

Ewelina SIKORA-GRABKA  
 Marcin ADAMCZAK  
 Andrzej WIĘCEK

## Zaburzenia metaboliczne u chorych na łuszczycę

### Metabolic disorders in patients with psoriasis

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

łuszczycza  
 zespół metaboliczny  
 zapalenie

#### Additional key words:

psoriasis  
 metabolic syndrome  
 inflammation

**Łuszczycza jest chorobą przewlekłą, nawrotową, zapalno - proliferacyjną, należącą do grupy schorzeń autoimmunologicznych. Jakkolwiek proces chorobowy dotyczy głównie skóry, to jednak zapalenie ma charakter układowy. W przebiegu łuszczycy dochodzi do zwiększonego wytwarzania białek procesu zapalnego, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), interleukina 1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),  $\alpha$ 2-makroglobulina,  $\alpha$ 1-antytrypsyna i ceruloplazmina. W licznych badaniach wykazano częstsze występowanie zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycę. Stwierdzono również związek pomiędzy stopniem zaawansowania łuszczycy a liczbą i stopniem nasilenia poszczególnych składników zespołu metabolicznego (upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, otyłość brzuszna, aterogenna dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze). Ogniwem łączącym łuszczycę i poszczególne składowe zespołu metabolicznego z chorobami układu krążenia jest przewlekły proces zapalny. Cytokiny prozapalne uczestniczą w patogenezie miażdżycy, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Występowanie otyłości oraz powyższych wskaźników procesu zapalnego może również uczestniczyć w patogenezie przewlekłego uszkodzenia nerek u chorych na łuszczycę. Podstawowym postępowaniem u chorych z łuszczycą i zespołem metabolicznym w celu ograniczenia ryzyka chorób układu krążenia jest modyfikacja stylu życia, polegająca głównie na zwiększeniu aktywności fizycznej i leczeniu dietetycznym otyłości, wraz z farmakoterapią poszczególnych elementów zespołu metabolicznego.**

**Psoriasis is a chronic, relapsing, inflammatory - proliferative disease, belonging to the group of autoimmune disorders. Although the disease process concerns mainly the skin, this is a systemic inflammation. In psoriasis there is an increased synthesis of proinflammatory proteins, such as: C-reactive protein (CRP), interleukin 1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),  $\alpha$ 2-macroglobulin,  $\alpha$ 1-antitrypsin and ceruloplasmin. Many studies have shown increased incidence of the metabolic syndrome in patients with psoriasis. There is also relationship between severity of psoriasis and severity of the various components of metabolic syndrome (impaired glucose tolerance or diabetes, abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia and hypertension). Chronic inflammation seems to be a link between psoriasis and various components of metabolic syndrome. Proinflammatory cytokines may cause atherosclerosis, insulin resistance, hypertension and type 2 diabetes. Presence of obesity and particular components of the metabolic syndrome may also play an important role in the pathogenesis of chronic kidney disease in patients with psoriasis. The primary intervention in patients with psoriasis and metabolic syndrome in order to reduce cardiovascular risk are lifestyle modifications, i.e. increased physical activity and dietary treatment of obesity, in combination with pharmacotherapy of particular components of metabolic syndrome.**

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek,  
 Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii,  
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
 ul. Francuska 20/24, 40-027 KATOWICE  
 Tel: + 48 32 2552695; Fax: + 48 32 2553726  
 e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

#### Łuszczycza

Łuszczycza jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, o charakterze zapalno - proliferacyjnym. Choroba ta występuje u ok. 1-3% populacji Europy i Stanów Zjednoczonych, w równym stopniu u mężczyzn, jak i u kobiet, częściej u osób rasy kaukaskiej.

Etiologia łuszczycy pozostaje nieznaną, ale uważa się, że w patogenezie tej choroby ważną rolę odgrywa podłoże genetycz-

ne. Ważnymi czynnikami egzogennymi pobudzającymi rozwój łuszczycy są zakażenia i stres.

Jakkolwiek proces chorobowy dotyczy głównie skóry, to jednak zapalenie ma charakter układowy. U 25-30% chorych proces chorobowy obejmuje również stawy. Duża różnorodność morfologiczna zmian skórnych oraz przebiegu choroby pozwoliła na wyróżnienie wielu jej odmian. Podział klinicz-

ny łuszczycy obejmuje postaci:

1) zwykłą, 2) krostkową, 3) stawową i 4) erytrodemię łuszczycową. Natomiast na podstawie badań genetycznych wśród chorych z łuszczycą zwykłą wyodrębnia się dwa typy: typ I - młodzieńczy, ujawniający się przed 40 rokiem życia, charakteryzujący się dużym związkiem z układem HLA i występowaniem rodzinnym oraz typ II - dorosłych, z początkiem po 40 roku życia, o niewielkim związku z układem HLA, bez obciążenia rodzinnego, oraz częstszym objęciem procesem chorobowym stawów i paznokci.

Istotą łuszczycy są nadmierne podziały komórkowe w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony, nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów.

W skórze właściwej dochodzi do nagromadzenia dużej liczby komórek zapalnych takich jak: limfocyty, monocyty i granulocyty, które aktywnie ulegają przemieszczeniu do naskórka. Obserwuje się zaburzenia w układzie immunologicznym z udziałem limfocytów pomocniczych, które wydzielają liczne czynniki wzrostowe i chemotaktyczne zapoczątkowujące proces chorobowy. W przebiegu łuszczycy dochodzi do zwiększonego wytwarzania białek procesu zapalnego, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ,  $\alpha$ 2-makroglobulina,  $\alpha$ 1-antytrypsyna i ceruloplazmina. Podwyższone stężenia wyżej wymienionych cytokin prozapalnych obserwuje się zarówno w ostrej fazie choroby, jak i również podczas remisji [1].

### Zespół metaboliczny

Zespołem metabolicznym określa się współwystępowanie powiązanych ze sobą czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia oraz insulinooporności.

Do elementów składowych zespołu metabolicznego zaliczamy: upośledzoną tolerancję glukozy lub cukrzycę, otyłość brzuszna, aterogenną dyslipidemię (hipertriglicerydemia z obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL) oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Kryteria diagnostyczne, w oparciu, o które identyfikuje się pacjentów z zespołem metabolicznym zostały opracowane m.in. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), amerykański Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (NCEP-ATP III), jak i Międzynarodową Federację Diabetologiczną. Eksperti tych organizacji zgadzają się, że głównymi składowymi zespołu metabolicznego są: 1) otyłość, 2) insulinooporność, 3) dyslipidemia i 4) nadciśnienie tętnicze. Wśród powstałych w ostatnich latach definicji, ta opracowana przez NCEP-ATP III wykazuje największą użyteczność kliniczną. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu przynajmniej trzech z pięciu zaburzeń, takich jak: podwyższone stężenie glukozy na czczo lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2, otyłość brzuszna w oparciu o pomiar obwodu talii, podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (tabela I). Poszczególne elementy składowe zespołu metabolicznego stanowią samodzielne czynniki ryzyka. Ponadto, u osób z rozpoznaniem zespołu metabolicznym ryzyko chorób układu krążenia i cukrzycy zwiększa się propor-

Tabela I

Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez NCEP-ATP III.

Definition of metabolic syndrome developed by the NCEP-ATP III.

Warunek niezbędny do rozpoznania- występowanie co najmniej 3 z 5 wymienionych poniżej czynników:
Otyłość centralna: obwód talii - mężczyźni: >102 cm; kobiety: >88 cm
Stężenie triglicerydów w surowicy $\geq 150$ mg/dL ( $\geq 1,7$ mmol/L)
Stężenie cholesterolu HDL w surowicy - mężczyźni: <40 mg/dL (<1,04 mmol/L); kobiety: <50 mg/dL (<1,3 mmol/L)
Ciężenie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mmHg
Stężenie glukozy w surowicy na czczo $\geq 110$ mg/dL ( $\geq 6,1$ mmol/L) lub cukrzyca

Na podstawie: *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report Circulation 2002, 106, 3143.*

Tabela II

Zaburzenia metaboliczne i choroby związane z łuszczycą.

Metabolic disorders and diseases associated with psoriasis.

Zaburzenia metaboliczne i choroby związane z łuszczycą
Zaburzenia metaboliczne
<ul style="list-style-type: none"><li>• Otyłość</li><li>• Dyslipidemia aterogenna<ul style="list-style-type: none"><li>• Insulinooporność</li><li>• Nadkrzepliwłość</li><li>• Mikroalbuminuria</li></ul></li></ul>
Choroby
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nadciśnienie tętnicze</li><li>• Cukrzyca typu 2</li><li>• Choroba niedokrwienności serca</li><li>• Niealkoholowa tłuszczycowa choroba wątroby</li><li>• Przewlekła choroba nerek</li><li>• Osteoporoza</li></ul>

cjonalnie do liczby składowych tego zespołu. W definicji NCEP-ATP III, w odróżnieniu od kryteriów WHO i EGIR (*The European Group for the Study of Insulin Resistance*), nie uwzględnia się występowania insulinooporności. Podkreśla ona jednak znaczenie otyłości centralnej, która wykazuje ścisłą korelację z opornością na insulinę, a ponadto z innymi składowymi zespołu metabolicznego: aterogenną dyslipidemią, hipertriglicydemią i podwyższonym ciśnieniem krwi. Uznano również, że pomiar obwodu talii jest lepszym wskaźnikiem ilości tkanki tłuszczowej brzusznej niż wskaźnik masy ciała (BMI).

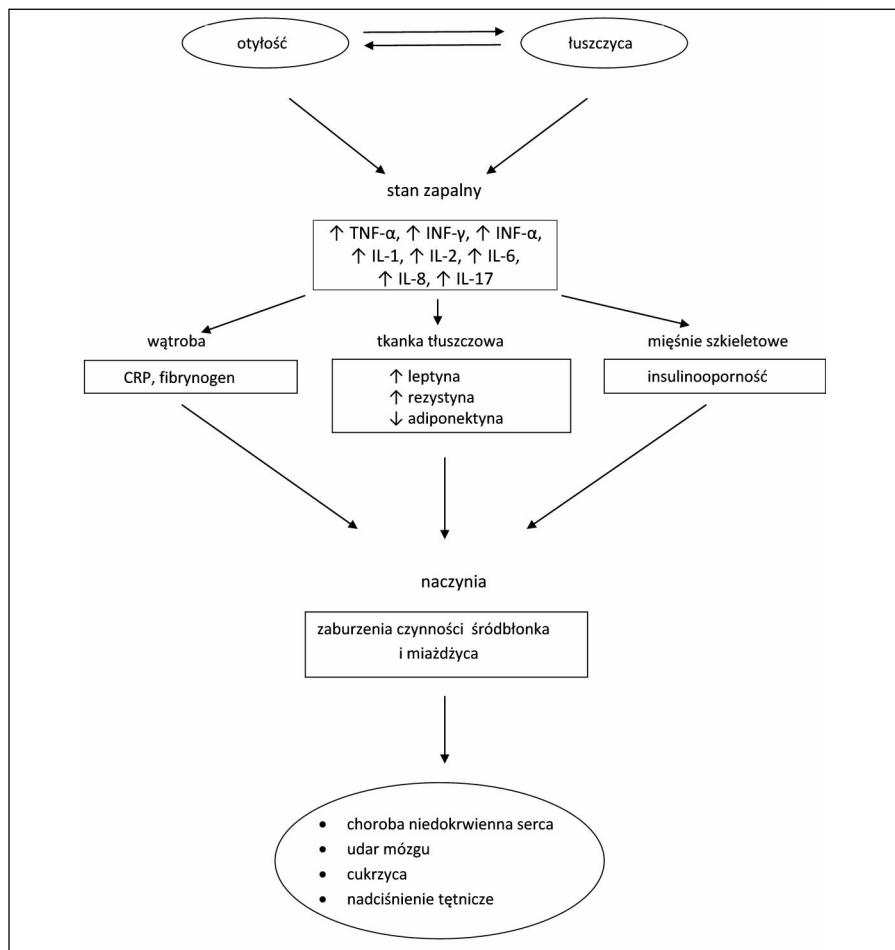
Ocena rozpowszechnienia zespołu metabolicznego zależy od przyjętych kryteriów diagnostycznych. Zespół metaboliczny stwierdzany jest w Europie u 14% mężczyzn i 4% kobiet poniżej 40 roku życia, oraz u 41% mężczyzn i 26% kobiet powyżej 55 roku życia. Szacuje się, że występowanie zespołu metabolicznego dwukrotnie zwiększa ryzyko chorób układu krążenia (w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) i pięciokrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Wykazano również związek pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a przerostem lewej komory mięśnia sercowego. Zgony z przyczyn chorób układu krążenia występują 3,5-5,5-krotnie częściej u chorych z zespołem metabolicznym niż w populacji ogólnej, natomiast śmiertelność ogólna jest zwiększona 2-krotnie. Zespół metaboliczny jest również niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek. Stanowi on również czynnik ryzyka rozwoju niektórych nowotworów, m.in. raka jelita grubego. W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano częstsze występowanie zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycę w porównaniu z po-

pulacją ogólną [2,3,4]. Stwierdzono również związek pomiędzy poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego i ciężkością łuszczycy [5].

### Potencjalny związek pomiędzy łuszczycą a zespołem metabolicznym

Ogniwem łączącym łuszczycę i poszczególne składowe zespołu metabolicznego z chorobami układu krążenia jest przewlekły proces zapalny (rycina 1).

Zarówno łuszczycą, jak i zespół metaboliczny charakteryzują się zwiększoną aktywnością komórek Th1. Stan zapalny związany jest z podwyższonym stężeniem w osoczu białek ostrej fazy (fibrinogen, CRP) i cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-6, leptyny, rezystyny, TGF- $\beta$ , PAI-1) oraz zwiększoną liczbą aktywowanych płytek krwi. Duże stężenia cytokin prozapalnych w zespole metabolicznym są wynikiem otyłości, zwłaszcza trzewnej. Otyłość trzewna jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia. Związki pomiędzy otyłością trzewną a łuszczycą są wielokierunkowe. Uważa się, że otyłość może być zarówno wynikiem łuszczycy, jak i jej czynnikiem sprawczym [6]. Otyłość występuje częściej u chorych na łuszczycę niż u osób nie chorujących na łuszczycę [5-7]. Sommer i wsp. stwierdzili, że aż u 78% chorych na łuszczycę występuje nadwaga lub otyłość [2]. Wykazano, że chorzy na łuszczycę są 1,5- do 2-krotnie częściej otyli, częściej chorują na nadciśnienie tętnicze lub cukrzycę w porównaniu z innymi chorymi leczonymi w poradniach dermatologicznych [3,6]. Stwierdzono ponadto, że osoby otyłe mają większe ryzyko rozwinienia łuszczycy w porównaniu do tych, których BMI jest mniejsze od 26 [8,9]. BMI ponad 29 ponad dwukrotnie zwiększa ryzy-



**Rycina 1**  
**Patogeneza chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę.**

The pathogenesis of cardiovascular disease in patients with psoriasis.

ko łuszczycy. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy wyższą aktywnością łuszczycy i rozległością zmian łuszczycowych a BMI [5,10]. Podobny związek obserwuje się biorąc pod uwagę zwiększony obwód brzucha. Sugeruje się, że zapalenie występujące w przebiegu otyłości może odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy [8]. Adipocyty mają bowiem zdolność produkowania hormonów i cytokin, m.in. prozapalnego TNF- $\alpha$ , którego nadmierne wytwarzanie ma znaczące miejsce w patofizjologii łuszczycy. Adipocyty są zarówno narządem endokrynnym, jak i składową układu immunologicznego. Mogą bezpośrednio reagować na obce patogeny poprzez uwalnianie cytokin i hormonów (adipokiny), podobnie jak makrofagi, które wywodzą się z tej samej tkanki mezotelium. Do tych adipokiny zalicza się m.in. adiponektynę, leptynę, rezystynę, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), IL-6 i TNF- $\alpha$  [7,10,11,12,13].

TNF- $\alpha$  i IL-6 pobudzają insulinooporność, uczestniczą w patogenezie zaburzeń gospodarki lipidowej, nasilają wytwarzanie przez śródbłonek cząstek adhezyjnych i działają prozakrzepowo. TNF- $\alpha$  zwiększa stężenie w osoczu PAI-1, który hamuje tkankowy aktywator plazminogenu, powodując zaburzenia fibrynolizy i tworzenie skrzepu. Nadmierne wytwarzanie TNF- $\alpha$  uczestniczy w patogenezie insulinooporności, cukrzycy typu 2 i miażdżycy. TNF- $\alpha$  pobudza wytwarzanie IL-6 w adipocytach i innych komórkach tkanki tłuszczowej. Zwiększone stęże-

nie TNF- $\alpha$  w osoczu obserwuje się u chorych z łuszczycą [11], a zwłaszcza jej atypową postacią [12].

IL-6 jest silnym mediatorem stanu zapalnego. Powoduje wydzielanie z wątroby fibrynogenu i CRP oraz pobudza agregację płytek krwi. Ponadto IL-6 hamuje wydzielanie adiponektyny. Zwiększa także adhezję monocytów do komórek śródbłonna, biorąc udział w patogenezie miażdżycy. Wykazano występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem IL-6 w osoczu, a ryzykiem rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Kauri i wsp. wykazali istotnie wyższy poziom IL-6 u otyłych chorych na łuszczycę [13]. Podobne wyniki uzyskali Johnston i wsp. [10] oraz Takahashi i wsp. [11].

Stężenie CRP w osoczu jest czułym, ale niespecyficznym wskaźnikiem zapalenia. Wykazuje ono dodatnią korelację z nasileniem otyłości, stężeniem triglicerydów i glikozy w osoczu, wrażliwością na insulinę oraz ciśnieniem tętniczym krwi. Podwyższone stężenie CRP w osoczu jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CRP w osoczu a ryzykiem powikłań chorób układu krążenia, w tym zawału mięśnia sercowego. Ponadto zwiększone stężenie CRP w osoczu w okresie okołozawałowym jest związane z gorszym rokowaniem. U chorych z otyłością podwyższony poziom CRP jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Jego stężenie wzrasta znacząco w ostrej fazie

łuszczycy [1,12,14], wykazując dodatnią korelację ze stężeniem innych wskaźników zapalenia ( $\alpha$ 2-makroglobuliną, ceruloplazminą, transferyną,  $\alpha$ 1-antytrypsyną, fibrynogenem, haptoglobina, składnikami C3 i C4 dopełniacza). Podwyższony poziom CRP w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż w ostrej fazie łuszczycy, utrzymuje się także w fazie remisji choroby. Oznaczanie stężenia CRP w osoczu może również służyć jako wskaźnik prognostyczny pogorszenia przebiegu łuszczycy.

Ze stężeniem CRP i innych wskaźników zapalnych w osoczu wykazują dodatnią korelację również stężenia leptyny i rezystyny w osoczu. Białka te mogą pobudzać wytwarzanie TNF- $\alpha$  przez monocyty. Wzmożone wytwarzanie rezystyny przez komórki tłuszczowe związane jest ze zwiększoną insulinoopornością osób otyłych. Rezystyna wpływa niekorzystnie na czynność komórek śródbłonna naczyń, powodując ich proliferację i migrację, nasilając biosyntezę endoteliny 1 i cząstek adhezyjnych odgrywających istotną rolę w rozwoju miażdżycy. Stwierdzono występowanie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny w osoczu a ciężkością łuszczycy mierzoną w skali PASI. W opublikowanym w roku 2008 przez Johnstona i wsp. badaniu obejmującym 30 chorych z łuszczycą wykazano istotnie wyższe stężenia rezystyny, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 w osoczu u chorych na łuszczycę oraz dodatnią zależność pomiędzy stężeniem rezystyny w osoczu a ciężkością choroby [10]. Również Boehncke i wsp. wykazali związek pomiędzy ciężkością łuszczycy wyrażoną skalą PASI oraz stężeniem rezystyny w osoczu [15]. Powyższe wyniki sugerują udział rezystyny w patogenezie łuszczycy u chorych otyłych.

Natomiast dane dotyczące związku stężenia leptyny w osoczu z występowaniem i ciężkością łuszczycy są sprzeczne. W niektórych badaniach nie wykazano podwyższonego stężenia leptyny w osoczu u chorych z łuszczycą [10].

W innych podwyższone stężenie leptyny stwierdzono jedynie u kobiet chorych na łuszczycę, jednak bez związku z czasem trwania i ciężkością choroby [7,16].

W badaniu przeprowadzonym w roku 2008 przez Cermana i wsp. na grupie 43 chorych na łuszczycę, z prawidłową masą ciała, wykazano podwyższone stężenia tego hormonu w osoczu u chorych z zaawansowaną postacią choroby (PASI>15) w porównaniu do pacjentów z postacią lżejszą i grupy kontrolnej nie chorującej na łuszczycę, jak również dodatnią korelację z długością trwania choroby [17]. Na tej podstawie wysunięto przypuszczenie, że leptyna może służyć jako wskaźnik zaawansowania przebiegu łuszczycy, niezależnie od współwystępowania otyłości oraz u chorych z ciężką postacią łuszczycy może stanowić wskaźnik ryzyka wystąpienia powikłań chorób układu krążenia. Uważa się, że fizjologiczna rola tego hormonu polega na utrzymaniu prawidłowej masy ciała w okresie nadmiaru pokarmu, działając przez receptory zlokalizowane w podwzgórze, oraz bezpośrednio na insulinowrażliwe tkanki obwodowe i komórki  $\beta$  trzustki. Leptyna może nasilać insulinooporność związaną z otyło-

ścią. Leptyna uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej, aktywując monocyty i makrofagi, zwiększając produkcję TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-9 oraz wpływając bezpośrednio na różnicowanie limfocytów T do Th1. Dodatkowo, leptyna pobudza proliferację keratynocytów, ekspresję molekuł adhezyjnych i angiogenezę. Zwiększa ona również agregację płytek krwi. Ponadto indukuje powstawanie aktywnych form tlenu. Uważa się, że leptyna stanowi ogniwo łączące otyłość, insulinooporność i miażdżycę. Jej stężenie jest podwyższone u osób otyłych, wykazując dodatnią korelację z BMI oraz obwodem brzucha oraz u chorych z insulinoopornością lub cukrzycą typu 2. Duże stężenia leptyny w osoczu usposabiają do wystąpienia powikłań chorób układu krążenia niezależnie od pozostałych zaburzeń metabolicznych występujących u chorych z otyłością.

Chen i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę na związek pomiędzy łuszczycą a kolejną substancją biorącą udział w procesach zapalnych, przebudowie tkanek i powstawaniu miażdżycy - osteopontyny [18]. U chorych na łuszczycę stwierdza się wysokie stężenia osteopontyny w osoczu [19]. Wśród chorych na łuszczycę podwyższony poziom tej cytokiny (powyżej 62,95 ng/ml) był znacząco powiązany z występowaniem nadciśnienia tętniczego. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy stężeniem osteopontyny w osoczu a ciężkością i czasem trwania łuszczycy [18].

Bezpośrednimi konsekwencjami zapalenia w łuszczycy mogą być ponadto: hiperhomocysteinemia (określana jako stężenie homocysteiny w osoczu powyżej 15  $\mu\text{mol/l}$ ), oraz zwiększona aktywność płytek krwi. W badaniu przeprowadzonym przez Malerbę i wsp. stwierdzono, że stężenie homocysteiny wykazuje związek z ciężkością choroby wyrażaną w skali PASI i wykazuje ujemną korelację z poziomem kwasu foliowego w surowicy chorych na łuszczycę [20]. Natomiast Kural i wsp. nie wykazali podobnego związku [21]. Uważa się, że hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka powikłań miażdżycowych i zakrzepowych. Prowadzi ona do: uszkodzenia śródbłonna, aktywacji płytek krwi i leukocytów oraz pobudza wytwarzanie wolnych rodników tlenowych. Stan prozakrzepowy w łuszczycy może ponadto przebiegać z obniżonym stężeniem antytrombiny III w osoczu, zwiększoną średnią objętością płytek krwi (MPV) oraz podwyższonymi stężeniami fibrynogenu, fibronektyny i PAI-1 w osoczu [21,22]. Podwyższone stężenie PAI-1, zwłaszcza z towarzyszącym obniżeniem stężenia tPA, może być czynnikiem zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia, w tym wystąpienia zawału mięśnia sercowego [21].

Adipokina, której stężenie jest obniżone w związku ze współistnieniem zapalenia jest adiponektyna. Wykazuje ona działanie przeciwzapalne, polegające na hamowaniu wytwarzania TNF- $\alpha$ , IL-6 i IFN- $\alpha$ , oraz działanie przeciwzakrzepowe. Następnym działaniem tego hormonu jest także zwiększenie wrażliwości na insulinę, nasilenie zużycia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w komórkach mięśni. Adiponektyna odgrywa rolę w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy i przerostowi mięśnia sercowego. Cho-

rzy z wysokim poziomem adiponektyny mają znacząco niższe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Czynnikiem hamującym wydzielanie adiponektyny, jest m.in. stres oksydacyjny związany z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej. W przeciwieństwie do innych białek, których stężenia są zwiększone w przebiegu otyłości, stężenie adiponektyny jest obniżone u osób ze zwiększoną masą ciała. W badaniu przeprowadzonym przez Kaura i wsp. wykazano dwukrotnie większe stężenie adiponektyny u chorych z łuszczycą i prawidłową masą ciała w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej oraz obniżone stężenie jej u otyłych chorych z łuszczycą w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej oraz grupy chorych z łuszczycą i prawidłową masą ciała [13].

#### Choroby związane z łuszczycą

Przewlekłe zapalenie w łuszczycy wywiera niekorzystny wpływ na ryzyko chorób układu krążenia. Temu wpływowi ulegają różnorodne czynniki: ciśnienie tętnicze, stres oksydacyjny, dyslipidemia, zaburzenia funkcji komórek śródbłonna i adhezja płytek. Również palenie papierosów i otyłość, pośrednio zwiększają ryzyko chorób układu krążenia, przez stymulację aktywności łuszczycy [4,23]. Palenie papierosów m.in. zwiększa produkcję IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , nasila aktywację komórek dendrytycznych i proliferację limfocytów T. Rola przewlekłego zapalenia w powstawaniu zaburzeń metabolicznych i chorób naczyń pozostaje bezsporna [24]. Cytokiny prozapalne powodują rozwój miażdżycy, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. U chorych na łuszczycę wykazano znacznie częstsze występowanie miażdżycy [25,26,27]. Stwierdzono patofizjologiczne cechy wspólne pomiędzy rozwojem blaszki miażdżycowej i zmiany łuszczycowej. Zapoczątkowane są one zaburzeniem czynności ściany naczyń w połączeniu z ekspresją różnych molekuł adhezyjnych. To prowadzi do opuszczenia naczyń przez komórki zapalne i nacieku tych komórek na tkanki okołonaczyniowe. Wśród pierwszych migrujących komórek są aktywowane płytki krwi. Znaczącą rolę w rozwoju blaszek miażdżycowych odgrywa insulinooporność. Komórki śródbłonna pod wpływem bodźca zapalnego - TNF- $\alpha$  - zwiększają wytwarzanie tlenu azotu, który prowadzi do rozkurczu naczyń. U chorych z insulinoopornością ten mechanizm jest upośledzony, a aktywność motoryczna naczyń zaburzona. Dodatkowo, insulina wywiera efekt mitogeny. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że łuszczycą stanowią niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia i jest związana z częstszym występowaniem insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i otyłości, czyli składowych zespołu metabolicznego, oraz stanów zwiększonej krzepliwości [5] (tabela II).

Nadciśnienie tętnicze występuje od dwu- do trzykrotnie częściej u chorych z łuszczycą niż w populacji ogólnej [2,3,7]. Może mieć ono związek ze zwiększoną aktywnością enzymu konwertującego angiotensynę, stężeniem endoteliny-1 i reniny w osoczu u tych chorych. W badaniu przeprowadzonym przez Cohena i wsp. stwierdzono istotny

statystycznie związek pomiędzy łuszczycą i nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i otyłością u chorych powyżej 35 roku życia [28]. Kimball i wsp. wykazali natomiast związek pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego, jak również choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy a ciężkością przebiegu łuszczycy [25].

Choroba niedokrwienna serca występuje prawie dwukrotnie częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej oraz wykazuje związek z ciężkością łuszczycy [2]. W badaniu przeprowadzonym przez Cohena i wsp. stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy łuszczycą a chorobą niedokrwienną serca u mężczyzn powyżej 50 roku życia [28]. Kaye i wsp. wykazali, że chorzy na łuszczycę mają o 21% większe ryzyko zawału mięśnia sercowego i o 28% zwiększone ryzyko wystąpienia miażdżycy w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [29]. Gelfand i wsp. wykazali, że łuszczycą jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza u chorych w młodym wieku i z ciężką postacią choroby [30]. Na przykład u chorych w wieku 30 lat z ciężką łuszczycą ryzyko to jest 2,5-krotnie większe niż u chorych z łagodną postacią choroby, natomiast u chorych w wieku 60 lat, niezależnie od ciężkości łuszczycy, ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego jest podobne jak u osób bez łuszczycy [30]. Można przypuszczać, że chorzy na łuszczycę mają zwiększone ryzyko powikłań chorób układu krążenia związane z zmianami zapalnymi w naczyniach wieńcowych [31]. Wykazano również częstsze występowanie zwąpanień w naczyniach wieńcowych u pacjentów z łuszczycą [31].

Chorzy na łuszczycę charakteryzują się częstszym występowaniem insulinooporności [32]. Wykazano, że u tych chorych częściej również można stwierdzić upośledzoną tolerancję glukozy (IGT), która jest stanem wyprzedzającym ujawnienie się cukrzycy typu 2. Typ II łuszczycy bardziej predysponuje do rozwoju IGT niż typ I [32]. Boehncke i wsp. wykazali, że insulinooporność u chorych na łuszczycę jest związana z ciężkością choroby, wyrażoną skalą PASI [15]. Ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta u chorych z łuszczycą w zależności od czasu trwania i ciężkości choroby. Jest ono ponad dwukrotnie większe u chorych z łuszczycą w porównaniu do osób bez łuszczycy [2,3]. Cohen i wsp. wykazali istotny statystycznie związek pomiędzy łuszczycą a cukrzycą u mężczyzn powyżej 35 roku życia [28]. W dużym badaniu przeprowadzonym na 36,7 tys. chorych na łuszczycę, Brauchli i wsp. wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy u tych chorych oraz stwierdzili, że jest ono tym większe im dłużej trwa choroba i bardziej zaawansowany jest jej przebieg [33]. W licznych innych badaniach potwierdzono częstsze występowanie cukrzycy u chorych z łuszczycą [5, 25-27,34,35].

U chorych na łuszczycę, podobnie jak u chorych z zespołem metabolicznym obserwuje się zaburzenia gospodarki lipidowej, określane jako dyslipidemia aterogenna (podwyższone stężenie triglicerydów, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL, zwiększone stężenie lipoprotein resztkowych, apoli-

poproteiny B, małych cząsteczek LDL oraz małych cząsteczek HDL [5,24,27,28,35-38].

W większości przeprowadzonych badań potwierdzono podwyższone stężenia triglicerydów i obniżone stężenia HDL u chorych na łuszczycę [24,37], natomiast dane dotyczące zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL są sprzeczne. Wydaje się, że dyslipidemia wykazuje związek z ciężkością łuszczycy i zajęciem stawów [2,39]. W patogenezie związku łuszczycy z aterosywnym profilem lipidowym uczestniczą zwiększone osoczowe stężenia cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-6, leptyna, które prowadzą do zmian w metabolizmie lipidów i pobudzają lipolizę.

Jednostką chorobową związaną zarówno z łuszczycą, jak i zespołem metabolicznym, jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD - *non-alcoholic fatty liver disease*). Jest ona obecnie uważana za najbardziej powszechną przyczynę podwyższenia aktywności transaminaz i GGTP w Europie, występująca u 20-30% populacji ogólnej, zwłaszcza u osób otyłych [40]. Uważa się, że NAFLD może być wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego. NAFLD wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, częstszym występowaniem cukrzycy typu 2 i hiperlipidemii oraz większą śmiertelnością spowodowaną głównie chorobą wieńcową [41]. NAFLD można rozpoznać na podstawie badania ultrasonograficznego po wykluczeniu innych wtórnych przyczyn przewlekłej choroby wątroby, ale złotym standardem pozostaje biopsja wątroby.

Na podstawie badania histologicznego wyróżnia się stłuszczenie wątroby i stłuszczeniowe zapalenie wątroby. U około 15-25% chorych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby rozwija się w przyszłości marskość wątroby [42]. Stwierdzono, że NAFLD występuje częściej u chorych z łuszczycą i wykazuje związek z jej ciężkością [40]. Bardziej podatni na wystąpienie NAFLD są chorzy, u których PASI wynosi ponad 10 [40]. Związek tych dwóch chorób wynika z obecności stanu prozapalnego z towarzyszącym uwalnianiem cytokin oraz insulinooporności [40,42]. U chorych, u których współistnieje łuszczycyca i NAFLD częściej rozpoznawany jest zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze i otyłość. U tych chorych stwierdza się wyższe stężenia w osoczu CRP, IL-6 i triglicerydów, większą aktywność transaminaz, a mniejsze stężenie adiponektyny [40,43]. Chorzy ci charakteryzują się cięższą postacią łuszczycy wyrażoną w skali PASI i trzykrotnie częstszym występowaniem łuszczycowego zapalenia stawów [40,43]. Obecność NAFLD należy uwzględnić podczas wyboru leczenia łuszczycy ze względu na potencjalną hepatotoksyczność niektórych leków.

Mikroalbuminuria (tj. dobowe wydalanie albumin z moczem w zakresie 30-300 mg/dobę) jest zarówno wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych, jak i czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Mikroalbuminurię częściej stwierdza się u chorych z łuszczycą. Częstość występowania mikroalbuminurii wynosi od 22% u chorych z łagodną postacią choroby do 38-42% u chorych z rozległymi zmianami łuszczycy-

cowymi [44]. Częstsze występowanie albuminurii jest także związane z obecnością cukrzycy i nadciśnienia tętniczego u tych chorych, a zwłaszcza wykazuje dodatnią korelację z ciśnieniem tętniczym [45]. Obraz histologiczny biopsatu nerki chorych na łuszczycę, u których występuje białkomoc, wykazuje cechy mezangialno-proliferacyjnego przewlekłego kłębuszkowego zapalenia z obecnością lub bez złogów IgA [44]. U chorych na łuszczycę najczęściej stwierdzanym typem glomerulopatii jest nefropatia IgA, rozpoznawana w 15-40% kłębuszkowych zapaleń nerek potwierdzonych biopsyjnie.

Dotychczas niewiele wiadomo na temat związku pomiędzy łuszczycą i osteoporozą. W przeprowadzonym przez Dreihera i wsp. badaniu obejmującym ok. 8 tys. chorych z łuszczycą wykazano znacząco częstsze występowanie osteoporozy u mężczyzn z łuszczycą oraz nieco częstsze u kobiet dotkniętych tą chorobą w porównaniu do grupy kontrolnej [46]. Może być to związane z niekorzystnym wpływem zwiększonego stężenia cytokin zapalnych w osoczu, jak TNF- $\alpha$  i IL-6 na metabolizm kości u tych chorych [47].

### Podsumowanie

Choroby układu krążenia i cukrzyca typu 2 stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów. W związku z rosnącym problemem epidemii zespołu metabolicznego istnieje konieczność podjęcia intensywnych działań prewencyjnych i terapeutycznych wśród różnych grup populacyjnych. Jak wykazano w wielu przeprowadzonych badaniach, jedną z takich grup, zagrożoną częstszym występowaniem zespołu metabolicznego są chorzy na łuszczycę. Chorzy na łuszczycę charakteryzują się zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. Łuszczycyca może służyć jako zewnętrzny wskaźnik ukrytych zaburzeń immunologicznych i metabolicznych. W celu identyfikacji tych pacjentów, którzy mają zwiększone ryzyko powikłań chorób układu krążenia i rozwoju cukrzycy typu 2, możemy posłużyć się oznaczaniem stężenia wskaźników stanu zapalnego w osoczu. Podstawowym postępowaniem u chorych z łuszczycą i zespołem metabolicznym w celu ograniczenia ryzyka chorób układu krążenia jest modyfikacja stylu życia, polegająca głównie na zwiększeniu aktywności fizycznej i leczeniu dietetycznym otyłości, wraz z farmakoterapią poszczególnych elementów zespołu metabolicznego.

### Piśmiennictwo

1. Biljan D., Situm M., Kostović K. et al.: Acute phase proteins in psoriasis. *Coll. Antropol.* 2009, 33, 83.
2. Sommer D.M., Jenish S., Suchan M. et al.: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006, 298, 321.
3. Cohen A.D., Sherf M., Vidavsky L. et al.: Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008, 216, 152.
4. Gisondi P., Tessari G., Conti A. et al.: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157, 68.
5. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55, 829.
6. Alsufyani M.A., Golant A.K., Lebwohl M.: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol. Ther.* 2010, 23, 137.
7. Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L. et al.: Psoriasis inde-

pendently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch. Dermatol.* 2008, 144, 1571.

8. Hamming E.A., van der Lely A.J., Neumann H.A.M. et al.: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med. Hypotheses.* 2006, 67, 768.
9. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al.: Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125, 61.
10. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. et al.: Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 342.
11. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. et al.: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010, 35, 645.
12. Chodorowska G., Juszkiewicz - Borowiec M., Czelej D. et al.: Activity of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and selected acute phase proteins in plasma of psoriatic patients receiving local treatment. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska Med.* 2001, 56, 165.
13. Kaur S., Zilmer K., Kairane C. et al.: Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 1364.
14. Chodorowska G., Wojnowska D., Juszkiewicz-Borowiec M.: C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004, 18, 180.
15. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H. et al.: Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157, 1249.
16. Nilgun Senturk, Fatma Aydin, Asuman Birinci, et al.: Investigation for the leptin 1 and LEP G2548A gene polymorphism in psoriasis. *EJD* 2008, 18, 343.
17. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. et al.: Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 820.
18. Chen Y.J., Shen J.L., Wu C.Y. et al.: Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009, 60, 225.
19. Buommino E., Tufano M.A., Balato N. et al.: Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2009, 301, 397.
20. Malerba M., Gisondi P., Radaeli A. et al.: Plasma homocystein and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2006, 155, 1165.
21. Kural B.V., Orem A., Cimsit G. et al.: Plasma homocysteine and its relationships with athero-thrombotic markers in psoriasis patients. *Clin. Chim. Acta* 2003, 332, 23.
22. Karabudak O., Ulusoy R.E., Erikci A.A. et al.: Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm. Venereol.* 2008, 88, 337.
23. Wakkee M., Thio H.B., Prens E.P. et al.: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007, 190, 1.
24. Ghazizadeh R., Shimizu H., Tosa M. et al.: Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int. J. Med. Sci.* 2010, 7, 284.
25. Kimball A.B., Robinson D. Jr, Wu Y. et al.: Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008, 217, 27.
26. Shapiro J., Cohen A.D., David M. et al.: The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007, 56, 629.
27. Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D. et al.: Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch. Dermatol.* 2009, 145, 700.
28. Cohen A.D., Gilutz H., Henkin Y. et al.: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 2007, 87, 506.
29. Kaye J.A., Li L., Jick S.S.: Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 895.

30. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B. et al.: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006, 296, 1735.
31. Vena G.A., Vestita M., Cassano N.: Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol. Ther.* 2010, 23, 144.
32. Ucak S., Ekmekci T.R., Basat O. et al.: Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006, 20, 517.
33. Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R.: Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 1331.
34. Qureshi A.A., Choi H.K., Setty A.R. et al.: Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension. *Arch. Dermatol.* 2009, 145, 379.
35. Wu Y., Mills D., Bala M.: Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J. Drugs Dermatol.* 2008, 7, 373.
36. Bajaj D.R., Mahesar S.M., Devrajani B.R. et al.: Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J. Pak. Med. Assoc.* 2009, 59, 512.
37. Dreiherr J., Weitzman D., Davidivici B. et al.: Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm. Venereol.* 2008, 88, 561.
38. Pietrzak A., Chodorowska G., Szepletowski J. et al.: Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol. Ther.* 2010, 23, 160.
39. Rocha-Pereira P., Santos-Silva S., Rebelo I. et al.: Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta* 2001, 303, 33.
40. Gisondi P., Targher G., Zoppini G. et al.: Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009, 51, 758.
41. Vuppalanchi R., Chalasani N.: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009, 49, 306.
42. Shifflet A., Wu G.Y.: Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J. Formos. Med. Assoc.* 2009, 108, 4.
43. Miele L., Vallone S., Cefalo C. et al.: Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009, 51, 778.
44. Yang Jiao, Hong Xu, Hang Li et al.: Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: the morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron. Clin. Pract.* 2008, 108, 221.
45. Madeddu P., Ena P., Glorioso N. et al.: High prevalence of microproteinuria, an early index of renal impairment, in patients with diffuse psoriasis. *Nephron* 1988, 48, 222.
46. Dreiherr J., Weitzman D., Cohen A.D.: Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J. Invest. Dermatol.* 2009, 129, 1643.
47. Kastelan D., Kastelan M., Massari L.P. et al.: Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF- $\alpha$  and IL-6 concentrations. *Med. Hypotheses* 2006, 67, 1403.