

Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Roman Nowicki

Olivia Komorowska

**Ocena wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych
u chorych na łuszczycę**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n med. Aneta Szczerkowska-Dobosz

Gdańsk 2014

*Pragnę podziękować
mojemu Promotorowi
Dr hab. n med. Anecie Szczerkowskiej-Dobosz
za nieocenioną pomoc i wsparcie przy
tworzeniu tej pracy*

Spis treści

Objaśnienia skrótów i symboli używanych w pracy

1. Wstęp	7
1.1. Epidemiologia, obraz kliniczny i naturalny przebieg łuszczycy	7
1.2. Etiopatogeneza łuszczycy	8
1.3. Łuszczycyca jako choroba ogólnoustrojowa	11
1.3.1. Rys historyczny	11
1.3.2. Związek łuszczycy z chorobami sercowo- naczyniowymi	12
1.3.2.1. Wspólna patogeneza łuszczycy i chorób układu sercowo- naczyniowego	12
1.3.2.2. Czynniki środowiskowe towarzyszące łuszczycy	14
1.3.2.3. Choroby współistniejące z łuszczycą	15
1.3.2.3.1. Nadciśnienie tętnicze	15
1.3.2.3.2. Otyłość	16
1.3.2.3.3. Zaburzenia gospodarki lipidowej	17
1.3.2.3.4. Cukrzyca	19
1.3.2.3.5. Depresja	21
1.3.2.4. Wpływ leczenia łuszczycy na ryzyko sercowo- naczyniowe	22
1.4. Laboratoryjne i obrazowe markery ryzyka sercowo- naczyniowego	22
1.4.1. Wybrane markery laboratoryjne	22
1.4.1.1. D-dimery	22
1.4.1.2. Inne	23
1.4.2. Wybrane markery obrazowe	24
1.4.2.1. Echokardiografia mięśnia sercowego	24
1.4.2.2. Ultrasonografia tętnic szyjnych	25
2. Cele pracy	27
3. Materiał i metody	28
3.1. Materiał	28
3.1.1. Grupa badana	28
3.1.2. Grupa kontrolna	29
3.2. Metody	30
3.2.1. Badanie podmiotowe	30
3.2.2. Badanie przedmiotowe	30
3.2.2.1. Pomiary antropometryczne	30
3.2.2.2. Pomiary ciśnienia tętniczego	32
3.2.2.3. Badanie dermatologiczne	33

3.2.3.	Badania laboratoryjne	34
3.2.4.	Badania obrazowe	36
	3.2.4.1. Badanie echokardiograficzne	36
	3.2.4.2. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych	37
3.2.5.	Analiza statystyczna wyników	38
4.	Wyniki	40
4.1.	Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej	40
4.1.1.	Nadmierna masa ciała	40
4.1.2.	Nadciśnienie tętnicze	43
4.1.3.	Zaburzenia lipidowe	45
4.1.4.	Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	49
4.1.5.	Podwyższone stężenie D-dimerów	50
4.2.	Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych lewej komory serca u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej	51
4.3.	Porównanie wskaźnika <i>Intima-Media Thickness</i> u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej	54
4.4.	Korelacja wybranych czynników ryzyka chorób sercowo- naczyniowych z ciężkością łuszczycy wyrażoną PASI	57
5.	Dyskusja	60
6.	Wnioski	75
7.	Streszczenie	76
8.	Summary	78
9.	Piśmiennictwo	80
10.	Spis tabel i rycin	99

Objaśnienie skrótów i symboli używanych w tekście

AHA	- Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne, (<i>American Heart Association</i>)
APC	- komórki prezentujące antygen, (<i>antigen presenting cells</i>)
Apo	- apolipoproteina
BMI	- wskaźnik masy ciała, (<i>body mass index</i>)
BSA	- powierzchnia ciała zajęta chorobą, (<i>Body Surface Area</i>)
CAC	- wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, (<i>coronary artery calcification</i>)
CCA	- tętnica szyjna wspólna, (<i>common carotid artery</i>)
CH	- cholesterol całkowity
CISD	- przewlekła, zapalna choroba układowa, (<i>chronic inflammatory systemic disease</i>)
CRP	- białko C- reaktywne, (<i>C- reactive protein</i>)
DBP	- ciśnienie tętnicze rozkurczowe, (<i>diastolic blood pressure</i>)
DLQI	- wskaźnik jakości życia w chorobach skóry, (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
E	- endotelina
EDC	- kompleks genów różnicowania naskórka, (<i>epidermal differentiation complex</i>)
EF	- frakcja wyrzutowa, (<i>ejection fraction</i>)
EHA	- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, (<i>European Heart Association</i>)
FMD	- wazodylatacja tętnicy ramiennej (<i>flow-mediated dilatation</i>)
GWAS	- (<i>Genome-Wide Association Studies</i>), badania asocjacyjne genomu
H	- wzrost, (<i>height</i>)
HDL	- lipoproteina wysokiej gęstości, (<i>high- density lipoprotein</i>)
HLA	- <i>human leukocyte antigen</i> , ludzki antygen leukocytarny
HOMA-IR	- współczynnik insulinooporności, (<i>homeostasis model assessment of insulin resistance</i>)
IDF	- międzynarodowa federacja cukrzycy, (<i>International Diabetes Federation</i>)
IFN	- interferon
IL	- interleukina
IMT	- wskaźnik grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic (<i>Intima-Media Thickness</i>)
IVSd	- grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu, (<i>intraventricular septum diastolic diameter</i>)
LDL	- lipoproteina niskiej gęstości, (<i>low- density lipoprotein</i>)

LFA	- antygen związany z funkcją limfocytów, (<i>lymphocyte function-associated antigen</i>)
LVED	- wymiar końcoworozkurczowy (<i>left ventricular end- diastolic diameter</i>)
LVEDV	- objętość końcoworozkurczowa lewej komory, (<i>left ventricular end- diastolic volume</i>)
LVES	- wymiar końcowoskurczowy komory lewej, (<i>left ventricular entricle end- systoli diameter</i>)
LVESV	- objętość końcowoskurczowa lewej komory, (<i>left ventricular end- systolic volume</i>)
LVM	- masa lewej komory serca, (<i>left ventricle mass</i>)
LVMi	- wskaźnik masy lewej komory serca, (<i>left ventricle mass index</i>)
ŁZS	- łuszczycowe zapalenie stawów
NATPOL	- Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca
NF	- jądrowy czynnik transkrypcyjny, (<i>nuclear transcription factor</i>)
OGTT	- doustny test tolerancji glukozy, (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
Oxy-LDL	- oksydowana lipoproteina niskiej gęstości
PAI-1	- inhibitor aktywatora plazminogenu, (<i>plazminogen activator inhibitor</i>)
PASI	- wskaźnik ciężkości łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PSORS	- locus podatności na łuszczycę, (<i>Psoriasis Susceptibility Region</i>)
PWd	- grubość ściany tylnej serca w rozkurczu, (<i>posterior wall diastolic diameter</i>)
RR	- ciśnienie tętnicze skurczowe/rozkurczowe
RWT	- względna grubość ściany lewej komory serca, (<i>relative wall thickness</i>)
RWTc	- skorygowana grubość ścian lewej komory
SBP	- ciśnienie tętnicze skurczowe, (<i>systolic blood pressure</i>)
SCID	- ciężki złożony niedobór odporności, (<i>Severe Combined Immunodeficiency</i>)
TG	- trójglicerydy
TNF	- czynnik martwicy nowotworu, (<i>tumor necrosis factor</i>)
VEGF	- śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
W	- masa ciała, (<i>weigh</i>)
WC	- obwód talii, (<i>waist circumference</i>)
WHO	- światowa organizacja zdrowia, (<i>World Health Organization</i>)
WHR	- wskaźnik talia-biodra, (<i>waist-hip ratio</i>)

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia, obraz kliniczny i naturalny przebieg łuszczycy

Łuszczyca (*psoriasis*) należy do jednych z najczęstszych, przewlekłych chorób skóry na świecie. Szacuje się, iż schorzenie to występuje u 2 do 4,6% populacji [1,2]. W Polsce, jak do tej pory, nie są dostępne dokładne dane na temat częstości występowania łuszczycy, jednakże ocenia się, iż liczba osób cierpiących na to schorzenie stanowi około 2% ludności. Rozpowszechnienie łuszczycy zależy od szerokości geograficznej. Dermatologia ta najczęściej występuje w krajach Europy północnej i Skandynawii [3,4].

Łuszczyca jest chorobą występującą z podobną częstością u obu płci [3]. Schorzenie to najczęściej rozpoczyna się w pierwszych dekadach życia. U około 75% chorych pierwszy wysiew zmian skórnych występuje przed 40. rokiem życia [5,6]. Łuszczyca wczesna częściej, niż łuszczyca rozpoczynająca się w późniejszych latach życia, występuje rodzinnie i ma cięższy przebieg [6,7].

Obraz kliniczny łuszczycy jest heterogeny. Wykwitem pierwotnym jest grudka zapalna pokryta srebrzystoszarą łuską. Zmiany skórne najczęściej zajmują symetryczne części ciała. Miejscami predysponowanymi do występowania zmian chorobowych są skóra owłosiona głowy, łokcie, kolana, okolica krzyżowa, paznokcie, okolice narządów moczowo-płciowych [8].

Kliniczna różnorodność łuszczycy wyraża się występowaniem wielu postaci choroby: od form zajmujących tylko ograniczone okolice skóry do postaci zajmujących rozległe obszary ciała. Do najcięższych postaci choroby zalicza się uogólnioną postać łuszczycy plackowatej, erytrodemię łuszczycową, uogólnioną łuszczycę krostkową i łuszczycę kropelkową [9]. Każdej z klinicznych postaci łuszczycy może towarzyszyć zajęcie płytek paznokciowych i/lub zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) należy do grupy przewlekłych seronegatywnych spondyloartopatii, często o ciężkim i postępującym przebiegu. Szacuje się, że częstość występowania łuszczycowego zapalenia stawów w populacji

ogólnej wynosi około 0,1%, natomiast u osób chorujących na łuszczycę waha się od 6 do 42% [10]. W najcięższych przypadkach choroby zmiany stawowe prowadzą do trwałych deformacji układu kostno-stawowego i w konsekwencji do trwałego inwalidztwa.

Łuszczycą należy do chorób przewlekłych o nawrotowym przebiegu. Łagodne postaci choroby charakteryzują się długimi okresami remisji trwającymi od kilku, do nawet kilkudziesięciu lat lub utrzymywaniem się na skórze jedynie niewielkich zmian o małym nasileniu. W najcięższych postaciach schorzenia rozległe zmiany chorobowe występują na skórze stale.

Leczenie choroby jest ukierunkowane na uzyskanie jak najdłużej trwających okresów bezobjawowych lub stanu z minimalnymi zmianami na skórze. W każdej postaci choroby, niezależnie od ciężkości, stosuje się preparaty miejscowe. W terapii średnio nasilonych zmian łuszczycowych dobre efekty uzyskuje się za pomocą światłolecznictwa. W leczeniu ciężkich postaci łuszczycy kluczową rolę odgrywa terapia ogólna. Do tzw. klasycznych leków ogólnych należą metotreksat, cyklosporyna oraz acytretyna. Leki te charakteryzują się dużą skutecznością, niosą jednak ryzyko toksyczności narządowej. Przełomowe znaczenie w leczeniu najcięższych postaci choroby miało wprowadzenie do praktyki klinicznej leków biologicznych. Te, uzyskane na drodze inżynierii genetycznej, środki charakteryzują się wyjątkową specyficznością działania, krótko- i długoterminową skutecznością oraz pozbawione są toksyczności narządowej i ryzyka interakcji lekowych [11].

1.1. Etiopatogeneza łuszczycy

Mimo wielu badań łuszczycę nadal zalicza się do chorób o nie w pełni poznanej patogenezie. U podłoża zmian łuszczycowych leży współdziałanie czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Dlatego też zgodnie ze współczesną wiedzą łuszczycę należy zaliczyć do chorób kompleksowych o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia.

Genetyczne uwarunkowanie łuszczycy znane jest od dziesięcioleci. Częstość rodzinnego występowania choroby szacuje się od 5 do 80%, w zależności od

przyjętej metody badawczej. O roli czynników genetycznych w etiopatogenezie schorzenia świadczą badania bliźniąt, wykazujące znamienne większy współczynnik zgodności współwystępowania choroby (*ang. concordance rate*) u bliźniąt monozygotycznych, w porównaniu z bliźniętami dwuzygotycznymi. Badania Farbera i wsp. obejmujące 61 par bliźniąt wykazało, że współczynnik zgodności występowania łuszczycy u bliźniąt jednojajowych wynosił około 75% i był znamienne większy, niż u bliźniąt dwujajowych (około 25%) [12]. Fakt, że współczynnik zgodności u bliźniąt jednojajowych nie sięga 100% wskazuje na inne, niż genetyczne czynniki, wpływające na kliniczne ujawnienie się łuszczycy. Do czynników środowiskowych wpływających na pierwszy i kolejne nawroty choroby należą infekcje, stres psychiczny, urazy fizyczne i niektóre leki. [13,14,15,16,17].

Badania nad poszukiwaniem genów odpowiadających za rozwój łuszczycy zostały zapoczątkowane w latach siedemdziesiątych XX wieku i prowadzone są do dnia dzisiejszego. Wczesne wyniki wykazały, że antygen HLA-Cw6 (*Human Leukocyte Antigen*) występuje częściej u chorych na łuszczycę w porównaniu do częstości jego występowania w całej populacji [18]. Era badań molekularnych potwierdziła, że allel HLA-Cw 06 zlokalizowany na 6 chromosomie w rejonie PSORS-1 (*Psoriasis Susceptibility Region 1*) jest głównym genem podatności na łuszczycę i determinuje jej cięższy przebieg [19,20,21]. Uważa się, że PSORS-1 odpowiada za około 50 % predyspozycji genetycznej do wczesnej łuszczycy [22]. Badania ostatniej dekady pozwoliły na identyfikację poza PSORS-1 co najmniej 19 innych loci, zlokalizowanych na różnych chromosomach, związanych ze zwiększeniem predyspozycji do rozwoju łuszczycy.

Najnowszy kierunek badawczy określający udział genów w patogenezie chorób kompleksowych stanowią badania asocjacyjne całego genomu (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS). Na podstawie wyników badań GWAS odkryto polimorfizmy genetyczne, które potwierdziły immunologiczne podłoże choroby. Wykazano istnienie trzech ścieżek genetycznej podatności na łuszczycę: zależnej od limfocytów Th17, Th2 i jądrowego czynnika transkrypcyjnego (*ang. nuclear transcription factor kB*, NF-kB) [23]. Co interesujące badania GWAS wskazały na znaczenie nieprawidłowego funkcjonowania bariery naskórkowej w patogenezie

łuszczycy poprzez zaburzenia regulacji kompleksu genów różnicowania naskórka (*ang. epidermal differentiation complex, EDC*), na chromosomie 1q21 w obrębie PSORS-4 [24].

Liczne badania naukowe wskazują na kluczową rolę układu immunologicznego w patogenezie łuszczycy. Nadmierna proliferacja komórek naskórka oraz skrócony okres migracji keratynocytów z warstwy podstawnej do naskórka powodują powstawanie blaszki łuszczycowej. Na podstawie obserwacji klinicznych i badań eksperymentalnych wykazano, że główną rolę w zapoczątkowaniu nieprawidłowego rogowacenia odgrywają limfocyty Th1 produkujące liczne cytokiny prozapalne, takie jak: interleukina 2 (IL-2), czynnik martwicy guza alfa (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ). Udowodniono, że limfocyty T pochodzące od chorych z łuszczycą powodują obrzęk skóry pobranej od tych osób i przeszczepionej myszom SCID (*Severe Combined Immunodeficiency*). Reakcji takiej nie zaobserwowano w przypadkach, gdy aktywowane limfocyty i przeszczepy pochodziły od osób zdrowych. Kolejnym dowodem na udział limfocytów T w patogenezie łuszczycy jest redukcja liczby tych komórek w skórze chorych leczonych za pomocą cyklosporyny A, przeciwciał monoklonalnych anti-CD4, toksyny limfocytów T oraz promieniowania UV. Zaburzenia immunologiczne w łuszczycy nie są ograniczone jedynie do skóry, we krwi osób chorujących na łuszczycę stwierdzono trzykrotnie wyższy poziom limfocytów Th1 w porównaniu z osobami zdrowymi [25].

Powyższe dowody świadczą o kluczowym udziale układu immunologicznego w patogenezie schorzenia. Nadal jednak nie odkryto czynnika, będącego główną przyczyną toczącego się procesu zapalnego oraz aktywacji, proliferacji limfocytów T CD4+ i ich migracji do skóry.

1.2. Łuszczyca jako choroba ogólnoustrojowa

1.2.1. Rys historyczny

Koncepcja łuszczycy jako choroby ogólnoustrojowej zrodziła się na początku obecnego stulecia. Liczne badania epidemiologiczne, genetyczne i obserwacje kliniczne wykazały, iż łuszczycę można zaliczyć do grupy przewlekłych, układowych schorzeń o podłożu zapalnym (*chronic inflammatory systemic diseases, CISDs*). W chorobie tej proces zapalny toczy się nie tylko w skórze, lecz znacząco wpływa na inne narządy [26,27,28,29].

Pionierskie, krótkie doniesienie na temat zależności pomiędzy łuszczycą a chorobami sercowo- naczyniowymi ukazało się w 1973 roku w formie listu do redakcji prestiżowego czasopisma *New English Journal of Medicine* [30]. Na podstawie retrospektywnej analizy osób hospitalizowanych z powodów chorób skóry autorzy zaobserwowali, że u chorych na łuszczycę częściej występowały incydenty zatorowe, w porównaniu do chorych na inne dermatozy. To pionierskie badanie zapoczątkowało erę poszukiwań związku pomiędzy łuszczycą a chorobami układu sercowo-naczyniowego.

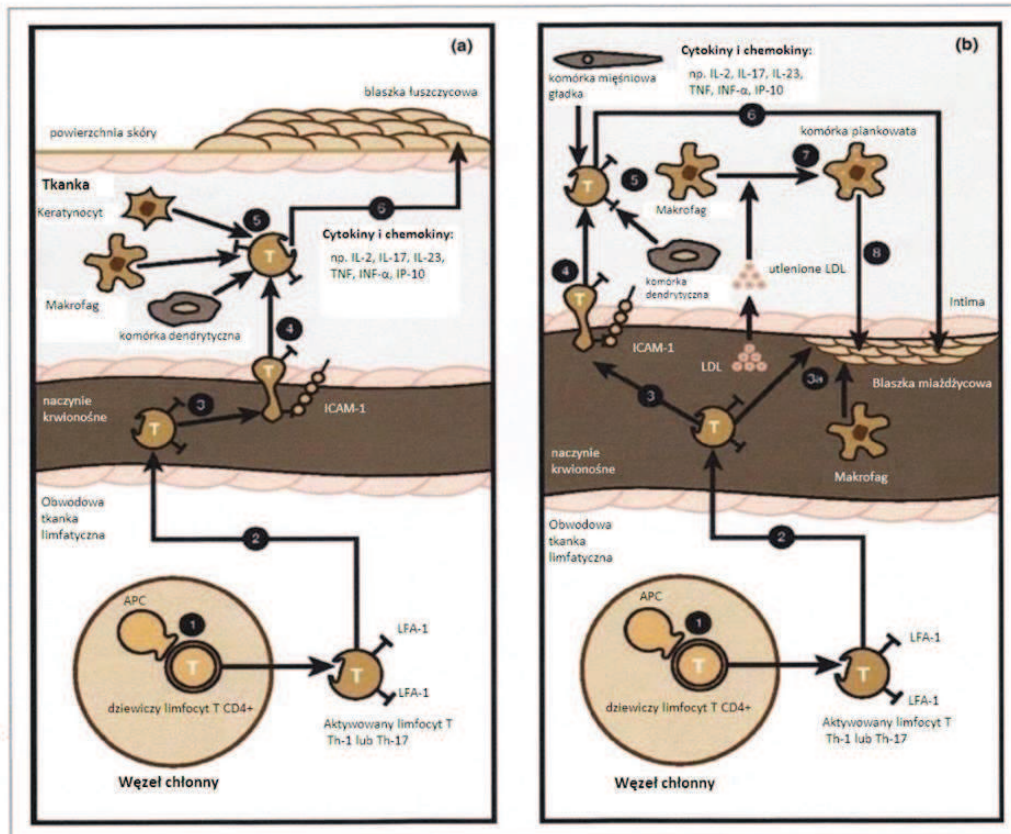
W 1986 roku Lindagard i wsp. zaobserwowali, iż u osób z łuszczycą częściej występują nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość. Autorzy wykazali ponadto, iż u kobiet z łuszczycą częściej stwierdzono incydenty zawału mięśnia sercowego [31]. Wyniki badań niemieckich autorów potwierdziły wcześniejsze hipotezy. Retrospektywna analiza na ponad 40.000 populacji niemieckiej chorych na łuszczycę wykazała, iż u tych chorych częściej, niż w populacji osób z innymi schorzeniami skóry występują choroby ogólnoustrojowe, takie jak niewydolność serca, cukrzyca czy otyłość [32]. Liczne badania kolejnych lat potwierdziły związek chorób układu krążenia z łuszczycą [33,34,35]. Analizy kohortowe szwedzkich autorów opublikowane w 2004 roku wykazały, że osoby hospitalizowane z powodu łuszczycy obarczone są większym ryzykiem zgonu spowodowanego chorobami układu krążenia w porównaniu do osób leczonych ambulatoryjnie. Autorzy tego badania udowodnili, że śmiertelność spowodowana chorobami sercowo-naczyniowymi

wzrasta wraz z liczbą hospitalizacji z powodu łuszczycy oraz, że ciężki przebieg łuszczycy rozpoczynającej się w młodszym wieku, predysponuje do zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu krążenia [36]. W 2006 roku opublikowano wyniki jednej z największych prospektywnych analiz, które wykazały, iż osoby chore na łuszczycę obarczone są zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Ponadto ryzyko zgonów z powodów sercowo-naczyniowych było większe u osób młodych chorujących na łuszczycę w porównaniu z osobami starszymi [37,38]. Na tej podstawie wysunięto nawet koncepcję łuszczycy jako niezależnego czynnika ryzyka zawału mięśnia sercowego.

1.2.2. Związek łuszczycy z chorobami sercowo-naczyniowymi

1.2.2.1. Wspólna patogeneza łuszczycy i chorób układu sercowo-naczyniowego

Przewlekły proces zapalny, charakterystyczna cecha łuszczycy, może odgrywać kluczową rolę w wielu, jeśli nie we wszystkich stadiach powstawania chorób sercowo-naczyniowych. Podobne do toczących się w łuszczycy procesy zapalne odgrywają rolę w patogenezie miażdżycy. Ryc.1 [39].



Ryc.1. Schemat przedstawiający podobieństwo kaskady zjawisk immunologicznych prowadzących do powstania blaszki łuszczykowej w skórze (a) i blaszki miażdżycowej w naczyniu krwionośnym (b) [39].

W łuszczycy i w miażdżycy dochodzi do aktywacji zbliżonych mechanizmów immunologicznych. Proces zapalny w obydwu schorzeniach jest zależny od limfocytów Th1 [40,41]. Komórki prezentujące antygen (*antigen presenting cells*, APCs) aktywują limfocyty T, na których dochodzi do ekspresji LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*, LFA-1), integryny będącej antygenem dla molekuł adhezji. Aktywowane limfocyty T migrują do naczyń krwionośnych, przylegają do komórek śródbłonna naczyń, a następnie przedostają się poza ich światło, gdzie wiążą się z makrofagami śródbłonna, komórkami dendrytycznymi, komórkami mięśni gładkich naczyń. Konsekwencją tych procesów jest wydzielanie licznych cytokin i chemokin tworzących zapalne mikrośrodowisko, sprzyjające powstaniu blaszki łuszczykowej w skórze i blaszki miażdżycowej w naczyniu. Wykazano, że

podczas tworzenia nacieku zapalnego w łuszczycy oraz wczesnych zmian miażdżycowych w ścianach naczyń uczestniczą te same cytokiny prozapalne, m. in. TNF- α , IF- γ , IL-2, IL-6, IL-8 [39,42].

1.2.2.2. Czynniki środowiskowe towarzyszące łuszczycy

Styl życia chorych na łuszczycę jest jednym z ważnych czynników wpływających na przebieg choroby i zwiększone ryzyko miażdżycy naczyń. Ramsey i wsp. oceniając profil socjopsychologiczny chorych na łuszczycę wykazał, że osoby z tą dermatozą rezygnują z wielu zachowań społecznych. Autorzy ujawnili, że 40% chorych unika aktywności fizycznej, a 11,5% badanych z niechęcią opuszcza dom [43]. Łuszczycyca wpływa negatywnie na aktywność sportową [44,45]. Według analizy Dubertret i wsp. obejmującej ponad 50000 chorych na łuszczycę w krajach europejskich, 38% z nich przyznaje się, że niechętnie podejmuje aktywność fizyczną [46].

Negatywną konsekwencją izolacji od otoczenia jest zwiększona częstość stosowania używek przez chorych na łuszczycę. Liczne badania wykazały, że chorzy na łuszczycę częściej palą papierosy, niż osoby nie cierpiące na tę dermatozę [13,47,48,49,50,51]. Ujawniono, że chorzy palący powyżej 20 papierosów dziennie są dwukrotnie bardziej narażeni na wystąpienie cięższych postaci choroby [52]. Składniki dymu tytoniowego stanowią potwierdzone czynniki prozapalne. Pod ich wpływem dochodzi do aktywacji szlaków odpowiedzi Th1- zależnej i uwalniania prozapalnych cytokin. Nikotyna zaburza procesy angiogenezy poprzez upośledzenie ekspresji śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) [53].

Badania epidemiologiczne wskazują, że chorzy na łuszczycę spożywają więcej alkoholu, w porównaniu do populacji ogólnej [54,55]. Wyniki badań dotyczących wpływu alkoholu na przebieg łuszczycy nie są jednoznaczne. Jak do tej pory nie jest jasne, czy spożywanie alkoholu prowokuje wystąpienie choroby, czy też obniżenie jakości życia w łuszczycy jest czynnikiem powodującym nadmierną konsumpcję alkoholu. Jak dotąd brak jest wystarczającej liczby dowodów potwierdzających tezę,

że spożywanie alkoholu jest czynnikiem prowokującym zachorowanie na łuszczycę oraz wpływa na przebieg tej choroby [54].

1.2.2.3. Choroby współistniejące z łuszczycą

1.3.2.3.1. Nadciśnienie tętnicze

Pierwsze dane na temat występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę pochodzą z lat siedemdziesiątych XX wieku. Preece wykazał, że u mężczyzn chorujących na łuszczycę występują statystycznie znamienne wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu do osób zdrowych [56]. W kolejnych latach ukazały się liczne prace wykazujące, że u chorych z tą dermatozą występują podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi, a w konsekwencji zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu z tego powodu [37,57,58,59].

Jedną z hipotez tłumaczących współwystępowanie łuszczycy z nadciśnieniem tętniczym wskazuje na kluczową rolę endoteliny (E1) w obu chorobach. Endotelina 1 jest peptydem produkowanym w nadmiarze przez komórki śródbłonka naczyń krwionośnych oraz stymulowane stanem zapalnym keratynocyty. Nadprodukcja E-1 prowadzi m. in. do skurczu naczyń tętniczych i żylnych, może także oddziaływać na proliferację śródbłonka w ścianach naczyń, działając proagregacyjnie. Następstwem tych procesów jest zwężenie światła naczyń krwionośnych i wzrost oporu naczyniowego, a w konsekwencji wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Innym ważnym mechanizmem działania endoteliny zwiększającym ciśnienie krwi jest jej wpływ na wzrost napięcia ośrodkowego i obwodowego układu współczulnego oraz nasilenie obkurczającego naczynia działania noradrenaliny. Interesujące badania Bonifati i wsp. wykazały, że poziom endoteliny 1 u chorych na łuszczycę jest zwiększony i to zarówno w surowicy krwi, jak i w skórze zmienionej chorobowo [60]. Co więcej badacze udowodnili, iż podwyższony poziom E1 koreluje ze wzrostem wskaźnika ciężkości łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) [60]. Wspólny mechanizm nadciśnienia tętniczego oraz łuszczycy jest także tłumaczony stanem stresu oksydacyjnego. Udowodniono, że w przebiegu łuszczycy dochodzi do

zwiększonej produkcji wolnych rodników [61]. Badania Nassiri i wsp. wykazały, że u chorych na łuszczycę występuje zwiększony poziom markerów oksydacji w surowicy krwi. Autorzy zaobserwowali podwyższone stężenia tych cząsteczek w surowicy chorych na łuszczycę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [62]. Powstające w nadmiarze reaktywne formy tlenu uszkadzają zależny od tlenku azotu proces rozkurczu naczyń krwionośnych. Oksydacja hamuje aktywność działającego antagonistycznie do E-1 tlenku azotu, który w warunkach normalnych rozszerza naczynia, zapobiegając zwyżkom ciśnienia tętniczego.

1.3.2.3.2. Otyłość

Otyłość jest patologicznym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie przekraczającym jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne. Prosty wskaźnikiem miary masy ciała jest wskaźnik BMI (*wskaźnik Queteleta, Body Mass Index, BMI*). Wartości od 25,0 do 29,9 odpowiadają nadwadze, natomiast wartości BMI 30 i powyżej oznaczają otyłość. Nadmierna masa ciała i powikłania z nią związane stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów z powodów sercowo-naczyniowych w krajach rozwiniętych [63,64]. Otyłość, zwłaszcza brzuszna, wywiera niekorzystny wpływ na inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, tolerancję glukozy i insulinooporność [65].

Nadmiernie nagromadzona tkanka tłuszczowa pełni rolę wysoce aktywnego narządu wewnątrzwydzielniczego, wydzielającego 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 utrzymania równowagi energetycznej organizmu, a także mają wpływ na powstanie insulinooporności. Znaczenie cytokin produkowanych przez komórki tłuszczowe przejawia się ich udziałem w regulacji metabolizmu węglowodanów i lipidów, hemostazy, angiogenezy oraz wielu innych procesów immunologicznych i zapalnych charakterystycznych dla otyłości.

Pierwsze doniesienie dotyczące związku pomiędzy łuszczycą a zwiększoną masą ciała pochodzi z okresu II wojny światowej [66]. Autorzy opisali więźniów

obozów koncentracyjnych cierpiących na łuszczycę, u których wraz ze zmniejszeniem masy ciała następowała poprawa stanu skóry. Prowadzone w kolejnych latach liczne badania potwierdziły, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia choroby i jej cięższego przebiegu [31,53,67]. Wykazano m.in., że osoby otyłe mają nie tylko zwiększone ryzyko wystąpienia łuszczycy, lecz także zajęcia stawów [68,69]. Obserwacje Duarte i wsp. ujawniły dodatnią korelację pomiędzy parametrami nadmiernej masy ciała, takimi jak wskaźnik masy ciała BMI, obwód talii (*waist circumference, WC*), wskaźnik talia-biodra (*waist-hip ratio, WHR*), a wskaźnikiem PASI [70]. Zaobserwowano także, iż spadek masy ciała u chorych na łuszczycę powoduje lepszą odpowiedź na stosowane leczenie ogólnoustrojowe, zaś operacje bariatryczne spowodowały znaczną redukcję parametrów ciężkości łuszczycy [71,72,73]. Jensen i wsp. wykazali, że dieta niskoenergetyczna stosowana u chorych na łuszczycę z nadmierną masą ciała spowodowała poprawę stanu skóry wyrażoną spadkiem wskaźnika PASI [74].

U podłoża wspólnego mechanizmu łuszczycy i otyłości leży przewlekły proces zapalny. Keratynocyty i komórki tłuszczowe uwalniają podobne mediatory stanu zapalnego. Adipocytokiny u chorych na łuszczycę były przedmiotem badań, m.in. wykazano podwyższone stężenie rezystyny w surowicy krwi chorych na łuszczycę, w porównaniu do osób zdrowych. Autorzy zaobserwowali ponadto, iż stężenie tej adipocytokiny dodatnio koreluje z ciężkością łuszczycy [75]. W innym badaniu wykazano, iż u chorych na łuszczycę z nadwagą, występuje podwyższony poziom leptyny, dodatnio korelujący z parametrami ciężkości łuszczycy. Co więcej wykazano, że w warunkach *in vitro* adipocytokina ta stymuluje wydzielanie mediatorów stanu zapalnego przez komórki naskórka [76].

1.3.2.3.3. Zaburzenia gospodarki lipidowej

Dyslipidemia charakteryzuje się nieprawidłowymi, przekraczającymi normę wartościami lipoprotein osocza. Przyczyny zaburzeń lipidowych są wieloczynnikowe. Największą rolę w rozwoju zaburzeń lipidowych przypisuje się predyspozycji genetycznej i czynnikom środowiskowym, wśród których najważniejsze znaczenie

odgrywa dieta bogata w tłuszcze nasycone. Podwyższone wartości lipidów osocza są kluczowym czynnikiem stymulującym uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych i powstawanie blaszki miażdżycowej. Kluczowe znaczenie w patogenezie miażdżycy ma frakcja lipoprotein o niskiej gęstości LDL (*low-density lipoprotein, LDL*). Hiperlipidemia jest zatem istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) podwyższony poziom cholesterolu jest przyczyną 2,6 milionów zgonów w Europie. Obniżenie wartości cholesterolu całkowitego u 10% u mężczyzn po 40. roku życia powoduje zmniejszenie o połowę ryzyka występowania choroby serca u tych chorych. Według WHO podwyższony poziom cholesterolu występuje u 54% populacji europejskiej [77]. W Polsce według badania NATPOL 2011 (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) podwyższony cholesterol dotyczy 61% Polaków, jednak, co należy podkreślić, w porównaniu do danych z lat wcześniejszych, liczba osób z podwyższonym poziomem cholesterolu stale się zmniejsza [78].

Współwystępowanie łuszczycy i zaburzeń lipidowych tłumaczy się m.in. stanem stresu oksydacyjnego w komórkach, będącego konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego [62,79,80]. Zaburzenia równowagi pomiędzy oksydantami i antyoksydantami powodują przewagę procesów utleniania, wpływając na przemiany metaboliczne lipoprotein. Utlenione LDL gromadzą się w ścianach naczyń tętnicznych wpływając niekorzystnie na przepuszczalność śródbłonna naczyń krwionośnych. Proces oksydacji lipoprotein niskiej gęstości (oxy-LDL) inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej.

W roku 1958 po raz pierwszy opublikowano wyniki badań wykazujących zwiększone wartości lipidów osocza u chorych na łuszczycę [81]. Prowadzone w kolejnych latach analizy potwierdziły obserwację, że u chorych z tą dermatozą występują zaburzenia gospodarki lipidowej przejawiające się zwiększonym poziomem cholesterolu całkowitego (*total cholesterol, CH*), lipoprotein o niskiej gęstości, a także trójglicerydów (*triglycerides, TG*), a zmniejszonym stężeniem

lipoprotein o wysokiej gęstości (*high density lipoprotein*, HDL), apolipoproteiny B (Apo B) oraz apolipoproteiny A1 (*Apo A1*) [82,83,84,85,86,87,88,89].

Wyniki badania Rocha-Pereira i wsp. wykazały, iż markery peroksydacji lipidów u osób z cięższą postacią łuszczycy osiągały znacznie wyższe stężenia w porównaniu do chorych z łagodnym przebiegiem choroby. Badacze udowodnili, że stężenia biomarkerów peroksydacji lipidów korelują ze wskaźnikami ciężkości choroby [90]. Dwie niezależne analizy Pietrzak i wsp. oraz Vanizor Kural i wsp. potwierdziły, że u chorych na łuszczycę występuje zwiększone stężenie oksydowanych LDL w tkankach i wysokie stężenie przeciwciał rozpoznających oxy-LDL w surowicy krwi [79,84].

1.3.2.3.4. Cukrzyca

Cukrzyca należy do modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Najważniejszym objawem laboratoryjnym cukrzycy jest nieprawidłowy poziom glukozy w surowicy krwi. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej człowieka mogą przejawiać się hiperinsulinemią, upośledzoną tolerancją glukozy oraz opornością tkanek na insulinę. Cukrzyca zwiększa ryzyko choroby wieńcowej oraz chorób naczyń mózgowych i obwodowych. Zarówno podwyższone stężenie glukozy, jak i cukrzyca mogą niekorzystnie oddziaływać na inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia, takie jak nadciśnienie tętnicze krwi czy hiperlipidemię [91].

Wyniki badania NATPOL 2011 ujawniły, że w Polsce cukrzyca dotyczy 5% populacji. Warto podkreślić fakt, iż w ciągu ostatnich 10 lat odsetek chorych na cukrzycę zwiększył się o 20%, co wiąże się m. in. z rozpowszechnieniem otyłości w Polsce- głównej przyczyny powstawania oporności na insulinę [78].

Zależność pomiędzy cukrzycą a łuszczycą należy tłumaczyć podobną, zapalną patogenezą obu tych przewlekłych schorzeń. Upośledzony metabolizm glukozy u chorych na łuszczycę jest związany 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

cukrzyca typu 2. Wykazano, że w rozwoju insulinooporności odgrywa rolę TNF- α , działający na szlak sygnałowy insuliny. Stężenie TNF- α jest znacznie podwyższone u otyłych chorych na łuszczycę oraz chorych ze stwierdzoną opornością na insulinę [92,93]. TNF- α powoduje zahamowanie aktywności kinazy tyrozynowej receptorów insulinowych i w konsekwencji defekt metabolizmu glukozy [94]. Aktywna kinaza receptora insulinowego jest sygnałem do transportu glukozy do wnętrza komórek w odpowiedzi na wydzielanie insuliny.

Pierwsze doniesienie dotyczące zwiększonej częstości występowania cukrzycy u chorych na łuszczycę pochodzi z 1956 roku [95]. W 1977 roku Jucci i wsp. opublikowali wstępne wyniki badań wykazując, że u chorych na łuszczycę nie obciążonych dodatkim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy częściej występuje insulinooporność [96]. Interesujące wyniki uzyskali szwedzcy badacze, którzy wykazali zwiększoną ekspresję receptorów insulinowych na limfocytach u osób z łuszczycą. Ekspresja ta dodatkowo korelowała z nadmierną masą ciała chorych [97]. W populacji polskiej badania nad przemianą węglowodanową u chorych na łuszczycę prowadzili m.in. Struzik i wsp. Autorzy wykazali, że mają oni wyższy poziom insuliny w surowicy krwi w stosunku do osób zdrowych [98]. Podwyższony poziom tego hormonu we wczesnych okresach choroby prowadzi do wyczerpania komórek beta trzustki. W innym badaniu wykazano korelację hiperinsulinizmu z ciężkością łuszczycy [99]. Badania analizujące zależność między łuszczycą a stężeniem glukozy i insuliny przed i po leczeniu przeciwłuszczycowym potwierdziły, że chorzy na tę dermatozę mają wyższe wyjściowe stężenie glukozy w surowicy krwi w stosunku do populacji kontrolnej. O znaczeniu metabolizmu glukozy w łuszczycy świadczy badanie Grzybowskiego i wsp., które wykazało, że po zastosowaniu terapii przeciwłuszczycowej stężenie glukozy ulega zmniejszeniu i następuje poprawa stanu gospodarki węglowodanowej [100]. Interesujące wyniki ujawniło badanie kliniczne porównujące wyniki leczenia ciężkich postaci łuszczycy acytretyną skojarzoną z lekiem przeciwcukrzycowym z grupy glitazonów. Autorzy zaobserwowali obniżenie wskaźnika PASI u chorych leczonych kombinacją tych leków w stosunku do osób leczonych wyłącznie acytretyną [101].

O patogenetycznym związku łuszczycy i cukrzycy świadczą badania genetyczne, które ujawniły asocjację genów podatności na łuszczycę z sekwencjami predysponującymi do rozwoju cukrzycy typu 2 [102].

1.3.2.3.5. Depresja

Stres psychiczny odgrywa istotną rolę zarówno w prowokowaniu wysiewów łuszczycy, jak również wpływa na jej przebieg oraz proces leczenia. Badania jednoznacznie wskazują, że chorzy na łuszczycę odczuwają ogromną stygmatyzację, wpływającą na wiele aspektów życia codziennego. Główną przyczyną odczuwania społecznej stygmatyzacji jest poczucie wstydu i odrzucenia [103]. Około 84% chorych na łuszczycę ma trudności w nawiązywaniu kontaktów [104]. Łuszczycyca u wielu chorych zajmuje widoczne obszary ciała, co w zrozumiały sposób obniża jakość życia osób z tą dermatozą [105,106,107]. O zaskakująco znamiennej wpływie choroby na psychikę chorych świadczy badanie Rapp i wsp., które ujawniło, że jakość życia chorych na łuszczycę jest obniżona w stopniu porównywalnym do jakości życia osób chorujących na ciężkie przewlekłe schorzenia, takie jak cukrzyca, choroby serca, choroba obturacyjna płuc, a nawet choroba nowotworowa [108].

Zaburzenia depresyjne o różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 9-28% chorych na łuszczycę [109]. Analiza Remrod i wsp. ujawniła dodatnią korelację pomiędzy obniżonym nastrojem chorych na łuszczycę, a długością trwania tej dermatozy [110]. Łuszczycyca utrudnia życie osobiste i zawodowe, predysponując nie tylko do występowania stanów depresyjnych, lecz także myśli, a nawet prób samobójczych [111]. 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. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej [112,113]. Dokładne mechanizmy łączące depresję i choroby układu sercowo-naczyniowego nie są znane. Związek przyczynowo-skutkowy między tymi chorobami wymaga dalszych badań. Z jednej strony depresja stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób

układu sercowo-naczyniowego, z drugiej, choroby układu sercowo-naczyniowego zwiększają ryzyko depresji.

1.3.2.4. Wpływ leczenia łuszczycy na ryzyko sercowo-naczyniowe

Przewlekła terapia łuszczycy lekami ogólnymi może wywołać szereg działań niepożądanych, istotnie wpływających na zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że podwyższenie poziomu cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów występuje u 10-50% chorych leczonych przewlekłe retinoidami [114]. Ryzyko wystąpienia dyslipidemii pod wpływem acytretyny rośnie u chorych obarczonych cukrzycą, otyłością i hiperlipidemią rodzinną.

Cyklosporyna może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz zmiany w stężeniu lipidów osocza. Nadciśnienie tętnicze jako powikłanie terapii cyklosporyną rozwija się u około 10% chorych na łuszczycę, hipertrójglicydemia występuje u 15% chorych leczonych tym lekiem [109,115]. Wystąpienie dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego zależy od dawki leku i częściej obserwowane jest u starszych osób. Większość autorów jest jednak zdania, że korzyści płynące z leczenia łuszczycy retinoidami i cyklosporyną przewyższają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe [116,117].

1.4. Laboratoryjne i obrazowe markery ryzyka sercowo-naczyniowego

1.4.1. Wybrane markery laboratoryjne

1.4.1.1. D-dimery

D-dimery są produktami rozpadu fibryny, białka wytrącającego się w osoczu podczas procesu krzepnięcia krwi. Podwyższone stężenie D-dimerów oznacza wzmożoną aktywność układu krzepnięcia i fibrynolizy. Pomiar stężenia D-dimerów wykorzystuje się w diagnostyce stanów zakrzepowo-zatorowych. Warto podkreślić

znaczenie zwiększonego poziomu D-dimerów nie tylko jako biomarkera stanu zakrzepowego, ale także markera nasilenia miażdżycy naczyń [118,119].

Ze względu na to, iż zarówno w patogenezie miażdżycy naczyń, jak i łuszczycy kluczową rolę odgrywa przewlekły stan zapalny, zwiększony poziom czynników trombogennych może wystąpić w obu schorzeniach. Zwiększenie stężenia mediatorów stanu zapalnego powoduje destrukcję śródbłonna naczyń krwionośnych oraz w konsekwencji procesy wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w miejscu zapalenia. Zwiększona produkcja fibrynogenu zapoczątkowuje procesy agregacji płytek krwi.

Wykazano, że markery aktywacji procesów krzepnięcia korelują z występowaniem incydentów wieńcowych [120]. Stężenie D-dimerów większe od 0,25 mg/l zwiększa ryzyko zgonów z powodu chorób układu krążenia u osób z niewydolnością serca [121].

1.4.1.2. Inne

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) jest przydatnym markerem ciężkości stanu zapalnego, a także czynnikiem predylekcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*American Heart Association*, AHA) dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych, osoby ze stężeniem CRP powyżej 3 mg/l należy zaliczyć do grupy obarczonej zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia [122]. Podwyższone wartości białka C-reaktywnego zwiększają ryzyko wystąpienia innych chorób układu krążenia oraz wpływają niekorzystnie na rokowanie i ryzyko powikłań u chorych z zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową [123,124]. Wykazano, że białko ostrej fazy koreluje ze stopniem zajęcia skóry u chorych na łuszczycę, natomiast nie ma jednoznacznych badań wskazujących na znaczenie białka C-reaktywnego jako czynnika ryzyka chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę [125]. Nie wiadomo jak dotąd, czy zwiększone stężenie CRP u chorych na łuszczycę będące konsekwencją procesu zapalnego może odgrywać rolę w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych.

Mikroalbuminuria oraz zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi należą do laboratoryjnych markerów uszkodzenia nerek. Parametry te zakwalifikowano do czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ mogą mieć znaczenie prognostyczne. Wykazano, że wydalanie z moczem niewielkich ilości białka jest wskaźnikiem ogólnoustrojowego uszkodzenia śródbłonna naczyń [126]. Podkreśla się rolę mikroalbuminurii jako wskaźnika subklinicznej miażdżycy naczyń krwionośnych. Wyniki nielicznych badań na temat mikroalbuminurii u chorych na łuszczycę są sprzeczne. Szepietowski i wsp. wykazali zwiększone wydalanie albumin u chorych na łuszczycę [127]. Z kolei Kaftan i wsp. nie potwierdzili tej obserwacji. Autorzy nie wykazali różnic pomiędzy wydalaniem albumin u chorych na łuszczycę i osób z grupy kontrolnej [128].

1.4.2. Wybrane markery obrazowe

1.4.2.1. Echokardiografia mięśnia sercowego

Badanie echokardiograficzne odgrywa istotną rolę w ocenie zarówno struktury, jak i funkcji mięśnia sercowego. Echokardiografia polega na wykorzystaniu zjawiska odbicia wiązki ultradźwięków od struktur serca i dużych naczyń. To bardzo czułe i swoiste badanie ma znaczenie w wykrywaniu zarówno wczesnych zmian chorobowych w mięśniu sercowym, jak i odległych konsekwencji wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Echokardiografia jest rutynową metodą oceny przerostu lewej komory serca, będącego niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Liczne analizy wskazują na znaczenie wykrywania przerostu mięśnia sercowego w ocenie ryzyka ostrych zespołów wieńcowych, niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca, a także nagłej śmierci sercowej [129,130,131].

Pierwsze badania obrazowe mięśnia sercowego u chorych na łuszczycę dotyczyły chorych z towarzyszącym zapaleniem stawów. Wykazały one nieprawidłowości zarówno w morfologii, jak i funkcji mięśnia sercowego u tych chorych [131,132,133]. Interesujące wyniki uzyskali Biyik i wsp., którzy poddali badaniom obrazowym serca grupę 216 chorych na łuszczycę. Autorzy ci wykazali, że

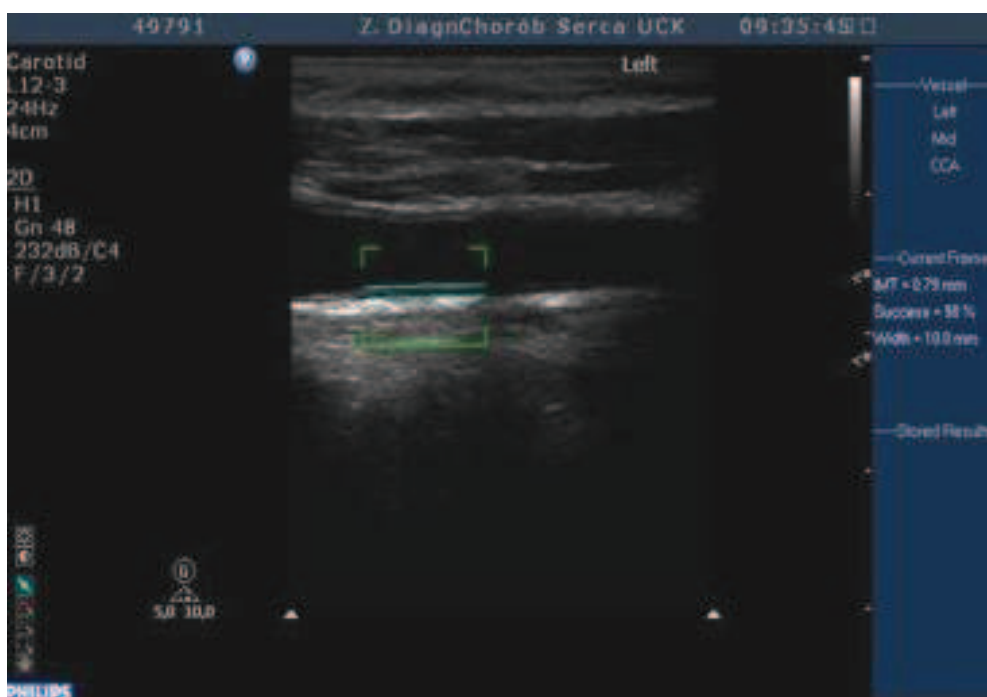
w grupie badanej częściej, niż w populacji osób nie cierpiących na tę dermatozę, występuje przerost komory lewej mięśnia sercowego oraz zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca [134]. W Polsce ukazało się jak dotąd jedno doniesienie na ten temat. Wojas-Pelc i wsp. porównali parametry echokardiograficzne w małej populacji chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów oraz u zdrowych ochotników. Wykazano częstsze występowanie niedomykalności zastawki aortalnej u chorych z łuszczycą stawową oraz niedomykalności zastawki mitralnej u chorych z łuszczycą stawową i zwyczajną w porównaniu do osób zdrowych. Pozostałe parametry morfologii i funkcji serca, mające znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami [135].

1.4.2.2. Ultrasonografia tętnic szyjnych

Wskaźnik grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic określanej jako IMT (*ang. Intima-Media Thickness, IMT*) jest markerem wczesnych zmian miażdżycowych, uznawanym za niezależny, dodatkowy czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [136]. Do badania kompleksu IMT wykorzystuje się ultrasonografię tętnic szyjnych. Ultrasonograficzna ocena ścian tętnic jest najdokładniejszą, powszechnie stosowaną i nieinwazyjną metodą wykorzystywaną w badaniach epidemiologicznych, klinicznych i obserwacyjnych. Badanie to pozwala ocenić występowanie i morfologię zmian miażdżycowych w tętnicach oraz potencjalne zwężenia w naczyniach krwionośnych. Na podstawie pomiaru IMT można ocenić stopień zaawansowania zmian miażdżycowych oraz szacować ryzyko wystąpienia powikłań narządowych miażdżycy. Według wytycznych European Heart Association (EHA) wartość wskaźnika IMT powyżej 0,9 mm uważa się za czynnik ryzyka incydentów wieńcowych [137]. U osób bez rozpoznanej choroby układu krążenia lecz z podwyższonym wskaźnikiem IMT występuje zwiększone ryzyko incydentów sercowych i udaru mózgu.

Wyniki badań obrazowych chorych na łuszczycę wykazały zwiększone wartości wskaźnika IMT w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [138]. Analiza El-Mongy i wsp. ujawniła dodatnią korelację pomiędzy IMT a długością trwania

choroby i wskaźnikiem PASI [139]. Interesujące wyniki uzyskali autorzy porównujący grupę chorych na łuszczycę i chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wykazano, że chorzy obciążeni artropatią łuszczycową mają wyższy wskaźnik IMT [140]. Badania Yiu i wsp. ujawniło zwiększony wskaźnik IMT u chorych na łuszczycę, jednak po wykluczeniu z grupy osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IMT chorych na łuszczycę a grupą kontrolną [141]. Podobne wyniki uzyskali Troitzch i wsp., którzy ujawnili, zwiększone wartości wskaźnika IMT w tętnicy szyjnej u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób zdrowych, jednak różnice nie były istotne statystycznie [142]. Brak jest doniesień dotyczących badania wskaźnika *Intima-Media Thickness* u chorych na łuszczycę. W populacji polskiej jak dotąd badań takich nie wykonywano.



Ryc.2. Badanie ultrasonograficzne ściany tętnicy szyjnej - widoczna blaszka miażdżycowa w ścianie naczynia.

2. CELE PRACY

1. Ocena występowania wybranych parametrów klinicznych ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę.
2. Próba określenia wybranych parametrów laboratoryjnych zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na łuszczycę.
3. Ocena badania echokardiograficznego lewej komory serca u chorych na łuszczycę.
4. Ocena wskaźnika *Intima-Media Thickness* tętnic szyjnych u chorych na łuszczycę.
5. Korelacja wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z ciężkością łuszczycy.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

3.1.1. Grupa badana

Badaniom poddano 50 osób rasy kaukaskiej z łuszczycą zwyczajną z rejonu Polski północnej- 23 kobiety i 27 mężczyzn w wieku od 28 do 56 lat (średnia: 42.4 ± 7.8 lat). Średni wskaźnik ciężkości łuszczycy PASI w badanej grupie chorych na łuszczycę wynosił 22.4 ± 9.2 (zakres 12.4-45.0). Czas trwania łuszczycy wynosił od 2 do 48 lat (średnia: 20.36 lat). Za początek łuszczycy uznawano wiek pacjenta, w którym na skórze pojawiły się po raz pierwszy w życiu zmiany charakterystyczne dla tej choroby, potwierdzone przez dermatologa. Badaną populację stanowili pacjenci Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Chorzy na łuszczycę włączeni do badania spełniali następujące kryteria: ciężka postać łuszczycy plackowatej rozpoznana co najmniej rok przed włączeniem do badania, wskaźnik PASI powyżej 10, procent powierzchni ciała zajętej chorobą (*Body Surface Area, BSA*) powyżej 10, kryterium obniżonej jakości życia na podstawie punktacji kwestionariusza jakości życia w chorobach skóry powyżej 10 punktów (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*), co najmniej 6 miesięcy bez leczenia metodą PUVA, metotreksatem, acytretyną, cyklosporyną i innymi lekami o działaniu przeciwzapalnym stosowanymi przewlekle.

Z badania zostali wykluczeni chorzy z rozpoznaną łuszczycą krostkową, kropelkową, erytrodemią łuszczycową, potwierdzonym przez reumatologa łuszczycowym zapaleniem stawów, osoby kiedykolwiek leczone lekami biologicznymi, chorzy na łuszczycę z towarzyszącymi schorzeniami skóry o podłożu zapalnym innym, niż łuszczycą. Z badania wykluczono chorych z rozpoznaną cukrzycą, aktualnie palących papierosy lub osoby, które przerwały palenie w ciągu ostatnich 5 lat, osoby z rozpoznanym i leczonym nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią i innymi przewlekłymi chorobami ogólnoustrojowymi.

3.1.2. Grupa kontrolna

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 50 osób zdrowych rasy kaukaskiej: 25 kobiet i 25 mężczyzn w wieku od 30 do 50 lat (średnia 40.5 ± 7.4 lat). Były to osoby z tego samego regionu oraz z podobnych warunków społeczno-ekonomicznych, co populacja badana. Za zbliżone warunki socjoekonomiczne uznano porównywalne wykształcenie, miejsce zamieszkania, zarobki i styl życia (nawyki dietetyczne, aktywność fizyczna) badanych osób. Sposób rekrutacji grupy kontrolnej polegał na wskazaniu przez chorego osoby zdrowej, nie spokrewnionej, ze swojego otoczenia (praca, sąsiedztwo). Z grupy kontrolnej wykluczono osoby z rozpoznaną cukrzycą, aktualnie palących papierosy lub osoby, które przerwały palenie w ciągu ostatnich 5 lat, osoby z rozpoznanym i leczonym nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią i innymi przewlekłymi chorobami ogólnoustrojowymi. Osoby z grupy kontrolnej nie cierpiały na inne przewlekłe schorzenia skóry, wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u tych osób był ujemny. Okres rekrutacji osób z grupy kontrolnej odpowiadał okresowi rekrutacji do grupy badanej.

W celu potwierdzenia reprezentatywności dobranej grupy kontrolnej pod kątem wyników pomiarów antropometrycznych, ciśnienia tętniczego krwi i wybranych laboratoryjnych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, porównano ją z danymi pochodzącymi z badania NATPOL. Wykorzystano dane 1113 osób, odpowiadających wiekiem grupie kontrolnej, wśród których było 523 kobiet oraz 590 mężczyzn w wieku 30-55 lat (średnia wieku 42.1 ± 7.7 lat).

Wszyscy uczestnicy badania zostali poinformowani o jego celu oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w projekcie.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (NKEBN/358/2010).

3.2. Metody

3.2.1. Badanie podmiotowe

Badanie podmiotowe chorych przeprowadzono przy pomocy przygotowanego kwestionariusza badania, który pozwolił na zebranie danych dotyczących wieku, w którym łuszczyca pojawiła się po raz pierwszy, jej przebiegu, częstości nawrotów/zaostreń, występowania łuszczycy w rodzinie, dotychczasowego leczenia i czynników zaostrzających chorobę. Ponadto zebrano dokładne dane dotyczące stosowania przez badanych używek, schorzeń współistniejących oraz występowania chorób układu krążenia w rodzinie.

3.2.2. Badanie przedmiotowe

U wszystkich chorych na łuszcycę oraz u osób z grupy kontrolnej przeprowadzono dokładne ogólnolekarskie badanie przedmiotowe. W obu grupach dokonano pomiarów antropometrycznych oraz pomiarów wartości ciśnienia tętniczego.

3.2.2.1. Pomiary antropometryczne

Pomiary antropometryczne wykonywane były przez tę samą osobę. Badanie wzrostu i masy ciała dokonano przy pomocy wagi lekarskiej ze wzrostomierzem. Podczas pomiarów osoby badane były ubrane w bieliznę i były bez obuwia.

Pomiary antropometryczne obejmowały:

- a. pomiar masy ciała w kilogramach- badany znajdował się w pozycji stojącej, ze złączonymi stopami, tak aby ciężar ciała był rozłożony równomiernie. Wzrost badanego był skierowany przed siebie.
- b. pomiar wzrostu w centymetrach- badany znajdował się w pozycji wyprostnej, z kończynami górnymi swobodnie zwisającymi wzdłuż tułowia. Kończyny dolne były wyprostowane, złączone piętami.

Na podstawie pomiarów wyliczono wskaźnik masy ciała BMI.

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / \text{wzrost x wzrost [m}^2\text{]}$$

Do analizy posłużono się wytycznymi norm wskaźnika BMI według WHO (tab.1).

Tab. 1. Wartości BMI według WHO

Niedowaga	< 18,5
Norma	18,5- 24,9
Nadwaga	25-29,9
Otyłość I stopnia	30-34,9
Otyłość II stopnia	35-39,9
Otyłość III stopnia	>40

c. pomiar obwodu pasa w centymetrach

Pomiar obwodu talii był wykonywany z użyciem nierozciągliwej taśmy centymetrowej. Badany stał w lekkim rozkroku, rozkładając ciężar ciała równomiernie na obie kończyny, z rękami swobodnie zwisającymi wzdłuż ciała. Pomiaru dokonywano w połowie odległości pomiędzy dolnymi brzegami łuków żebrowych, a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej. Odczyt wyniku pomiaru następował na końcu lekkiego wydechu. Jako podwyższony obwód psa przyjęto kryteria *International Diabetes Federation* (IDF) z 2005 roku dla populacji europejskiej [143]. Obwód pasa większy lub równy 94 cm dla mężczyzn oraz obwód pasa większy lub równy 80 cm dla kobiet uznawano za wartość powyżej normy.

3.2.2.2. Pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonano w gabinecie lekarskim zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2003 roku aparatem UA 767 Plus (*A&D Medical*). Ciśnienie tętnicze mierzono na prawym ramieniu w pozycji siedzącej. Osoby z obwodem ramienia 22-32 cm miały wykonywany pomiar przy użyciu mankietu standardowego, u pozostałych osób zastosowano mankiety odpowiednie do wielkości ich ramienia.

Mankiet zakładano w ten sposób, aby znajdował się na wysokości serca; dolny brzeg mankietu znajdował się 2 cm nad zgięciem łokciowym. Ciśnienie tętnicze krwi mierzono trzykrotnie. Pierwszy pomiar przeprowadzono po około 5 minutach wypoczynku, następnie wykonano kolejne dwa pomiary, pomiędzy którymi zachowano 2 minuty przerwy. Wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ze wszystkich pomiarów.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stawiano na podstawie przeprowadzonych badań pomiarów ciśnienia tętniczego, gdy uzyskano wartości przekraczające 140/90 mmHg. Stopień nadciśnienia tętniczego określano według skali poniżej (tab.2).

Tab. 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według ESH/ESC z 2007 roku

WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO (mm Hg)		KATEGORIA
<120	<80	Ciśnienie optymalne
120-129	80-84	Ciśnienie prawidłowe
130-139	85-89	Ciśnienie wysokie prawidłowe
140-159	90-99	Stopień I (łagodne)
160-179	100-109	Stopień II (umiarkowane)
≥180	≥110	Stopień III (ciężkie)

Osoby z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego były kierowane do dalszej diagnostyki.

3.2.2.3. Badanie dermatologiczne

W grupie chorych na łuszczycę przeprowadzono dokładne badanie stanu skóry gładkiej, owłosionej, przydatków. U każdego chorego oceniono procent powierzchni skóry zajętej zmianami chorobowymi- BSA. Dokonano także oceny ciężkości łuszczycy, wyliczając wskaźnik PASI uwzględniający procent obszaru skóry zajętej przez zmiany łuszczycowe, nasilenie złuszczenia, rumienia, nacieku (tab. 3).

Tab. 3. Schemat obliczania wskaźnika PASI

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
r- rumień	brak	nieznaczny	umiarkowany	ciężkie	bardzo ciężkie	-	-
n- naciek							
Z- złuszczenie							
p- powierzchnia (%)	0	<10	[10,30)	[30,50)	[50,70)	[70,90)	[90,100]

$$PASI = 0,1 \cdot (rg + ng + zg) \cdot p + 0,2 \cdot (rgk + ngk + zgk) \cdot p + 0,3 \cdot (rt + nt + zt) \cdot p + 0,4 \cdot (rdk + ndk + zdk) \cdot p$$

g – głowa, gk – górne kończyny, t – tułów, dk – dolne kończyny

Każdy chory na łuszczycę wypełniał kwestionariusz dotyczący wpływu łuszczycy na jakość życia – DLQI.

Osoby z grupy kontrolnej badano dermatologicznie oceniając stan skóry gładkiej, owłosionej i paznokci.

3.2.3. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Materiał do badań pobierano z krwi żyłnej od osób będących na czczo, po upływie 12 godzin od ostatniego posiłku. U każdej z osób poddanych badaniu wykonano oznaczenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, lipoprotein wysokiej gęstości, glukozy na czczo, D-dimerów. Oznaczenia laboratoryjne wykonano za pomocą automatycznych analizatorów przy użyciu komercyjnych zestawów.

Stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz cholesterolu HDL oznaczano metodą oksydazową za pomocą zestawów firmy *Abbott Laboratories, USA*. Poziom cholesterolu LDL został wyliczony zgodnie z regułą Friedewalda. Wartości prawidłowe lipidów osocza przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4. Wartości prawidłowe lipidów osocza

Cholesterol całkowity	< 190 mg/dl (<5 mmol/l)
Trójglicerydy	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
LDL	< 115 mg/dl (< 3 mmol/l)
HDL	≥ 40 mg/dl (≥1 mmol/l) - dla mężczyzn ≥ 46 mg/dl (≥1,2 mmol/l)- dla kobiet

Stężenie glukozy na czczo oznaczano metodą heksokinazową przy użyciu zestawów firmy *Abbott Laboratories, USA*. Rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej stawiano na podstawie nieprawidłowych wartości stężenia glukozy na czczo w surowicy krwi żyłnej. Za wartości powyżej normy przyjęto poziom glukozy większy lub równy od 100 mg/dl (5,6 mmol/l). U osób, u których stężenie glukozy wahało się pomiędzy 100 a 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

rozpoznawano nieprawidłową glikemię na czczo. Osoby te zostały zakwalifikowane do wykonania doustnego testu tolerancji 75 g glukozy (*Oral Glucose Tolerance Test, OGTT*). Chorzy, u których rozpoznano nieprawidłową tolerancję glukozy oraz cukrzycę zostali poddani dalszej diagnostyce.

Wartości D-dimerów zostały oznaczone za pomocą aparatury firmy *Siemens BCS XP, (Siemens, Niemcy)* metodą immunoturbidymetryczną. Poziom D-dimerów w surowicy poniżej 500 µg/l został przyjęty za normę.

Tab. 5. Technologie pomiarowe badań biochemicznych wykonywanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

	MATERIAŁ	TECHNOLOGIE POMIAROWE	APARATURA
Stężenie glukozy	Krew żylna/surowica	Spektrofotometria	Architect, ABBOTT
Cholesterol całkowity	Krew żylna/surowica	Spektrofotometria	Architect, ABBOTT
Cholesterol HDL	Krew żylna/surowica	Spektrofotometria	Architect, ABBOTT
Trójglicerydy	Krew żylna/surowica	Spektrofotometria	Architect, ABBOTT
D-dimery	Krew żylna/osocze	Immunoturbidymetria	Siemens BCE XP, SIEMENS

3.2.4. Badania obrazowe

3.2.4.1. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonano w Pracowni Echokardiografii Zakładu Diagnostyki Chorób Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszystkie badania wykonał jeden echokardiografista. Badanie przeprowadzono aparaturą marki PHILIPS HD 11XE za pomocą sondy kątowej 2,5/2,0 MHz. Ocena struktur komory lewej serca obejmowała przekłatkową rejestrację obrazów, do której zastosowano projekcję przymostkową z obrazem dwuwymiarowym (2-D) oraz wykorzystując zapis w prezentacji jednowymiarowej (M-mode), na poziomie strun ścięgniastych, tuż poniżej poziomu zastawki mitralnej. W celu dalszej analizy posłużono się wartościami średnimi wymiarów pobranych z pięciu kolejnych cykli serca z najlepszą wizualizacją wsierdzia. Dokonano oceny morfologii komory lewej mięśnia sercowego. Mierzono wymiar końcoworozkurczowy (*left ventricular end-diastolic diameter, LVED*) i końcowoskurczowy (*left ventricular end-systolic diameter, LVE*) komory lewej. Wykonano pomiary grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu (*intraventricular septum diastolic diameter, IVSd*) oraz grubości ściany tylnej serca w rozkurczu (*posterior wall diastolic diameter, PWd*).

Obliczono masę lewej komory serca (*left ventricle mass, LVM*) według wybranego wzoru konwencji Penna, najlepiej korelującego z wynikami badań autopsyjnych [144]:

$$LVM (g) = 1,04 \times [(LVDD+IVD+PWD)^3 - LVDD^3] - 13,6.$$

Obliczono następujące parametry morfologii komory lewej serca:

- wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) obliczono według wzoru:

$$LVMI (g/m^2) = LVM / BSA,$$

- względna grubość ściany lewej komory serca (RWT) była obliczona w sposób następujący:

$$RWT = (2 \times PWD) / LVDD,$$

- skorygowaną grubość ścian lewej komory (RWTc) obliczono analogicznie:

$$RWTc = (IVSD + PWD) / LVDD.$$

Za graniczne wartości RWT i LVMI przyjęto odpowiednio 0,44 dla RWT i 108 g/m² u kobiet i 118 g/m² u mężczyzn dla LVMI [145].

Frację wyrzutu lewej komory (EF) obliczono automatycznie przez rutynowe oprogramowanie aparatu echokardiograficznego wg standardowego wzoru:

$$EF (\%) = 100 \% \times LVEDV - LVESV / LVEDV,$$

gdzie LVEDV i LVESV to odpowiednio: objętość końcoworozkurczowa i objętość końcowoskurczowa lewej komory.

$$BMI = W / H^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

$$BSA = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84 \text{ (m}^2\text{)}$$

W – waga (kg)

H – wzrost (m)

0,007184 – stały współczynnik

3.2.4.2. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych.

Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych wykonano w Pracowni Echokardiografii Zakładu Diagnostyki Chorób Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszystkie badania wykonał jeden ultrasonografista. Badanie przeprowadzono za pomocą aparatury marki PHILIPS HD 11XE. Do oceny tętnic szyjnych użyto sondy liniowej 7,5/5,5 MHz z możliwością pochylania wiązki ultradźwiękowej.

Badano prawą i lewą tętnicę szyjną wspólną. Podczas badania pacjent był w pozycji leżącej na plecach, dzięki czemu wykorzystano trzy sposoby dostępu: przedni z lekkim odgięciem głowy do tyłu, boczny z lekkim odgięciem głowy do tyłu,

tylny zza mięśnia mostkowo- obojczykowo- sutkowego przy skręcie szyi w stronę przeciwną do badanej. Sondę kierowano w taki sposób, aby przebieg badanego naczynia był równoległy do płaszczyzny głowicy, a wiązka ultradźwięków padała prostopadle do ścian naczynia. Grubość kompleksu błona wewnętrzna i środkowa (*Intima-Media Thickness*) stanowiła odległość między pierwszą linią hiperechogenną strukturą od strony światła naczynia a drugą linią oddzielającą błonę środkową od przydanki.

Ocenę tętnicy szyjnej wspólnej (CCA) przeprowadzono w prezentacji B-mode i z wykorzystaniem trybu Dopplera, kolejno dla prawej i lewej strony. Uzyskane wartości IMT uśredniono oddzielnie dla każdej z tętnic szyjnych wspólnych, prawej i lewej (IMT śr.).

U żadnego z badanych nie wywołano objawów ubocznych w postaci skutków presji na zatokę tętnicy szyjnej wspólnej- w tym celu szczególnie starannie dobierano miejsce i siłę przyłożenia głowicy. Wszystkie obrazy i dokonane pomiary archiwizowano typowo na DVD.

3.2.5. Analiza statystyczna wyników

Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2011). STATISTICA (*data analysis software system version 10.0*). www.statsoft.com. oraz arkusza kalkulacyjnego Excel. Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a). Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku

niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya. dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

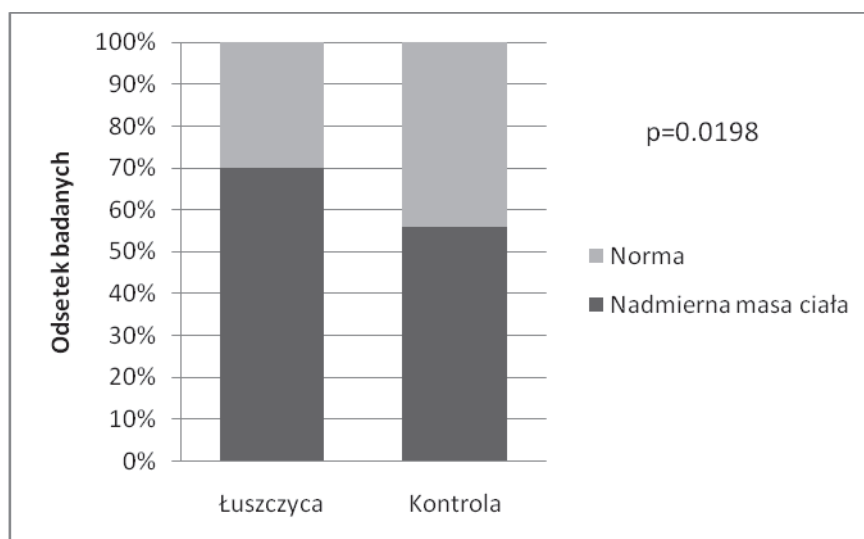
W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

4. WYNIKI

4.1. Ocena wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej

4.1.1. Nadmierna masa ciała

Średni wskaźnik BMI w grupie chorych na łuszczycę wynosił 29.6 ± 7.1 (zakres 18.3-48.5). Wartości BMI kobiet i mężczyzn nie różniły się w sposób istotny statystycznie ($p=0.5270$). 35 chorych (70%) na łuszczycę miało podwyższone wartości wskaźnika BMI, w tym u 16 osób (32%) BMI odpowiadało rozpoznaniu nadwagi, u 8 (16%) osób otyłości 1 stopnia, u kolejnych 8 (16%) otyłości 2 stopnia, natomiast u 3 (6%) chorych na łuszczycę wskaźnik BMI odpowiadał otyłości 3 stopnia. Średni BMI w grupie kontrolnej wynosił 26.2 ± 4.1 (zakres 19.5-37.9). Średni wskaźnik BMI w populacji NATPOL wynosił 26.5 ± 4.7 (zakres 12.2-54.8). BMI różnił się w sposób istotny statystycznie w badanych grupach ($p=0.0195$). BMI był istotnie wyższy w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej oraz populacji NATPOL. Grupy kontrolna i NATPOL nie różniły się wartościami BMI ($p>0.05$). Porównanie odsetka osób z nadmierną masą ciała w grupie chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc. 3.



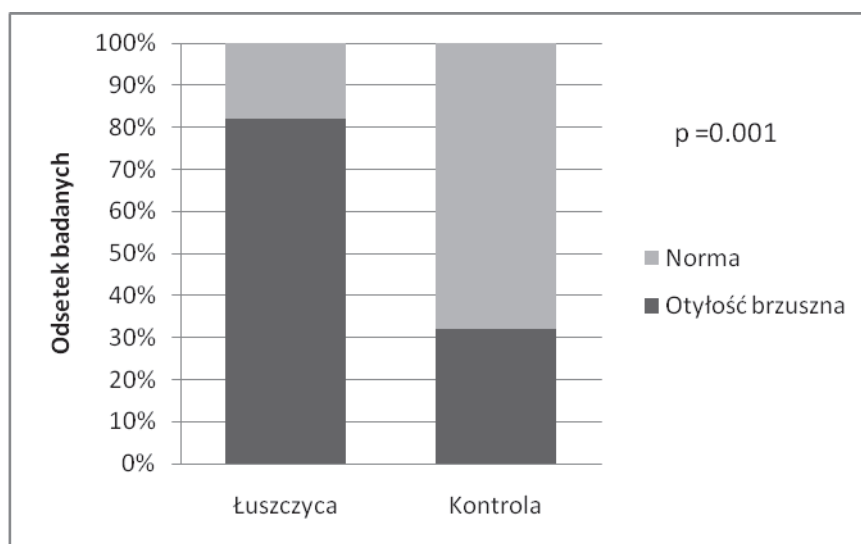
Ryc. 3. Porównanie odsetka osób z nadmierną masą ciała w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Obwód pasa większy lub równy 94 cm stwierdzono u 19 mężczyzn chorych na łuszczycę, natomiast obwód pasa większy lub równy 80 cm występował u 20 kobiet chorych na łuszczycę. Średni obwód pasa w grupie chorych na łuszczycę wynosił 101.8 cm±16.4 (zakres 74.0-139.0 cm), w grupie kontrolnej wynosił 84.8 cm±10.9 (zakres 62.0-108.0 cm), w populacji NATPOL wynosił 101.8 cm±16.4 (zakres 74.0-139 cm). W tabeli 6 przedstawiono porównanie parametrów nadmiernej masy ciała w grupie chorych na łuszczycę, grupie kontrolnej oraz populacji NATPOL.

Tabela 6. Charakterystyka parametrów nadmiernej masy ciała w badanych grupach

		Łącznie			Wartość p		
		Łuszczyca	Kontrola	NATPOL	Łuszczyca	Kontrola	NATPOL
BMI	śr.±od.stand.	29.6±7.1	26.2±4.1	26.5±4.7	p=0.0195		
	zakres	18.3-48.5 ¹	19.5-37.9 ^{1,2}	12.2-54.8 ²	¹ p=0.0198 ² p>0.05		
Obwód pasa (cm)	śr.±od.stand.	101.8±16.4	84.8±10.9	101.8±16.4	p=0.0001		
	zakres	74.0-139.0 ¹	62.0-108.0 ^{1,2}	74.0-139.0 ²	¹ p=0.0001 ² p=0.0073		

Obwód pasa był istotnie wyższy w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0.0001). Grupa kontrolna i NATPOL różniły się wartościami obwodu pasa, obwód pasa był istotnie wyższy w populacji NATPOL (p=0.0073). Porównanie odsetka osób z otyłością brzuszną u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc.4.



Ryc. 4. Porównanie odsetka osób z otyłością brzuszną w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

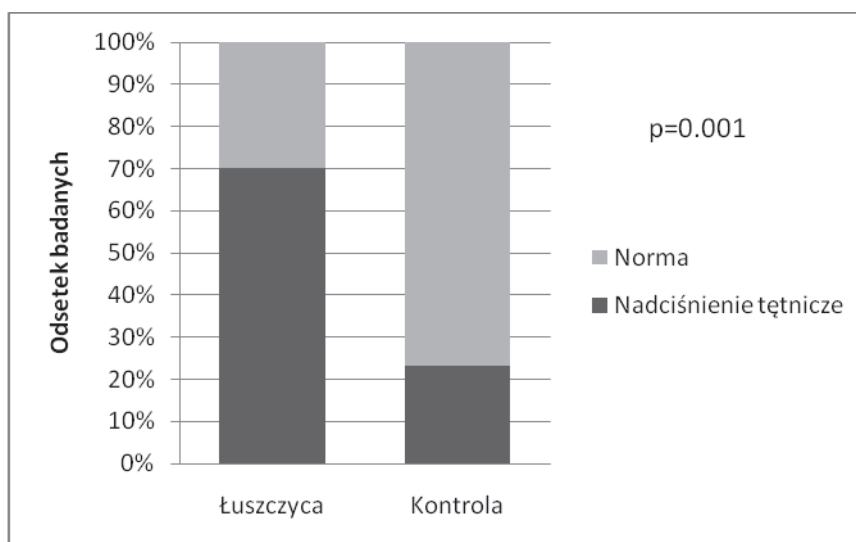
4.1.2. Nadciśnienie tętnicze krwi

W grupie chorych na łuszczycę było istotnie więcej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0.001$). Grupa kontrolna i NATPOL nie różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem występowania nadciśnienia tętniczego ($p=0.0704$). Porównanie odsetka osób z nadciśnieniem tętniczym u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej przedstawiono na ryc.5. Nadciśnienie tętnicze występowało u 33 (66.0%) osób z grupy chorych na łuszczycę, w tym u 20 (40%) chorych na łuszczycę stwierdzono nadciśnienie 1 stopnia, 11 (22%) chorych z badanej grupy miało nadciśnienie 2 stopnia, 2 (4%) chorych- nadciśnienie 3 stopnia. Średnia wartość ciśnienia skurczowego (SBP) w grupie chorych na łuszczycę wynosiła $139.9 \text{ mmHg} \pm 17.5$ (zakres 108.0-184.3 mmHg), w grupie kontrolnej wynosiła $124.1 \text{ mmHg} \pm 12.5$ (zakres 97.0-150.3 mmHg) oraz w grupie NATPOL wynosiła $129.4 \text{ mmHg} \pm 17.8$ (zakres 84.0-205.0 mmHg). Średnie ciśnienie skurczowe różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami ($p=0.0001$) i było istotnie wyższe w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej.

Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego (DBP) w grupie chorych na łuszczycę wynosiła $88.8 \text{ mmHg} \pm 11.1$ (zakres 63.7-111.0 mmHg), w grupie kontrolnej wynosiła $78.4 \text{ mmHg} \pm 8.3$ (zakres 66.0-94.3 mmHg) oraz w grupie NATPOL wynosiła $82.6 \text{ mmHg} \pm 10.9$ (zakres 53.3-130.7 mmHg). Wartości DBP różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami ($p=0.0001$). DBP było istotnie wyższe w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej oraz było istotnie niższe w grupie kontrolnej w porównaniu do NATPOL. Szczegółowe dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w badanych grupach przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego krwi w badanych grupach

	Łuszczycza	Kontrola	NATPOL	Wartość p
Nadciśnienie tętnicze	33 (66.0%) ¹	10 (20.0%) ^{1,2}	358 (32.2%) ²	¹ 0.0001 ² 0.0704
SBP (mmHg)				
śr.±od.stand.	139.9±17.5	124.1±12.5	129.4±17.8	p=0.0001 ¹ 0.0001 ² 0.0704
zakres	108.0-184.3 ¹	97.0-150.3 ^{1,2}	84.0-205.0 ²	
DBP (mmHg)				
śr.±od.stand.	88.8±11.1	78.4±8.3	82.6±10.9	p=0.0001 ¹ 0.0001 ² 0.0183
zakres	63.7-111.0 ¹	66.0-94.3 ^{1,2}	53.3-130.7 ²	



Ryc.5. Porównanie odsetka osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

4.1.3. Zaburzenia lipidowe

Zaburzenia lipidowe występowały u 45 (90.0 %) osób z grupy chorych na łuszczycę, u 38 (76.0 %) osób z grupy kontrolnej.

Podwyższony cholesterol całkowity stwierdzono u 33 osób z łuszczycą. Średnia wartość całkowitego cholesterolu w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 211.9 mg/dl±51.3 (zakres 112.0-356.0 mg/dl) w grupie kontrolnej wynosiła 203.8 mg/dl±36.2 (zakres 125.0-289 mg/dl), a w populacji NATPOL wynosiła 204.7 mg/dl±39.5 (zakres 66-415 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomach cholesterolu całkowitego w badanych grupach ($p=0.3931$).

Trójglicerydy były podwyższone u 22 chorych na łuszczycę. Średnia wartość TG w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 180.0 mg/dl±187.0 (zakres 42.0-1 077.0 mg/dl), w grupie kontrolnej wynosiła 119.6 mg/dl±57.9 (zakres 40.0-304.0 mg/dl), zaś w populacji NATPOL 130.3 mg/dl±101.3 (zakres 20.0-1212 mg/dl). Poziom TG różnił się w sposób istotny statystycznie w badanych grupach ($p=0.0272$). Wartości TG były istotnie wyższe w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0.0218$). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach TG w grupie kontrolnej i NATPOL ($p>0.05$).

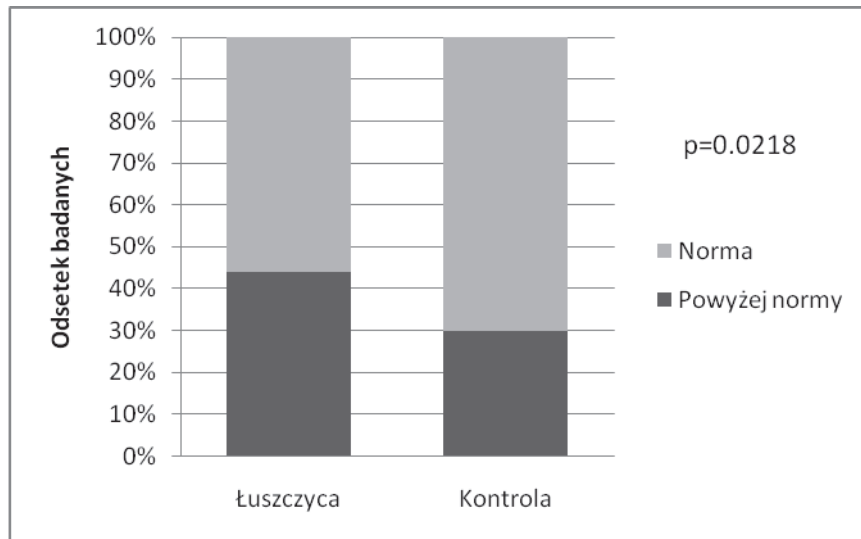
Podwyższone wartości LDL stwierdzono u 27 chorych na łuszczycę. Średnia wartość LDL w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 131.8 mg/dl±40.6 (zakres 51.0-215.0 mg/dl) w grupie kontrolnej wynosiła 124.9 mg/dl±34.4 (zakres 49.0-214.0 mg/dl), zaś w populacji NATPOL wynosiła 129.3mg/dl±32 (zakres 35.0-326.0 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach LDL pomiędzy badanymi grupami ($p=0.4378$).

Obniżony poziom HDL stwierdzono u 17 chorych na łuszczycę. Średnia wartość HDL w grupie chorych z łuszczycą wynosiła 45.5 mg/dl±12.5 (zakres 25.0-85.0 mg/dl), w grupie kontrolnej wynosiła 54.9 mg/dl±15.8 (zakres 34.0-127.0 mg/dl), zaś w populacji NATPOL wynosiła 50.2 mg/dl±14.0 (zakres 17.0-139.0 mg/dl). Poziom HDL różnił się w sposób istotny statystycznie pomiędzy badanymi grupami ($p=0.0022$). HDL był istotnie niższy w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0.0014$). Grupa kontrolna i NATPOL nie różniły

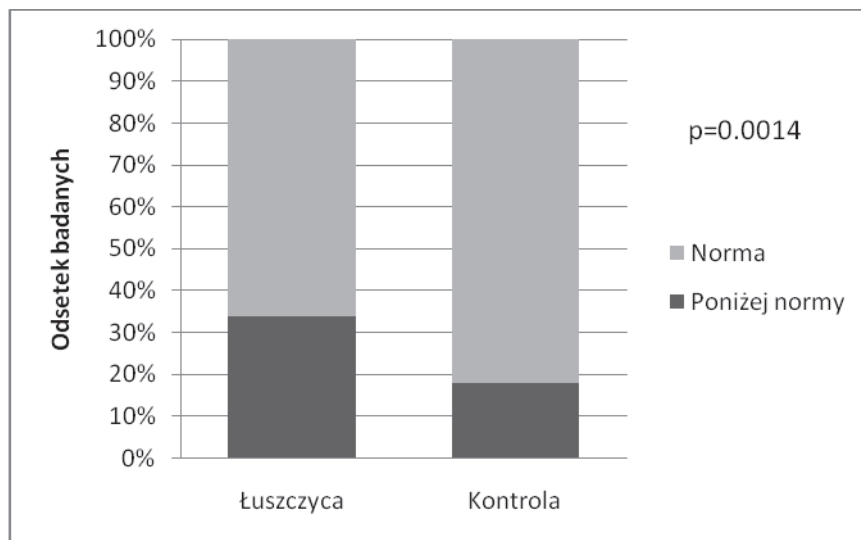
się istotnie poziomami HDL ($p>0.05$). Porównanie poziomów lipidów osocza pomiędzy grupami badanymi przedstawiono w tabeli 8. oraz na ryc. 6-9.

Tabela 8. Porównanie wartości lipidów w badanych grupach

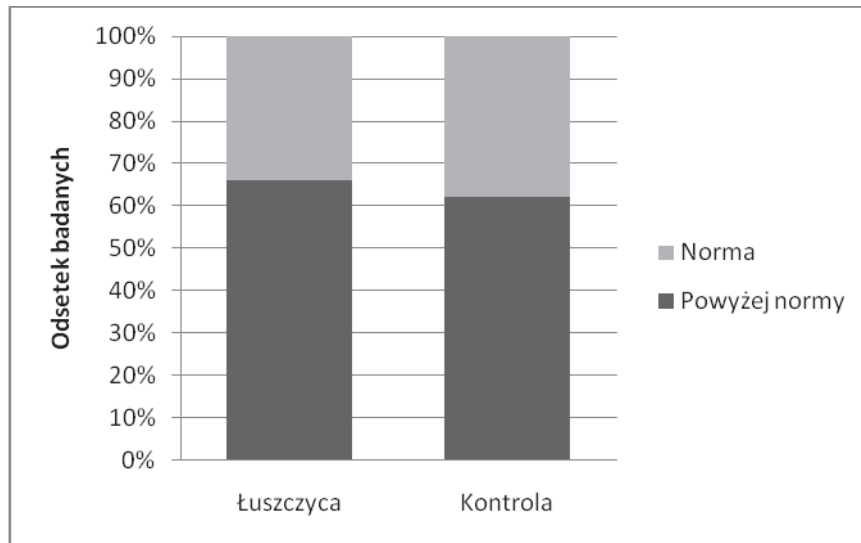
	Łuszczycza	Kontrola	NATPOL	Wartość p
Cholesterol cał.				
śr.±od.stand.	211.9±51.3	203.8±36.2	204.7±39.5	p=0.3931
Zakres	112.0-356.0	125.0-289.0	66.0-415.0	
TG				
śr.±od.stand.	180.0±187.0	119.6±57.9	130.3±101.3	p=0.0272 ¹ 0.0218 ² >0.05
Zakres	42.0-1 077.0 ¹	40.0-304.0 ^{1,2}	20.0-1 212.0 ²	
LDL				
śr.±od.stand.	131.8±40.6	124.9±34.4	129.3±32.0	p=0.4378
Zakres	51.0-215.0	49.0-214.0	35.0-326.0	
HDL				
śr.±od.stand.	45.5±12.5	54.9±15.8	50.2±14.0	p=0.0022 ¹ 0.0014 ² >0.05
Zakres	25.0-85.0 ¹	34.0-127.0 ^{1,2}	17.0-139.0 ²	



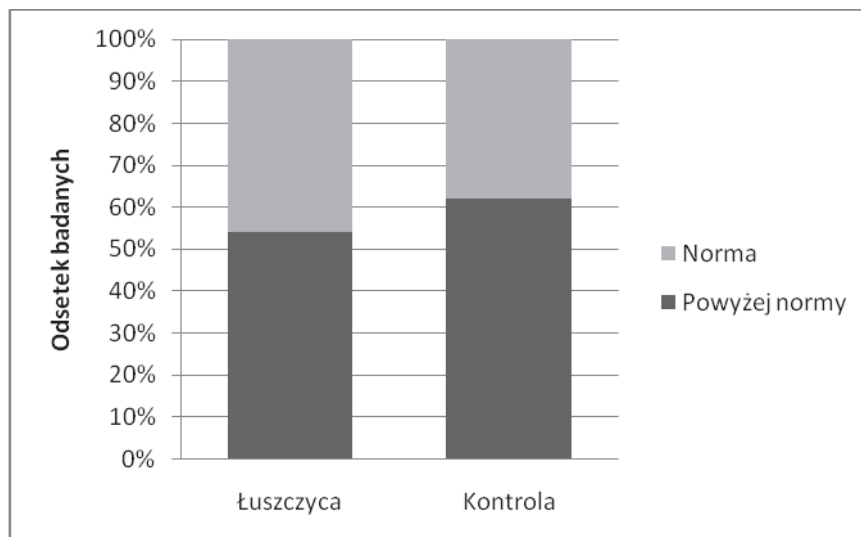
Ryc.6. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem trójglicerydów w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)



Ryc.7. Porównanie odsetka osób z obniżonym stężeniem HDL w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)



Ryc. 8. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)



Ryc. 9. Porównanie odsetka osób ze zwiększonym stężeniem LDL w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

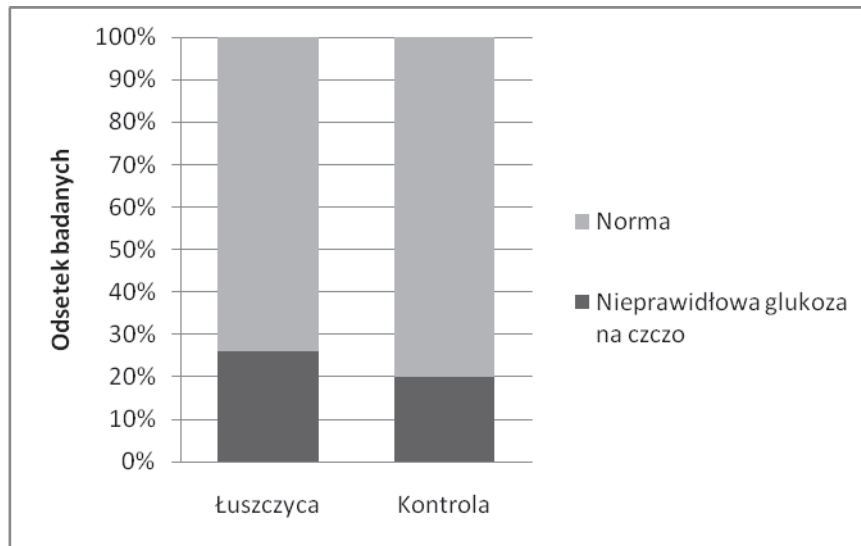
4.1.4. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występowały u 13 (26.5%) osób z grupy chorych na łuszczycę, u 10 (20.0%) osób z grupy kontrolnej. Średnia wartość glukozy na czczo w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 96.0 mg/dl±17.1 (zakres 78.0-187.0 mg/dl) w grupie kontrolnej wynosiła 91.7 mg/dl±8.9 (zakres 72.0-118.0 mg/dl), zaś w populacji NATPOL wynosiła 93.5 mg/dl±24.0 (zakres 63.0-451 mg/dl). Porównanie wartości glukozy na czczo w badanych grupach przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Porównanie wartości glukozy na czczo w badanych grupach

	Łuszczycyca	Kontrola	NATPOL	Wartość p
Glukoza				
śr.±od.stand.	96.0±17.1	91.7±8.9	93.5±24.0	p>0.05
zakres	78.0-187.0	72.0-118.0	63.0-451.0	
Nieprawidłowa glukoza na czczo	13 (26.5%) ¹	10 (20.0%) ^{1,2}	222 (20.5%) ²	¹ 0.4759 ² 0.9926

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych na łuszczycę i grupą kontrolną (p=0.4759), grupą kontrolną i NATPOL (p=0.9926). Na ryc.10 przedstawiono porównanie odsetka osób z nieprawidłową glukozą na czczo u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej.



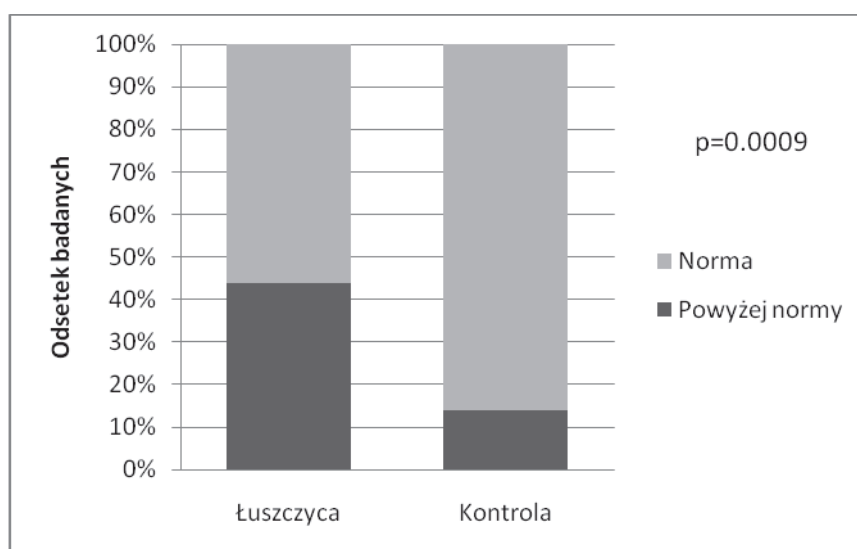
Ryc.10. Porównanie odsetka osób z nieprawidłową glukozą na czczo w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

4.1.5. Podwyższone stężenie D-dimerów

Podwyższone stężenie D-dimerów stwierdzono u 22 (44.0%) chorych na łuszczycę i u 7 (14.0%) osób z grupy kontrolnej. W grupie chorych na łuszczycę stężenie D-dimerów było istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0.0009$). W tabeli 10 przedstawiono porównanie wartości D-dimerów u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej. Na ryc. 11 przedstawiono porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem D-dimerów u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej.

Tab.10. Porównanie wartości D-dimerów u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

	Łuszczycza	Kontrola	Wartość p
D-dimery			
śr.±od.stand.	22.9±10.1	22.0±8.7	p=0.0009
zakres	12.4-45.0	13.6-42.4	
Podwyższony poziom D- dimerów	22 (44.0%)	7 (14.9%)	



Ryc.11. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem D-dimerów w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

4.2. Ocena wybranych parametrów echokardiograficznych lewej komory serca u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej

Strukturę i funkcję rozkurczową lewej komory serca oceniano na podstawie analizy wybranych zmiennych opisanych w rozdziale 3. Podwyższone wartości RWT stwierdzono u 15 chorych na łuszczycę (30%), 8 osób (16%) z grupy kontrolnej. Podwyższone wartości LVMI stwierdzono u 8 osób (16%) w grupie chorych na

łuszczycę, u 11 osób (22%) z grupy kontrolnej. Dla parametrów struktury komory lewej LVMI, RWT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych na łuszczycę i grupą kontrolną. W tabeli 11 przedstawiono porównanie wartości RWT oraz LVMI w badanych grupach.

Tabela 11. Porównanie wartości RWT i LVMI u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

	Grupa badana	Kontrola	Wartość p
RWT			
norma	35 (70,0%)	42 (84,0%)	p=0,2290
powyżej normy	15 (30,0%)	8 (16,0%)	
LVMI			
norma	42 (84,0%)	39 (78,0%)	p=0,6075
powyżej normy	8 (16,0%)	11 (22,0%)	

Średnia wartość LVD w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 49.2 mm±5.5 (zakres 41.0-70.0 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 48.3 mm±4.4 (zakres 40.0-58.0 mm). Wartości LVD nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.6075).

Średnia wartość LVS w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 28.8 mm±5.7 (zakres 20.0-48.0 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 29.1 mm±4.2 (zakres 20.0-38.0 mm). Wartości LVS nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.4928).

Średnia wartość IVS w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 10.8±2.3 (zakres 6.6-16.0), a w grupie kontrolnej wynosiła 9.9±1.9 (zakres 6.7-15.0). Wartości IVS nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.0589).

Średnia wartość PW w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 9.3±1.8 (zakres 6.0-13.0), a w grupie kontrolnej wynosiła 9.0±1.8 (zakres 5.0-13.0). Wartości PW nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.5106).

W tabeli 12 przedstawiono porównanie zmiennych charakteryzujących strukturę komory lewej u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej.

Tabela 12. Porównanie zmiennych charakteryzujących strukturę komory lewej serca u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

	Grupa badana	Kontrola	Wartość p
LVM			
śr.±od.stand.	216,01±87,23	188,62±58,40	p=0,2440
zakres	98,77-521,35	92,87-375,34	
LVMI			
śr.±od.stand.	108,35±39,78	97,51±27,20	p=0,2806
Zakres	53,31-209,92	50,87-186,03	
RWT			
śr.±od.stand.	0,38±0,07	0,38±0,08	p=0,9402
Zakres	0,24-0,54	0,20-0,55	
RWTc			
śr.±od.stand.	0,41±0,07	0,39±0,07	p=0,2994
Zakres	0,25-0,60	0,25-0,57	
LVD (mm)			
śr.±od.stand.	49.2±5.5	48.3±4.4	p=0.6075
Zakres	41.0-70.0	40.0-58.0	
LVS (mmm)			
śr.±od.stand.	28.8±5.7	29.1±4.2	p=0.4928
Zakres	20.0-48.0	20.0-38.0	
IVS			
śr.±od.stand.	10.8±2.3	9.9±1.9	p=0.0589
Zakres	6.6-16.0	6.7-15.0	
PW			
śr.±od.stand.	9.3±1.8	9.0±1.8	p=0.5106
Zakres	6.0-13.0	5.0-13.0	

Średnia wartość EF-LV w grupie chorych na łuszczycę wynosiła $63.7\% \pm 6.1$ (zakres 54.0-76.0%), a w grupie kontrolnej wynosiła $65.7\% \pm 5.5$ (zakres 54.0-75.0%). Wartości EF-LV nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami ($p=0.0767$).

Średnia wartość CO w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 6.4 ± 1.9 (zakres 2.0-11.0), a w grupie kontrolnej wynosiła 5.9 ± 1.7 (zakres 2.7-9.9). Wartości CO nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami ($p=0.1564$). W tabeli 13 przedstawiono porównanie wartości EF-LV oraz CO pomiędzy grupami.

Tabela 13. Porównanie parametrów charakteryzujących funkcję skurczową komory lewej serca u chorych na łuszczycę ($n=50$) i w grupie kontrolnej ($n=50$)

	Grupa badana	Kontrola	Wartość p
EF-LV%			
śr.±od.stand.	63.7 ± 6.1	65.7 ± 5.5	p=0.0767
zakres	54.0-76.0	54.0-75.0	
CO			
śr.±od.stand.	6.4 ± 1.9	5.9 ± 1.7	p=0.1564
zakres	2.0-11.0	2.7-9.9	

4.3. Porównanie wartości wskaźnika *Intima-Media Thickness* u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej

Podwyższone wartości wskaźnika IMT w grupie chorych na łuszczycę stwierdzono u 1 osoby w obrębie tętnicy szyjnej lewej. W grupie kontrolnej u 1 osoby badanej stwierdzono podwyższony wskaźnik IMT w obrębie tętnicy prawej. Wartości IMT w badanych grupach przedstawiono w tabeli 14 .

Tabela 14. Porównanie wartości IMT u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

	Łuszczycyca	Kontrola	Wartość p
IMT R (mm)			
<0,9	49 (100,0%)	48 (98,0%)	p=0,8646
>0,9	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
IMT L (mm)			
<0,9	48 (98,0%)	49 (100,0%)	p=0,8646
>0,9	1 (2,0%)	0 (0,0%)	

W zakresie średnich z trzech badanych projekcji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami wskaźnika IMT w grupie chorych na łuszczycę oraz w grupie kontrolnej. W tabeli 15 przedstawiono porównanie wartości średnich wskaźnika *Intimia-Media Thickness* u chorych na łuszczycę i osób z grupy kontrolnej.

Tabela 15. Porównanie wartości średnich IMT w prawej (IMT R) i lewej (IMT L) tętnicy szyjnej wspólnej u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

	Grupa badana	Kontrola	Wartość p
IMT R (mm)			
śr.±od.stand.	0,58±0,10	0,56±0,11	p=0,3447
zakres	0,43-0,87	0,43-1,01	
IMT L (mm)			
śr.±od.stand.	0,58±0,11	0,57±0,08	p=0,6673
zakres	0,44-0,94	0,43-0,80	

Średnia wartość IMT R-a w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.562 mm±0.102 (zakres 0.400-0.810 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.537 mm±0.082 (zakres 0.420-0.750 mm). Wartości IMT R-a nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.1886).

Średnia wartość IMT R-l w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.578 mm±0.108 (zakres 0.420-0.950 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.562 mm±0.110 (zakres 0.410-1.000 mm). Wartości IMT R-l nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.3826).

Średnia wartość IMT R-p w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.592 mm±0.109 (zakres 0.450-0.970 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.564 mm±0.113 (zakres 0.430-1.010 mm). Wartości IMT R-p nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.0944).

Średnia wartość IMT L-a w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.549 mm±0.088 (zakres 0.400-0.810 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.552 mm±0.081 (zakres 0.410-0.800 mm). Wartości IMT L-a nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.6538).

Średnia wartość IMT L-l w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.589 mm±0.123 (zakres 0.430-1.040 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.569 mm±0.080 (zakres 0.450-0.780 mm). Wartości IMT L-l nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.7594).

Średnia wartość IMT L-p w grupie chorych na łuszczycę wynosiła 0.596 mm±0.125 (zakres 0.440-0.990 mm), a w grupie kontrolnej wynosiła 0.569 mm±0.086 (zakres 0.440-0.810 mm). Wartości IMT L-p nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami (p=0.4494).

W tab.16 przedstawiono porównanie wskaźnika IMT u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej uwzględniając badane projekcje.

Tabela 16. Porównanie wskaźnika IMT u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50) uwzględniając badane projekcje (R-a - prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, R-l- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, R-p- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja tylna; L-a- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, L-l- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, L-p- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja tylna)

	Łuszczycyca	Kontrola	Wartość p
IMT R-a (mm)			
śr.±od.stand.	0.562±0.102	0.537±0.082	p=0.1886
Zakres	0.400-0.810	0.420-0.750	
IMT R-l (mm)			
śr.±od.stand.	0.578±0.108	0.562±0.110	p=0.3826
Zakres	0.420-0.950	0.410-1.000	
IMT R-p (mm)			
śr.±od.stand.	0.592±0.109	0.564±0.113	p=0.0944
Zakres	0.450-0.970	0.430-1.010	
IMT L-a (mm)			
śr.±od.stand.	0.549±0.088	0.552±0.081	p=0.6538
Zakres	0.400-0.810	0.410-0.800	
IMT L-l (mm)			
śr.±od.stand.	0.589±0.123	0.569±0.080	p=0.7594
Zakres	0.430-1.040	0.450-0.780	
IMT L-p (mm)			
śr.±od.stand.	0.596±0.125	0.569±0.086	p=0.4494
Zakres	0.440-0.990	0.440-0.810	

4.4. Korelacja wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z ciężkością łuszczycy wyrażoną PASI.

Analiza statystyczna wykazała istotną dodatnią korelację pomiędzy wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego a wskaźnikiem PASI (R=0.65, R= 0.42). U chorych na łuszczycę z nadciśnieniem tętniczym krwi średnia wartość PASI wynosiła 24.6±9.3 (zakres 12.4-42.4), a osób bez nadciśnienia:

18.0±7.6 (zakres 13.4-45.0). Osoby z nadciśnieniem miały istotnie wyższą wartość PASI w porównaniu do osób bez nadciśnienia (p=0.0088). W tabeli 17 przedstawiono porównanie wartości PASI u chorych na łuszczycę w zależności od czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Tabela 17. Wartość wskaźnika PASI a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

	Obecne	Brak	Wartość p
Nadciśnienie tętnicze			
śr.±od.stand.	24.6±9.3	18.0±7.6	p=0.0088
zakres	12.4-42.4	13.4-45.0	
Zaburzenia lipidowe			
śr.±od.stand.	22.1±9.0	25.2±12.1	p=0.5389
zakres	12.4-45.0	14.7-38.9	
Nadmierna masa ciała			
śr.±od.stand.	22.7±8.4	22.2±9.9	p=0.6967
zakres	12.4-39.0	12.5-45.0	
Nieprawidłowa glukoza na czczo			
śr.±od.stand.	24.9±11.3	21.4±8.5	p=0.3711
zakres	12.5-45.0	12.4-42.4	
Zwiększone stężenie D-dimerów			
śr.±od.stand.	22.9±10.1	22.0±8.7	p=0.9532
zakres	12.4-45.0	13.6-42.4	

Analiza korelacji pomiędzy pozostałymi parametrami charakteryzującymi wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a wskaźnikiem PASI nie wykazała istotnych statystycznie zależności. W tabeli 18 przedstawiono wartości współczynników korelacji R i odpowiadających im poziomów istotności p pomiędzy wskaźnikiem PASI, a parametrami charakteryzującymi czynniki ryzyka chorób sercowo- naczyniowych.

Tabela 18. Wartości współczynników korelacji R i odpowiadających im poziomów istotności p pomiędzy wskaźnikiem PASI, a parametrami charakteryzującymi wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo- naczyniowych

	R	Wartość p
Masa	0.10	0.4809
BMI	0.05	0.7500
Obwód pasa	0.13	0.3837
<u>SBP</u>	<u>0.65</u>	<u>0.0001</u>
<u>DBP</u>	<u>0.42</u>	<u>0.0027</u>
Cholesterol całkowity	-0.06	0.6642
TG	0.01	0.9213
LDL	-0.04	0.8130
HDL	-0.01	0.9609
Glukoza	0.19	0.1862
D-dimery	-0.14	0.3339
IMT R-a	0.07	0.6602
IMT R-l	0.04	0.7881
IMT R-p	0.02	0.9117
IMT L-a	0.03	0.8558
IMT L-l	0.09	0.5401
IMT L-p	0.10	0.5093

5. DYSKUSJA

Codziennie obserwacje kliniczne wskazują, że chory na łuszczycę, to często osoba o obniżonym nastroju, z nadwagą, nadciśnieniem tętniczym, paląca papierosy. Wyniki większości badań epidemiologicznych, klinicznych i doświadczalnych ostatnich lat potwierdzają, że łuszczycyca jest nie tylko chorobą dotyczącą skóry, lecz może wyrażać się zajęciem innych narządów i układów, w tym układu sercowo-naczyniowego. Poszukiwania zależności pomiędzy łuszczycą a chorobami układu krążenia są od lat przedmiotem wielu badań. Wykazano, że u chorych na łuszczycę częściej występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i w związku z tym zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłej śmierci sercowej [33,34,35,36,37,38,47].

Z drugiej strony w ostatnich latach pojawiły się prace kwestionujące te obserwacje. Wakkee i wsp. wykazali, że łuszczycyca nie jest klinicznie istotnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji z powodu choroby wieńcowej. Ponadto autorzy nie zaobserwowali różnic pomiędzy ryzykiem występowania choroby wieńcowej u chorych na łuszczycę leczonych wyłącznie miejscowo, a osób leczonych systemowo, co podważa teorię zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cięższą postacią łuszczycy [146]. Interesujące wyniki uzyskali autorzy trwającego 11 lat populacyjnego prospektywnego Badania Rotterdam. Badacze porównali grupę 262 chorych na łuszczycę z populacją kontrolną wyliczając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe i wykazali, że ryzyko chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę jest porównywalne do ryzyka w populacji osób zdrowych [147]. U większości chorych włączonych do tego badania, na co należy zwrócić uwagę, występowała łuszczycyca o łagodnym nasileniu. Martyn-Simmons i wsp. w badaniu prospektywnym liczebnej populacji oceniającym dysfunkcję śródbłonna u chorych z średnio-ciężką i ciężką postacią łuszczycy za pomocą wazodylatacji tętnicy ramiennej (*flow-mediated dilatation, FMD*) nie stwierdzili znamienych różnic tego parametru w grupie badanej i kontrolnej. Na tej podstawie zasugerowali, że łuszczycyca *per se* nie stanowi czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [148]. Warto podkreślić, że dostępne w piśmiennictwie badania dotyczące rzeczywistego ryzyka chorób sercowo-

naczyniowych u chorych na łuszczycę opierają się w większości opublikowanych prac na metaanalizach lub analizach danych uzyskanych z obszernych rejestrów medycznych. Wyniki tylko nielicznych badań opierają się o kliniczną ocenę chorych.

Autorka objęła badaniami 50 dorosłych chorych z ciężką postacią łuszczycy zwyczajnej w wieku od 28 do 56 lat. Górna granica wieku osób włączonych do analizy została dobrana w ten sposób, aby zmniejszyć ryzyko zakwalifikowania do badania kobiet w wieku postmenopauzalnym. Populacja ta obciążona jest zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym m.in. z powodu zahamowania wydzielania estradiolu wywierającego kardioprotekcyjne działanie.

Do grupy badanej włączono jedynie osoby z przewlekłą łuszczycą plackowatą, która jest najczęstszą postacią łuszczycy zwyczajnej, co miało na celu zapewnić możliwie największą kliniczną jednorodność badanej populacji. Do badań nie zakwalifikowano chorych z łuszczycą kropelkowatą, krostkową i erytrodemią łuszczycową. Są to rzadkie postaci łuszczycy o ostrym przebiegu często prowokowane różnorodnymi czynnikami infekcyjnymi lub lekowymi. Ponadto z analizy wykluczono chorych z potwierdzonym przez reumatologa rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów. Tę ciężką artropatię charakteryzuje wybitnie nasilony stan zapalny oraz w konsekwencji zwiększone w porównaniu do łuszczycy bez zajęcia stawów, ryzyko sercowo-naczyniowe [149]. Nie można jednak wykluczyć, że w badanej grupie mogli się znaleźć chorzy z nierozpoznanym łuszczycowym zapaleniem stawów, tym bardziej, że u niewielkiego odsetka okresowo występowały bóle stawowe. Z większym jednak prawdopodobieństwem należy uznać, że dolegliwości stawowe przez nich zgłaszane miały inny, niż łuszczycowy, najczęściej zwyrodnieniowy charakter.

Wychodząc z założenia opartego na analizie piśmiennictwa, że największe ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy chorych z ciężką postacią choroby analizie poddano wyłącznie chorych spełniających kryteria rozpoznania ciężkiej łuszczycy tzn. osoby, u których wskaźnik PASI przekraczał 10, powierzchnia ciała zajęta łuszczycą wynosiła powyżej 10%, DLQI wynosił powyżej 10 punktów [150]. Do badań zakwalifikowano chorych z łuszczycą trwającą przynajmniej 1. rok, uznając, że ryzyko konsekwencji naczyniowych rośnie wraz z czasem utrzymywania się

przewlekłego stanu zapalnego w przebiegu choroby. Ponadto warunkiem kwalifikacji do badania było niestosowanie leków ogólnych przeciwłuszczycowych i innych przewlekłe przyjmowanych o działaniu przeciwzapalnym minimum przez sześć miesięcy poprzedzających badanie.

Leki ogólne stosowane w łuszczycy wywierają w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego dwójakie działanie. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu leczenia cyklosporyną oraz hiperlipidemia, będąca wyrazem działania ubocznego cyklosporyny i acytretyny, należą do czynników ryzyka chorób układu krążenia. Metotreksat i leki biologiczne wydają się wywierać działanie kardioprotekcyjne. Działanie ochronne metotreksatu polega na oddziaływaniu na receptory adenozynowe śródbłonna naczyń krwionośnych oraz zmniejszaniu stanu stresu oksydacyjnego w komórkach. Wywierając efekt przeciwzapalny lek ten zmniejsza szansę powstawania zmian miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych, ograniczając ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na łuszczycę [151,152,153,154]. Udowodniono, że korzyści z przeciwzapalnego działania metotreksatu przewyższają niekorzystny, zwiększający poziom homocysteiny, mechanizm działania leku [152]. Metotreksat jako antymetabolit folianów zaburza przemianę działającej proaterogennie homocysteiny, podnosząc jej stężenie w surowicy krwi. Utrzymanie na prawidłowym poziomie stężenia tego aminokwasu osiąga się poprzez stosowanie suplementacji kwasem foliowym.

Liczne badania chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów leczonych preparatami anty-TNF- α wykazały, że leki biologiczne, poprzez mechanizm hamowania wydzielania cytokin prozapalnych wywierają korzystny efekt nie tylko na skórę, lecz także na procesy zachodzące w ścianach naczyń krwionośnych. Ahlehoff i wsp. udowodnili, że chorzy na łuszczycę leczeni lekami biologicznymi lub metotreksatem byli obarczeni mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu do osób leczonych za pomocą innych terapii systemowych [155]. Podobne wyniki uzyskali Jacobsson i wsp., analizujący chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych preparatami anty-TNF- α . Autorzy ci wykazali mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych w trakcie tej terapii [156].

Grupę chorych na łuszczycę porównano z odpowiednio dobraną pod względem wieku i płci populacją 50. osób zdrowych. Dobór grupy kontrolnej uwzględniał dane demograficzne i wpływy środowiskowe, dzięki czemu częstość ekspozycji na czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w grupie kontrolnej odzwierciedlała częstość ekspozycji w populacji badanej. Rekrutację do grupy kontrolnej zaplanowano i przeprowadzono w ten sposób, aby każdy chory na łuszczycę wskazał zdrową, nie spokrewnioną osobę ze swojego najbliższego otoczenia, żyjącą w zbliżonych warunkach socjoekonomicznych. Zarówno grupa badana, jak i kontrolna były rekrutowane do badania w tym samym okresie czasu. Do weryfikacji reprezentatywności grupy kontrolnej posłużono się wynikami dotyczącymi populacji objętej badaniem NATPOL. Badanie to zostało przeprowadzone w 2011 roku przez Klinikę Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Projekt NATPOL 2011 polegał na objęciu badaniem reprezentatywnej dla całego kraju populacji pod kątem rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego oraz innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak zaburzenia lipidowe, otyłość, cukrzyca, nikotynizm [78]. Grupa kontrolna i NATPOL różniły się jedynie pod względem wartości ciśnienia rozkurczowego oraz obwodu pasa. W grupie kontrolnej występowało niższe średnie ciśnienie rozkurczowe oraz mniejszy obwód pasa w porównaniu do populacji NATPOL.

Przeprowadzone badania wykazały, że u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej częściej występuje nadmierna masa ciała wyrażona podwyższoną wartością wskaźnika BMI oraz obwodu talii. Z uwagi na ograniczone zastosowanie wskaźników służących do oceny otyłości brzusznej w niniejszej analizie nie użyto wskaźnika talia-biodra WHR. W badaniu oceniającym rzetelność pomiarów antropometrycznych wykonywanych w celu oszacowania otyłości wykazano, że BMI oraz WC są mniej zawodne w porównaniu do wskaźnika talia-biodra. Odsetek błędów pomiarowych jest prawie czterokrotnie większy przy użyciu do pomiarów WHR w porównaniu do WC [157]. Średnia wartość BMI u chorych na łuszczycę wynosiła 29,6 kg/m². W badanej populacji 35 osób tj. 70% grupy objętej badaniem miało nadmierną masę ciała. U największej liczby chorych tj. u 16 osób,

co stanowi 32% chorych rozpoznano nadwagę. U 78% chorych wykazano otyłość brzuszną. Średnia wartość obwodu talii wynosiła 97,4 cm u kobiet oraz 105,8 cm u mężczyzn. Znamienne częściej stwierdzona nadmierna masa ciała i otyłość brzuszna w badanej grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej potwierdza obserwacje innych autorów. Podobne wyniki uzyskali Szponar-Bojda i wsp., którzy wykazali, że nadmierna masa ciała występuje istotnie częściej u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób bez tej choroby [158]. Hensler i Christophers analizując choroby współistniejące z łuszczycą wykazali, że otyłość dotyczy znacznie częściej chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej [32]. W badaniu Herron i wsp. wykazano niemal dwukrotnie częstsze występowanie otyłości u chorych na łuszczycę w porównaniu do populacji osób zdrowych [159]. Naldi i wsp. porównując 560 chorych na łuszczycę z chorobami skóry innymi niż łuszczycą wykazali, że w grupie osób z BMI powyżej 30 kg/m² ryzyko wystąpienia łuszczycy było dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób z grupy kontrolnej z tym samym BMI [160].

Jak dotąd nie jest jasne, czy zwiększona masa ciała jest czynnikiem ryzyka zachorowania na łuszczycę, czy też stanowi konsekwencję tej choroby. Częstsze występowanie nadmiernej masy ciała u chorych na łuszczycę może wynikać z kilku przyczyn. Z jednej strony zależność pomiędzy łuszczycą a otyłością można tłumaczyć wspólną zapalną patogenezą obu tych przewlekłych schorzeń. Wykazano, że komórki tłuszczowe osób z nadmierną masą ciała charakteryzują się niekorzystnym prozapalnym profilem wydzielniczym, związanym z nadprodukcją takich cytokin, jak TNF- α , IL-1, IL-6, leptyna, PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu, *plazminogen activator inhibitor*) [88]. Hipotezę tę potwierdzają badania dotyczące wpływu diety niskoenergetycznej na efekty leczenia łuszczycy cyklosporyną. U chorych poddanych terapii tym lekiem stosujących restrykcyjną dietę obserwowano większą redukcję PASI w porównaniu do chorych leczonych cyklosporyną nie stosujących ograniczeń dietetycznych [73]. Na związek otyłości i łuszczycy może mieć wpływ stygmatyzacja społeczna związana ze schorzeniem. Długotrwały stres wynikający z przewlekłej choroby prowadzi do niekorzystnych zmian stylu życia, w tym nieprawidłowych

nawyków żywieniowych i unikania aktywności fizycznej, skutkujących niekontrolowanym przyrostem masy ciała.

W analizowanej populacji chorych na łuszczycę nadciśnienie tętnicze krwi, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe występowało znacznie częściej w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (66% vs. 20%), przy czym u chorych na łuszczycę dominowało nadciśnienie 1 stopnia wg ESC/ESH. W populacji chorych na łuszczycę występowały istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego, zarówno SBP jak i DBP, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Stwierdzone znacząco wyższe ciśnienie tętnicze krwi u chorych na łuszczycę potwierdza liczne obserwacje innych autorów polskich i zagranicznych [31,32,34,37,88,92]. Dane z piśmiennictwa w tym aspekcie są dość jednoznaczne. Analiza Szponar-Bojda i wsp. polskiej populacji obejmującej 117 chorych wykazała podobne wyniki. U 40,17% osób z badanej grupy stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego [158]. Ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe były istotnie wyższe w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej. Interesujące wyniki badań dotyczące populacji polskiej uzyskali Neneman-Hirsch i wsp., którzy analizowali występowanie schorzeń współistniejących u 288 osób z łuszczycą. U około ponad połowy z nich stwierdzono występowanie nadciśnienia tętniczego krwi [161].

Mechanizmy leżące u podłoża zależności pomiędzy łuszczycą a nadciśnieniem tętniczym są nadal przedmiotem badań. Przypuszcza się, że podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących łuszczycy, przewlekły proces zapalny jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za tę korelację. Stan stresu oksydacyjnego w komórkach powoduje zaburzenia równowagi wielu cytokin, hormonów i białek, prowadząc do uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych. Huskic i wsp. wykazali w surowicy chorych na łuszczycę podwyższone wartości reniny i konwertazy angiotensyny - enzymów odgrywających kluczową rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego krwi [162]. Ważne znaczenie przypisuje się działającej proaterogenicznie endotelinie 1. Wykazano, że poziom tego białka jest istotnie podwyższony nie tylko w surowicy u chorych, lecz także w zmienionej chorobowo skórze [60].

Zaburzenia lipidowe uznawane są zgodnie od wielu lat za jeden z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badania wykazały, że u chorych na łuszczycę występują istotnie wyższe wartości trójglicerydów oraz niższe poziomy HDL w porównaniu do populacji kontrolnej. Biorąc pod uwagę wszystkie odchylenia od normy w wartościach lipidów osocza, zaburzenia lipidowe wystąpiły aż u 90% osób z badanej grupy. U 66% chorych z grupy objętej badaniem, stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego. Odsetek chorych ze zwiększonym stężeniem LDL wynosił 54%, zaś u 44% osób stwierdzono hipertrójglicydemie. Mniejszy odsetek stanowili chorzy z obniżonym poziomem HDL- 34% osób. Powyższe wyniki są zgodne z nielicznymi polskimi doniesieniami na temat zaburzeń lipidowych w populacji chorych na łuszczycę. Analiza Pietrzak i wsp. wykazała, że u osób z tą dermatozą występują wyższe poziomy trójglicerydów oraz niższe HDL w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnosząc się do wyników tych autorów należy podkreślić, że badaniem objęto nieliczną grupę 15 chorych na łuszczycę [163]. Stwierdzona w niniejszym badaniu hipertrójglicydemia oraz niższe stężenie HDL u chorych na łuszczycę potwierdzają wyniki opierające się na analizach znacznie liczniejszych populacji chorych [47,87,88]. Podobne wyniki, potwierdzające, że u chorych na łuszczycę występują zaburzenia lipidowe, uzyskali autorzy zarówno dużych, populacyjnych analiz, jak i mniej licznych badań kliniczno-kontrolnych [57,37,47,87,88,92].

Etiopatogeneza zależności pomiędzy zaburzeniami gospodarki lipidowej, a łuszczycą jest nie do końca poznana. Przypuszcza się, że dyslipidemia w łuszczycy wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym, charakterystycznym dla tej choroby. Jedną z hipotez dotyczących związku patogenezy łuszczycy i dyslipidemii dotyczy zaburzeń równowagi między oksydantami i antyoksydantami, czyli stresu oksydacyjnego typowego dla przewlekłego procesu zapalnego. Aktywacja komórek zapalnych w łuszczycy powoduje nadprodukcję prooksydantów i obniżenie poziomu antyoksydantów. Stres oksydacyjny w komórkach jest czynnikiem promującym niekorzystne zmiany w cząsteczkach lipoprotein osocza. Cząsteczki te ulegają lipoperoksydacji, gromadząc się w ścianie naczyń krwionośnych i niekorzystnie wpływają na przepuszczalność śródbłonna naczyń krwionośnych. Z drugiej strony

negatywny wpływ na profil lipidowy u chorych na łuszczycę wywierają leki stosowane w ogólnej terapii tej dermatozy: analog kwasu retinowego– acytretyna oraz cyklosporyna. To niepożądane działanie jest szczególnie nasilone w przypadku łuszczycy ze współistniejącą otyłością, cukrzycą oraz u osób z już istniejącymi zaburzeniami lipidowymi [164,165]. Rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych wśród chorych na łuszczycę przyczyniło się do interesujących obserwacji dotyczących działania leków hipolipemicznych z grupy statyn w łuszczycy. Wyniki badań wykazały, że leki te nie tylko zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, lecz także mogą oddziaływać na poprawę stanu skóry u chorych z tą dermatozą [166]. Z jednej strony statyny hamują szlaki metaboliczne powstawania cholesterolu, z drugiej strony ich plejotropowy efekt działania polega na zmniejszeniu wydzielania cytokin prozapalnych, co ma wpływ na poprawę funkcji śródbłonna naczyń, jak również sprzyja poprawie stanu zmienionej chorobowo skóry. Leki te zatem wydają się stanowić niezbędny element wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę.

Zwiększony poziom glukozy we krwi zaliczany jest do głównych czynników przyspieszających rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych i zwiększających ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Podstawowym badaniem przesiewowym stosowanym w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest oznaczanie stężenia glukozy na czczo w surowicy krwi. W badanej populacji chorych na łuszczycę u 26,5% badanej grupy i 20% osób z grupy kontrolnej rozpoznano nieprawidłową glikemię na czczo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach glukozy na czczo pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Dane z piśmiennictwa na temat częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na łuszczycę są różne i niekiedy rozbieżne. Wynika to m.in. z zastosowanej metody prowadzonych oznaczeń stosowanych do oceny tej gospodarki. Niektórzy badacze posługują się metodami pośrednimi oceny insulinooporności- HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Interesujące wyniki uzyskali Janusz i wsp., którzy wykazali zwiększone poziomy insuliny na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób zdrowych.

Autorzy nie zaobserwowali jednak różnic w wartościach glikemii na czczo w analizowanych populacjach [167]. Szponar-Bojda i wsp. analizowali znacznie większą populację chorych na łuszczycę i, podobnie, nie wykazali statystycznie istotnych różnic w wartościach glukozy na czczo między grupą badaną i kontrolną [158]. Analiza włoskich autorów populacji 338 chorych na łuszczycę nie potwierdziła różnic w wartościach glukozy na czczo u tych chorych i w grupie kontrolnej osób zdrowych, co jest zgodne z wynikami Autorki [87]. Inne badania wykazały z kolei, że u chorych na łuszczycę występuje zwiększone stężenie glukozy na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej [168,169]. Neneman-Hirsch i wsp. analizując występowanie schorzeń współistniejących u populacji 288 chorych na łuszczycę w Polsce wykazali, że 10,4% choruje na cukrzycę typu 2 [161]. Liczne populacyjne analizy potwierdzają, że u chorych na łuszczycę częściej niż w grupach kontrolnych, występuje cukrzyca typu 2 [31,32,170,171,172]. Warto podkreślić fakt, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na łuszczycę często współistnieją z nadmierną masą ciała oraz zaburzeniami lipidowymi. Potwierdzeniem tej obserwacji są wyniki Peserico i wsp., którzy ujawnili współwystępowanie podwyższonego stężenia glukozy na czczo wyłącznie u chorych na łuszczycę obarczonych nadwagą i otyłością [173].

Zależność pomiędzy łuszczycą a stanem hiperglikemii i hiperinsulinemii u chorych na łuszczycę jest związana z podobną, zapalną patogenezą obu tych schorzeń. Przewlekły stan zapalny leżący u podłoża łuszczycy wraz z wydzielaniem cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-2, IL-6, przyczyniają się do powstawania oporności tkanek na insulinę. Kluczowe znaczenie w zaburzeniach metabolizmu glukozy przypisuje się TNF- α , który poprzez zahamowanie kinazy tyrozynowej receptorów insulinowych upośledza przemiany metaboliczne glukozy.

D-dimery są produktami powstałymi w wyniku degradacji fibryny w procesie krzepnięcia. Oznaczanie tych białek znajduje zastosowanie w diagnostyce stanów zakrzepowo-zatorowych. W analizowanej populacji zwiększone stężenie D-dimerów występowało istotnie częściej u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Podwyższony poziom D-dimerów stwierdzono u 22 osób z badanej grupy, co stanowi 44% chorych objętych badaniem. Interpretując powyższe wyniki

należy się odnieść do pojedynczych doniesień w piśmiennictwie na temat stężenia D-dimerów u chorych na łuszczycę. Nieliczne publikacje dotyczące D-dimerów u chorych na łuszczycę są związane z faktem, iż zalicza się je do grupy tzw. nowych czynników ryzyka chorób układu krążenia, a zatem od stosunkowo niedawna są przedmiotem analiz w tej zapalnej dermatozie. Interesujące wyniki uzyskali Marongiu i wsp., którzy analizowali parametry krzepnięcia i fibrynolizy u chorych z łuszczycą. Autorzy wykazali, że chorzy na łuszczycę mają istotnie wyższe wartości D-dimerów, fragmentów protrombiny oraz kompleksu trombina-antytrombina-czynników biorących udział w aktywacji procesów krzepnięcia [174]. Podobne obserwacje uzyskali Arias Santiago i wsp., którzy badali chorych na łuszczycę pod kątem parametrów stanu zapalnego. Badacze ci zaobserwowali istotnie wyższe wartości D-dimerów w badanej grupie w porównaniu z populacją kontrolną [138]. Wykazano, że zwiększony poziom fibrynogenu oraz produktów rozpadu fibryny, do których należą D-dimery, mogą odzwierciedlać aktywację układu krzepnięcia, która ma miejsce w powstawaniu zmian miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych. W przebiegu łuszczycy, z uwagi na zwiększony poziom cytokin prozapalnych, dochodzi do pobudzenia szlaków wykrzepiania w ścianach naczyń krwionośnych, co jest charakterystyczne dla wczesnej fazy tworzenia blaszki miażdżycowej.

Do czynnościowej i strukturalnej oceny układu sercowo-naczyniowego wykorzystuje się metody obrazowe. Z klinicznego punktu widzenia spośród badań obrazowych układu krążenia ważną rolę w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego odgrywa echokardiografia mięśnia sercowego i ultrasonografia tętnic szyjnych. Badania echokardiograficzne mięśnia sercowego w analizowanej populacji chorych na łuszczycę wykazały, że u 16% chorych występował zwiększony wskaźnik masy lewej komory serca, u 30% osób z badanej grupy względna grubość ściany lewej komory serca była powyżej normy, jednak porównanie tych parametrów z częstością ich występowania w grupie kontrolnej nie wykazało statystycznie znamiennych różnic.

Należy podkreślić, że w Polsce dostępne są tylko pojedyncze doniesienia na temat badań obrazowych układu krążenia u chorych na łuszczycę, do których Autorka mogła odnieść uzyskane wyniki. Należy do nich praca Wojas-Pelc i wsp.,

której obserwacje są zgodne z wynikami niniejszej analizy. Autorzy w znacznie mniej licznej grupie 15 chorych na łuszczycę zwyczajną i 7 chorych na łuszczycę stawową nie wykazali różnic w zakresie parametrów morfologii i funkcji lewej komory serca, takich jak LVMI, czy EF w żadnej z grup w porównaniu do osób zdrowych [135]. Doniesienia autorów zagranicznych na temat zmian w obrazie echokardiograficznym serca u chorych na łuszczycę, mających znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego są nieliczne, a ich wyniki sprzeczne. Niektórzy autorzy obserwowali częstsze występowanie takich czynników ryzyka, jak przerost czy zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca w populacji chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej [134,175]. Simsek i wsp. wykazali istotne różnice tylko w zakresie pojedynczych parametrów echokardiograficznych, nie wpływających jednak na ostateczny wynik echokardiografii u chorych na łuszczycę [176]. Podobnie El-Mongy i wsp. porównując obraz echokardiografii 80 chorych na łuszczycę z 50 osobami zdrowymi nie wykazał różnic w wynikach tego badania [139]. Większość prac wykazujących znamienne różnice w parametrach echokardiograficznych mięśnia sercowego dotyczy chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Obserwacje tej grupy chorych wykazały częstsze występowanie zaburzeń funkcji komory lewej serca w porównaniu do grupy kontrolnej [131,132,177]. Za fakt ten może odpowiadać bardziej nasilony stan zapalny u chorych z artropatią łuszczycową, w porównaniu z chorymi bez zajęcia stawów i wynikające z tego zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego i następstw sercowo-naczyniowych [178].

Ultrasonograficzna ocena wskaźnika *Intima-Media Thickness* tętnic szyjnych jest wysokospecjalistyczną procedurą diagnostyczną służącą do wykrywania subklinicznych cech miażdżycy naczyń. Podwyższona wartość tego wskaźnika zgodnie z aktualnymi wytycznymi uznawana jest za czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [179]. W warunkach polskich dostępność do tego badania jest ograniczona, dlatego ocena IMT nie należy do rutynowo wykonywanych procedur. Zastosowanie w niniejszej analizie ultrasonograficznej oceny IMT u chorych na łuszczycę ma pionierski charakter, gdyż w Polsce brak jest jak dotąd tak szczegółowych badań poszukujących subklinicznych wykładników miażdżycy u chorych na łuszczycę.

Porównanie wskaźnika IMT w populacji badanej i w grupie kontrolnej nie wykazało statystycznie istotnych różnic. Wartości IMT mierzone w kilku projekcjach były w obu grupach prawidłowe, zarówno biorąc pod uwagę średnią z wszystkich pomiarów dla każdej tętnicy, jak i dla każdej obrazowanej projekcji osobno. Interpretując uzyskane wyniki należy się odnieść do nielicznych publikacji autorów zagranicznych na temat ultrasonograficznego obrazowania tętnic szyjnych u chorych na łuszczycę [138,141,142,180]. Większość z tych badań wykazała różnice w wartościach IMT u chorych na łuszczycę i populacji zdrowej. Komentarza wymaga fakt, że u chorych objętych tymi badaniami wartość IMT, mimo że była podwyższona, nie przekraczała 0,9 mm. Za czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych uznawana jest według ESH/ESC wartość IMT równa lub większa 0.9 mm [179]. Enany i wsp. i El-Mongy i wsp. wykazali, że u chorych na łuszczycę występują istotnie wyższe wartości wskaźnika IMT w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Co więcej, autorzy zaobserwowali dodatnią korelację wskaźnika IMT z ciężkością i długością trwania choroby [139,181]. Interesujące wyniki uzyskali Yiu i wsp., którzy oceniali IMT u 70 chorych na łuszczycę i 51 osób zdrowych. Autorzy wykazali, że u chorych na łuszczycę występują wyższe wartości wskaźnika IMT w porównaniu do grupy kontrolnej. Celem oszacowania wpływu łuszczycy na ryzyko sercowo-naczyniowe wykluczono z badanych grup osoby, u których występował nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia. Tym razem ponowna analiza nie potwierdziła istotnych różnic w wartościach IMT pomiędzy grupą chorych a grupą kontrolną [141]. Wartościowe wyniki opierające się na analizie dużej, obejmującej 262. chorych na łuszczycę, populacji uzyskali badacze holenderscy. Autorzy nie zaobserwowali różnic pomiędzy wartościami wskaźnika IMT u chorych na łuszczycę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [147].

Brak znamienych różnic między wskaźnikiem IMT u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej może wynikać z kilku przyczyn. Za jedną z nich można uznać wiek zakwalifikowanych do badania chorych, który w badanej grupie wynosił średnio 42 lata. Wyniki prospektywnego badania kohortowego dużej populacji brytyjskiej ujawniły, że ryzyko zawału serca w ciężkiej postaci łuszczycy jest istotnie wyższe u młodych osób w porównaniu do osób starszych, zatem powiększenie analizowanej

grupy o populację młodszych chorych z ciężką łuszczycą mogłoby wpłynąć na znamienność obserwowanych różnic [37]. Na uwagę zasługuje ostrożna hipoteza, że u chorych na łuszczycę proces zapalny inicjujący miażdżycę jest bardziej nasilony w naczyniach wieńcowych, niż w tętnicach szyjnych. Oparta jest ona na wynikach badania populacji 1591 chorych z ciężką postacią łuszczycy, w którym autorzy ujawnili, że u chorych na łuszczycę ryzyko choroby wieńcowej przewyższa ryzyko udaru mózgu [182]. Interesujące byłoby zatem w tej samej populacji chorych ocenie poddać inne wskaźniki subklinicznej miażdżycy, do których należy wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (*coronary artery calcification, CAC*) oceniany przy pomocy tomografii komputerowej, czy też ocena dysfunkcji śródbłonna z zastosowaniem metody wazodylatacji tętnicy ramiennej po niedokrwieniu (FMD).

Przeprowadzone badania wykazały dodatnią korelację ciężkości łuszczycy, wyrażoną wskaźnikiem PASI, z wartościami ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Wskaźnik PASI mimo, że jest subiektywnym sposobem oceny ciężkości łuszczycy, jak dotąd pozostaje najlepszym sposobem oceny i dokumentacji ciężkości łuszczycy [183]. Podobne do uzyskanych przez Autorkę obserwacje zależności ciężkości łuszczycy od wartości ciśnienia tętniczego krwi uzyskali autorzy dużych populacyjnych analiz, aczkolwiek w niektórych z tych prac zastosowano inne, niż PASI skale oceny ciężkości łuszczycy, przyjmując za kryterium ciężkiego przebiegu choroby liczbę hospitalizacji lub jej leczenie systemowe [34,37,57,88,146]. Znacznie mniej prac nie wykazało takiej zależności, wśród nich praca Szponar-Bojda i wsp., dotycząca polskiej populacji. Ten odmienny od uzyskanego przez Autorkę wynik można tłumaczyć faktem, że badanie to objęło chorych zarówno z ciężką, jak i łagodną postacią łuszczycy [158].

W niniejszej analizie nie stwierdzono korelacji pomiędzy pozostałymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, a ciężkością łuszczycy wyrażoną wskaźnikiem PASI. Autorka nie ujawniła zależności PASI od masy ciała, stężenia lipidów osocza, glukozy na czczo oraz D-dimerów. Zbieżne wyniki uzyskali m.in. Gisondi i wsp., którzy, podobnie, nie wykazali korelacji pomiędzy obwodem talii, masą ciała, stężeniem glukozy na czczo a wskaźnikiem PASI u chorych na łuszczycę [87]. Obserwacje te i własne nie są zgodne z wynikami większości badań

populacyjnych, które wskazują, że chorzy na cięższą postać łuszczycy częściej obarczeni są czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak otyłość, zaburzenia lipidowe czy cukrzyca [28,32,33,34,36,37,38]. Większość danych, na podstawie których uzyskano powyższe wyniki pochodzi z rejestrów medycznych, nie będących bazami ściśle dermatologicznymi, a więc przyjmuje się w nich różne kryteria ciężkości łuszczycy, o czym wspomiano powyżej. Wyniki Autorki uzyskano na podstawie badania przedmiotowego każdej z osób objętych projektem.

Przeprowadzone badania nie wykazały korelacji pomiędzy wskaźnikiem ciężkości łuszczycy, a IMT, co jest zgodne z wynikami Balci i wsp., którzy analizowali zależność pomiędzy IMT a PASI w podobnej liczebnie grupie chorych na łuszczycę [180]. Wyniki większości nielicznych badań obrazowych tętnic szyjnych u chorych na łuszczycę ujawniły dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika IMT, a ciężkością łuszczycy wyrażoną PASI [138,139,142,181].

Uzyskane przez Autorkę wyniki, szczególnie dotyczące badań obrazowych w populacji chorych na łuszczycę, wymagają komentarza. Jednym z ograniczeń badania były niepełne dane dotyczące leczenia ogólnego łuszczycy chorych objętych analizą, a zwłaszcza istotnej informacji, dotyczącej terapii metotreksatem w przeszłości. Lek ten ze względu na skuteczność, względne bezpieczeństwo i uwarunkowania farmakoekonomiczne jest w Polsce do chwili obecnej najczęściej stosowany w terapii ogólnej łuszczycy. Wykazano, że metotreksat przyjmowany przewlekłe obniża ryzyko sercowo-naczyniowe [152]. Odnosząc się do większości publikacji Autorka przyjęła półroczny okres karencji w odniesieniu do terapii tym lekiem. Większość chorych objętych badaniem (76%) było w przeszłości leczonych metotreksatem, jednak ze względu na fakt, że osoby te były leczone w różnych placówkach medycznych nie uzyskano dokładnych informacji dotyczących czasu trwania terapii i przyjętych dawek leku.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest liczebność badanych grup. Większość wniosków dotyczących zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę opiera się na pracach obejmujących znacznie bardziej liczne populacje chorych. Wiele wartościowych danych uzyskano dzięki bazom danych gromadzących informacje odnośnie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w łuszczycy.

W populacji polskiej brak jest jak dotąd sprawnie funkcjonującego rejestru chorych z tą dermatozą. Wprawdzie, w związku z długo oczekiwanym programem leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wprowadzonym 19 lutego 2013 roku na podstawie rozporządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia stworzono rejestr obejmujący osoby kwalifikujące się do leczenia biologicznego, obejmuje on jednak jedynie osoby z najcięższymi postaciami łuszczycy. Niezwykle wartościowe z punktu widzenia badań naukowych byłoby stworzenie bazy danych wspólnej dla wielu ośrodków zajmujących się leczeniem łuszczycy, która pozwoliłaby na zgromadzenie i analizę cennych informacji klinicznych, umożliwiających lepsze poznanie patogenezы choroby i jej związku z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Ponadto, w toku dalszych analiz wydaje się zasadne poszerzenie przeprowadzonego badania o inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, będące predyktorami zdarzeń sercowo-naczyniowych. Szczególnie wartościowe, zdaniem Autorki, byłoby oznaczenie białka C-reaktywnego za pomocą tzw. metody wysokoczułego testu (hs-CRP, high sensitivity CRP) i porównanie wyników w grupie chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej.

Podsumowując, przeprowadzone badania potwierdziły, że chorzy z ciężką łuszczycą obarczeni są zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Złożone zależności między łuszczycą, a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego nie są do końca poznane i konieczne są dalsze, przeprowadzane na dużą skalę, długoterminowe badania.

Mimo, że europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń włączyły łuszczycę do chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to chorzy z tą dermatozą nie są objęci wystarczającą opieką prewencyjną. Konieczne jest zatem wdrażanie w tej populacji chorych profilaktyki chorób układu krążenia, a także właściwe i wczesne przeciwzapalne leczenie choroby [28,184,185].

6. WNIOSKI

1. Chorzy na łuszczycę obarczeni są zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego krwi i otyłości.
2. Zaburzenia gospodarki lipidowej i wzmożony stan prozakrzepowy wyrażony zwiększonym stężeniem D-dimerów we krwi stanowią istotne czynniki ryzyka sercowo- naczyniowego u chorych na łuszczycę.
3. Obraz badania echokardiograficznego lewej komory serca u chorych na łuszczycę nie różni się od populacji zdrowej. Ocena znaczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego określanych przy zastosowaniu tej metody obrazowej u chorych na łuszczycę wymaga dalszych badań.
4. U chorych na łuszczycę nie wykazano subklinicznych cech miażdżycy wyrażonych zwiększoną wartością *Intima-Media Thickness*.
5. Spośród badanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nadciśnienie tętnicze dodatkowo koreluje z ciężkością łuszczycy.

7. STRESZCZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, związaną z nadmierną proliferacją naskórka. Patogeneza choroby nie jest w pełni poznana, aczkolwiek wiadomo, że u podłoża zmian skórnych leży współdziałanie czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Do niedawna łuszczyca była pojmowana jako choroba dotycząca wyłącznie skóry, jednak badania ostatniej dekady wykazały, że łuszczyca jest schorzeniem ogólnoustrojowym o zwiększonym ryzyku występowania miażdżycy i związanych z nią chorób sercowo-naczyniowych. Zależność pomiędzy łuszczycą a miażdżycą tłumaczona jest wspólnymi ścieżkami patogenetycznymi tych obu poważnych schorzeń. Przewlekły proces zapalny wraz z pobudzeniem odpowiedzi Th1 i wydzielaniem IL-2, IL-6, TNF- α , leży u podłoża zarówno łuszczycy, jak i miażdżycy naczyń krwionośnych.

Celem pracy była ocena i porównanie częstości występowania wybranych klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej. Dodatkowej ocenie została poddana zależność między tymi czynnikami a ciężkością łuszczycy wyrażoną wskaźnikiem PASI.

Badaniem objęto 50 chorych na łuszczycę oraz 50 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Celem właściwego doboru grupy kontrolnej porównano ją z reprezentatywną dla całego kraju populacją 1113 osób, objętą badaniem NATPOL. U wszystkich badanych chorych na łuszczycę i osób z grupy kontrolnej przeprowadzono pomiary ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika BMI, obwodu talii oraz oceniono frakcje lipidów osocza, stężenie glukozy na czczo i poziom D- dimerów w surowicy krwi. Ponadto w obu grupach przeprowadzono echokardiograficzną ocenę mięśnia sercowego oraz pomiar wskaźnika IMT za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że u chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej występują istotnie częściej takie czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak nadciśnienie tętnicze krwi ($p=0.001$), nadmierna masa ciała ($p=0.0198$), otyłość brzuszna ($p=0.001$), zaburzenia

gospodarki lipidowej wyrażające się zwiększonym stężeniem trójglicerydów ($p=0.0218$) i zmniejszonym stężeniem HDL ($p=0.0014$) oraz podwyższony poziom D-dimerów ($p=0.0009$). Nie wykazano znamienych różnic w stężeniu glukozy na czczo, poziomie cholesterolu całkowitego i LDL, pomiędzy badanymi grupami. Parametry morfologii i funkcji komory lewej serca oraz wartości wskaźnika IMT nie różniły się istotnie w grupie chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem tętniczym krwi chorych na łuszczycę, a wskaźnikiem PASI ($p=0.0088$).

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że chorzy na łuszczycę obarczeni są zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi i nadmiernej masy ciała. Zaburzenia gospodarki lipidowej i wzmożony stan prozakrzepowy, wyrażony zwiększonym stężeniem D-dimerów we krwi stanowią istotne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę. Obraz badania echokardiograficznego lewej komory serca oraz ultrasonograficznego tętnic szyjnych u chorych na łuszczycę i w grupie kontrolnej nie różni się, co wymaga dalszych badań. Spośród badanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nadciśnienie tętnicze dodatkowo koreluje z ciężką postacią łuszczycy.

Przeprowadzone badania potwierdziły, że chorzy na łuszczycę obarczeni są zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Złożone zależności między łuszczycą a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego nie są do końca poznane i konieczne są dalsze badania. Chorzy, zwłaszcza z ciężką postacią łuszczycy wymagają wdrażania pierwotnej lub wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych i wielospecjalistycznej opieki.

8. SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder associated with increased proliferation of epidermis. Pathogenesis of the disease is not completely understood, however combination of genetic, immunological and environmental factors underlies the skin lesions. Up till recently psoriasis has been conceived as a skin limited disorder. Studies of the last decade have revealed that psoriasis presents as systemic disease with increased risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. The relationship between psoriasis and atherosclerosis is explained by common pathogenesis of these serious conditions. Chronic inflammation with promotion of Th1 response and IL-2, IL-6, TNF- α cytokine production contributes to both psoriasis and atherosclerosis.

The aim of the study was to evaluate and compare the frequency of chosen clinical, laboratory and imaging cardiovascular risk factors in a group of patients with psoriasis and control population. Moreover the relationship between chosen cardiovascular risk factors and severity of psoriasis expressed by PASI score was analyzed.

The study involved 50 patients with chronic plaque psoriasis and 50 healthy controls. To verify proper recruitment of the control group it was compared with a representative for the whole Polish population comprising of 1113 patients, included in the NATPOL study. Blood pressure, BMI, waist circumference, serum lipids, fasting glucose level, D-dimers level were measured and compared in both analyzed groups. Moreover echocardiography and carotid ultrasonography with IMT measurement were analyzed.

The study has demonstrated that patients with psoriasis have an increased prevalence of hypertension ($p=0.001$), excessive body weight ($p=0.0198$), abdominal obesity ($p=0.001$), hypertriglyceridaemia ($p=0.0218$), decreased HDL ($p=0.0014$) and increased D-dimer level ($p=0.0009$), compared with control group. Moreover a positive correlation between blood pressure and psoriasis severity measured by PASI score was shown ($p=0.0088$). There was no significant difference between fasting serum glucose level, total cholesterol level, LDL level, between

psoriasis and control population. Left ventricle echocardiographic parameters and IMT did not differ significantly between analyzed groups.

On the grounds of the study it was concluded that patients with psoriasis have an increased risk of hypertension and excessive body weight. Serum lipid disturbances and marked procoagulant state expressed by increased D-dimer level are important cardiovascular risk factors in psoriatic patients. No differences in left ventricular echocardiography and carotid ultrasonography between patients with psoriasis and control, demand further studies. Among analyzed chosen cardiovascular risk factors only hypertension positively correlates with psoriasis severity.

The study has demonstrated that patients with psoriasis have significantly greater risks of cardiovascular diseases. Complex correlations between psoriasis and traditional cardiovascular risk factors are not fully understood and demand further studies. Psoriatic patients demand primary or secondary prevention of cardiovascular diseases and interdisciplinary medical care.

PIŚMIENICTWO

1. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 121–128.
2. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16–17.
3. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314–320.
4. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(1): 23–26.
5. Burch PR, Rowell NR. Psoriasis: aetiological aspects. *Acta Dermatol Venereol* 1965; 45: 366- 380
6. Hensler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450–456.
7. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993; 186: 181–186.
8. Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 5–11.
9. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RFG, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 258-262.
10. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 14-17.
11. Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. *Termedia Wydawnictwa Medyczne; Poznań* 2010; str. 13-123

12. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-211.
13. Naldi L, Parazzini F, Bevi A, Peserico A, Fornasa CV, Grosso G, Rossi E, Marinaro P, Polenghi MM, Finzi A, Galbiati G, Recchia G, Cristofolini M, Schena D, Cainelli T. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212–217.
14. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167(15): 1670–1675.
15. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1351–1361.
16. Zhao G, Feng X, Na A, Yongqiang J, Cai Q, Kong J, Ma H. Acute guttate psoriasis patients have positive streptococcus hemolyticus throat cultures and elevated antistreptococcal M6 protein titers. *J Dermatol* 2005; 32: 91–96.
17. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3): 433-438.
18. Russel TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Eng J Med* 1972; 284: 738-743.
19. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients—an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126(4): 740-745.
20. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 1998; 110(6): 958-960.

21. Veal CD, Capon F, Allen MH, Heath EK, Evans JC, Jones A, Patel S, Burden D, Tillman D, Barker JN, Trembath RC. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 2002; 71(3): 554-564.
22. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwillinger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-820.
23. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun* 2009; 10: 201-209.
24. Coto E, Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Alvarez V. New psoriasis susceptibility genes: momentum for skin-barrier disruption. *J Invest Dermatol*. 2011 May; 131(5): 1003-1005.
25. Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, Antal-Szalmás P. Elevated rate of Thelper1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gamma levels in psoriatic patients. *Immunol Lett* 2003; 86(3): 277-280.
26. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 26: 3–11.
27. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Ståhle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1785–1796.
28. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031–1042.
29. Puig Sanz L. Psoriasis, a Systemic Disease? *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 396-402.

30. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973; 288: 912.
31. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986; 172(6): 298-304.
32. Hensler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-986.
33. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988; 91(3): 197-201. Erratum in: *J Invest Dermatol* 1989; 92(2): 300.
34. 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(5): 829-35.
35. Ludwig RJ, Boehncke WH. Psoriasis and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297(4): 361-363.
36. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-230.
37. 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.
38. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493–1499.
39. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 10–17.
40. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. 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(5): 752-759.
41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 19-26; 420(6917): 868-874.
 42. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 161(1): 1-7.
 43. Ramsay B, O'Reagan M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 118(2): 195-201.
 44. Jenner N, Campbell J, Plunkett A, Marks R. Cost of psoriasis: a study on the morbidity and financial effects of having psoriasis in Australia. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 255–261.
 45. Manjula VD, Sreekiran S, Saril PS, Sreekanth MP. A study of psoriasis and quality of life in a tertiary care teaching hospital of Kottayam, Kerala. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 403–406.
 46. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006; 155: 729–736.
 47. Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, Tal R, David M. Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(2): 252-258.
 48. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41(10): 659-662.
 49. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010; 220: 38-43.
 50. Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology* 2008; 216: 40-45

51. Poikolainen K., Reunala T., Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994; 130(4): 473-477.
52. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1580-1584.
53. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1162-1168.
54. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard M A, Joly P, Le Maître M, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Jullien D, Ortonne J P, Misery L. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27 Suppl 3:30-35.
55. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 138-140.
56. Preece JF. Raised blood pressure and psoriasis. *J R Coll Gen Pract* 1977; 27: 713-715.
57. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, Fraeman K, Bala M. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001–2002. *Dermatology* 2008; 217: 27–37.
58. Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Cambolor PM, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(6): 785-788.
59. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013; 31(3): 433-442.
60. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, D’Auria L, Venuti A, Bagnato A, Salani D, Fazio M, Ameglio F. 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.

61. Rashmi R, Rao KS, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(6), 658–663.
62. Nassiri S, Malekzad F, Sarlak M, Saeedi M, Hedayati M, Qaisari M. Interplay among antioxidants and oxidants in psoriasis. *Iran J Dermatol* 2009; 12: 56-59.
63. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middleaged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996; 93(7): 1372–1379.
64. Laasko M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 217–226.
65. Hrehorów E, Reich A, Szepietowski J. Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatol Klin* 2007; 9(1): 19-23.
66. Simons RD. Additional studies on psoriasis in the tropics and in starvation camps. *J Invest Dermatol* 1949; 12(5): 285-294.
67. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(10): 1293-1298.
68. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population- based study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1273–1277.
69. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriasis arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(8): 1267-1272.
70. Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CM, Nonato W, Carvalho EM. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013; 52(2): 177-181.
71. Halawi A, Abiad F, Abbas O. Bariatric surgery and its effects on the skin and skin diseases. *Obes Surg* 2013; 23(3): 408-413.
72. Gelfand JM, Abuabara K. Diet and weight loss as a treatment for psoriasis? *Arch Dermatol* 2010; 146(5): 544–546.

73. 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(5): 1242-1247.
74. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, Hansen PR, Astrup A, Skov L. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* 2013; 149(7): 795-801.
75. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(2): 113-116.
76. Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, Gao L, Li C. Leptin induces secretion of pro inflammatory 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(6): 406-410.
77. WHO Global Health Observatory Raised Cholesterol http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/
78. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica B, Pencina M, Drygas W, Wojtyniak B, Grodzicki T, Piwoński J, Wyrzykowski B. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol* 2013; 71(4): 381–392.
79. Vanizor Kural B, Orem A, Climsit G, Yandi YE, 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.
80. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med* 2009 1; 47(7): 891-905.
81. Lea Wa Jr, Cornish HH, Block WD. Studies on serum lipids, proteins and lipoproteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1958; 30: 181-185.

82. Pietrzak A, Toruniowa B, Pietrzak B, Chwaluk J. Lipid profile in psoriatic patients according to sex and age. *Przegl Dermatol* 1994; 81(5): 441–449.
83. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(10): 1330–1332.
84. Pietrzak A, Lecewicz- Torun B. Activity of serum lipase and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. *Med Sci Monit* 2002; 8: 9-13.
85. 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(4): 614-621.
86. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 78454.
87. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157(1): 68-73.
88. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216(2): 152-155.
89. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun EW, Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(5): 718-723.
90. 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. *Clinica Chimica Acta* 2001; 303: 33-39.
91. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare

- professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
92. 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.
93. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
94. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The Escalating Pandemics of Obesity and Sedentary Lifestyle. *Arch Intern Med* 2004; 164: 249-258.
95. Gibson SH, Perry HO. Diabetes and psoriasis. *AMA Arch Derm* 1956; 74(5): 487-488.
96. Jucci A, Vignini M, Pelfini C, Criffö A, Fratino P. Psoriasis and insulin secretion. Preliminary results. *Arch Dermatol Res* 1977 31; 257(3): 239-246.
97. Fratino P, Bellomo G, Pelfini C, Bellazzi R, Jucci A, Rabbiosi G. Insulin receptors in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979; 87: 38-40.
98. Struzik T, Brzeski M, Caban M. Badania nad przemianą węglowodanową w łuszczycy. Poziom insuliny i hormonu wzrostu w czasie próby z tolbutamidem. *Przeg Derm* 1982; LXIX: 5-6.
99. Rakhmatov AB. Characteristics of basal insulinemia in patients with psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 1989; (10): 44-47.
100. Grzybowski G, Fąfara I, Żaba R, Wierusz-Wysocka B. Współistnienie łuszczycy z upośledzeniem tolerancji glukozy (IGT), cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym nie jest przypadkowe. *Post Derm Alerg* 2002; 19: 46-51.
101. 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(4): 387-393.
102. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, Worthington J, Griffiths CE, Mathew CG, Barker JN, Capon F, Trembath RC.

- Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008; 45(2): 114-116.
103. Hrehorów E, Salomon J, Matusiak L, Reich A, Szepietowski JC. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(1): 67-72.
104. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014; 134(6): 1542-1551.
105. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1006-1016.
106. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* 2006 6; 4: 35.
107. Jobling RG. Psoriasis—a preliminary questionnaire study of sufferers' subjective experience. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 233–236.
108. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401–407.
109. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1265-1275.
110. 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(2): 344-350.
111. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 891-895.
112. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23: 51-61.

113. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med.* 2003; 65: 201-210.
114. Pastuszka M, Kaszuba A. Acytretyna w terapii łuszczycy- zalecane schematy postępowania. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX, 2: 104–113.
115. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(3): 451-485.
116. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, Lowe N, Goldfarb MT, Baughman RD. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(1): 44-52.
117. van den Borne BE, Landewé RB, Houkes I, Schild F, van der Heyden PC, Hazes JM, Vandenbroucke JP, Zwinderman AH, Goei The HS, Breedveld FC, Bernelot Moens HJ, Kluin PM, Dijkmans BA. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(11): 1930-1937.
118. Lee AJ, Fowkes GR, Lowe GD, Rumley A. Determinants of fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(8): 1094-1097.
119. Lowe GD, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arteria thrombotic events. *Thromb Haemost* 1999; 82: 667-672.
120. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 2005 15; 112(20): 3080-3087.
121. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with

- symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004; 92(6): 1250-1258.
122. Berk Bradford C, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Kardiol* 1990; 65: 168–172.
123. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369.
124. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.
125. Olek- Hrab K, Korczowska I, Żaba R, Łącki JK. Białka ostrej fazy u chorych na łuszczycę. *Post Dermatol Alergol* 2004; XXI, 1: 47-51.
126. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28(3): 557-563.
127. Szepietowski JC, Bielicka E, Wasik F, Kopec W, Szepietowski T. Microalbuminuria as a subclinical marker of renal impairment in subjects with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(6): 513-514.
128. Kaftan O, Kaftan B, Toppare MF, Eksioğlu M. Renal involvement in psoriasis. *Dermatology* 1996; 129: 189–190.
129. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77(1): 18-22.
130. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-565.
131. Rowe IF, Gibson DG, Keat AC, Brewerton DA. Echocardiographic diastolic abnormalities of the left ventricle in inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(4): 227-230.
132. Saricaoglu H, Güllülü S, Bülbül Baskan E, Cordan J, Tunali S. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(4): 414-417.

133. Badokin VV, Kotel'nikova GP. The heart damage in patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2004; 76(5): 56-61.
134. Biyik I, Narin A, Bozok MA, Ergene O. Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J Int Med Res* 2006; 34(6): 632-639.
135. Wojas- Pelc A, Rajzer L, Rajzer M. Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym u pacjentów z łuszczycą. *Prz Dermatol* 2005; 92(2): 119-124.
136. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1997; 15; 146(6): 483-494.
137. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-1187.
138. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, Ruiz JC, Naranjo-Sintes R, Zubiaur M, Sancho J, Buendía-Eisman A. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012; 22(3): 337-344.

139. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, El-Nour N. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(6): 661-666.
140. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 715-720.
141. Yiu KH, Yeung CK, Zhao CT, Chan JC, Siu CW, Tam S, Wong CS, Yan GH, Yue WS, Khong PL, Chan HH, Tse HF. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med* 2013; 273(3): 273-282.
142. Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M, Felix SB, Jünger M, Schminke U, Schmidt CO, Völzke H, Baumeister SE, Arnold A. Psoriasis is associated with increased infima- media thickness e the study of health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2012; 225(2): 486-490.
143. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
144. Devreux R. Importance of left ventricular mass as a predictor of cardiovascular morbidity in hypertension. *Am J Hypertens*. 1989; 2:650-654.
145. Ganau A., Devreux R., Roman M. et all. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19:1550-1558.
146. Wakkee M, Herings RMC, 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: 4, 962–967.
147. Dowlathshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Wakkee M. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(10):2347-2354.
148. Martyn-Simmons CL, Ranawaka RR, Chowienczyk P, Crook MA, Marber MS, Smith CH, Barker JN. A prospective case-controlled cohort study of

- endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 164(1): 26-32.
149. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1729–1735.
150. Finlay AY. Current severe psoriasis, the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861–867.
151. Chan E.S., Cronstein B.N.: Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002; 4: 266-273.
152. Prodanowich S, Fangchao M, 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.
153. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernandez P, Cronstein BN. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in study of ecto- 5'-nucleotidase gene- deficient mice. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1440-1445.
154. Genestier L., Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998; 102: 322-328.
155. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013; 273: 197–204.
156. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. 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(7): 1213-1218.

157. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008; 47: 389–393.
158. Szponar-Bojda A, Krasowska D, Pietrzak A, Chodorowska G. Metabolic syndrome in psoriasis. *Post Dermatol Alergol* 2012; 29(5), 356-362.
159. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1527-1534.
160. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125(1): 61-67.
161. Neneman-Hirsch A, Adamski Z. Wybrane problemy kliniczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Dermatol Prakt* 2010; 2(5): 15-22.
162. Huskić J, Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. *Bosn J Basic Med Sci* 2007; 7(2): 103-106.
163. Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B, Chodorowska G. Serum lipid profile in psoriatic females. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 1999; 54: 401-406.
164. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 7-12.
165. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-10.
166. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3): 529–531.
167. Janusz I, Lewandowski K, Lukamowicz J, Świątkowska E, Narbutt J, Zalewska-Janowska A. Ocena insulinooporności oraz stężenia adiponektyny

- u chorych na łuszczycę zwyczajną. *Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII, 6: 451–455.
168. Grzybowski G, Fąfara I, Żaba R, Wierusz-Wysocka B. Ocena stężenia glukozy, insuliny, peptydu C i kwasu moczowego w surowicy chorych na łuszczycę pospolitą. *Pol Merk Lek* 2001; (6)66: 495-498.
169. Nisa N, Quazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 662–665.
170. Shapiro J, Cohen A, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, Kremer E, Heymann A. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 629-634.
171. Sundharam ASR, Agarwal PS. Psoriasis and diabetes mellitus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1980; 46: 158-162.
172. Alexander EPJ, Pal GS, Kamath N, Kuruvilla M. Disease concomitance in psoriasis: a clinical study of 61 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67: 66-68.
173. Peserico A, Zanetti G, Padovan S, Bertoli P, Fornasa CV, Cipriani R, Ambrosio GB, Zamboni S, Pagnan A. Relationship between body weight and blood pressure and some metabolic parameters in psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1988; 118(2): 191-194.
174. Marongiu F, Sorano GG, Bibbò C, Pistis MP, Conti M, Mulas P, Balestrieri A, Biggio P. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. *Dermatology* 1994; 189(1): 32-37.
175. Guven A, Sasmaz S, Aksu E, Caglayan CE. Echocardiographic evaluation in patients with psoriasis. *T Klin J Cardiol* 2003; 16: 77-81.
176. Simsek H, Sahin M, Akyol A, Akdag S, Ozkol HU, Gumrukcuoglu HA, Gunes Y. Increased risk of atrial and ventricular arrhythmia in long-lasting psoriasis patients. *Scientific World Journal* 2013; (3)90: 12-15.
177. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, Yu CM. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2011; 38(7): 1363- 1370.

178. Lin Y C, Dalal D, Churton S, Brennan D M, Korman N J, Kim ESH, Husni ME. Relationship Between Metabolic Syndrome and Carotid Intima-Media Thickness: Cross-Sectional Comparison Between Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2014, 66: 97–103.
179. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension
http://www.eshonline.org/education/esh2003/home_guidelines.htm . 2003.
180. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(1): 1-6.
181. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz* 2012; 37(5): 527-533.
182. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, Gupta S, Bao Y, Mulani P. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *Am J Med* 2010; 123(4): 350-357.
183. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Paul C, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP, Aubin F. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(2): 10-16.
184. Feldman SR, Ravis S, Moran WP, Fleischer AB Jr. Patients seen in a dermatology clinic have unmet preventive health care needs. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4): 706-709.
185. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. I.

Spis tabel i rycin

Tabela 1. Wartości BMI według WHO

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według ESH/ESC z 2007 roku

Tabela 3. Schemat obliczania wskaźnika PASI

Tabela 4. Wartości prawidłowe lipidów osocza

Tabela 5. Technologie pomiarowe badań biochemicznych wykonywanych w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Tabela 6. Charakterystyka parametrów nadmiernej masy ciała w badanych grupach

Tabela 7. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego krwi w badanych grupach

Tabela 8. Porównanie wartości lipidów w badanych grupach

Tabela 9. Porównanie wartości glukozy na czczo w badanych grupach

Tabela 10. Porównanie wartości D-dimerów u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 11. Porównanie wartości RWT i LVMI u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 12. Porównanie zmiennych charakteryzujących strukturę komory lewej serca u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 13. Porównanie parametrów charakteryzujących funkcję skurczową komory lewej serca u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 14. Porównanie wartości IMT u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 15. Porównanie wartości średnich wskaźnika IMT w prawej (IMT R) i lewej (IMT L) tętnicy szyjnej wspólnej u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Tabela 16. Porównanie wskaźnika IMT u chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50) uwzględniając badane projekcje (R-a - prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, R-l- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, R-p- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja tylna; L-a- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, L-l- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, L-p- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja tylna)

Tabela 17. Wartości współczynników korelacji R i odpowiadających im poziomów istotności p pomiędzy wskaźnikiem PASI, a parametrami charakteryzującymi czynniki ryzyka chorób sercowo- naczyniowych

Tabela 18. Wartości współczynników korelacji R i odpowiadających im poziomów istotności p pomiędzy wskaźnikiem PASI, a parametrami charakteryzującymi wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo- naczyniowych

Ryc.1. Schemat przedstawiający podobieństwo kaskady zjawisk immunologicznych prowadzących do powstania blaszki tłuszczycowej w skórze (a) i blaszki miażdżycowej w naczyniu krwionośnym (b)

Ryc.2. Badanie ultrasonograficzne ściany tętnicy szyjnej- widoczna blaszka miażdżycowa w ścianie naczynia.

Ryc. 3. Porównanie odsetka osób z nadmierną masą ciała w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc. 4. Porównanie odsetka osób z otyłością brzuszną w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.5. Porównanie odsetka osób z nadciśnieniem tętniczym w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.6. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem trójglicerydów w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc. 7. Porównanie odsetka osób z obniżonym stężeniem HDL w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.8. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.9. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem LDL w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.10. Porównanie odsetka osób z nieprawidłową glukozą na czczo w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)

Ryc.11. Porównanie odsetka osób z podwyższonym stężeniem D-dimerów w grupie chorych na łuszczycę (n=50) i w grupie kontrolnej (n=50)