

Serum concentrations of adipokines in psoriasis and cardiometabolic risk

Stężenie adipokin w łuszczycy a ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-metabolicznych

Anna Pasierb¹, Radosław Pietrzak¹, Paweł Rykowski¹, Zbigniew Bartoszewicz², Małgorzata Stakun¹, Lidia Rudnicka¹, Joanna Czuwara¹

¹Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

²Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 16–24

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83441>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Joanna Czuwara
Katedra i Klinika
Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
tel.: +48 506 166 153
e-mail: jczuwara@yahoo.com

Introduction. Psoriasis is associated with symptoms of the metabolic syndrome. Adipokines are bioactive mediators secreted by adipose tissue. They influence inflammatory reactions, insulin resistance, diabetes and atherosclerosis. Alterations in serum levels of some adipokines have been reported in patients with psoriasis.

Objective. A cross-sectional study was performed to better understand the role of adipokines in psoriasis, by assessing their levels and relationship with disease severity.

Material and methods. Serum fasting levels of six different adipokines – adiponectin, leptin, visfatin, resistin, chemerin, and retinol binding protein 4 (RBP4) – were measured in 42 patients with psoriasis and correlated with the Psoriasis Area and Severity Index, body surface area, body mass index, waist-hip ratio and lipid parameters.

Results. The results showed that adipokines did not correlate with psoriasis severity, with the exception of RBP4 concentration, which showed a statistically significant difference between patients with mild, moderate and severe psoriasis. RBP4 was elevated in moderate and severe psoriasis, what can correspond with the therapeutic effect of retinoids in psoriasis depending on fat tissue capacity. Significant negative correlations were observed between adiponectin/leptin ratio and following parameters: with body mass index ($p < 0.0001$), waist-hip ratio ($p = 0.04$) and visceral fat ($p = 0.0001$) and a correlation with HDL cholesterol ($p = 0.0005$). A total of 83.3% (35/42) showed an adiponectin/leptin ratio below 0.5, which is indicative of high cardiometabolic risk.

Conclusions. To the best of our knowledge, this is the first study assessing six different adipokines in sera of patients with psoriasis and their correlation with disease severity and metabolic syndrome components, showing increased cardiovascular risk in patients with psoriasis, based on the adiponectin/leptin ratio.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Łuszczycyca występuje w skojarzeniu z licznymi zaburzeniami metabolicznymi. Tkanka tłuszczowa wydziela bioaktywne mediatory, adipokiny, które wpływają na stan zapalny, insulinooporność, cukrzycę i miażdżycę. Wykazano nieprawidłowości niektórych adipokin w łuszczycy.

Cel pracy. Dla lepszego rozumienia roli adipokin w łuszczycy przeprowadzono przekrojowe badanie i zbadano ich stężenie oraz związek z ciężkością choroby u pacjentów.

Materiał i metodyka. Zmierzono stężenie sześciu różnych adipokin: adiponektyny, leptyny, wisfatyny, rezystyny, chemeryny, białka wiążącego retinol 4 u 42 pacjentów z łuszczycą i porównano ze wskaźnikiem nasilenia łuszczycy, powierzchnią zajęcia skóry, wskaźnikiem masy ciała, wskaźnikiem obwodu brzucha i bioder oraz parametrami lipidowymi.

Wyniki. Wyniki wykazały, że adipokiny nie korelują bezpośrednio z nasileniem łuszczycy z wyjątkiem stężeń białka wiążącego retinol 4, które statystycznie istotnie się różniły pomiędzy pacjentami z łagodną, umiarkowaną i ciężką łuszczycą. Stężenie białka wiążącego retinol 4 było podwyższone w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, co może przekładać się na terapeutyczny efekt retinoidów w łuszczycy w zależności od ilości tkanki tłuszczowej. Stosunek adiponektyna/leptyna (A/L) wykazał istotne statystycznie ujemne korelacje ze wskaźnikiem masy ciała ($p < 0,0001$), wskaźnikiem obwodu brzucha i bioder ($p = 0,04$) i tłuszczem trzewnym ($p = 0,0001$) oraz istotne statystycznie dodatnie korelacje ze stężeniem cholesterolu HDL ($p = 0,0005$) u pacjentów z łuszczycą. Powyższe wyniki wskazują na obecność zaburzeń metabolicznych u pacjentów z łuszczycą, ponieważ znaczna ich większość (35 z 42 pacjentów, 83,3%) wykazała nieprawidłowy stosunek A/L $< 0,5$, co świadczy o wysokim ryzyku powikłań sercowo-metabolicznych.

Wnioski. Według naszej najlepszej wiedzy jest to pierwsze badanie oceniające jednocześnie sześć różnych adipokin w surowicy pacjentów z łuszczycą i ich związek z ciężkością choroby i składnikami zespołu metabolicznego, wykazując zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-metabolicznych na podstawie uzyskanego stosunku adiponektyny do leptyny u pacjentów z łuszczycą.

Key words: adipokines, cardiometabolic risk, obesity, psoriasis severity.

Słowa kluczowe: adipokiny, ryzyko sercowo-metaboliczne, otyłość, ciężkość łuszczycy.

INTRODUCTION

Psoriasis is a complex chronic inflammatory disease, no longer regarded as a skin entity only [1]. Particular interest has been focused on psoriatic metabolic comorbidities leading to enhanced risk of atherosclerosis and coronary heart disease [1, 2]. A number of studies have demonstrated an increased prevalence of obesity, hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus in patients with psoriasis [1–3]. Currently obesity is, in fact, one of the major burdens of healthcare systems worldwide. Based on the existing knowledge regarding adipose

WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą dermatozą zapalną o złożonej etiopatogenezie, która nie jest już postrzegana jako choroba ograniczona wyłącznie do skóry [1]. Szczególny nacisk kładzie się na związek łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi, które zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca [1, 2]. Wyniki ostatnich, licznych badań wykazały związek łuszczycy z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią oraz cukrzycą typu 2 [1–3]. Aktualnie otyłość jest jednym z największych wyzwań opieki zdrowotnej na świecie. Na podstawie ostatnich donie-

tissue, in particular visceral adipose tissue is an active endocrine organ involved in the regulation of some metabolic processes, such as glucose homeostasis, lipid metabolism, angiogenesis, blood pressure and inflammation [4]. These metabolic functions are controlled and regulated to a major extent by mediators produced by white adipose tissue, named adipokines [5]. The unbalanced, altered production of pro- and anti-inflammatory adipokines in obesity contributes to the development of a chronic low-grade inflammatory state, which seems to favor worsening psoriatic skin lesions and diminishes treatment response [4]. Development of psoriasis symptoms in obese patients could be mediated via expression of pro-inflammatory adipokines [6]. Taken together, adipokines can have an important role in obesity-related disturbances, and seem to have also a significant role in psoriasis.

OBJECTIVE

Nonetheless, the precise biological mechanism of the relationship between adipokines and psoriasis is still poorly clarified. The purpose of the present study was to assess the serum levels of six particular adipokines in patients with plaque psoriasis, and their correlations with disease severity, obesity and metabolic condition.

MATERIAL AND METHODS

A cross-sectional study was performed and 42 patients (10 women, 32 men) with exacerbation of plaque psoriasis in the age range of 23–90 years (mean age: 51.29 ± 14.46) were prospectively enrolled in the study. Clinical assessments were performed at the enrollment. Epidemiological data were documented using a standardized questionnaire. Data regarding age, gender, height, weight, waist and hip circumference, severity of psoriasis using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), body surface area (BSA) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score were collected by the same investigator (AP) in all patients. The body mass index (BMI) was calculated as weight/height in meters squared (kg/m^2) and participants were classified as being of normal weight ($\text{BMI} 18\text{--}25 \text{ kg}/\text{m}^2$), overweight ($\text{BMI} 25\text{--}30 \text{ kg}/\text{m}^2$) or obese ($\text{BMI} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). In women, a waist-hip ratio (WHR) above 0.85, and in men above 0.9 was regarded as central obesity as defined by the World Health Organization (WHO) criteria for metabolic syndrome. The used protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw with the number KB/115/2017. All patients provided informed consent before participation in

się tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna, jest traktowana nie tylko jako bierny magazyn energii w postaci tłuszczu, lecz także jako aktywny biologicznie lub hormonalnie organ, który nadzoruje wiele procesów metabolicznych, takich jak homeostaza gospodarki węglowodanowej, metabolizm lipidów, angiogeneza, regulacja ciśnienia tętniczego oraz procesów zapalnych [4]. Szczególną rolę w regulacji tych procesów przypisuje się bioaktywnym substancjom, jakimi są adipokiny, wydzielanym przez trzewną tkankę tłuszczową [5]. Niezrównoważona, zaburzona produkcja adipokin pro- i przeciwzapalnych powoduje rozwój przewlekłego stanu zapalnego, który może nasilać zmiany w przebiegu łuszczycy, a także osłabiać efekty terapii przeciwłuszczycowej [6]. W podsumowaniu, adipokiny odgrywają istotną rolę w zaburzeniach związanych z otyłością, a także wydaje się że z łuszczycą.

CEL PRACY

Niewątpliwie dokładny biologiczny mechanizm łączący łuszczycę i adipokiny nie został dotąd dobrze poznany. Celem niniejszej pracy była ocena stężenia sześciu adipokin w surowicy pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz ich korelacji z nasileniem łuszczycy, otyłością i profilem metabolicznym pacjentów.

MATERIAŁ I METODYKA

Do przekrojowego badania zakwalifikowano 42 pacjentów (10 kobiet, 32 mężczyzn) z zaostrzeniem łuszczycy plackowatej w wieku 23–90 lat (średnia wieku: $51,29 \pm 14,46$ roku). Ocena kliniczna pacjentów została przeprowadzona przy przyjęciu do Kliniki Dermatologicznej. Dane epidemiologiczne zebrano według ustandaryzowanego kwestionariusza. Uwzględniono: wiek, płeć, wzrost oraz masę ciała, obwód talii i bioder, parametry dotyczące łuszczycy oceniane przy użyciu wskaźnika ciężkości łuszczycy (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI), powierzchni zajętej skóry (*body surface area* – BSA) oraz kwestionariusza jakości życia (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI). Wszystkie dane pacjentów zostały ocenione i zebrane przez jednego badacza (A.P.). Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczono na podstawie standardowego wzoru: masa ciała/wzrost do kwadratu (kg/m^2), a pacjentów zakwalifikowano do trzech grup na podstawie BMI: masa prawidłowa ($\text{BMI} 18\text{--}25 \text{ kg}/\text{m}^2$), nadwaga ($\text{BMI} 25\text{--}30 \text{ kg}/\text{m}^2$), otyłość ($\text{BMI} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). Wskaźnik talia-biodra (*waist-hip ratio* – WHR) wynoszący u kobiet $> 0,85$ oraz u mężczyzn $> 0,9$ określono jako otyłość centralną na podstawie wytycznych dotyczących zespołu metabolicznego Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Kwestionariusze stosowane w badaniu zostały zaakceptowane

the study. All the procedures followed the Helsinki Declaration.

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw with the number KB/115/2017.

Serum fasting levels of human adiponectin, leptin, resistin, chemerin, visfatin and retinol binding protein 4 (RBP4) were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) purchased from Mediagnost, Reutlingen, Germany and EIA KIT Phoenix Pharmaceuticals, Inc. for visfatin C-terminal. Total leptin, visfatin, resistin, chemerin and RBP4 serum concentrations were expressed in ng/ml, whereas total adiponectin was expressed in µg/ml. ELISAs were carried out in accordance with manufacturers' instructions.

Statistical analysis

Statistical analyses were processed with SAS. Mean, median and standard deviation were calculated where appropriate. Given the small number of subjects enrolled, the ANOVA test was performed to detect differences between patient groups in relation to PASI. To correlate data, a Spearman correlation was used, as appropriate. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among 42 patients studied, 5 (12%) had mild psoriasis (PASI < 10), 24 (57.1%) patients moderate (PASI 10–20) and 13 (30.9%) were diagnosed with the severe form (PASI > 20). In more than 83% of patients, psoriasis had a very large or extremely large effect on quality of life (DLQI > 11). Weight ranged from 54.2 to 138.2 kg with a mean value of 88.44 ± 20.30 kg. Most of the patients presented higher BMI than normal, with 19 patients being overweight and 13 presenting different types of obesity. Most of them have moderate to severe psoriasis. Waist circumference measurements showed that 29/32 men and 7/10 women had a waist circumference exceeding the limit of safety. The average PASI index value registered at enrollment was 18.41 ± 9.29 (table 1).

The present study showed no significant correlations between serum adipokines and PASI or BSA score (*p* > 0.05). What is more, PASI was significantly associated with hsCRP level (*r* = 0.36, *p* = 0.02) and BSA score correlated negatively with total cholesterol (*r* = -0.38; *p* = 0.01). Neither BMI nor WHR correlated with PASI or BSA score. There were some significant correlations in metabolic parameters: WHR was positively associated with chemerin (*r* = 0.30; *p* = 0.04), and negatively with HDL cholesterol (*r* = -0.35; *p* =

przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr KB/115/2017). Wszyscy pacjenci dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu. Wszystkie procedury wykonano zgodnie z Deklaracją helsińską.

Badanie otrzymało zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr KB/115/2017).

Stężenia sześciu adipokin – adiponektyny, leptyny, rezystyny, chemeryny, wisfatyny oraz białka wiążącego retinol 4 (RBP4) – oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA) firmy Mediagnost, Reutlingen, Niemcy oraz EIA KIT Phoenix Pharmaceuticals, Inc. dla C-końcowego odcinka wisfatyny. Stężenia leptyny, wisfatyny, rezystyny, chemeryny oraz białka RBP4 w surowicy zmierzono w ng/ml, natomiast adiponektyny całkowitej w µg/ml. Testy ELISA przeprowadzono według instrukcji producenta.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu programu SAS. Obliczono średnią, medianę oraz odchylenia standardowe. W związku z małą liczbą pacjentów wykorzystano test ANOVA w celu oceny różnic stężeń adipokin między grupami w zależności od wskaźnika PASI w badaniu. Zastosowano współczynnik korelacji Spearmana w celu oceny związku pomiędzy badanymi parametrami. Za wartość istotną statystycznie przyjęto *p* < 0,05.

WYNIKI

Spośród 42 badanych pacjentów u 5 (12%) wystąpiła łuszczycy łagodna (PASI < 10), u 24 (57,1%) umiarkowana (PASI 10–20), a u 13 (30,9%) łuszczycy ciężka (PASI > 20). U ponad 83% pacjentów uzyskano wynik DLQI > 11, który oznacza bardzo niekorzystny wpływ choroby na jakość życia. Masa ciała mieściła się w zakresie od 54,2 do 138,2 kg, średnio 88,44 ± 20,30 kg. U 19 pacjentów zdiagnozowano nadwagę, a u 13 otyłość różnego stopnia. Większość pacjentów z nieprawidłową wartością BMI miała umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy. Obwód talii ponad normę stwierdzono u 29 mężczyzn oraz u 7 kobiet. Średni wskaźnik PASI wynosił 18,41 ± 9,29 (tab. 1).

W badaniu nie wykazano statystycznie istotnej zależności między stężeniem adipokin a wskaźnikami PASI lub BSA (*p* > 0,05). Ponadto wskaźnik PASI pozytywnie korelował ze stężeniem hsCRP (*r* = 0,36, *p* = 0,02), między BSA a stężeniem cholesterolu całkowitego stwierdzono negatywną korelację (*r* = -0,38; *p* = 0,01). Żaden z ocenianych wskaźników – BMI i WHR – nie wykazał istotnego związku z nasileniem łuszczycy (PASI oraz BSA). Stwierdzono statystycznie istotne zależności dotyczące parametrów metabolicz-

Table I. Baseline characteristics of patients with psoriasis ($n = 42$)**Tabela I.** Charakterystyka podstawowa pacjentów z łuszczycą ($n = 42$)

Variable/Parametr	Value/Wartość
Age, mean \pm SD [years]/ Wiek, średnia \pm SD [lata]	51.29 \pm 14.46
Gender ratio, M/F/ Proporcja płci, M/K	32/10
Waist circumference, mean \pm SD [cm]/ Obwód pasa, średnia \pm SD [cm]	105.33 \pm 15.24
WHR, mean \pm SD/ WHR, średnia \pm SD	1.00 \pm 0.082
BMI, mean \pm SD [kg/m ²]/ BMI, średnia \pm SD [kg/m ²]	29.13 \pm 5.60
PASI, mean \pm SD/ PASI, średnia \pm SD	18.41 \pm 9.29
BSA, mean \pm SD/ BSA, średnia \pm SD	33.29 \pm 18.94
Disease duration, mean \pm SD [years] Czas trwania choroby, średnia \pm SD [lata]	17.7 \pm 15.17
Adiponectin, mean \pm SD [μ g/ml]/Adiponektyna, średnia \pm SD [μ g/ml]	0.84 \pm 0.58
Leptin, mean \pm SD [ng/ml]/ Leptyna, średnia \pm SD [ng/ml]	6.06 \pm 5.51
Chemerin, mean \pm SD [pg/ml]/ Chemeryna, średnia \pm SD [pg/ml]	0.90 \pm 0.40
Visfatin, mean \pm SD [ng/ml]/ Wisfatyna, średnia \pm SD [ng/ml]	2.08 \pm 0.33
Resistin, mean \pm SD [ng/ml]/ Rezystyna, średnia \pm SD [ng/ml]	1.11 \pm 0.26
RBP4, mean \pm SD [ng/ml]/ RBP4, średnia \pm SD [ng/ml]	2.27 \pm 0.22

WHR – waist-hip ratio, BMI – body mass index, PASI – Psoriasis Area and Severity Index, BSA – body surface area, RBP4 – retinol binding protein 4.
WHR – wskaźnik talia-biodra, BMI – wskaźnik masy ciała, PASI – wskaźnik ciężkości łuszczycy, BSA – powierzchnia zajęcia skóry, RBP4 – białko wiążące retinol 4.

0.02). LDL cholesterol correlated significantly with hsCRP ($r = -0.4$; $p = 0.006$). We measured adiponectin/leptin ratio (A/L ratio) and found significant negative correlations with BMI ($r = -0.61$; $p < 0.0001$), WHR ($r = -0.31$; $p = 0.04$) and visceral fat ($r = -0.56$; $p = 0.0001$) and a correlation with HDL cholesterol ($r = 0.52$; $p = 0.0005$). There was no statistically significant relationship between A/L ratio and hsCRP ($p > 0.05$).

There was a statistically significant difference among patients with mild, moderate and severe psoriasis in RBP4 concentrations ($p = 0.037$). Other adipokines did not have any statistical differences between the groups (fig. 1).

DISCUSSION

Growing evidence supports the notion that psoriasis is associated with metabolic comorbidities and with higher cardiovascular risk than the healthy population [1, 3, 7]. Obesity and psoriasis may influence each other via adipokine expression that could lead to a more severe course of psoriasis [4].

nach: wartość WHR korelowała pozytywnie ze stężeniem chemeryny ($r = 0,30$; $p = 0,04$), a negatywnie ze stężeniem frakcji HDL cholesterolu ($r = -0,35$; $p = 0,02$). Frakcja LDL cholesterolu była istotnie związana z hsCRP ($r = -0,4$; $p = 0,006$). Zmierzono stosunek adiponektyna/leptyna (A/L), który istotnie ujemnie korelował z BMI ($r = -0,61$; $p < 0,0001$), WHR ($r = -0,31$; $p = 0,04$) i tkanką tłuszczową trzewną ($r = -0,56$; $p = 0,0001$), a pozytywnie ze stężeniem frakcji HDL cholesterolu ($r = 0,52$; $p = 0,0005$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wskaźnikiem A/L a hsCRP ($p > 0,05$).

Porównując stężenia adipokin między grupami pacjentów wyodrębnionymi w zależności od wskaźnika PASI, wykazano jedynie różnice w stężeniach RBP4 ($p = 0,037$). W przypadku pozostałych adipokin nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami (ryc. 1).

OMÓWIENIE

Coraz więcej danych wykazuje, że łuszczycą wiąże się z licznymi chorobami metabolicznymi i ryzykiem sercowonaczyniowym w porównaniu

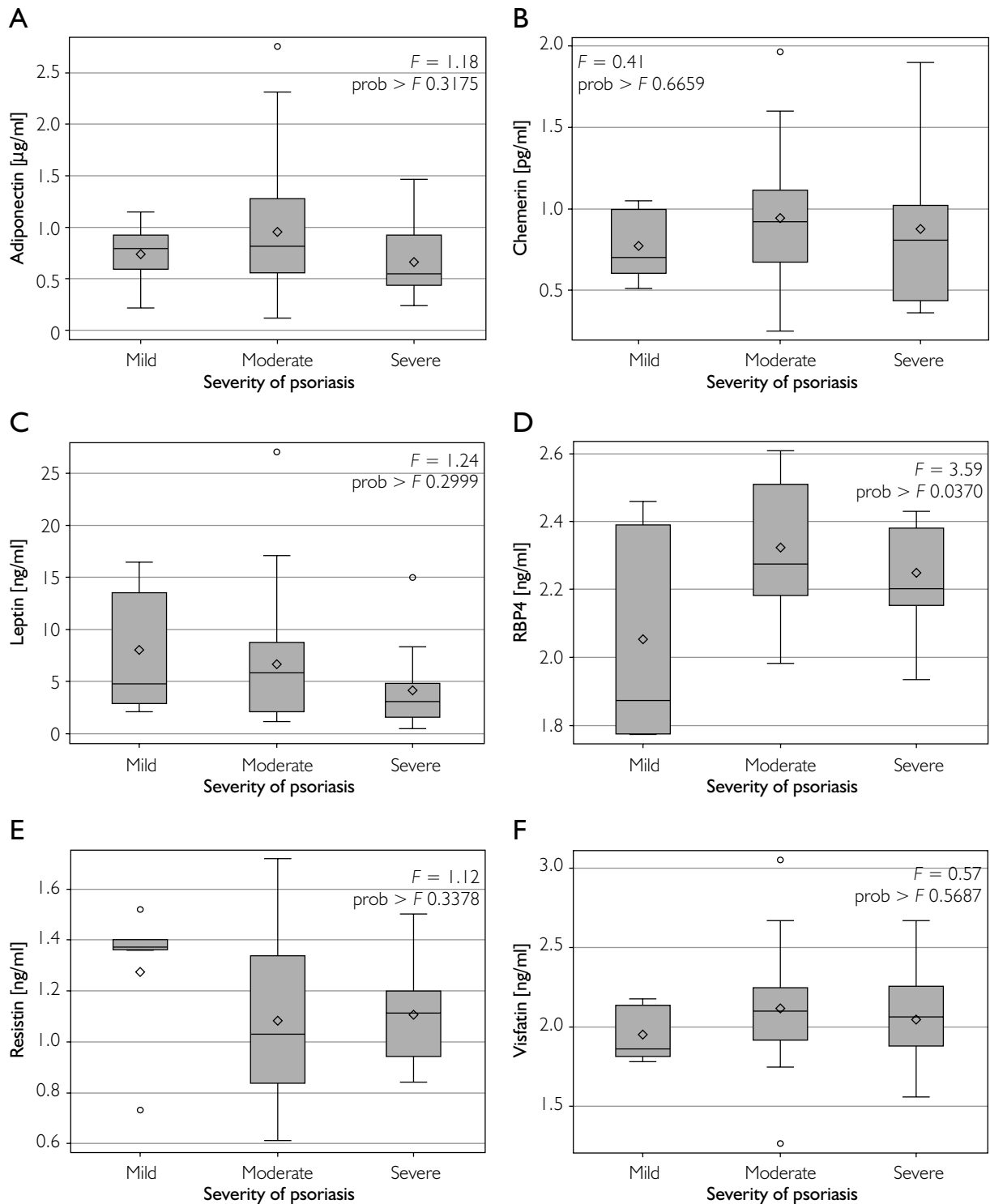


Figure 1. Boxplot of differences between patients with mild, moderate and severe psoriasis for adiponectin (A), chemerin (B), leptin (C), retinol binding protein 4 (RBP4) (D), resistin (E), and visfatin (F) serum concentrations, respectively

Rycina 1. Wykres słupkowy dotyczący różnic stężeń adiponektyny (A), chemeryny (B), leptyny (C), białka wiążącego retinol 4 (RBP4) (D), rezystyny (E) i wisfatyny (F) u pacjentów z łagodną, średnio nasiloną i ciężką łuszczycą określoną na podstawie PASI

The major finding of the present study is that adipokines (adiponectin, leptin, chemerin, visfatin, resistin) are not significantly associated with psoriasis severity and cannot be regarded as potential markers of the disease severity. Our results are inconsistent

z populacją zdrową [1, 3, 7]. Łuszczyca może ulegać zaostrzeniu u pacjentów z zespołem metabolicznym lub z izolowanymi jego składowymi [4]. Uzasadnione jest badanie wpływu zaburzeń stanu metabolicznego na przebieg łuszczycy i ich leczenie.

with some previous studies which have shown that adipokines are significantly associated with psoriasis severity [8–10]. Johnston *et al.* found that serum resistin correlated with disease severity [8]. Baran *et al.* obtained evidence that serum adiponectin levels increased and serum leptin levels decreased with psoriasis severity [9]. Frühbeck *et al.* underlined that adiponectin and leptin are adipokines which may play a pivotal role in the pathophysiological link between adipose tissue dysfunction and cardiometabolic alterations and proposed new cutoffs for the adiponectin/leptin ratio to assess cardiometabolic risk in clinical practice [11]. We found that only 4 patients had an A/L ratio > 1 with low cardiometabolic risk, 3 patients have moderate cardiometabolic risk, and 35 (83.3%) show an A/L ratio < 0.5, which indicates high cardiometabolic risk in those patients.

What is interesting in our study, RBP4 concentrations differ among mild, moderate and severe psoriasis, and they do not increase in parallel with PASI, as might be expected: patients with a moderate course of psoriasis had the highest levels of RBP4. Published data on retinol binding protein 4 in psoriasis are still sparse. To the best of our knowledge, none of the studies on psoriasis and RBP4 showed that kind of results [5, 12]. In German studies RBP4 plasma levels were lower in psoriasis patients compared to the control group and no correlation with PASI was found [5]. Romani *et al.* showed higher RBP4 concentrations in psoriasis patients and no statistically significant decrease after clinical control or phototherapy treatment [12]. In addition, the study by Baran *et al.* showed that RBP4 was increased but without any statistical significance, and no significant correlation between PASI and RBP4 levels was noted [13].

We also found that most of the psoriasis patients were overweight or obese, which is similar to previous studies [9, 10]. Noteworthy is, in particular, the fact that we found some significant correlations with serum lipids. In research data, there is no mention about the negative correlation between BSA score with total cholesterol or LDL cholesterol with hsCRP level in psoriatic patients. We want to underline that LDL should not be described as “bad cholesterol”, because like HDL cholesterol it is also essential for the proper transport of cholesterol in the peripheral blood. Serum lipid levels have been evaluated in many different groups of psoriatic patients in comparison to relevant healthy controls, but the results are still not clear [14]. Our findings could signify the presence of a metabolic disturbance in psoriatic patients with the need of deeper examination of the metabolic status in psoriasis patients.

There is some debate whether adipokines could be prognostic markers in other inflammatory diseases,

W prezentowanych badaniach żadna z pięciu badanych adipokin: adiponektyna, leptyna, chemeryna, wisfatyna oraz rezystyna, nie korelowała bezpośrednio z nasileniem łuszczycy (PASI oraz BSA) i nie może być rozpatrywana jako potencjalny marker nasilenia procesu łuszczycowego. Otrzymane wyniki nie są spójne z wynikami innych badań, w których stwierdzono statystycznie istotny związek między stężeniem adipokin a nasileniem łuszczycy [8–10]. Johnston i wsp. wykazali, że stężenie rezystyny w surowicy koreluje ze stopniem nasilenia łuszczycy [8]. Również badanie Baran i wsp. potwierdziło związek między niskim stężeniem przeciwzapalnej adiponektyny oraz wysokim stężeniem prozapalnej leptyny z nasileniem zmian łuszczycowych [9]. Ponadto w badaniu Frühbeck i wsp. zwrócono uwagę, że stężenie adiponektyny i leptyny prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w dysfunkcji tkanki tłuszczowej i we wzroście ryzyka powikłań kardiometabolicznych [11], dlatego zaproponowano nowe normy wskaźnika adiponektyna/leptyna (A/L) do oceny ryzyka kardiometabolicznego w praktyce klinicznej. W naszej pracy tylko 4 pacjentów miało A/L > 1, co odpowiada niskiemu ryzyku kardiometabolicznemu, 3 pacjentów miało umiarkowane ryzyko kardiometaboliczne, natomiast aż 35 (83,3%) pacjentów miało A/L < 0,5, co wskazuje na wysokie ryzyko kardiometaboliczne.

W naszych badaniach uwagę zwraca różnica stężeń RBP4 między grupami pacjentów z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką łuszczycą. Stężenie RBP4 nie wzrastało, tak jak by tego oczekiwano, liniowo wraz z nasileniem łuszczycy. Najwyższe stężenia RBP4 wykazano u pacjentów z umiarkowaną łuszczycą, co może poniekąd tłumaczyć terapeutyczny efekt retinoidów w łuszczycy w zależności od ilości tkanki tłuszczowej. Rola RBP4 w patogenezie łuszczycy jest nadal mało poznana. Według naszej wiedzy nie opublikowano dotąd pracy przedstawiającej podobne wyniki dotyczące RBP4 w łuszczycy. W badaniu Gerdes i wsp. stężenie RBP4 było zmniejszone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną i nie stwierdzono zależności między RBP4 i PASI [5]. Natomiast Romani i wsp. stwierdzili wyższe wyjściowe stężenia RBP4 u pacjentów z łuszczycą i zmniejszenie stężenia po kontroli klinicznej lub w grupie poddanej fototerapii, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie [12]. Baran i wsp. także odnotowali podwyższone stężenie RBP4 u pacjentów z łuszczycą, ale bez istotności statystycznej i bez korelacji z PASI [13].

W naszym badaniu zauważono, że większość pacjentów miała nadwagę lub otyłość, co jest porównywalne z wynikami innych prac. Warto podkreślić istotny związek między łuszczycą a parametrami lipidowymi w surowicy. W żadnym z opublikowanych

such as multiple sclerosis [15] or rheumatoid arthritis [16], because those patients have a higher systemic inflammatory burden than patients whose disease is limited only to the skin.

A major limitation of the present study is that the number of patients with psoriasis was small and there was no control group, which would give an important equalization to a healthy non-psoriatic population's results. Also, we assessed six particular adipokines and their relation to psoriasis. We did not measure the levels of inflammatory cytokines (e.g. TNF- α and interleukins), which play a pivotal role in the psoriasis pathogenesis.

CONCLUSIONS

To the best of our knowledge this is the first study assessing six different adipokines in sera of patients with psoriasis and their correlation with disease severity and metabolic syndrome components, showing increased cardiovascular risk based on adiponectin/leptin ratio. Future studies are needed to identify additional players involved in the pathogenesis of psoriasis severity connecting the components of metabolic syndrome with the immunity and cardiovascular risk.

FUNDING

This project was funded by grant 1M4/NM2/17 from the Medical University of Warsaw.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

badani na temat łuszczycy nie stwierdzono zależności między wskaźnikiem BSA a stężeniem cholesterolu całkowitego, jak również między białkiem ostrej fazy (hsCRP) a stężeniem frakcji LDL cholesterolu. Uważamy, że frakcja LDL cholesterolu nie powinna być rozpatrywana wyłącznie jako „zły cholesterol”, ponieważ podobnie jak HDL jest niezbędna do prawidłowego transportu cząsteczek cholesterolu w krwi obwodowej. Stężenia lipidów w surowicy były wielokrotnie oznaczane u pacjentów z łuszczycą i porównywane z populacją zdrową, jednak wyniki tych badań nadal są niejednoznaczne [14]. Wyniki naszego badania oznaczają, że największe znaczenie ma kliniczna obecność zaburzeń metabolicznych, a także potwierdzają potrzebę diagnostyki pacjentów z łuszczycą pod kątem ich kondycji metabolicznej.

Wciąż trwa debata, czy adipokiny mogą stanowić markery prognostyczne w innych chorobach zapalnych, takich jak stwardnienie rozsiane [15] lub reumatoidalne zapalenie stawów [16], w których występuje bardziej rozległy przewlekły stan zapalny niż w chorobach z zajęciem przede wszystkim skóry.

Głównym ograniczeniem przedstawionego badania jest niewielka grupa badana oraz brak grupy kontrolnej, co uniemożliwia porównanie badanych parametrów między populacją zdrową a grupą chorych na łuszczycę. Ponadto oceniono sześć adipokin i ich związek z łuszczycą, ale nie wzięto pod uwagę innych cytokin związanych ze stanem zapalnym, takich jak TNF- α czy interleukiny prozapalne, które odgrywają ważną rolę w patogenezie procesu łuszczycowego.

WNIOSKI

Według naszej wiedzy jest to pierwsze badanie, w którym oceniono stężenia sześciu adipokin u pacjentów z łuszczycą i elementami zespołu metabolicznego, wykazujące zwiększone ryzyko kardiometaboliczne oceniane na podstawie stosunku adiponektyny do leptyny. Niezbędne są kolejne badania, aby poznać inne markery istotne w patogenezie łuszczycy oraz zaburzeń metabolicznych mających wpływ na stan zapalny i ryzyko sercowo-naczyniowe.

ŹRÓDŁO FINANSOWANIA

Projekt badawczy finansowano z dotacji 1M4/NM2/17 z Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Boehncke W.H.:** Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol* 2018, 9, 579.
2. **Owczarczyk-Saczonek A.B., Nowicki R.J.:** Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postep Dermatol Alergol* 2015, 32, 290-295.
3. **Jacobi A., Langenbruch A., Purwins S., Augustin M., Radtke M.A.:** Prevalence of obesity in patients with psoriasis: results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology* 2015, 231, 231-238.
4. **Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A.:** The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 1876-1885.
5. **Gerdes S., Osadtschy S., Rostami-Yazdi M., Buhles N., Weichenthal M., Mrowietz U.:** Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 – mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol* 2012, 21, 43-47.
6. **Bai F., Zheng W., Dong Y., Wang J., Garstka M.A., Li R., et al.:** Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018, 9, 1266-1278.
7. **Bardazzi F., Balestri R., Baldi E., Antonucci A., De Tommaso S., Patrizi A.:** Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther* 2010, 23 Suppl 1, S14-S19.
8. **Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E., Aphale A., Sigmarsdottir A.A., Gunnarsson S.I., et al.:** Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008, 159, 342-350.
9. **Baran A., Flisiak I., Jaroszewicz J., Świdarska M.:** Effect of psoriasis activity on serum adiponectin and leptin levels. *Postep Dermatol Alergol* 2015, 32, 101-106.
10. **Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A., et al.:** Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24, 1386-1394.
11. **Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Gómez-Ambrosi J.:** Adiponectin-leptin ratio: a promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte* 2018, 7, 57-62.
12. **Romani J., Caixàs A., Ceperuelo-Mallafré V., Carrascosa J.M., Ribera M., Rigla M., et al.:** Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 2013, 305, 105-112.
13. **Baran A., Świdarska M., Flisiak I.:** The effect of topical treatment and psoriasis severity on serum retinol-binding protein-4 levels. *J Dermatolog Treat* 2016, 27, 114-119.
14. **Farshchian M., Zamanian A., Farshchian M., Monsef A.R., Mahjub H.:** Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21, 802-805.
15. **Coban A., Düzel B., Tüzün E., Tamam Y.:** Investigation of the prognostic value of adipokines in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017, 15, 11-14.
16. **Lee Y.H., Bae S.C.:** Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2018, 21, 664-672.

Submitted: 12.11.2018

Accepted: 6.02.2019

Otrzymano: 12.11.2018 r.

Zaakceptowano: 6.02.2019 r.

How to cite this article

Pasierb A., Pietrzak R., Rykowski P., Bartoszewicz Z., Stakun M., Rudnicka L., Czuwara J.: Serum concentrations of adipokines in psoriasis and cardiometabolic risk. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 16-24. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83441>.