

# Znaczenie wybranych adipokin w łuszczycy

## Role of selected adipokines in psoriasis

Anna Baran, Iwona Flisiak, Bożena Chodynicka

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

Przegl Dermatol 2011, 98, 422–428

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
łuszczycyca, rezystyna,  
chemeryna, wisfatyna, białko  
wiążące retinol 4.

**KEY WORDS:**  
psoriasis, resistin, chemerin,  
wisfatin, retinol binding  
protein-4.

Łuszczycyca jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry, dotyczącą 1,5–3% populacji. Charakteryzuje się nieprawidłową proliferacją naskórka, zaburzeniami immunologicznymi z przewagą aktywności odpowiedzi typu Th1 oraz złożoną patogenezą. Istnieje zależność pomiędzy łuszczycą a otyłością, chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą i zespołem metabolicznym. Adipokiny, bioaktywne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, wywierają wiele działań metabolicznych i biorą udział w rozwoju licznych chorób. W niniejszej pracy na podstawie dostępnego piśmiennictwa podjęto próbę oceny znaczenia wybranych adipokin w łuszczycy.

### ABSTRACT

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

Psoriasis is a chronic and recurrent skin disease, affecting 1.5-3% of the population. It is characterized by abnormal epidermal proliferation, immunological disturbances with predominance of Th1 response and complex pathogenesis. There are correlations between psoriasis and obesity, cardiovascular diseases, diabetes and metabolic syndrome. Adipokines, bioactive substances secreted by adipose tissue, exert a variety of metabolic activities and are associated with many diseases. In the article the possible role of adipokines in psoriasis is evaluated.

### WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą i nawrotową zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się wzmożoną i nieprawidłową proliferacją naskórka oraz zaburzeniami immunologicznymi, z przewagą odpowiedzi typu Th1 i nadmierną produkcją cytokin prozapalnych. Choroba występuje u 1,5–3% populacji na świecie, z podobną częstością zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Do czynników wywołujących łuszczycę zalicza się m.in. podłoże genetyczne, zjawiska autoimmunologiczne, wzmożenie angiogenezy oraz czynniki psychosomatyczne i hormonalne [1–3].

Wykazano istnienie zależności między łuszczycą a otyłością, nadciśnieniem tętniczym, chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą i zespołem metabolicznym. Łuszczycę uznano ponadto za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, szczególnie u osób młodych chorujących na ciężką postać tego schorzenia [4].

Wykazano, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju łuszczycy, a najbardziej prawdopodobny genetyczny *locus* dla tej choroby, HLA-Cw6, wiąże się z otyłością [4, 5]. W jednym z doniesień stwierdzono, że otyłość i HLA-Cw6 zwiększały ryzyko rozwoju łuszczycy 35-krotnie w porównaniu z oso-

**Tabela I.** Wybrane adipokiny i ich związek z łuszczycą  
**Table I.** Selected adipokines and their relationship with psoriasis

Adipokiny	Związek z łuszczycą
rezystyna	– zwiększone stężenie w surowicy u osób z łuszczycą – dodatnia korelacja z ciężkością łuszczycy – dodatnia korelacja z PASI
wisfatyna	– zwiększona ekspresja genu dla wisfatyny w wycinkach ze zmian łuszczycowych w aktywnej postaci choroby
chemeryna	– duże stężenie mRNA kodującego chemerynę w wycinkach skórnych pobranych ze zmian łuszczycowych – brak istotnej ekspresji chemeryny w aktywnych zmianach łuszczycowych – zwiększone stężenie chemeryny w surowicy – brak zależności stężenia chemeryny i leptyny oraz BMI – dodatnia korelacja z PASI, hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią – dodatnia zależność między stężeniem chemeryny a leptynemią i BMI
białko wiążące retinol (RBP-4)	– zmniejszone stężenie w surowicy u chorych z ciężką postacią łuszczycy

bami HLA-Cw6-negatywnymi o prawidłowej masie ciała [6]. W 1995 roku Henseler i wsp. [7] zaobserwowali, że znaczna część chorych na łuszczycę była otyła. Naldi i wsp. [8] wykazali, że średnio zwiększony wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) (26–29 kg/m<sup>2</sup>) nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy, jednak otyłość (BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>) zwiększa to ryzyko ponad 2-krotnie.

Komórki tkanki tłuszczowej mają zdolność syntezy i wydzielania bioaktywnych substancji, zwanych adipokinami, wśród których znajdują się cytokiny, enzymy, czynniki wzrostu i hormony. Od czasu odkrycia w 1987 roku przez Cooka i wsp. adiponektyny oraz w 1994 roku przez Friedmana leptyny i jej receptorów opisano ponad 50 adipokin, które działają auto- i parakrynnie na adipocyty, ale również wywierają wiele działań metabolicznych. Odgrywają one rolę m.in. w utrzymaniu homeostazy organizmu, regulują proces odżywiania, ciśnienie tętnicze, metabolizm węglowodanów i tłuszczów, hemostazę, insulinooporność, aterosklerozę oraz procesy zapalne i immunologiczne [1, 9, 10]. Adipokiny biorą udział w rozwoju wielu chorób, m.in. cukrzycy, otyłości, zespołu metabolicznego, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), twardziny układowej, włóknienia trzustki, przewlekłej choroby jelit, a także łuszczycy [4].

W dalszej części pracy zostaną omówione na podstawie dostępnego piśmiennictwa wybrane adipokiny, które mają związek z łuszczycą (tab. 1.).

## REZYSTYNA

Rezystyna jest adipokiną o masie cząsteczkowej 12,5 kDa, składającą się ze 108 aminokwasów, produkowaną głównie przez monocyty i makrofagi w tkance tłuszczowej oraz monocyty we krwi obwodowej [5]. U myszy synteza tej adipokiny zachodzi wyłącznie w adipocytach. Wykazano, że transkryp-

cja genu rezystyny (ang. *resistin gen* – RETN), zlokalizowanego prawdopodobnie na chromosomie 19p13, jest pobudzana przez cytokiny prozapalne, tj. czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumour necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  (ang. *interleukin-1  $\beta$* ), IL-6 (ang. *interleukin 6*), oraz lipopolisacharydy (ang. *lipopolysaccharide* – LPS) [5, 11]. Rezystyna stymuluje ponadto własną syntezę, a także aktywuje szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (ang. *nuclear factor  $\kappa$  of activated B cells* – NF- $\kappa$ B), w wyniku czego pobudza produkcję TNF- $\alpha$  i IL-12 (ang. *interleukin-12*) [5, 11]. Wykazuje także efekt autokryny oraz zdolność do pobudzania syntezy cytokin prozapalnych, które zwrótnie stymulują jej produkcję [12]. Rezystyna występuje w postaci dwóch form – części występującego heksamery o dużej masie cząsteczkowej oraz rzadziej występującego, ale bardziej bioaktywnego trimery.

Ilość mRNA rezystyny jest zwiększona w podskórnej tkance tłuszczowej osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, jednak istnieje nieznaczna zależność pomiędzy BMI i stężeniem rezystyny w surowicy [12]. Wykazano, że rezystyna pobudza insulinooporność u myszy, a myszy z jej niedoborem mają małe stężenie glukozy wynikające z jej zmniejszonej syntezy w wątrobie [10]. Zdolność rezystyny do modulowania metabolizmu glukozy wiąże się z aktywacją czynnika supresorowego przekazywania cytokin 3 (ang. *suppressor of cytokine signalling 3* – SOCS3), będącego inhibitorem przekazywania insulinowego w adipocytach. Rezystynę uważano dotychczas za czynnik łączący otyłość z cukrzycą. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na jej rolę w pobudzaniu insulinooporności, jednak u ludzi jest to zagadnienie kontrowersyjne, ponieważ nie wykazano zależności stężenia rezystyny w surowicy od masy tkanki tłuszczowej czy insulinooporności [5]. Uważa się, że rezystyna odgrywa pewną rolę w patogenezie RZS. Obecność tej adipo-

kiny stwierdzono w surowicy i płynie stawowym, a iniekcje rezystyny do stawów myszy indukowały proces zapalny, podobny do obserwowanego w RZS. Rezystyna może być markerem skuteczności terapii choroby zapalnej jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD), w której stwierdza się zwiększone stężenie tej adipokiny [5]. Z kolei w chorobie Leśniowskiego-Crohna rezystyna stanowi niezależny czynnik prognostyczny rozwoju aktywnej postaci choroby [13]. Sugeruje się ponadto jej rolę we wczesnym rozpoznawaniu aterosklerozy oraz ocenie ciężkości niedokrwienia mięśnia sercowego [5, 14]. Podejrzewa się, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego może częściowo wynikać z redukcji stężenia rezystyny. Adipokina ta jest prawdopodobnie bardziej związana z procesem zapalnym i miażdżycowym niż z otyłością i insulinoopornością [5].

Wykazano ponadto, że rezystyna wzmacnia wpływ przeciwzapalny adiponektyny na komórki endotelialne naczyń krwionośnych poprzez pobudzenie ekspresji prozapalnych cząsteczek adhezyjnych komórek śródbłonna (ang. *vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM1), międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych (ang. *intercellular adhesion molecule 1* – ICAM1) i pentraksyny 3, które z kolei zwiększają adhezję leukocytów [10].

Lau i wsp. [15] uważają, że hipoadiponektynemii i hiperrezystynemii są znacząco związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia insulinooporności, cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Autorzy zaproponowali więc nowy wskaźnik adiponektyna-rezystyna (ang. *adiponectin-resistin index* – AR index), uwzględniający stężenie obu adipokin. Uważali go za lepszy wskaźnik homeostazy organizmu i zaburzeń metabolicznych. Wykazali, że był on bardziej związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego niż hipoadiponektynemii i hiperrezystynemii odrębnie. Wiązał się również z większą liczbą zaburzeń składających się na zespół metaboliczny [15]. Badacze stwierdzili ponadto, że stężenie rezystyny pozytywnie korelowało z BMI, glikemią, stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), natomiast negatywnie ze stężeniem frakcji HDL cholesterolu i adiponektyny. Podkreślili oni istotną rolę rezystyny w regulacji gospodarki węglowodanowej oraz insulinooporności [15]. Kolejnym dowodem na to może być fakt, że gen rezystyny (19p13) jest położony w pobliżu receptora insuliny (chromosom 19p13.2). Wykazano, że leki antydiabetogenne (np. rozigitazon), przeciwnadciśnieniowe (np. amlodypina) i przeciw dyslipidemii (np. pitawastatyna) powodują redukcję stężenia rezystyny w surowicy i mogą prowadzić do poprawy insulinooporności u osób z cukrzycą

typu 2 i zespołem metabolicznym. Stwierdzono ponadto, że u osób dorosłych z nadmierną masą ciała stężenie rezystyny zmniejsza się po długotrwałych ćwiczeniach fizycznych. Wykazano związek hiperrezystynemii z większą śmiertelnością i częstszą hospitalizacją z powodu niewydolności serca [15].

### Rola rezystyny w łuszczycy

W kilku publikacjach stwierdzono wzrost stężenia rezystyny u chorych na łuszczycę oraz jego dodatnią korelację z ciężkością choroby [5]. Boehncke i wsp. [14] w grupie 37 pacjentów ze średnio ciężką i ciężką postacią łuszczycy wykazali istotną statystycznie dodatnią zależność rezystynemii i wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) oraz wydzielania insuliny i PASI.

W kolejnym badaniu opublikowanym przez Johnstona i wsp. [12] stężenie rezystyny było również znacząco większe u 30 osób z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną i korelowało z ciężkością choroby. Wykazano co prawda nieznaczne zmniejszenie stężenia rezystyny po fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym typu B (UVB), jednak nie było ono istotne statystycznie. Rezystyna pobudza proliferację i migrację komórek endotelialnych oraz zwiększa ekspresję receptorów naczyniowego czynnika wzrostu 1 i 2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2* – VEGFR-1 and VEGFR-2) oraz metaloproteinazy 1 i 2, co pobudza angiogenezę *in vitro* i w konsekwencji nasila łuszczycę [12].

Coimbra i wsp. [16] wykazali w grupie 66 chorych na łuszczycę znacząco większe stężenie rezystyny w surowicy w postaci ciężkiej niż średnio ciężkiej choroby. Obserwowali redukcję rezystynemii po terapii, jednak pacjenci po fototerapii przy użyciu wąskiego spektrum promieniowania UVB o zakresie 311 nm (ang. *narrow band ultraviolet B* – NB-UVB) nadal mieli większe niż w grupie kontrolnej stężenia rezystyny i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP). Kawashima i wsp. [17] wykazali również znaczącą redukcję hiperrezystynemii po zastosowaniu fototerapii NB-UVB u 66 osób z łuszczycą. Autorzy stwierdzili, że istnieje związek badanej adipokiny z insulinoopornością i zapaleniem, a dzięki dodatniej korelacji z ciężkością łuszczycy może być ona, bardziej niż leptyna, wskaźnikiem efektywności fototerapii. Na kliniczne znaczenie insulinooporności w łuszczycy wskazuje również skuteczne działanie leku antydiabetogennego – pioglitazonu [14]. Corbetta i wsp. [18] także stwierdzili redukcję pierwotnie zwiększonego stężenia rezystyny w surowicy u chorych na łuszczycę po zastosowaniu terapii acyetryną przez 1–3 miesięcy.

## WISFATYNA

Wisfatyna, o masie cząsteczkowej 52 kDa, początkowo nazwana czynnikiem wzrostu dla wczesnych komórek B (ang. *pre-B cell colony-enhancing factor* – PBEF), została odkryta w 2005 roku [13, 19]. Białko to jest syntetyzowane głównie przez makrofagi trzewnej tkanki tłuszczowej, ale również w szpiku kostnym, limfocytach oraz komórkach wątroby i mięśni szkieletowych [20]. Opisano właściwości insulinomimetyczne wisfatyny. Wykazano, że po dożylnym podaniu tej adipokiny myszom zmniejszyło się stężenie glukozy we krwi, co nie wpłynęło na stężenie insuliny [5, 13]. Wisfatyna wiąże się z receptorem insulinowym, jednak w innym miejscu niż insulina i w ten sposób wywiera wpływ hipoglikemizujący. Dodatkowo nasila wychwyt glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe oraz hamuje uwalnianie glukozy przez hepatocyty [19]. Uważa się jednak, że wisfatyna nie odgrywa istotnej roli w regulacji gospodarki węglowodanowej, gdyż jej stężenie w surowicy jest mniejsze niż insuliny (na czczo o 10%, po posiłku o 3%) [13]. Omawiana adipokina wykazuje działanie prozapalne poprzez pobudzanie syntezy IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Wisfatyna pobudza ponadto adipogenezę oraz akumulację triglicerydów w preadipocytach. Wcześniej uważano, że jej stężenie wzrasta u osób otyłych i dodatnio koreluje z BMI oraz wskaźnikiem talia-biodro (ang. *waist-to-hip ratio* – WHR) [5, 13]. Kamińska i wsp. [19] stwierdzili większe stężenie wisfatyny w grupie 68 osób z otyłością w porównaniu z grupą kontrolną. Badacze wykazali istotną statystycznie ujemną korelację między wisfatynią i wiekiem, WHR i HbA<sub>1c</sub>. Zależność pomiędzy adipokiną i otyłością pozostaje nadal nieznaną i często sprzeczna. Przypuszcza się, że wisfatyna może odgrywać pewną rolę w patogenezie innych chorób zapalnych, m.in. IBD czy RZS [5, 13]. Otero i wsp. [20] stwierdzili hiperwisfatynię u pacjentów z RZS, a Matsui i wsp. [21] wykazali również u tych chorych zwiększoną ekspresję mRNA wisfatyny w tkance pochodzącej ze stawów oraz leukocytach krwi obwodowej. Moschen i wsp. [22] zaobserwowali, że u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie wisfatyny w surowicy było również zwiększone, podobnie jak ekspresja mRNA w tkance pobranej z jelit, w porównaniu z grupą kontrolną.

Uważa się ponadto, że wisfatyna ma działanie aterogenne, m.in. poprzez zwiększenie aktywności NF- $\kappa$ B w komórkach śródbłonna, co nasila produkcję cytokin prozapalnych [13]. Liu i wsp. [23] wykazali hiperwisfatynię u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrymi zespołami wieńcowymi. Z kolei Dahl i wsp. [24] stwierdzili zwiększoną ekspresję wisfatyny

w blaszkach miażdżycowych w miejscach ich pęknięcia u osób z ostrym zespołem wieńcowym. Sugerowali, że białko to może brać udział w aterogenezie i destabilizacji blaszki miażdżycowej poprzez zwiększenie aktywności metaloproteinazy 9 w monocytach Th1 oraz syntezy TNF- $\alpha$  i IL-8. Ostatnio opisano jednak stymulujący wpływ wisfatyny na aktywność endotelialnej syntazy tlenu azotu [25]. U osób z hiperwisfatynią stwierdza się zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu, rezystyny oraz zmniejszone stężenie triglicerydów, adiponektyny i leptyny [13].

### Rola wisfatyny w łuszczycy

Koczan i wsp. [26] wykazali, że ekspresja genu dla wisfatyny była większa przed leczeniem oraz w aktywnym stadium choroby niż po leczeniu u 10 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy – BSA (ang. *body surface area*) > 60%. Podobne wyniki uzyskali Zhou i wsp. [27] w wycinkach pobranych ze zmian łuszczycowych w porównaniu z kontrolnymi wycinkami ze skóry zdrowej. Nadal jednak nie ma danych na temat powiązań tej adipokiny z łuszczycą.

## CHEMERYNA

Chemeryna jest nowo zidentyfikowanym agonistą receptora chemokinopodobnego 1 (ang. *chemokine-like receptor-1* – CMKLR1) o masie cząsteczkowej 18 kDa. Krąży we krwi jako nieaktywny prekursor, który jest aktywowany w wyniku proteolitycznej modyfikacji końca C [28]. Enzymami, które pobudzają tę konwersję, są m.in. proteazy serynowe biorące udział w koagulacji, enzymy kaskad fibrynolitycznych i zapalnych, karboksypeptydazy oraz stafopaina B – cysteinowa proteaza wydzielana przez *Staphylococcus aureus* [29]. Chemeryna pobudza chemotaksję plazmatoidalnych komórek dendrytycznych (ang. *plasmacytoid dendritic cells* – pDCs) i neutrofilii, a duże stężenie tej adipokiny uznano za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego [29]. Chemerynę odkryto również w komórkach endotelialnych naczyń krwionośnych w wycinkach skórnych w toczniu rumieniowatym i liszaju płaskim [28].

### Rola chemeryny w łuszczycy

Duże stężenia mRNA kodującego chemerynę, znanego też jako indukowany tazarotenem gen 2 (ang. *tazarotene-induced gene 2* – TIG2), oraz proteinaz aktywujących tę adipokinę stwierdzono w wycinkach skórnych pobranych ze zmian łuszczycowych [28].

Komórki pDCs i limfocyty NK (ang. *natural killer lymphocytes*) są składowymi nacieku zapalnego

w zmianach łuszczycowych, co sugeruje ich znaczącą rolę w zapoczątkowaniu i utrzymywaniu procesu zapalnego w tej chorobie [28]. Albanesi i wsp. [29] stwierdzili silną ekspresję chemeryny oraz zwiększoną liczbę pDCs, mastocytów i neutrofilów w biopłatach skórnych pobranych ze zmian łuszczycowych we wczesnej fazie choroby. W skórze chorych na łuszczycę obserwowano immunoreaktywność chemeryny w komórkach endotelialnych, mastocytach i fibroblastach. Autorzy stwierdzili, że ilość mRNA chemeryny była istotnie większa w fibroblastach uzyskanych z biopłatów skóry zmienionej łuszczycowo w porównaniu z fibroblastami z biopłatów skóry niezmięnionej chorobowo u tych samych chorych na łuszczycę [29]. Ilość mRNA w fibroblastach uzyskanych od osób zdrowych była jedynie nieznacznie mniejsza niż w skórze niezmięnionej u pacjentów z łuszczycą. Różne podłoże genetyczne komórek w tej chorobie skóry nie ma więc wpływu na podstawowy poziom ekspresji chemeryny. Tymczasem stwierdzono, że w odróżnieniu od fibroblastów ekspresja chemeryny w naskórku była wyższa u osób zdrowych i w niezmięnionej skórze chorych na łuszczycę niż w zmianach łuszczycowych [29]. Badacze podkreślili przeciwzapalną funkcję chemeryny, uzyskując wzrost stężenia tego białka po miejscowym zastosowaniu tazarotenu. Przeciwnie działanie wykazali po aplikacji kalcytriolu. Chemeryna może powodować różne efekty w rozwoju zmian łuszczycowych. We wczesnej fazie choroby, kiedy jej ekspresja zachodzi w skórze, odgrywa istotną rolę w rekrutacji pDCs. Z kolei w fazie przewlekłej ekspresja tej adipokiny, zachodząca w naskórku, prowadzi do usuwania leukocytów z nacieków zapalnych oraz przywraca homeostazę w skórze.

Na podstawie współwystępowania pDCs, neutrofilów, mastocytów i chemeryny we wczesnej fazie łuszczycy autorzy uważają, że adipokina ta może być punktem uchwytu dla zapobiegania i wczesnego wdrażania leczenia w tej chorobie [29].

Skrzezińska-Moncznik i wsp. [28] potwierdzili, że chemeryna razem z chemokina CXCL10 (ang. *C-X-C motif chemokine ligand 10*) biorą udział w kierowaniu pDCs do skóry w przebiegu łuszczycy. Nakajima i wsp. [30] porównywali ekspresję chemeryny w zmianach łuszczycowych i skórze niezmięnionej. Ogniska chorobowe wykazywały słabszą aktywność chemeryny w naskórku przed leczeniem w porównaniu ze zmianami zredukowanymi. W odróżnieniu od wyników Albanesi i wsp. [29] badacze nie wykryli istotnej ekspresji chemeryny w aktywnych zmianach łuszczycowych [30]. Z kolei ilość mRNA chemeryny nie wykazywała istotnych różnic zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i niezmięnionej, u osób z łuszczycą. Autorzy stwierdzili ponadto znacznie zwiększone stężenie chemeryny i leptyny w surowicy u tych

chorych w porównaniu z grupą kontrolną i osobami z atopowym zapaleniem skóry [30]. Nie wykazali zależności pomiędzy stężeniem chemeryny i leptyny oraz BMI zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, stwierdzili natomiast dodatnią korelację z hipercholesterolemią, hipertriglicerydemią i wskaźnikiem PASI. Po zastosowaniu cyklosporyny autorzy obserwowali istotną redukcję stężenia chemeryny w surowicy, natomiast stężenie leptyny się nie zmieniło [30].

Lehrke i wsp. [31] potwierdzili dodatnią zależność między chemerynią a triglicerydemią i hipercholesterolemią. W przeciwieństwie do powyższych cytowanych wyników, autorzy ci wykazali również dodatnią korelację z leptyniłą i BMI.

#### BIĄŁKO WIĄŻĄCE RETINOL 4

Białko wiążące retinol 4 (ang. *retinol binding protein-4* - RBP-4) o masie cząsteczkowej 21 kDa jest białkiem transportującym witaminę A. Synteza i wydzielanie RBP-4 zachodzi w adipocytach, makrofagach i hepatocytach [5, 10]. Uważa się, że białko to odgrywa kluczową rolę w rozwoju insulinooporności. Wykazano, że podanie rekombinowanego ludzkiego RBP-4 myszom indukowało u nich 3-krotny wzrost częstości występowania insulinooporności i nietolerancji glukozy w porównaniu z grupą kontrolną [5, 32]. U ludzi stwierdzono zwiększone stężenie omawianego białka zarówno u osób otyłych bez cukrzycy oraz u otyłych z cukrzycą w porównaniu ze szczupłymi osobami zdrowymi. Z uwagi na zwiększanie się stężenia RBP-4 przed wystąpieniem cukrzycy może być ono traktowane jako czynnik predyktoryjny insulinooporności oraz punkt uchwytu w terapii antydiabetogennej. Stężenie RBP-4 było pozytywnie zależne od BMI, procentowej zawartości tłuszczu oraz stężenia glukozy i insuliny w surowicy na czczo [32]. Takashima i wsp. [33] wykazali dodatnią korelację stężenia RBP-4 i stężenia triglicerydów, kwasu moczowego oraz HbA<sub>1c</sub>. Nie potwierdzili jednak dodatniej zależności z BMI i insulinemią na czczo. Istnieją doniesienia o powiązaniach zwiększonego stężenia RBP-4 i niektórych czynników ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego czy zespołu metabolicznego, takich jak wysokie ciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia i HDL-hipocholesterolemia [11, 34].

Friebe i wsp. [34] w grupie 61 otyłych dzieci wykazali ponadto, że stężenie RBP-4 wzrasta wraz z wiekiem i BMI oraz jest istotnie większe niż w grupie dzieci szczupłych.

#### Rola białka wiążącego retinol 4 w łuszczycy

W 1985 roku Rollman i Vahlquist [35] oceniali stężenie RBP-4 w surowicy 107 osób z łuszczycą. War-

tości te były w granicach normy u chorych z BSA poniżej 25%. U osób z ciężką postacią choroby, łuszczycą krostkową lub erythrodermiczną wykazali jednak znacząco mniejsze stężenie RBP-4 w porównaniu z grupą 37 osób zdrowych. Rola RBP-4 w patogenezie łuszczycy jest jednak nadal bardzo mało poznana i niezbędne są dalsze badania.

## PODSUMOWANIE

Jak wynika z przedstawionych danych, adipokiny istotnie wpływają na wiele procesów metabolicznych i biorą udział w rozwoju licznych schorzeń. Mogą służyć do oceny ciężkości przebiegu łuszczycy oraz doprowadzić do zmiany metod terapeutycznych w tej chorobie. Konieczne jest jednak prowadzenie dalszych badań mających na celu wyjaśnienie powiązań łuszczycy ze współwystępującymi schorzeniami.

## Piśmiennictwo

1. **Baran A., Flisiak I., Myśliwiec H., Chodyncka B.:** Znaczenie adiponektyny w łuszczycy. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 413-416.
2. **Jabłońska S., Majewski S.:** Łuszczycyca i dermatozy łuszczycopodobne. [w:] *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. S. Jabłońska, S. Majewski (red.) wyd. II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 205-224.
3. **Christophers E., Mrowietz U.:** Łuszczycyca. [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*. W. Burgdorf, G. Plewig, H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 526-546.
4. **Chen Y., Wu C., Shen J., Chu S., Chen C., Chang Y. i inni:** Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008, 144, 1571-1575.
5. **Gerdes S., Yazdi-Rostami M., Mrowietz U.:** Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011, 20, 81-87.
6. **Jin Y., Zhang F., Yang S., Kong Y., Xiao F., Hou Y. i inni:** Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *Dermatol Sci* 2008, 52, 123-129.
7. **Henseler T., Christophers E.:** Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 982-986.
8. **Naldi L., Chatenoud L., Linder D., Belloni A., Peserico A., Virgili A. i inni:** Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 61-67.
9. **Woźniak S., Gee L., Wachtel M., Frezza E.:** Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009, 54, 1847-1856.
10. **Ouchi N., Parker J., Lugus J., Walsh K.:** Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Immunology* 2011, 11, 85-97.
11. **Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Orlik B., Handzlik G., Juszczyk Ł.:** Nowe adipokiny - korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2009, 5, 236-243.
12. **Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J., Aphale A., Sigmarsson A., Gunnarsson S. i inni:** Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008, 159, 342-350.
13. **Senolt L., Housa D., Vernerova Z., Jirásek T., Svoboda R., Veigl D. i inni:** Resistin is abundantly present in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid, and elevated resistin reflects disease activity. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 458-463.
14. **Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R., Ackermann H., Badenhoop K. i inni:** Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007, 157, 1249-1251.
15. **Lau C., Muniandy S.:** Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IR-AR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2011, 10, 1-18.
16. **Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A. i inni:** Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *JEADV* 2010, 24, 1386-1394.
17. **Kawashima K., Torii K., Furuhashi T., Saito C., Nishio E., Nishida E. i inni:** Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011, 27, 152-155.
18. **Corbetta S., Angioni R., Cattaneo A., Beck-Peccoz P., Spada A.:** Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2006, 154, 271-276.
19. **Kamińska A., Kopczyńska E., Bronisz A., Żmudzińska M., Bieliński M., Borkowska A. i inni:** An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Endokrynol Pol* 2010, 61, 169-173.
20. **Otero M., Lago R., Gomez R., Lago F., Dieguez C., Gómez-Reino J. i inni:** Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 1198-1201.
21. **Matsui H., Tsutsumi A., Sugihara M., Suzuki T., Iwanami K., Kohno M. i inni:** Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 571-572.
22. **Moschen A., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederegger H. i inni:** Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007, 178, 1748-1758.
23. **Liu S., Qiao S., Yuan J., Liu D.:** Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol* 2009, 71, 202-207.
24. **Dahl T., Yndestad A., Skjelland M., Øie E., Dahl A., Michelsen A. i inni:** Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007, 115, 972-980.
25. **Lovren F., Pan Y., Shukla P., Quan A., Teoh H., Szmitko P. i inni:** Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 296, 1440-1449.
26. **Koczan D., Guthke R., Thiesen H., Ibrahim S., Kundt G., Krentz H. i inni:** Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005, 15, 251-257.
27. **Zhou X., Krueger J., Kao M., Lee E., Du F., Menter A. i inni:** Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell acti-

- vation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003, 13, 69-78.
28. **Skrzeczyńska-Moncznik J., Wawro K., Stefańska A., Oleszycka E., Kulig P., Zabel B. i inni:** Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biocheml Biophys Res Comm* 2009, 380, 323-327.
  29. **Albanesi C., Scarponi C., Pallota 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, 206, 249-258.
  30. **Nakajima H., Nakajima K., Nagano Y., Yamamoto M., Tarutani M.:** Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Derm Sci* 2010, 60, 45-47.
  31. **Lehrke M., Becker A., Greif M., Stark R., Laubender R., von Ziegler F. i inni:** Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009, 161, 339-344.
  32. **Yang Q., Graham T., Berndt J., Preitner F., Peroni O., Zabolotny J. i inni:** Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005, 436, 356-362.
  33. **Takashima N., Tomoike H., Iwai N.:** Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med* 2006, 355, 1394-1395.
  34. **Friebe D., Neef M., Erbs S., Dittrich K., Kratzsch J., Kovacs P. i inni:** Retinol binding protein 4 (RBP4) is primarily associated with adipose tissue mass in children. *Int J Pediatr Obes* 2011, 6, 345-352.
  35. **Rollman O., Vahlquist A.:** Psoriasis and vitamin A. Plasma transport and skin content of retinol, dehydroretinol and carotenoids in adult patients versus healthy controls. *Arch Dermatol Res* 1985, 278, 17-24.

**Otrzymano:** 11 VII 2011 r.

**Zaakceptowano:** 25 VII 2011 r.