

prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska
lek. med. Michał Adamczyk

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Dlaczego otyłość predysponuje do łuszczycy?

W ostatnich latach w piśmiennictwie podkreśla się związek pomiędzy otyłością a rozwojem zmian łuszczycowych. Wiadomo, że łuszczycyca wśród otyłych osób występuje częściej, ponadto chorzy na łuszczycę z nadmierną masą ciała mają wyższe wskaźniki nasilenia zmian skórnych niż pacjenci z prawidłową masą ciała. Wynika to najprawdopodobniej z prozapalnego działania adipokin, biologicznie aktywnych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową. W artykule omówiono najważniejsze aspekty patofizjologii adipokin, które prowadzą do zwiększonej predyspozycji do rozwoju zmian łuszczycowych.

Łuszczycyca jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób zapalnych skóry, którą charakteryzują nacieki skórne z limfocytów T i nadmierna proliferacja keratynocytów. Szacuje się, że schorzenie występuje u 2-3% światowej populacji, równie często u mężczyzn i kobiet. Choroba wywiera istotny negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, ponadto związana jest z podwyższonym ryzykiem rozwoju licznych współchorobowości^[1].

Otyłość jest jednym z największych problemów zdrowotnych w społeczeństwach krajów rozwijających się. Jest najważniejszym elementem zespołu metabolicznego i bezpośrednio przyczynia się do rozwoju innych jego składowych – nadciśnienia tętniczego, insulinooporności i dyslipidemii. Zaburzenia te mogą prowadzić do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu II i powikłań sercowo-naczyniowych, które nierzadko

u młodych pacjentów kończą się zgonem lub niepełnosprawnością. Zatem definiowanie otyłości jako choroby obecnie nie budzi żadnych zastrzeżeń.

W licznych aktualnie publikowanych opracowaniach udowodniono, że podwyższona masa ciała, a szczególnie otyłość typu brzuszego, predysponuje do rozwoju zmian łuszczycowych, a także cięższego ich przebiegu (Rycina 1)^[1-2]. Sugeruje się, że otyłość u młodych dorosłych może również być czynnikiem ryzyka łuszczycowego zapalenia stawów^[3]. Wiadomo też, że otyli chorzy na łuszczycę gorzej niż pozostali pacjenci odpowiadają na stosowane terapie ogólne, w tym biologiczne^[4]. Udowodniono, że u takich osób częściej i wcześniej niż u osób zdrowych występują inne komponenty zespołu metabolicznego, takie jak proaterogenny profil lipidowy krwi, nadciśnienie tętnicze i in-

sulinooporność. Pacjenci chorzy na łuszczycę znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jak udar mózgu i zawał serca^[1].

Ostatnie lata przynoszą odpowiedzi na pytanie, dlaczego otyłość jest tak ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju łuszczycy. Wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym metabolicznie i hormonalnie narządem, który wpływa na homeostazę całego organizmu. Produkuje i wydziela znaczne ilości aktywnych metabolicznie cząsteczek, które wykazują wiele działań analogicznych do cytokin, dlatego nazwano je adipokinami. Adipokiny wykazują aktywność autokrynną, parakrynną i endokrynną. W świetle aktualnej wiedzy wydaje się, że to właśnie działanie adipokin odpowiada za związek pomiędzy otyłością i zmianami łuszczycowymi na skórze, co wynika z ich pośrednich i bezpośrednich właściwości stymulujących proces zapalny (Rycina 2)^[5]. Naukowcy dowodzą, że

otyłość i związany z nią stan prozapalny predisponują nie tylko do rozwoju łuszczycy, ale również innych przewlekłych, mediowanych immunologicznie schorzeń, w tym m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów^[6], idiopatycznych chorób zapalnych jelit^[7], stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu I i autoimmunologicznych chorób tarczycy, szczególnie choroby Hashimoto^[8]. Podobnie jak w przypadku łuszczycy, obraz kliniczny powyższych schorzeń u chorych otyłych zwykle jest cięższy, ponadto pacjenci z tej grupy gorzej odpowiadają na prowadzone terapie ogólne^[9].

Jedną z najwcześniej odkrytych adipokin jest leptyna. Hormon ten wywiera wpływ na wiele procesów metabolicznych i fizjologicznych, w tym na regulację masy ciała, apetytu, zużycia energii i działania układu immunologicznego^[9]. Wykazano, że leptyna ma silne działanie prozapalne. Promuje syntezę cytokin odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów Th1 (m.in. TNF-alfa, IL-6), który



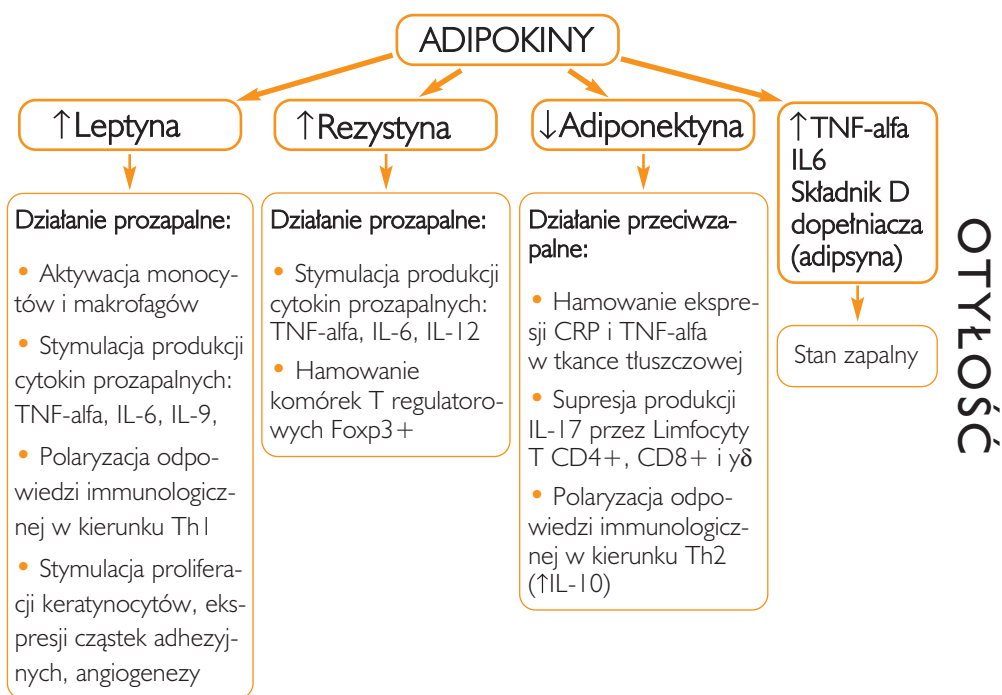
Ryc. 1. Rozległe zmiany łuszczycowe u otyłych pacjentów.

dominuje w tłuszczycy, hamując jednocześnie cytokiny ze spektrum odpowiedzi immunologicznej Th2. Wykazano, że leptyna stymuluje proliferację keratynocytów, ekspresję cząsteczek adhezyjnych oraz angiogenezę^[10]. Stężenia leptyny są znacząco podwyższone u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi: nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością krążenia i po zawale serca^[11].

Adiponektyna jest adipokiną, której aktywność jest w dużym zakresie przeciwstawna do leptyny. Hormon ten, w przeciwieństwie do leptyny, wykazuje wiele korzystnych działań: ma właściwości przeciwzapalne i kardioprotekcyjne, promuje insulinowrażliwość. Jej osoczowe stężenia są obniżone u pacjentów z otyłością, insulinopornością i u chorych z zespołem metabolicznym. Adiponektyna polaryzuje odpowiedź immunologiczną w kierunku Th2, promując immunosupresję^[11,12]. U pacjentów z tłuszczycą obserwowano podwyższone wartości stę-

żeń osoczowych leptyny i obniżone stężenia adiponektyny. Ponadto stwierdzano wyższe poziomy leptyny i niższe adiponektyny u pacjentów z ciężkim nasileniem zmian skórnych w porównaniu do chorych o umiarkowanym nasileniu tłuszczycy^[5].

Rezystyna jest kolejną ważną adipokiną, która jest wydzielana głównie przez makrofagi rezydujące w tkance tłuszczowej. Wykazuje wiele działań tożsamyh z leptyną: odgrywa rolę w procesie powstawania insulinoporności, ponadto silnie stymuluje procesy zapalne poprzez indukcję produkcji cytokin z kręgu Th1 (TNF-alfa, IL-6 i IL-12). W surowicy zarówno pacjentów otyłych, jak i chorych na tłuszczycę stwierdza się znacznie podwyższone stężenia tej adipokiny, co więcej osoczowe poziomy rezystyny korelują z nasileniem zmian tłuszczycowych. Z powodu działania prozapalnego uważa się, że rezystyna bezpośrednio oddziałuje na patogenezę tłuszczycy^[13]. Niektórzy autorzy uważają, że leptyna



Ryc. 2. Prozapalne działania adipokin w otyłości.

i rezystyna mogą być przydatnymi osoczowymi markerami łuszczycy i jej ciężkości^[13,14].

Do adipokinin należą również inne, mniej specyficzne dla tkanki tłuszczowej cytokiny prozapalne, takie jak TNF-alfa, IL-6 i składowa D układu dopełniacza, nazywana także adipsyną. Wiele badań dowodzi, że są one wydzielane w znacznych ilościach przez nadmiar tkanki tłuszczowej. Częstkom tym przypisuje się bezpośrednie działanie prozapalne^[8].

Podsumowując, u pacjentów otyłych stężenia adipokinin o działaniu promującym procesy zapalne (rezystyny, leptyny, TNF-alfa i innych) są podwyższone, natomiast występuje deficyt adiponektyny, która ma właściwości przeciwzapalne. Dlatego u tych pacjentów występuje swoisty stan prozapalny, który najprawdopodobniej odpowiada za zwiększoną predyspozycję do rozwoju zmian łuszczycowych, ale również innych przewlekłych procesów zapalnych, takich jak miażdżycy i jej powikłania. Z tego powodu u pacjentów otyłych leczonych z powodu łuszczycy redukcja masy ciała powinna być jednym z celów terapeutycznych z wyboru.

Piśmiennictwo:

1. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23: 114-18.
2. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-69.
3. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010;146: 721-6.
4. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008;217:365-73.
5. Eder L, Jayakar J, Pollock R, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12): 1956-61.
6. Toussiroit É, Michel F, Binda D, et al. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2015 Nov 1;140:29-36.
7. Olszanecka-Glinianowicz M, Handzlik-Orlik G, Orlik B, et al. Adipokines in the pathogenesis of idiopathic inflammatory bowel disease. *Endokrynol Pol*. 2013;64(3):226-31.
8. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014 Sep;13(9): 981-1000.
9. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351: 737-42.
10. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
11. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, et al. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:534320.
12. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
13. Huang H, Shen E, Tang S, et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015 May 16;14:44.
14. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Sep; 159(4):820-6.