (3.6)	1284	34 (2.7)	ns	—
76–80	558	40 (7.1)	693	13 (1.8)	<10 <sup>-6</sup>	M, OR 4.0 (2.0–8.0)
>80	517	11 (2.1)	557	21 (3.7)	ns	—
Total	20.909	1.039 (4.9)	29 328	996 (3.4)	<10 <sup>-9</sup>	M, OR 1.5 (1.4–1.7)

- Exam, total number of patients examined; n/SD, number of seborrheic dermatitis cases; OR, Odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ns, not significant; M, male preponderance.

Con l'aumentare dell'età oltre i 20 anni, i tassi di rilevamento della DS aumentano rapidamente e si osserva una significativa preponderanza maschile: in sette delle nove fasce di età comprese tra i 21 e i 65 anni, e nella fascia di età tra i 78 e gli 80 anni (Tabella 1).

Il picco di prevalenza della DS è stato osservato in diversi periodi di età in entrambi i sessi: negli uomini nella fascia di età 26-30 anni (7,7%), mentre nelle donne nella fascia di età 51-55 anni (4,5%).

Tale studio (Palamaras, Kyriakis and Stavrianeas, 2012) riporta anche dati ottenuti da altre ricerche sulla DS, non solo effettuati in periodi diversi, ma anche in continenti diversi, per cercare di dare un quadro completo della sua diffusione globale e poter fare dei confronti sulla sua morbilità e prevalenza.

**Tabella 2:** studi epidemiologici rilevanti sulla DS confrontati (Palamaras, Kyriakis and Stavrianeas, 2012)

Table 2. Relevant epidemiological studies for seborrheic dermatitis

Author	Type of study	Location	Time period of the study	Number of patients	Reference population	M:F ratio	Prevalence
Ratzer <sup>5</sup>	Cross-sectional (age range: >12 years)	Glasgow, Scotland	1955–1965	1610	68.400	1.47:1	2.35%
Jonhson and Roberts <sup>7</sup>	Population (age range: 1–74 years)	USA	1971–1974	5520	20.749	1:1.2	2.85
Goh and Akarapanth <sup>9</sup>	Cross-sectional (age range: NR)	Singapore	1989–1990	144 (<16 years) NR (adults)	74.589	NR	3.2% (<16 years) 7% (adults)
Nanda <i>et al.</i> <sup>3</sup>	Prospective (age range: 3–12 years)	Kuwait	1992–1996	307	10.000	1.4:1	3.1%
Plunkett <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Questionnaire in population (age range: NR)	Maryborough, Victoria, Australia	1997–1998	NR	5.800	1.7:1	6.9%



Author	Type of study	Location	Time period of the study	Number of patients	Reference population	M:F ratio	Prevalence
	range: 20–94 years)						
Baghestani <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Cross-sectional (age range: 0–99 years)	Bandar-Abbas, Iran	1998–2001	292	6.841	1.09:1	4.3%
Tamer <i>et al.</i> <sup>4</sup>	Retrospective (age range: ≤16 years)	Ankara, Turkey	2004–2006	271	6.300	1:2.2	4.3%
Sardana <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Cross-sectional (age range: 1 day–12 years)	Delhi, India	1997–2003	3392	30.078	NR	11.3%

- NR, not reported; M:F, male:female.

Nel confrontare i dati sono state fatte alcune considerazioni:

- Nella fascia di età 0-20 anni altri studi hanno riportato una preponderanza maschile (Nanda, Al-Hasawi and Alsaleh, 1999) o femminile (Tamer *et al.*, 2008) [Tabella 2]
- Nella fascia di età oltre i 20 anni, due studi precedenti (Ratzer, 1969; Plunkett *et al.*, 1999) hanno supportato una preponderanza complessiva di maschi adulti nella DS; tuttavia, un ulteriore studio (Johnson and Roberts, 1978) aveva mostrato una leggera preponderanza femminile, sebbene non vi fosse un'analisi statistica dei loro dati [Tabella 2]
- Nello studio statunitense (Johnson and Roberts, 1978) la prevalenza del picco di DS era simile a quello evidenziato precedentemente, solo si è verificato prima nelle donne (fascia 35-44 anni contro 51-55 anni) [Tabella 2]
- Il confronto con i dati di studi trasversali pediatrici ha mostrato che la prevalenza relativa della DS nei bambini ambulatoriali greci di età compresa tra 0 e 15 anni (2,5%) era inferiore a quella dei bambini indiani (Sardana *et al.*, 2009) pari al 11,3% e cinesi (Goh and Akarapanth, 1994) pari al 3,2% [Tabella 2]
- Il confronto di prevalenza relativa della DS negli adulti (4,05%) era inferiore a quella cinese (Goh and Akarapanth, 1994) del 7%, simile a quella iraniana (Baghestani, Zare and

Mahboobi, 2005) del 4,3% e superiore a quella britannica (Ratzer, 1969) pari al 2,35% [Tabella 2]

- Un confronto geografico del rapporto grezzo maschi-femmine (1,04 , 1.039/996 , tabella 1) ha riscontrato una morbilità maschile inferiore rispetto alla serie britannica (Ratzer, 1969) (1,47 , 958/652) e una morbilità quasi simile alla serie iraniana (Baghestani, Zare and Mahboobi, 2005) (1,09 , 152/140) [Tabella 2]

Il primo picco di incidenza, che può arrivare al 42%, avviene nei bambini fino a 3 mesi di età e la DS coinvolge il cuoio capelluto (definito “culla”), il viso e l’area del pannolino (Foley *et al.*, 2003).

In tale studio i ricercatori si sono posti come obiettivo determinare la prevalenza e la gravità della DS nei bambini australiani in età prescolare.

La popolazione analizzata comprendeva bambini che frequentavano centri per l’infanzia, scuole materne e centri di salute materna e infantile, con la popolazione di riferimento costituita da bambini australiani di età pari o inferiore a 5 anni.

Furono inclusi nello studio 1.116 bambini sui 1.634 del campione originale, di età compresa tra 11 giorni e 5 anni.

I risultati hanno messo in evidenza una prevalenza complessiva della DS del 10%, che raggiungeva valori del 44,5% per i bambini con età inferiore a 1 anno, raggiungendo la prevalenza più alta nei neonati con età inferiore ai 3 mesi.

Dopo l’anno di vita la prevalenza calava drasticamente (Tabella 3).

Infine, fu messo in evidenza che non c’era un cambiamento significativo del trend durante le stagioni.

	No. of Children Examined	Prevalence (95% CI), %	
		Seborrheic Dermatitis	Pityriasis Capitis
Overall	<b>1116</b>	10.0 (8.2-11.7)	41.7 (38.8-44.6)
Male	567	10.4 (7.8-12.9)	40.2 (36.2-44.3)
Female	549	9.5 (7.0-12.0)	43.2 (39.0-47.3)
Age group			
<3 mo	46	71.7 (58.2-85.3)	NA
3-5 mo	60	50.0 (37.0-63.0)	NA
6-8 mo	38	26.3 (11.7-41.0)	NA
9-11 mo	38	21.1 (7.5-34.6)	NA
<b>Total &lt;1 y</b>	<b>182</b>	<b>44.5 (37.1-52.0)</b>	<b>35.7 (28.7-42.7)</b>
1 y	176	7.5 (3.6-11.3)	56.3 (48.9-63.7)
2 y	184	7.4 (3.7-11.1)	49.5 (42.2-56.8)
3 y	224	0.9 (0-2.2)	34.8 (28.5-41.1)
4 y	184	0.5 (0-1.5)	35.3 (28.4-42.3)
5 y	166	1.8 (0-3.7)	40.4 (32.8-47.9)

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, not applicable.

**Tabella 3:** Prevalenza di DS nei bambini australiani di età pari o inferiore a 5 anni (Foley *et al.*, 2003)

La DS è più prevalente nei pazienti immunocompromessi come i pazienti con HIV/AIDS (Dunic, Vesic and Jevtovic, 2004), dove l'incidenza varia dal 30% all'83% per i trapiantati d'organo (Lally *et al.*, 2010) e pazienti con linfoma (Okada *et al.*, 2014).

La DS è anche associata a disturbi neurologici e malattie psichiatriche, tra cui il morbo di Parkinson, il parkinsonismo indotto da neurolettici, l'epilessia e la depressione dell'umore (Maietta *et al.*, 1990; M Mastrolonardo, Diaferio and Logroscino, 2003; Schwartz, Janusz and Janniger, 2006).

La DS è sempre più riconosciuta per avere un sostanziale effetto negativo sulla qualità della vita (QoL) del paziente. Infatti, in uno studio su 3.000 pazienti con DS e/o forfora, i pazienti con forfora, anche se si tratta di una condizione molto più diffusa (basti pensare che arriva a colpire anche il 50% della popolazione mondiale) avevano una QoL significativamente migliore rispetto ai pazienti con DS (Szepietowski *et al.*, 2009).

### 3. EZIOLOGIA

La DS è una malattia cutanea multifattoriale che necessita di fattori predisponenti endogeni ed esogeni per il suo sviluppo.

La causa della DS è tuttora sconosciuta; però, molti fattori sono stati citati come possibili contributori allo sviluppo di questo disturbo e questi includono fattori esogeni, ad esempio la stagionalità (la DS è più comune in inverno) o lo stile di vita e la presenza di vari allergeni, e vari fattori endogeni, ad esempio fattori ormonali, immunologici, di comorbilità (Gupta and Bluhm, 2004).

Il fatto che la DS sia più comune negli uomini e che, tranne nei bambini, inizi a svilupparsi durante la pubertà, suggerisce una significativa influenza ormonale, principalmente da parte degli androgeni.

#### 3.1 Fattori endogeni

Dato che i fattori endogeni dell'ospite sembrano determinare la suscettibilità alla DS, i ricercatori hanno studiato:

##### 3.1.1 Composizione lipidica della superficie cutanea e fattori ormonali

Nonostante la mancanza di una chiara correlazione tra i livelli di sebo e lo sviluppo della DS, sembrano ancora esserci delle connessioni tra la DS e i livelli di sebo (Gupta and Bluhm, 2004).

Fatta eccezione per la DS infantile, la malattia è rara prima della pubertà, ed è più comune nell'adolescenza e nell'età adulta, quando le ghiandole sebacee sono al massimo della loro attività.

Inoltre, riflette la distribuzione delle ghiandole sebacee la distribuzione delle lesioni sul corpo.

Il viso, il cuoio capelluto, il torace e la schiena sono le aree più colpite (Gupta and Bluhm, 2004).

E' stato dimostrato che la composizione lipidica della superficie cutanea negli uomini con DS differisce da quella dei controlli non affetti: i livelli di acidi grassi liberi (FFA) sono più bassi e quelli di trigliceridi sono più alti. Non è stata trovata alcuna differenza significativa invece nella composizione di colesterolo libero, degli esteri della cera e dello squalene. (Ostlere *et al.*, 1996).

Uno studio ha dimostrato che le aree del viso che tendono ad essere implicate nella DS sono costantemente più calde di quelle aree che non sono comunemente coinvolte. Tuttavia, ciò può essere

correlato al fatto che la temperatura cutanea varia con la composizione lipidica della superficie cutanea (Hale and Bystry, 2000).

Potrebbe esserci anche un'influenza ormonale: non solo la malattia inizia a svilupparsi durante la pubertà, ma la DS è più comune negli uomini che nelle donne, suggerendo un'influenza degli androgeni sull'unità pilosebacea (Gupta and Bluhm, 2004).

### 3.1.2 Possibili fattori immunologici

Nella DS, la proliferazione delle specie *Malassezia*, che sono lieviti commensali, sembra innescare una risposta immunologica, che stimola l'infiammazione che precipita le riacutizzazioni della DS, sebbene la via infiammatoria nella DS non sia ben definita (Gupta *et al.*, 2004).

La DS è più comune nei pazienti immunosoppressi, suggerendo che i meccanismi immunitari sono importanti nella patogenesi della malattia, l'associazione di una dermatosi squamosa con un modello di immunodeficienza è parallela a DS caratterizzata o in pazienti HIV positivi (Oranje *et al.*, 1986; Bergbrant *et al.*, 1991; Marino, McDonald and Romano, 1991; Jensen *et al.*, 2000).

### 3.1.3 Altre condizioni di comorbilità

Alcuni studi hanno dimostrato che la DS è più comune nei pazienti con il morbo di Parkinson o con disturbi dell'umore (Barbeau, 1970; Binder and Jonelis, 1983; Maietta *et al.*, 1990) o con HIV/AIDS (Mathes and Douglass, 1985; Marino, McDonald and Romano, 1991) rispetto alla popolazione generale.

E nonostante questi disturbi siano stati al centro della maggior parte della ricerca, gli studi hanno dimostrato che la DS è anche associata a pancreatite alcolica cronica (Barba *et al.*, 1982), virus dell'epatite (Cribier *et al.*, 1998), e vari tipi di cancro (Clift *et al.*, 1988).

È anche comune nei pazienti con malattie genetiche, come la sindrome di Down (Ercis, Balci and Atakan, 1996), la malattia di Hailey-Hailey (Marren and Burge, 1992), e la sindrome cardio-facio-cutanea (CFC) (Gross-Tsur, Gross-Kieselstein and Amir, 1990).

### 3.1.4 Controversie: la teoria della *Malassezia*

I lieviti lipofili del genere *Malassezia* (inizialmente noti come lieviti *Pityrosporum*) sono commensali del microbiota che si trova sulla pelle normale dal 75% al 98% degli adulti sani, e possiedono la capacità di metabolizzare i composti grassi nel sebo.

Il medico francese Louis-Charles Malassez (1842-1909) propose per la prima volta la connessione tra funghi e DS nel 1874 (Malassez, 1874), e successivamente nel 1904 anche Raymond Sabouraud, medico francese specializzato in dermatologia e micologia (1864-1938) (Sabouraud, 1904)

I primi ricercatori hanno proposto un ruolo causale per i lieviti *Pityrosporum* nella DS (MacKee and Lewis, 1938).

Questi lieviti sono ritenuti la causa della pitiriasi versicolor (detta anche tinea versicolor) e della follicolite da *Malassezia* e sembrano essere coinvolti nella patogenesi di comuni malattie della pelle, come DS, psoriasi e dermatite atopica (Won Lee *et al.*, 2011).

È stato proposto un nesso causale diretto tra lievito *Malassezia* e DS basato sulla distribuzione delle specie *Malassezia* sulla cute di sedi anatomiche ricche di lipidi, come viso, cuoio capelluto e tronco (Gupta *et al.*, 2003), sulla presenza di *Malassezia* nella cute affetta da DS e sulla risposta terapeutica osservata agli agenti antimicotici (Hay, 2011).

Il miglioramento della DS sembrava accompagnato da una riduzione del lievito sul cuoio capelluto, mentre la ricolonizzazione porta alla recidiva della malattia (Heng *et al.*, 1990; Piérard *et al.*, 2007). Inoltre, malattie associate alle specie *Malassezia* come la pitiriasi versicolor (Sunenshine, Schwartz and Janniger, 1998) e la follicolite *Pityrosporum* (Faergemann *et al.*, 1986), si trovano comunemente anche nei pazienti con DS.

Poiché le specie *Malassezia* sono normali commensali della pelle umana, i ricercatori successivi hanno rifiutato la possibilità che questa specie di lievito svolga un ruolo patogeno nella DS.

A differenza della pitiriasi versicolor, in cui i lieviti di *Malassezia* possono essere visti al microscopio ottico nella forma patogena del micelio (Erchiga *et al.*, 1999; Gupta, Kohli, Faergemann, *et al.*, 2001), in tutte le altre malattie cutanee, né il numero dei lieviti né la loro morfologia sono correlati alle lesioni cutanee.

La DS non è associata a queste alterazioni microscopiche, inoltre non è chiaro se i pazienti con DS abbiano o meno una conta di *Malassezia* più alta rispetto ai controlli normali (McGinley *et al.*, 1975;

Bergbrant and Faergemann, 1989), sebbene sia stata segnalata una correlazione tra la densità del lievito e la gravità della DS (Heng *et al.*, 1990).

Tra le 13 specie di *Malassezia* finora riconosciute (*M furfur*, *M obtusa*, *M globosa*, *M slooffiae*, *M sympodialis*, *M pachydermatis*, *M restricta*, *Myamotoensis*, *M nana*, *M japonica*, *M equine*, *M caprae* e *M dermatis*), *M restricta* e *M globosa* sono considerati gli organismi patogeni più importanti nello sviluppo di DS, sebbene alcuni rapporti abbiano anche implicato *M furfur*, *M sympodialis*, *M obtusa* e *M slooffiae* (Gupta *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2007; Won Lee *et al.*, 2011).

Sono stati condotti moltissimi studi (oltre 48 individuati) per determinare se la quantità e/o la specie di *Malassezia* riscontrata sulla pelle dei pazienti con DS è diversa da quella dei normali controlli.

*M pachydermatis* è stato raramente recuperato dalla pelle umana; è più probabile che venga coltivato da campioni di pelle ottenuti da animali.

Sempre nello stesso studio (Gupta, Kohli, Summerbell, *et al.*, 2001) è stato rilevato che la specie predominante nei pazienti con DS era *M globosa*, in contrapposizione a *M sympodialis* nella pelle normale.

Un altro studio (Nakabayashi, Sei and Guillot, 2000) ha rilevato *M globosa* e *M restricta* sulla pelle malata, ma principalmente *M globosa* nei controlli. Un terzo studio (Sandström Falk *et al.*, 2005) ha riscontrato *M sympodialis* nei pazienti con DS e nei controlli. Alcuni hanno affermato che predomina *M globosa* (Nakabayashi, Sei and Guillot, 2000; Gupta, Kohli, Summerbell, *et al.*, 2001; Gaitanis *et al.*, 2006; Tajima *et al.*, 2008) mentre altri hanno riscontrato che *M restricta* (Erchiga *et al.*, 1999; Gemmer *et al.*, 2002; Prohic, 2010) o *M sympodialis* (Sandström Falk *et al.*, 2005) sono le specie più comuni nelle lesioni di DS.

Questi risultati sono tutt'altro che conclusivi, e va tenuto presente che la prevalenza relativa delle sei specie lipofile sembra variare a seconda della regione geografica. Questa considerazione può, almeno in parte, spiegare questi risultati contrastanti.

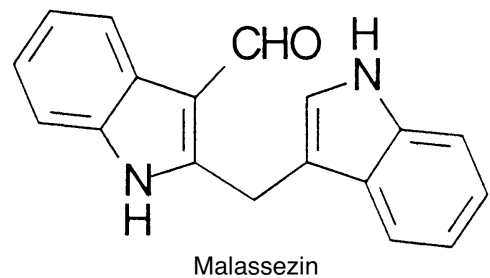
Le analisi del genoma completo di *M globosa* e del genoma parziale di *M restricta* (Xu *et al.*, 2007) hanno presentato enzimi di codifica genetica delle famiglie lipasi e fosfolipasi che potrebbero spiegare la dipendenza lipidica del genere. La secrezione di enzimi da parte di funghi patogeni umani è stata considerata un importante fattore di invasione e disseminazione nell'ospite; pertanto, si suggerisce che le lipasi e le fosfolipasi siano coinvolte nei meccanismi di patogenicità delle specie *Malassezia* (Xu *et al.*, 2007; Patño-Uzcátegui *et al.*, 2011).

È stato proposto che le lipasi possano essere correlate allo sviluppo di DS e potrebbero essere considerate fattori di virulenza. Alcuni autori suggeriscono che questi enzimi forniscano la capacità di metabolizzare i lipidi e di integrare gli acidi grassi nella parete cellulare fungina, e quindi sono molto importanti per la crescita (Paño-Uzcátegui *et al.*, 2011).

Ora è anche possibile sottotipizzare specie *Malassezia* come *M globosa* in diversi gruppi genetici. Non tutti i ceppi *M globosa* o *M restricta* possono essere isolati da DS (Tajima *et al.*, 2008), suggerendo che potrebbero esserci specifici caratteri fenotipici determinati dal ceppo di diversi funghi che spiegano la loro capacità di causare malattie (Hay, 2011).

Raschiamenti cutanei e analisi micologiche (Tajima *et al.*, 2008) hanno dimostrato che i pazienti con DS di solito portano un numero maggiore di *M furfur* rispetto agli individui privi di DS. L'esatto meccanismo con cui vengono indotte le lesioni cutanee rimane sconosciuto. Reazioni positive al patch test a *M furfur* si osservano meno frequentemente nei pazienti con DS rispetto a quelli con dermatite atopica (Nicolls, Midgley and Hay, 1990).

Oltre a 20 derivati dell'indolo, *M furfur* produce Malassezin, un composto indolico naturale (formula a lato), quando L-triptofano è l'unica fonte di azoto nel mezzo di coltura. Malassezin induce l'apoptosi nei melanociti umani in coltura attraverso l'attivazione del recettore degli idrocarburi arilici (AhR).



Il sinergismo di Malassezin con gli altri indoli è considerato responsabile degli aspetti clinici della pitiriasi versicolor, così come l'ipopigmentazione (ridotta sintesi di melanina da parte dei melanociti), la resistenza delle lesioni della pitiriasi versicolor alle radiazioni ultraviolette (pitiriacitrina) e la downregulation della risposta infiammatoria (pitiriarubine) (Wille *et al.*, 2001; Gaitanis *et al.*, 2008).

### 3.1.5 La teoria iperproliferativa

Negli anni passati, la DS è stata vista principalmente come un disturbo dell'iperproliferazione: è stato proposto che i lieviti fossero incidentali a una dermatosi infiammatoria primaria. Si pensava che la desquamazione della pelle fosse dovuta all'aumento del turnover epidermico (Ackerman and Kligman, 1969; Leyden, McGinley and Kligman, 1976).



La reattività di questa condizione ai farmaci cheratolitici e antinfiammatori (come l'acido salicilico e i corticosteroidi, rispettivamente), e l'incapacità di rispondere all'amfotericina B topica nonostante la presenza di forfora, è stata presa come prova di questa ipotesi (Leyden, McGinley and Kligman, 1976).

Inoltre, la psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle che condivide alcune caratteristiche cliniche con DS. La psoriasi si presenta con chiazze squamose eritematose ben definite, con squame argentate spesse sul cuoio capelluto, sul tronco e sugli arti, specialmente sui gomiti e sulle ginocchia. Quando sia la psoriasi che la DS sono localizzate esclusivamente sul cuoio capelluto senza il coinvolgimento di altri siti cutanei, anche una biopsia cutanea potrebbe non discriminare accuratamente tra queste due condizioni. Uno studio osservazionale retrospettivo ha valutato la dermoscopia manuale come un metodo prezioso per differenziare tra psoriasi del cuoio capelluto e DS (Kim *et al.*, 2011).

## 3.2. Fattori esogeni

Spesso è difficile separare i ruoli di malattia, stile di vita e alimentazione nello sviluppo della DS: chi soffre di alcolismo o depressione (Maietta *et al.*, 1990) spesso mangia male e/o ha pratiche igieniche inadeguate che possono contribuire ai loro problemi dermatologici.

Per questi motivi i fattori esogeni rilevanti per la DS sono molti, ma sono anche difficili da scovare e c'è ancora moltissimo da studiare e ricercare.

### 3.2.1 Fattori nutrizionali

(verranno approfonditi nei capitoli successivi di questa tesi)

(Balnave, 1977; Pekarek *et al.*, 1979; Brenner and Horwitz, 1988a, 1988b; Sanders *et al.*, 2019; Barilo and Smirnova, 2022; Gürtler and Laurenz, 2022)

### 3.2.2 Stile di vita

Aspetti sociali come l'alcolismo e la depressione possono aumentare la predisposizione alla DS (Rosset and Oki, 1971; Shellow, 1983; Maietta, Rongioletti and Rebora, 1991)

### 3.2.3 Fattori ambientali

La DS, come la maggior parte delle malattie cutanee, può essere influenzata da fattori ambientali interni ed esterni. Purtroppo, la maggior parte degli studi disponibili riguardano la dermatite atopica o l'eczema atopico, e pochi studi sui fattori di rischio ambientale per la DS.

Uno di questi studi, olandese, ha rilevato che la DS era più comune nella stagione invernale rispetto a quella estiva (Sanders *et al.*, 2018).

Fra i tantissimi fattori analizzati da questo studio, sono risultati determinanti per la DS il sesso, il colore della pelle e la stagione, mentre l'obesità, la depressione, l'ipertensione, il consumo di alcol e il consumo di tabacco non lo sono stati. (Tabella 4) (Sanders *et al.*, 2018)

Table 3 A summary of reported and tested risk factors for seborrhoeic dermatitis

Determinants	Previous studies			Rotterdam Study Summary (Table 2)
	References	Summary	Measurements	
Male sex	3, 8–11	Higher prevalence for males in adult population	Ratio, male: female ≈ 1.4 : 1	Seborrhoeic dermatitis has a strong association with male sex
Age	3, 8, 9	Peak between 30 and 50, which mostly persists in old age	Prevalence graphs	No association. Relatively high prevalence in this elderly cohort
Obesity	4, 12	Increased triceps skinfold in male adolescents Higher percentage of obesity in adult population	Adjusted PR 1.56, 95% CI 1.12–2.18 16.3% vs. 15.3%, P = 0.014	No association
Skin colour	4	Higher prevalence in white skinned male adolescents	Adjusted PR (white skin) 1.42, 95% CI 1.06–1.92	Decreased risk in white–olive and brown skin vs. white skin
Education	4, 12	No significant effect of socio-economic status in two studies Higher prevalence with high socio-economic status in one study	– 25.4% vs. 19.1%, P = 0.001	No association
Hypertension	12	One study found an association between hypertension and seborrhoeic dermatitis	Adjusted OR 1.23, 95% CI 1.12–1.35	No association
Depression	13, 16	Increased prevalence in depressive patients, not adjusted	36% vs. 9%, P < 0.01	No association
Stress	13–15	Self-reported triggering factor More stressful life events in seborrhoeic dermatitis patients  Higher perceived stress scale	– Mean ± SD: 5.47 ± 3.92 vs. 3.27 ± 2.96, P < 0.05 Adjusted OR 1.065 95% CI 1.021–1.110, P = 0.003	No association
Season	17, 18	Self-reported seasonal influences: higher disease severity in winter and lowest in summer  Visits for the diagnosis of seborrhoeic dermatitis to the outpatient clinic	52% reported seasonal influences: more skin problems in winter (50%), fewer in summer (77%) Spring 42%, summer 7%, autumn 25%, winter 25%	Lowest risk for seborrhoeic dermatitis in summer
Smoking	4, 12	One study showed no effect of smoking Another study showed a slightly lower incidence of smokers in the seborrhoeic dermatitis group, not adjusted	Adjusted PR (smoking) 1.06, 95% CI 0.75–1.50, P = 0.7 16.2% vs. 19.6%, P = 0.001	No association
Alcohol	12, 19	No study with a control group shows an association	Alcohol misuse 0.3% (seborrhoeic dermatitis) vs. 0.5% (control), P = 0.13	No association

PR, prevalence ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Tabella 4: una sintesi dei fattori di rischio segnalati e testati per la DS (Sanders *et al.*, 2018)

In linea con studi precedenti, la prevalenza della DS è stata descritta essere più bassa durante l'estate, il che potrebbe essere spiegato da una maggiore esposizione ai raggi ultravioletti (UV). Gli effetti immunosoppressivi cutanei indotti dai raggi UV potrebbero ridurre la risposta infiammatoria agli stimoli ambientali e le radiazioni UV hanno un effetto diretto sul microbioma, compreso il lievito di *Malassezia* della pelle (Wikler *et al.*, 1990; Lee *et al.*, 2013).

La diminuzione del rischio di dermatite seborroica nelle persone con pelle colorata è di nuovo coerente con uno studio precedente (de Avelar Breunig *et al.*, 2012).

Sebbene ciò possa essere dovuto a un bias diagnostico negli individui di carnagione scura, poiché l'eritema è meno evidente, potrebbe anche essere il risultato di una funzione barriera superiore nella pelle più pigmentata (Man *et al.*, 2014).

Sono necessari ulteriori studi sui fattori di rischio interni ed esterni per le malattie della pelle degli adulti. Lo studio CCHH (China, Children, Homes, Health) è uno studio multicentrico proveniente dalla Cina (Zhang *et al.*, 2013).

In tale studio sono stati raccolti dati sulla salute di giovani adulti.

In una recente ricerca sono state studiate le associazioni tra fattori ambientali domestici (diversi da umidità e muffe) e sintomi di eczema, eritema facciale e dermatite seborroica negli adulti basandosi sui dati dello studio CCHH. Inoltre, sono stati considerati anche fattori quali il clima, l'inquinamento atmosferico e il prodotto interno lordo (PIL) (Wang *et al.*, 2022).

Questo studio multicentrico condotto in Cina ha evidenziato che vivere in una città con un livello di sviluppo economico (PIL pro capite) più elevato era associato a meno sintomi di dermatite seborroica. Mentre un livello più alto di PM 10 nelle città ha aumentato il rischio di sintomi di dermatite seborroica.

Anche un livello più elevato di urbanizzazione e abitare vicino a strade molto trafficate erano associati a DS, pertanto, l'inquinamento atmosferico urbano influenza questo disturbo della pelle.

In precedenza non erano stati trovati studi sulle associazioni tra inquinamento atmosferico e sintomi di DS.

Lo studio ha anche analizzato l'uso del condizionatore d'aria, e sono stati messi in relazione meno sintomi di DS per chi ne faceva uso. I condizionatori d'aria sono installati nella maggior parte delle famiglie nel centro sud della Cina, dove la temperatura durante la stagione estiva raggiunge i 35–40°C. Il condizionatore d'aria può ridurre la temperatura interna e l'umidità relativa dell'aria. I risultati dello studio indicano il potenziale effetto protettivo dell'uso del condizionatore d'aria in un clima caldo con estati calde per i sintomi della dermatite seborroica.

Infine, anche gli allergeni provenienti da parassiti interni, come scarafaggi e ratti/topi, possono aumentare il rischio di DS.

Lo studio terminava suggerendo come la riduzione dell'inquinamento atmosferico esterno, la diminuzione delle fonti interne di emissioni chimiche e allergeni e il mantenimento di una buona igiene in casa potevano essere utili per i sintomi della pelle degli adulti in Cina (Wang *et al.*, 2022).

## 4. FISIOPATOLOGIA

La DS dell'adolescente e dell'adulto di solito inizia con una lieve desquamazione untuosa (squame giallastre) del cuoio capelluto con eritema e desquamazione delle pieghe naso-labiali, labbro superiore, palpebre e sopracciglia (Figura 1) (Schwartz, Janusz and Janniger, 2006)



Figura 1: desquamazione pieghe naso-labiali e del labbro superiore

o della cute retro-auricolare. Il ridimensionamento è spesso in concomitanza con una carnagione grassa e appare in aree di maggiore attività delle ghiandole sebacee (ad es. padiglione auricolare, area della barba, sopracciglia, tronco [aree della flessione e sottomammaria; Figura 2]).

La distribuzione delle lesioni è generalmente simmetrica e la DS non è né contagiosa né fatale.



Figura 2: Arrossamento area della flessione sottomammaria

### 4.1 Esempi di manifestazioni cliniche e concomitanza con altri disturbi cutanei

Oltre alla sua comparsa in pazienti con alcune malattie sottostanti, la DS può coincidere con altri disturbi dermatologici, che coinvolgono la faccia centrale (Figura 3), ad es. acne rosacea (Gupta and Chaudhry, 2005). La DS e l'acne rosacea possono essere associate a irritazione oculare o blefarite, con occlusione della ghiandola di Meibomio e formazione di ascessi. (McCulley, Dougherty and Deneau, 1982; McCulley and Dougherty, 1985; Zug, Palay and Rock, 1996)

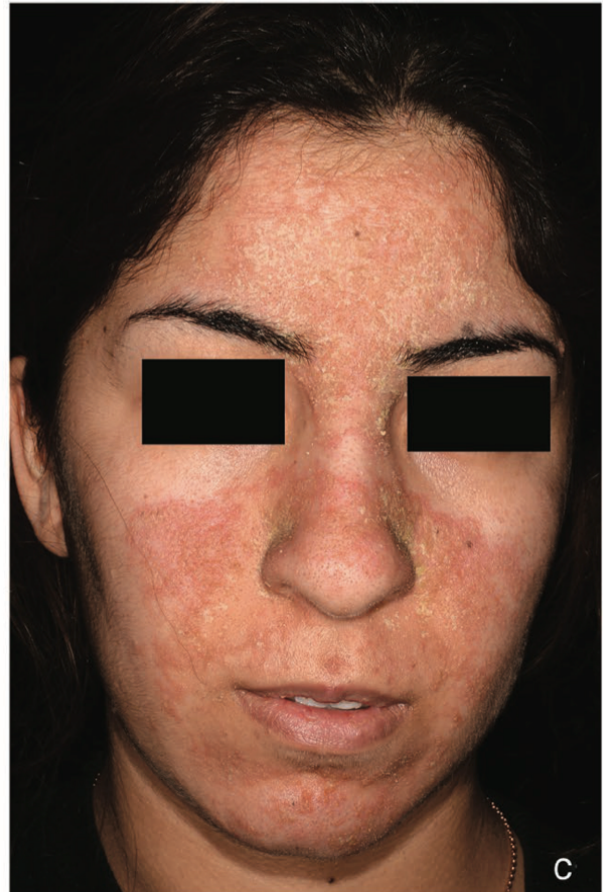
Può favorire anche la formazione di otite esterna. (Shiota *et al.*, 2009; Kesser, 2011) La DS è anche comunemente osservata con l'acne volgare (Reisner, 1973), a sostegno dello stereotipo che le persone con DS hanno la pelle grassa.



Figura 3: altri disturbi dermatologici della faccia centrale con DS

Malattie associate a *Malassezia* spp. si trovano comunemente anche nei pazienti con DS; questi includono la pitiriasi versicolor (Sunenshine, Schwartz and Janniger, 1998) e la follicolite del pityrosporum (Faergemann *et al.*, 1986).

Figura 4: confronto clinico di dermatosi facciali infiammatorie: acne volgare (a), rosacea (b), dermatite seborroica (c), dermatite periorale (d). (Gürtler and Laurenz, 2022)



Sul torace possono comparire due tipi di DS: un tipo petaloide comune e un tipo pitiriasiforme più raro (Janniger and Schwartz, 1995).

Il primo inizia come piccole papule follicolari e perifollicolari di colore bruno-rossastro con squame untuose. Queste papule diventano chiazze che ricordano la forma di petali di fiori o di un medaglione (dermatite seborroica da medaglione). Il tipo pitiriasiforme ha spesso macule e chiazze generalizzate che assomigliano a un'estesa pitiriasi rosea. Queste chiazze raramente producono un'eruzione così generalizzata da causare eritroderma.

Nei neonati, la dermatite seborroica può presentarsi come squame spesse e untuose sul vertice del cuoio capelluto (detta anche crosta latte) (Janniger, 1993).

La condizione non è pruriginosa nei neonati, come nei bambini più grandi e negli adulti. Tipicamente, la dermatite acuta (caratterizzata da stillicidio e pianto) è assente. Le squame possono variare di colore, apparendo bianche, biancastre o gialle. I neonati con squame grandi e secche hanno spesso una DS psoriasiforme. Questa presentazione è spesso l'unico segno di DS nei neonati e di solito si verifica nella terza o quarta settimana dopo la nascita. Tuttavia, il cuoio capelluto, il viso centrale, la fronte e le orecchie possono presentare squame fini e diffuse. La dermatite può diventare generalizzata. Possono essere coinvolte le pieghe flessionali, spesso con un essudato lattiginoso che si manifesta come una dermatite da pannolino che può anche diventare generalizzata. La DS generalizzata è rara nei bambini altrimenti sani e di solito è associata a immunodeficienze. I bambini immunocompromessi con DS generalizzata hanno spesso diarrea concomitante e ritardo della crescita (malattia di Leiner) (Mario Mastrodonato, Diaferio and Logroscino, 2003; Mastrodonato *et al.*, 2004); pertanto, i bambini con questi sintomi dovrebbero essere valutati per immunodeficienze (Jacobs and Miller, 1972; Miller, 1979; Sonea, Moroz and Reece, 1987).

Le presentazioni cliniche della DS sono ben riassunte in questa tabella (Tabella 5) dello studio (Borda Louis J. and Wikramanayake Tongyu C., 2015)

		Features
<b>Dandruff</b>		Light, white to yellow and dispersed flaking on the scalp and hair without erythema. Absent to mild pruritus. Can spread to hairline, retro-auricular area and eyebrows.
<b>SD in Infants</b>	Scalp	Cradle Cap: Most Common. Red-yellow plaques coated by thick, greasy scales on vertex, appearing within 3 months of age.
	Face/Retro-auricular area	Erythematous, flaky, salmon-colored plaques on forehead, eyebrows, eyelids, nasolabial folds, or retro-auricular areas.
	Body folds	Lesions have moist, shiny, non-scaly aspects that tend to coalesce on neck, axillae or inguinal area.
	Trunk	More extensive form: Sharply limited plaques of erythema and scaling that cover lower abdomen.
	Generalized	Leiner's Disease: Unusual, associated with immunodeficiency. Absent to mild pruritus. Concurrent diarrhea and failure to thrive. Spontaneous clearing within weeks to few months.
<b>SD in Adults</b>	Scalp	From mild desquamation to honey-colored crusts attached to scalp and hair leading to alopecia. May reach into forehead as scaly erythematous border known as "corona seborrheica".
	Face/Retro-auricular area	Forehead, eyebrows, glabella or nasolabial folds. May spread to malar regions and cheeks in butterfly distribution.
		Eyelids: Yellowish scaling between eye lashes. Can lead to blepharitis with honey-colored crusts on free margin. Retro-auricular area: Crusting, oozing and fissures. May expand to external canal, with marked itching on occasionally secondary infection (otitis externa).
	Upper Chest	Petaloid type (common): small, reddish follicular and perifollicular papules with oily scales at onset that become patches resembling a medallion (flower petals). Pityriasiform type: Widespread 5-15 mm oval-shaped, scaly macules and patches. Distributed along the skin tension lines (similar to extensive pityriasis rosea). New eruptions can continue for >3 months. Commonly on face and intertriginous areas.
Body Folds	Moist, macerated appearance with erythema at the base and periphery on axillae, umbilicus, breast fold, genital or inguinal area. May progress to fissures and secondary infection.	
<b>SD with immune-suppression*</b>		Extensive, severe and refractory to treatment. In both children and adults with AIDS†. Unusual sites involved such as extremities. More widespread with CD4 counts <200 cells/mm <sup>3</sup> . Associated with rosacea, psoriasis and acne.

\*Human Immune-deficiency Virus (HIV), lymphoma and organ transplant recipients.

†AIDS: Acquired Immune-Deficiency Syndrome.

Tabella 5: presentazioni cliniche di dermatite seborroica e forfora



## 5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Purtroppo, un certo numero di disturbi è molto simile alla DS (Tabella 6):

Differential Diagnosis of Seborrheic Dermatitis
Atopic dermatitis
Candidiasis
Dermatophytosis
Langerhans cell histiocytosis
Psoriasis
Rosacea
Systemic lupus erythematosus
Tinea infection

Tabella 6: diagnosi differenziale di dermatite seborroica

per tale motivo, la diagnosi differenziale assume un ruolo molto importante nel diagnosticare correttamente la DS.

La principale diagnosi differenziale di DS comprende psoriasi, dermatite atopica (principalmente nella forma pediatrica di DS), tinea capitis (tigna del cuoio capelluto), rosacea e lupus eritematoso sistemico (LES) (Naldi and Rebora, 2009; Sampaio *et al.*, 2011; Clark, Pope and Jaboori, 2015) (Tabella 7). (Borda Louis J. and Wikramanayake Tongyu C., 2015)

La psoriasi volgare può essere difficile da distinguere dalla DS, interessando posizioni simili, ma si presenta con placche del cuoio capelluto nettamente delimitate, più spesse e con squame bianco argentate. (Naldi and Rebora, 2009; Boehncke, 2015)

Anche altri segni di psoriasi, come la vaiolatura delle unghie o l'onicolisi distale, possono facilitare la distinzione. (Janniger *et al.*, 2005; Szepietowski *et al.*, 2014)

Diagnosis	Diagnostic Clues	
<b>Psoriasis</b>	Usually involves extensor, palmar, plantar, nails and extensor areas. Thick plaques sharply limited with silvery white scales. Positive family history. Arthritis present in 10% of patients. Uncommon in children.	
<b>Atopic Dermatitis</b>	First appearance after 3 months of age, pruritus and restlessness are common. Frequently involves scalp, cheeks and extensor areas. Flexures involvement is more frequent in older ages. Family history of atopy such as eczema, allergic rhinitis and asthma. Self resolved by age 12.	
<b>Tinea Capitis</b>	Commonly seen in children, frequently accompanied by hair loss patches with "black dots" (broken hair). Highly contagious. KOH examination of the hair shaft and fungal culture confirm the diagnosis. Household members of patient should be examined.	
<b>Rosacea</b>	Usually targets the face. Papulopustules and telangiectasias on the malar, nose and perioral regions with slight desquamation. Recurrent edema and flushing.	
<b>Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</b>	In acute stage, butterfly rash on face that spares the nose bridge or nasolabial folds. Photosensitivity is common. Skin lesions are generally associated with other clinical signs of SLE. Histology and serologic tests such as antinuclear autoantibodies confirm the diagnosis.	
<b>Others</b>	<b>Pemphigus Foliaceus</b>	Erythema, scaling and crusting that first present on the scalp and face can expand to chest and back. Histology, direct immunofluorescence with anti-desmoglein antibodies confirm diagnosis.
	<b>Pityriasis Rosea</b>	Abrupt onset, appearance of herald patch and resolution within weeks.
	<b>Secondary syphilis</b>	Peripheral lymph-adenopathy, mucosal lesions and palmoplantar macula-papules. Serology tests such as VDRL/RPR, FTA-ABS* confirm diagnosis.
	<b>Diaper Dermatitis</b>	Occurs on convex skin surfaces in contact with diaper, such as lower abdomen, genitalia, buttocks and upper thighs. Sparing skin folds. Pustules are common.
	<b>Langerhans cell histiocytosis</b>	Multisystem disease. Brown to purplish papules prone to coalesce on the scalp, retro-auricular areas, axillae and inguinal folds. Possible lytic bone lesions, liver, spleen and lung involvement. Histology confirms diagnosis.

\*VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; RPR: Rapid Plasma Regain; FTA-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption.

Tabella 7: diagnosi differenziale di dermatite seborroica e forfora

Le lesioni nella dermatite atopica di solito non compaiono prima dei 3 mesi di età, mentre le lesioni nella DS di solito compaiono prima e raramente colpiscono le aree estensori.

I neonati possono avere una dermatite atopica che è prevalente in alcune aree del corpo (ad esempio, cuoio capelluto, viso, aree del pannolino, superfici degli arti estensori), suggerendo una DS. (Turner and Schwartz, 2006)

La dermatite atopica negli adulti compare tipicamente nelle fosse antecubitali e poplitee.

La tinea capitis (tigna del cuoio capelluto), una malattia altamente contagiosa, mostra tipicamente macchie squamose di caduta dei capelli del cuoio capelluto associate a "punti neri", che rappresentano le estremità distali dei capelli spezzati (Meadows-Oliver, 2009). Al contrario, la DS non è associata alla caduta dei capelli.

La rosacea di solito colpisce le aree malari del viso, risparmiando le pieghe naso-labiali e non ha squame; d'altra parte, le lesioni da DS facciali sono generalmente squamose e colpiscono le pieghe naso-labiali, le palpebre e le sopracciglia, senza vampate di calore o teleangectasie associate (Naldi and Rebora, 2009; Tüzün *et al.*, 2014; Clark, Pope and Jaboori, 2015).

Infine, le lesioni cutanee nel lupus eritematoso sistemico (LES) spesso seguono una chiara distribuzione fotografica, come riacutizzazioni acute di rash malare bilaterale, e possono essere associate ad anomalie extra cutanee come artrite, afte, glomerulonefrite o cardiomiopatia (Naldi and Rebora, 2009; Lisnevskaja, Murphy and Isenberg, 2014); la DS non ha un modello di distribuzione fotografica e non influisce su sistemi di organi diversi dalla pelle.

Altre condizioni meno comuni che possono assomigliare alla DS sono il pemfigo foliaceo, la pitiriasi rosea, la sifilide secondaria, la dermatite da pannolino e l'istiocitosi cutanea a cellule di Langerhans (Mathes and Douglass, 1985; Schwartz, Janusz and Janniger, 2006; Sampaio *et al.*, 2011; Clark, Pope and Jaboori, 2015), tutte riassunte nella Tabella 2.

La maggior parte di queste condizioni può essere differenziata per presentazione clinica e anamnesi; sebbene la sifilide, il pemfigo foliaceo e il lupus eritematoso sistemico (LES) possano richiedere una conferma di laboratorio.

Inoltre, alcuni farmaci (griseofulvina, etionamide, buspirone, aloperidolo, clorpromazina, IL-2, interferone- $\alpha$ , metildopa, psoraleni) e carenze nutrizionali (piridossina, zinco, niacina e riboflavina) possono indurre una dermatite simil-DS, sebbene il meccanismo rimanga sconosciuto (Valia, 2006;

Yamamoto and Tsuboi, 2007). Queste condizioni possono coesistere anche con DS, rendendo la diagnosi più difficile.

## **Diagnosi**

La diagnosi di DS è in genere fatta dall'anamnesi e dall'esame obiettivo. In rari casi, è necessaria una biopsia cutanea per la diagnosi differenziale. Istologicamente, lo sviluppo della DS può essere suddiviso in due fasi. Nella fase acuta e subacuta, la DS mostra infiltrati infiammatori perivascolari e perifollicolari superficiali, composti principalmente da linfociti e istiociti in associazione a spongiosi e iperplasia psoriasiforme, e può essere accoppiato a paracheratosi intorno all'apertura follicolare ("paracheratosi della spalla"). I neutrofili si trovano anche nella crosta di squame ai margini degli osti follicolari. Nelle lesioni croniche, invece, possono essere presenti marcata iperplasia psoriasiforme e paracheratosi con dilatazione delle venule del plesso superficiale che ricorda la psoriasi (Schwartz, Janusz and Janniger, 2006; Sampaio *et al.*, 2011; Reider N and Fritsch PO, 2012). Tuttavia, nella psoriasi la paracheratosi è spesso associata ad assottigliamento o perdita dello strato granulare a causa della differenziazione accelerata dei cheratinociti.

La forfora mostra molte caratteristiche comuni con la DS in istologia, come iperplasia epidermica, paracheratosi e lieviti di *Malassezia* che circondano le cellule paracheratosiche (Schwartz JR, Cardin CW and Dawson TL, 2010). Mentre le cellule infiammatorie come i linfociti e le cellule NK possono essere presenti in gran numero nella DS, la forfora mostra una sottile infiltrazione di neutrofili o nessuna infiltrazione. Questi risultati supportano l'idea che forfora e la DS siano uno spettro continuo della stessa entità della malattia con gravità e posizione diverse (Schwartz *et al.*, 2013).

## 6. TERAPIA

### 6.1 Terapia di base e classica

Sebbene la DS non abbia una cura permanente, sono disponibili una varietà di trattamenti efficaci per questa condizione. Ci si concentra sul controllo delle riacutizzazioni acute e sul mantenimento della remissione con una terapia a lungo termine. I problemi di efficacia, facilità d'uso, sicurezza e conformità dei farmaci devono essere presi in considerazione quando si seleziona un trattamento per fornire il miglior risultato clinico. Anche l'età del paziente è una considerazione importante. I trattamenti consolidati includono terapie sintomatiche come cheratolitici e terapie eziologiche, come antinfiammatori (immunomodulatori) corticosteroidi topici e antimicotici.

Terapie efficaci per la dermatite seborroica includono agenti antinfiammatori (immunomodulatori), agenti cheratolitici, antimicotici e farmaci alternativi riassunti nella tabella 8

(Faergemann, 1986; Janniger, 1993; Rigopoulos et al., 1994, 2004; Zeharia, Mimouni and Fogel, 1996; Cassano et al., 2002; Crutchfield, 2002; Piérard-Franchimont and Piérard, 2002; Piérard-Franchimont et al., 2002; Satchell et al., 2002; Squire and Goode, 2002; Chosidow, Maurette and Dupuy, 2003; Dreno et al., 2003; Meshkinpour, Sun and Weinstein, 2003; Milani et al., 2003; Baysal et al., 2004; Gupta, Madzia and Batra, 2004; Lebwohl and Plott, 2004; Reichrath, 2004; Wannanukul and Chiabunkana, 2004; Schwartz, Janusz and Janniger, 2006).

Therapy	Usage
<b>Anti-inflammatory (immunomodulatory) agents</b>	
Steroid shampoo	
Fluocinolone (Synalar)	Two times per week
Topical steroids	
Fluocinolone	Daily
Betamethasone valerate lotion (Beta-Val)	Daily
Desonide cream (Desowen)	Daily
Topical calcineurin inhibitors	
Tacrolimus ointment (Protopic)*	Daily
Pimecrolimus cream (Elidel)*	Daily
<b>Keratolytics</b>	
Salicylic acid shampoo	Two times per week
Tar shampoo	Three times per week
Zinc pyrithione shampoo (also has antifungal properties)	Two times per week
<b>Antifungals</b>	
Ketoconazole shampoo (Nizoral)	Three times per week
Selenium sulfide shampoo (Selsun)	Two times per week
<b>Alternative medication</b>	
Tea tree oil shampoo	Daily

\*—Off-label use.

Information from references 1 through 3 and 20 through 37.

Tabella 8: terapie per il trattamento della dermatite seborroica

I lieviti *Malassezia* sono suscettibili a un'ampia gamma di trattamenti topici non specifici e antimicotici e sono disponibili anche diversi agenti orali efficaci. I trattamenti più vecchi, condotti con shampoo a base di acido salicilico o catrami minerali, tendevano a mancare di attività antimicotica e generalmente possedevano solo proprietà cheratolitiche (Gupta, Madzia and Batra, 2004).

### 6.1.1 Agenti antinfiammatori (immunomodulatori)

Il trattamento convenzionale per la DS adulta del cuoio capelluto inizia con steroidi topici o un inibitore della calcineurina. Queste terapie possono essere somministrate come shampoo, come soluzioni di steroidi topici, come lozioni applicate sul cuoio capelluto o creme applicate sulla pelle. (Squire and Goode, 2002; Chosidow, Maurette and Dupuy, 2003; Milani *et al.*, 2003; Lebwohl and Plott, 2004)

Gli adulti con DS usano tipicamente steroidi topici una o due volte al giorno, spesso in aggiunta allo shampoo. Gli steroidi topici a bassa potenza possono trattare efficacemente la DS infantile o adulta delle aree flessionali o la DS recalcitrante persistente negli adulti. (Faergemann, 1986; Schwartz, Janusz and Janniger, 2006)

Una preparazione azolica topica può essere combinata con un regime di desonide (una dose al giorno per due settimane) per la DS facciale. (Piérard-Franchimont and Piérard, 2002)

Gli inibitori topici della calcineurina (ad es. tacrolimus unguento, pimecrolimus crema) hanno proprietà fungicide e antinfiammatorie senza il rischio di atrofia cutanea, che è associata agli steroidi topici. (Crutchfield, 2002; Meshkinpour, Sun and Weinstein, 2003; Rigopoulos *et al.*, 2004)

Gli inibitori della calcineurina sono anche delle buone terapie quando sono colpiti il viso e le orecchie. Tuttavia, è necessaria una settimana di utilizzo quotidiano prima che i benefici siano evidenti.

### 6.1.2 Agenti cheratolitici

Alcune terapie sopra indicate con agenti antinfiammatori per il trattamento della DS potrebbero aver avuto proprietà antimicotiche e cheratolitiche, ma non specifiche. (Janniger and Schwartz, 1995; Gupta, Madzia and Batra, 2004)

I cheratolitici ampiamente utilizzati per il trattamento della DS includono shampoo a base di catrame, acido salicilico e zinco piritione. Lo zinco piritione ha proprietà cheratolitiche e antimicotiche aspecifiche (Janniger, 1993; Piérard-Franchimont *et al.*, 2002) e può essere applicato due o tre volte alla settimana. I pazienti devono lasciare questi shampoo sui capelli per almeno cinque minuti per assicurarsi che raggiungano il cuoio capelluto. I pazienti possono anche usarlo su altri siti interessati, come il viso. La DS infantile del cuoio capelluto richiede un approccio delicato (Janniger, 1993) (ad es. uno shampoo delicato e non medicato).

### 6.1.3 Agenti antimicotici

La maggior parte degli agenti antimicotici attacca la *Malassezia* associata a DS. (Janniger and Schwartz, 1995; Gupta, Madzia and Batra, 2004)

Una preparazione in gel di ketoconazolo una volta al giorno, combinata con un regime di due settimane di desonide una volta al giorno, può essere utile per la DS facciale. (Piérard-Franchimont and Piérard, 2002)

Spesso vengono utilizzati shampoo contenenti solfuro di selenio o un azolo. (Faergemann, 1986; Janniger and Schwartz, 1995; Piérard-Franchimont *et al.*, 2002; Gupta, Madzia and Batra, 2004)

Questi shampoo possono essere applicati due o tre volte alla settimana. Anche il ketoconazolo (crema o gel schiumogeno) (Chosidow, Maurette and Dupuy, 2003; Dreno *et al.*, 2003) e la terbinafina orale possono essere utili. (Cassano *et al.*, 2002)

Altri agenti antimicotici topici includono ciclopirox (Baysal *et al.*, 2004; Lebwohl and Plott, 2004) e fluconazolo. (Rigopoulos *et al.*, 1994)

I pazienti possono anche usare un ketoconazolo al 2% o uno shampoo al fluconazolo. (Rigopoulos *et al.*, 1994; Zeharia, Mimouni and Fogel, 1996; Squire and Goode, 2002)

Alcuni azoli (ad es. itraconazolo, ketoconazolo) hanno anche proprietà antinfiammatorie. (Reichrath, 2004)

### 6.1.4 Soluzioni alternative

Sebbene siano disponibili molte terapie convenzionali (antimicotici azolici, creme steroidee a bassa potenza, antinfiammatori non steroidei topici), i pazienti sono sempre più angosciati dall'idea di una condizione cronica di DS e sono alla ricerca di un approccio alla sua eliminazione. Altri sperano in opzioni di trattamento più naturali, con meno rischi di effetti collaterali a lungo termine, da qui il crescente interesse per soluzioni integrative (Rupani, 2016).

Per tali ragioni le terapie naturali stanno diventando sempre più popolari.

L'olio dell'albero del tè (olio di Melaleuca) è un olio essenziale di un arbusto originario dell'Australia, che ha sia un uso storico che dati di studio sulla DS.

Satchell e colleghi hanno collegato l'azione antimicrobica dell'olio dell'albero del tè alla molecola terpinen-4-olo e hanno ulteriormente dimostrato in uno studio randomizzato controllato che l'uso quotidiano di uno shampoo al 5% ha prodotto un miglioramento dei sintomi del 41%, rispetto all'11% del gruppo placebo, dimostrando di essere una terapia efficace e ben tollerata se usata quotidianamente (Satchell *et al.*, 2002).

L'olio di semi di borragine è ricco di acido gamma-linolenico (GLA), che si presume abbia benefici antinfiammatori. I dati sono contrastanti su questo, tuttavia uno studio sulla DS infantile ha dimostrato una risoluzione del 100% entro due settimane dall'applicazione topica di olio di borragine (Tolleson and Frithz, 1993), ma uno studio di follow-up condotto dallo stesso gruppo non è riuscito a dimostrare il beneficio clinico (Tolleson, Frithz and Stenlund, 1997).

Anche l'*Aloe vera*, pianta incredibilmente complessa, è stata studiata per il trattamento di dermatiti. L'estratto di *Aloe vera* differisce nella composizione chimica in base al suolo e al clima ambientale e contiene numerosi composti attivi: acido salicilico, zinco, potassio, calcio, magnesio e colesterolo, solo per citarne alcuni. Ha proprietà antimicotiche e cicatrizzanti, con applicazioni medicinali popolari che vanno dalle ustioni al congelamento. In studi limitati sulla DS, è stato dimostrato che l'estratto aiuta contro l'untuosità del cuoio capelluto e la caduta dei capelli (el Zawahry, Hegazy and Helal, 1973; Klein and Penneys, 1988).

Anche i rimedi omeopatici si sono diffusi negli ultimi anni come soluzione alternativa alle terapie tradizionali. Si basano sui principi del "simile cura il simile" - l'idea che una malattia può essere curata da una sostanza che produce sintomi simili in persone sane e della "legge della dose minima" – l'idea che minore è la dose del farmaco, maggiore è la sua efficacia. Sebbene questo rimanga un sistema molto dibattuto e controverso, con risultati incoerenti e dati scientifici limitati a sostegno del suo utilizzo, molti pazienti incorporano elementi dell'omeopatia nelle loro cure mediche. Smith e colleghi hanno condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco utilizzando una miscela omeopatica di bromuro di potassio orale, bromuro di sodio, solfato di nichel e cloruro di sodio per il trattamento della DS. Il gruppo di studio ha ottenuto un miglioramento significativo rispetto al gruppo placebo del 38,5%, mentre le condizioni del gruppo placebo sono peggiorate (in media del -10,8%) (Smith, Baker and Williams, 2002).

Tali dati sono tuttavia difficili da riprodurre e standardizzare.

Quando la National Eczema Association ha condotto un sondaggio su Facebook sui rimedi casalinghi più popolari per la DS, l'aceto di mele ha avuto un ruolo di primo piano e sembrava essere una panacea tra gli estimatori delle cura fai-da-te, con alcuni che lo promuovevano come una bevanda da assumere giornalmente e altri che riportavano risultati addirittura tramite il suo utilizzo topico; così anche, però, il bicarbonato di sodio topico. Sebbene apparentemente innocuo, l'aceto topico è piuttosto caustico, può provocare ustioni chimiche, (Bunick *et al.*, 2012) quindi è importante consigliare e avvisare i pazienti sulle modalità di diluizione. (Rupani, 2016)

### 6.1.5 Meccanismi d'azione

Tra i farmaci sopra citati, gli azoli rappresentano la più ampia classe di antimicotici impiegati nel trattamento della DS. Gli azoli inibiscono la conversione del lanosterolo in ergosterolo, un componente essenziale della membrana cellulare fungina, inibendo l'enzima lanosterolo 14- $\alpha$ -demetilasi del citocromo P450 fungino (CYP450) (Gupta *et al.*, 1998; Ghannoum and Kuhn, 2002). Questo è un meccanismo fungistatico, che porta all'esaurimento dell'ergosterolo e all'accumulo di precursori degli steroli, come il lanosterolo.

Itraconazolo e fluconazolo si legano più debolmente al CYP450 umano rispetto al ketoconazolo e quindi causano meno eventi avversi (Elewski, 1993). Oltre alle loro proprietà antimicotiche, alcuni azoli, inclusi bifonazolo, itraconazolo e ketoconazolo, hanno dimostrato attività antinfiammatoria (Rosen, Schell and Orengo, 1997; Shemer *et al.*, 2000; Caputo and Barbareschi, 2002).

La terbinafina è efficace se applicata localmente e possibilmente se somministrata per via sistemica (Faergemann, 2001; Scaparro *et al.*, 2001). La terbinafina interferisce con la biosintesi degli steroli fungini, inibendo specificamente la squalene monoossigenasi (squalene epossidasi) portando ad un accumulo intracellulare di squalene (Faergemann *et al.*, 1996). Questo è un meccanismo fungicida. A differenza degli azoli, la terbinafina non coinvolge il CYP450 ma inibisce la formazione di ergosterolo in una fase precedente (Elewski, 1993). La butenafina ha anche una modalità d'azione simile.

Ciclopirox mostra un buon rapporto efficacia/tolleranza nella DS da lieve a moderata (Chosidow, Maurette and Dupuy, 2003). Ciclopirox inibisce la sintesi di prostaglandine e leucotrieni (Abrams, Hänel and Hoehler, 1991). Può anche esercitare effetti antinfiammatori mediante l'inibizione della 5-lipossigenasi e della ciclo-ossigenasi (Hanel, Smith-Kurtz and Pastowsky, 1991). Agisce attraverso l'inibizione dell'assorbimento di composti essenziali e ad alte concentrazioni esercita un effetto anche sulla membrana cellulare fungina, alterando la permeabilità cellulare (Korting and Grundmann-Kollmann, 1997).

È stato suggerito che il tacrolimus e il pimecrolimus topici possano essere alternative superiori ai corticosteroidi poiché entrambi mostrano attività antinfiammatoria ma non hanno effetti collaterali a lungo termine (Crutchfield, 2002; Braza *et al.*, 2003). Il tacrolimus mostra anche proprietà antimicotiche e di sicurezza rispetto all'atrofia cutanea (Braza *et al.*, 2003). Il meccanismo d'azione del tacrolimus è fungicida (Nakagawa *et al.*, 1996).



Agenti non specifici come solfuro di selenio, zolfo, catrame di carbone e zinco piritione hanno una modalità d'azione cheratolitica. Lo zinco piritione ha attività sia cheratolitica che antimicotica non specifica.

L'Unione Europea ha deciso di non permettere più l'utilizzo nei cosmetici dello zinco piritione, sostanza endocrina accusata di interferire con la fertilità, che da marzo 2022 non è più utilizzato nei cosmetici. (Regolamento (UE) 2021/1902 della Commissione del 29 ottobre 2021 che modifica gli allegati II, III e V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione)

Il Regolamento 2021/1902 della Commissione europea modifica gli allegati II, III e V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR). Tra queste lo zinco piritione. Si tratta di un principio attivo utilizzato per decenni negli shampoo oltre che in altri prodotti di bellezza, soprattutto per i capelli. Ora l'Ue ha però deciso di vietarne l'uso nei cosmetici a partire dal primo marzo 2022.

Infatti, come si legge nelle modifiche al Regolamento pubblicate sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione europea: “il CSSC ha concluso che lo Zinc Pyrithione può essere considerato sicuro se utilizzato come ingrediente antiforfora nei prodotti per capelli/barba e baffi da sciacquare, a una concentrazione massima dell'1 %. Tuttavia, non essendo stato accertato che non sono disponibili sostanze alternative adeguate per quanto riguarda gli ingredienti antiforfora nei prodotti da sciacquare per capelli/barba e baffi, lo Zinc Pyrithione dovrebbe essere rimosso dall'elenco delle sostanze soggette a restrizioni di cui all'allegato III del regolamento (CE) n. 1223/2009 e dall'elenco dei conservanti autorizzati nei prodotti cosmetici di cui all'allegato V del medesimo regolamento. Dovrebbe inoltre essere **aggiunto all'elenco delle sostanze vietate nei prodotti cosmetici** di cui all'allegato II del regolamento (CE) n. 1223/2009.”

Questa decisione è stata preceduta dalla classificazione come sostanza CMR (cioè “cancerogena, mutagena o tossica per la riproduzione”) di categoria 1B: il principio attivo con denominazione INCI “Zinc Pyrithione” è infatti “presumibilmente tossico per la riproduzione nell'uomo”. In pratica, lo **zinco piritione** è potenzialmente pericoloso in quanto si sospetta possa danneggiare la fertilità ma è anche irritante per la pelle e tossico per gli organismi acquatici. Fino ad ora, l'Ue ne consentiva l'utilizzo nei prodotti con risciacquo, come appunto gli shampoo antiforfora, fino a una concentrazione massima dell'1% mentre in altri cosmetici che rimangono più a lungo sui capelli, la

sostanza era autorizzata in concentrazione dello 0,1%, a condizione che non fosse utilizzata per la conservazione.

## 7. IMPATTO DELL'ALIMENTAZIONE

### 7.1 Il nuovo concetto di asse intestino-pelle

Proprio nell'anno in corso, la Dr.ssa Gürtler Anne del dipartimento di dermatologia e allergie dell'ospedale universitario di Monaco, e il Dr. Laurenz Schmitt del dipartimento di dermatologia e allergologia dell'ospedale universitario di Aachen, hanno pubblicato un articolo sull'impatto della nutrizione clinica sulla fisiopatologia e sulla gravità clinica delle dermatosi facciali infiammatorie come l'acne, la rosacea, la DS e la dermatite periorale, per anni discussa in modo controverso (Gürtler and Laurenz, 2022).

Secondo tali autori, infatti, come parte di un moderno approccio terapeutico, i medici dovrebbero fornire ai pazienti informazioni su come la loro scelta di dieta possa influenzare la diagnosi dermatologica e quindi migliorare l'esito terapeutico. Recentemente, il concetto di un asse intestino-pelle ha guadagnato slancio nella comprensione delle dermatosi infiammatorie, con la nutrizione considerata un fattore che contribuisce in questo contesto.

La nutrizione clinica è un campo multidisciplinare che, come la medicina del dolore, sta diventando parte integrante di tutti i campi clinici della medicina. Trascende la tradizionale concezione della nutrizione come mera fornitrice di macronutrienti (carboidrati, lipidi, proteine) e micronutrienti (vitamine, oligoelementi), considerandola invece un fattore importante per la prevenzione e il trattamento delle malattie (Cederholm *et al.*, 2017).

L'alimentazione può svolgere un ruolo importante in molte dermatosi. Gli esempi includono carenze vitaminiche come lo scorbuto e la pellagra, oggi riscontrabili solo nei libri di testo di medicina per coloro che vivono nei paesi industrializzati, manifestazioni cutanee di malattie gastroenterologiche immuno-mediate come la dermatite erpetiforme di Duhring e l'acne volgare, la malattia dermatologica più comune in assoluto.

#### **Asse intestino-pelle**

Il microbioma è definito come il totale di tutti i microrganismi e dei loro geni, con la maggior parte rappresentata da batteri, seguiti da virus, funghi e protozoi. Questo sistema dinamico è individualmente unico, può adattarsi ad ambienti mutevoli in poche ore ed è influenzato da fattori ambientali (David *et al.*, 2014).

Nell'ultimo decennio, il microbioma, soprattutto nell'intestino, è stato identificato come un sistema di immunoregolazione (David *et al.*, 2014). La nutrizione è considerata un importante regolatore del microbioma intestinale (Turnbaugh *et al.*, 2009; Mills *et al.*, 2019). Una dieta variata incentrata sulle piante con un alto contenuto di fibre alimentari è la chiave per un microbioma intestinale diversificato ed equilibrato (David *et al.*, 2014; Desai *et al.*, 2016). I disturbi dell'equilibrio microbico possono avere un impatto significativo sul sistema immunitario dell'ospite e quindi sullo sviluppo e la progressione delle malattie (Hooper, Littman and Macpherson, 2012). Le raccomandazioni nutrizionali per i ceppi microbici protettivi nell'intestino includono legumi, semi, noci, radici, verdure e frutta (Holscher, 2017).

Una possibile connessione tra il microbioma intestinale e il microbioma cutaneo è stata suggerita per la prima volta nel 1930 dai dermatologi John H. Stokes e Donald M. Pillsbury (Stokes and Pillsbury, 1930; Bowe, Patel and Logan, 2014). È stata ipotizzata una connessione tra la psiche, la flora intestinale e lo sviluppo di malattie della pelle (Szántó *et al.*, 2019). Al giorno d'oggi sono state identificate numerose e complesse interazioni tra la flora intestinale e cutanea e l'innervazione vegetativa, caratterizzata come l'asse intestino-pelle (Bowe and Logan, 2011; O'Neill *et al.*, 2016). Tuttavia, questa interazione complessa e multidirezionale non è stata ancora completamente compresa (Nicholson *et al.*, 2012). Se la barriera intestinale è compromessa, il microbiota patogeno e i loro metaboliti sembrano entrare nella circolazione e alterare il microbioma cutaneo. Questi includono fenoli, tossine bioattive e marcatori per un ambiente intestinale sconvolto (Salem *et al.*, 2018; Pessemier *et al.*, 2021). Studi in vitro hanno dimostrato che i fenoli alterano la differenziazione dei cheratinociti riducendo l'espressione della cheratina (Desai *et al.*, 2016). Ciò può compromettere l'integrità della barriera epidermica (Miyazaki *et al.*, 2014; Abhishek and Krishnan, 2016).

Un alterato equilibrio nella composizione del microbioma intestinale e cutaneo, chiamato disbiosi, sembra essere presente in molti pazienti con malattie infiammatorie della pelle (Kendall, 2004; Szántó *et al.*, 2019). Poiché gli antibiotici sono frequentemente usati per le dermatosi facciali infiammatorie che possono compromettere ulteriormente l'equilibrio del microbioma intestinale, dovrebbero essere prescritti con moderazione (Xu and Li, 2019).

Nella DS, poiché la terapia classica solitamente non offre altro che un sollievo temporaneo, è particolarmente importante identificare i fattori modificabili dello stile di vita che possono influenzare il decorso di questa dermatosi facciale infiammatoria (Sanders *et al.*, 2019).

In questo importante studio trasversale di Sanders et al. del 2019 intitolato “Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study” sono stati inclusi 4379 volontari di cui 636 (14,5%) avevano DS. Sono stati specificati i modelli nutrizionali dei partecipanti e sono stati evidenziati gli alimenti con una correlazione con la DS (Sanders *et al.*, 2019). Sono stati caratterizzati quattro gruppi: il gruppo 1 ha mangiato principalmente verdure. Il gruppo 2 ha seguito una "dieta occidentale", il gruppo 3 ha mangiato principalmente frutta e il gruppo 4 ha avuto un apporto calorico elevato da grassi saturi. È interessante notare che il gruppo 3 (principalmente frutta) ha mostrato una riduzione fino al 25% del rischio di eczema seborroico, mentre il gruppo 2 (dieta occidentale) ha mostrato un aumento del 47% del rischio di questa dermatosi (Sanders *et al.*, 2019). La frutta, con una moltitudine di vitamine e composti secondari vegetali come i flavonoidi, potrebbe aver ridotto significativamente il rischio di dermatosi seborroica. Effetti simili sono già stati riportati per le malattie neurologiche (He, Nowson and MacGregor, 2006; Cepeda *et al.*, 2015).

### **Raccomandazioni nutrizionali nella pratica clinica**

Eventuali raccomandazioni nutrizionali indicate per la rispettiva malattia devono essere fornite a complemento della farmacoterapia (Gürtler and Laurenz, 2022). Cercare di curare gravi dermatosi facciali come la DS esclusivamente attraverso misure nutrizionali, tuttavia, costituisce negligenza. Molti pazienti affronteranno il tema “pelle e nutrizione” da soli. C'è molta disinformazione e incomprensione, quindi le raccomandazioni basate sull'evidenza sono generalmente apprezzate.

La consulenza nutrizionale inizia con una storia medica dettagliata, compresi i farmaci attuali e l'uso di integratori. Il medico deve interrogarsi attivamente sulle abitudini alimentari del paziente e sui fattori scatenanti noti a seconda della dermatosi. Un diario alimentare può offrire ulteriori informazioni. Nell'esame obiettivo, oltre ai reperti cutanei, devono essere annotati altezza, peso e BMI (indice di massa corporea). Inoltre, i parametri di laboratorio potrebbero offrire ulteriori approfondimenti (IGF-1, HbA1c, fruttosamina, albumina, vitamina B12, biotina, zinco). È possibile eseguire ulteriori diagnostiche strumentali come l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) per determinare la percentuale di grasso corporeo (Gürtler and Laurenz, 2022).

L'alimentazione che promuove la salute della pelle dovrebbe essere basata su alimenti freschi, stagionali e non trasformati, incentrati sulle piante (Herforth *et al.*, 2019) (Figura 5).

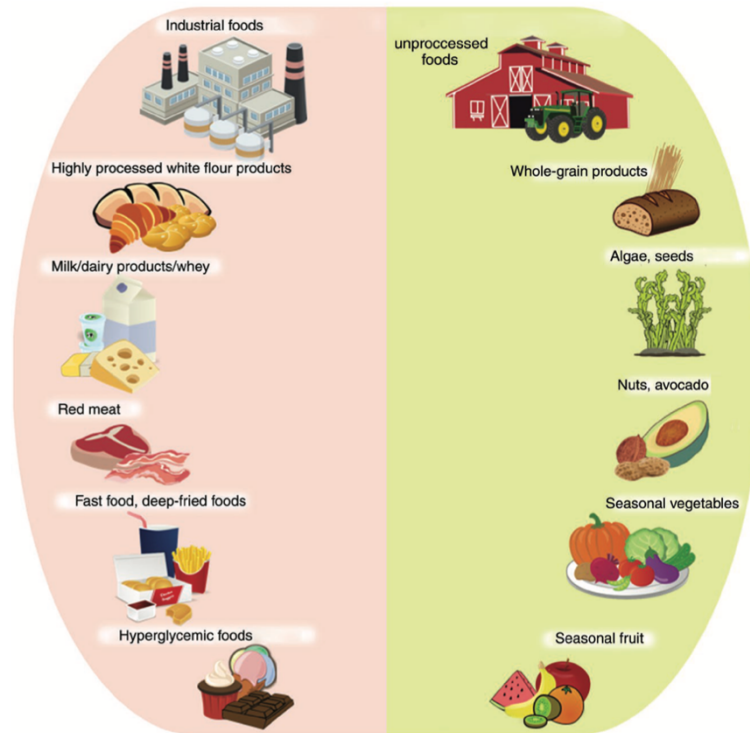


Figura 5: la cosiddetta dieta occidentale, composta da alimenti ad alto indice glicemico, trasformati e latticini è considerata promotrice di dermatosi come l'acne (a sinistra, sfondo rosso). I pazienti dovrebbero piuttosto concentrarsi su prodotti non trasformati, stagionali e di origine vegetale (a destra, sfondo verde) (Herforth *et al.*, 2019).

In particolare, la varietà di frutta, verdura, legumi, semi e noci sembra essere decisiva nella protezione delle malattie sia per l'intestino che per il microbioma cutaneo (Holscher, 2017). Si raccomandano diverse ore di digiuno tra i pasti e gli spuntini dovrebbero essere ridotti per diminuire i livelli di insulina e IGF-1 (Cheng *et al.*, 2014). L'integrazione di vitamine e oligoelementi dovrebbe essere raccomandata solo in caso di carenza (Gürtler and Laurenz, 2022).

## 7.2 Individuazione degli allergeni alimentari, di pollini e di altri allergeni indoor e fungini

Se gli studi sull'alimentazione e le varie dermatosi sono pochissimi, e molto recenti, ancora meno sono gli studi che cercano di correlare le allergie e le intolleranze alimentari con la DS.

Un recentissimo studio pubblicato a luglio 2022, dei Dott. Barilo A.A. e Smirnova S.V. dell'Istituto di ricerca sui problemi medici del nord - una filiale del Centro di ricerca federale "Centro scientifico di Krasnoyarsk della filiale siberiana dell'Accademia delle scienze russa" ha cercato di analizzare le relazioni causali tra allergie e DS (Barilo and Smirnova, 2022).

Lo studio aveva come scopo quello di studiare lo spettro di sensibilizzazione al cibo, al polline e agli allergeni indoor e fungini in pazienti con DS, ricercando le caratteristiche dello spettro di sensibilizzazione agli alimenti, ai pollini e agli allergeni fungini e indoor in pazienti con dermatite seborroica (n = 40, di età compresa tra 15 e 59 anni) sulla base dei dati di un esame obiettivo e dei risultati di un allergene-test specifico, compreso il prick test cutaneo.

La diagnosi di DS si basava sulla presenza di segni clinici specifici: eruzioni cutanee sulla pelle del cuoio capelluto, del viso e del tronco (nel torace e nella regione interscapolare), rappresentate da focolai di iperemia rotondi, ovali o di forma irregolare con bordi sfocati e squame giallo-grigiastre sulla superficie. Per la diagnosi di allergia è stato effettuato uno specifico esame allergologico (anamnesi allergologica, test cutanei).

Questo studio è stato effettuato mediante prick test cutaneo, tenendo conto delle dimensioni della vescica e dell'entità dell'iperemia: reazione debolmente positiva – 3–5 mm (+), positivo – 6–9 mm (++) , fortemente positivo – 10–14 mm (+++), iperergico – 15 mm e più (++++).

Sono stati utilizzati i seguenti allergeni: allergeni alimentari – latte vaccino (proteine del latte vaccino, caseina), manzo, uova di gallina (proteine, tuorlo, uova intere), carne di pollo, cereali (farina di frumento e di segale, orzo, e farina d'avena);

allergeni del polline - miscele di polline degli alberi (betulla, quercia, acero, nocciolo, ontano), cereali (*Acantholimon (parsimonia spinosa)*, *Pieris japonica* (bonfire), miglio (coda di volpe), *Sesleria albicans* (bluegrass – erba blu), festuca, erba di grano (Wheatgrass), loglio (*Lolium* – ryegrass), segale (rye)) ed erba infestante (orach (*Atriplex hortensis* – bietolone rosso o spinaci di montagna), assenzio (wormwood), girasole);

allergeni indoor – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, polvere domestica; allergeni fungini – *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*.

L'analisi dei risultati dei test cutanei ha rivelato un'ipersensibilità agli allergeni alimentari nel 95% dei pazienti (n = 38); la sensibilizzazione è stata fortemente positiva nel 42% dei casi e positiva nel

39% dei casi. È stato determinato che gli allergeni alimentari più significativi nei pazienti con DS erano uova di gallina e cereali, la cui sensibilizzazione è stata determinata rispettivamente nel 74,3% e nel 75,0% dei casi (Tabella 9).

Allergen	Number of examined patients, ( <i>n</i> / <i>N</i> )	Prevalence of sensitization, %, <i>M</i> ± <i>m</i>
<i>Food allergens</i>		
Cow's milk	25/40	62.5 ± 7.6
Beef	17/35	48.6 ± 8.4
Chicken egg	29/39	74.3 ± 6.9
Chicken meat	15/37	40.5 ± 8.1
Grains	30/40	75.0 ± 6.8
<i>Pollen allergens</i>		
Meadow grass	20/35	57.1 ± 8.4
Trees	19/34	55.9 ± 8.5
Weed grass	21/35	60.0 ± 8.3
Poaceae	21/35	60.0 ± 8.3
<i>Indoor allergens</i>		
Dermatophagoides pteronyssinus	13/20	65.0 ± 10.9
Dermatophagoides farinae	11/21	52.4 ± 11.2
House dust	16/21	76.2 ± 9.5
<i>Fungal allergens</i>		
Candida albicans	18/39	46.2 ± 8.0
Cladosporium herbarum	12/29	41.4 ± 9.3
Penicillium notatum	8/29	27.6 ± 8.4

Note: *N* – the number of tested patients, *n* (%) – absolute (relative) number of sensitized patients.

Tabella 9: caratteristiche dello spettro di sensibilizzazione agli allergeni alimentari, ai pollini indoor e fungini nei pazienti con dermatite seborroica (Barilo and Smirnova, 2022)

Secondo la letteratura, l'allergia alimentare alle uova di gallina è una delle più comuni al mondo, pertanto ci si aspettava un'elevata sensibilizzazione a questo allergene nei pazienti con DS (Benedé *et al.*, 2016). In misura minore, la sensibilizzazione al latte vaccino è stata ampiamente determinata nel 62,5% dei casi. Secondo la letteratura, il latte vaccino è una delle principali cause di allergia alimentare nel primo anno di vita, tuttavia è raro negli adulti. Intanto è noto che la presenza di allergia alimentare al latte vaccino negli adulti si manifesta con forme cliniche gravi della malattia (Balasirekha, 2016).

I dati di letteratura sull'incidenza della sensibilizzazione monovalente e polivalente (a 3 o più allergeni) agli allergeni alimentari sono differenti (Benedé *et al.*, 2016). L'incidenza della sensibilizzazione polivalente agli allergeni alimentari dello studio in esame (Barilo and Smirnova,



2022) è stata del 40% (n = 16 / 40), la sensibilizzazione bivalente è stata rilevata nel 37% dei casi (n = 15 / 40), la sensibilizzazione monovalente - nel 17% dei casi (n = 7/40). Secondo i risultati dei test cutanei, a tutti i pazienti è stata prescritta una dieta di eliminazione in combinazione con la terapia topica standard. Nell'85% dei casi, i pazienti hanno notato un miglioramento significativo dei processi cutanei entro la terza settimana di trattamento: riduzione di prurito, iperemia e desquamazione nei focolai di DS.

Nei pazienti con DS (Tabella 9) è stata determinata un'elevata incidenza di sensibilizzazione agli allergeni del polline, il più delle volte al polline di erbe infestanti e graminacee (Poacee). Manifestazioni classiche di raffreddore da fieno sotto forma di rinocongiuntivite allergica stagionale in pazienti con DS sono state osservate nel 12% dei casi (n = 5 / 40). L'elevata incidenza di sensibilizzazione agli allergeni pollinici nei pazienti con DS può essere dovuta a determinanti antigenici comuni con gli allergeni alimentari e, di conseguenza, allo sviluppo di reattività crociata. I test cutanei con allergeni indoor hanno mostrato la più alta incidenza di sensibilizzazione alla polvere domestica e agli acari *Dermatophagoides pteronyssinus* nei pazienti con DS: 76,2% e 65,0%,

È noto che lo sviluppo di DS è associato all'attivazione del microbiota cutaneo fungino, che può provocare lo sviluppo di sensibilizzazione fungina (Ellis *et al.*, 2019). Come risultato del test cutaneo con allergeni fungini, la più alta incidenza di sensibilizzazione nei pazienti con DS è stata notata alla *Candida albicans* (46,2% dei casi (n = 18 / 39)) (Tabella 9) (Barilo and Smirnova, 2022).

In conclusione, lo studio (Barilo and Smirnova, 2022) ha mostrato un'elevata incidenza di sensibilizzazione agli allergeni alimentari, ai pollini, agli allergeni indoor e fungini nei pazienti con DS. Gli allergeni alimentari più significativi nella DS si sono rivelati essere le uova di gallina e i cereali. Nonostante il fatto che l'incidenza dell'allergia alimentare tra gli adulti sia solo del 2% circa (Benedé *et al.*, 2016; Caraballo *et al.*, 2016), lo spettro definito di sensibilizzazione agli allergeni alimentari e l'effetto positivo della dieta di eliminazione nei pazienti con DS dimostrano l'importante ruolo degli allergeni alimentari come fattori scatenanti della malattia. Secondo gli esperti, ogni anno nel mondo c'è un aumento dell'incidenza delle allergie alimentari, che è associato a un cambiamento nella natura dell'alimentazione nella popolazione di vari paesi e all'emergere di nuove tecnologie di trasformazione degli alimenti (Caraballo *et al.*, 2016).

La sensibilizzazione agli allergeni pollinici nei pazienti con DS può essere il risultato di determinanti antigenici comuni con gli allergeni alimentari. È noto che i pazienti con raffreddore da fieno hanno reattività crociata a frutta e verdura, per la presenza di proteine omologhe con polline vegetale. Data l'elevata incidenza di sensibilizzazione ai pollini nei pazienti con DS, si può presumere che in alcuni

casi, mangiare cibi che hanno determinanti antigenici comuni con allergeni pollinici può portare ad ampliare lo spettro di sensibilizzazione e aggravare la patologia a causa della reattività crociata (Barilo and Smirnova, 2022).

A sua volta, la ridotta funzione di barriera cutanea nei pazienti con DS può contribuire alla penetrazione di vari aeroallergeni nel corpo. Particolare attenzione merita l'elevata incidenza di sensibilizzazione alla polvere domestica e agli acari *Dermatophagoides pteronyssinus* nei pazienti con DS. Recentemente, la ricerca si è dedicata al microbiota cutaneo nei pazienti con DS presentando dati sulla colonizzazione delle lesioni da parte di *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (An *et al.*, 2017; Tamer *et al.*, 2018). Gli acari della polvere domestica possono fungere da vettori di batteri della famiglia delle *Staphylococcaceae*, responsabili dell'induzione della sensibilizzazione agli antigeni microbici mediata da IgE (Dzoro *et al.*, 2018). Pertanto, l'elevata incidenza di sensibilizzazione al *Dermatophagoides pteronyssinus* nei pazienti con DS, che è stata identificata nello studio (Barilo and Smirnova, 2022), può essere non solo uno degli importanti fattori eziologici della patologia, ma anche indurre un'allergia infettiva.

La sensibilizzazione alla *Candida albicans* nei pazienti con DS è di grande interesse (Barilo and Smirnova, 2022). I funghi simili a lieviti del genere *Candida*, essendo commensali della pelle, svolgono un certo ruolo nella patogenesi di malattie allergiche, come la dermatite atopica (Fukutomi and Taniguchi, 2015). La presenza di sensibilizzazione agli allergeni fungini nei pazienti può essere associata a cross-reattività tra *Candida albicans* e funghi del genere *Malassezia*, il cui ruolo nella patogenesi della DS è attivamente discusso (Aktaş Karabay and Aksu Çerman, 2019; Ellis *et al.*, 2019). Si ritiene che la DS insorga a seguito di una risposta immunitaria agli antigeni fungini del genere *Malassezia* e ai prodotti del loro metabolismo (Aktaş Karabay and Aksu Çerman, 2019). La risposta immunitaria patologica contribuisce a una maggiore penetrazione di *Malassezia* e *Candida albicans* attraverso l'epidermide, che porta alla sensibilizzazione del corpo e a un ciclo continuo di infiammazione (Barilo and Smirnova, 2022).

I ricercatori sostengono che, nonostante quelli che loro stessi definiscono “interessanti dati che abbiamo ottenuto sulla presenza di un ampio spettro di sensibilizzazione ad allergeni di varia origine nei pazienti con DS”, sono necessari ulteriori e approfonditi studi allergologici specifici, tra cui altri diagnostici (test di eliminazione e di provocazione) e terapeutici (diete di eliminazione, immunoterapia allergene-specifica), tutte misure volte a confermare il ruolo dell'allergia come fattore

scatenante della patologia. Inoltre, si può presumere che la DS possa essere una delle manifestazioni cliniche atipiche dell'allergia (Barilo and Smirnova, 2022).

### 7.3 Vitamine, micro/macroelementi e integrazione alimentare

Lo studio più completo sul ruolo svolto dai vari nutrienti nel mantenimento dell'integrità e delle funzionalità della pelle, con particolare riferimento alla DS, è quello dei ricercatori Brenner (dipartimento di Dermatologia – Ospedale Ichilov, Tel Aviv) e Horwitz (dipartimento di Gastroenterologia – Ospedale Ichilov, Tel Aviv) (1988) intitolato:

Possible Nutrient Mediators in Psoriasis and Seborrheic Dermatitis II. Nutrient Mediators: Essential Fatty Acids; Vitamins A, E and D; Vitamins B1, B2, B6, Niacin and Biotin; Vitamin C; Selenium; Zinc; Iron (Brenner and Horwitz, 1988b).

#### 7.3.1 Vitamina A (Retinolo: alcol della Vitamina A)

La vitamina A che assumiamo con la dieta è fornita principalmente da grassi animali e le diete sono integrate dalla sua aggiunta a vari prodotti alimentari commerciali come la margarina. I metaboliti attivi possono essere sintetizzati nel corpo dalla provitamina A (principalmente  $\beta$ -carotene) da fonti vegetali. La conversione del  $\beta$ -carotene è quasi completamente bloccata nell'ipotiroidismo ed è limitata nel diabete e in altri disturbi. Le diete ad alto contenuto proteico negli animali da esperimento riducono le riserve epatiche di vitamina A. Il carotene è immagazzinato principalmente nel tessuto adiposo. Questi depositi nell'uomo sono sufficienti per un massimo di 3 mesi.

Le popolazioni dei paesi sviluppati non necessitano di vitamina A extra, si ritiene che ne ricevano una quantità sufficiente nella loro dieta quotidiana. Le carenze si verificano nella malattia, nel malassorbimento, nel mal utilizzo e nella malnutrizione. La vitamina A è trasportata nel siero dalla proteina legante il retinolo (RBP – proteina sintetizzata nel fegato), con la quale si trova legata anche nella pelle. Il retinolo libero viene rilasciato dal fegato in quantità pari a quella dell'RBP e il complesso si lega alla prealbumina (Digiovanna and Peck, 1986). Anche la tiroxina utilizza questo meccanismo di trasporto ed è noto che la somministrazione di tiroxina aggrava una carenza di vitamina A. Sebbene il ruolo più noto della vitamina A sia nella regolazione della visione, da anni si attribuisce ad essa un ruolo importante nella proliferazione epiteliale e nella cheratinizzazione (Wolbach and Howe, 1925; Sauberlich *et al.*, 1975). Le lesioni strutturali causate dalla carenza di vitamina A (che sono le stesse causate dall'ipervitaminosi A) comprendono l'iperproliferazione, l'ipercheratosi e la xerosi della pelle e delle mucose. Le lesioni cutanee psoriasiche mostrano caratteristiche identiche a quelle osservate nei cheratinociti coltivati in un surplus di vitamina A (Fuchs and Green, 1981).

I retinoidi sintetici sono stati utilizzati con grande successo nel trattamento della psoriasi e dell'acne, ma non sono il trattamento preferito per la DS. L'etretinato, retinoide sintetico di seconda generazione, ma non i carotenoidi, aumenta i livelli di vitamina A nella pelle psoriasica coinvolta (Rollman and Vahlquist, 1985). Lo stesso etretinato assomiglia all'acido all-trans retinoico (ATRA o tretinoina), fisiologicamente attivo, che si trova in piccole quantità nei tessuti animali, ma non può essere convertito in vitamina A e non influenza la sua concentrazione nel siero (Lauharanta, 1981). La sua azione nella psoriasi non è chiara. Gli effetti collaterali dei retinoidi sintetici nel trattamento topico e sistemico della psoriasi e dell'acne sono notevoli (Robertson and Maibach, 1984), rendendo la loro utilità alquanto limitata.

Infatti, l'etretinato, dopo essere stato approvato dall'FDA nel 1986 come farmaco, con il nome commerciale Tegison e successivamente Tigason, per il trattamento della psoriasi severa, fu ritirato dal commercio prima in Canada (1996) e successivamente anche negli Stati Uniti (1998) a causa della sua elevata teratogenicità (Qureshi *et al.*, 2011).

La vitamina A ingerita (e quella formata dalla provitamina A) si trova in alcune membrane cellulari esterificate agli acidi grassi ed è, insieme alla vitamina E, importante per stabilizzare le membrane (Baker and Frank, 1968b). È anche essenziale per la sintesi dello squalene (Roels, 1966). I retinoidi sintetici agiscono nell'acne diminuendo le dimensioni delle ghiandole sebacee (Robertson and Maibach, 1984) e la quantità di sebo (di cui lo squalene è il componente principale) che secernono (Strauss and Stranieri, 1982). Gli integratori di vitamina A non sono efficaci nel trattamento della psoriasi, dell'acne o della DS, sebbene, al momento, non sia stata provata la somministrazione a lungo termine con il pieno controllo di altri fattori dietetici. Tali considerazioni si basano anche sulla pubblicazione di una revisione della vitamina A, dei retinoidi e della pelle (Digiovanna and Peck, 1986).

### 7.3.2 Vitamina E ( $\alpha$ -Tocoferolo) e Selenio

La vitamina E non è stata implicata nelle dermatosi e una carenza nelle normali popolazioni adulte non è considerata prevalente o comune, ma è ritenuta frequente in una serie di situazioni cliniche, come chirurgia gastrica, malattie del pancreas, alcolismo, malattie del fegato, abetalipoproteinemia, ecc.

Un indicatore dello stato della vitamina E è il test di emolisi dei globuli rossi e i livelli di creatina nelle urine, un indice dei tempi di sopravvivenza dei globuli rossi, e viene utilizzato per rilevare

l'anemia emolitica del neonato. Come scritto sopra, la vitamina E svolge un ruolo nella stabilità delle membrane cellulari poiché la catena fitilica laterale della molecola di vitamina E interagisce con gli acidi grassi polinsaturi, in particolare l'acido arachidonico, dei fosfolipidi di membrana (Diplock and Lucy, 1973). Queste catene laterali inibiscono la perossidazione degli acidi grassi insaturi (Maggio, Diplock and Lucy, 1977).

Il selenio e la vitamina E hanno azioni sinergiche, essendo entrambi antiossidanti. La carenza di selenio non è frequente nelle popolazioni occidentali, sebbene i suoli agricoli poveri di selenio siano riconosciuti come un possibile motivo di preoccupazione. Sia la vitamina E che il selenio sono efficaci trappole per i radicali dell'ossigeno e quindi contrastano la perossidazione lipidica (Halliwell, 1982; Bieri, Corash and Hubbard, 1983).

È interessante notare che il  $\beta$ -carotene ha anche attività antiossidante ed è un scavenger dei radicali liberi, in particolare dell'ossigeno singoletto altamente reattivo (Packer *et al.*, 1981). Il retinolo ha anche proprietà antiossidanti (Jayanthi Bai and Krishnamurthy, 1979). Il selenio è prescritto (come ossido di selenio) nel trattamento topico della DS. Sebbene i risultati non siano inequivocabili, è ancora nel prontuario medico. Il suo meccanismo d'azione è sconosciuto; potrebbe agire come anti promotore della perossidazione lipidica dell'acido arachidonico, attraverso le vie PG e leucotrieniche (Kazuo and Levine, 1980).

Il selenio è anche un componente dell'enzima glutatione-perossidasi, che metabolizza gli idroperossidi derivati dagli acidi grassi polinsaturi. Inoltre è un costituente degli enzimi che deiodizzano gli ormoni tiroidei. Generalmente, il selenio agisce come un antiossidante che lavora insieme alla vitamina E (Michiels *et al.*, 1994).

### 7.3.3 Vitamina D

Finora la vitamina D e i suoi metaboliti non sono stati implicati nei disturbi della pelle. Da anni si è manifestato un certo interesse per l'uso della vitamina D<sub>3</sub> nel trattamento della psoriasi (Morimoto and Kumahara, 1985).

Alcuni pazienti traggono beneficio da PUVA (Psoraleni + raggi UV-A), mentre altri no. L'esposizione alla luce solare deprime il sistema immunitario dell'ospite (Parrish, 1983).

Uno studio più recente (2017), della Dott.ssa Dimitrova Jenya, ricercatrice del Dipartimento di Dermatologia e Malattie Veneree, Università di Medicina –Varna (Bulgaria) intitolato: “The effect of vitamin D supplementation on recurrences of seborrheic dermatitis” sostiene che vi sono prove crescenti che la vitamina D possa svolgere un ruolo benefico nella terapia di questa condizione comune (Dimitrova, 2017). Lo studio ha seguito 32 pazienti (16 maschi e 16 femmine) di età compresa tra 18 e 64 anni con comprovata carenza di vitamina D (siero 25-OH vitamina D inferiore a 21 ng/l) ai quali è stata data un'integrazione di 1600 UI di colecalciferolo al giorno per 3 mesi. I pazienti hanno compilato un questionario riportante il numero e la durata delle riacutizzazioni della DS che hanno subito durante il periodo di prova. Il numero di recidive di DS durante il periodo di supplementazione di vitamina D è stato ridotto in 21 pazienti (65,6%). Nessun cambiamento nel tasso di peggioramento è stato riscontrato in quattro pazienti di sesso femminile e tre di sesso maschile. Quattro pazienti hanno osservato un aumento della frequenza delle riacutizzazioni.

Lo studio (Dimitrova, 2017) conclude che la supplementazione orale di vitamina D potrebbe ridurre significativamente il tasso di recidive della DS nei pazienti con carenza accertata di vitamina D. I pazienti che non hanno sperimentato tale miglioramento avevano un valore medio più alto della vitamina D sierica 25-OH basale.

Secondo la letteratura pertinente questo è stato il primo studio sull'efficacia terapeutica dell'assunzione orale di vitamina D sulla DS. La ricercatrice sostiene infine che sono necessari studi più ampi per aumentare il valore statistico e confermare tali risultati (Dimitrova, 2017).

#### 7.3.4 Vitamina B<sub>1</sub> (Tiamina) e Vitamina B<sub>3</sub> (Niacina)

In passato molta attenzione è stata concentrata sulle conseguenze neurologiche e dermatologiche delle carenze di vitamina B<sub>1</sub> (Tiamina) e B<sub>3</sub> (Niacina), principalmente perché i segni fisici erano molto visibili. Il beriberi umido e secco e la pellagra sono noti da molti anni come malattie delle popolazioni malnutrite, siano esse contadine dell'Africa, dell'Asia o prigionieri di guerra. Meno attenzione è stata data alle carenze di altri nutrienti ed è raro che si possa attribuire una sindrome da carenza all'assenza di uno o due soli nutrienti.

Il pirofosfato di tiamina è essenziale nella sintesi degli acidi grassi dai carboidrati (White, Handler and Smith, 1974) e nella riparazione del collagene (Alvarez and Gilbreath, 1982). Le carenze marginali nelle popolazioni urbanizzate sono state descritte in un numero elevato di casi (Brubacher, 1979; Harper, 1979; Lonsdale and Shamberger, 1980; Hatanaka and Ueda, 1981).

La carenza cronica di tiamina provoca un prolungato deterioramento mentale e fisico, che richiede mesi di integrazione per correggerla (Williams *et al.*, 1943). Pertanto, il significato a lungo termine della carenza di vitamina B<sub>1</sub> (Tiamina) e B<sub>3</sub> (Niacina), nell'eziologia della psoriasi e della DS è sconosciuto. La privazione nei periodi di crescita e maturazione può manifestarsi negli anni successivi come meccanismi di riparazione inadeguati (Brenner and Horwitz, 1988b).

### 7.3.5 Vitamina B<sub>8</sub> (B<sub>7</sub> o Biotina)

Da tempo è conosciuta l'attività di questa vitamina, coinvolta in molti processi enzimatici, comprese le carbossilazioni, importanti per la sintesi di acidi grassi e steroli. È anche coinvolta nelle transaminazioni, nel sistema dell'esochinasi e nella sintesi di purine e pirimidine (Baker and Frank, 1968b).

Una carenza di biotina non è frequente negli adulti sani, ma i bambini nati da donne carenti di biotina presentano una grave perdita di capelli, lesioni simili alla DS e una dermatite esfoliativa. Sequele fisiologiche identiche possono essere indotte negli animali da esperimento. La biotina è ancora ampiamente ignorata dalla professione medica e finora non ha quasi alcun ruolo nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi o della DS, nonostante studi condotti già negli anni settanta, sul ruolo della biotina nella DS.

In un primo studio i ricercatori Nisenson e Barness, avevano riportato una correlazione tra biotina e DS, riferendo che la sintesi alterata degli acidi grassi che si verifica in condizioni come la DS può essere corretta con l'integrazione di biotina quando viene assunta come parte di un complesso di vitamine del gruppo B (Nisenson and Barness, 1972).

Infine Messaritakis *et al.* (1975) avevano studiato la supplementazione di biotina in 25 bambini con DS e avevano scoperto che da una a due dosi di 5 mg di biotina EV miglioravano le lesioni cutanee entro 4-8 giorni e cancellavano completamente le lesioni cutanee entro 15-30 giorni (Messaritakis *et al.*, 1975).



Un recente studio (Piraccini *et al.*, 2019) ha messo in evidenza come una delle carenze di micronutrienti più comuni con ripercussioni cutanee è proprio quella a carico della biotina. La diminuzione della vitamina può essere dovuta a carenza congenita di biotinidasi, oppure acquisita in seguito ad alcune condizioni che ne interferiscono con l'assorbimento, come disturbi infiammatori intestinali, dieta troppo ricca di avidina (glicoproteina tetramericata che lega specificamente la biotina e contenuta nell'albume delle uova), carenza di magnesio, abitudine al fumo e trattamento con antibiotici ad ampio spettro, anticonvulsivanti e sulfamidici. Questo recente studio mette in evidenza il ruolo della biotina nei disturbi cutanei più comuni associati alla carenza di biotina e un approccio al loro trattamento. L'uso della biotina è razionale nella DS in quanto la vitamina partecipa nelle principali vie metaboliche alla base della patogenesi della malattia (Piraccini *et al.*, 2019). Lo studio conclude segnalando che la tollerabilità della biotina è ottima e non c'è rischio di ipervitaminosi anche in caso di dosi elevate. È importante che la somministrazione sia controllata da specialisti e segua una diagnosi e una prescrizione medica. Le dosi corrette utilizzate in condizioni dermatologiche sono sicure e non sono a rischio di interferenza con i test di laboratorio (Piraccini *et al.*, 2019).

#### 7.3.6 Vitamina B<sub>2</sub> (Riboflavina) e B<sub>6</sub> (Piridossina)

L'attività di queste due vitamine viene correlata, poiché la riboflavina funge da coenzima per la sintesi della piridossina e perché le carenze di una sono spesso accompagnate da carenze dell'altra. È noto che le dermatosi si verificano nelle carenze di vitamina B<sub>2</sub> e B<sub>6</sub>. Anche la sintesi del collagene è ridotta (Bird and Levene, 1982). Una carenza di piridossina (ma non una carenza di riboflavina) provoca alterazioni infiammatorie nella pelle dei ratti (Bamji, 1986).

Da anni è noto che la somministrazione di antagonisti della vitamina B<sub>6</sub> come desossipiridossina, penicillamina e cicloserina causano lesioni cutanee di tipo seborroico entro 2-3 settimane (Rosen, Mihich and Nichol, 1964). La vitamina B<sub>6</sub> è necessaria per la desaturazione e l'allungamento dell'acido linoleico in acido arachidonico e può influenzare la produzione di PG. Ci sono alcune prove di ciò nella scoperta che gli asmatici hanno basse concentrazioni sieriche di piridossalfofato (Reynolds and Natta, 1985) e che i leucotrieni agiscono come fattori scatenanti per reazioni allergiche e infiammatorie.

In carenza di riboflavina la concentrazione di metaemoglobina aumenta, accelerando la conversione del ferro ferroso in ferro ferrico (Hassan and Thurnham, 1977). Nei ratti, gli eritrociti sono più fragili in vitro se sono carenti di riboflavina e queste sequele suggeriscono che la riboflavina protegge dal danno ossidativo (Thurnham, Hassan and Powers, 1979). I livelli plasmatici di tiroxina sono ridotti nella carenza di riboflavina (Rivlin, Menendez and Langdon, 1968; Nolte, Brdiczka and Staudte, 1972) e poiché l'ipotiroidismo deprime la formazione di retinolo dal  $\beta$ -carotene, esiste una complessa interdipendenza tra molte, se non tutte, le vitamine. Vari studi hanno dimostrato che negli Stati Uniti e nel Regno Unito esistono carenze marginali di vitamine B<sub>2</sub> e B<sub>6</sub> (Hoorn, Plikweert and Westerink, 1975; Lopez, Schwartz and Cooperman, 1980; Windham *et al.*, 1981; Buzina *et al.*, 1982).

Sebbene la seborrea nasolabiale che è una caratteristica della carenza di vitamina B<sub>2</sub> e B<sub>6</sub> sembri indicare che queste vitamine dovrebbero o potrebbero svolgere un ruolo nella terapia della psoriasi e della DS, non lo fanno. Alla luce di ricerche secondo cui la vitamina B<sub>6</sub> inibisce la crescita delle cellule dell'epatoma (DiSorbo and Litwack, 1981) e delle cellule del melanoma (DiSorbo *et al.*, 1985), si è stati tentati di ipotizzare che poteva essere utilizzata nel trattamento dell'iperproliferazione di alcuni disturbi della pelle (Brenner and Horwitz, 1988b).

Già in uno studio di Stone si evidenziava che la carenza di vitamina B<sub>6</sub> era associata a DS nell'uomo. La carenza di vitamina B<sub>6</sub> aumentava la viscosità della sostanza amorfa (componente acellulare del tessuto connettivo) inibendo il metabolismo delle proteine (Stone, 1989). La proteina è un piccolo componente del glicosamminoglicano, ma ha un ruolo importante nella viscosità della sostanza amorfa. L'aumento della viscosità aumenta la reattività infiammatoria della pelle, portando a DS (Stone, 1989).

### 7.3.7 Vitamina C (Acido ascorbico)

La vitamina C è stata in prima linea nell'interesse popolare per molti anni e la controversia sui suoi fantastici benefici persiste. Le sue funzioni sono state accuratamente documentate.

È noto infatti che la vitamina C è necessaria per la sintesi del collagene in quanto è coinvolta nell'idrossilazione della prolina (Barnes, 1975) ed è necessaria per la protezione delle sostanze intercellulari contenenti collagene (Baker and Frank, 1968a). Promuove la risposta immunitaria

(Prasad, 1975) e facilita l'assorbimento del ferro (Siegel and Morton, 1977). La vitamina C può prevenire una carenza di selenio-vitamina E nei pulcini (Siegel and Morton, 1977) e aumenta la biodisponibilità del selenio (Combs and Scott, 1974). Può aumentare la conversione del colesterolo in acido biliare e quindi svolgere un ruolo nella sintesi del colesterolo (Mutanen and Mykkanen, 1985). Nello scorbuto si osservano frequentemente anemia e follicoli piliferi ipercheratosici. Tuttavia, le lesioni simil-seborroiche non sono una caratteristica della carenza di vitamina C. Diversi farmaci di uso comune aumentano il fabbisogno di vitamina C. Questi sono aspirina, sulfonamidi, indometacina, fenilbutazone, tetraciclina, contraccettivi orali, corticosteroidi e clonidina (Ginter, 1975). Il fumo aumenta il fabbisogno giornaliero (Stewart Truswell, 1985).

Anche se si è sempre presunto che si possa ottenere una quantità sufficiente di vitamina C dalla dieta, secondo la US Recommended Dietary Allowances (RDA) ('Recommended Dietary Allowances — 1980', 1980), ci sono prove che alcuni gruppi di popolazione nei paesi sviluppati, in particolare gli anziani, necessitano di integratori (Schorah, 1979). La vitamina C non svolge alcun ruolo nella terapia clinica per la DS come già descritto in letteratura (Brenner and Horwitz, 1988b).

Anche un recente studio (Coerdts, Goggins and Khachemoune, 2021) non ha evidenziato alcun ruolo per la vitamina C nel trattamento della DS, ma ha ribadito la sua utilità per altri trattamenti dermatologici, come il melanoma maligno e contro il fotoinvecchiamento della pelle (utilizzo cutaneo).

### 7.3.8 Zinco

Lo zinco è un minerale essenziale presente in quasi 100 metalloenzimi. L'assunzione raccomandata per gli adulti è fissata a 12 mg/die per i maschi e 9 mg/die per le femmine (LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia. IV Revisione, SINU 2016)

Lo zinco è necessario per l'allungamento e la desaturazione degli acidi grassi. L'acido arachidonico è diminuito nel siero di pazienti con acrodermatite enteropatica, una malattia ereditaria in cui si verifica una grave carenza di zinco e che è notevolmente migliorata dagli integratori di questo oligoelemento (Cash and Berger, 1969; Moynahan, 1974). Negli animali da esperimento una carenza di zinco indotta si traduce in una diminuzione della desaturazione degli acidi linoleico e diomo-gamma-linolenico, con conseguente diminuzione della sintesi di acido arachidonico e possibilmente alterata formazione

di PG. Nella carenza di zinco i livelli di PGE2 sono aumentati (Browning, Reeves and O'Dell, 1983). Le lesioni dell'acrodermatite enteropatica assomigliano a quelle della psoriasi.

Esistono interrelazioni tra zinco e vitamina A, ad esempio la RBP è zinco-dipendente (Neldner, 1986) e lo zinco è necessario per l'attività della retinolo alcol deidrogenasi (Kay, 1981). I retinoidi sono stati utilizzati con notevole successo nel trattamento della psoriasi (Hönigsmann and Wolff, 1983; Kaplan, Russell and Lowe, 1983). Lo zinco è anche implicato nella sintesi del collagene (Fernandez-Madrid, Prasad and Oberleas, 1973) e una carenza è probabilmente collegata alla cutis laxa infantile (Harpey *et al.*, 1983), un disturbo della sintesi del collagene nella pelle.

Le carenze di zinco sono associate a dermatosi seborroiche generali, che coinvolgono aree in cui le ghiandole sebacee sono numerose (Hodges, 1980; Kay, 1981), le aree implicate nella DS. È noto che la pelle contiene alti livelli di zinco, pari a circa il 20% delle riserve corporee (McMillan and Rowe, 1983), l'epidermide contiene quantità da 3 a 6 volte superiori rispetto al derma (Molokhia and Portnoy, 1969).

Tuttavia, lo zinco non viene considerato a sufficienza né nel trattamento topico né nel trattamento sistemico della psoriasi e della DS, anche se le lesioni dermatologiche dell'acrodermatite enteropatica vengono risolte così rapidamente dagli integratori di zinco e lo zinco è benefico nella guarigione delle ferite (Brenner and Horwitz, 1988b). Lo zinco inoltre può stabilizzare le membrane cellulari (Chvapil, Ryan and Zukoski, 1972) e inibire la perossidazione lipidica (Greaves and Boyde, 1967) e quindi aiutare a preservare le sue funzioni di barriera. Nella psoriasi sono stati riportati da anni bassi livelli di zinco sierico (Greaves and Boyde, 1967), e questi bassi livelli possono limitare l'assorbimento dell'acido linoleico (Walldius *et al.*, 1983). Va inoltre tenuto presente che i cambiamenti della mucosa intestinale osservati nella psoriasi (Shuster, Watson and Marks, 1967) possono aggravare ulteriormente la carenza di nutrienti.

Uno studio recente (Aktaş Karabay and Aksu Çerman, 2019) ha investigato proprio sul legame tra zinco e DS, essendo l'oligominerale coinvolto in molti processi biologici che contribuiscono allo sviluppo della patologia.

Questo studio ha valutato i livelli sierici di zinco nei pazienti con DS, arruolando e confrontando 43 persone con DS e 41 controlli sani.

I risultati hanno evidenziato che nei pazienti con DS i livelli sierici di zinco sono statisticamente e significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo, dimostrando che i pazienti con DS avevano livelli sierici di zinco più bassi rispetto a soggetti sani e auspicando che ulteriori ricerche vengano effettuate sull'associazione tra i livelli di zinco e la DS, per aiutare a meglio identificare la patogenesi della malattia e a sviluppare una gestione più efficace della stessa (Aktaş Karabay and Aksu Çerman, 2019).

		Group			Test value
		Total	SD patients (n = 43)	Control (n = 41)	P
Age (years)	Min-max (median)	19-53 (29.5)	20-44 (28)	19-53 (31)	t: -1.703
	Mean ± SD	30.60 ± 6.37	29.44 ± 4,90	31.80 ± 7.49	<sup>a</sup> 0.093
Sex	Female	38 (45.2)	19 (44.2)	19 (46.3)	$\chi^2$ : 0.039
	Male	46 (54.8)	24 (55.8)	22 (53.7)	<sup>b</sup> 0.843
Serum zinc levels (µg/dL)	Min-max (median)	50-126 (81.5)	50-105 (77)	63-126 (82)	t: -2.033
	Meant ± SD	81.95 ± 13.12	79.16 ± 12.17	84.88 ± 13.59	<sup>a</sup> 0.045*

<sup>a</sup>Student t-test, <sup>b</sup>Pearson chi-square test, \*P < 0.05.  
SD: Seborrheic dermatitis.

Tabella 10: risultati e analisi dei livelli di zinco nei pazienti con DS e in soggetti sani (Aktaş Karabay and Aksu Çerman, 2019).

### 7.3.9 Acidi grassi essenziali - AGE (o EFA: Essential fatty acids)

Gli acidi grassi essenziali (AGE) sono forniti dalla nostra dieta, presumibilmente in quantità sufficienti in una dieta equilibrata. In caso di malassorbimento, malfunzionamento, alcolismo, malattie, traumi o diete squilibrate possono verificarsi evidenti carenze (Brenner and Horwitz, 1988b). La nutrizione parenterale totale (NPT) senza grassi è stata dimostrata portare in molti casi a carenza di AGE (Yamanaka, Clemans and Hutchinson, 1980) anche se è stato dimostrato che le lesioni cutanee non si manifestano se le vitamine liposolubili vengono somministrate come integratori (Barr, Dunn and Brennan, 1981). I cambiamenti biochimici, tuttavia, si verificano invariabilmente, spesso entro 2 settimane dal regime senza grassi, molto prima dei segni clinici. I livelli plasmatici di acido linoleico sono significativamente ridotti e fa la sua comparsa un acido grasso anormale, l'acido 5,8,11-eicosatrienoico (Fulco and Mead, 1959). Il rapporto triene/tetraene (cioè 5,8,11-eicosatrienoico/acido arachidonico) è elevato e si dice che un rapporto di 0,2 sia sintomatico di un deficit di AGE (Holman, Smythe and Johnson, 1979). Nei casi di carenza di AGE, l'acido oleico viene

utilizzato come substrato e viene metabolizzato in questo insolito acido grasso (Fulco and Mead, 1959).

La via acido linoleico => acido arachidonico è quindi notevolmente ridotta. Inoltre, l'acido 5,8,11-eicosatrienoico è un potente inibitore della sintesi delle prostaglandine (PG) (Ziboh and Hsia, 1972; van Evert, Nugteren and van Dorp, 1978).

Nelle carenze di AGE possono essere osservate una dermatosi squamosa, eritema, xerosi e lesioni essudative nelle pieghe del corpo. Nell'animale da esperimento queste condizioni possono essere migliorate dall'applicazione topica di PGE<sub>2</sub> (Ziboh and Hsia, 1972), acido linoleico (Prottey, Hartop and Press, 1975) e acido arachidonico (Prottey, 1976), o dall'aggiunta di acido linoleico alla dieta. La carenza di AGE provoca un aumento della sintesi del DNA epidermico e una manifesta iperproliferazione (McCullough, Schreiber and Ziboh, 1978).

Gli acidi grassi essenziali sono anche coinvolti nel mantenimento delle funzioni di barriera della pelle. L'applicazione di acido linoleico sulla pelle previene le perdite di acqua intradermica che si verificano nella carenza di AGE (Hartop, Allenby and Prottey, 1978). L'acido linoleico assunto con la dieta ha un ruolo essenziale nel mantenimento della barriera di permeabilità all'acqua dell'epidermide (Brenner and Horwitz, 1988b). Quando le difese della barriera sono indebolite si apre la strada alle infezioni opportunistiche, che sono state talvolta identificate come la causa primaria della psoriasi (Ford *et al.*, 1984).

La somiglianza tra DS e psoriasi da un lato e carenza di AGE a livello cutaneo dall'altro è elevata: non solo le lesioni cutanee sono simili se non identiche, ma coincidono anche i profili degli acidi grassi. Nella psoriasi, i livelli plasmatici degli acidi arachidonico, linoleico e oleico sono significativamente ridotti (Vahlquist *et al.*, 1985) mentre l'acido arachidonico epidermico aumenta (Brenner and Horwitz, 1988b). Sfortunatamente la somministrazione di questi acidi o dell'acido C18:3n-6,  $\gamma$ -linoleico (che si trova nell'olio di enotera – enagra comune, vedi tabella) ha dato risultati equivoci (Rasmussen, 1984).

In ogni caso, la prima linea di trattamento clinico di questi disturbi non è la modifica della dieta o l'integrazione alimentare. Piuttosto è con agenti antinfiammatori, antimitotici, retinoidi e trattamenti PUVA (Brenner and Horwitz, 1988b).

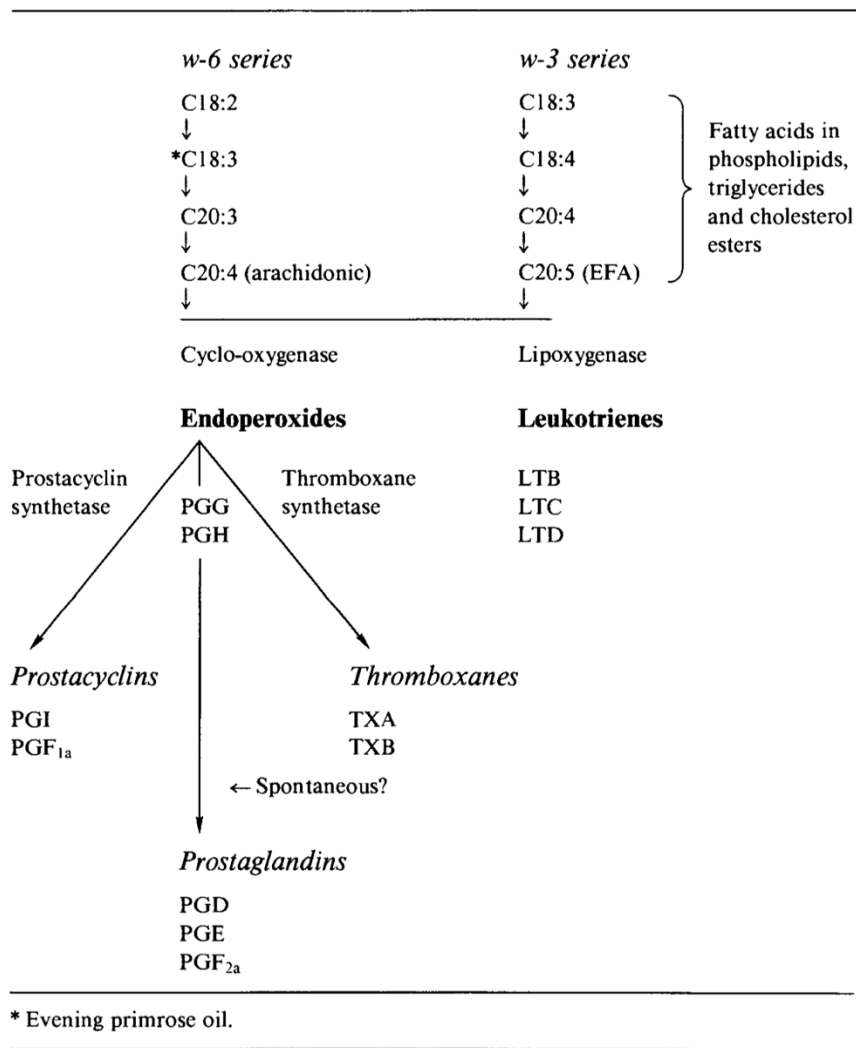


Tabella 11: sintesi di prostaglandine e leucotrieni dagli acidi grassi

Può essere che la carenza di AGE della serie n-6 nella psoriasi o nella DS sia marginale, irrilevante o collegata ad altre carenze nutrizionali che svolgono ruoli cruciali nel metabolismo degli acidi grassi. È anche possibile che esista una deficienza marginale, ma finora non è stata rilevata (Brenner and Horwitz, 1988b).

## 7. CONCLUSIONI

La DS per moltissimi anni, anzi per moltissimi decenni, è stata trattata come una malattia dalle origini sconosciute, e si è cercato di trattare più i sintomi, per alleviare i fastidi e ridurre i problemi estetici e visibili, piuttosto che indagare sulle vere cause della malattia, per risolvere i problemi alla fonte.

Solo recentemente i ricercatori hanno iniziato ad approfondire la ricerca, identificando molte correlazioni tra la DS e fattori non genetici, come fattori immunologici, nutrizionali (squilibri nell'alimentazione, carenze di vitamine e micro/macroelementi) ambientali e di stile di vita (problemi di stress e di insonnia).

Forse sono proprio questi ultimi fattori le cause che andrebbero approfondite, per cercare di individuare dei trattamenti e delle terapie personalizzate, senza ricorrere solo ed esclusivamente alla terapia classica e convenzionale.

Condivido appieno proprio ciò che Brenner e Horwitz si domandano alla fine del loro studio:

“La domanda fondamentale è: siamo ciò che mangiamo? Siamo grassi perché mangiamo troppo; abbiamo mal di testa e ipertensione a causa di elevata assunzione di sale per anni; diventiamo irregolari e pruriginosi quando esposti a troppi allergeni nel nostro cibo; siamo iperattivi se consumiamo troppi coloranti alimentari o caffè; siamo nervosi, letargici o insonni con una dieta carente di vitamina B. Perché non dovremmo essere squamosi, infiammati e desquamati quando l'assunzione di acidi grassi/zinco/vitamina A e B è sbilanciata? “

E ancora: “Siamo sicuri nell'associare la psoriasi e la DS a una "predisposizione genetica"? Sembra più logico presumere che le condizioni siano provocate dall'uso o dall'abuso del nostro "pane" quotidiano. Non c'è dubbio che anche la capacità di far fronte allo stress (poiché è lo stress che determina l'entità dell'insulto) giochi il suo ruolo, e sicuramente l'integrità delle membrane al loro livello molecolare è determinata dalla disponibilità di nutrienti. I cinesi hanno sostenuto questa "filosofia" per migliaia di anni. Credono che il cibo sia una medicina. Pillole e pozioni vengono prese solo come ultima risorsa: segnali di vera sconfitta.”



## 8. BIBLIOGRAFIA

- Abhishek, S. and Krishnan, S.P. (2016) 'Epidermal differentiation complex: A review on its epigenetic regulation and potential drug targets', *Cell Journal*.
- Abrams, B.B., Hänel, H. and Hoehler, T. (1991) 'Ciclopirox olamine: A hydroxypyridone antifungal agent', *Clinics in Dermatology*, 9(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(91\)90075-V](https://doi.org/10.1016/0738-081X(91)90075-V).
- Ackerman, A. and Kligman, A. (1969) 'Some observations on dandruff', *J Soc Cosmet Chem*, 20.
- Aktaş Karabay, E. and Aksu Çerman, A. (2019) 'Serum zinc levels in seborrheic dermatitis: A case-control study', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(5). Available at: <https://doi.org/10.3906/sag-1906-72>.
- Alvarez, O.M. and Gilbreath, R.L. (1982) 'Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds', *Journal of Surgical Research*, 32(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(82\)90180-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(82)90180-9).
- An, Q. *et al.* (2017) 'High staphylococcus epidermidis colonization and impaired permeability barrier in facial seborrheic dermatitis', *Chinese Medical Journal*, 130(14). Available at: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209895>.
- de Avelar Breunig, J. *et al.* (2012) 'Scalp seborrheic dermatitis: Prevalence and associated factors in male adolescents', *International Journal of Dermatology*, 51(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04964.x>.
- Baghestani, S., Zare, S. and Mahboobi, A.A. (2005) 'Skin disease patterns in Hormozgan, Iran', *International Journal of Dermatology*, 44(8). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02140.x>.
- Baker, H. and Frank, O. (1968a) 'Chap. X', in *Clinical vitaminology*. New York: Interscience, pp. 153–160.
- Baker, H. and Frank, O. (1968b) 'Chap. XI', in *Clinical vitaminology*. New York: Interscience, pp. 161–168.
- Balasarikha, R. (2016) 'Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice', *The Indian Journal of Nutrition and Dietetics*, 53(1). Available at: <https://doi.org/10.21048/ijnd.2016.53.1.3881>.
- Balnave, D. (1977) 'Clinical symptoms of biotin deficiency in animals', *American Journal of Clinical Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.9.1408>.
- Bamji, M.S. (1986) 'Biochemical basis of the skin lesions of vitamins B2 and B6 deficiencies', in DA. Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 99–115. Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(96\)00068-5](https://doi.org/10.1016/0738-081X(96)00068-5).
- Barba, A. *et al.* (1982) 'Skin lesions in chronic alcoholic pancreatitis', *Dermatology*, 164(5). Available at: <https://doi.org/10.1159/000250109>.
- Barbeau, A. (1970) 'Dopamine and disease.', *Canadian Medical Association journal*.
- Barilo, A.A. and Smirnova, S. v. (2022) 'Causal relationship between allergy and seborrheic dermatitis', *Bulletin of Siberian Medicine*, 21(2), pp. 13–18. Available at: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18>.
- Barnes, M.J. (1975) 'Function of ascorbic acid in collagen metabolism', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29287.x>.
- Barr, L.H., Dunn, G.D. and Brennan, M.F. (1981) 'Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition', *Annals of Surgery*, 193(3). Available at: <https://doi.org/10.1097/00000658-198103000-00009>.
- Baysal, V. *et al.* (2004) 'Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: A new treatment modality', in *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02123.x>.
- Benedé, S. *et al.* (2016) 'The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments', *EBioMedicine*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>.

- Benoldi, D. *et al.* (1981) 'Retinol binding protein in normal human skin and in cutaneous disorders', *British Journal of Dermatology*, 105(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1981.tb00976.x>.
- Bergbrant, I.-M. *et al.* (1991) 'An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis', *Clinical and Experimental Dermatology*, 16(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1991.tb00395.x>.
- Bergbrant, I.M. and Faergemann, J. (1989) 'Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: A cultural and immunological study', *Acta Dermato-Venereologica*, 69(4).
- Bieri, J.G., Corash, L. and Hubbard, V.S. (1983) 'Medical uses of vitamin E.', *The New England journal of medicine*, 308(18), pp. 1063–71. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198305053081805>.
- Binder, R.L. and Jonelis, F.J. (1983) 'Seborrheic Dermatitis in Neuroleptic-Induced Parkinsonism', *Archives of Dermatology*, 119(6). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650300027010>.
- Bird, T.A. and Levene, C.I. (1982) 'Lysyl oxidase: Evidence that pyridoxal phosphate is a cofactor', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 108(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(82\)92124-6](https://doi.org/10.1016/0006-291X(82)92124-6).
- Boehncke, W.-H. (2015) 'Etiology and Pathogenesis of Psoriasis', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(4), pp. 665–675. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.013>.
- Borda Louis J. and Wikramanayake Tongyu C. (2015) 'Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review', *Journal of Clinical and Investigative Dermatology*, 3(2). Available at: <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>.
- Bowe, W.P. and Logan, A.C. (2011) 'Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - Back to the future?', *Gut Pathogens*. Available at: <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>.
- Bowe, W.P., Patel, N.B. and Logan, A.C. (2014) 'Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: From anecdote to translational medicine', *Beneficial Microbes*. Available at: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0060>.
- Braza, T.J. *et al.* (2003) 'Tacrolimus 0.1% ointment for seborrhoeic dermatitis: An open-label pilot study', *British Journal of Dermatology*, 148(6). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05383.x>.
- Brenner, S. and Horwitz, C. (1988a) 'Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. I. Prevalence, etiology, symptomatology, histological and biochemical features.', *World review of nutrition and dietetics*.
- Brenner, S. and Horwitz, C. (1988b) 'Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. II. Nutrient mediators: essential fatty acids; vitamins A, E and D; vitamins B1, B2, B6, niacin and biotin; vitamin C selenium; zinc; iron.', *World review of nutrition and dietetics*.
- Browning, J.D., Reeves, P.G. and O'Dell, B.L. (1983) 'Effect of zinc deficiency and food restriction on the plasma levels of prostaglandin metabolites in male rats', *Journal of Nutrition*, 113(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/113.4.755>.
- Brubacher, G.B. (1979) 'Vitamin B1 supply in industrialized countries', in T.G. Taylor (ed.) *The Importance of Vitamins to Human Health*. Lancaster: MTP Press, pp. 17–26. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6>.
- Bunick, C.G. *et al.* (2012) 'Chemical burn from topical apple cider vinegar', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(4). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.934>.
- Buzina, R. *et al.* (1982) 'Nutritional status and physical working capacity', *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, 36(6).
- Camp, R.D.R. and Greaves, M.W. (1987) 'Inflammatory mediators in the skin', *British Medical Bulletin*, 43(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072190>.
- Caputo, R. and Barbareschi, M. (2002) 'Itraconazole: New horizons', *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 137(3).

- Caraballo, L. *et al.* (2016) 'Particularities of allergy in the Tropics', *World Allergy Organization Journal*. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0110-7>.
- Cash, R. and Berger, C.K. (1969) 'Acrodermatitis enteropathica: Defective metabolism of unsaturated fatty acids', *The Journal of Pediatrics*, 74(5). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(69\)80134-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(69)80134-4).
- Cassano, N. *et al.* (2002) 'Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults', *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01672.x>.
- Cederholm, T. *et al.* (2017) 'ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition', *Clinical Nutrition*, 36(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
- Cepeda, A.M. *et al.* (2015) 'A traditional diet is associated with a reduced risk of eczema and wheeze in Colombian children', *Nutrients*, 7(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu7075098>.
- Cheng, C.W. *et al.* (2014) 'Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell- based regeneration and reverse immunosuppression', *Cell Stem Cell*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.014>.
- Chosidow, O., Maurette, C. and Dupuy, P. (2003) 'Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis', *Dermatology*, 206(3). Available at: <https://doi.org/10.1159/000068904>.
- Chvapil, M., Ryan, J.N. and Zukoski, C.F. (1972) 'Effect of Zinc on Lipid Peroxidation in Liver Microsomes and Mitochondria', *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 141(1). Available at: <https://doi.org/10.3181/00379727-141-36734>.
- Clark, G.W., Pope, S.M. and Jaboori, K.A. (2015) 'Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis.', *American family physician*, 91(3), pp. 185–90.
- Clift, D.C. *et al.* (1988) 'Seborrheic dermatitis and malignancy. An investigation of the skin flora.', *Acta dermato-venereologica*, 68(1), pp. 48–52.
- Coerdts, K.M., Goggins, C.A. and Khachemoune, A. (2021) 'Vitamins A, B, C, and D: A short review for the dermatologist', *Alternative Therapies in Health and Medicine*.
- Combs, G.F. and Scott, M.L. (1974) 'Antioxidant effects on selenium and vitamin E function in the chick', *Journal of Nutrition*, 104(10). Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/104.10.1297>.
- Commissione europea (2021) 'Regolamento (UE) 2021/1902 della Commissione del 29 ottobre 2021 che modifica gli allegati II, III e V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (Testo rilevante ai fini del SEE)', *Eur-Lex* [Preprint]. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/1902/oj> (Accessed: 31 October 2022).
- Cribier, B. *et al.* (1998) 'Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients', *Acta Dermato-Venereologica*, 78(5). Available at: <https://doi.org/10.1080/000155598443051>.
- Crutchfield, C.E. (2002) 'Pimecrolimus: A new treatment for seborrheic dermatitis', *Cutis*, 70(4).
- David, L.A. *et al.* (2014) 'Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome', *Nature*, 505(7484). Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12820>.
- Desai, M.S. *et al.* (2016) 'A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility', *Cell*, 167(5). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>.
- Digiovanna, J.J. and Peck, G.L. (1986) 'Vitamin A and the retinoids', *Roe Nutrition and the skin*, pp. 45–62.
- Dimitrova, J. (2017) 'The effect of vitamin d supplementation on recurrences of seborrheic dermatitis', *International Journal of Current Advanced Research*, 6(3), pp. 2446–2448. Available at: <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.2448.0025>.
- Diplock, A.T. and Lucy, J.A. (1973) 'The biochemical modes of action of vitamin e and selenium: A hypothesis', *FEBS Letters*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80020-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80020-1).

- DiSorbo, Dennis M. *et al.* (1985) 'In Vivo and In Vitro Inhibition of B16 Melanoma Growth by Vitamin B6', *Nutrition and Cancer*, 7(1–2). Available at: <https://doi.org/10.1080/01635588509513838>.
- DiSorbo, D.M. and Litwack, G. (1981) 'Vitamin B6 Kills Hepatoma Cells in Culture', *Nutrition and Cancer*, 3(4). Available at: <https://doi.org/10.1080/01635588109513725>.
- Dreno, B. *et al.* (2003) 'Lithium gluconate 8% vs. ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: A multicentre, randomized study', *British Journal of Dermatology*, 148(6). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05328.x>.
- Dunic, I., Vesic, S. and Jevtovic, D.J. (2004) 'Oral candidiasis and seborrhoeic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy', *HIV Medicine*, 5(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00185.x>.
- Dzoro, S. *et al.* (2018) 'House dust mites as potential carriers for IgE sensitization to bacterial antigens', *Allergy*, 73(1), pp. 115–124. Available at: <https://doi.org/10.1111/all.13260>.
- Elewski, B.E. (1993) 'Mechanisms of action of systemic antifungal agents', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(5). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(09\)80305-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(09)80305-8).
- Ellis, S.R. *et al.* (2019) 'The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions', *Microorganisms*. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110550>.
- Erchiga, V.C. *et al.* (1999) 'Mycology of pityriasis versicolor', *Journal de Mycologie Medicale*, 9(3).
- Ercis, M., Balci, S. and Atakan, N. (1996) 'Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit', *Clinical Genetics*, 50(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02381.x>.
- van Evert, W.C., Nugteren, D.H. and van Dorp, D.A. (1978) 'Inhibition of prostaglandin biosynthesis by c-5, c-8, c-11-eicosatrienoic acid', *Prostaglandins*, 15(2). Available at: [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(78\)90165-X](https://doi.org/10.1016/0090-6980(78)90165-X).
- Faergemann, J. *et al.* (1986) 'An immunologic and cultural study of Pityrosporum folliculitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 14(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70053-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70053-4).
- Faergemann, J. (1986) 'Pharmacology and Treatment Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum orbiculare: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone', *British Journal of Dermatology*, 114(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb04878.x>.
- Faergemann, J. *et al.* (1996) 'Pityrosporum ovale (Malassezia furfur) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: New treatment options', in *British Journal of Dermatology, Supplement*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb15652.x>.
- Faergemann, J. (2001) 'Treatment of seborrhoeic dermatitis with oral terbinafine?', *Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05401-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05401-0).
- Fernandez-Madrid, F., Prasad, A.S. and Oberleas, D. (1973) 'Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of the connective tissue.', *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 82(6), pp. 951–61.
- Foley, P. *et al.* (2003) 'The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: Seborrhoeic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap)', *Archives of Dermatology*, 139(3). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.3.318>.
- Ford, G.P. *et al.* (1984) 'The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole', *British Journal of Dermatology*, 111(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06631.x>.
- Fuchs, E. and Green, H. (1981) 'Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A', *Cell*, 25(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(81\)90169-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90169-0).

- Fukutomi, Y. and Taniguchi, M. (2015) 'Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues', *Allergology International*, 64(4), pp. 321–331. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>.
- Fulco, A.J. and Mead, J.F. (1959) 'Metabolism of essential fatty acids. VIII. Origin of 5,8,11-eicosatrienoic acid in the fat-deficient rat.', *The Journal of biological chemistry*, 234(6).
- Gaitanis, G. *et al.* (2006) 'Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*', *British Journal of Dermatology*, 154(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07114.x>.
- Gaitanis, G. *et al.* (2008) 'AhR ligands, malassezin, and indolo[3,2-b]carbazole are selectively produced by *Malassezia furfur* strains isolated from seborrhoeic dermatitis', *Journal of Investigative Dermatology*, 128(7). Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701252>.
- Gemmer, C.M. *et al.* (2002) 'Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology', *Journal of Clinical Microbiology*, 40(9). Available at: <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3350-3357.2002>.
- Ghannoum, M.A. and Kuhn, D.M. (2002) 'Voriconazole -- better chances for patients with invasive mycoses.', *European journal of medical research*.
- Ginter, E. (1975) 'Ascorbic acid in cholesterol and bile acid metabolism', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29299.x>.
- Goh, C.L. and Akarapanth, R. (1994) 'Epidemiology of Skin Disease Among Children in a Referral Skin Clinic in Singapore', *Pediatric Dermatology*, 11(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1994.tb00565.x>.
- Greaves, M. and Boyde, T.R. (1967) 'Plasma-zinc concentrations in patients with psoriasis, other dermatoses, and venous leg ulceration.', *Lancet*, 2(7524). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90290-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90290-5).
- Gross-Tsur, V., Gross-Kieselstein, E. and Amir, N. (1990) 'Cardio-facio cutaneous syndrome: neurological manifestations', *Clinical Genetics*, 38(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1990.tb03600.x>.
- Gupta, A. and Bluhm, R. (2004) 'Seborrhoeic dermatitis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), pp. 13–26. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x>.
- Gupta, A.K. *et al.* (1998) 'An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective', *Drugs*. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003495-199855050-00004>.
- Gupta, A.K., Kohli, Y., Faergemann, J., *et al.* (2001) 'Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada', *Medical Mycology*, 39(2). Available at: <https://doi.org/10.1080/714031017>.
- Gupta, A.K., Kohli, Y., Summerbell, R.C., *et al.* (2001) 'Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses', *Medical Mycology*, 39(3). Available at: <https://doi.org/10.1080/mmy.39.3.243.251>.
- Gupta, A.K. *et al.* (2003) 'Seborrhoeic dermatitis', *Dermatologic Clinics*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(03)00028-7).
- Gupta, A.K. *et al.* (2004) 'Skin diseases associated with *Malassezia* species', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.034>.
- Gupta, A.K. and Chaudhry, M.M. (2005) 'Rosacea and its management: An overview', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x>.
- Gupta, A.K., Madzia, S.E. and Batra, R. (2004) 'Etiology and management of seborrhoeic dermatitis', *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000076478>.
- Gürtler, A. and Laurenz, S. (2022) 'The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases', *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 20(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.14683>.

- Hale, E.K. and Bystryn, J.C. (2000) 'Relation between skin temperature and location of facial lesions in seborrheic dermatitis [7]', *Archives of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.136.4.559>.
- Halliwell, B. (1982) *Free Radicals in Biology, Volume 5, FEBS Letters*. Edited by Pryor. New York: Academic Press. Available at: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(82\)81356-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(82)81356-2).
- Hanel, H., Smith-Kurtz, E. and Pastowsky, S. (1991) 'Therapy of seborrheic eczema with an antifungal agent with an antiphlogistic effect', *Mycoses*, 34 Suppl 1.
- Harper, C. (1979) 'Wernicke's encephalopathy: A more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases', *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 42(3). Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.42.3.226>.
- Harpey, J.P. *et al.* (1983) 'Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90783-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90783-3).
- Hartop, P.J., Allenby, C.F. and Prottey, C. (1978) 'Comparison of barrier function and lipids in psoriasis and essential fatty acid-deficient rats', *Clinical and Experimental Dermatology*, 3(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1978.tb01497.x>.
- Hassan, R.M. and Thurnham, D.I. (1977) 'Effect of riboflavin deficiency on the metabolism of the red blood cell.', *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 47(4).
- Hatanaka, Y. and Ueda, K. (1981) 'High incidence of subclinical hypovitaminosis of B1 among university students found by a field study in Ehime, Japan', *Medical Journal of Osaka University*, 31(3-4).
- Hay, R.J. (2011) 'Malassezia, dandruff and seborrheic dermatitis: An overview', *British Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10570.x>.
- He, F.J., Nowson, C.A. and MacGregor, G.A. (2006) 'Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies', *Lancet*, 367(9507). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68069-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68069-0).
- Heng, M.C.Y. *et al.* (1990) 'Correlation of Pityosporum ovale density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70191-J](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70191-J).
- Herforth, A. *et al.* (2019) 'A Global Review of Food-Based Dietary Guidelines', *Advances in Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy130>.
- Hodges, R.E. (1980) 'Nutrition and the integument, including mucous membranes', in Hodges (ed.) *Nutrition in medical practice*. Philadelphia: Saunders, pp. 265-287.
- Holman, R.T., Smythe, L. and Johnson, S. (1979) 'Effect of sex and age on fatty acid composition of human serum lipids', *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(12). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.12.2390>.
- Holscher, H.D. (2017) 'Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota', *Gut Microbes*. Available at: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.
- Hönigsmann, H. and Wolff, K. (1983) 'Isotretinoin-Puva for psoriasis', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92607-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92607-7).
- Hooper, L. v., Littman, D.R. and Macpherson, A.J. (2012) 'Interactions between the microbiota and the immune system', *Science*. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
- Hoorn, R.K.J., Plikweert, J.P. and Westerink, D. (1975) 'Vitamin B-1, B-2 and B-6 deficiencies in geriatric patients, measured by coenzyme stimulation of enzyme activities', *Clinica Chimica Acta*, 61(2). Available at: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(75\)90309-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(75)90309-5).
- Jacobs, J.C. and Miller, M.E. (1972) 'Fatal familial Leiner's disease: a deficiency of the opsonic activity of serum complement.', *Pediatrics*, 49(2). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.49.2.225>.
- Janniger, C.K. (1993) 'Infantile seborrheic dermatitis: An approach to cradle cap', *Cutis*, 51(4).
- Janniger, C.K. *et al.* (2005) 'Infantile psoriasis.', *Cutis*, 76(3), pp. 173-7.
- Janniger, C.K. and Schwartz, R.A. (1995) 'Seborrheic dermatitis', *American Family Physician*.

- Jayanthi Bai, N. and Krishnamurthy, S. (1979) 'Effect of retinol, antioxidants & selenium on tissue catalysis of lipid peroxidation', *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 16(4).
- Jensen, B.L. *et al.* (2000) 'Incidence and prognostic significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: A 5-year observational study', *Acta Dermato-Venereologica*, 80(2).
- Johnson, M.T. and Roberts, J. (1978) 'Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974.', *Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey* [Preprint], (212).
- Kaplan, R.P., Russell, D.H. and Lowe, N.J. (1983) 'Etretinate therapy for psoriasis: Clinical responses, remission times, epidermal DNA and polyamine responses', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70012-5).
- Kay, R.G. (1981) 'Zinc and copper in human nutrition', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 35(1). Available at: <https://doi.org/10.3109/09637488109143483>.
- Kazuo, O. and Levine, L. (1980) 'α-Tocopherol inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-stimulated deacylation of cellular lipids, prostaglandin production, and changes in cell morphology of madin-darby canine kidney cells', *Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism*, 619(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(80\)90238-6](https://doi.org/10.1016/0005-2760(80)90238-6).
- Kendall, S.N. (2004) 'Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time', *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01461.x>.
- Kesser, B.W. (2011) 'Assessment and management of chronic otitis externa', *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e328349a125>.
- Kim, G.W. *et al.* (2011) 'Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis', *British Journal of Dermatology*, 164(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10180.x>.
- Klein, A.D. and Penneys, N.S. (1988) 'Aloe vera', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 18(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(88\)70095-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(88)70095-X).
- Korting, H.C. and Grundmann-Kollmann, M. (1997) 'The hydroxypyridones: A class of antimycotics of its own', *Mycoses*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1997.tb00227.x>.
- Lally, A. *et al.* (2010) 'Seborrheic dermatitis among Oxford renal transplant recipients', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03470.x>.
- Lauharanta, J. (1981) 'Vitamin A transport complex during treatment with an oral aromatic retinoid (RO 10-9359)', *Acta Dermato-Venereologica*, 61(3).
- Lebwohl, M. and Plott, T. (2004) 'Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: Results of a double-blind, vehicle-controlled trial', *International Journal of Dermatology*, 43(SUPPL. 1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1461-1244.2004.02409.x>.
- Lee, C.H. *et al.* (2013) 'Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: The implication in UV-based phototherapy', *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms14036414>.
- Leyden, J.J., McGinley, K.J. and Kligman, A.M. (1976) 'Role of Microorganisms in Dandruff', *Archives of Dermatology*, 112(3). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1976.01630270013003>.
- Lisnevskaja, L., Murphy, G. and Isenberg, D. (2014) 'Systemic lupus erythematosus', *The Lancet*, 384(9957), pp. 1878–1888. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
- Lonsdale, D. and Shamberger, R.J. (1980) 'Red cell transketolase as an indicator of nutritional deficiency', *American Journal of Clinical Nutrition*, 33(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.2.205>.

- Lopez, R., Schwartz, J. v. and Cooperman, J.M. (1980) 'Riboflavin deficiency in an adolescent population in New York City', *American Journal of Clinical Nutrition*, 33(6). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.6.1283>.
- Lowe, N.J. and Stoughton, R.B. (1977) 'Essential fatty acid deficient hairless mouse: a model of chronic epidermal hyperproliferation', *British Journal of Dermatology*, 96(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb12537.x>.
- MacKee, G.M. and Lewis, G.M. (1938) 'Dandruff and Seborrhea', *Journal of Investigative Dermatology*, 1(2), pp. 131–139. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.1938.14>.
- Maggio, B., Diplock, A.T. and Lucy, J.A. (1977) 'Interactions of tocopherols and ubiquinones with monolayers of phospholipids', *Biochemical Journal*, 161(1). Available at: <https://doi.org/10.1042/bj1610111>.
- Maietta, G. *et al.* (1990) 'Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis.', *Acta dermato-venereologica*, 70(5), pp. 432–4. Available at: <https://doi.org/102340/0001555570432434>.
- Maietta, G., Rongioletti, F. and Rebora, A. (1991) 'Seborrheic dermatitis and daylight', *Acta Dermato-Venereologica*, 71(6).
- Malassez, L. (1874) 'Note sur le champignon du pityriasis simple', *Achieves de Physiologie*, pp. 1–451.
- Man, M.Q. *et al.* (2014) 'Basis for enhanced barrier function of pigmented skin', *Journal of Investigative Dermatology*, 134(9). Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.187>.
- Marino, C.T., McDonald, E. and Romano, J.F. (1991) 'Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome', *Cutis*, 48(3).
- Marren, P. and Burge, S. (1992) 'Seborrheic dermatitis of the scalp—a manifestation of Hailey–Hailey disease in a predisposed individual?', *British Journal of Dermatology*, 126(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00662.x>.
- Mastrolonardo, M. *et al.* (2004) 'Seborrheic dermatitis in the elderly: Inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency', *Acta Dermato-Venereologica*, 84(4). Available at: <https://doi.org/10.1080/00015550410025877>.
- Mastrolonardo, M., Diaferio, A. and Logroscino, G. (2003) 'Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links', *Medical Hypotheses*, 60(6), pp. 907–911. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00094-X).
- Mastrolonardo, Mario, Diaferio, A. and Logroscino, G. (2003) 'Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and parkinson's disease: A survey of (im)possible links', *Medical Hypotheses*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00094-X).
- Mathes, B.M. and Douglass, M.C. (1985) 'Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(6), pp. 947–951. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)70243-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)70243-5).
- McCulley, J.P. and Dougherty, J.M. (1985) 'Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis.', *International ophthalmology clinics*, 25(1). Available at: <https://doi.org/10.1097/00004397-198502510-00010>.
- McCulley, J.P., Dougherty, J.M. and Deneau, D.G. (1982) 'Classification of Chronic Blepharitis', *Ophthalmology*, 89(10). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(82\)34669-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(82)34669-2).
- McCullough, J.L., Schreiber, S.H. and Ziboh, V.A. (1978) 'Cell proliferation kinetics of epidermis in the essential fatty acid deficient rat', *Journal of Investigative Dermatology*, 70(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12543484>.
- McGinley, K.J. *et al.* (1975) 'Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis.', *The Journal of investigative dermatology*, 64(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12512335>.
- McMillan, E.M. and Rowe, D. (1983) 'Plasma zinc in psoriasis: relation to surface area involvement', *British Journal of Dermatology*, 108(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1983.tb03968.x>.



- Meadows-Oliver, M. (2009) 'Tinea capitis: diagnostic criteria and treatment options.', *Pediatric nursing*, 35(1), pp. 53–7.
- Meshkinpour, A., Sun, J. and Weinstein, G. (2003) 'An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(1). Available at: <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.450>.
- Messaritakis, J. *et al.* (1975) 'Generalized seborrheic dermatitis Clinical and therapeutic data of 25 patients', *Archives of Disease in Childhood*, 50(11). Available at: <https://doi.org/10.1136/adc.50.11.871>.
- Mier, P.D. and van den Hurk, J. (1974) 'Plasma vitamin A levels in the common dermatoses', *British Journal of Dermatology*, 91(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb15860.x>.
- Milani, M. *et al.* (2003) 'Efficacy of betamethasone valerate 0.1% thermophobic foam in seborrheic dermatitis of the scalp: An open-label, multicentre, prospective trial on 180 patients', *Current Medical Research and Opinion*, 19(4). Available at: <https://doi.org/10.1185/030079903125001875>.
- Miller, M.E. (1979) 'Phagocyte function in the neonate: Selected aspects', *Pediatrics*, 64(5 Suppl.). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.64.5.709>.
- Mills, S. *et al.* (2019) 'Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science', *Nutrients*. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
- Miyazaki, K. *et al.* (2014) 'Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota', *Beneficial Microbes*, 5(2). Available at: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0066>.
- Molokhia, M.M. and Portnoy, B. (1969) 'Neutron activation analysis of trace elements in skin III. Zinc in normal skin', *British Journal of Dermatology*, 81(10). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb15937.x>.
- Moore, T. (1953) 'Vitamin A in the normal individual', *Symp. Nutrition*, pp. 281–281.
- Morimoto, S. and Kumahara, Y. (1985) 'A patient with psoriasis cured by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3', *Medical Journal of Osaka University*, 35(3–4).
- Moynahan, E.J. (1974) 'Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91772-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91772-3).
- Mutanen, M. and Mykkanen, H.M. (1985) 'Effect of ascorbic acid supplementation on selenium bioavailability in humans', *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, 39(3).
- Nakabayashi, A., Sei, Y. and Guillot, J. (2000) 'Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects', *Medical Mycology*, 38(5). Available at: <https://doi.org/10.1080/mmy.38.5.337.341>.
- Nakagawa, H. *et al.* (1996) 'Tacrolimus has antifungal activities against Malassezia furfur isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis', *Clinical Drug Investigation*, 12(5). Available at: <https://doi.org/10.2165/00044011-199612050-00003>.
- Naldi, L. and Rebora, A. (2009) 'Seborrheic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 360(4), pp. 387–396. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0806464>.
- Nanda, A., Al-Hasawi, F. and Alsaleh, Q.A. (1999) 'A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: An analysis of 10,000 cases', *Pediatric Dermatology*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.99002.x>.
- Neldner, K.H. (1986) 'Zinc nutrition and the skin', in Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 131–149. Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(96\)00068-5](https://doi.org/10.1016/0738-081X(96)00068-5).
- Nicholson, J.K. *et al.* (2012) 'Host-gut microbiota metabolic interactions', *Science*. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.
- Nicolls, D., Midgley, G. and Hay, R. (1990) 'Patch testing against Pityrosporum agents.', *Clin Exp Dermatol*, 15, pp. 7–8.

- Nisenson, A. and Barnes, L.A. (1972) 'Treatment of seborrheic dermatitis with biotin and vitamin B complex', *The Journal of Pediatrics*, 81(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80218-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80218-X).
- Nolte, J., Brdiczka, D. and Staudte, H.W. (1972) 'Effect of riboflavin deficiency on metabolism of the rat in hyperthyroid and euthyroid state', *BBA - Enzymology*, 268(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(72\)90263-X](https://doi.org/10.1016/0005-2744(72)90263-X).
- Okada, K. *et al.* (2014) 'Refractory seborrheic dermatitis of the head in a patient with malignant lymphoma', *Case Reports in Dermatology*, 6(3). Available at: <https://doi.org/10.1159/000369991>.
- O'Neill, C.A. *et al.* (2016) 'The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications', *BioEssays*, 38(11). Available at: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>.
- Oranje, A.P. *et al.* (1986) 'Infantile seborrheic dermatitis: Morphological and immunopathological study', *Dermatology*, 172(4). Available at: <https://doi.org/10.1159/000249333>.
- Ostlere, L.S. *et al.* (1996) 'Skin surface lipids in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis', *International Journal of Dermatology*, 35(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb03001.x>.
- Packer, J.E. *et al.* (1981) 'Free radicals and singlet oxygen scavengers: Reaction of a peroxy-radical with  $\beta$ -carotene, diphenyl furan and 1,4-diazobicyclo(2,2,2)-octane', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 98(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(81\)91196-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(81)91196-7).
- Palamaras, I., Kyriakis, K.P. and Stavrianeas, N.G. (2012) 'Seborrheic dermatitis: Lifetime detection rates', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04079.x>.
- Parrish, J.A. (1983) 'Ultraviolet radiation affects the immune system.', *Pediatrics*, 71(1), pp. 129–33.
- Paño-Uzcátegui, A. *et al.* (2011) 'Virulence gene expression in malassezia SPP from individuals with seborrheic dermatitis', *Journal of Investigative Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.178>.
- Pekarek, R.S. *et al.* (1979) 'Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency', *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(7). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.7.1466>.
- Pessemier, B. de *et al.* (2021) 'Gut–skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions', *Microorganisms*. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>.
- Piérard, G.E. *et al.* (2007) 'A pilot study on seborrheic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-Malassezia agent', *Dermatology*, 214(2). Available at: <https://doi.org/10.1159/000098577>.
- Piérard-Franchimont, C. *et al.* (2002) 'A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis', *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 15(6). Available at: <https://doi.org/10.1159/000066452>.
- Piérard-Franchimont, C. and Piérard, G.E. (2002) 'A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole + desonide gel combination in the treatment of facial seborrheic dermatitis', in *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000063382>.
- Piraccini, B.M. *et al.* (2019) 'Biotin: Overview of the treatment of diseases of cutaneous appendages and of hyperseborrhea', *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 154(5). Available at: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06434-4>.
- Plenck, J.J. (1776) *Doctrina De Morbis Cutaneis*. Viennae: Apud Rudolphum Græffer.
- Plunkett, A. *et al.* (1999) 'The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia', *International Journal of Dermatology*, 38(12). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00856.x>.
- Prasad, J.S. (1975) 'Effect of ascorbic acid on plasma iron turnover', *Clinica Chimica Acta*, 59(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(75\)90224-7](https://doi.org/10.1016/0009-8981(75)90224-7).
- Prohic, A. (2010) 'Distribution of malassezia species in seborrheic dermatitis: Correlation with patients' cellular immune status', *Mycoses*, 53(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01713.x>.

- Prottey, C. (1976) 'Essential fatty acids and the skin', *British Journal of Dermatology*, 94(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1976.tb05151.x>.
- Prottey, C., Hartop, P.J. and Press, M. (1975) 'Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower seed oil to the skin', *Journal of Investigative Dermatology*, 64(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12510667>.
- Qureshi, Z.P. *et al.* (2011) 'Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009', *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(7). Available at: <https://doi.org/10.1002/pds.2155>.
- Rasmussen, J.E. (1984) 'Recent developments in the management of patients with atopic dermatitis', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(6). Available at: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(84\)90176-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(84)90176-3).
- Ratzer, M.A. (1969) 'The incidence of skin diseases in the west of Scotland', *British Journal of Dermatology*, 81(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb14018.x>.
- 'Recommended Dietary Allowances — 1980' (1980) *Nutrition Reviews*, 38(8). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1980.tb05965.x>.
- Reichrath, J. (2004) 'Antimycotics: Why are they effective in the treatment of seborrheic dermatitis? [1]', *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000076498>.
- Reider N and Fritsch PO (2012) 'Other eczematous eruptions', *Dermatology: Elsevier Health Sciences UK*, pp. 219–221.
- Reilly, C. and Harrison, F. (1979) 'Zinc, copper, iron and lead in scalp hair of students and non-student adults in Oxford', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 33(4). Available at: <https://doi.org/10.3109/09637487909143382>.
- Reisner, R.M. (1973) 'Acne vulgaris', *Pediatric Clinics of North America*, 20(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)32918-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)32918-2).
- Reynolds, R.D. and Natta, C.L. (1985) 'Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adult asthmatics', *American Journal of Clinical Nutrition*, 41(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.4.684>.
- Rigopoulos, D. *et al.* (1994) 'FACIAL SEBORRHEIC DERMATITIS TREATED WITH FLUCONAZOLE 2% SHAMPOO', *International Journal of Dermatology*, 33(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1994.tb01546.x>.
- Rigopoulos, D. *et al.* (2004) 'Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial', *British Journal of Dermatology*, 151(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06208.x>.
- Rivlin, R.S., Menendez, C. and Langdon, R.G. (1968) 'Biochemical similarities between hypothyroidism and riboflavin deficiency.', *Endocrinology*, 83(3). Available at: <https://doi.org/10.1210/endo-83-3-461>.
- Robertson, D.B. and Maibach, H.J.: (1984) 'Dermatological pharmacology', in Katzung (ed.) *Basic and clinical pharmacology*. Los Altos: Lange Medical Publications, pp. 756–772.
- Roels, O.A. (1966) 'Present knowledge of vitamin A', *Nutrition Reviews*, 24(5), p. 129. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1966.tb08389.x>.
- Rollman, O. and Vahlquist, A. (1985) 'Psoriasis and vitamin A - Plasma transport and skin content of retinol, dehydroretinol and carotenoids in adult patients versus healthy controls', *Archives of Dermatological Research*, 278(1). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00412490>.
- Rosen, F., Mihich, E. and Nichol, C.A. (1964) 'Selective Metabolic and Chemotherapeutic Effects of Vitamin B6 Antimetabolites', *Vitamins and Hormones*, 22(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60355-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60355-6).
- Rosen, T., Schell, B.J. and Orengo, I. (1997) 'Anti-inflammatory activity of antifungal preparations', in *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00309.x>.
- Rosset, M. and Oki, G. (1971) 'Skin diseases in alcoholics.', *Quarterly journal of studies on alcohol*, 32(4). Available at: <https://doi.org/10.15288/qjsa.1971.32.1017>.

- Rupani, R. (2016) *Integrative and alternative treatments for seborrheic dermatitis*, *Dermatology Times*. Available at: <https://www.dermatologytimes.com/view/integrative-and-alternative-treatments-seborrheic-dermatitis> (Accessed: 31 October 2022).
- Saboraud, R. (1904) *Maladies Desquamataities*. Paris.
- Salem, I. *et al.* (2018) 'The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis', *Frontiers in Microbiology*. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>.
- Sampaio, A.L.S.B. *et al.* (2011) 'Dermatite seborreica', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(6), pp. 1061–1074. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000600002>.
- Sanders, M.G.H. *et al.* (2018) 'Prevalence and determinants of seborrhoeic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study', *British Journal of Dermatology*, 178(1), pp. 148–153. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjd.15908>.
- Sanders, M.G.H. *et al.* (2019) 'Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study', *Journal of Investigative Dermatology*, 139(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.027>.
- Sandstead, H.H. (1973) 'Zinc nutrition in the United States', *American Journal of Clinical Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/26.11.1251>.
- Sandström Falk, M.H. *et al.* (2005) 'The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls', *Acta Dermato-Venereologica*, 85(1). Available at: <https://doi.org/10.1080/00015550410022276>.
- Sardana, K. *et al.* (2009) 'The spectrum of skin disease among Indian children', *Pediatric Dermatology*, 26(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00814.x>.
- Satchell, A.C. *et al.* (2002) 'Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(6). Available at: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.122734>.
- Sauberlich, H.E. *et al.* (1975) 'Vitamin A Metabolism and Requirements in the Human Studied with the Use of Labeled Retinol', *Vitamins and Hormones*, 32(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60015-1](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60015-1).
- Scaparro, E. *et al.* (2001) 'Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial', *British Journal of Dermatology*, 144(4). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04144.x>.
- Schorah, C.J. (1979) 'Inappropriate vitamin C reserves: their frequency and significance in an urban population', in *The Importance of Vitamins to Human Health*. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6_8).
- Schwartz, J. *et al.* (2013) 'A Comprehensive Pathophysiology of Dandruff and Seborrheic Dermatitis – Towards a More Precise Definition of Scalp Health', *Acta Dermato Venereologica*, 93(2), pp. 131–137. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-1382>.
- Schwartz JR, Cardin CW and Dawson TL (2010) *Seborrheic dermatitis and dandruff*. Edited by R. Baran and H. Maibach. London: Martin Dunitz, Ltd.
- Schwartz, R.A., Janusz, C.A. and Janniger, C.K. (2006) 'Seborrheic dermatitis: An overview', *American Family Physician*.
- Shellow, W.V.R. (1983) 'The Skin in Alcoholism', *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1983.tb02188.x>.
- Shemer, A. *et al.* (2000) 'Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole', *International Journal of Dermatology*, 39(7). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00986-3.x>.
- Sheretz, E.F. (1986) 'The skin in essential fatty acid deficiency', in Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 117–130.
- Shiota, R. *et al.* (2009) 'A study of otitis externa associated with Malassezia', *Japanese Journal of Medical Mycology*, 50(2). Available at: <https://doi.org/10.3314/jjmm.50.109>.
- Shuster, S., Watson, A.J. and Marks, J. (1967) 'Small Intestine in Psoriasis', *British Medical Journal*, 3(5563). Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5563.458>.

- Siegel, B. v. and Morton, J.I. (1977) 'Vitamin C and the immune response', *Experientia*, 33(3). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02002847>.
- Sinclair, H.M. (1984) 'Essential fatty acids in perspective.', *Human nutrition. Clinical nutrition*, 38(4), pp. 245–60.
- Smith, S.A., Baker, A.E. and Williams, J.H. (2002) 'Effective treatment of seborrheic dermatitis using a low dose, oral homeopathic medication consisting of potassium bromide, sodium bromide, nickel sulfate, and sodium chloride in a double-blind, placebo-controlled study', *Alternative Medicine Review*, 7(1).
- Sonea, M.J., Moroz, B.E. and Reece, E.R. (1987) 'Leiner's Disease Associated with Diminished Third Component of Complement', *Pediatric Dermatology*, 4(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1987.tb00762.x>.
- Spring, J.A., Robertson, J. and Buss, D.H. (1979) 'Trace nutrients. 3. Magnesium, copper, zinc, vitamin B-6, vitamin B-12 and folic acid in the British household food supply', *Br J Nutr*, 41.
- Squire, R. and Goode, K. (2002) 'A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral®) for the treatment of dandruff/seborrhoeic dermatitis', *Journal of Dermatological Treatment*, 13(2). Available at: <https://doi.org/10.1080/095466302317584395>.
- Stewart Truswell, A.L. (1985) 'ABC of Nutrition: Vitamins II', *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 291(6502). Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6502.1103>.
- Stokes, J.H. and Pillsbury, D.M. (1930) 'The effect on the skin of emotional and nervous states: Iii. theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism', *Archives of Dermatology and Syphilology*, 22(6). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1930.01440180008002>.
- Stone, O.J. (1989) 'Pyridoxine deficiency and antagonism produce increased ground substance viscosity with resulting seborrheic dermatitis and increased tumor resistance', *Medical Hypotheses*, 30(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90037-6).
- Strauss, J.S. and Stranieri, A.M. (1982) 'Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 6(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)80055-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)80055-8).
- Sunenshine, P.J., Schwartz, R.A. and Janniger, C.K. (1998) 'Tinea Versicolor: An Update', *Cutis*.
- Szántó, M. et al. (2019) 'Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management?', *Experimental Dermatology*, 28(11). Available at: <https://doi.org/10.1111/exd.14016>.
- Szepietowski, J. et al. (2014) 'Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis', *Dermatology Review*, 6. Available at: <https://doi.org/10.5114/dr.2014.46947>.
- Szepietowski, J.C. et al. (2009) 'Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: Influence of age, gender and education level', *Mycoses*, 52(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01624.x>.
- Tajima, M. et al. (2008) 'Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: Comparison with other diseases and healthy subjects', *Journal of Investigative Dermatology*, 128(2). Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701017>.
- Tamer, E. et al. (2008) 'Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey', *Journal of Dermatology*, 35(7). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00495.x>.
- Tamer, F. et al. (2018) 'Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis', *Dermatology Practical & Conceptual*, 8(2), pp. 80–84. Available at: <https://doi.org/10.5826/dpc.0802a04>.
- Thurnham, D.I., Hassan, F.M. and Powers, H.J. (1979) 'Effects of riboflavin deficiency in erythrocytes', in Taylor (ed.) *The Importance of Vitamins to Human Health*. Lancaster: MTP Press, pp. 27–40. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6>.

- Tolleson, A. and Frithz, A. (1993) 'Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrheic dermatitis [2]', *British Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03322.x>.
- Tolleson, A., Frithz, A. and Stenlund, K. (1997) 'Malassezia furfur in infantile seborrheic dermatitis', *Pediatric Dermatology*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1997.tb00680.x>.
- Turnbaugh, P.J. *et al.* (2009) 'The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice', *Science Translational Medicine*, 1(6). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>.
- Turner, J.D. and Schwartz, R.A. (2006) 'Atopic dermatitis. A clinical challenge', *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*, 15(2), pp. 59–68.
- Tüzün, Y. *et al.* (2014) 'Rosacea and rhinophyma', *Clinics in Dermatology*, 32(1), pp. 35–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.024>.
- Unna, P.G. (1887) 'Das seborrhoische Ekzem', *Monatshefte für praktische Dermatologie*, 18.
- Vahlquist, C. *et al.* (1985) 'The fatty-acid spectrum in plasma and adipose tissue in patients with psoriasis', *Archives of Dermatological Research*, 278(2). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00409217>.
- Valia, R. (2006) 'Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis', *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 72(4), p. 253. Available at: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.26711>.
- Walldius, G. *et al.* (1983) 'The effects of diet and zinc treatment on the fatty acid composition of serum lipids and adipose tissue and on serum lipoproteins in two adolescent patients with acrodermatitis enteropathica', *American Journal of Clinical Nutrition*, 38(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/38.4.512>.
- Wang, J. *et al.* (2022) 'Eczema, facial erythema, and seborrheic dermatitis symptoms among young adults in China in relation to ambient air pollution, climate, and home environment', *Indoor Air*, 32(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/ina.12918>.
- Wannanukul, S. and Chiabunkana, J. (2004) 'Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis', *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87(SUPPL. 2).
- White, A., Handler, P. and Smith, E.L. (1974) 'Principles of biochemistry', in *Biochemical Education*. New York: McGraw-Hill, pp. 542–578. Available at: [https://doi.org/10.1016/0307-4412\(74\)90034-X](https://doi.org/10.1016/0307-4412(74)90034-X).
- Wikler, J.R. *et al.* (1990) 'The effect of UV-light on pityrosporum yeasts: Ultrastructural changes and inhibition of growth', *Acta Dermato-Venereologica*, 70(1).
- Wille, G. *et al.* (2001) 'Malassezin - A novel agonist of the Arylhydrocarbon receptor from the yeast Malassezia furfur', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 9(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00319-9).
- Williams, R.D. *et al.* (1943) 'Induced Thiamine (Vitamin B1) Deficiency in Man: Relation of Depletion of Thiamine to Development of Biochemical Defect and of Polyneuropathy', *Archives of Internal Medicine*, 71(1). Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.1943.00210010044003>.
- Windham, C.T. *et al.* (1981) 'Consistency of nutrient consumption patterns in the United States.', *Journal of the American Dietetic Association*, 78(6). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(21\)04884-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(21)04884-7).
- Wolbach, S.B. and Howe, P.R. (1925) 'Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin.', *The Journal of Experimental Medicine*, 42, pp. 753–777. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1978.tb03675.x>.
- Won Lee, Y. *et al.* (2011) 'Distribution of malassezia species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients', *Annals of Dermatology*, 23(2). Available at: <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.2.156>.
- Xu, H. and Li, H. (2019) 'Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment', *American Journal of Clinical Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3>.

- Xu, J. *et al.* (2007) 'Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47). Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0706756104>.
- Yamamoto, T. and Tsuboi, R. (2007) 'Interleukin-2-induced seborrheic dermatitis-like eruption', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 0(0), pp. 070616022848002-???. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02299.x>.
- Yamanaka, W.K., Clemens, G.W. and Hutchinson, M.L. (1980) 'Essential fatty acids deficiency in humans', *Progress in Lipid Research*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(80\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0163-7827(80)90004-1).
- el Zawahry, M., Hegazy, M.R. and Helal, M. (1973) 'Use of aloe in treating leg ulcers and dermatoses', *International Journal of Dermatology*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1973.tb00215.x>.
- Zeharia, A., Mimouni, M. and Fogel, D. (1996) 'Treatment with bifonazole shampoo for scalp seborrhea in infants and young children', *Pediatric Dermatology*, 13(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1996.tb01425.x>.
- Zhang, Y.P. *et al.* (2013) 'Ten cities cross-sectional questionnaire survey of children asthma and other allergies in China', *Chinese Science Bulletin*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11434-013-5914-z>.
- Ziboh, V.A. *et al.* (1981) 'Possible role of prostaglandins (PGs) in scaly dermatosis', *Progress in Lipid Research*, 20(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(81\)90161-2](https://doi.org/10.1016/0163-7827(81)90161-2).
- Ziboh, V.A. and Hsia, S.L. (1972) 'Effects of prostaglandin E2 on rat skin: Inhibition of sterol ester biosynthesis and clearing of scaly lesions in essential fatty acid deficiency', *Journal of Lipid Research*, 13(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)39379-2](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)39379-2).
- Zug, K.A., Palay, D.A. and Rock, B. (1996) 'Dermatologic diagnosis and treatment of itchy red eyelids', *Survey of Ophthalmology*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(96\)82004-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(96)82004-2).
- Abhishek, S. and Krishnan, S.P. (2016) 'Epidermal differentiation complex: A review on its epigenetic regulation and potential drug targets', *Cell Journal*.
- Abrams, B.B., Hänel, H. and Hoehler, T. (1991) 'Ciclopirox olamine: A hydroxypyridone antifungal agent', *Clinics in Dermatology*, 9(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(91\)90075-V](https://doi.org/10.1016/0738-081X(91)90075-V).
- Ackerman, A. and Kligman, A. (1969) 'Some observations on dandruff', *J Soc Cosmet Chem*, 20.
- Aktaş Karabay, E. and Aksu Çerman, A. (2019) 'Serum zinc levels in seborrheic dermatitis: A case-control study', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(5). Available at: <https://doi.org/10.3906/sag-1906-72>.
- Alvarez, O.M. and Gilbreath, R.L. (1982) 'Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds', *Journal of Surgical Research*, 32(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(82\)90180-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(82)90180-9).
- An, Q. *et al.* (2017) 'High staphylococcus epidermidis colonization and impaired permeability barrier in facial seborrheic dermatitis', *Chinese Medical Journal*, 130(14). Available at: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209895>.
- de Avelar Breunig, J. *et al.* (2012) 'Scalp seborrheic dermatitis: Prevalence and associated factors in male adolescents', *International Journal of Dermatology*, 51(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04964.x>.
- Baghestani, S., Zare, S. and Mahboobi, A.A. (2005) 'Skin disease patterns in Hormozgan, Iran', *International Journal of Dermatology*, 44(8). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02140.x>.
- Baker, H. and Frank, O. (1968a) 'Chap. X', in *Clinical vitaminology*. New York: Interscience, pp. 153–160.
- Baker, H. and Frank, O. (1968b) 'Chap. XI', in *Clinical vitaminology*. New York: Interscience, pp. 161–168.

- Balasarikha, R. (2016) 'Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice', *The Indian Journal of Nutrition and Dietetics*, 53(1). Available at: <https://doi.org/10.21048/ijnd.2016.53.1.3881>.
- Balnave, D. (1977) 'Clinical symptoms of biotin deficiency in animals', *American Journal of Clinical Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.9.1408>.
- Bamji, M.S. (1986) 'Biochemical basis of the skin lesions of vitamins B2 and B6 deficiencies', in DA. Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 99–115. Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(96\)00068-5](https://doi.org/10.1016/0738-081X(96)00068-5).
- Barba, A. *et al.* (1982) 'Skin lesions in chronic alcoholic pancreatitis', *Dermatology*, 164(5). Available at: <https://doi.org/10.1159/000250109>.
- Barbeau, A. (1970) 'Dopamine and disease.', *Canadian Medical Association journal*.
- Barilo, A.A. and Smirnova, S. v. (2022) 'Causal relationship between allergy and seborrheic dermatitis', *Bulletin of Siberian Medicine*, 21(2), pp. 13–18. Available at: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-13-18>.
- Barnes, M.J. (1975) 'Function of ascorbic acid in collagen metabolism', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29287.x>.
- Barr, L.H., Dunn, G.D. and Brennan, M.F. (1981) 'Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition', *Annals of Surgery*, 193(3). Available at: <https://doi.org/10.1097/00000658-198103000-00009>.
- Baysal, V. *et al.* (2004) 'Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: A new treatment modality', in *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02123.x>.
- Benedé, S. *et al.* (2016) 'The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments', *EBioMedicine*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>.
- Bergbrant, I.-M. *et al.* (1991) 'An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis', *Clinical and Experimental Dermatology*, 16(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1991.tb00395.x>.
- Bergbrant, I.M. and Faergemann, J. (1989) 'Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum ovale: A cultural and immunological study', *Acta Dermato-Venereologica*, 69(4).
- Bieri, J.G., Corash, L. and Hubbard, V.S. (1983) 'Medical uses of vitamin E.', *The New England journal of medicine*, 308(18), pp. 1063–71. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198305053081805>.
- Binder, R.L. and Jonelis, F.J. (1983) 'Seborrheic Dermatitis in Neuroleptic-Induced Parkinsonism', *Archives of Dermatology*, 119(6). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650300027010>.
- Bird, T.A. and Levene, C.I. (1982) 'Lysyl oxidase: Evidence that pyridoxal phosphate is a cofactor', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 108(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(82\)92124-6](https://doi.org/10.1016/0006-291X(82)92124-6).
- Boehncke, W.-H. (2015) 'Etiology and Pathogenesis of Psoriasis', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(4), pp. 665–675. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.013>.
- Borda Louis J. and Wikramanayake Tongyu C. (2015) 'Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review', *Journal of Clinical and Investigative Dermatology*, 3(2). Available at: <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>.
- Bowe, W.P. and Logan, A.C. (2011) 'Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - Back to the future?', *Gut Pathogens*. Available at: <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>.
- Bowe, W.P., Patel, N.B. and Logan, A.C. (2014) 'Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: From anecdote to translational medicine', *Beneficial Microbes*. Available at: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0060>.
- Braza, T.J. *et al.* (2003) 'Tacrolimus 0.1% ointment for seborrhoeic dermatitis: An open-label pilot study', *British Journal of Dermatology*, 148(6). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05383.x>.



- Brenner, S. and Horwitz, C. (1988a) 'Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. I. Prevalence, etiology, symptomatology, histological and biochemical features.', *World review of nutrition and dietetics*.
- Brenner, S. and Horwitz, C. (1988b) 'Possible nutrient mediators in psoriasis and seborrheic dermatitis. II. Nutrient mediators: essential fatty acids; vitamins A, E and D; vitamins B1, B2, B6, niacin and biotin; vitamin C selenium; zinc; iron.', *World review of nutrition and dietetics*.
- Browning, J.D., Reeves, P.G. and O'Dell, B.L. (1983) 'Effect of zinc deficiency and food restriction on the plasma levels of prostaglandin metabolites in male rats', *Journal of Nutrition*, 113(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/113.4.755>.
- Brubacher, G.B. (1979) 'Vitamin B1 supply in industrialized countries', in T.G. Taylor (ed.) *The Importance of Vitamins to Human Health*. Lancaster: MTP Press, pp. 17–26. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6>.
- Bunick, C.G. et al. (2012) 'Chemical burn from topical apple cider vinegar', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(4). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.934>.
- Buzina, R. et al. (1982) 'Nutritional status and physical working capacity', *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, 36(6).
- Camp, R.D.R. and Greaves, M.W. (1987) 'Inflammatory mediators in the skin', *British Medical Bulletin*, 43(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072190>.
- Caputo, R. and Barbareschi, M. (2002) 'Itraconazole: New horizons', *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 137(3).
- Caraballo, L. et al. (2016) 'Particularities of allergy in the Tropics', *World Allergy Organization Journal*. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0110-7>.
- Cash, R. and Berger, C.K. (1969) 'Acrodermatitis enteropathica: Defective metabolism of unsaturated fatty acids', *The Journal of Pediatrics*, 74(5). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(69\)80134-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(69)80134-4).
- Cassano, N. et al. (2002) 'Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults', *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01672.x>.
- Cederholm, T. et al. (2017) 'ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition', *Clinical Nutrition*, 36(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
- Cepeda, A.M. et al. (2015) 'A traditional diet is associated with a reduced risk of eczema and wheeze in Colombian children', *Nutrients*, 7(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu7075098>.
- Cheng, C.W. et al. (2014) 'Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell- based regeneration and reverse immunosuppression', *Cell Stem Cell*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.014>.
- Chosidow, O., Maurette, C. and Dupuy, P. (2003) 'Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis', *Dermatology*, 206(3). Available at: <https://doi.org/10.1159/000068904>.
- Chvapil, M., Ryan, J.N. and Zukoski, C.F. (1972) 'Effect of Zinc on Lipid Peroxidation in Liver Microsomes and Mitochondria', *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 141(1). Available at: <https://doi.org/10.3181/00379727-141-36734>.
- Clark, G.W., Pope, S.M. and Jaboori, K.A. (2015) 'Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis.', *American family physician*, 91(3), pp. 185–90.
- Clift, D.C. et al. (1988) 'Seborrheic dermatitis and malignancy. An investigation of the skin flora.', *Acta dermato-venereologica*, 68(1), pp. 48–52.
- Coerdts, K.M., Goggins, C.A. and Khachemoune, A. (2021) 'Vitamins A, B, C, and D: A short review for the dermatologist', *Alternative Therapies in Health and Medicine*.
- Combs, G.F. and Scott, M.L. (1974) 'Antioxidant effects on selenium and vitamin E function in the chick', *Journal of Nutrition*, 104(10). Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/104.10.1297>.
- Commissione europea (2021) 'Regolamento (UE) 2021/1902 della Commissione del 29 ottobre 2021 che modifica gli allegati II, III e V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento

europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'utilizzo nei prodotti cosmetici di determinate sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (Testo rilevante ai fini del SEE)', *Eur-Lex* [Preprint]. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/1902/oj> (Accessed: 31 October 2022).

Cribier, B. *et al.* (1998) 'Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients', *Acta Dermato-Venereologica*, 78(5). Available at: <https://doi.org/10.1080/000155598443051>.

Crutchfield, C.E. (2002) 'Pimecrolimus: A new treatment for seborrheic dermatitis', *Cutis*, 70(4).

David, L.A. *et al.* (2014) 'Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome', *Nature*, 505(7484). Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12820>.

Desai, M.S. *et al.* (2016) 'A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility', *Cell*, 167(5). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>.

Digiovanna, J.J. and Peck, G.L. (1986) 'Vitamin A and the retinoids', *Roe Nutrition and the skin*, pp. 45–62.

Dimitrova, J. (2017) 'The effect of vitamin d supplementation on recurrences of seborrheic dermatitis', *International Journal of Current Advanced Research*, 6(3), pp. 2446–2448. Available at: <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.2448.0025>.

Diplock, A.T. and Lucy, J.A. (1973) 'The biochemical modes of action of vitamin e and selenium: A hypothesis', *FEBS Letters*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(73\)80020-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(73)80020-1).

DiSorbo, Dennis M. *et al.* (1985) 'In Vivo and In Vitro Inhibition of B16 Melanoma Growth by Vitamin B6', *Nutrition and Cancer*, 7(1–2). Available at: <https://doi.org/10.1080/01635588509513838>.

DiSorbo, D.M. and Litwack, G. (1981) 'Vitamin B6 Kills Hepatoma Cells in Culture', *Nutrition and Cancer*, 3(4). Available at: <https://doi.org/10.1080/01635588109513725>.

Dreno, B. *et al.* (2003) 'Lithium gluconate 8% vs. ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: A multicentre, randomized study', *British Journal of Dermatology*, 148(6). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05328.x>.

Dunic, I., Vesic, S. and Jevtovic, D.J. (2004) 'Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy', *HIV Medicine*, 5(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00185.x>.

Dzoro, S. *et al.* (2018) 'House dust mites as potential carriers for IgE sensitization to bacterial antigens', *Allergy*, 73(1), pp. 115–124. Available at: <https://doi.org/10.1111/all.13260>.

Elewski, B.E. (1993) 'Mechanisms of action of systemic antifungal agents', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(5). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(09\)80305-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(09)80305-8).

Ellis, S.R. *et al.* (2019) 'The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions', *Microorganisms*. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110550>.

Erchiga, V.C. *et al.* (1999) 'Mycology of pityriasis versicolor', *Journal de Mycologie Medicale*, 9(3).

Ercis, M., Balci, S. and Atakan, N. (1996) 'Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit', *Clinical Genetics*, 50(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02381.x>.

van Evert, W.C., Nugteren, D.H. and van Dorp, D.A. (1978) 'Inhibition of prostaglandin biosynthesis by c-5, c-8, c-11-eicosatrienoic acid', *Prostaglandins*, 15(2). Available at: [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(78\)90165-X](https://doi.org/10.1016/0090-6980(78)90165-X).

Faergemann, J. *et al.* (1986) 'An immunologic and cultural study of Pityrosporum folliculitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 14(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70053-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70053-4).

Faergemann, J. (1986) 'Pharmacology and Treatment Seborrheic dermatitis and Pityrosporum orbiculare: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone

- (Daktacort), miconazole and hydrocortisone', *British Journal of Dermatology*, 114(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb04878.x>.
- Faergemann, J. *et al.* (1996) 'Pityrosporum ovale (Malassezia furfur) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: New treatment options', in *British Journal of Dermatology, Supplement*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb15652.x>.
- Faergemann, J. (2001) 'Treatment of seborrhoeic dermatitis with oral terbinafine?', *Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05401-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05401-0).
- Fernandez-Madrid, F., Prasad, A.S. and Oberleas, D. (1973) 'Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of the connective tissue.', *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 82(6), pp. 951–61.
- Foley, P. *et al.* (2003) 'The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: Seborrhoeic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap)', *Archives of Dermatology*, 139(3). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.3.318>.
- Ford, G.P. *et al.* (1984) 'The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole', *British Journal of Dermatology*, 111(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06631.x>.
- Fuchs, E. and Green, H. (1981) 'Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A', *Cell*, 25(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(81\)90169-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90169-0).
- Fukutomi, Y. and Taniguchi, M. (2015) 'Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues', *Allergy International*, 64(4), pp. 321–331. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>.
- Fulco, A.J. and Mead, J.F. (1959) 'Metabolism of essential fatty acids. VIII. Origin of 5,8,11-eicosatrienoic acid in the fat-deficient rat.', *The Journal of biological chemistry*, 234(6).
- Gaitanis, G. *et al.* (2006) 'Distribution of Malassezia species in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate M. globosa', *British Journal of Dermatology*, 154(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07114.x>.
- Gaitanis, G. *et al.* (2008) 'AhR ligands, malassezin, and indolo[3,2-b]carbazole are selectively produced by Malassezia furfur strains isolated from seborrhoeic dermatitis', *Journal of Investigative Dermatology*, 128(7). Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701252>.
- Gemmer, C.M. *et al.* (2002) 'Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of Malassezia yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology', *Journal of Clinical Microbiology*, 40(9). Available at: <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3350-3357.2002>.
- Ghannoum, M.A. and Kuhn, D.M. (2002) 'Voriconazole -- better chances for patients with invasive mycoses.', *European journal of medical research*.
- Ginter, E. (1975) 'Ascorbic acid in cholesterol and bile acid metabolism', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 258(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29299.x>.
- Goh, C.L. and Akarapanth, R. (1994) 'Epidemiology of Skin Disease Among Children in a Referral Skin Clinic in Singapore', *Pediatric Dermatology*, 11(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1994.tb00565.x>.
- Greaves, M. and Boyde, T.R. (1967) 'Plasma-zinc concentrations in patients with psoriasis, other dermatoses, and venous leg ulceration.', *Lancet*, 2(7524). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90290-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90290-5).
- Gross-Tsur, V., Gross-Kieselstein, E. and Amir, N. (1990) 'Cardio-facio cutaneous syndrome: neurological manifestations', *Clinical Genetics*, 38(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1990.tb03600.x>.
- Gupta, A. and Bluhm, R. (2004) 'Seborrhoeic dermatitis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), pp. 13–26. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x>.
- Gupta, A.K. *et al.* (1998) 'An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective', *Drugs*. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003495-199855050-00004>.

- Gupta, A.K., Kohli, Y., Faergemann, J., *et al.* (2001) 'Epidemiology of Malassezia yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada', *Medical Mycology*, 39(2). Available at: <https://doi.org/10.1080/714031017>.
- Gupta, A.K., Kohli, Y., Summerbell, R.C., *et al.* (2001) 'Quantitative culture of Malassezia species from different body sites of individuals with or without dermatoses', *Medical Mycology*, 39(3). Available at: <https://doi.org/10.1080/mmy.39.3.243.251>.
- Gupta, A.K. *et al.* (2003) 'Seborrheic dermatitis', *Dermatologic Clinics*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(03)00028-7).
- Gupta, A.K. *et al.* (2004) 'Skin diseases associated with Malassezia species', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.034>.
- Gupta, A.K. and Chaudhry, M.M. (2005) 'Rosacea and its management: An overview', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x>.
- Gupta, A.K., Madzia, S.E. and Batra, R. (2004) 'Etiology and management of seborrheic dermatitis', *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000076478>.
- Gürtler, A. and Laurenz, S. (2022) 'The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases', *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 20(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.14683>.
- Hale, E.K. and Bystryn, J.C. (2000) 'Relation between skin temperature and location of facial lesions in seborrheic dermatitis [7]', *Archives of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.136.4.559>.
- Halliwell, B. (1982) *Free Radicals in Biology, Volume 5, FEBS Letters*. Edited by Pryor. New York: Academic Press. Available at: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(82\)81356-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(82)81356-2).
- Hanel, H., Smith-Kurtz, E. and Pastowsky, S. (1991) 'Therapy of seborrheic eczema with an antifungal agent with an antiphlogistic effect', *Mycoses*, 34 Suppl 1.
- Harper, C. (1979) 'Wernicke's encephalopathy: A more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases', *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 42(3). Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.42.3.226>.
- Harpey, J.P. *et al.* (1983) 'Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90783-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90783-3).
- Hartop, P.J., Allenby, C.F. and Prottey, C. (1978) 'Comparison of barrier function and lipids in psoriasis and essential fatty acid-deficient rats', *Clinical and Experimental Dermatology*, 3(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1978.tb01497.x>.
- Hassan, R.M. and Thurnham, D.I. (1977) 'Effect of riboflavin deficiency on the metabolism of the red blood cell.', *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 47(4).
- Hatanaka, Y. and Ueda, K. (1981) 'High incidence of subclinical hypovitaminosis of B1 among university students found by a field study in Ehime, Japan', *Medical Journal of Osaka University*, 31(3-4).
- Hay, R.J. (2011) 'Malassezia, dandruff and seborrheic dermatitis: An overview', *British Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10570.x>.
- He, F.J., Nowson, C.A. and MacGregor, G.A. (2006) 'Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies', *Lancet*, 367(9507). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68069-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68069-0).
- Heng, M.C.Y. *et al.* (1990) 'Correlation of Pityosporum ovale density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70191-J](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70191-J).
- Herforth, A. *et al.* (2019) 'A Global Review of Food-Based Dietary Guidelines', *Advances in Nutrition*. Available at: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy130>.
- Hodges, R.E. (1980) 'Nutrition and the integument, including mucous membranes', in Hodges (ed.) *Nutrition in medical practice*. Philadelphia: Saunders, pp. 265-287.

- Holman, R.T., Smythe, L. and Johnson, S. (1979) 'Effect of sex and age on fatty acid composition of human serum lipids', *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(12). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.12.2390>.
- Holscher, H.D. (2017) 'Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota', *Gut Microbes*. Available at: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.
- Hönigsmann, H. and Wolff, K. (1983) 'Isotretinoin-Puva for psoriasis', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92607-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92607-7).
- Hooper, L. v., Littman, D.R. and Macpherson, A.J. (2012) 'Interactions between the microbiota and the immune system', *Science*. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
- Hoorn, R.K.J., Plikweert, J.P. and Westerink, D. (1975) 'Vitamin B-1, B-2 and B-6 deficiencies in geriatric patients, measured by coenzyme stimulation of enzyme activities', *Clinica Chimica Acta*, 61(2). Available at: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(75\)90309-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(75)90309-5).
- Jacobs, J.C. and Miller, M.E. (1972) 'Fatal familial Leiner's disease: a deficiency of the opsonic activity of serum complement.', *Pediatrics*, 49(2). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.49.2.225>.
- Janniger, C.K. (1993) 'Infantile seborrheic dermatitis: An approach to cradle cap', *Cutis*, 51(4).
- Janniger, C.K. *et al.* (2005) 'Infantile psoriasis.', *Cutis*, 76(3), pp. 173–7.
- Janniger, C.K. and Schwartz, R.A. (1995) 'Seborrheic dermatitis', *American Family Physician*.
- Jayanthi Bai, N. and Krishnamurthy, S. (1979) 'Effect of retinol, antioxidants & selenium on tissue catalysis of lipid peroxidation', *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 16(4).
- Jensen, B.L. *et al.* (2000) 'Incidence and prognostic significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: A 5-year observational study', *Acta Dermato-Venereologica*, 80(2).
- Johnson, M.T. and Roberts, J. (1978) 'Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974.', *Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey [Preprint]*, (212).
- Kaplan, R.P., Russell, D.H. and Lowe, N.J. (1983) 'Etrinate therapy for psoriasis: Clinical responses, remission times, epidermal DNA and polyamine responses', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70012-5).
- Kay, R.G. (1981) 'Zinc and copper in human nutrition', *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 35(1). Available at: <https://doi.org/10.3109/09637488109143483>.
- Kazuo, O. and Levine, L. (1980) 'α-Tocopherol inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-stimulated deacylation of cellular lipids, prostaglandin production, and changes in cell morphology of madin-darby canine kidney cells', *Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism*, 619(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(80\)90238-6](https://doi.org/10.1016/0005-2760(80)90238-6).
- Kendall, S.N. (2004) 'Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time', *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01461.x>.
- Kesser, B.W. (2011) 'Assessment and management of chronic otitis externa', *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e328349a125>.
- Kim, G.W. *et al.* (2011) 'Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis', *British Journal of Dermatology*, 164(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10180.x>.
- Klein, A.D. and Penneys, N.S. (1988) 'Aloe vera', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 18(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(88\)70095-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(88)70095-X).
- Korting, H.C. and Grundmann-Kollmann, M. (1997) 'The hydroxypyridones: A class of antimycotics of its own', *Mycoses*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1997.tb00227.x>.
- Lally, A. *et al.* (2010) 'Seborrheic dermatitis among Oxford renal transplant recipients', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03470.x>.

- Lauharanta, J. (1981) 'Vitamin A transport complex during treatment with an oral aromatic retinoid (RO 10-9359)', *Acta Dermato-Venereologica*, 61(3).
- Lebwohl, M. and Plott, T. (2004) 'Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: Results of a double-blind, vehicle-controlled trial', *International Journal of Dermatology*, 43(SUPPL. 1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1461-1244.2004.02409.x>.
- Lee, C.H. *et al.* (2013) 'Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: The implication in UV-based phototherapy', *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms14036414>.
- Leyden, J.J., McGinley, K.J. and Kligman, A.M. (1976) 'Role of Microorganisms in Dandruff', *Archives of Dermatology*, 112(3). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1976.01630270013003>.
- Lisnevskaja, L., Murphy, G. and Isenberg, D. (2014) 'Systemic lupus erythematosus', *The Lancet*, 384(9957), pp. 1878–1888. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
- Lonsdale, D. and Shamberger, R.J. (1980) 'Red cell transketolase as an indicator of nutritional deficiency', *American Journal of Clinical Nutrition*, 33(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.2.205>.
- Lopez, R., Schwartz, J. v. and Cooperman, J.M. (1980) 'Riboflavin deficiency in an adolescent population in New York City', *American Journal of Clinical Nutrition*, 33(6). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.6.1283>.
- Lowe, N.J. and Stoughton, R.B. (1977) 'Essential fatty acid deficient hairless mouse: a model of chronic epidermal hyperproliferation', *British Journal of Dermatology*, 96(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb12537.x>.
- MacKee, G.M. and Lewis, G.M. (1938) 'Dandruff and Seborrhea', *Journal of Investigative Dermatology*, 1(2), pp. 131–139. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.1938.14>.
- Maggio, B., Diplock, A.T. and Lucy, J.A. (1977) 'Interactions of tocopherols and ubiquinones with monolayers of phospholipids', *Biochemical Journal*, 161(1). Available at: <https://doi.org/10.1042/bj1610111>.
- Maietta, G. *et al.* (1990) 'Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis.', *Acta dermato-venereologica*, 70(5), pp. 432–4. Available at: <https://doi.org/102340/0001555570432434>.
- Maietta, G., Rongioletti, F. and Rebora, A. (1991) 'Seborrheic dermatitis and daylight', *Acta Dermato-Venereologica*, 71(6).
- Malassez, L. (1874) 'Note sur le champignon du pityriasis simple', *Archives de Physiologie*, pp. 1–451.
- Man, M.Q. *et al.* (2014) 'Basis for enhanced barrier function of pigmented skin', *Journal of Investigative Dermatology*, 134(9). Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.187>.
- Marino, C.T., McDonald, E. and Romano, J.F. (1991) 'Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome', *Cutis*, 48(3).
- Marren, P. and Burge, S. (1992) 'Seborrheic dermatitis of the scalp—a manifestation of Hailey–Hailey disease in a predisposed individual?', *British Journal of Dermatology*, 126(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00662.x>.
- Mastrolonardo, M. *et al.* (2004) 'Seborrheic dermatitis in the elderly: Inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency', *Acta Dermato-Venereologica*, 84(4). Available at: <https://doi.org/10.1080/00015550410025877>.
- Mastrolonardo, M., Diaferio, A. and Logroscino, G. (2003) 'Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links', *Medical Hypotheses*, 60(6), pp. 907–911. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00094-X).
- Mastrolonardo, Mario, Diaferio, A. and Logroscino, G. (2003) 'Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and parkinson's disease: A survey of (im)possible links', *Medical Hypotheses*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00094-X).

- Mathes, B.M. and Douglass, M.C. (1985) 'Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 13(6), pp. 947–951. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)70243-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)70243-5).
- McCulley, J.P. and Dougherty, J.M. (1985) 'Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis.', *International ophthalmology clinics*, 25(1). Available at: <https://doi.org/10.1097/00004397-198502510-00010>.
- McCulley, J.P., Dougherty, J.M. and Deneau, D.G. (1982) 'Classification of Chronic Blepharitis', *Ophthalmology*, 89(10). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(82\)34669-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(82)34669-2).
- McCullough, J.L., Schreiber, S.H. and Ziboh, V.A. (1978) 'Cell proliferation kinetics of epidermis in the essential fatty acid deficient rat', *Journal of Investigative Dermatology*, 70(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12543484>.
- McGinley, K.J. *et al.* (1975) 'Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis.', *The Journal of investigative dermatology*, 64(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12512335>.
- McMillan, E.M. and Rowe, D. (1983) 'Plasma zinc in psoriasis: relation to surface area involvement', *British Journal of Dermatology*, 108(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1983.tb03968.x>.
- Meadows-Oliver, M. (2009) 'Tinea capitis: diagnostic criteria and treatment options.', *Pediatric nursing*, 35(1), pp. 53–7.
- Meshkinpour, A., Sun, J. and Weinstein, G. (2003) 'An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(1). Available at: <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.450>.
- Messaritakis, J. *et al.* (1975) 'Generalized seborrheic dermatitis Clinical and therapeutic data of 25 patients', *Archives of Disease in Childhood*, 50(11). Available at: <https://doi.org/10.1136/adc.50.11.871>.
- Michiels, C. *et al.* (1994) 'Importance of SE-glutathione peroxidase, catalase, and CU/ZN-SOD for cell survival against oxidative stress', *Free Radical Biology and Medicine*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90079-5).
- Milani, M. *et al.* (2003) 'Efficacy of betamethasone valerate 0.1% thermophobic foam in seborrheic dermatitis of the scalp: An open-label, multicentre, prospective trial on 180 patients', *Current Medical Research and Opinion*, 19(4). Available at: <https://doi.org/10.1185/030079903125001875>.
- Miller, M.E. (1979) 'Phagocyte function in the neonate: Selected aspects', *Pediatrics*, 64(5 Suppl.). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.64.5.709>.
- Mills, S. *et al.* (2019) 'Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science', *Nutrients*. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
- Miyazaki, K. *et al.* (2014) 'Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota', *Beneficial Microbes*, 5(2). Available at: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0066>.
- Molokhia, M.M. and Portnoy, B. (1969) 'Neutron activation analysis of trace elements in skin III. Zinc in normal skin', *British Journal of Dermatology*, 81(10). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb15937.x>.
- Morimoto, S. and Kumahara, Y. (1985) 'A patient with psoriasis cured by 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3', *Medical Journal of Osaka University*, 35(3–4).
- Moynahan, E.J. (1974) 'Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder', *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91772-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91772-3).
- Mutanen, M. and Mykkanen, H.M. (1985) 'Effect of ascorbic acid supplementation on selenium bioavailability in humans', *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, 39(3).
- Nakabayashi, A., Sei, Y. and Guillot, J. (2000) 'Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects', *Medical Mycology*, 38(5). Available at: <https://doi.org/10.1080/mmy.38.5.337.341>.

- Nakagawa, H. *et al.* (1996) 'Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis', *Clinical Drug Investigation*, 12(5). Available at: <https://doi.org/10.2165/00044011-199612050-00003>.
- Naldi, L. and Rebora, A. (2009) 'Seborrheic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 360(4), pp. 387–396. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0806464>.
- Nanda, A., Al-Hasawi, F. and Alsaleh, Q.A. (1999) 'A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: An analysis of 10,000 cases', *Pediatric Dermatology*, 16(1). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.99002.x>.
- Neldner, K.H. (1986) 'Zinc nutriture and the skin', in Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 131–149. Available at: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(96\)00068-5](https://doi.org/10.1016/0738-081X(96)00068-5).
- Nicholson, J.K. *et al.* (2012) 'Host-gut microbiota metabolic interactions', *Science*. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.
- Nicolls, D., Midgley, G. and Hay, R. (1990) 'Patch testing against *Pityrosporum* agents.', *Clin Exp Dermatol*, 15, pp. 7–8.
- Nisenson, A. and Barness, L.A. (1972) 'Treatment of seborrheic dermatitis with biotin and vitamin B complex', *The Journal of Pediatrics*, 81(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80218-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80218-X).
- Nolte, J., Brdiczka, D. and Staudte, H.W. (1972) 'Effect of riboflavin deficiency on metabolism of the rat in hyperthyroid and euthyroid state', *BBA - Enzymology*, 268(3). Available at: [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(72\)90263-X](https://doi.org/10.1016/0005-2744(72)90263-X).
- Okada, K. *et al.* (2014) 'Refractory seborrheic dermatitis of the head in a patient with malignant lymphoma', *Case Reports in Dermatology*, 6(3). Available at: <https://doi.org/10.1159/000369991>.
- O'Neill, C.A. *et al.* (2016) 'The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications', *BioEssays*, 38(11). Available at: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>.
- Oranje, A.P. *et al.* (1986) 'Infantile seborrheic dermatitis: Morphological and immunopathological study', *Dermatology*, 172(4). Available at: <https://doi.org/10.1159/000249333>.
- Ostlere, L.S. *et al.* (1996) 'Skin surface lipids in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis', *International Journal of Dermatology*, 35(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb03001.x>.
- Packer, J.E. *et al.* (1981) 'Free radicals and singlet oxygen scavengers: Reaction of a peroxy-radical with  $\beta$ -carotene, diphenyl furan and 1,4-diazobicyclo(2,2,2)-octane', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 98(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(81\)91196-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(81)91196-7).
- Palamaras, I., Kyriakis, K.P. and Stavrianeas, N.G. (2012) 'Seborrheic dermatitis: Lifetime detection rates', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04079.x>.
- Parrish, J.A. (1983) 'Ultraviolet radiation affects the immune system.', *Pediatrics*, 71(1), pp. 129–33.
- Patño-Uzcátegui, A. *et al.* (2011) 'Virulence gene expression in *malassezia* SPP from individuals with seborrheic dermatitis', *Journal of Investigative Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.178>.
- Pekarek, R.S. *et al.* (1979) 'Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency', *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(7). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.7.1466>.
- Pessemier, B. de *et al.* (2021) 'Gut–skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions', *Microorganisms*. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>.
- Piérard, G.E. *et al.* (2007) 'A pilot study on seborrheic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-*Malassezia* agent', *Dermatology*, 214(2). Available at: <https://doi.org/10.1159/000098577>.
- Piérard-Franchimont, C. *et al.* (2002) 'A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis', *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 15(6). Available at: <https://doi.org/10.1159/000066452>.



- Piérard-Franchimont, C. and Piérard, G.E. (2002) 'A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole + desonide gel combination in the treatment of facial seborrheic dermatitis', in *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000063382>.
- Piraccini, B.M. *et al.* (2019) 'Biotin: Overview of the treatment of diseases of cutaneous appendages and of hyperseborrhea', *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 154(5). Available at: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06434-4>.
- Plenck, J.J. (1776) *Doctrina De Morbis Cutaneis*. Viennae: Apud Rudolphum Græeffer.
- Plunkett, A. *et al.* (1999) 'The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia', *International Journal of Dermatology*, 38(12). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00856.x>.
- Prasad, J.S. (1975) 'Effect of ascorbic acid on plasma iron turnover', *Clinica Chimica Acta*, 59(1). Available at: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(75\)90224-7](https://doi.org/10.1016/0009-8981(75)90224-7).
- Prohic, A. (2010) 'Distribution of malassezia species in seborrhoeic dermatitis: Correlation with patients' cellular immune status', *Mycoses*, 53(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01713.x>.
- Prottey, C. (1976) 'Essential fatty acids and the skin', *British Journal of Dermatology*, 94(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1976.tb05151.x>.
- Prottey, C., Hartop, P.J. and Press, M. (1975) 'Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower seed oil to the skin', *Journal of Investigative Dermatology*, 64(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12510667>.
- Qureshi, Z.P. *et al.* (2011) 'Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009', *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(7). Available at: <https://doi.org/10.1002/pds.2155>.
- Rasmussen, J.E. (1984) 'Recent developments in the management of patients with atopic dermatitis', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(6). Available at: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(84\)90176-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(84)90176-3).
- Ratzer, M.A. (1969) 'The incidence of skin diseases in the west of Scotland', *British Journal of Dermatology*, 81(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb14018.x>.
- 'Recommended Dietary Allowances — 1980' (1980) *Nutrition Reviews*, 38(8). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1980.tb05965.x>.
- Reichrath, J. (2004) 'Antimycotics: Why are they effective in the treatment of seborrheic dermatitis? [1]', *Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1159/000076498>.
- Reider N and Fritsch PO (2012) 'Other eczematous eruptions', *Dermatology: Elsevier Health Sciences UK*, pp. 219–221.
- Reisner, R.M. (1973) 'Acne vulgaris', *Pediatric Clinics of North America*, 20(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)32918-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)32918-2).
- Reynolds, R.D. and Natta, C.L. (1985) 'Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adult asthmatics', *American Journal of Clinical Nutrition*, 41(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.4.684>.
- Rigopoulos, D. *et al.* (1994) 'FACIAL SEBORRHEIC DERMATITIS TREATED WITH FLUCONAZOLE 2% SHAMPOO', *International Journal of Dermatology*, 33(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1994.tb01546.x>.
- Rigopoulos, D. *et al.* (2004) 'Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial', *British Journal of Dermatology*, 151(5). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06208.x>.
- Rivlin, R.S., Menendez, C. and Langdon, R.G. (1968) 'Biochemical similarities between hypothyroidism and riboflavin deficiency.', *Endocrinology*, 83(3). Available at: <https://doi.org/10.1210/endo-83-3-461>.
- Robertson, D.B. and Maibach, H.J.: (1984) 'Dermatological pharmacology', in Katzung (ed.) *Basic and clinical pharmacology*. Los Altos: Lange Medical Publications, pp. 756–772.

- Roels, O.A. (1966) 'Present knowledge of vitamin A', *Nutrition Reviews*, 24(5), p. 129. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1966.tb08389.x>.
- Rollman, O. and Vahlquist, A. (1985) 'Psoriasis and vitamin A - Plasma transport and skin content of retinol, dehydroretinol and carotenoids in adult patients versus healthy controls', *Archives of Dermatological Research*, 278(1). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00412490>.
- Rosen, F., Mihich, E. and Nichol, C.A. (1964) 'Selective Metabolic and Chemotherapeutic Effects of Vitamin B6 Antimetabolites', *Vitamins and Hormones*, 22(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60355-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60355-6).
- Rosen, T., Schell, B.J. and Orengo, I. (1997) 'Anti-inflammatory activity of antifungal preparations', in *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00309.x>.
- Rosset, M. and Oki, G. (1971) 'Skin diseases in alcoholics.', *Quarterly journal of studies on alcohol*, 32(4). Available at: <https://doi.org/10.15288/qjsa.1971.32.1017>.
- Rupani, R. (2016) *Integrative and alternative treatments for seborrheic dermatitis*, *Dermatology Times*. Available at: <https://www.dermatologytimes.com/view/integrative-and-alternative-treatments-seborrheic-dermatitis> (Accessed: 31 October 2022).
- Saboraud, R. (1904) *Maladies Desquamataities*. Paris.
- Salem, I. *et al.* (2018) 'The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis', *Frontiers in Microbiology*. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>.
- Sampaio, A.L.S.B. *et al.* (2011) 'Dermatite seborreica', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(6), pp. 1061–1074. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000600002>.
- Sanders, M.G.H. *et al.* (2018) 'Prevalence and determinants of seborrhoeic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study', *British Journal of Dermatology*, 178(1), pp. 148–153. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjd.15908>.
- Sanders, M.G.H. *et al.* (2019) 'Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study', *Journal of Investigative Dermatology*, 139(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.027>.
- Sandström Falk, M.H. *et al.* (2005) 'The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls', *Acta Dermato-Venereologica*, 85(1). Available at: <https://doi.org/10.1080/00015550410022276>.
- Sardana, K. *et al.* (2009) 'The spectrum of skin disease among Indian children', *Pediatric Dermatology*, 26(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00814.x>.
- Satchell, A.C. *et al.* (2002) 'Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(6). Available at: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.122734>.
- Sauberlich, H.E. *et al.* (1975) 'Vitamin A Metabolism and Requirements in the Human Studied with the Use of Labeled Retinol', *Vitamins and Hormones*, 32(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60015-1](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60015-1).
- Scaparro, E. *et al.* (2001) 'Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial', *British Journal of Dermatology*, 144(4). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04144.x>.
- Schorah, C.J. (1979) 'Inappropriate vitamin C reserves: their frequency and significance in an urban population', in *The Importance of Vitamins to Human Health*. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6_8).
- Schwartz, J. *et al.* (2013) 'A Comprehensive Pathophysiology of Dandruff and Seborrheic Dermatitis – Towards a More Precise Definition of Scalp Health', *Acta Dermato Venereologica*, 93(2), pp. 131–137. Available at: <https://doi.org/10.2340/00015555-1382>.
- Schwartz JR, Cardin CW and Dawson TL (2010) *Seborrheic dermatitis and dandruff*. Edited by R. Baran and H. Maibach. London: Martin Dunitz, Ltd.
- Schwartz, R.A., Janusz, C.A. and Janniger, C.K. (2006) 'Seborrheic dermatitis: An overview', *American Family Physician*.

- Shellow, W.V.R. (1983) 'The Skin in Alcoholism', *International Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1983.tb02188.x>.
- Shemer, A. *et al.* (2000) 'Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole', *International Journal of Dermatology*, 39(7). Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00986-3.x>.
- Sheretz, E.F. (1986) 'The skin in essential fatty acid deficiency', in Roe (ed.) *Nutrition and the skin*. New York: Liss, pp. 117–130.
- Shiota, R. *et al.* (2009) 'A study of otitis externa associated with Malassezia', *Japanese Journal of Medical Mycology*, 50(2). Available at: <https://doi.org/10.3314/jjmm.50.109>.
- Shuster, S., Watson, A.J. and Marks, J. (1967) 'Small Intestine in Psoriasis', *British Medical Journal*, 3(5563). Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5563.458>.
- Siegel, B. v. and Morton, J.I. (1977) 'Vitamin C and the immune response', *Experientia*, 33(3). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02002847>.
- Sinclair, H.M. (1984) 'Essential fatty acids in perspective.', *Human nutrition. Clinical nutrition*, 38(4), pp. 245–60.
- Smith, S.A., Baker, A.E. and Williams, J.H. (2002) 'Effective treatment of seborrheic dermatitis using a low dose, oral homeopathic medication consisting of potassium bromide, sodium bromide, nickel sulfate, and sodium chloride in a double-blind, placebo-controlled study', *Alternative Medicine Review*, 7(1).
- Sonea, M.J., Moroz, B.E. and Reece, E.R. (1987) 'Leiner's Disease Associated with Diminished Third Component of Complement', *Pediatric Dermatology*, 4(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1987.tb00762.x>.
- Squire, R. and Goode, K. (2002) 'A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral®) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis', *Journal of Dermatological Treatment*, 13(2). Available at: <https://doi.org/10.1080/095466302317584395>.
- Stewart Truswell, A.L. (1985) 'ABC of Nutrition: Vitamins II', *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 291(6502). Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6502.1103>.
- Stokes, J.H. and Pillsbury, D.M. (1930) 'The effect on the skin of emotional and nervous states: Iii. theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism', *Archives of Dermatology and Syphilology*, 22(6). Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.1930.01440180008002>.
- Stone, O.J. (1989) 'Pyridoxine deficiency and antagonism produce increased ground substance viscosity with resulting seborrheic dermatitis and increased tumor resistance', *Medical Hypotheses*, 30(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90037-6).
- Strauss, J.S. and Stranieri, A.M. (1982) 'Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 6(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)80055-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)80055-8).
- Sunenshine, P.J., Schwartz, R.A. and Janniger, C.K. (1998) 'Tinea Versicolor: An Update', *Cutis*.
- Szántó, M. *et al.* (2019) 'Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management?', *Experimental Dermatology*, 28(11). Available at: <https://doi.org/10.1111/exd.14016>.
- Szepietowski, J. *et al.* (2014) 'Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis', *Dermatology Review*, 6. Available at: <https://doi.org/10.5114/dr.2014.46947>.
- Szepietowski, J.C. *et al.* (2009) 'Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: Influence of age, gender and education level', *Mycoses*, 52(4). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01624.x>.
- Tajima, M. *et al.* (2008) 'Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: Comparison with other diseases and healthy subjects', *Journal of Investigative Dermatology*, 128(2). Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701017>.

- Tamer, E. *et al.* (2008) 'Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey', *Journal of Dermatology*, 35(7). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00495.x>.
- Tamer, F. *et al.* (2018) 'Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis', *Dermatology Practical & Conceptual*, 8(2), pp. 80–84. Available at: <https://doi.org/10.5826/dpc.0802a04>.
- Thurnham, D.I., Hassan, F.M. and Powers, H.J. (1979) 'Effects of riboflavin deficiency in erythrocytes', in Taylor (ed.) *The Importance of Vitamins to Human Health*. Lancaster: MTP Press, pp. 27–40. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-94-011-6229-6>.
- Tolleson, A. and Frithz, A. (1993) 'Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrheic dermatitis', *British Journal of Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03322.x>.
- Tolleson, A., Frithz, A. and Stenlund, K. (1997) 'Malassezia furfur in infantile seborrheic dermatitis', *Pediatric Dermatology*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1997.tb00680.x>.
- Turnbaugh, P.J. *et al.* (2009) 'The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice', *Science Translational Medicine*, 1(6). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>.
- Turner, J.D. and Schwartz, R.A. (2006) 'Atopic dermatitis. A clinical challenge', *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*, 15(2), pp. 59–68.
- Tüzün, Y. *et al.* (2014) 'Rosacea and rhinophyma', *Clinics in Dermatology*, 32(1), pp. 35–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.024>.
- Unna, P.G. (1887) 'Das seborrhoische Ekzem', *Monatshefte für praktische Dermatologie*, 18.
- Vahlquist, C. *et al.* (1985) 'The fatty-acid spectrum in plasma and adipose tissue in patients with psoriasis', *Archives of Dermatological Research*, 278(2). Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00409217>.
- Valia, R. (2006) 'Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis', *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 72(4), p. 253. Available at: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.26711>.
- Walldius, G. *et al.* (1983) 'The effects of diet and zinc treatment on the fatty acid composition of serum lipids and adipose tissue and on serum lipoproteins in two adolescent patients with acrodermatitis enteropathica', *American Journal of Clinical Nutrition*, 38(4). Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/38.4.512>.
- Wang, J. *et al.* (2022) 'Eczema, facial erythema, and seborrheic dermatitis symptoms among young adults in China in relation to ambient air pollution, climate, and home environment', *Indoor Air*, 32(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/ina.12918>.
- Wannanukul, S. and Chiabunkana, J. (2004) 'Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis', *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87(SUPPL. 2).
- White, A., Handler, P. and Smith, E.L. (1974) 'Principles of biochemistry', in *Biochemical Education*. New York: McGraw-Hill, pp. 542–578. Available at: [https://doi.org/10.1016/0307-4412\(74\)90034-X](https://doi.org/10.1016/0307-4412(74)90034-X).
- Wikler, J.R. *et al.* (1990) 'The effect of UV-light on pityrosporum yeasts: Ultrastructural changes and inhibition of growth', *Acta Dermato-Venereologica*, 70(1).
- Wille, G. *et al.* (2001) 'Malassezin - A novel agonist of the Arylhydrocarbon receptor from the yeast Malassezia furfur', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 9(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00319-9).
- Williams, R.D. *et al.* (1943) 'Induced Thiamine (Vitamin B1) Deficiency in Man: Relation of Depletion of Thiamine to Development of Biochemical Defect and of Polyneuropathy', *Archives of Internal Medicine*, 71(1). Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.1943.00210010044003>.
- Windham, C.T. *et al.* (1981) 'Consistency of nutrient consumption patterns in the United States.', *Journal of the American Dietetic Association*, 78(6). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(21\)04884-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(21)04884-7).

- Wolbach, S.B. and Howe, P.R. (1925) 'Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin.', *The Journal of Experimental Medicine*, 42, pp. 753–777. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1978.tb03675.x>.
- Won Lee, Y. *et al.* (2011) 'Distribution of malassezia species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients', *Annals of Dermatology*, 23(2). Available at: <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.2.156>.
- Xu, H. and Li, H. (2019) 'Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment', *American Journal of Clinical Dermatology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3>.
- Xu, J. *et al.* (2007) 'Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47). Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0706756104>.
- Yamamoto, T. and Tsuboi, R. (2007) 'Interleukin-2-induced seborrheic dermatitis-like eruption', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 0(0), pp. 070616022848002-???. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02299.x>.
- Yamanaka, W.K., Clemans, G.W. and Hutchinson, M.L. (1980) 'Essential fatty acids deficiency in humans', *Progress in Lipid Research*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(80\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0163-7827(80)90004-1).
- el Zawahry, M., Hegazy, M.R. and Helal, M. (1973) 'Use of aloe in treating leg ulcers and dermatoses', *International Journal of Dermatology*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1973.tb00215.x>.
- Zeharia, A., Mimouni, M. and Fogel, D. (1996) 'Treatment with bifonazole shampoo for scalp seborrhea in infants and young children', *Pediatric Dermatology*, 13(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1996.tb01425.x>.
- Zhang, Y.P. *et al.* (2013) 'Ten cities cross-sectional questionnaire survey of children asthma and other allergies in China', *Chinese Science Bulletin*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11434-013-5914-z>.
- Ziboh, V.A. *et al.* (1981) 'Possible role of prostaglandins (PGs) in scaly dermatosis', *Progress in Lipid Research*, 20(C). Available at: [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(81\)90161-2](https://doi.org/10.1016/0163-7827(81)90161-2).
- Ziboh, V.A. and Hsia, S.L. (1972) 'Effects of prostaglandin E2 on rat skin: Inhibition of sterol ester biosynthesis and clearing of scaly lesions in essential fatty acid deficiency', *Journal of Lipid Research*, 13(4). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)39379-2](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)39379-2).
- Zug, K.A., Palay, D.A. and Rock, B. (1996) 'Dermatologic diagnosis and treatment of itchy red eyelids', *Survey of Ophthalmology*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(96\)82004-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(96)82004-2).