

## Łuszczyca a osteoporoza. Łuszczyca a menopauza. Część 3

### *Psoriasis and osteoporosis*

Agnieszka Gerkowicz<sup>1</sup>, Aldona Pietrzak<sup>1</sup>, Adam Nogalski<sup>2</sup>, Tomasz Lúbek<sup>2</sup>, Bartłomiej Wawrzycki<sup>1</sup>, Karolina Kowalczyk<sup>1</sup>, Marta Makara-Studzińska<sup>3</sup>, Grażyna Chodorowska<sup>1</sup>, Tomasz Paszkowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Adam Nogalski, prof. nadzw.

<sup>3</sup>Samodzielna Pracownia Zdrowia Psychicznego, Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Marta Makara-Studzińska

<sup>4</sup>III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 159–162

### Streszczenie

Hormony są istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg wielu procesów fizjologicznych w ludzkim organizmie. Dobrym przykładem jest tu udział hormonów w metabolizmie tkanki kostnej. Hormony płciowe, takie jak estrogeny i androgeny, hormon wzrostu czy kalcytonina, indukują wzrost tkanki kostnej, natomiast parathormon i kortykosteroidy mogą indukować osteoporozę. Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się małą masą kości i zmianami w architekturze tkanki kostnej, co prowadzi do zwiększonej podatności na złamania. Osteoporoza pomenopauzalna jest najczęstszą postacią osteoporozy inwolucyjnej. Związek pomiędzy utratą masy kostnej a menopauzą przykuwa uwagę środowiska naukowego od wielu lat i jest przedmiotem intensywnych badań. Niewiele natomiast wiadomo o wpływie łuszczycy na metabolizm kostny. Łuszczyca jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry dotyczącą 2–3% populacji. Do jej cech charakterystycznych należą zaburzenia immunologiczne, nadmierna proliferacja naskórka, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów oraz nadmierna angiogeneza. W ostatnim okresie wykazano współwystępowanie łuszczycy z różnymi chorobami układowymi. Niewiele jest badań wskazujących na możliwy związek pomiędzy łuszczycą a zmniejszoną gęstością mineralną kości. Z drugiej strony współczesne koncepcje sugerują związek tych dwóch chorób na podstawie udziału wspólnych dla patogenezy łuszczycy i osteoporozy czynników zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  i interleukina 6.

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, menopauza, łuszczyca.

### Summary

Hormones are known to be an important factor influencing many crucial physiological processes in the human body. Bone metabolism is a good example of such regulatory contribution of hormones. Sex hormones like estrogens and androgens, growth hormone or calcitonin support bone growth. On the other hand, parathormone and corticosteroids may induce osteoporosis. Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by architectural deterioration of bone tissue and low bone mass, which results in increased bone fragility. Postmenopausal osteoporosis is the most common type of involutational osteoporosis. The connection between menopause and loss of bone mass has attracted attention of the scientific community for many years and has been intensively investigated. There is little known about influence of psoriasis on bone metabolism. Psoriasis is a chronic and relapsing skin disease with a population prevalence of 2-3%. It is characterized by immunological dysfunction, epidermal hyperproliferation, impaired differentiation of keratinocytes and excessive angiogenesis. In recent years, psoriasis has been recognized as a disease associated with systemic comorbidities. Data about

Adres do korespondencji:

Aldona Pietrzak, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13, 20-080 Lublin, tel. +48 81 532 36 47, e-mail: aldonkapietrzak@o2.pl

the possible association between reduced mineral bone density and psoriasis are limited. Modern conceptions implying such connection are mainly based on common inflammatory factors like tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) or IL-6, which are involved in pathophysiology of both psoriasis and osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis, menopause, psoriasis.

Badania ostatnich lat dostarczyły wielu przekonujących dowodów na związek między gospodarką mineralną kości a hormonami, czego klinicznym przejawem może być chociażby znaczny ubytek masy kostnej związany z menopauzą [1]. Związek ten potwierdzają również badania molekularne, które wykazały zaangażowanie receptorów estrogenowych w metabolizmie kości.

Coraz więcej dowodów wskazuje, że rodzina ERRs (*estrogen related receptors*) współoddziałuje z receptorami estrogenowymi (*estrogen receptors* – ERs) w różnych typach komórek poprzez konkurencję o miejsca DNA i koaktywatory. W obecności wspólnych koaktywatorów ERs oraz ERRs rozpoznają na promotorze docelowego genu te same miejsca wiążące. W ten sposób osteopontyna, glikoproteina biorąca udział w remodelingu kości, ma promotor, kontrolowany przez ER $\alpha$ , ERR $\alpha$  lub ERR $\gamma$  [2].

## Osteoporoza

Osteoporoza (gr. *osteon* – kość, gr. *poros* – dziura, otwór) jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się małą masą kości i zmianami w architekturze tkanki kostnej, co prowadzi do zwiększonej podatności na złamania [1, 3]. Rozwój osteoporozy jest podstępny. Choroba ta właściwie nie daje objawów, zwykle pierwszym symptomem, który sugeruje osteoporozę, jest złamanie, które powstaje przy niewielkim nawet urazie, a niekiedy bez istotnego czynnika zewnętrznego [1, 3].

Pod względem klinicznym wyróżnia się osteoporozę miejscową i uogólnioną. Osteoporoza miejscowa ma charakter wtórny i jest zwykle spowodowana stanem zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów, tłuszczycowe zapalenia stawów) czy długotrwałym unieruchomieniem. Osteoporoza uogólniona dzieli się natomiast na pierwotną i wtórną. Najczęstszą postacią jest osteoporoza pierwotna, która stanowi 80% wszystkich przypadków i może być idiopatyczna lub inwolucyjna. Z kolei inwolucyjna dzieli się na pomenopauzalną (80%) oraz starczą (20%). Wtórna osteoporoza jest następstwem chorób lub stosowanych leków [3]. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia złamania kości w przebiegu osteoporozy może wystąpić u 30–40% kobiet po 50. roku życia [4].

W czasie rozwoju osobniczego kości rosną do 16.–18. roku życia, osiągając masę szczytową w wieku ok. 30–39 lat. W następnym okresie życia przewagę zyskują czynniki powodujące ubytek masy kostnej. Na czas i stopień destrukcji tkanki kostnej ma wpływ wiele czynników, w tym predyspozycje genetyczne, wiek, płęć żeńska, waga budowa ciała, zaburzenia hormonalne,

czynniki dietetyczne oraz styl życia. Osteoporoza może się również pojawić w przebiegu wielu chorób lub na skutek stosowania licznych leków [1].

W wyniku starzenia tkanka kostna u kobiet maleje o 40–50%, natomiast u mężczyzn o ok. 30%. Wyjściowa masa szczytowa kości męskiej jest o 30–50% większa, oczywiste jest więc, że kobiety są znacznie bardziej narażone na osteoporozę i jej konsekwencje, tj. złamania [1, 3].

Okres przekwitania jest niezwykle istotny w rozwoju osteoporozy. Im wcześniej kobieta przestaje miesiączkować – czy to z przyczyn fizjologicznych, czy w następstwie zabiegu chirurgicznego – tym wcześniej dochodzi do zmniejszenia stężenia estrogenów i rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej. W początkowym okresie po menopauzie utrata masy kostnej może dochodzić nawet do 3–5% na rok [5].

Istotną rolę w procesie zrzesotnienia kości odgrywa gospodarka wapniowa. Wapń jako podstawowy składnik kości musi być dostarczany w odpowiedniej ilości i jednocześnie muszą prawidłowo funkcjonować mechanizmy regulujące jego wchłanianie. Dobowe zapotrzebowanie wapnia u kobiet po menopauzie jest różnie oceniane przez autorów i waha się w przedziale od 1200 mg do 1500 mg [1, 6]. W przypadku niedoborów tego pierwiastka parathormon uzupełnia niedobory poprzez resorpcję kości. Do właściwego wchłaniania wapnia konieczna jest m.in. witamina D, produkowana w skórze pod wpływem promieni słonecznych. Zdolność jej wytwarzania spada u kobiet w okresie menopauzy [1, 3].

Innym ważnym elementem prowadzącym do rozwoju osteoporozy jest zmniejszony wysiłek fizyczny. Wykazano, że siedzący tryb życia lub długotrwałe unieruchomienie powodują demineralizację i osłabienie kości [1, 5].

Kolejnym czynnikiem „wspomagającym” rozwój osteoporozy jest palenie tytoniu i picie alkoholu. Obydwa te czynniki wpływają niekorzystnie na metabolizm witaminy D, dodatkowo alkohol wykazuje działanie toksyczne na osteoblasty [1, 5].

Wreszcie niebagatelne znaczenie ma wiele chorób i leków. Do najistotniejszych należą: nadczynność przytarczyc, kory nadnerczy i tarczycy, akromegalia, cukrzyca typu 1, a także endometrioza czy niewydolność gonad zarówno pierwotna, jak i wtórna. Do zmniejszenia gęstości mineralnej kości prowadzą również choroby przewodu pokarmowego przebiegające z zaburzeniami trawienia lub wchłaniania pokarmów oraz choroby nerek, przewlekłe choroby układu oddechowego, zaburzenia hematologiczne oraz choroby reumatyczne, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy tłuszczycowe zapalenie stawów [1].

## Osteoporoza a łuszczyca

W ostatnim okresie pojawiło się zainteresowanie wpływem łuszczyki na rozwój osteoporozy. Wykazano, że podobne mediatory zaangażowane w patogenezę łuszczyki mogą również prowadzić do rozwoju osteoporozy. Jedną z kluczowych i najlepiej poznanych cytokin biorącą udział w powstawaniu zmian łuszczykowych jest czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Zwiększone stężenie tej cytokiny obserwowano w licznych badaniach u chorych z aktywną łuszczyką [7]. Wykazano również dodatnią korelację między stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy a wskaźnikiem PASI (*psoriasis area severity index*) [7]. Zwrócono uwagę, że TNF- $\alpha$  może pobudzać rozwój osteoklastów, przez co nasila resorpcję kości [8–10]. Co więcej, u chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów stwierdzono, że zastosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  spowodowało zmniejszenie wytwarzania osteoklastów [10]. Innym czynnikiem pobudzającym resorpcję kości jest interleukina 6 (IL-6) [8]. Zwiększone stężenie tej cytokiny obserwowano w surowicy pacjentów z łuszczyką w czasie aktywnej choroby [11], jak również w obrębie blaszek łuszczykowych [12]. Biorąc pod uwagę te dane, zasugerowano, że ze względu na zwiększone stężenia IL-6 i TNF- $\alpha$  występujące u chorych z łuszczyką pacjenci ci są bardziej predysponowani do rozwoju osteoporozy niż osoby zdrowe [8, 9].

Co ciekawe, zwiększone stężenia TNF- $\alpha$  oraz IL-6 stwierdzono również w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie [8]. Z kolei zastosowanie raloksyfenu będącego selektywnym modulatorem receptora estrogenowego u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną spowodowało zmniejszenie ekspresji IL-6 oraz TNF- $\alpha$  [8, 13].

Innym czynnikiem, który sugeruje możliwy związek łuszczyki i osteoporozy, jest osteopontyna. Ta wielofunkcyjna glikofosfoproteina wytwarzana jest przez wiele komórek, w tym m.in. osteoblasty, osteoklasty, limfocyty T i B, komórki NK (*natural killers*), makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki śródbłonka naczyń czy komórki nabłonkowe [14, 15]. Zaproponowano, aby zwiększone stężenie osteopontyny w osoczu uznać za biomarker pozwalający na wczesne rozpoznanie osteoporozy u kobiet po menopauzie [16]. Wykazano również, że zmniejszeniu stężenia osteopontyny u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną towarzyszyło zwiększenie gęstości mineralnej kości [16]. Warto zaznaczyć, że zwiększone stężenie osteopontyny stwierdzono również w osoczu chorych z łuszczyką [14]. Co więcej, u tych chorych zwiększone stężenie osteopontyny korelowało z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. W badaniu tym stwierdzono również zwiększone stężenie osteopontyny u chorych z łuszczyką i cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym, choć nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z osobami zdrowymi [14]. Autorzy badania sugerują, że zwiększone stężenie osteopontyny jest niekorzystnym czynnikiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu łuszczyki.

Czułym i specyficznym markerem obrotu kostnego jest niekolagenowe białko macierzy kostnej – osteokalcyne [17]. Znacznie zwiększone stężenie osteokalcyne stwierdzono w surowicy pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w porównaniu z osobami zdrowymi [17]. Uważa się, że w przebiegu osteoporozy u kobiet niedobór wapnia powoduje zmniejszone tworzenie kryształów hydroksyapatytu, co prowadzi dalej do zmniejszenia mineralizacji kości. Przez to wolna osteokalcyne może być wykryta we krwi obwodowej [17]. Warto zaznaczyć, że zwiększone stężenie osteokalcyne stwierdzono również u chorych z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów [18].

Część autorów sugeruje, że terapia przeciwluszczykowa może mieć wpływ na przebieg osteoporozy. Osmančević i wsp. [19] wykazali, że zastosowanie naświetlań UVB 311 nm lub szeroko zakresowego UVB u pacjentek z łuszczyką, które przeszły menopauzę, spowodowało zwiększenie stężenia w surowicy metabolitu witaminy D kalcydiolu z  $36,8 \pm 17$  ng/ml przed leczeniem do  $59,6 \pm 18,7$  ng/ml. Badanie to wskazuje, że fototerapia metodą UVB prowadzi nie tylko do poprawy stanu miejscowego skóry, lecz także wywiera korzystny efekt na kości [19]. W innym badaniu stwierdzono korzystny wpływ naświetlań metodą UVB na gęstość mineralną kości u pacjentek z łuszczyką w wieku pomenopauzalnym [20].

Podjęto również próby oceny gęstości mineralnej kości u pacjentów z łuszczyką. Uważa się, że u chorych z łuszczyką do czynników, które mogą negatywnie wpływać na kości, należą nadmierne spożycie alkoholu, palenie papierosów czy zmniejszenie aktywności fizycznej [21, 22]. W przypadku łuszczykowego zapalenia stawów dodatkowo sugeruje się udział steroidoterapii w powstawaniu zmian o charakterze osteoporozy [9]. Pedreira i wsp. [10] nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w gęstości mineralnej kości w obrębie kręgow w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i proksymalnej części kości udowej u pacjentek w wieku pomenopauzalnym z łuszczyką lub łuszczykowym zapaleniem stawów w porównaniu z osobami zdrowymi. Podobne wyniki uzyskali Millard i wsp. [21]. Co ciekawe, badacze ci wykazali, że chorzy z łuszczykowym zapaleniem stawów mieli istotnie mniejszą gęstość mineralną kości w porównaniu z osobami z samą łuszczyką [21]. Z kolei Frediani i wsp. [23] u chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów obserwowali zmniejszenie gęstości mineralnej kości przynajmniej w jednym z ocenianych punktów u 100% pacjentek w wieku pomenopauzalnym, 67% w wieku przedmenopauzalnym i u 80% mężczyzn [23]. Odmienne wyniki uzyskali Osmancevic i wsp. [20], którzy wykazali zwiększoną gęstość mineralną kości w obrębie bioder u pacjentek z łuszczyką w wieku powyżej 60 lat [19]. Szczególnie interesujące wydaje się badanie przeprowadzone przez Dreihera i wsp. [22], w którym wzięło udział 7936 osób z łuszczyką w wieku 51–90 lat i 14 835 zdrowych osób. Au-

torzy wykazali istotny statystycznie związek pomiędzy występowaniem łuszczycy i osteoporozy u mężczyzn, podczas gdy takiej zależności nie stwierdzono u kobiet [22]. Według badaczy różnica ta wynika z odmiennego mechanizmu powstawania osteoporozy w zależności od płci. U kobiet niedobór estrogenów i menopauza są silniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy niż łuszczycy, podczas gdy u mężczyzn do powstania osteoporozy częściej prowadzą choroby układu. Według autorów w opisywanym badaniu zmiany kostne u mężczyzn powstały w przebiegu łuszczycy. Dlatego zasugerowano, aby chorych z łuszczycą monitorować pod kątem rozwoju osteoporozy [22].

Biorąc pod uwagę, że wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących związku łuszczycy i osteoporozy nie są jednoznaczne, wydaje się celowe przeprowadzenie dalszych badań na większej liczbie chorych, co pozwoli ocenić, czy łuszczycy jedynie modyfikuje przebieg osteoporozy, czy też obie te choroby są ze sobą powiązane.

## Piśmiennictwo

1. Tłustochowicz W, Korkosz M. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1743-8.*
2. Krahn-Bertil E, Bolzinger MA, Andre V, et al. Expression of estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) in human skin. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 427-32.
3. Synenky O, Synenka M, Chopyak V, Lishchuk-Yakymovych K. Osteoporoza w praktyce lekarza reumatologa. *Reumatologia* 2009; 47: 360-3.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669-74.
5. Suzin J, Szubert M, Kowalczyk K. Osteoporoza – częsty problem kobiety po menopauzie. *Prz Menopauz* 2009; 13: 320-3.
6. Andrykowski G. Suplementacja wapnia po menopauzie. *Prz Menopauz* 2006; 10: 329-32.
7. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 7-21.
8. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, et al. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses* 2006; 67: 1403-5.
9. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, et al. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol* 2011; 50: 30-5.
10. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R16.
11. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, 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: 1386-94.
12. Goodman WA, Levine AD, Massai JV, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J Immunol* 2009; 183: 3170-6.
13. Gianni W, Ricci A, Gazzaniga P, et al. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha synthesis in vivo: results from a pilot clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6097-9.
14. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, et al. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 225-30.
15. Witkiewicz W, Czyżewska-Buczyńska A, Bałasz S, Gnus JJ. Rola osteopontyny w chorobach sercowo-naczyniowych. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2010; 29: 79-83.
16. Chiang TI, Chang IC, Lee HS, et al. Osteopontin regulates anabolic effect in human menopausal osteoporosis with intermittent parathyroid hormone treatment. *Osteoporos Int* 2011; 22: 577-85.
17. Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26: 70-3.
18. Franck H, Ittel T. Serum osteocalcin levels in patients with psoriatic arthritis: an extended report. *Rheumatol Int* 2000; 19: 161-4.
19. Osancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. UVB therapy increases 25(OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 172-8.
20. Osancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 240-6.
21. Millard TP, Antoniadou L, Evans AV, et al. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 446-8.
22. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1643-9.
23. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 138-43.