

Wpływ fototerapii na wybrane wskaźniki profilu lipidowego u chorych na łuszczycę zwykłą z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego

Impact of phototherapy on selected lipid profile indices in psoriatic patients allowing for intensification of the disease

Ewa Hadas, Andrzej Bożek, Jerzy Jarząb

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Oddziału: dr hab. n. med. Jerzy Jarząb

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 5: 215–223

Streszczenie

Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, której często towarzyszą zaburzenia metabolizmu lipidów, związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy. Badanie miało na celu ocenę stężeń wybranych wskaźników profilu lipidowego, markerów oksydacji oraz wydolności obrony antyoksydacyjnej ustroju chorych na łuszczycę zwykłą, o różnym nasileniu zmian chorobowych, przed i po leczeniu z zastosowaniem fototerapii. Na podstawie wyliczonego wskaźnika PASI chorych podzielono na dwie 30-osobowe grupy – PASI 1 (5,4–22,1, średnio 15,2±4,9) i PASI 2 (22,5–49,2, średnio 30,3±5,8). Wszystkich badanych poddano 10 zabiegom jednej z 3 metod fototerapii (UVA, UVB, UVB 311 nm). Analiza wyników wykazała proaterogenny charakter profilu lipidowego u chorych na łuszczycę zwykłą o cięższym przebiegu procesu chorobowego. Równolegle do nasilenia objawów skórnych dochodzi do narastania dyslipidemii i procesów oksydacyjnych, jednak zmiany te nie są wyraźnie modyfikowane przez fototerapię, co pozwala wnioskować, że 10-zabiegowy cykl naświetlań jest bezpieczny i nie podnosi dodatkowo ryzyka wystąpienia miażdżycy u chorych na łuszczycę.

Słowa kluczowe: łuszczycą, fototerapia, profil lipidowy surowicy, oksydacyjnie zmodyfikowane lipoproteiny o niskiej gęstości (oxLDL), autoprzeciwciała anty-oxLDL, całkowita osoczowa zdolność redukcyjna (FRAP), PASI.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is often accompanied by lipid metabolism disorders related to an increased risk of sclerosis development. The study aimed at assessing concentrations of selected lipid profile indices, oxidation markers and the efficiency of antioxidant defence in psoriatic patients with different intensification of pathological lesions before and after phototherapy treatment. On the basis of calculated PASI score the patients were divided into two 30-person groups: PASI 1 (from 5.4 to 22.1, mean 15.2±4.9), and PASI 2 (from 22.5 to 49.20, mean 30.3±5.8). All patients underwent 10 therapies using one of three phototherapy methods (UVA, UVB, UVB 311 nm). The analysis of acquired data showed the proatherogenic nature of lipid profile in psoriatic patients with a more severe course of disease. Increased skin manifestations of psoriasis are accompanied by an increase of dyslipidaemia and oxidation processes. However, the lesions are not visibly modified by phototherapy, which allows one to conclude that phototherapy treatment of 10 cycles is safe, and it does not increase sclerosis risk in psoriatic patients.

Key words: psoriasis, phototherapy, serum lipid profile, oxidatively modified low-density lipoprotein (oxLDL), autoantibodies against oxidatively modified LDL (auAb-ox LDL), ferric reducing ability of plasma (FRAP), PASI score.

Wprowadzenie

Postęp wiedzy i badań naukowych udowodnił, że łuszczycą stanowi jednostkę chorobową o podłożu zapalno-im-

munologicznym z osłabioną w skórze właściwej apoptozą, a nasiloną patologiczną keratynogenezą i angiogenezą [1]. Tak jak innym jednostkom o przedłużonym okresie odczy-

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Hadas, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 271 31 65, e-mail: ewahadas@interia.pl

nu zapalnego, towarzyszą jej zmiany markerów gospodarki lipidowej, charakteryzujące się profilem proaterogennym [2]. Ryzyko miażdżycy i choroby wieńcowej serca wiąże się ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w surowicy, natomiast negatywnie koreluje ze stężeniem HDL, co potwierdzono w licznych badaniach [3–7]. Doniesienia wielu autorów, oceniających profil lipidowy chorych na łuszczycę, bardzo się różnią i nieraz są ze sobą sprzeczne – wskazują na podwyższenie, obniżenie lub prawidłowe stężenia poszczególnych wskaźników [2, 5–12]. Jednak duża liczba danych, wskazujących na zmiany metabolizmu lipidów w łuszczycy, sugeruje, że dyslipidemia może być ogólnym zjawiskiem towarzyszącym łuszczycy [5]. Chorzy na łuszczycę są szczególnie predysponowani do wystąpienia hiperlipidemii, ze względu na leki wykorzystywane w leczeniu ogólnym, takie jak retinoidy [13], kortykosteroidy [14] i cyklosporyna [2, 11, 15].

Łuszczycy należy do chorób zapalnych skóry, wiążących się ze stresem oksydacyjnym [10, 16, 17]. Wolne rodniki, generowane w nadmiarze podczas zapalenia, odgrywają ważną rolę w zapoczątkowaniu, przebiegu i podtrzymaniu reakcji zapalnych. Ustala się stan prooksydacyjny, a w konsekwencji dochodzi do oksydatywnej modyfikacji lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) i powstania oksydacyjnie zmodyfikowanych LDL (oxLDL) [18]. Mają one zdolność do indukowania stanu zapalnego, wpływając na adhezję komórek śródbłonka i potencjał oksydacyjny komórek ścian naczyń naczyniowych, a tym samym na wczesny proces miażdżycowy [8, 19]. Ze względu na właściwości antygenowe oksydacyjnie zmodyfikowanych LDL, w krążeniu pojawia się generacja przeciwciał anty-oxLDL, których miano może stanowić przydatny wskaźnik zachodzącej *in vivo* oksydacji [20–22]. Wysokie miano przeciwciał obserwuje się u pacjentów z miażdżycą [11, 23, 24]. Mają one także znaczenie w chorobach, którym często towarzyszy miażdżycy, takich jak choroba reumatoidalna stawów [25], toczeń układowy [12] czy łuszczycy [6]. Do powstania i rozwoju miażdżycy dochodzi w konsekwencji niewystarczających zdolności antyoksydacyjnych ustroju, prowadzących do zachwiania równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej [19]. Ocenę wpływu chorób na stan antyoksydacyjny ustroju umożliwia pomiar całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza (ang. *ferric reducing ability of plasma* – FRAP) [26].

Fototerapia od wielu lat jest uznaną metodą leczenia łuszczycy. Jednak promieniowanie ultrafioletowe oprócz działania terapeutycznego i immunomodulującego ma działanie indukujące powstanie reaktywnych form tlenu [10] i zwiększonej peroksydacji lipidów zarówno w zakresie UVA, jak i UVB [27].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wpływu fototerapii na wybrane wskaźniki profilu lipidowego, markery oksydacji oraz wydolność obrony antyoksydacyjnej ustroju u chorych z różnym nasileniem zmian chorobowych w przebiegu łuszczycy zwykłej.

Materiał i metody

Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 60 mężczyzn chorych na łuszczycę zwykłą, w wieku 18–60 lat (średnia wieku $40 \pm 11,9$), ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym średnio $22,6 \pm 4,5$ ($17,3$ – $39,0$). Podczas hospitalizacji związanej z zaostrzeniem choroby u wszystkich badanych przeprowadzono po 10 naświetlań, z użyciem jednej z 3 metod fototerapii (UVA, UVB, UVB 311 nm).

W ocenie stanu dermatologicznego uwzględniono wskaźnik aktywności i ciężkości łuszczycy – PASI (ang. *the psoriasis area and severity index*). Obliczono go jako sumę wyników uzyskanych osobno dla kończyn górnych, dolnych, głowy i tułowia, uwzględniając czynniki, takie jak świąd, rumień, łuskę, grubość nacieku i powierzchnię zmian chorobowych, ocenianych w skali punktowej, z uwzględnieniem różnych współczynników dla każdej części ciała. W analizie wyników dokonano podziału chorych na dwie 30-osobowe grupy, o małym i średnim nasileniu zmian chorobowych (PASI 1 i 2). Chorych z dużymi wskaźnikami PASI (>50) nie kwalifikowano do fototerapii. Do grupy chorych o małym nasileniu zmian (PASI 1) zaliczono tych, u których wskaźnik PASI mieścił się w zakresie $5,4$ – $22,1$, średnio $15,2 \pm 4,9$ (tab. 1), natomiast w grupie badanych o średnim nasileniu i rozległości zmian łuszczycowych (PASI 2) wskaźnik ten wynosił $22,5$ – $49,2$, średnio $30,3 \pm 5,8$ (tab. 2).

Materiał badany

Materiał badany stanowiła surowica krwi. Do oznaczeń biochemicznych krew obwodową pobierano 3-krotnie, każdorazowo po ok. 10 ml objętości, po 12-godzinnej diecie lipidowej:

- w momencie rozpoczęcia badania i zakwalifikowania do fototerapii (przed 1. naświetleniem);
- po 10 zabiegach fototerapii (tj. po ok. 14 dniach);
- 3 mies. po zakończeniu leczenia (fototerapii).

Krew pobierano z żył zgięcia łokciowego rano na czczo. Uzyskaną po odwirowaniu surowicę przechowywano w temperaturze -70°C do chwili przeprowadzenia oznaczeń.

Metody oznaczeń biochemicznych

Stężenia parametrów gospodarki lipidowej, tj. cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL w surowicy krwi, oznaczono rutynowo metodami kolorymetrycznymi stosowanymi w diagnostyce laboratoryjnej, z wykorzystaniem zestawów odczynnikowych firmy Randox (Wielka Brytania). Stężenie cholesterolu frakcji HDL i LDL badano metodami bezpośrednimi, które są niewrażliwe na zwiększone stężenie trójglicerydów. Całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (FRAP) oznaczano w surowicy z wykorzystaniem metodyki podanej przez Ben-

Tab. 1. Statystyka opisowa oznaczanych wskaźników w grupie o małym nasileniu i rozległości zmian chorobowych – PASI 1 (n=30)

	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny i górny kwartył (25–75%)	Średnia±SD
PASI*	15,1	5,4	22,1	10,3–20,4	15,2±4,9
BMI*	25,9	17,3	34,1	22,8–30,0	25,9±4,6
CH 1 (mg/dl)*	182,5	131,0	238,0	161,0–200,0	181,1±27,6
CH 2 (mg/dl)*	192,5	138,0	278,0	166,0–234,0	198,6±41,1
CH 3 (mg/dl)*	200,5	140,0	281,0	174,0–226,0	199,2±37,6
TG 1 (mg/dl)*	144,0	68,0	289,0	122,0–198,0	162,1±58,7
TG 2 (mg/dl)*	144,5	66,0	236,0	122,0–197,0	153,3±46,1
TG 3 (mg/dl)*	149,0	46,0	319,0	125,0–198,0	159,4±53,9
HDL 1 (mg/dl)	48,1	39,4	61,0	44,0–55,7	49,1±7,1
HDL 2 (mg/dl)	47,8	39,0	63,0	44,0–52,0	48,7±7,1
HDL 3 (mg/dl)	46,2	38,0	63,7	43,0–51,3	48,2±6,8
LDL 1 (mg/dl)	114,5	85,0	185,0	97,0–160,0	125,2±31,6
LDL 2 (mg/dl)	116,5	90,0	199,0	102,0–157,0	129,6±34,8
LDL 3 (mg/dl)	117,0	92,0	197,0	104,0–153,0	128,7±31,5
FRAP 1 (μmol/l)	558,0	393,0	709,0	494,0–631,0	558,0±87,9
FRAP 2 (μmol/l)	561,5	371,0	684,0	499,0–640,0	559,6±85,6
FRAP 3 (μmol/l)	562,5	350,0	789,0	499,0–630,0	560,9±95,5
oxyLDL 1 (U/l)	60,3	28,4	158,3	44,4–99,5	73,8±34,1
oxyLDL 2 (U/l)	51,9	29,9	125,0	46,1–67,5	59,3±23,5
przeciwciała oxyLDL 1 (mU/ml)	541,5	263,0	2444,0	379,0–1110,0	771,4±550,8
przeciwciała oxyLDL 3 (mU/ml)	890,0	202,0	5950,0	407,0–1697,0	1299,8±1395,6

1, 2, 3 – dni oznaczeń, gdzie 1 – przed rozpoczęciem badania, 2 – po 14 dniach naświetlań, 3 – po 90 dniach badania
* – rozkład odmienny od rozkładu normalnego

ziego i wsp. [26, 28], opartej na ocenie zdolności redukowania jonów żelaza (III) przez antyoksydanty nieenzymatyczne, zawarte w badanym osoczu lub surowicy. Liczbę powstających jonów Fe^{2+} wykrywano w reakcji z TPTZ (tripirydylotriazyną). Wyniki oznaczeń FRAP podano w przeliczeniu na ekwiwalenty troloksu – syntetycznego analogu witaminy E – stosowanego w teście FRAP jako substancja wzorcowa. Stężenia utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (oxyLDL) oznaczano techniką ELISA, za pomocą zestawu odczynnikowego Mercodia Oxidized LDL, ELISA (Mercodia AB, Szwecja). Również stężenie przeciwciał anty-oxyLDL w klasie IgG badano techniką ELISA, wykorzystując w tym celu zestaw OLAB firmy Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co. KG (Austria).

W tab. 3. przedstawiono wartości normatywne dla badanych wskaźników profilu lipidowego, zalecane w prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca na podstawie wytycznych III raportu ATP (*Adult Treatment*

Panel III – ATP III), opracowanego przez amerykański zespół ekspertów Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (*National Cholesterol Education Program* – NCEP) [4]. Dla FRAP przyjęto wartości graniczne zaproponowane przez Benziego i Straina [28].

Analiza statystyczna

Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym sprawdzono testem Kołmogorowa-Smirnowa i Shapiro-Wilka. Do porównań między grupami wykorzystano test U Manna-Whitneya oraz nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji – test Kruskala-Wallisa, natomiast w celu porównania zmiennych powiązanych w obrębie grup badanych test kolejności par Wilcozona. Do zbadania zależności między badanymi wskaźnikami obliczono współczynniki korelacji porządku rang Spearmana. Za znamienne statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Do obliczeń wykorzystano program komputerowy Statistica Pl v 5,0.

Tab. 2. Statystyka opisowa oznaczanych wskaźników w grupie o średnim nasileniu i rozległości zmian chorobowych – PASI 2 (n=30)

	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny i górny kwartył (25–75%)	Średnia±SD
PASI	30,2	22,5	49,2	26,6–32,8	30,3±5,8
BMI*	26,4	19,7	39,0	24,7–30,0	27,2±4,4
CH 1 (mg/dl)*	198,6	137,0	271,0	190,0–232,0	204,3±32,8
CH 2 (mg/dl)*	201,5	136,0	316,0	189,0–233,0	207,6±39,9
CH 3 (mg/dl)*	201,0	126,0	337,0	187,0–240,0	209,7±45,1
TG 1 (mg/dl)	151,0	65,0	435,0	122,4–178,0	162,6±74,5
TG 2 (mg/dl)	159,0	66,0	421,0	120,0–200,0	176,0±83,19
TG 3 (mg/dl)*	160,0	53,0	340,0	114,0–204,0	164,3±74,7
HDL 1 (mg/dl)*	47,0	31,7	59,0	43,5–51,0	47,3±5,9
HDL 2 (mg/dl)*	46,0	31,0	57,0	43,0–50,1	46,6±5,6
HDL 3 (mg/dl)	45,0	39,0	59,0	43,0–48,0	46,3±5,0
LDL 1 (mg/dl)*	150,0	88,0	197,0	117,0–174,0	143,8±35,1
LDL 2 (mg/dl)*	150,5	80,0	201,0	120,0–170,0	144,3±34,1
LDL 3 (mg/dl)*	140,0	63,0	217,0	118,0–163,0	143,8±36,3
FRAP 1 (μmol/l)	546,5	433,0	970,0	500,0–637,0	584,8±121,9
FRAP 2 (μmol/l)	579,0	445,0	1120,0	506,0–690,0	610,3±142,4
FRAP 3 (μmol/l)	546,0	370,0	1113,0	502,0–666,0	586,9±142,4
oxyLDL 1 (U/l)	68,2	28,8	196,0	41,8–111,0	78,8±42,7
oxyLDL 2 (U/l)	55,3	21,0	170,0	42,7–81,7	65,4±30,7
przeciwciała oxyLDL 1 (mU/ml)	874,0	135,0	5601,0	441,0–1871,0	1279,2±1182,9
przeciwciała oxyLDL 3 (mU/ml)	728,0	182,0	3009,0	441,0–1110,0	849,6±621,5

1, 2, 3 – dni oznaczeń, gdzie 1 – przed rozpoczęciem badania, 2 – po 14 dniach naświetlań, 3 – po 90 dniach badania

* – rozkład odmienny od rozkładu normalnego

Tab. 3. Wartości przyjęte dla badanych wskaźników

Wskaźniki	Zakres referencyjny
cholesterol całkowity	<200 mg/dl*
trójglicerydy	<200 mg/dl*
cholesterol HDL	>60 mg/dl*
cholesterol LDL	<130 mg/dl*
FRAP	M 354–732 μmol/l**
przeciwciała anty-oxyLDL IgG	–
oxyLDL	–

M – mężczyźni, * – wg ATP III, ** – wg Benziego i Straina [28]

Wyniki

Odpowiedź na fototerapię u chorych z łuszczycą zwykłą o małym nasileniu zmian (PASI 1)

W tab. 1. przedstawiono wyniki statystyki opisowej w grupie PASI 1. Pod wpływem fototerapii w badanej gru-

pie chorych o małym nasileniu zmian chorobowych wystąpił istotny wzrost stężeń cholesterolu i LDL-cholesterolu, podobnie znamiennej wzrost stężeń tych wskaźników obserwowano między 1.–90. dniem badania. Ponadto odnotowano znamiennej wzrost stężenia przeciwciał anty-oxyLDL po 90 dniach badania ($p < 0,05$). Wartość początkowa mediany stężeń przeciwciał wynosiła 541,5 mU/ml, a po 90 dniach wzrosła do 890,0 mU/ml. Stężenia pozostałych wskaźników nie różniły się statystycznie (tab. 4.). W ocenie korelacji porządku rang Spearmana stwierdzono znamiennej, odwrotną zależność między stężeniem oksydacyjnie zmodyfikowanych LDL (oxyLDL) i stężeniem FRAP po zakończeniu naświetlań (ryc. 1.). W grupie PASI 1 zaobserwowano również istnienie znamiennej korelacji między wskaźnikiem BMI a FRAP zarówno przed leczeniem, jak i po jego zakończeniu (po 90 dniach). Zależność ta była wyraźniejsza po zakończeniu leczenia (ryc. 2.). Nie obserwowano takiej zależności bezpośrednio po fototerapii ($r = 0,34$, $p = 0,07$).

Tab. 4. Wpływ fototerapii na stężenia wskaźników lipidowych, FRAP, oxyLDL i przeciwciał anti-oxyLDL w grupie chorych o małym nasileniu zmian chorobowych PASI 1 (n=30)

Badane wskaźniki	Różnica między 1–14. dniem badania	Różnica między 1–90. dniem badania	Różnica między 14.–90. dniem badania
cholesterol	↑ p<0,05	↑ p<0,05	NS
HDL	NS	NS	NS
LDL	↑ p<0,05	↑ p<0,05	NS
trójglicerydy	NS	NS	NS
FRAP	NS	NS	NS
oxyLDL	NS	–	–
przeciwciała anti-oxyLDL	–	↑ p<0,05	–

NS – nieistotne statystycznie

Tab. 5. Wpływ fototerapii na stężenia wskaźników lipidowych, FRAP, oxyLDL i przeciwciał anti-oxyLDL w grupie chorych o średnim nasileniu zmian chorobowych PASI 2 (n=30)

Badane wskaźniki	Różnica między 1–14. dniem badania	Różnica między 1–90. dniem badania	Różnica między 14.–90. dniem badania
cholesterol	NS	NS	NS
HDL	NS	NS	NS
LDL	NS	NS	NS
trójglicerydy	NS	NS	NS
FRAP	↑ p<0,05	NS	↓ p<0,05
oxyLDL	↓ p<0,05	–	–
przeciwciała anti-oxyLDL	–	NS	–

NS – nieistotne statystycznie

Odpowiedź na fototerapię u chorych z łuszczycą zwykłą o średnim nasileniu zmian (PASI 2)

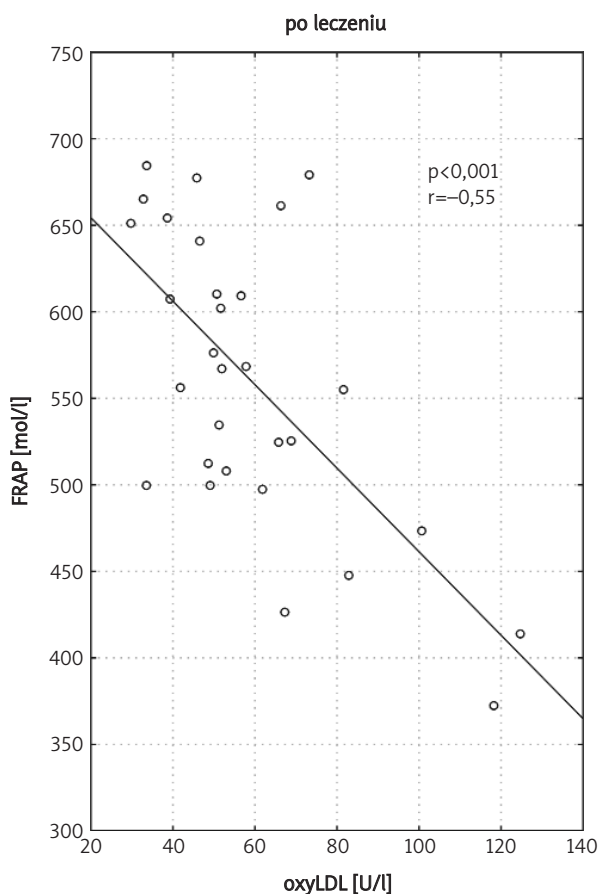
Uzyskane wyniki statystyki opisowej w grupie PASI 2 zestawiono w tab. 2. W grupie chorych o średnim nasileniu zmian chorobowych nie zaobserwowano wpływu fototerapii na stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz trójglicerydów. W efekcie fototerapii doszło do istotnego wzrostu stężenia FRAP (z 546,5 do 579,0 μmol/l), które następnie między 14.–90. dniem badania uległo obniżeniu do 546,0 μmol/l. Ponadto zanotowano znamienne obniżenie stężenia oxyLDL po zakończeniu fototerapii, natomiast mediany stężeń wynosiły odpowiednio – przed naświetlaniami 68,2 U/l i po ich zakończeniu 55,3 U/l. Stężenia przeciwciał anti-oxyLDL nie wykazywały istotnych różnic. Zależności te przedstawiono w tab. 5.

W ocenie korelacji porządku rang Spearmana stwierdzono znamiennej, odwrotną zależność między stężeniem oksydacyjnie zmodyfikowanych LDL (oxyLDL) a stężeniem przeciwciał anti-oxyLDL u chorych ze średnim nasileniem zmian łuszczycowych przed leczeniem. W tej grupie podobnej korelacji nie stwierdzono po leczeniu (ryc. 3.).

Analiza porównawcza poszczególnych badanych wskaźników między grupą o małym nasileniu zmian chorobowych (PASI 1) a grupą o średnim nasileniu zmian chorobowych (PASI 2) wykazała istnienie znamiennej różnicy początkowych stężeń lipoprotein LDL i przeciwciał anti-oxyLDL między tymi grupami (ryc. 4.–5.). Jednocześnie w grupie PASI 2 stężenia obu wskaźników były istotnie wyższe.

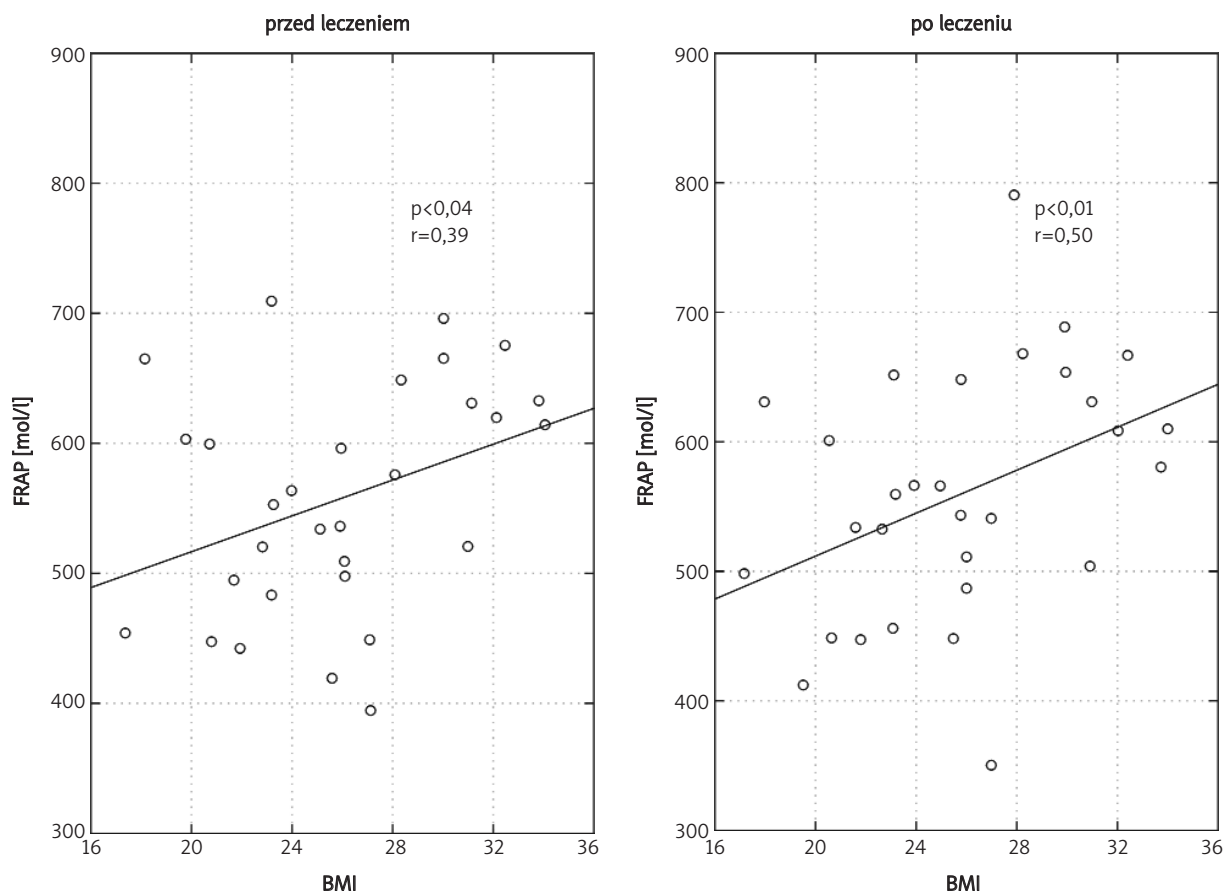
Omówienie wyników

W literaturze są liczne doniesienia potwierdzające obecność zmian w metabolizmie lipidów krwi u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą, które wiążą się ze zwią-



Ryc. 1. Krzywa regresji stężenia oxyLDL ze stężeniem FRAP w surowicy po zakończeniu fototerapii w grupie PASI 1

szonym ryzykiem miażdżycy u tych osób. Modyfikacje w składzie lipidów wydają się być bardziej wyraźne u chorych z ciężkim przebiegiem choroby [2, 5, 10, 11, 29].



Ryc. 2. Analiza korelacji BMI ze stężeniem FRAP w surowicy przed i po zakończeniu fototerapii w grupie PASI 1

Vahlquist i wsp. [7] donoszą o większym rozpowszechnieniu schorzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów, u których zmiany tłuszczycowe obejmują duże powierzchnie ciała. Dane te stały się podstawą do podziału badanych na dwie podgrupy, w zależności od nasilenia i rozległości zmian tłuszczycowych.

W grupie o małym nasileniu zmian chorobowych (PASI 1) średnie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów uzyskane na początku badania mieściły się w zakresie wartości zalecanych w prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca, jedynie średnie stężenia cholesterolu HDL były niższe od pożądanych wg kryterium ATP III [4] (tab. 1.).

Liczniesze zaburzenia metabolizmu lipidów występowały w grupie o większym nasileniu zmian chorobowych (PASI 2). W grupie tej średnie wyjściowe stężenie cholesterolu całkowitego przekraczało normy zalecane przez ATP III [4]. Według tych samych kryteriów średnie stężenie LDL-cholesterolu w grupie PASI 2 było podwyższone. Ponadto średnie początkowe stężenie cholesterolu LDL w grupie PASI 2 okazało się znacznie wyższe od średniego stężenia cholesterolu LDL w grupie PASI 1. Różnica ta była znamienna statystycznie (ryc. 4.), natomiast stężenie

cholesterolu HDL zarówno w grupie PASI 1, jak i PASI 2 było niższe od zalecanego (tab. 2.).

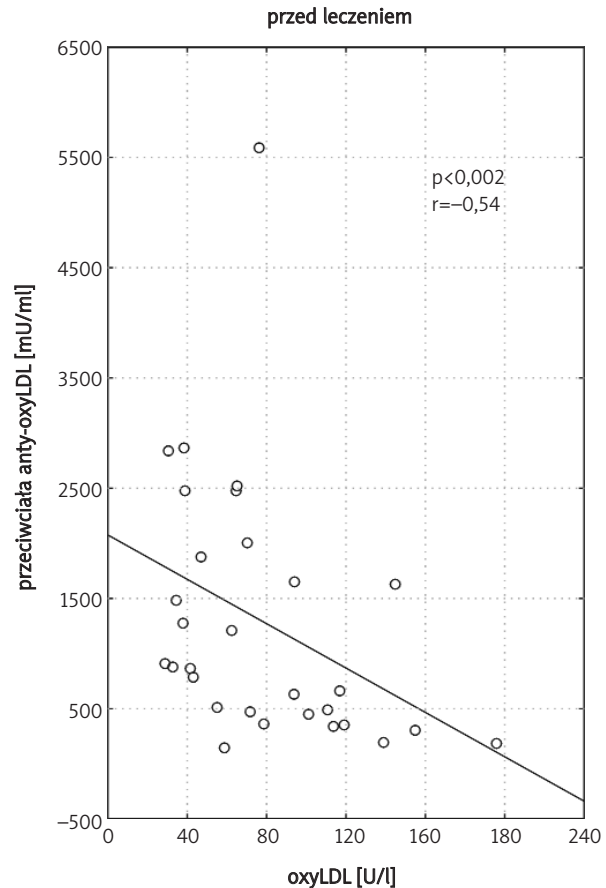
Podobnej oceny profilu lipidowego z uwzględnieniem nasilenia objawów chorobowych, jednak z innym kryterium podziału chorych na grupy, dokonali Rocha-Pereira i wsp. [10]. Badaniem porównawczym objęto dwie grupy – chorych na łuszczycę w okresie aktywnym choroby i z nielicznymi zmianami w fazie remisji. Pacjenci z licznymi zmianami chorobowymi w okresie aktywnym łuszczycy wykazywali wyraźniejsze zmiany w profilu lipidowym od tych, jakie obserwowano u chorych z małym nasileniem zmian. Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów było znamiennie wyższe, a stężenie cholesterolu HDL istotnie niższe w grupie chorych, znajdujących się w aktywnej fazie choroby. Chociaż kryterium podziału grup w przytoczonej pracy było nieco inne, to również brało ono pod uwagę nasilenie procesu chorobowego. Pozwala to na porównanie wyników, które okazują się być podobne. Z kolei Vahlquist i wsp. [7] nie zaobserwowali istotnych różnic profilu lipidowego między grupą chorych z *umiarkowaną* łuszczycą a grupą o ciężkim przebiegu i dużej rozległości zmian. W obu grupach autorzy zanotowali hipertrójglicydemię.

Po leczeniu promieniowaniem UV w grupie PASI 1 wystąpił istotny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL (tab. 4.), jednak nadal średnie wartości tych wskaźników nie przekroczyły stężeń pożądaných zalecanych przez ATP III [4]. Nie zanotowano w tej grupie chorych istotnych różnic w stężeniach pozostałych wskaźników lipidowych (cholesterolu HDL i trójglicerydów) po zakończeniu fototerapii i po 90 dniach badania. Również stężenie FRAP nie uległo istotnej zmianie.

W grupie PASI 2 nie obserwowano istotnych różnic stężeń badanych wskaźników lipidowych ani po fototerapii, ani po 90 dniach badania, natomiast zanotowano wzrost FRAP po zakończeniu fototerapii i powrót do wartości wyjściowych (znamiennie obniżenie stężeń) między 14.–90. dniem badania (tab. 2. i 5.).

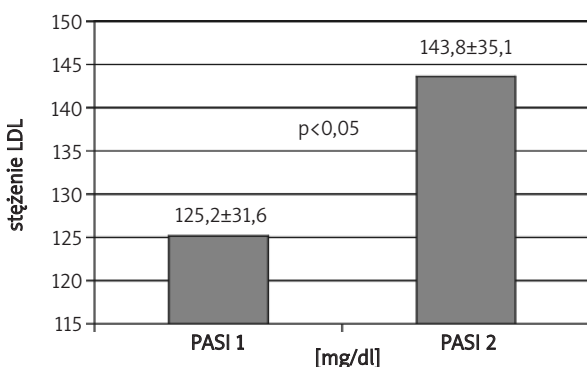
W zakresie wyjściowych stężeń FRAP i oxyLDL nie wystąpiły istotne różnice między grupami PASI 1 i PASI 2 (ich wartości były zbliżone w obu grupach) (tab. 1.–2.). Średnie stężenie przeciwciał anti-oxyLDL przed badaniem w grupie PASI 2 było wyraźnie statystycznie wyższe od stężenia tego wskaźnika w grupie PASI 1 (ryc. 5., $p < 0,05$). Potwierdza to obserwowaną przez Örema i wsp. zależność między wysokim stężeniem autoprzeciwciał anti-oxyLDL a nasileniem objawów łuszczycy [6].

Stężenie oksydacyjnie zmodyfikowanych lipoprotein uległo znamiennej obniżeniu po fototerapii jedynie u badanych z większym nasileniem zmian chorobowych (PASI 2), czemu towarzyszył wzrost stężenia FRAP i ujemna korelacja ze stężeniem przeciwciał anti-oxyLDL (ryc. 3.). Obniżenie stężenia oxyLDL można również wytłumaczyć terapeutycznym działaniem promieniowania UV. Łuszczycę należy do chorób zapalnych skóry, mających związek ze stresem oksydacyjnym. Podczas zapalenia generowane są w nadmiarze wolne rodniki, które odgrywają ważną rolę w zapoczątkowaniu, przebiegu i podtrzymaniu reakcji zapalnych [10, 16, 17]. Ustąpienie stanu zapalnego, uzyskane dzięki fototerapii, wygasilo jednocześnie związane z nim procesy wolnorodnikowe, co w połączeniu z wysokim, początkowym stężeniem przeciwciał anti-oxyLDL stanowi możliwe wyjaśnienie.

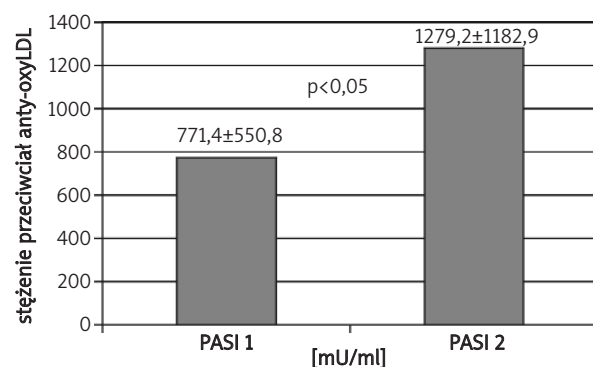


Ryc. 3. Krzywa regresji stężenia oxyLDL ze stężeniem przeciwciał anti-oxyLDL przed rozpoczęciem fototerapii w grupie PASI 2

Natomiast u chorych z mniejszym nasileniem procesu chorobowego (PASI 1), istotnemu wzrostowi stężenia przeciwciał anti-oxyLDL po fototerapii ($p < 0,05$) nie towarzyszyły znamienne różnice stężeń oxyLDL i FRAP, chociaż wystąpiła odwrotna zależność między stężeniem oxyLDL



Ryc. 4. Porównanie wyjściowych stężeń LDL w grupach PASI 1 i PASI 2



Ryc. 5. Porównanie wyjściowych stężeń przeciwciał anti-oxyLDL w grupach PASI 1 i PASI 2

i stężeniem FRAP (ryc. 1). Zarówno przed, jak i po leczeniu promieniowaniem UV w grupie PASI 1 FRAP korelował ze wskaźnikiem BMI (ryc. 2), którego wartość pozwala rozpoznać u tych badanych nadwagę bez otyłości (tab. 1).

Poczynione obserwacje mogłyby przemawiać za przebiegiem procesów oksydacyjnych w grupie PASI 2 jeszcze przed rozpoczęciem badania, na co wskazuje wysokie stężenie przeciwciał anty-oxLDL (których podwyższone stężenie wykazuje związek ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych [23, 24, 30]), oraz ich nasileniem podczas fototerapii, czego wyrazem jest rosnące stężenie FRAP, prowadzące do obniżenia stężenia oxLDL po jej zakończeniu. Natomiast w grupie o małym nasileniu zmian chorobowych wyjściowa równowaga oksydoredukcyjna jest zachowana. Dopiero po 90 dniach badania wzrasta wartość markera oksydacji, jakim jest stężenie przeciwciał anty-oxLDL, co mogłoby sugerować natężenie procesów oksydacji już po zakończeniu fototerapii. Kontynuując rozważania, można założyć, iż nasilenie procesów chorobowych w łuszczycy wykazuje związek z natężeniem oksydacji, co mogłoby być powodem zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby miażdżycowej u chorych z ciężką postacią łuszczycy. Zastosowana w badaniu fototerapia nie zaburzyła równowagi między procesami oksydacji a obroną antyoksydacyjną i immunologiczną ustroju.

Wnioski

1. W grupie chorych na łuszczycę zwykłą o większym nasileniu procesu chorobowego profil lipidowy chorych ma charakter proaterogeny.
2. U chorych z większym nasileniem zmian chorobowych zachodzą intensywne procesy oksydoredukcyjne, za czym przemawia znamienne wyższy poziom przeciwciał anty-oxLDL.
3. Chociaż równolegle do nasilenia zmian chorobowych dochodzi do narastania dyslipidemii i procesów oksydacyjnych, to jednak parametry te nie są wyraźnie modyfikowane przez fototerapię lub zmiany te nie są wykrywane na poziomie detekcji użytych metod.
4. Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że 10-zabiegowy cykl naświetlań jest bezpieczny i nie zwiększa dodatkowo ryzyka wystąpienia miażdżycy u chorych na łuszczycę.

Piśmiennictwo

1. Roenigk HH Jr. Skin manifestations of psoriasis and eczematous psoriasis: maturation. In: Psoriasis. Roenigk HH Jr., Maibach HI (ed.) Marcel Dekker Inc., New York 1998; 3-11.
2. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 65-8.
3. Çimşit G, Orem A, Değer O, et al. The variation of serum lipoprotein (a) level with disease activity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 917-9.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 269: 3015-23.
5. Offidani AM, Ferretti G, Taus M, et al. Lipoprotein peroxidation in adult psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186: 38-40.
6. Orem A, Çimşit G, Değer O, et al. The significance of autoantibodies against oxidatively modified low density lipoprotein (LDL) in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1999; 284: 81-8.
7. Vahlquist C, Michaëlsson G, Vessby B. Serum lipoproteins in middle-aged men with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 12-5.
8. Vanizor Kural B, Orem A, Çimşit G, et al. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 2003; 328: 71-82.
9. Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B. Activity of serum lipase (EC 3.1.1.3) and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR9-13.
10. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-9.
11. Seğin D, Tokgözoğlu L, Akkaya S. Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 445-9.
12. Vaarala O, Alftan G, Jauhianinen N, et al. Crossreaction between antibodies to oxidized low density lipoprotein and cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923-5.
13. Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol* 1986; 114: 401-7.
14. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg FK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007-22.
15. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA, et al. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 648-51.
16. Brigant S, Picardo M. Co nowego wiadomo na temat działalności antyoksydantów i peroksydacji lipidów w chorobach skóry. *Dermatologica* 2004; 21: 12-9.
17. Ciebada M, Pietras T, Górski P. Stres oksydacyjny w chorobach skóry. *Post Dermatol Alergol* 2002; 2: 90-8.
18. Orem A, Değer O, Çimşit G, Bahadır S. Plasma polymorphonuclear leukocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1997; 264: 49-56.
19. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173: 1-12.
20. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl. 1): III2-7.
21. Cheng HM, Sundram K. Oxidized LDL, diet and natural antibodies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 104-5.
22. Seccia M, Albano E, Maggi E, Bellomo G. Circulating autoantibodies recognizing peroxidase-oxidized low density lipoprotein: evidence for new antigenic epitopes formed in vivo independently from lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 134-40.
23. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-7.
24. Virella G, Virella I, Leman RB, et al. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *Int J Clin Lab Res* 1993; 23: 95-101.
25. Paimela L, Helva T, Leirisalo-Repo M, et al. Clinical significance of antibodies against oxidized low density lipoprotein in early RA. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 558-9.

26. Benzie FF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids, and a modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. In: Oxidants and Antioxidants. Part A. Packer L (ed.). Academic Press, San Diego 1999; 15-28.
27. Pourzand C, Tyrrell RM. Apoptosis, the role of oxidative stress and the example of solar UV radiation. Photochem Photobiol 1999; 70: 380-90.
28. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996; 239: 70-6.
29. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu S, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. Yonsei Med J 2003; 44: 24-6.
30. Tertov VV, Orekhov AN, Kacharava AG, et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. Exp Mol Pathol 1990; 52: 300-8.