

Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń

Psoriasis as a risk factor of cardiovascular diseases

Olivia Rita Komorowska¹, Aneta Szczerkowska-Dobosz¹, Dorota Purzycka-Bohdan¹, Dorota Rawicz-Zegrzda², Maria Dudziak²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Diagnostyki Chorób Serca II Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2014, 101, 500–506

DOI: 10.5114/dr.2014.46953

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

czynniki ryzyka, łuszczyca, choroby sercowo-naczyniowe.

KEY WORDS:

risk factors, psoriasis, cardiovascular diseases.

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry związaną z nadmierną proliferacją naskórka. U podłoża zmian skórnych leży współdziałanie czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Do niedawna łuszczyca była uznawana za chorobę dotyczącą wyłącznie skóry. Badania ostatniej dekady wskazują, że jest ona schorzeniem ogólnoustrojowym, które wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na liczne choroby, w tym serca i naczyń. Uważa się, że za ten stan odpowiada przewlekły proces zapalny będący elementem patogenezy zarówno łuszczycy, jak i zmian naczyniowych. Wykazano, że u osób z łuszczycą częściej niż w populacji ogólnej występuje nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, dyslipidemia, cukrzyca i otyłość. Istotne znaczenie dla ryzyka rozwoju chorób układu krążenia ma nieprawidłowy styl życia chorych wynikający m.in. ze znacznego stopnia stygmatyzacji społecznej. Ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe chorzy na łuszczycę wymagają wielospecjalistycznej opieki medycznej oraz działań prewencyjnych, m.in. badań obrazowych serca i naczyń krwionośnych.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease associated with increased proliferation of the epidermis. Combination of genetic, immunological and environmental factors underlies the skin lesion. Until recently, psoriasis has been conceived as a skin limited disorder. Studies during the last decade revealed that psoriasis is a systemic disease which is associated with increased incidence of a many conditions, including cardiovascular diseases. It is considered that chronic inflammation, which is part of the pathogenesis of both psoriasis and vascular diseases, is responsible for it. It has been shown that psoriatic patients more often than in the general population have hypertension, atherosclerosis, dyslipidemia, diabetes and obesity. Abnormal life style of patients with psoriasis, resulting, inter alia, in social stigmas, is important for the cardiovascular risk. Because of increased cardiovascular risk factors, patients with psoriasis require interdisciplinary medical care and prevention – imaging studies of the heart and blood vessels.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Olivia Rita Komorowska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: +48 502 152 326
e-mail: oliviakomorowska@
gmail.com

WPROWADZENIE

Łuszczyca (*psoriasis*) należy do grupy najbardziej rozpowszechnionych przewlekłych chorób skóry. Szacuje się, że dermatozą tą występuje u 2–4,8% populacji, z podobną częstością u obu płci [1, 2]. U podłoża zmian skórnych leży współdziałanie czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Zgodnie ze współczesną wiedzą łuszczycę należy zaliczyć do chorób kompleksowych o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia. Fenotypowa różnorodność łuszczycy wyraża się występowaniem jej wielu odmian – od zajmujących tylko ograniczone obszary skóry do postaci erythrodermicznych [3]. Każdej z odmian schorzenia może towarzyszyć zajęcie płytek paznokciowych i/lub zapalenie stawów, niekiedy prowadzące do trwałych deformacji i w konsekwencji do inwalidztwa. Leczenie choroby jest ukierunkowane na uzyskanie jak najdłużej trwających okresów bezobjawowych. Choć łuszczyca dotyczy głównie skóry, badania ostatniej dekady wskazują, że jest ona schorzeniem ogólnoustrojowym, które wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na choroby serca i naczyń.

Koncepcja łuszczycy jako choroby ogólnoustrojowej zrodziła się na początku tego stulecia. Liczne badania epidemiologiczne, genetyczne i obserwacje kliniczne wykazały, że łuszczycę można zaliczyć do grupy przewlekłych schorzeń układowych o podłożu zapalnym (ang. *chronic inflammatory systemic diseases* – CISDs). Pionierskie doniesienie na temat zależności pomiędzy łuszczycą a chorobami sercowo-naczyniowymi ukazało się w 1973 roku w postaci listu do redakcji prestiżowego czasopisma *New England Journal of Medicine* i zapoczątkowało erę poszukiwań związku pomiędzy łuszczycą a chorobami serca i naczyń [4]. Na podstawie retrospektywnej analizy pacjentów hospitalizowanych z powodu schorzeń skóry autorzy zaobserwowali, że w grupie osób z łuszczycą częściej niż u chorych cierpiących na inne dermatozy występowały incydenty zatorowe. W 1986 roku Lindegård wykazał, że u chorych na łuszczycę częściej stwierdza się nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i otyłość [5]. Wyniki badań autorów niemieckich były odpowiedzią na wcześniej stawiane hipotezy. Retrospektywna analiza ponad 40 000 chorych na łuszczycę wykazała, że w tej grupie częściej niż w populacji osób z innymi schorzeniami skóry pojawiają się takie choroby ogólnoustrojowe, jak niewydolność serca, cukrzyca czy otyłość [6]. Prace przeprowadzone w ciągu kolejnych lat potwierdziły tę zależność [7, 8]. W badaniach kohortowych autorów szwedzkich opublikowanych w 2004 roku stwierdzono, że osoby hospitalizowane z powodu łuszczycy obciążone są większym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia

w porównaniu z osobami leczonymi ambulatoryjnie [9]. Wykazano ponadto, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z liczbą hospitalizacji z powodu tej dermatozy oraz że ciężki przebieg choroby rozpoczynającej się w młodszym wieku predysponuje do zwiększonej śmiertelności z powodu schorzeń układu krążenia [9]. W 2006 roku opublikowano wyniki jednej z największych prospektywnych analiz, w której stwierdzono, że osoby z łuszczycą mają większe ryzyko zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza w młodym wieku [10].

Obecnie znanych jest wiele doniesień wskazujących na ścisły związek łuszczycy z czynnikami ryzyka rozwoju chorób serca i zmian miażdżycowych naczyń, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemia czy cukrzyca.

MIAŻDŻYCA A ŁUSZCZYCA – HIPOTEZA WSPÓLNEJ PATOGENEZY

Przewlekły proces zapalny zachodzący w łuszczycy może odgrywać istotną rolę w wielu, jeśli nie we wszystkich, stadiach powstawania blaszki miażdżycowej w naczyniach i w konsekwencji – chorób sercowo-naczyniowych [11]. W obu schorzeniach dochodzi do aktywacji procesów immunologicznych [12, 13]. Komórki prezentujące antygen (ang. *antigen presenting cells* – APC) aktywują limfocyty T, na których powierzchni dochodzi do ekspresji LFA-1 – integryny będącej antygenem dla cząsteczek przylegania (ang. *lymphocyte function-associated antigen 1*). Aktywowane limfocyty T migrują do naczyń krwionośnych, przylegają do komórek śródbłonna naczyń, przedostając się poza ich światło. Następnie wiążą się z makrofagami, komórkami dendrytycznymi oraz komórkami mięśni gładkich naczyń, czego konsekwencją jest wydzielanie licznych cytokin i chemokin tworzących zapalne mikrośrodowisko, sprzyjające powstaniu blaszki łuszczykowej i blaszki miażdżycowej. Wykazano, że w tworzeniu nacieku zapalnego w łuszczycy oraz wczesnych zmian miażdżycowych w ścianach naczyń uczestniczą te same cytokiny prozapalne, m.in. czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF-α), interferon γ (INF- γ), interleukiny 2, 6 i 8 (IL-2, IL-6 i IL-8) [11]. Ze względu na fakt, że zarówno w patogenezie miażdżycy, jak i łuszczycy podstawową rolę odgrywa przewlekły stan zapalny, w obu tych schorzeniach może wystąpić również zwiększony poziom czynników trombogennych. Wzrost mediatorów stanu zapalnego powoduje destrukcję śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji procesy wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Wzrost produkcji fibrynogenu zapoczątkowuje adhezję płytek krwi. Zwiększone stężenie D-dimerów nie tylko odnosi się

do stanu zakrzepowego, lecz także może służyć jako wskaźnik nasilenia miażdżycy naczyń [14].

Wczesnym markerem zmian miażdżycowych, uznawanym za niezależny dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, jest wskaźnik grubości błony środkowej i wewnętrznej tętnic (ang. *intima-media thickness* – IMT) oceniany za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych [15]. Jest to najdokładniejsza, powszechnie stosowana i nieinwazyjna metoda wykorzystywana w badaniach epidemiologicznych, klinicznych i obserwacyjnych. U chorych na łuszczycę wykazano zwiększone wartości wskaźnika IMT w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [16]. W analizie El-Mongy i wsp. stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy IMT a czasem trwania choroby i wskaźnikiem PASI (ang. *psoriasis area and severity index*) [17]. Interesujące wyniki uzyskali autorzy porównujący chorych na łuszczycę zyczną i stawową. Wykazano, że osoby z artropatią łuszczycową mają wyższy wskaźnik IMT, co może być dowodem na zależność między poziomem markerów uszkodzenia śródbłonna a nasileniem procesu zapalnego [18]. Wyniki badania Yiu i wsp. potwierdziły zwiększony wskaźnik IMT u chorych na łuszczycę, jednak po wykluczeniu z grupy osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IMT chorych na łuszczycę i osób z grupy kontrolnej [19]. Podobne wyniki uzyskali Troitzsch i wsp., którzy stwierdzili zwiększone wartości wskaźnika IMT w tętnicy szyjnej u chorych na łuszczycę w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak różnice te nie były istotne statystycznie [20].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Pierwsze dane na temat występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę pochodzą z lat 70. XX wieku. Preece wykazał, że u mężczyzn cierpiących na tę dermatozę występują wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami zdrowymi [21]. W kolejnych latach ukazały się następne prace potwierdzające ścisły związek łuszczycy z nadciśnieniem tętniczym, a w konsekwencji ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego zgonu [22, 23].

Jedną z hipotez tłumaczących współwystępowanie łuszczycy i nadciśnienia tętniczego wskazuje na ważną rolę endoteliny (E1) w obu chorobach. Endotelina 1 jest peptydem produkowanym w nadmiarze przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych oraz keratynocyty stymulowane stanem zapalnym. Nadprodukcja E1 prowadzi m.in. do skurczu naczyń tętniczych i żylnych, co powoduje działanie proagregacyjne oraz wpływa na proliferację śródbłonna w ścianach naczyń. Następstwem tych procesów jest zwężenie światła naczyń krwionośnych oraz

zwiększenie oporu naczyniowego, a w konsekwencji wzrost ciśnienia tętniczego. Innym ważnym mechanizmem działania E1 jest wpływ na wzrost napięcia ośrodkowego i obwodowego układu współczulnego oraz nasilenie działania wazokonstrykcyjnego noradrenaliny. W interesujących badaniach przeprowadzonych przez Bonifatiego i wsp. wykazano, że stężenie E1 u chorych na łuszczycę jest zwiększone i to zarówno w surowicy, jak i w zmienionej chorobowo skórze [24]. Autorzy pracy stwierdzili, że zwiększone stężenie E1 koreluje ze wzrostem wskaźnika ciężkości schorzenia – PASI [24]. Wspólny mechanizm nadciśnienia tętniczego oraz łuszczycy tłumaczy się także stanem stresu oksydacyjnego. Wykazano, że w przebiegu łuszczycy dochodzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników. W badaniach Nassiri i wsp. stwierdzono, że chorzy na łuszczycę mają zwiększony poziom markerów oksydacji w surowicy [25]. Powstające w nadmiarze reaktywne formy tlenu uszkadzają zależny od tlenu azotu proces rozkurczu naczyń krwionośnych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego.

Duże znaczenie w wykrywaniu zarówno wczesnych zmian chorobowych w mięśniu sercowym, jak i odległych konsekwencji wysokich wartości ciśnienia tętniczego ma echokardiografia. Pierwsze badania obrazowe mięśnia sercowego u chorych na łuszczycę dotyczyły osób z zapaleniem stawów. Wykazały one nieprawidłowości zarówno w morfologii, jak i funkcji mięśnia sercowego w tej grupie chorych [26]. Interesujące wyniki uzyskali Biyik i wsp. [27], którzy poddali badaniom obrazowym serca grupę 216 chorych na łuszczycę. W grupie badanej częściej niż w populacji osób zdrowych występowały przerost oraz zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca [27]. W Polsce ukazało się dotąd jedno doniesienie na ten temat. Wojas-Pelc i wsp. [28] porównali parametry echokardiograficzne w małej grupie chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów oraz u zdrowych ochotników. U osób z łuszczycą wykazano znamienne większą częstość występowania niedomykalności zastawki mitralnej [28].

OTYŁOŚĆ

Nadmiernie nagromadzona tkanka tłuszczowa pełni funkcję wysoce aktywnego narządu wewnątrzwydzielniczego produkującego adipocytokiny, takie jak TNF- α , IL-6, IL-8, leptyna, rezystyna. Adipocytokiny odgrywają znaczącą rolę w metabolizmie komórkowym, m.in. biorą udział w regulacji procesów odżywiania i utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu, a także mają wpływ na powstanie insulinooporności. Cytokiny produkowane przez komórki tłuszczowe uczestniczą w regulacji metabolizmu węglowodanów i lipidów, hemostazy, angiogenezy

oraz w wielu innych procesach immunologicznych i zapalnych charakterystycznych dla otyłości.

Pierwsze doniesienie dotyczące związku łuszczycy ze zwiększoną masą ciała pochodzi z okresu tuż po II wojnie światowej [29]. Autorzy opisywali chorych na łuszczycę więzionych w obozach głodowych, u których wraz ze zmniejszeniem masy ciała następowała poprawa stanu skóry. Prowadzone w kolejnych latach liczne badania potwierdziły, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy i jej cięższego przebiegu [5]. Wykazano m.in., że osoby otyłe mają nie tylko zwiększone ryzyko rozwoju łuszczycy, lecz także zajęcia stawów przez proces chorobowy [30]. Duarte i wsp. stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy parametrami nadmiernej masy ciała, takimi jak wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI), obwód talii (ang. *waist circumference* – WC), wskaźnik talia-biodra (ang. *waist-hip ratio* – WHR) a wskaźnikiem PASI [31]. Zaobserwowano także, że redukcja masy ciała powoduje lepszą odpowiedź na stosowane leczenie ogólnoustrojowe, natomiast operacje bariatryczne wpływają na znaczną redukcję parametrów ciężkości łuszczycy [32, 33]. Na podstawie pracy Jensena i wsp. stwierdzono, że dieta niskoenergetyczna stosowana u chorych na łuszczycę z nadmierną masą ciała powoduje poprawę stanu skóry wyrażoną zmniejszeniem wartości wskaźnika PASI [34].

U podłoża wspólnego mechanizmu łuszczycy i otyłości leży przewlekły proces zapalny. Keratynocyty i komórki tłuszczowe uwalniają podobne mediatory stanu zapalnego. Adipocytokiny były przedmiotem badań w łuszczycy. Wykazano zwiększone stężenie rezystyny w surowicy chorych, a jej poziom zależał od ciężkości choroby [35]. Na podstawie innego badania stwierdzono, że u mężczyzn z łuszczycą, którzy mają nadwagę, występuje zwiększone stężenie leptyny, dodatnio korelujące z parametrami ciężkości choroby [36]. W warunkach *in vitro* ta adipocytokina stymuluje wydzielanie mediatorów stanu zapalnego przez komórki naskórka [36].

DYSLIPIDEMIA

W 1958 roku po raz pierwszy opublikowano wyniki badań, w których stwierdzono zwiększone wartości lipidów osocza u chorych na łuszczycę [37]. Prowadzone w kolejnych latach analizy potwierdziły, że u chorych z tą dermatozą występują zaburzenia gospodarki lipidowej przejawiające się zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol* – TCh), lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein* – LDL) i trójglicerydów (ang. *triglycerides* – TG), a zmniejszonym stężeniem lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein* – HDL), apolipoproteiny B (Apo B)

oraz apolipoproteiny A1 (Apo A1) [38, 39]. Wyniki badania Rocha-Pereira i wsp. potwierdziły, że osoby z cięższą postacią łuszczycy miały znacznie większe stężenia markerów peroksydacji lipidów w porównaniu z chorymi z łagodnym przebiegiem choroby, natomiast stężenia tych biomarkerów korelowały ze wskaźnikami ciężkości choroby [40]. Dwie niezależne analizy Pietrzak i wsp. [41] oraz VanizorKural i wsp. [42] potwierdziły, że u chorych na łuszczycę występuje zwiększone stężenie oksydowanych LDL w tkankach i wysokie stężenie przeciwciał przeciwko oksydowanemu LDL w surowicy.

Jedną z hipotez tłumaczących współwystępowanie łuszczycy i zaburzeń lipidowych wskazuje na stan stresu oksydacyjnego w komórkach, będący konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego [43]. Zaburzenia równowagi pomiędzy oksydantami i antyoksydantami powodują przewagę procesów utleniania, co wpływa na przemiany metaboliczne lipoprotein. Utlenione LDL gromadzą się w ścianach naczyń tętniczych, co oddziałuje niekorzystnie na przepuszczalność śródbłonna naczyń krwionośnych. Proces oksydacji LDL (oxy-LDL) inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej. Podwyższone wartości stężeń lipidów osocza są czynnikiem stymulującym uszkodzenie śródbłonna naczyń i powstawanie blaszki miażdżycowej. Największe znaczenie w patogenezie miażdżycy ma frakcja LDL. Hipercholesterolemia jest więc kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

CUKRZYCA

Pierwsze doniesienie dotyczące zwiększonej częstości występowania cukrzycy u chorych na łuszczycę pochodzi z 1956 roku [44]. W 1977 roku Jucci i wsp. opublikowali wstępne wyniki badań, w których stwierdzili, że u chorych na łuszczycę, nieobciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, częściej występuje insulinooporność [45]. Interesujące wyniki uzyskali szwedzcy badacze, którzy zaobserwowali zwiększoną ekspresję receptorów insulinowych na limfocytach u osób z łuszczycą. Ekspresja ta dodatkowo korelowała z nadmierną masą ciała [46]. W populacji polskiej badania nad przemianą węglowodanową prowadzili Struzik i wsp. [47]. Wykazali oni, że u chorych na łuszczycę występuje wyższe stężenie insuliny w surowicy w stosunku do osób zdrowych [47]. W innym badaniu potwierdzono związek hiperinsulinizmu z ciężkością łuszczycy [48]. Prace analizujące zależność między łuszczycą a stężeniem glukozy i insuliny przed leczeniem przeciwłuszczycowym i po terapii potwierdziły, że osoby chore mają większe wyjściowe stężenie glukozy w surowicy w stosunku do grupy kontrolnej. O znaczeniu metabolizmu glukozy w łuszczycy świadczą

wyniki badania Grzybowski i wsp. [49]. Stwierdzono w nich, że po zastosowaniu terapii przeciwłuszczycowej stężenie glukozy się zmniejsza i następuje poprawa stanu gospodarki węglowodanowej. Na podstawie analizy klinicznej porównującej wyniki leczenia ciężkich postaci łuszczycy acytretyną skojarzoną z lekiem przeciwcukrzycowym z grupy glitazonów i samą acytretyną autorzy zaobserwowali większą redukcję wskaźnika PASI u chorych otrzymujących leczenie skojarzone [50]. O patogenetycznym związku łuszczycy i cukrzycy świadczą badania genetyczne, w których stwierdzono asocjację genów podatności na łuszczycę z sekwencjami predysponującymi do rozwoju cukrzycy typu 2 [51].

Zależność pomiędzy cukrzycą a łuszczycą należy tłumaczyć podobną, zapalną etiologią obu tych przewlekłych schorzeń. Upośledzony metabolizm glukozy u chorych na łuszczycę wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym. Zaburzenia metaboliczne chorych z średnio ciężką oraz ciężką łuszczycą prowadzą do oporności tkanek na insulinę, która wraz z niewydolnością komórek β trzustki jest istotą cukrzycy typu 2. Wykazano, że na funkcję komórek β trzustki ma wpływ TNF- α , przyczyniający się do insulinoporności komórek. Jego stężenie jest znacznie zwiększone u otyłych chorych na łuszczycę oraz u osób ze stwierdzoną opornością na insulinę [52]. Czynniki martwicy nowotworów α powoduje zahamowanie aktywności kinazy tyrozynowej receptorów insulinowych i w następstwie defektu metabolizmu glukozy [53]. W prawidłowych warunkach aktywna kinaza receptora insulinowego jest sygnałem do transportu glukozy do wnętrza komórek w odpowiedzi na wydzielanie insuliny.

WPŁYW LECZENIA ŁUSZCZYCY NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przewlekła terapia łuszczycy lekami działającymi ogólnie może wywołać szereg działań niepożądanych, mających istotny wpływ na zwiększenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że do wzrostu stężenia TCh oraz TG dochodzi u 10–50% chorych leczonych przewlekle retinoidami [54]. Ryzyko wystąpienia dyslipidemii zwiększa się u chorych, u których występuje cukrzyca, otyłość i hiperlipidemia rodzinna. Cyklosporyna może również zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez wpływ na ciśnienie tętnicze oraz zmiany w stężeniu lipidów osocza. Nadciśnienie tętnicze jako powikłanie terapii cyklosporyną stwierdza się u około 10% chorych na łuszczycę, natomiast hipertrójglicydemia występuje u 15% chorych przyjmujących ten lek [55]. Wystąpienie dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego zależy od dawki cyklosporyny i częściej obser-

wowane jest u osób starszych. Uważa się jednak, że korzyści płynące z leczenia retinoidami i cyklosporyną przewyższają ryzyko wystąpienia wyżej wymienionych objawów niepożądanych.

STYL ŻYCIA CHORYCH NA ŁUSZCZYCĘ A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Wiele doniesień zwraca uwagę na styl życia chorych na łuszczycę. Ramsey i O'Reagan, badając profil socjopsychologiczny, wykazali, że osoby z tą dermatozą rezygnują z wielu zachowań społecznych [56]. Około 40% chorych unika aktywności fizycznej, a 11,5% badanych z niechęcią opuszcza dom [56]. Łuszczycyca wpływa negatywnie na aktywność sportową. Według analizy Dubertret i wsp. obejmującej ponad 50 000 chorych na łuszczycę w krajach europejskich aż 38% pacjentów przyznało się do niechęci do podejmowania aktywności fizycznej [57]. Konsekwencją izolacji od otoczenia jest zwiększona częstość stosowania używek. Liczne badania potwierdziły, że chorzy na łuszczycę częściej palą papierosy [58]. Stwierdzono, że palenie powyżej 20 papierosów dziennie wiąże się z wystąpieniem cięższych postaci choroby [59]. Składniki dymu tytoniowego są czynnikami prozapalnymi, pod ich wpływem dochodzi do aktywacji szlaków odpowiedzi Th1-zależnej i uwalniania cytokin. Nikotyna zaburza procesy angiogenezy poprzez upośledzenie ekspresji śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Badania epidemiologiczne wykazały, że chorzy na łuszczycę spożywają więcej alkoholu w porównaniu z populacją ogólną [60]. Wyniki badań dotyczących wpływu alkoholu na przebieg łuszczycy nie są jednoznaczne. Do tej pory nie wiadomo, czy spożywanie alkoholu prowokuje wystąpienie choroby, czy też obniżenie jakości życia w łuszczycy jest czynnikiem prowokującym nadmierną konsumpcję alkoholu. Ponadto u 9–28% chorych na łuszczycę stwierdza się zaburzenia depresyjne o różnym stopniu nasilenia [60]. Analiza Remröd i wsp. wykazała dodatnią korelację pomiędzy obniżonym nastrojem chorych na łuszczycę a czasem trwania tej dermatozy [61]. Łuszczycyca utrudnia życie osobiste i zawodowe, predysponuje nie tylko do występowania stanów depresyjnych, lecz także myśli, a nawet prób samobójczych. Zaburzenia depresyjne w istotny sposób wpływają na styl życia chorych. Osoby z zaburzeniami depresyjnymi znacznie częściej palą papierosy, nie stosują się do zaleceń dietetycznych, unikają aktywności fizycznej i nieregularnie się leczą, co niewątpliwie przyczynia się do rozwoju chorób ogólnoustrojowych, w tym schorzeń układu sercowo-naczyniowego [62].

PODSUMOWANIE

Do niedawna łuszczycza była uznawana za chorobę dotyczącą wyłącznie skóry. Wyniki najnowszych badań wskazują jednak jednoznacznie, że łuszczycę należy traktować jako schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami. Niezbędna jest zatem identyfikacja czynników ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń w tej grupie chorych, częste badania układu krążenia, wdrożenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz właściwe leczenie przeciwzapalne. Ze względu na układowy charakter schorzenia osoby z łuszczycą powinny być objęte interdyscyplinarną opieką, której niezbędnym elementem jest również wsparcie psychologiczne.

Piśmiennictwo

- Naldi L.: Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004, 3, 121-128.
- Raychaudhuri S.P., Farber E.M.: The prevalence of psoriasis in the world. *J EADV* 2001, 15, 16-17.
- Griffiths C.E., Christophers E., Barker J.N., Chalmers R.J., Chimenti S., Krueger G.G. i inni: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007, 156, 258-262.
- McDonald C.J., Calabresi P.: Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973, 288, 912.
- Lindegård B.: Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986, 172, 298-304.
- Henseler T., Christophers E.: Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 982-986.
- Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 829-835.
- Ludwig R.J., Boehncke W.H.: Psoriasis and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2007, 297, 362; author reply 362-363.
- Mallbris L., Akre O., Granath F., Yin L., Lindelöf B., Ekbohm A. i inni: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004, 19, 225-230.
- Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B.: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006, 296, 1735-1741.
- 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.
- Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T., Walters I.B., Krueger J.G.: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and Th1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 752-759.
- Libby P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420, 868-874.
- Lowe G.D., Rumley A.: Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemostasis* 1999, 82, 667-672.
- Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A.R. i inni: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997, 146, 483-494.
- Arias-Santiago S., Orgaz-Molina J., Castellote-Caballero L., Arrabal-Polo M.A., Garcia-Rodriguez S., Perandrés-López R. i inni: Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012, 22, 337-344.
- El-Mongy S., Fathy H., Abdelaziz A., Omran E., George S., Neseem N. i inni: Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J EADV* 2010, 24, 661-666.
- Eder L., Jayakar J., Shanmugarajah S., Thavaneswaran A., Pereira D., Chandran V. i inni: The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 715-720.
- Yiu K.H., Yeung C.K., Zhao C.T., Chan J.C., Siu C.W., Tam S. i inni: Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med* 2013, 273, 273-282.
- Troitsch P., Paulista Markus M.R., Dörr M., Felix S.B., Jünger M., Schminke U. i inni: Psoriasis is associated with increased intima-media thickness - the study of health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2012, 225, 486-490.
- Preece J.F.: Raised blood pressure and psoriasis. *J R Coll Gen Pract* 1977, 27, 713-715.
- Armesto S., Coto-Segura P., Osuna C.G., Cambor P.M., Santos-Juanes J.: Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J EADV* 2012, 26, 785-788.
- Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.: The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013, 31, 433-442.
- Bonifati C., Mussi A., Carducci M., Pittarello A., D'Auria L., Venuti A.: Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol* 1998, 78, 22-26.
- Nassiri S., Malekzad F., Sarlak M., Saedi M., Hedayati M., Qaisari M.: Interplay among antioxidants and oxidants in psoriasis. *Iran J Dermatol* 2009, 12, 56-59.
- Badokin V.V., Kotel'nikova G.P.: The heart damage in patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh* 2004, 76, 56-61.
- Biyik I., Narin A., Bozok M.A., Ergene O.: Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J Int Med Res* 2006, 34, 632-639.
- Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M.: Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym u pacjentów z łuszczycą. *Przegl Dermatol* 2005, 92, 119-124.
- Simons R.D.: Additional studies on psoriasis in the tropics and in starvation camps. *J Invest Dermatol* 1949, 12, 285-294.
- Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand J.M. i inni: Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 1273-1277.
- Duarte G.V., Oliveira Mde F., Cardoso T.M., Follador I., Silva T.S., Cavalleiro C.M.: Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013, 52, 177-181.
- Halawi A., Abiad F., Abbas O.: Bariatric surgery and its effects on the skin and skin diseases. *Obes Surg* 2013, 23, 408-413.
- Gelfand J.M., Abuabara K.: Diet and weight loss as a treatment for psoriasis. *Arch Dermatol* 2010, 146, 544-546.

34. **Jensen P., Zachariae C., Christensen R., Geiker N.R., Schaadt B.K., Stender S. i inni:** Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 795-801.
35. **Takahashi H., Tsuji H., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Lizuka H.:** Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013, 305, 113-116.
36. **Xue K., Liu H., Jian Q., Liu B., Zhu D., Zhang M. i inni:** Leptin induces secretion of proinflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro: a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol* 2013, 22, 406-410.
37. **Lea W.A., Cornish H.H., Block W.D.:** Studies on serum lipids, proteins and lipoproteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1958, 30, 181-185.
38. **Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Ståhle M.:** Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 614-621.
39. **Tekin N.S., Tekin I.O., Barut F., Sipahi E.Y.:** Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007, 2007, 78454.
40. **Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F.:** Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001, 303, 33-39.
41. **Pietrzak A., Toruniowa B., Pietrzak B., Chwaluk J.:** Profil lipidowy chorych na łuszczycę w zależności od płci i wieku. *Przegl Dermatol* 1994, 81, 441-449.
42. **VanizorKural B., Orem A., Climsit G., Yandi Y.E., Calapoglu M.:** Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 2003, 328, 71-82.
43. **Zhou Q., Mrowietz U., Rostami-Yazdi M.:** Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med* 2009, 47, 891-905.
44. **Gibson S.H., Perry H.O.:** Diabetes and psoriasis. *Arch Dermatol* 1956, 74, 487-488.
45. **Jucci A., Vignini M., Pelfini C., Criffò A., Fratino P.:** Psoriasis and insulin secretion. Preliminary results. *Arch Dermatol Res* 1977, 257, 239-246.
46. **Fratino P., Bellomo G., Pelfini C., Bellazzi R., Jucci A., Rabbiosi G.:** Insulin receptors in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1979, 87 Suppl, 38-40.
47. **Struzik T., Brzeski M., Caban M.:** Badania nad przemianą węglowodanową w łuszczycy. Poziom insuliny i hormonu wzrostu w czasie próby z tolbutamidem. *Przegl Dermatol* 1982, 69, 5-6.
48. **Rakhmatov A.B.:** Characteristics of basal insulinemia in patients with psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 1989, 10, 44-47.
49. **Grzybowski G., Fąfara J., Żaba R., Wierusz-Wysocka B.:** Współistnienie łuszczycy z upośledzeniem tolerancji glukozy (IGT), cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym nie jest przypadkowe. *Postep Derm Alergol* 2002, 19, 46-51.
50. **Mittal R., Malhotra S., Pandhi P., Kaur I., Dogra S.:** Efficacy and safety of combination acitretin and pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009, 145, 387-393.
51. **Wolf N., Quaranta M., Prescott N.J., Allen M., Smith R., Burden A.D.:** Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008, 45, 114-116.
52. **Sommer D., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M.:** Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006, 298, 321-328.
53. **Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P., VanItallie T.:** The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. *Arch Intern Med* 2004, 164, 249-258.
54. **Pastuszka M., Kaszuba A.:** Acitretin in psoriasis treatment – recommended treatment regimens. *Postep Derm Alergol* 2012, 29, 104-113.
55. **Fradin M.S., Ellis C.N., Voorhees J.J.:** Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23, 1265-1275.
56. **Ramsay B., O'Reagan M.:** A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988, 118, 195-201.
57. **Dubertret L., Mrowietz U., Ranki A., van de Kerkhof P.C.M., Chimentis S., Lotti T. i inni:** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006, 155, 729-736.
58. **Gerdes S., Zahl V.A., Weichenthal M., Mrowietz U.:** Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010, 220, 38-43.
59. **Fortes C., Mastroeni S., Leffondré K., Sampogna F., Melchi F., Mazzotti E. i inni:** Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005, 141, 1580-1584.
60. **Kirby B., Richards H.L., Mason D.L., Fortune D.G., Main C.J., Griffiths C.E.:** Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008, 158, 138-140.
61. **Remröd C., Sjöström K., Svensson A.:** Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2013, 169, 344-350.
62. **Rugulies R.:** Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002, 23, 51-61.

Otrzymano: 22 IX 2014 r.

Zaakceptowano: 27 X 2014 r.