

# Patofizjologia związków tłuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi

## Pathophysiology of the relationship of psoriasis and metabolic disorders

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek<sup>1</sup>, Roman Nowicki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

Przeł Dermatol 2013, 100, 125–131

### SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczycy, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ , miażdżycy, otyłość, adipokiny.

### KEY WORDS:

psoriasis, tumor necrosis factor  $\alpha$ , atherosclerosis, obesity, adipokines.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek  
Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej  
Miejski Szpital Zespolony  
al. Wojska Polskiego 30  
10-959 Olsztyn  
tel.: +48 89 678 66 17  
e-mail: aganek@wp.pl

### STRESZCZENIE

Liczne badania epidemiologiczne dowodzą częstszego występowania zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogenicnej, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego) u chorych na łuszczycę, zwłaszcza o ciężkim przebiegu. Okazuje się, że łuszczycy i miażdżycy mają podobny mechanizm patogenetyczny, który znalazł swoje odbicie w koncepcji marszu łuszczycowego. W obu schorzeniach biorą udział te same cytokiny prozapalne (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) oraz limfocyty Th1 i Th17. Dodatkowo w obu procesach obserwuje się podobne zaburzenia funkcji śródbłonna i stres oksydacyjny. Prawie dwukrotnie częstsze występowanie otyłości u chorych na łuszczycę powoduje większe wydzielanie aktywnych metabolicznie adipokin, które korelują z nasileniem procesu chorobowego i wpływają na rozwój zaburzeń metabolicznych. Obserwacje te wskazują, że łuszczycę należy traktować jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a obowiązkiem dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka i monitorowanie współistniejących zaburzeń. Wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiegać rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

### ABSTRACT

Many recent epidemiological studies have shown frequent coexistence of metabolic disturbances (insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, hypertension and cardiovascular diseases) especially in patients with severe psoriasis. Psoriasis and atherosclerosis have a similar pathomechanism related to the conception of psoriatic march. The same cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) and lymphocytes (Th1, Th17) play an important role in these disorders. In addition, in both processes similar endothelial dysfunction and oxidative stress are observed. Almost twice as high obesity occurrence in patients with psoriasis is the source of metabolically active adipokines, which correlate with the severity of the disease and influence the development of metabolic disorders. These observations show that psoriasis is a systemic inflammatory process and dermatologists should not only treat skin lesions, but also diagnose and monitor coexisting disturbances, in order to prevent the development of associated metabolic disorders.

## WPROWADZENIE

Łuszczyca i miażdżycy mają podobny mechanizm patogenetyczny i podobne elementy obrazu histopatologicznego. Te same cytokiny prozapalne biorą udział w rozwoju zmian łuszczykowych i tworzeniu blaszki łuszczykowej, w obu stanach chorobowych obserwuje się migrację limfocytów T i makrofagów przez śródbłonek poza naczynia [1–3]. Stan zapalny w łuszczyce nasila proces miażdżycowy, wywołuje zaburzenia metaboliczne i odwrotnie [1–3]. Dlatego w celu wyjaśnienia wpływu ciężkich postaci łuszczyki na rozwój chorób sercowo-naczyniowych zaproponowano pojęcie marszu łuszczykowego [4]. Ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący łuszczyce, wzmacniany przez cytokiny prozapalne i adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową trzewną, prowadzi do rozwoju insulinooporności i uszkodzenia komórek śródbłonna. Zaburzenie funkcji endotelium predysponuje do powstawania blaszek miażdżycowych i szybszego występowania incydentów sercowo-naczyniowych [4].

Stan zapalny jest niewątpliwie czynnikiem łączącym patogenезę łuszczyki z zaburzeniami metabolicznymi. W klasycznym pojęciu zapalenie oznacza reakcję na uraz z cechami klinicznymi: *rubor, calor, dolor* i *tumor*. Przydatne byłoby jednak wprowadzenie nowego terminu: *metaflammation*, czyli metabolicznie wywołany stan zapalny, spowodowany przez substancje odżywcze i nadwyżki metaboliczne [5]. Obecnie proponuje się, aby łuszczykę, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy i chorobę Leśniowskiego-Crohna, czyli choroby, w których patogenезie stan zapalny odgrywa istotną rolę, zaliczyć do tzw. *chronic inflammatory systemic disease* (CISD) [3].

## ROLA ZABURZEŃ IMMUNOLOGICZNYCH

Łuszczyca jest schorzeniem, w którym ważną rolę odgrywają limfocyty Th1 i Th17, cytokiny produkowane przez nie oraz komórki prezentujące antygen. Przewlekła stymulacja limfocytów Th1 ma również znaczenie w patofizjologii otyłości, cukrzycy i miażdżycy [1, 6–8]. Poziom krążących cytokin wydzielanych przez limfocyty Th1, głównie czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), cząsteczek adhezyjnych (ang. *intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), E-selektyn i czynników angiogennych, m.in. czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), jest podwyższony w łuszczyce, otyłości oraz chorobie wieńcowej [1, 8, 9], co świadczy o wzajemnym powiązaniu zaburzeń metabolicznych z łuszczyką [1].

Wczesny naciek błony naczyniowej wewnętrznej przez makrofagi i aktywacja limfocytów T są pierw-

szym etapem rozwoju zmian miażdżycowych. Podobnie jak w łuszczyce, limfocyty T zostają aktywowane przez komórki prezentujące antygen (ang. *antigen presenting cells* – APC). Prawdopodobnie utlenione lipoproteiny o małej gęstości (ang. *oxidized-low density lipoproteins* – ox-LDL) jako antygeny promują różnicowanie makrofagów w komórki dendryczne prezentujące antygen. Te z kolei wędrują do węzłów chłonnych i prezentują antygen naiwnym limfocytom T, co powoduje ich różnicowanie w limfocyty Th1. Oprócz ox-LDL antygenami mogą być białka szoku termicznego (np. *Chlamydia pneumoniae*), co może tłumaczyć sugerowane ostatnio związki pomiędzy miażdżycą a infekcją [10, 11]. Dzięki obecności antygenów związanych z funkcją leukocytów (ang. *lymphocyte function associated antigen-1* – LFA-1) na powierzchni limfocytów i kooperacji z cząsteczkami adhezyjnymi na komórkach śródbłonna ICAM-1 – limfocyty przechodzą do ściany naczynia [3, 8]. Makrofagi w nacieku, mając zdolność spichrzania lipidów, tworzą komórki piankowe, patognomiczne dla miażdżycy, w postaci smug tłuszczowych (ang. *fatty streaks*). Cholesterol makrofagów pochodzi głównie z LDL, ale także z lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein* – VLDL) i trójglicerydów. W przestrzeni podśródbłonkowej dochodzi do utleniania lipidów do ox-LDL [11–14]. Makrofagi uwalniają również enzymy, głównie metaloproteinazy macierzy, rozkładające tkankę łączną. Następnym etapem jest tworzenie zmian włóknistych na skutek rozplemnięcia tkanki łącznej, charakteryzujących się nagromadzeniem bogatych w lipidy resztek komórek mięśni gładkich [3, 12–14]. Wytworzona włóknisto-tłuszczowa blaszka miażdżycowa predysponuje do powstania miejscowej zakrzepicy w wyniku agregacji płytek. Uwalniany płytkowy czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF) powoduje proliferację mięśni gładkich ściany naczynia. Zmienione morfologicznie i czynnościowo komórki mięśni gładkich wydzielają cytokiny prozapalne: IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , nasilając toczący się proces zapalny. Udowodniony udział komórek zapalnych w patomechanizmie miażdżycy spowodował, że uznaje się ją obecnie za chorobę zapalną, a nie zwyrodnieniową [7, 11, 13, 15]. Obraz blaszki miażdżycowej histopatologicznie przypomina naciek komórek w łuszczyce: obecność limfocytów T i makrofagów [7].

Cytokina odgrywającą główną rolę w zapaleniu o profilu Th1 jest TNF- $\alpha$ . Stwierdza się jego zwiększone stężenie w zmianach skórnych i w surowicy pacjentów z łuszczyką, natomiast nie wykazuje się go w zdrowej skórze [16]. Czynnikiem martwicy nowotworów  $\alpha$  jest wydzielany również w adipocytach i stanowi marker utrzymującego się stanu zapalnego w otyłości [17]. Wpływ TNF- $\alpha$  na metabolizm jest

bardzo złożony. Fizjologicznie zwiększona synteza tej cytokiny jest jednym z mechanizmów ograniczających dalszy wzrost masy ciała u osób otyłych. Czynniki te pobudzają syntezę leptyny, która działając na podwzgórze, prowadzi do zmniejszenia apetytu i ogranicza przyjmowanie pokarmu [18, 19]. Dodatkowo stymulując podwzgórze i aktywność układu współczulnego, pobudza termogenezę, co zwiększa wydatek energetyczny [18]. Cytokina ta wpływa także na zmniejszenie masy mięśniowej (aktywacja ubikwityny i nieenzymatyczna proteoliza białek mięśni) [20].

Czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  jest również odpowiedzialny za rozwój insulinooporności, częściej występującej w łuszczycy, zwłaszcza o ciężkim przebiegu [17, 19, 21]. Zaburza on działanie insuliny przez inhibicję jej receptora kinazy tyrozynowej, hamuje transport dokomórkowy glukozy [blokada produkcji białka transportowego GLUT-4 (ang. *glucose transporter type-4*)] oraz bezpośrednio hamuje sekrecję insuliny w trzustce [18]. Prowadzi to do hiperglikemii i rozwoju insulinooporności. Dodatkowo TNF- $\alpha$  hamuje wydzielanie przeciwzapalnej adiponektyny z adipocytów, odpowiedzialnej za insulino-wrażliwość [18, 19, 22, 23]. Kolejnym istotnym działaniem TNF- $\alpha$  jest hamowanie ekspresji genów kodujących w adipocytach enzymy: karboksylazę acetylo-CoA, lipazę lipoproteinową i dehydrogenazę glicerolofosforanową. Są to enzymy regulujące wychwyt przez adipocyty kwasów tłuszczowych z krwi, odpowiedzialnych za lipogenezę. Konsekwencją tych procesów jest zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) i trójglicerydów we krwi, czyli aterogenna dyslipidemia [18, 24].

Pośrednim dowodem na aterogenne działanie TNF- $\alpha$  jest poprawa profilu lipidowego i zmniejszenie wskaźników zapalnych [interleukiny 6 (IL-6), białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP)] u chorych na łuszczycę leczonych jego antagonistami [6, 25]. Istnieją również doniesienia na temat zwiększenia wrażliwości chorych na insulinę oraz redukcji stężenia CRP w trakcie leczenia antagonistami TNF- $\alpha$  [6, 25, 26]. Ciekawym zjawiskiem obserwowanym w trakcie terapii jest wzrost masy ciała chorych mimo normalizacji innych wskaźników metabolicznych. Średni przyrost wynosi prawie 2 kg w ciągu pół roku, bez istotnych różnic między preparatami anty-TNF- $\alpha$  [25, 26].

Istotną rolę w łuszczycy i zaburzeniach metabolicznych odgrywa także IL-6. U chorych na łuszczycę komórki jednojądrowe krwi obwodowej produkują znacznie więcej IL-6 niż u osób zdrowych oraz obserwuje się jej duże stężenie w zmianach chorobowych [27, 28]. U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową stwierdza się również zwiększone stężenie IL-6. Wydaje się, że jest ono dobrym markerem śmiertelno-

ści w ostrych zespołach wieńcowych. W randomizowanym badaniu angielskim wykazano korelację stężenia IL-6 z paleniem papierosów, wiekiem, hipertrójglicerydemią, zwiększonym stężeniem fibrynogenu i ciężkością choroby niedokrwiennej serca [13, 15, 28].

Wydaje się, że interesującą, lecz nadal kontrowersyjną rolę łączącą zaburzenia metaboliczne i łuszczycę odgrywają limfocyty Th17, a przede wszystkim wydzielana przez nie interleukina 17 (IL-17) [29]. Niektórzy autorzy sądzą, że IL-17 należy do rodzin cytokin prozapalnych o równie silnym udziale w patogenezie otyłości, jak IL-1, IL-6, interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) czy TNF- $\alpha$  [29, 30]. Armstrong i wsp. sugerują, że IL-17 jest prawdopodobnym czynnikiem łączącym łuszczycę z zaburzeniami metabolicznymi, co wyjaśnia częstsze występowanie zawałów serca u młodych osób z ciężkim przebiegiem łuszczycy [31]. Inni wskazują na hamowanie adipogenezy przez IL-17 [32] i jej działanie ochronne przed rozwojem otyłości i insulinooporności [33].

Najnowsze badania potwierdzają rolę IL-12 i IL-23 w rozwoju miażdżycy [20]. W blaszkach miażdżycowych stwierdzono zwiększoną liczbę monocytów produkujących IL-12. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-12/IL-23 w leczeniu łuszczycy powoduje, że u osób leczonych nie obserwuje się większego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną [20, 21, 34]. Być może wiąże się to ze zmniejszeniem stężenia IL-17, która prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju miażdżycy [35].

Ponadto zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (MTX, Cs-A) i przeciwciałami monoklonalnymi (anty-TNF- $\alpha$ , anty-IL-12/IL-23) u chorych na łuszczycę, które hamuje aktywność układu immunologicznego, prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego i ogranicza ryzyko rozwoju chorób układu krążenia [3, 6, 34].

## ROLA KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA

Istotnym elementem podtrzymującym stan zapalny i hiperproliferację naskórki w blaszce łuszczycowej jest angiogeneza. Komórki układu immunologicznego i aktywowane keratynocyty produkują czynnik angiogeny (VEGF), który podtrzymuje angiogenezę i aktywność komórek śródbłonna. Czynniki te stwierdza się w wykwitach łuszczycowych, a jego stężenie koreluje z nasileniem choroby [9]. Również w towarzyszących otyłości stanach hiperinsulinemii i w zespole metabolicznym stwierdza się zwiększone stężenie VEGF, którego głównym źródłem są adipocyty [36]. Dlatego możliwe jest, że hiperinsulinemia może prowokować wysiew zmian łuszczycowych lub pogarszać istniejące zmiany nie tylko przez promowanie stanu

zapałnego, lecz także przez stymulację wydzielania VEGF i odwrotnie: przez lata utrzymujące się na skórze wykwity łuszczycowe, jako źródło stanu zapalnego, mogą wpływać na układ sercowo-naczyniowy poprzez wyczerpanie progenitorowych komórek śródbłonna w szpiku (ang. *endothelial progenitor cells* – EPCs). Komórki te są odpowiedzialne za integralność i regenerację śródbłonna oraz tworzenie nowych naczyń u osób dorosłych. Ich liczba znacznie się zmniejsza w przebiegu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, reumatoidalnego zapalenia stawów i u palaczy tytoniu, co powoduje uszkodzenie naczyń [37]. Podobne zjawisko obserwuje się u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów [1].

Zaburzenie funkcji komórek śródbłonna postrzegane jest jako wczesne stadium rozwoju miażdżycy. Można je monitorować poprzez ocenę rozpuszczalnego sICAM-1 i czynnika von Willebranda lub ocenę przepływu krwi przez tętnicę ramienną [38]. Dodatkowym czynnikiem uszkadzającym jest stres oksydacyjny i wytwarzanie wolnych rodników [39].

### ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO

Przewlekły stan zapalny w zmianach łuszczycowych wpływa również na tworzenie wolnych rodników tlenowych (ang. *reactive oxygen species* – ROS) i anionu ponadtlenkowego, co prowadzi do stresu oksydacyjnego. Jest to zaburzenie równowagi pomiędzy liczbą ROS a antyutleniaczami na poziomie komórkowym ( $\beta$ -karoten, kwas askorbinowy,  $\alpha$ -tokoferol) [38, 40]. Powoduje to peroksydację lipidów i powstawanie ox-LDL, które silnie stymulują proces miażdżycy [41]. Wolne rodniki powodują również uszkodzenie komórek śródbłonna, co zwiększa przepuszczalność drobnych naczyń i umożliwia migrację komórek zapalnych. Konsekwencją jest tworzenie blaszki miażdżycowej w miejscu uszkodzenia [11, 38, 42]. W badaniach Rocha-Pereira i wsp. stwierdzono znaczne zmniejszenie pojemności oksydacyjnej u chorych na łuszczycę, a zaburzenia te korelowały z PASI [43]. Modyfikowane oksydacyjne lipoproteiny (ox-LDL) stają się immunogenne, ponieważ zmieniają właściwości fizykochemiczne i nie będąc prawidłowo rozpoznawane przez receptory dla LDL, stają się antygenowo obce. U chorych na miażdżycę wykrywa się autoprzeciwciała anty-ox-LDL [41, 44]. W badaniach Offidani i wsp. stwierdzono silną korelację ich występowania z nasileniem zmian łuszczycowych na skórze [za 39].

Dodatkowo pod wpływem stresu oksydacyjnego zwiększa się produkcja eikozanoidów (aktywacja fosfolipazy A), w tym tromboksanów o działaniu prozapalnym i chemotaktycznym [42]. W łuszczycy, w trakcie penetracji neutrofilów do naskórka i two-

żenia mikroropni Munro, dochodzi do produkcji dużej ilości rodników tlenowych, które powodując uszkodzenie oksydacyjne białek i lipidów, zaburzają integralność bariery naskórkowej [40].

### ROLA BIAŁKA OSTREJ FAZY

Istotnym wykładnikiem ostrego stanu zapalnego jest zwiększone stężenie białka ostrej fazy (ang. *C-reactive protein* – CRP). Jego produkcja następuje prawie wyłącznie w wątrobie po stymulacji IL-6 oraz w mniejszym stopniu przez TNF- $\alpha$  i IL-1. Okazuje się, że podwyższone stężenie CRP występuje również w przebiegu chorób związanych z przewlekłym stanem zapalnym (m.in. w łuszczycy, twardzinie układowej, miażdżycy), co ma duże znaczenie kliniczne i jest wykorzystywane w monitorowaniu przebiegu tych schorzeń [6, 45, 46].

Obecnie szczególnie podkreślana jest rola CRP w patogenezie miażdżycy [12, 13]. Zwiększone stężenie tego białka, nawet dwukrotnie większe niż u osób zdrowych, stwierdza się u pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych [12]. Drobnoustroje (m.in. *Chlamydia pneumoniae*) stymulują czynnik jądrowy  $\kappa$ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* – NF- $\kappa$ B), który indukuje IL-6, a ta z kolei stymuluje produkcję CRP w wątrobie. Białko C-reaktywne aktywuje układ dopełniacza i mobilizuje monocyty niezbędne do prezentacji antygeny [13]. Dodatkowo stymuluje wydzielanie endoteliny-1, która indukuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna [47]. Stężenie CRP jest również znacznie zwiększone w niestabilnej chorobie wieńcowej i zostało uznane za czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [6, 15]. Wzrasta ono również u osób otyłych i zmniejsza się wraz z utratą masy ciała oraz zwiększaniem się insulinowrażliwości [48]. Dlatego CRP może być dobrym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych [6, 13, 49]. Ryzyko to określa się jako niskie przy stężeniach CRP poniżej 1,0 mg/l, średnie przy stężeniach 1,0–3,0 mg/l oraz jako wysokie przy stężeniu powyżej 3,0 mg/l. Stężenie CRP należy oceniać u osób bez cech infekcji, w wyrównanym stanie metabolicznym. Wartości powyżej 10 mg/l wskazują na istnienie ogólnoustrojowego procesu zapalnego i nie powinny być brane pod uwagę przy ocenie zaburzeń metabolicznych. W takich przypadkach badanie należy powtórzyć po 2 tygodniach [50, 51].

### ROLA TKANKI TŁUSZCZOWEJ TRZEWNEJ I ADIPOKIN

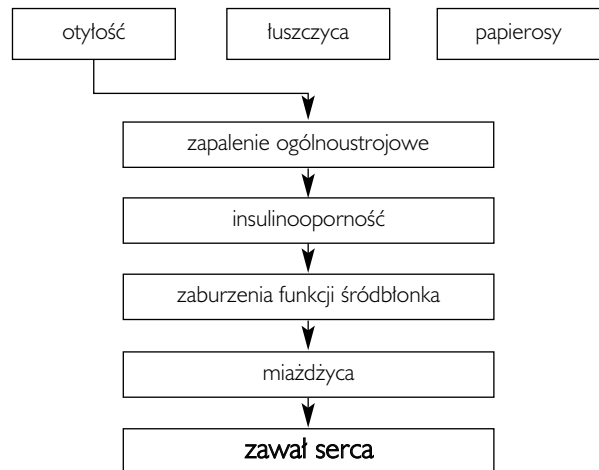
Liczne badania potwierdzają związek otyłości i łuszczycy, a nawet wysuwane są hipotezy, że oty-

łość może brać udział w rozwoju łuszczycy. Wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) o wartości 26–29 kg/m<sup>2</sup> nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy, natomiast otyłość (BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>) zwiększa to ryzyko ponad dwukrotnie [52]. Ponadto redukcja masy ciała poprawia przebieg choroby [6, 53]. Okazuje się również, że zmniejszenie masy ciała o 5–10% poprawia odpowiedź zmian łuszczycowych na leczenie cyklosporyną A u pacjentów otyłych. Dlatego zastosowanie niskokalorycznej diety może stanowić uzupełnienie terapii chorych na łuszczycę [54]. Ponadto w badaniu Zhang i wsp. w populacji chińskiej stwierdzono, że współistnienie otyłości i HLA-Cw6 zwiększa ryzyko rozwoju łuszczycy 35-krotnie w porównaniu z osobami szczupłymi i bez tego antygeny [55, 56].

Również na podstawie licznych badań epidemiologicznych i klinicznych podkreślana jest obecnie rola otyłości brzusznej w rozwoju zespołu metabolicznego. Konsekwencją tych spostrzeżeń jest definicja zespołu metabolicznego według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. *International Diabetes Federation* – IDF) z 2005 roku, gdzie warunkiem wstępnym rozpoznania jest zwiększony obwód talii dla Europejczyków – u kobiet  $\geq 80$  cm, a u mężczyzn  $\geq 94$  cm [57]. Tkanka tłuszczowa trzewna jest największym narządem endokrynnym, produkującym cytokiny prozapalne (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) oraz bioaktywne czynniki zwane adipokinami [55]. Biorą one udział w rozwoju dyslipidemii, insulinooporności i cukrzycy, które prowadzą do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [19, 22, 58].

Szczególną rolę przypisuje się makrofagom tkanki tłuszczowej trzewnej. U osób otyłych ich liczba jest znacznie większa niż w tkance tłuszczowej podskórnej. Są one źródłem m.in. TNF- $\alpha$  i IL-6, a także IL-17 [7, 32, 33]. Okazuje się, że po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anti-TNF- $\alpha$  obserwuje się zahamowanie stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [19, 22]. Czynniki martwicy nowotworów  $\alpha$ , IL-6 i IL-17 są bardzo istotnymi cytokinami biorącymi udział w rozwoju zapalenia występującego w łuszczycy, nie tylko w wykwitach, lecz w całym organizmie. Wyjaśnia to koncepcję marszu łuszczycowego i obserwacje częstego współistnienia łuszczycy z otyłością [4].

Tkanka tłuszczowa jest również bogatym źródłem adipokin, substancji bioaktywnych, które powodują zaburzenia metaboliczne lub mają działanie protekcyjne. Okazuje się, że adipokiny mogą również wpływać na nasilenie zmian łuszczycowych [56, 59]. Stężenia protekcyjnie działających adipokin – adiponektyny i omentyny – zwykle są zmniejszone u chorych z ciężkim przebiegiem łuszczycy [60, 61], natomiast stwierdza się większe stężenia leptyny, chemeryny [62], wisfatyny i rezystyny oraz ich zmniejszanie się wraz



Rycina 1. Koncepcja marszu łuszczycowego [4]  
Figure 1. The conception of psoriatic march [4]

z ustępowaniem zmian na skórze [35, 56, 60]. Ponadto Albanesi i wsp. w wycinkach ze świeżych wykwitów łuszczycowych stwierdzili zwiększoną ekspresję chemeryny w skórze właściwej, natomiast u osób zdrowych i w skórze niezmienionej osób chorych na łuszczycę jej ekspresja była wyższa w naskórku [63]. Dodatkowo Gisondi i wsp. obserwowali normalizację stężenia chemeryny i rezystyny pod wpływem leczenia anti-TNF- $\alpha$  [62].

## ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

Bardzo ważną rolę wiążącą zaburzenia metaboliczne z łuszczycą odgrywają również czynniki genetyczne. Obecnie znanych jest ponad 20 *loci* związanych z podatnością na łuszczycę [64, 65]. Okazuje się, że PSORS 2, 3 i 4 (ang. *psoriasis susceptibility*) również występują w zespole metabolicznym, cukrzycy typu 2 i rodzinnej hiperlipidemii [1]. Ponadto gen związany z łuszczycą CDKAL1, o nieznanym jeszcze funkcji, wiąże się również z cukrzycą typu 2 [1, 39]. Dodatkowo geny predysponujące do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak ApoE4, izoformy ApoE (apolipoproteiny E), częściej występują u chorych na łuszczycę plackowatą niż w grupie kontrolnej [1, 38].

## PODUMOWANIE

Na związek łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi istotny wpływ mają trzy główne czynniki: przewlekły stan zapalny, jatrogenne działanie terapii z wykorzystaniem doustnych retinoidów oraz styl życia chorych (otyłość, palenie papierosów) [38].

Obserwacje te podkreślają, że łuszczycę należy traktować jako ogólnoustrojowy proces zapalny,

a zadaniem dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka i monitorowanie zaburzeń współistniejących. Wczesne podjęcie odpowiedniej terapii może zapobiegać rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

## Piśmiennictwo

- Azfar R.S., Gelfand J.M.:** Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 416-422.
- Girolomoni G., Gisondi P.:** Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy. *J EADV* 2009, 23, 3-8.
- Späh F.:** Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008, 159, 10-17.
- Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.:** The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011, 20, 303-307.
- Hotamisligil G.S.:** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006, 444, 860-867.
- Gottlieb A.B., Dann F., Menter A.:** Psoriasis and metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol* 2011, 7, 563-572.
- Davidovici B.B., Sattar N., Jörg P.C., Puig L., Emery P., Barker J.N. i inni:** Psoriasis and systemic inflammatory disease: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 1785-1796.
- Rajpara A.N., Goldner R., Gaspari A.:** Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatol Online J* 2010, 16, 2.
- Griffiths C.E., Baker J.N.:** Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007, 370, 263-271.
- Zhao X., Bu D.X., Hayfron K., Pinkerton K.E., Bevins C.L., Lichtman A. i inni:** A combination of secondhand cigarette smoke and Chlamydia pneumoniae accelerates atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012, 222, 59-66.
- Jawień J.:** Nowe, immunologiczne spojrzenie na patogenezę miażdżycy. *Pol Arch Med Wewn* 2008, 118, 127-131.
- Skoczyńska A.:** Patogeneza miażdżycy. [w:] *Miażdżycza u dzieci i młodzieży*. M. Urban (red.), Cornetis, Wrocław, 2007, 22-46.
- Banach M., Markuszewski L., Zasłonka J., Grzegorzczak J., Okoński P., Jegier B.:** Rola zapalenia w patogenezie miażdżycy. *Przeegl Epidemiol* 2004, 58, 663-670.
- Niedźwiecka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.:** Komórki układu odpornościowego w miażdżycy – wybrane dane. *Postepy Hig Med Dośw* 2010, 64, 417-422.
- Tedgui A., Mallat Z.:** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006, 86, 515-581.
- Serwin A.B., Flisiak I., Chodyncka B.:** Rola receptorów tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) w łuszczycy i innych schorzeniach skóry. *Wiad Lek* 2004, 57, 686-690.
- Setty A.R., Curhan G., Choi H.K.:** Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007, 167, 1670-1675.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Żurkowski A., Glinianowicz B.:** Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) w kontroli metabolizmu. *Wiad Lek* 2005, 58, 670-674.
- Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U.:** Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27, 2276-2283.
- Lee T.S., Yen H.C., Pan C.C., Chau L.Y.:** The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19, 734-742.
- Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R.J., Ackermann H., Badenhoop K. i inni:** Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007, 157, 1249-1251.
- Gustafson B.:** Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010, 17, 332-341.
- Bremmer S., van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Yong M. i inni:** Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 1058-1069.
- Tatoń J., Czech A., Bernas M.:** Zaburzenia endokrynne tkanki tłuszczowej w patogenezie otyłości. [w:] *Otyłość. Zespół metaboliczny*. J. Tatoń (red.), PZWL, Warszawa, 2007, 138-147.
- Channual J., Wu J.J., Dann F.J.:** Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2006, 22, 61-73.
- Gisondi P., Gubinelli E., Cocuroccia B., Girolomoni G.:** Targeting tumor necrosis factor-alpha in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004, 3, 175-183.
- Rajzer L., Wojas-Pelc A.:** Rola cytokin uwalnianych przez keratynocyty w patogenezie łuszczycy. *Przeegl Lek* 2009, 66, 150-154.
- Hashmi S., Zeng Q.T.:** Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary disease. *Coron Artery Dis* 2006, 17, 699-706.
- Winer S., Paltser G., Chan Y., Tsui H., Engleman E., Winer D. i inni:** Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol* 2009, 39, 2629-2635.
- Shin J.H., Shin D.W., Noh M.:** Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2009, 77, 1835-1844.
- Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E.J., Fuller E.N., Rutledge J.C.:** A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol* 2011, 20, 544-549.
- Ahmed M., Gaffen S.:** IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010, 21, 449-453.
- Zuniga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaik B., Pyatnowa E.A., Richards A.G., Thom C i inni:** IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis and obesity. *J Immunol* 2010, 185, 6947-6959.
- Reich K., Langley R.G., Lebwohl M., Szapary P., Guzzo C., Yeilding N. i inni:** Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011, 164, 862-872.
- Gerkowicz A., Pietrzak A., Szepietowski J.C., Radej S., Chodorowska G.:** Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem Cytobiol* 2012, 50, 155-170.
- Cao Y.:** Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest* 2007, 117, 2362-2368.
- Głowińska-Olszewska B., Łuczyński W., Bossowski A.:** Komórki progenitorowe śródbłonna jako nowy marker funkcji endotelium w ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Post Hig Med Dośw* 2011, 65, 8-15.

38. Wakkee M., Thio H.B., Prens E.P., Sijbrands E.J., Neumann H.A.: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007, 190, 1-9.
39. Tobin A.M., Veale D.J., Fitzgerald O., Rogers S., Collins P., O'Shea D. i inni: Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010, 37, 1386-1394.
40. Pietrzak A., Michalak-Stoma A., Chodorowska G., Szepietowski J.C.: Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm* 2010, 2010: 535612; doi: 10.1155/2010/535612.
41. Boullier A., Bird D.A., Chang M.K., Dennis E.A., Friedman P., Gillotre-Taylor K., Hörmkö S. i inni: Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 947, 214-222.
42. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M.: Łuszczyca a choroby sercowo-naczyniowe. *Przegl Lek* 2002, 59, 844-847.
43. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F.: Dislipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001, 303, 33-39.
44. Hadas E., Świętochowska E., Wielkoszyński T., Jaroszewska-Smoleń J., Jarzab J.: Wpływ fototerapii na wybrane wskaźniki profilu lipidowego u chorych na łuszczycę zwykłą z uwzględnieniem wskaźnika masy ciała. *Przegl Dermatol* 2008, 95, 295-303.
45. Chodorowska G., Wojnowska D., Juszkiewicz-Borowiec M.: C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe psoriasis. *J EADV* 2004, 18, 180-183.
46. Korczowska I., Łącki J.K., Olek-Hrab K., Żaba R.: Białka ostrej fazy u chorych na łuszczycę. *Postep Derm Alergol* 2004, 21, 47-51.
47. Zachurzok-Buczyńska A., Małecka-Tendera E.: Rola otyłości w patogenezie miażdżycy. *Patogeneza miażdżycy. [w:] Miażdżycza u dzieci i młodzieży. M. Urban (red.), Cornetis, Wrocław, 2007, 121-130.*
48. Shoelson S., Herrero L., Naaz A.: Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007, 132, 2169-2180.
49. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W.M. i inni: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012, 33, 1635-1701.
50. Głowińska-Olszewska B., Urban M.: Nowe czynniki ryzyka i markery miażdżycy. [w:] *Miażdżycza u dzieci i młodzieży. M. Urban (red.), Cornetis, Wrocław, 2007, 286-310.*
51. Gupta N.K., de Lemos J.A., Ayers C.R., Abdullah S.M., McGuire D.K., Khera A.: The relationship between C-reactive protein and atherosclerosis differs on the basis of body mass index: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60, 1148-1155.
52. Naldi L., Chatenoud L., Linder D., Belloni Fortina A., Peserico A., Virgili A.R.: 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.
53. Hamminga E.A., van der Lely A.J., Neumann H.A., Thio H.B.: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006, 67, 768-773.
54. Gisondi P., Del Giglio M., Di Francesco V., Zamboni M., Girolomoni G.: Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008, 88, 1242-1247.
55. Zhang X., Wang H., Te-Shao H., Yang S., Wang F.: Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002, 41, 659-662.
56. Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.: Adipokines and psoriasis. *Exper Dermatol* 2011, 20, 81-87.
57. Wyrzykowski B.: Definicje zespołu metabolicznego. [w:] *Zespół metaboliczny w praktyce klinicznej. B. Wyrzykowski (red.), Via Medica, Gdańsk, 2010, 114-138.*
58. Mrozikiewicz-Rakowska B.: Otyłość – induktorem stanu zapalnego. *Nowa Klin* 2008, 15, 27-33.
59. Rasouli N., Kern P.A.: Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93, 64-73.
60. Takahashi H., Tsuji H., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.: Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 113-116.
61. Ismail S.A., Mohamed S.A.: Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol* 2012, 167, 436-439.
62. Gisondi P., Lora V., Bonauguri C., Russo A., Lippi G., Girolomoni G.: Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *Br J Dermatol* 2013, 168, 749-755.
63. Albanesi C., Scarponi C., Pallotta S., Daniele R., Bosisio D., Madonna S. i inni: Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009, 16, 249-258.
64. Rahman P., Elder J.T.: Genetic epidemiology of psoriasis and psoriasis arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 37-39.
65. Reich A., Szepietowski J.: Aspekty genetyczne i immunologiczne w patogenezie łuszczycy. *Wiad Lek* 2007, 60, 270-276.

Otrzymano: 18 II 2013 r.  
Zaakceptowano: 25 III 2013 r.