

# Znaczenie adiponektyny w łuszczycy

## Role of adiponectin in psoriasis

Anna Baran, Iwona Flisiak, Hanna Myśliwiec, Bożena Chodynicka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodynicka

Przegl Dermatol 2010, 97, 413–416

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
łuszczycyca, otyłość, adipokiny,  
adiponektyna.

**KEY WORDS:**  
psoriasis, obesity, adipokines,  
adiponectin.

Łuszczycyca jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry dotyczącą 1,5–3% populacji. Charakteryzuje się nieprawidłową proliferacją naskórka, zaburzeniami immunologicznymi z przewagą aktywności odpowiedzi typu Th1 oraz złożoną patogenezą. Wykazano zależność pomiędzy łuszczycą a otyłością, chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą i zespołem metabolicznym. Adipokiny, bioaktywne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, wywierają szereg działań metabolicznych i biorą udział w rozwoju wielu chorób. W niniejszej pracy, na podstawie aktualnego piśmiennictwa, dokonano oceny potencjalnej roli adiponektyny w łuszczycy.

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic and recurrent skin disease, affecting 1.5-3% of the population. It is characterized by abnormal epidermal proliferation, immunological disturbances with predominance of the Th1 response, and complex pathogenesis. Correlations have been found between psoriasis and obesity, cardiovascular diseases, diabetes and metabolic syndrome. Adipokines, bioactive substances secreted by adipose tissue, exhibit a variety of metabolic activities and are associated with many diseases. Based on current literature data, we discussed the possible role of adiponectin in psoriasis.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Anna Baran  
Klinika Dermatologii  
i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok  
e-mail: aannabaran@wp.pl

### WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłym i nawrotowym schorzeniem skóry uwarunkowanym genetycznie, charakteryzującym się wzmożoną i nieprawidłową proliferacją naskórka oraz zaburzeniami immunologicznymi, z przewagą odpowiedzi typu Th1, i nadmierną produkcją cytokin prozapalnych: IL-2 (ang. *interleukin 2*), TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor alpha*), IFN- $\gamma$  (ang. *interferon gamma*). Szacuje się, iż łuszczycyca występuje u 1,5–3% populacji na świecie, z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn. Wśród czynni-

ków wywołujących chorobę wymienia się podłoże genetyczne, zjawiska immunologiczne, autoimmunologiczne, nasilenie proliferacji naskórka, wzmożenie angiogenezy oraz czynniki neurogenne, psychosomatyczne i hormonalne [1, 2]. Wykazano ponadto istnienie zależności pomiędzy łuszczycą a otyłością, nadciśnieniem, chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą i zespołem metabolicznym.

Ostatnio łuszczycyca została uznana za niezależny czynnik ryzyka zawału mięśnia sercowego, szczególnie u osób młodych chorujących na ciężką postać tego schorzenia [3].

Od dawna uważa się, iż otyłość wywiera niekorzystny wpływ na przebieg tej choroby. Już w 1995 r. Henseler i wsp. [4] zaobserwowali, że znaczna część chorych na łuszczycę była otyła. Naldi i wsp. [5] wykazali, że średnio podwyższony (26–29 kg/m<sup>2</sup>) wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) nieznacznie zwiększa ryzyko łuszczycy, jednak otyłość (BMI > 29) zwiększa to ryzyko ponad dwukrotnie.

Biała tkanka tłuszczowa, uważana obecnie za największy narząd endokryny, składa się z adipocytów zawieszonych w luźnej tkance łącznej zawierającej prekursorów adipocytów, makrofagi, komórki endotelialne, fibroblasty i leukocyty [6]. Komórki tkanki tłuszczowej mają zdolność syntezy i wydzielania bioaktywnych substancji, zwanych adipokinami, wśród których znajdują się cytokiny, enzymy, czynniki wzrostu i hormony. Od czasu odkrycia w 1994 r. przez Friedmana leptyny i jej receptorów [wg 6] opisano ponad 50 adipokin, które wpływają auto- i parakrynnie na adipocyty, a także wywierają szereg działań metabolicznych. Biorą one m.in. udział w utrzymaniu homeostazy ustroju, wpływają na regulację procesu odżywiania, ciśnienia tętniczego, metabolizmu węglowodanów i tłuszczów, hemostazy, insulinooporności, aterosklerozy oraz procesów zapalnych i immunologicznych [7]. Z uwagi na tak rozliczne funkcje adipokiny stanowią przedmiot ciągłych badań. Dotychczas wykazano ich udział w rozwoju wielu chorób, m.in. cukrzycy typu 1, otyłości, zespołu metabolicznego, reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny układowej, włóknienia trzustki, przewlekłej choroby jelit, a także łuszczycy [3].

## BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA ADIPONEKTYNY

Adiponektyna jest polipeptydem złożonym z 244 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 33 kDa, kodowanym przez gen zlokalizowany na 3 chromosomie (3q27). Synteza tego białka zachodzi głównie w adipocytach, choć również w mięśniach szkieletowych i komórkach nabłonkowych; stanowi ono ok. 0,01% białek surowicy krwi, a średnie stężenie w surowicy waha się od 3 do 30 µg/ml [6–8]. Adiponektyna może występować w postaci różnych oligomerycznych kompleksów, a frakcja wysokocząsteczkowa adiponektyny, tzw. HMW adiponektyna (ang. *high molecular weight adiponectin* – HMW *adiponectin*) jest jej najbardziej aktywną formą [9].

Adiponektyna wywiera swoje działanie przez 2 typy receptorów: Adipo R1 (w tkance tłuszczowej i mięśniach) i Adipo R2 (głównie w wątrobie), związanych z białkiem G. Ostatnie badania sugerują, że

cząsteczka adhezyjna – T-kadheryna, występująca na komórkach nabłonkowych i mięśniach gładkich, może stanowić kolejny receptor dla adiponektyny. Na stężenie tej adipokiny w surowicy mają wpływ również inne czynniki, takie jak płeć, wiek czy styl życia [7]. Obniżenie stężenia adiponektyny obserwuje się w otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipidemii i chorobie niedokrwiennej serca [10, 11].

Deckert i wsp. [12] wykazali, że zwiększone stężenie adiponektyny może być negatywnym czynnikiem prognostycznym u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono ponadto, że stężenie adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalne do ciężaru ciała, obwodu talii, BMI, stężenia insuliny i trójglicerydów, CRP oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem, w związku z czym hipoadiponektynemia może stanowić niezależny czynnik ryzyka nadciśnienia. Wykazano również dodatnią zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny i HDL-cholesterolu [8]. Uważa się, że poza działaniem antydiabetogennym, adiponektyna działa również przeciwmiażdżycowo – hamuje reakcję zapalną w komórkach śródbłonna naczyń, aktywację makrofagów i ich przekształcenie w komórki piankowate. Ponadto zmniejsza adhezję monocytów do śródbłonna oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion protein 1*) i ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*) oraz selektyny E [6, 11]. Adiponektyna powoduje również zmniejszenie agregacji płytek krwi oraz rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń poprzez nasilenie syntezy tlenu azotu w komórkach śródbłonna w mechanizmie wzrostu ilości mRNA dla endotelialnej syntazy tlenu azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase* – eNOS) [6, 11]. Hipoadiponektynemia może być więc istotnym markerem wystąpienia schorzeń związanych z aterosklerozą, m.in. choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu [6]. Uważa się ponadto, iż adiponektyna pełni funkcje przeciwzapalne, zmniejsza bowiem syntezę TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , hamuje adhezję monocytów i aktywność fagocytarną makrofagów [8, 13]. Wykazano również, iż adiponektyna jest wyraźnie związana z zespołem metabolicznym, który z kolei może się przyczyniać do wzrostu ryzyka zachorowania na łuszczycę oraz zwiększenia ciężkości jej przebiegu [9].

## ROLA ADIPONEKTYNY W ŁUSZCZYCY

Uważa się, iż stężenie adiponektyny w łuszczycy ulega obniżeniu. Takahashi i wsp. [10] po raz pierwszy wykazali istotne statystycznie obniżenie stężenia adiponektyny we krwi w grupie 122 chorych na

łuszczycę w porównaniu z 78 pacjentami z grupy kontrolnej. Stwierdzili oni również, że stężenia te korelowały ujemnie z PASI (ang. *psoriasis area and severity index*) oraz ze stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy. W badaniu tym wykazano także antagonistyczne działanie TNF- $\alpha$  i adiponektyny. Z kolei Komai i wsp. [14] stwierdzili, że terapia anty-TNF- $\alpha$  spowodowała wzrost stężenia adiponektyny z towarzyszącą poprawą przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, co potwierdziło istnienie zależności pomiędzy powyższymi związkami. Można więc przypuszczać, że adiponektyna ma istotny wpływ na patogenezę łuszczycy w powiązaniu z TNF- $\alpha$ . Niezbędne są jednak dalsze badania, gdyż z drugiej strony Peters i wsp. [15] wykazali w dwóch niezależnych badaniach prospektywnych, iż stężenie adiponektyny nie uległo zmianie w trakcie stosowania terapii anty-TNF- $\alpha$  u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Kaur i wsp. [16] badali zależność między stężeniem adiponektyny u chorych na łuszczycę a ciężarem ciała oraz stresem oksydacyjnym. Otyłość, uznawana za przewlekły proces zapalny, stanowi istotny czynnik ryzyka wielu chorób, często współtowarzyszy łuszczycy, w której, w trakcie zaostrzenia, dochodzi do zwiększenia masy ciała. Cytowani badacze, w odróżnieniu od większości, wykazali, iż stężenie adiponektyny było ponad dwukrotnie wyższe u chorych na łuszczycę z prawidłową masą ciała w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe z prawidłową masą ciała), natomiast nie zaobserwowali takiego wzrostu u osób otyłych chorujących na łuszczycę. W grupie tej zauważono jednak znaczące zwiększenie stężenia prozapalnej IL-6, które ujemnie korelowało ze stężeniem adiponektyny. Otyłość u pacjentów z łuszczycą jest zatem związana z obniżeniem stężenia protekcyjnej adiponektyny w porównaniu z chorymi z prawidłową masą ciała oraz ze wzmożeniem uogólnionego procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego, oznaczanego poprzez wskaźnik zredukowanego glutationu (ang. *glutathione redox ratio* – GSH). Nie wykazano w powyższym badaniu żadnych zależności pomiędzy PASI a adiponektyną, IL-6 czy GSH [16].

Shibata i wsp. [9] również nie stwierdzili istotnych zależności pomiędzy stężeniem HMW adiponektyny i całkowitej adiponektyny a PASI. Badacze ci jako pierwsi wykazali istotne statystycznie obniżenie stężenia HMW adiponektyny w łuszczycy. Obserwowali również zmniejszenie stężenia całkowitej adiponektyny, co było zgodne z wynikami innych autorów, a sprzeczne z badaniem grupy Kaura [16]. Shibata i wsp. [9] potwierdzili wzrost stężenia IL-6 u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną, nie odnotowali jednak istotnych różnic w wartościach TNF- $\alpha$ . W odróżnieniu od

wyników Kaura i wsp. [16], nie wykazali żadnej zależności pomiędzy stężeniem całkowitej adiponektyny i IL-6, jedynie stwierdzili negatywną korelację pomiędzy stężeniem HMW adiponektyny i IL-6, jednak tylko w grupie chorych na średnią i ciężką postać łuszczycy (PASI > 10). Mogłoby to dowodzić, iż HMW adiponektyna jest bardziej powiązana z markerami zapalnymi niż całkowita adiponektyna i może stanowić bardziej czuły i przydatny wskaźnik procesu zapalnego oraz procesów metabolicznych. Podejrzewa się, że zwiększona synteza prozapalnych cytokin (m.in. TNF- $\alpha$ , IL-6) w łuszczycy może hamować wytwarzanie przeciwzapalnej adiponektyny przez tkankę tłuszczową [9].

Coimbra i wsp. [13] po raz kolejny potwierdzili, iż stężenie adiponektyny ulega obniżeniu w przebiegu łuszczycy, szczególnie w trakcie zaostrzenia choroby, tuż przed wdrożeniem terapii, jak również w postaci średnio ciężkiej i ciężkiej łuszczycy. W grupie badanej z wartościami BMI > 30 obserwowano znacząco niższe wartości adiponektyny w porównaniu z grupą z BMI < 25 i grupą kontrolną. Badacze wykazali, iż stężenie adiponektyny wzrasta po terapii PUVA, jednak nadal pozostaje niższe niż w grupie kontrolnej. Badaniem objęli 66 pacjentów z łuszczycą, z których aż 71% miało nadmierną masę ciała bądź otyłość (BMI > 25). Potwierdza to dodatnią korelację pomiędzy łuszczycą i otyłością oraz jej prawdopodobny wpływ na obniżenie stężenia adiponektyny, które ujemnie korelowało z BMI. Zaobserwowali ponadto dodatnią zależność pomiędzy stężeniem IL-6 i CRP oraz PASI, sugerując, iż mogą być one markerami stopnia ciężkości łuszczycy [13].

Jak wynika z powyższych danych, adiponektyna może pełnić funkcję modulatora wielu chorób powiązanych z otyłością, wśród nich łuszczycy, m.in. poprzez hamowanie nadmiernej odpowiedzi zapalnej w rozmaitych tkankach [8]. Adiponektyna odgrywa niewątpliwie szczególną rolę w patogenezie łuszczycy.

Dalsze badania na temat adipokin mogą prowadzić do zmiany strategii terapeutycznych, które zmniejszą częstość schorzeń współwystępujących z łuszczycą.

## Piśmiennictwo

1. Baran A., Flisiak I., Sztlering-Jaworowska M., Chodynicka B.: Wpływ wybranych hormonów na patogenezę łuszczycy. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 428-434.
2. Jabłońska S., Majewski S.: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wyd. II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 205-224.
3. Chen Y., Wu C., Shen J., Chu S., Chen C., Chang Y. i inni: Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008, 144, 1571-1575.

4. **Henseler T, Christophers E.:** Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 982-986.
5. **Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni A, Peserico A, Virgili A. i inni:** 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, 61-67.
6. **Woźniak S., Gee L., Wachtel M., Frezza E.:** Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009, 54, 1847-1856.
7. **Rystwej-Niedźwiedzka P., Deptuła W.:** Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy. *Alergia Astma Immunol* 2009, 15, 101-105.
8. **Ouchi N., Walsh K.:** Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007, 380, 24-30.
9. **Shibata S., Saeki H., Tada Y., Karakawa M., Komine M., Tamaki K.:** Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 2009, 55, 53-72.
10. **Takahashi H., Tsuji H., Takahashi I., Hashimoto Y., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.:** Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 1207-1214.
11. **Bik W.:** Ocena zależności wydzielania adipokiny i insulinooporności oraz asocjacji wybranych polimorfizmów genów adiponektyny i rezystyny w otyłości. *Post Nauk Med* 2009, 12, 912-980.
12. **Dekker J., Funahashi T., Nijpels G., Pilz S., Stehouwer C., Snijder M. i inni:** Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 1489-1496.
13. **Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A. i inni:** Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J EADV* 2010, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03647.
14. **Komai N., Morita Y., Sakuta T., Kuwabara A., Kashihara N.:** Anti-tumor necrosis factor therapy increases adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17, 385-90.
15. **Peters M., Watt P., Cherry L., Welsch P., Henninger E., Dijkmans B. i inni:** Lack of effect of TNFalpha blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 1687-1690.
16. **Kaur S., Zilmer K., Kairane C., Kals M., Zilmer M.:** Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 1364-1367.

**Otrzymano:** 18 XI 2010 r.

**Zaakceptowano:** 25 XI 2010 r.