



Łuszczyca jako układowa choroba zapalna: implikacje dla postępowania

Kristian Reich*

Dermatologikum
Hamburg, Hamburg,
Niemcy

*Adres do korespondencji:
K. Reich; e-mail: reich@
dermatologikum.de

JEADV 2012, 26
(Suppl. 2), 3–11

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(4):4-15

STRESZCZENIE

Łuszczyca jest chorobą układową mediowaną immunologicznie, z obecnością zapalnych zmian na skórze i dolegliwości stawowych. Współwystępuje z nią wiele chorób, w tym zaburzenia metaboliczne, takie jak cukrzyca, a także zaburzenia psychiczne. Jakkolwiek układowy charakter choroby nie zawsze jest rozpoznawany, stan zapalny może być zaangażowany w rozwój chorób współistniejących, które istotnie wpływają na zdrowie i jakość życia pacjenta. Ryzyko względne zawału mięśnia sercowego (myocardial infarction, MI) i udaru u chorych na łuszczycę jest większe niż w populacji ogólnej. Jest to szczególnie widoczne u młodszych pacjentów z ciężką postacią choroby. Uważa się, że u chorych na ciężką łuszczycę ryzyko to przyczynia się do skrócenia życia o 3-4 lata. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań z dużą liczbą uczestników wskazują, że zwiększone ryzyko chorób układu krążenia przynajmniej w części zależy od łuszczycy i jest niezależne od obecności współistniejących chorób metabolicznych. Zależności między łuszczycą a chorobami układu krążenia są złożone. Genetyczne predyspozycje chorób metabolicznych, takich jak otyłość czy cukrzyca, i łuszczycy nakładają się. Obydwa stany chorobowe prawdopodobnie wchodzi w interakcje również na poziomie czynnościowym, ponieważ otyłość oraz wzmożona produkcja mediatorów prozapalnych w łuszczycy wydają się wpływać na homeostazę adipocytów, pobudzając nieswoisty układ immunologiczny. Może to podtrzymywać stan zapalny w łuszczycy, i wskazuje na podobieństwo do immunopatogenezy miażdżycy. Ostatecznie, zaburzona czynność adipokin oraz stan zapalny związany z łuszczycą zwiększają insulinooporność, powodując następnie dysfunkcję śródbłonna, miażdżycę, a w konsekwencji incydenty wieńcowe. Zróżnicowany udział procesu łuszczycowego oraz wpływ klasycznych czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia na zwiększone ryzyko występowania chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę są niejasne. Skuteczne leczenie łuszczycy metotreksatem wydaje się obniżać częstość zawału mięśnia sercowego. Wiadomo, że inhibitory czynnika martwicy nowotworu α (TNF α) przeciwdziałają insulinooporności, coraz więcej badań wskazuje na działanie protekcyjne leczenia antagonistą TNF α na rozwój cukrzycy lub współistniejących chorób układu krążenia. Najnowsze dane przytoczone w tym artykule wskazują na znaczenie wczesnego i bardziej odpowiedniego leczenia łuszczycy, np. preparatami anty-TNF α . Takie postępowanie może istotnie poprawić wyniki leczenia łuszczycy, a możliwe, że także przeciwdziałać rozwojowi chorób współistniejących.

Wprowadzenie

Łuszczyca jest chorobą układową mediowaną immunologicznie, w której procesy zapalne charakteryzującą się obecnością objawów skórnych i stawowych. Dotyczy 2% populacji zachodniej, ze zmienną częstością występowania w różnych grupach etnicznych.¹



W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji kaukaskiej i azjatyckiej stwierdzono, że chorzy na łuszczycę częściej cierpią na inne schorzenia przewlekłe o nakładającej się z łuszczycą patologii, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów i nieswoiste zapalenia jelit.^{2,3} Łuszczycą związana jest również z wieloma chorobami współistniejącymi, włączając choroby metaboliczne, takie jak cukrzyca i choroby układu krążenia, a także zaburzenia psychiczne.⁴⁻⁹ Interesujące, że zmiany te występują już u dzieci i nastolatków chorujących na łuszczycę.^{2,10} Mogą one wpływać na zdrowie i jakość życia (quality of life, QoL), a u chorych na ciężką łuszczycę przyczyniać się do skrócenia o 3-4 lata długości życia.¹¹

Choroby metaboliczne współwystępujące u chorych z wieloletnią łuszczycą są ciągle zbyt rzadko rozpoznawane i niewystarczająco leczone,¹² pojawia się pytanie, czy wcześniejsza i bardziej restrykcyjna kontrola procesów zapalnych wywołujących chorobę może zapobiec rozwojowi lub nasileniu chorób współistniejących. Wraz z ewolucją rozumienia procesu łuszczycowego zmieniała się percepcja patofizjologii choroby, począwszy od procesu nadmiernego rogowacenia keratynocytów do dysregulacji układu immunologicznego, w której pośredniczą cytokiny. Ostatnie doniesienia doprowadziły do zmiany formy klasyfikacyjnej choroby z „choroby skóry” do „choroby pośredniczonej przez limfocyty T”.^{13,14} Udział limfocytów T w rozwoju choroby obrazuje rozszerzenie zajęcia układowego. Szczególnie obserwuje się ekspansję i pobudzenie populacji limfocytów T-pomocniczych (Th)-1, Th-17 i Th-22, produkujących cytokiny stanu zapalnego, włączając czynnik martwicy nowotworu α (TNF α), interleukinę (IL)-17 i IL-22 (ryc. 1).¹⁵⁻¹⁷

Stan zapalny będący siłą napędową łuszczycy ma charakter układowy i są dowody sugerujące, że przyczynia się do zmian immunologicznych i metabolicznych, które nasilają i przewlekają proces łuszczycowy, jak również rozwój chorób współistniejących.¹⁸ Ta koncepcja ma ważne implikacje w leczeniu łuszczycy i optymalizacji wyników terapii.

Choroby współistniejące

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują na słuszność hipotezy, zgodnie z którą łuszczycą jest skutkiem oddziaływań między indywidualną skłonnością genetyczną chorego a swoistymi czynnikami środowiskowymi. Wyróżniono 20 loci genów podatności na łuszczycę i genów odgrywających fundamentalną rolę

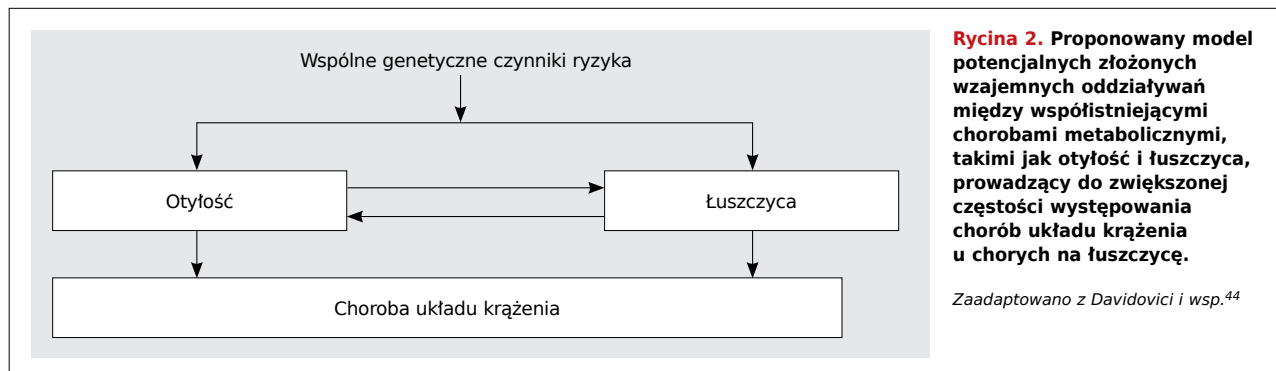
w jej patofizjologii, włączając *PSORS1* – główny gen podatności – zmapowany w pobliżu ludzkiego antygeny leukocytarnego (human leukocyte antigen) HLA Cw6.¹⁹ Obecność HLA Cw6 i czynników środowiskowych, takich jak zakażenie paciorkowcami beta-hemolizującymi jest związana z łuszczycą o wczesnym początku.¹⁹ W badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano silny związek między kilkoma niezwiazanymi z HLA genami/loci, w tym IL-12B i IL-23R.²⁰

U chorych na łuszczycę częściej stwierdza się otyłość, cukrzycę, choroby układu krążenia i udar. Nawet mimo kontroli tych czynników chorzy na ciężką łuszczycę znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zgonu – szczególnie dotyczy to młodszych osób.²¹⁻²³ Powstaje złożony obraz łączący choroby współistniejące z układowym stanem zapalnym zwiazanym z łuszczycą, który w konsekwencji może decydować o całkowitej zachorowalności i śmiertelności w tej grupie pacjentów.²⁴

Omówienie pełnego zakresu chorób związanych z łuszczycą przekracza ramy tego artykułu. Łuszczycowe zapalenie stawów może być traktowane jako objaw łuszczycowego procesu zapalnego rozpoczynającego się w przyczepach ścięgniętych i rozprzestrzeniającego się na inne części stawów i kości, jak również ścięgna i więzadła. Zwykle objawia się kilka lat po wystąpieniu pierwszych zmian skórnych u chorych predysponowanych genetycznie wraz z udziałem dodatkowych czynników genetycznych, które mogą usposabiać do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów.²⁵ Najprawdopodobniej opiera się to na wspólnych genetycznych czynnikach ryzyka i nakładaniu się patofizjologii tych chorób.²⁶ Wreszcie, ustalono związek między łuszczycą a zaburzeniami psychicznymi, takimi jak wysokie wskaźniki depresji i lęku. W wielu badaniach szczegółowo omawiano to zagadnienie,²⁷⁻²⁹ a w tym artykule autorzy skupili się na metabolicznych chorobach współistniejących z łuszczycą, takich jak zespół metaboliczny i jego składowe, które zwiększają ryzyko chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę, oraz ich potencjalnym wpływie na leczenie tej choroby.

Łuszczycą i współistniejące choroby metaboliczne

Zespół metaboliczny występuje częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej.³⁰ Wśród genów, które mogą stanowić czynniki ryzyka wspólne dla łuszczycy i chorób metabolicznych, wymieniane są geny dla cytokin i ich receptorów, jak również innych markerów metabolicznych.³¹⁻⁴³ Zwiększone ryzyko zespołu metabo-



Rycina 2. Proponowany model potencjalnych złożonych wzajemnych oddziaływań między współistniejącymi chorobami metabolicznymi, takimi jak otyłość i łuszczyca, prowadzący do zwiększonej częstości występowania chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę.

Zaadaptowano z Davidovici i wsp.⁴⁴

zapalne. Jak wykazano w jednym z badań, adipocyty pobudzone lipopolisacharydem produkują liczne mediatory immunologiczne takie jak IL-8, IL-12, IL-17 i TNF α .⁴⁵ W tym samym badaniu wykazano również, że adipocyty w środowisku przewlekłego stanu zapalnego wytwarzają białko C-reaktywne (CRP).⁴⁵ Sugeruje to wzajemne oddziaływanie między adipocytami a stanem zapalnym, co jest siłą napędową łuszczyca a możliwe, że również towarzyszących chorób zapalnych.⁴⁶ Rycina 3 przedstawia profil stanu zapalnego wywołwanego adipokina u otyłych pacjentów i potencjalny związek z łuszczycą przez wywołwanie zmian w profilu metabolicznym adipocytów. W czasie wywołwania choroby przez układowy stan zapalny wytwarzanie adiponektyny się zmniejsza, a wytwarzanie leptyny i rezystyny zwiększa. Leptyna odgrywa kluczową rolę w metabolizmie i nasila aktywność makrofagów, zwiększając stężenie TNF α i IL-6, z których ta ostatnia pobudza wytwarzanie CRP.⁴⁴ Rezystyna jest czynnikiem sekrecyjnym, związanym ze stanem zapalnym, powodującym insulinooporność. Razem te czynniki sprzyjają rozwojowi miażdżycy (ryc. 3).⁴⁷

Model ten został potwierdzony przez Boehnckego i wsp., którzy badali stan metaboliczny chorych na łuszczycę podczas analizy potencjalnego związku przyczynowego między łuszczycą a miażdżycą. Stwierdzili istotny związek między wskaźnikiem PASI a insulinoopornością, co wykazali pomiarami stężenia rezystyny.⁴⁷

„MARSZ ŁUSZCZYCOWY”

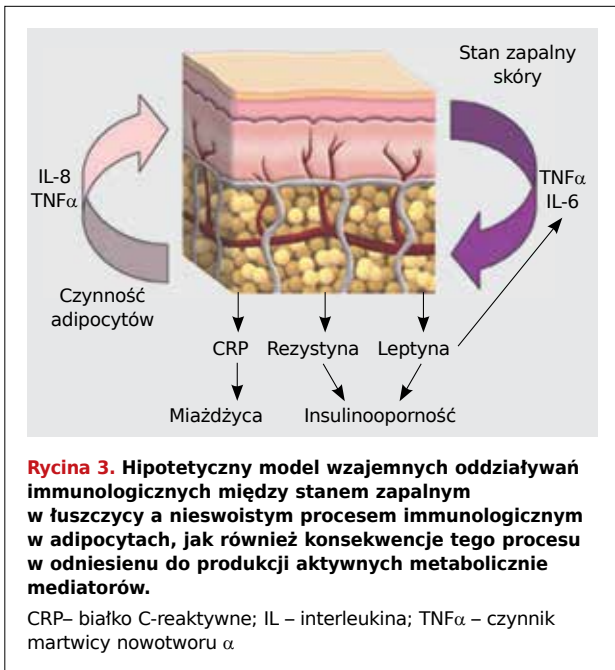
Termin „marsz łuszczycowy” wykorzystano, aby opisać krok po kroku procesy, rozpoczynając od udziału czynników genetycznych i środowiskowych, które inicjują swoiste szlaki włączając udział układu immunologicznego. Prowadzi to do rozwoju łuszczyca, a następnie chorób współistniejących jako konsekwencji przewlekłego stanu zapalnego.¹⁹

Tabela 1. Podobne wskaźniki częstości występowania wybranych chorób współistniejących u dzieci i dorosłych z łuszczycą^{2,10}

	Wskaźnik częstości występowania u dzieci (95% PU)*	Wskaźnik częstości występowania u dorosłych (95% PU)†
Nadciśnienie tętnicze	1,89 (1,47-2,67)	1,73 (1,71-1,76)
Cukrzyca	2,01 (1,32-3,04)	2,02 (1,96-2,08)
Hiperlipidemia	2,15 (1,65-2,80)	1,75 (1,72-1,78)
Otyłość	1,70 (1,49-1,93)	1,72 (1,68-1,76)
Choroba niedokrwienna serca	1,52 (0,97-2,38)	1,87 (1,82-1,92)
Reumatoidalne zapalenie stawów/ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	5,21 (1,40-19,44)	3,84 (3,43-4,31)
Choroba Leśniowskiego-Crohna	3,69 (2,15-6,35)	2,06 (1,84-2,31)

*Augustin i wsp.¹⁰ (2549 przypadków; 331 758 osób z grupy kontrolnej)
 †Augustin i wsp.² (33 981 przypadków; 1 310 090 osób z grupy kontrolnej)

W swojej analizie Boehncke i wsp. opisują związek przyczynowy, który może występować między łuszczycą a chorobami układu krążenia. W modelu postuluje się, że układowy stan zapalny związany z łuszczycą nasila



insulinooporność, co powoduje dysfunkcję śródbłonna, miażdżycę i w końcu incydenty wieńcowe.⁴⁸ *PSORS1* wydaje się głównym czynnikiem genetycznym warunkującym podatność na łuszczycę i zapoczątkowującym swoiste dla choroby szlaki patogenetyczne, z udziałem czynników środowiskowych lub bez nich. Zarówno wrodzona, jak i nabyta odpowiedź immunologiczna jest odpowiedzialna za patomechanizm powstawania zmian w naskórku i unaczynieniu. Nasilenie choroby zależy od ekspresji swoistych mediatorów, w tym TNF α , który jest celem terapeutycznym. Układowy i przewlekły stan zapalny odpowiedzialny za rozwój łuszczycy jest możliwą przyczyną występowania chorób współistniejących związanych z łuszczycą, takich jak zapalenie stawów i choroby układu krążenia. Choć nie można stwierdzić, że wszystkie związki opisane tutaj mają charakter przyczynowy, jest jasne, że chorzy na łuszczycę częściej cierpią na choroby układu krążenia.¹⁹

Jakkolwiek „marsz łuszczycowy” został przedstawiony krok po kroku, występujące procesy zapalne mogą prowadzić do równoległego do łuszczycy rozwoju czynników ryzyka chorób układu krążenia. Przemawiają za tym podobne wskaźniki czynników ryzyka u dzieci i dorosłych chorych na łuszczycę (tab. 1).^{2,10} Dlatego związek łuszczycy i chorób współistniejących powinien być rozważany raczej jako ciągły proces dwutorowy niż choroba dodatkowa związana z postępem łuszczycy.

Dokładniej, „marsz łuszczycowy” opisuje możliwe wzajemne oddziaływania między łuszczycą a chorobami układu krążenia, ale niekoniecznie bierze pod uwagę potencjalne znaczenie choroby metabolicznej i musi być interpretowany ze świadomością tego faktu.

Łuszczyca jako niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia

Na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia wpływa kilka czynników, w tym wiek, wysokie ciśnienie tętnicze, otyłość, palenie tytoniu i wywiad rodzinny. Wiele spośród tych czynników ryzyka występuje u chorych na łuszczycę. W wielu badaniach odnotowano zwiększoną zapadalność na choroby układu krążenia u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną.^{8,22,49-51} Młode osoby dorosłe chorujące na łuszczycę są trzykrotnie częściej narażone na wystąpienie zawału mięśnia sercowego w porównaniu do zdrowych dorosłych. Białki miażdżycowe w naczyniach wieńcowych występują dwa razy częściej u chorych na łuszczycę niż w grupie kontrolnej, a ryzyko zawału mięśnia sercowego zakończonego zgonem lub udaru również jest większe u osób hospitalizowanych z powodu łuszczycy.⁹

W analizie retrospektywnej zebrano dane dotyczące choroby niedokrwiennej serca pochodzące z badania II fazy, M02-528⁵² i badań III fazy, CHAMPION⁵³ i REVEAL.⁵⁴ W analizie wykazano, że u chorych na łuszczycę od umiarkowanej do ciężkiej 10-letnie ryzyko rozwoju odpowiednio choroby niedokrwiennej serca i udaru jest zwiększone o 28 i 12% w porównaniu z populacją ogólną.⁵⁰ Ocenie poddano bazę danych z Wielkiej Brytanii, w której analizowano 127 706 chorych na łagodną łuszczycę w porównaniu z 465 252 osobami z grupy kontrolnej niechorującymi na łuszczycę oraz 3854 chorych z ciężką łuszczycą w porównaniu z 14 065 osobami z grupy kontrolnej bez łuszczycy, w zależności od wieku, płci, cukrzycy, ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, palenia tytoniu i wskaźnika masy ciała. Choroby układu krążenia i zespół metaboliczny były silnie związane z ciężkością łuszczycy, iloraz szans dla cukrzycy i otyłości był istotnie wyższy w grupie chorych na ciężką łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną.⁵

Obecność łuszczycy jako niezależnego czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób układu krążenia po uwzględnieniu różnych zmiennych analizowano w różnych badaniach.^{21-23,42,49,55} Łuszczyca jako czynnik ryzyka kalcyfikacji naczyń wieńcowych

**Tabela 2. Dowody na niezależne zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na łuszczycę²¹⁻²³**

Wynik	Pacjenci, n	HR lub RR (95% PU)	Uwzględnione czynniki zakłócające
Zgon z powodu choroby układu krążenia			
Ciężka łuszczycyca*	3603 chorych na ciężką łuszczycę, 14 330 osób z grupy kontrolnej	HR 1,57 (1,26-1,96)	Wiek, płeć [§]
MACE			
Ciężka łuszczycyca*	3603 chorych na ciężką łuszczycę, 14 330 osób z grupy kontrolnej	HR 1,53 (1,26-1,85)	Wiek, płeć, palenie tytoniu, cukrzyca, hyperlipidemia, nadciśnienie tętnicze
Udar niedokrwienny			
Łagodna łuszczycyca [†]	36 765 chorych na łagodną łuszczycę	RR 1,25 (1,17-1,34)	
Ciężka łuszczycyca [‡]	2793 chorych na ciężką łuszczycę, 4 478 926 osób z grupy kontrolnej	RR 1,65 (1,33-2,05)	Wiek, płeć, rok kalendarzowy, choroby współistniejące, leczenie, status społeczno-ekonomiczny**
*zdefiniowana jako pacjenci leczeni fototerapią lub systemowo †zdefiniowana jako pacjenci z co najmniej dwiema wypisanymi receptami na analogi witaminy D ‡zdefiniowana jako pacjenci, którzy odbyli co najmniej trzy wizyty w szpitalu lub ambulatorium z powodu łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów §Abuabara i wsp. ²¹ *Mehta i wsp. ²³ **Ahlehoff i wsp. ²² HR – iloraz zagrożeń, MACE – ciężki incydent sercowo-naczyniowy, RR – ryzyko względne			

została opisana w badaniu, które analizowało pacjentów pod względem wieku, płci i znanych czynników ryzyka w stosunku do populacji kontrolnej bez łuszczycy. Istotnie zwiększoną częstość kalcyfikacji naczyń wieńcowych obserwowano w grupie chorych na łuszczycę, co świadczy nie tylko o tym, że łuszczycyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka kalcyfikacji naczyń wieńcowych, ale również wskazuje na układowy charakter choroby.⁴² W dużym badaniu porównywano 3236 chorych na łuszczycę z 2500 osobami z grupy kontrolnej bez łuszczycy.⁴⁹ Po uwzględnieniu różnych zmiennych odnotowano większą częstość występowania choroby niedokrwiennej serca, chorób mózgowo-naczyniowych i obwodowych chorób naczyń u chorych na łuszczycę niż u badanych bez łuszczycy. W tym badaniu stwierdzono również, że łuszczycyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (iloraz szans 1,86; 95% PU 1,56-2,21).⁴⁹ W trzech badaniach kohortowych oceniano obecność łuszczycy jako czynnik ryzyka rozwoju chorób układu krążenia (tab. 2). Zagrożenie lub ryzyko względne chorób układu krążenia w każdym z badań wskazywały na to, że chorzy na łuszczycę znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu krążenia (1,5-1,8). Szczególnie ważne są wyniki kohortowego badania kontrolowanego przeprowadzonego w Danii ze względu na dużą liczbę badanych włączy-

nych do każdej grupy (36 765 chorych na łagodną łuszczycę i 2793 na ciężką łuszczycę w porównaniu z 4 478 926 osobami z grupy kontrolnej) i zakres uwzględnionych czynników ryzyka. W tym badaniu Ahlehoff i wsp. wykazali również, że ryzyko względne udaru niedokrwinnego u pacjentów z łagodną łuszczycą wynosiło 1,25 (95% PU 1,17-1,34), wskazując na to, że ryzyko to nie tylko występuje u chorych na ciężką łuszczycę.²²

PRZECIWNY PUNKT WIDZENIA

Są jednak przeciwnie argumenty wobec takiego modelu i toczy się debata na temat ciężkiej łuszczycy jako niezależnego czynnika rozwoju chorób układu krążenia.⁵⁶ Stern i Huibregtse retrospektywnie ocenili grupę chorych z ciężką łuszczycą włączonych do badania w latach 1975-76 i leczonych psoralenem z ultrafioletem A (PUVA). Spośród 1376 leczonych, 617 (45%) zmarło w latach 1977-2005. Chociaż wskaźnik zgonów był istotnie większy niż w populacji ogólnej, liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia była bardzo podobna do wartości oczekiwanej w populacji ogólnej.⁵⁷ Stwierdzono, że tylko chorzy z zajęciem >42% powierzchni ciała znajdowali się w grupie istotnego ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną i chorymi na mniej nasiloną łuszczycę. Wzrost nie był istotnie związany z wyższym ryzykiem występowania chorób ukła-



du krążenia.⁵⁷ Argument ten został poparty wynikami dodatkowego badania w latach 1997-2008 oceniającego dokumentację medyczną 2,5 miliona mieszkańców Holandii pod kątem częstości występowania choroby niedokrwiennej serca.⁵⁸ Wśród 15 820 chorych na łuszczycę i 27 577 osób z grupy kontrolnej choroba niedokrwiennej serca występowała z częstością odpowiednio 611 i 559 na 100 000 osobolat. Różnica nie była istotna statystycznie mimo dopasowania danych do częstszego stosowania leków hipotensyjnych, przeciwcukrzycowych i hipolipemizujących w populacji chorych na łuszczycę.⁵⁸ Wnioski wyciągnięte z badania ogranicza fakt, że u 87,5% chorych łuszczycą była łagodna. Podkreśla to kwestie dotyczące związku, włączając określenie minimalnego stopnia ciężkości łuszczycy potrzebnego do istotnego zwiększenia ryzyka chorób układu krążenia.⁵⁹ Innym czynnikiem zakłócającym interpretację takich danych jest stosowanie leków kardiologicznych, które działają protekcyjnie dzięki kontroli klasycznych czynników ryzyka.

Optymalizacja leczenia łuszczycy i chorób współistniejących

Dostępne są dowody na to, że łuszczycą jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju współistniejących chorób metabolicznych i chorób układu krążenia. Mając to na uwadze, oczekuje się, że leczenie łuszczycy zmniejszy ryzyko rozwoju chorób współistniejących, co ma znaczenie w szczególności w postępowaniu leczniczym.

1. Dermatolodzy są dobrze przygotowani do wczesnego rozpoznawania czynników ryzyka chorób układu krążenia.
2. Wielu pacjentów jest leczonych różnymi metodami z powodu chorób współistniejących. Wybór leczenia musi mieć na celu zmniejszenie możliwych interakcji między lekami, preferowane może być leczenie biologiczne.
3. Wczesne leczenie może być istotne dla rozwoju chorób układu krążenia oraz kwestii psychologicznych.
4. Intensywna kontrola stanu zapalnego jest istotna w terapii łuszczycy.

Metody leczenia pierwszego rzutu łuszczycy obejmują miejscowe stosowanie steroidów i światłolecznictwo. Leczenie układowe jest zasadniczo stosowane po niepowodzeniu leczenia miejscowego i składa się na nie metotreksat i cyklosporyna, leki immunosupresyjne, które zmniejszają układowy stan zapalny. Leczenie biologiczne przerywa działanie swoistych cząstek immunologicznych. Adalimumab, etanercept i infliksymab są antago-

nistami TNF α , podczas gdy ustekinumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL-12 i IL-23, przerywa proces zapalny.

Wcześniejsze podejście do leczenia łuszczycy opierało się na piramidowych algorytmach leczenia chorych i pacjenci byli leczeni miejscowo tak długo, jak to możliwe. Dawniej leczenie układowe było rzadko stosowane ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa, podczas gdy leczenie biologiczne było stosowane jako leczenie ostatniego rzutu, również ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa i brak doświadczeń. Koncepcje te ulegają teraz zmianom z uwagi na reklasifikację łuszczycy jako wielopłaszczyznowej, układowej choroby zapalnej z poważnymi chorobami towarzyszącymi.⁶⁰

Łuszczycą zazwyczaj pojawia się u młodych osób i dlatego dermatolodzy są odpowiednimi specjalistami, by wykrywać obecność potencjalnych metabolicznych i sercowo-naczyniowych czynników ryzyka i odpowiednio je kontrolować.

Rozpoznanie chorób współistniejących przez dermatologów w czasie leczenia łuszczycy jest kluczowe dla pomyślnych wyników leczenia. Zawsze należy pamiętać o celu leczenia, terapia powinna być rozpoczynana na czas, bez zbędnej zwłoki. Podczas podejmowania decyzji leczniczych powinno się rozważyć zastosowanie terapii ciągłej, tolerancję leczenia układowego, potencjał metabolicznych interakcji leków, działanie protekcyjne względem chorób współistniejących oraz masę ciała pacjenta. Znaczenie masy ciała w ocenie skuteczności leczenia jest dobrze udokumentowane. Dawkowanie niezależne od masy ciała może prowadzić do gorszej odpowiedzi, podczas gdy dawkowanie dostosowane do masy ciała, a także spadek wagi pacjenta powodują optymalizację leczenia u chorych cierpiących na otyłość.⁶² Jest to istotna kwestia, ponieważ wpływ masy ciała może być dwojaki: nie tylko otyłość jest parametrem interakcji farmakologicznych, ale może również powodować zwiększenie stanu zapalnego.

Opracowano schemat postępowania w łuszczycy uwzględniający ocenę ryzyka. Obejmuje on pomiar ciśnienia tętniczego, otyłości, lipidogramu i glukozy we krwi na czczo oraz ocenę stawów (tab. 3).^{63,64} Powszechnie niedostateczne rozpoznawanie i leczenie czynników ryzyka chorób układu krążenia, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, były przedmiotem niedawno przeprowadzonego badania oceniającego wywiad chorobowy, jak również stężenie glukozy na czczo, lipidogramu na czczo oraz ciśnienie tętnicze u 2899 pacjentów w trzech badaniach 3 fazy dotyczących ustekinumabu.¹²

**Tabela 3. Lista badań pacjentów z metabolicznymi chorobami współistniejącymi**

Choroba współistniejąca	Początkowe procedury diagnostyczne	Porada, początkowe postępowanie lecznicze
Nadciśnienie tętnicze	Pomiar ciśnienia tętniczego	Zaprzestanie palenia tytoniu i używania alkoholu, dieta, aktywność fizyczna, leczenie farmakologiczne
Cukrzyca	Glukoza na czczo	
Dyslipidemia	Cholesterol, triglicerydy, LDL, HDL na czczo	
Otyłość	Pomiar masy ciała, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodro	
Choroby sercowo-naczyniowe	Szczegółowy wywiad medyczny (choroba niedokrwienna serca, obwodowa choroba tętnic)	

BMI – wskaźnik masy ciała, HDL – lipoproteina dużej gęstości, LDL – lipoproteina małej gęstości

U większości badanych stwierdzono co najmniej dwa czynniki ryzyka chorób układu krążenia (58,6%), a niemal 1/5 chorych na łuszczycę znajdowała się w grupie wysokiego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych opartych na wskaźnikach ryzyka Framingham. Tylko u niewielkiego odsetka badanych nie rozpoznano tych chorób przed rozpoczęciem badania, ale stosunkowo duży odsetek badanych był wyjściowo nieleczony lub leczony niewłaściwie (tab. 4).¹²

W innej analizie przeprowadzonej z udziałem 3117 chorych na łuszczycę od umiarkowanej do ciężkiej leczonych ustekinumabem w badaniach klinicznych 2 i 3 fazy u 19 badanych wystąpił ciężki incydent sercowo-naczyniowy (major adverse cardiovascular event, MACE). Chociaż, zgodnie z oczekiwaniami, u tych badanych częstość występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia była większa niż u badanych bez MACE w wywiadzie, to byli oni rzadziej leczeni z powodu takich czynników ryzyka. Na przykład żaden z badanych w grupie MACE nie otrzymywał leczenia skojarzonego kwasem acetylosalicylowym i statyną w porównaniu z prawie 20% pacjentów w grupie bez MACE.⁶⁵ Podczas gdy te badania pozwalają na wyciągnięcie wstępnych wniosków na temat możliwego wpływu ustekinumabu na incydenty sercowo-naczyniowe, podkreślają także potrzebę diagnostyki, a w szczególności wykonywania badań w kierunku czynników ryzyka chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę.

Zastosowanie antagonistów TNF α zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,⁶⁶ a w modelu zwierzęcym ryzyko otyłości i cukrzycy wywołanych dietą.⁶⁷ W coraz większej liczbie badań ocenia się wpływ leczenia na ryzyko chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę.

Ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

u chorych na łuszczycę i reumatoidalne zapalenie stawów leczonych metotreksatem jest mniejsze w porównaniu z ryzykiem u chorych nieotrzymujących metotreksatu.⁶⁸ W badaniu oceniającym wpływ ciągłej terapii ogólnej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, wykazano istotny związek między wskaźnikiem PASI a CRP wysokiej czułości, śródłonkowym naczyniowym czynnikiem wzrostu i adipokinami, rezystyną i adiponektyną.⁶⁹ Korelacje te sugerują, że siłą napędową insulinooporności jest nasilenie układowego stanu zapalnego. Faktycznie, stan metaboliczny pacjentów ulegał poprawie po kontroli stanu zapalnego.⁶⁹ Istnieją dowody sugerujące, że leczenie przeciwzapalne odpowiada na problem złożoności choroby i może zapobiegać rozwojowi cukrzycy u chorych z grupy wysokiego ryzyka.^{70,71}

W metaanalizie kontrolowanych placebo badań randomizowanych porównano chorych na łuszczycę otrzymujących leki anty-IL-12 i IL-23 (ustekinumab i briakinumab) z chorymi leczonymi antagonistami TNF α (adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem). Nie stwierdzono istotnej różnicy we wskaźniku MACE u badanych otrzymujących leki anty-IL-12 i IL-23 albo anty-TNF α w porównaniu z placebo.⁷² Antagoniści anty-TNF α przeciwdziałają insulinooporności, a coraz więcej badań wskazuje na ich ochronny wpływ na rozwój cukrzycy lub współistniejących chorób układu krążenia.^{71,73} Zmniejszenie ryzyka było większe w porównaniu z pacjentami leczonymi konwencjonalnie.⁷³ Ostatnio przeprowadzona subanaliza badania 3 fazy REVEAL wskazuje, że adalimumab był dobrze tolerowany i istotnie poprawiał wyniki chorych na łuszczycę i zaburzenia współistniejące, w porównaniu do badanych z grupy placebo.⁷⁴ W niedawno przeprowadzonym w Niemczech badaniu kliniczno-kontrolnym analizowano związek między łuszczycą umiarkowaną do

**Tabela 4. Częstość występowania sercowo-naczyniowych czynników ryzyka u pacjentów z łuszczycą i odsetek niedorozpoznanych i niewłaściwie leczonych osób włączonych do programu leczenia ustekinumabem¹²**

Badani ogółem (n=2899)			
Chorzy z ≥ 2 czynnikami ryzyka, %	58,60		
Chorzy z ≥ 3 czynnikami ryzyka, %	28,80		
Chorzy z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, %	18,60		
Chorzy z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych %	12,30		
Chorzy z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia			
	Cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze	Hiperlipidemia
Chorzy bez wcześniejszego rozpoznania, %	2,3	9,1	4,9
Chorzy nieleczeni wyjściowo, %	19,1	21,8	38,6
Chorzy leczeni z powodu poszczególnych czynników ryzyka, %	36,7	59,6	69,7

ciężkiej a chorobami metabolicznymi lub chorobami układu krążenia. Pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy porównywano z grupami kontrolnymi dopasowanymi pod względem płci i wieku, a kohorty pacjentów oceniano pod kątem wywiadu medycznego i markerów chorób układu krążenia. Badana grupa z łuszczycą charakteryzowała się większą częstością występowania konwencjonalnych czynników ryzyka, takich jak wskaźnik BMI, palenie tytoniu i cukrzyca. Badane grupy charakteryzowały się różnymi stężeniami markerów sercowo-naczyniowych, a u chorych na łuszczycę stężenie cząsteczki protekcyjnej, adiponektyny, było istotnie mniejsze. U chorych na łuszczycę obserwowano również istotnie większe stężenie CRP, jak również proaterogenny profil lipidowy, w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną pod względem wieku i płci. Wyniki badania sugerują, że takie biomarkery mogą być wykorzystane do określenia profilu pacjentów pod kątem ryzyka metabolicznego.

Podsumowanie

Obecnie łuszczycą uważana jest za przewlekłą, pośredniczoną immunologicznie chorobę zapalną charakteryzującą się objawami skórными i rozwojem chorób towarzyszących. Choroby współistniejące odgrywają dużą rolę w obniżaniu jakości życia chorych na łuszczycę. Istotnie przyczyniają się do skrócenia długości życia chorych na łuszczycę od umiarkowanej do ciężkiej. Istnieją dowody sugerujące, że złożone współdziałania między łuszczycą, czynnikami genetycznymi a otyłością jest przyczyną dużej częstości występowania chorób metabolicznych obserwowanych u chorych na łuszczycę. Badania

wskazują również na łuszczycę jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, a coraz więcej doniesień podkreśla zasadność rozpoznawania i monitorowania czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia u cierpiących na nią chorych.⁶⁵

Zakres i natura chorób związanych z łuszczycą sugeruje możliwy związek przyczynowy między leżącym u podłoża choroby układowym stanem zapalnym, który podtrzymuje stan zapalny w łuszczycy i rozwój chorób współistniejących. Zaproponowany mechanizm podkreśla istotność wczesnego, odpowiedniego leczenia łuszczycy jako choroby wielopłaszczyznowej.

Badania przytoczone w tym artykule ilustrują postępy jakie poczyniono w pojmowaniu i leczeniu łuszczycy a także podkreślają potrzebę rozważenia kwestii leczenia chorych, zarówno pod kątem łuszczycy, jak i zapobiegania chorobom współistniejącym. Pozostaje wiele niewiadomych na temat metabolicznego ryzyka pacjentów i tego, jaki wpływ może mieć leczenie na metabolizm, a w konsekwencji na ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Potrzebne są dalsze badania szczegółowo oceniające te koncepcje i określające możliwe wzajemne oddziaływania między łuszczycą, otyłością i genetycznymi czynnikami ryzyka.

Dermatolodzy zajmują ważną, podobną do wartownika pozycję w wykrywaniu i reagowaniu na wczesne oznaki obecności czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia i chorób współistniejących. Związek i wzajemne oddziaływanie które tworzą połączenie między łuszczycą a chorobami sercowo-naczyniowymi mogą mieć implikacje dla decyzji terapeutycznych. Powinno się na czas, właściwie i w sposób dostosowany do każdego pacjenta optymalizować osiągnięcie najlepszego celu terapeutycznego.



Podziękowania

Autor chciałby podziękować Facilitate Ltd, finansowanemu przez Abbott Immunology, za wsparcie redakcyjne w przygotowaniu artykułu.

Konflikt interesów: K.R. był konsultantem, wykładowcą lub brał udział w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy wytwarzające leki stosowane w leczeniu łuszczycy włączając firmę Abbott, Biogen Idec, Celgene, Centocor, Janssen-Cilag, Leo, Medac, Merck, MSD (dawniej Schering-Plough, Essex), Novartis i Pfizer (dawniej Wyeth).

Źródło finansowania: Opracowanie artykułu było finansowane z grantu szkoleniowego Abbott Immunology.

©Copyright 2012 The Authors. Journal Compilation © 2012 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management by Reich K. from Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2012, 26 (Suppl. 2), 3-11 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204.
2. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147-151.
3. Tsai TF, Wang TS, Hung ST et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* 2011;63:40-46.
4. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-986.
5. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835.
6. Sommer DM, 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.
7. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006;212:123-127.
8. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
9. Mallbris L, Akre O, Granath F et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-230.
10. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633-636.
11. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-1499.
12. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011; Oct 21. [Epub ahead of print].
13. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445:648-651.
14. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1059-1068.
15. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-1211.
16. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1244-1252.
17. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092-1102.
18. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159(Suppl 2):10-17.
19. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-271.
20. Li Y, Begovich AB. Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol* 2009; 21: 318-327.
21. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a populationbased cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;163:586-592.
22. Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2011; Aug 25. [Epub ahead of print].
23. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775, e771-e776.
24. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations *Giornale italiano di dermatologia e venerologia: organo ufficiale. Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2011;146:9-15.
25. Reich K, Huffmeier U, Konig IR et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2056-2064.
26. Muller-Ladner U, Alten R, Heiligenhaus A et al. ["TRECID", TNFalpha related chronic inflammatory diseases - a new multiple diseases bridging concept]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:2132-2136.
27. Kimball AB, Gieler U, Linder D, Sampogna F, Warren RB, Augustin M. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:989-1004.
28. Pereira MG, Brito L, Smith T. Dyadic adjustment, family coping, body image, quality of life and psychological morbidity in patients with psoriasis and their partners. *Int J Behav Med* 2011; Jun 25. [Epub ahead of print].
29. Schneider G, Heuft G, Hockmann J. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis outpatients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; Oct 17. [Epub ahead of print].
30. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
31. Vasku V, Kankova K, Vasku A et al. Gene polymorphisms (G82S, 1704G/T, 2184A/G and 2245G/A) of the receptor of advanced glycation end products (RAGE) in plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002;294:127-130.
32. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. 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;60:225-230.
33. Sanchez FO, Linga Reddy MV, Mallbris L, Sakuraba K, Stahle M, Alarcon-Riquelme ME. IFN-regulatory factor 5 gene variants interact with the class I MHC locus in the Swedish psoriasis population. *J Invest Dermatol* 2008;128:1704-1709.
34. Danik JS, Pare G, Chasman DI et al. Novel loci, including those related to Crohn disease, psoriasis, and inflammation, identified in a genome-wide association study of fibrinogen in 17 686 women: the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:134-141.
35. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S et al. Additive effect of polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF- α genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome and its components. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1386-1394.



36. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha (TNF) and the TNF-alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med (Berl)* 2008;86:1153-1161.
37. Gonzalez-Enriquez GV, Rubio-Benitez MI, Garcia-Gallegos V, Portilla- de Buen E, Troyo-Sanroman R, Leal-Cortes CA. Contribution of TNF-308A and CCL2-2518A to carotid intima-media thickness in obese mexican children and adolescents. *Arch Med Res* 2008;39:753-759.
38. Hou L, Huang J, Lu X, Wang L, Fan Z, Gu D. Polymorphisms of tumor necrosis factor alpha gene and coronary heart disease in a Chinese Han population: interaction with cigarette smoking. *Thromb Res* 2009; 123:822-826.
39. Bis JC, Heckbert SR, Smith NL et al. Variation in inflammation-related genes and risk of incident nonfatal myocardial infarction or ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2008;198:166-173.
40. Enquobahrie DA, Smith NL, Bis JC et al. Cholesterol ester transfer protein, interleukin-8, peroxisome proliferator activator receptor alpha, and Toll-like receptor 4 genetic variations and risk of incident nonfatal myocardial infarction and ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2008;101: 1683-1688.
41. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol* 2010;19:736-741.
42. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156:271-276.
43. Strober B, Teller C, Yamauchi P et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008;159:322-330.
44. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130:1785-1796.
45. Meijer K, de Vries M, Al-Lahham S et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One* 2011;6:e17154.
46. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1007-1011.
47. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007;157:1249-1251.
48. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-307.
49. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145: 700-703.
50. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *Am J Med* 2010;123:350-357.
51. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147-157.
52. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
53. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-566.
54. Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-115.
55. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009;160:1048-1056.
56. Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol* 2010;130:917-919.
57. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011;131:1159-1166.
58. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130:962-967.
59. Gelfand JM, Azfar RS, Mehta NN. Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. *J Invest Dermatol* 2010;130:919-922.
60. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl 2):1-70.
61. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
62. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1242-1247.
63. Boehncke WH, Boehncke S, Schon MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ* 2010;340:b5666.
64. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-1042.
65. Reich K, Langley RG, Lebwohl M et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164:862-872.
66. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-1218.
67. Araujo EP, De Souza CT, Ueno M et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology* 2007;148:5991-5997.
68. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52: 262-267.
69. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1187-1193.
70. Bongartz T, Kudva Y. Can treatment of chronic inflammatory diseases reduce the risk of diabetes mellitus? *JAMA* 2011; 305: 2573-2574.
71. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011;305:2525-2531.
72. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:864-871.
73. Wu JJ. The Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors on the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis. *American Academy of Dermatology*, New Orleans, 2011.
74. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:51-62.
77. Warnecke C, Manousaridis I, Herr R et al. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eu J Dermatol* 2011;21:761-770.
76. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361: 496-509.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med. Małgorzata Olszewska

Katedra i Klinika Dermatologiczna
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego

Wraz z rozszerzeniem możliwości terapeutycznych w łuszczycy o leki biologiczne rozpoczęła się w piśmiennictwie dyskusja na temat potencjalnego związku łuszczycy z chorobami metabolicznymi oraz roli leków biologicznych w profilaktyce zagrożeń metabolicznych.

W ostatnich latach zagrożenia metaboliczne określano za pomocą różnych pojęć. W 1988 roku Reaven nazwał „zespołem X” współistnienie insulinooporności, hiperinsulinemii, upośledzonej tolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Nieco później Kaplan określił „śmiertelnym kwartetem” (deadly quartet) współistnienie otyłości androidalnej, nadciśnienia tętniczego, nietolerancji glukozy i hipertriglicydemii. Zespół czynników ryzyka chorób układu krążenia i cukrzycy określano mianem zespołu metabolicznego lub zespołu polimetabolicznego, a nawet zespołu oporności na insulinę. Ponieważ insulinooporność nie jest jedynym czynnikiem rozwoju wymienionych zmian utrzymano nazwę zespołu metabolicznego do określenia wymienionych patologii. W latach 90. XX w. WHO ostatecznie przyjęła jako najwłaściwsze pojęcie „zespół metaboliczny” oraz zdefiniowała ten zespół. Według przyjętej definicji, do rozpoznania zespołu konieczne jest spełnienie jednego z kryteriów podstawowych oraz 2 kryteriów dodatkowych. Kryteria podstawowe stanowią: cukrzyca typu 2, upośledzona tolerancja glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo oraz insulinoopor-

ność. Kryteriami dodatkowymi są: otyłość centralna, dyslipidemia, ciśnienie tętnicze równe lub wyższe niż 140/90 mm Hg lub leczone nadciśnienie tętnicze oraz mikroalbuminuria. Obecnie wykorzystywane są również inne definicje zespołu metabolicznego stworzone m.in. przez Europejską Grupę Badań Insulinooporności, Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych i Międzynarodową Federację Diabetologiczną. Współcześnie przeprowadzono wiele badań na temat częstotliwości występowania zespołu metabolicznego w populacji ogólnej oraz w populacji osób z różnymi chorobami skóry. W populacji polskiej częstość występowania zespołu metabolicznego wynosi ok. 20%, a najczęstszą składową zespołu jest nadciśnienie tętnicze.

W ostatnich latach wyniki licznych badań, wskazywały na możliwy związek zespołu metabolicznego z łuszczycą. W pracy Reicha przywołany zostaje model zaproponowany przez Boehnckego i wsp. (psoriatic march), w którym łuszczycowy stan zapalny nasila oporność na insulinę i powoduje dysfunkcję komórek endotelium, miażdżycę i w konsekwencji epizody wieńcowe lub udary. Dostępne są doniesienia na temat ochronnej roli metotreksatu w rozwoju chorób układu krążenia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i łuszczycę. Opisano również podobne działanie inhibitorów TNF α u chorych na RZS. Mimo pojedynczych zachęcających doniesień, dane dotyczące potencjalnego, profilaktycznego działania inhibitorów TNF α na rozwój zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycę są rozbieżne, a poglądy w piśmiennictwie nie są spójne. Niewątpliwie, niezbędne są dalsze badania w celu zweryfikowania tezy o potencjalnym wpływie protekcyjnym leków biologicznych (inhibitorów TNF α i inhibitorów IL12/IL23) na rozwój zespołu metabolicznego i powikłań ze strony układu krążenia u chorych na łuszczycę.