Streszczenie w języku polskim

Łuszczyca jest przewlekłą, systemową chorobą zapalną, charakteryzującą się nadmierną proliferacją naskórka, dotyczącą od 0.91% do 8.5% dorosłej populacji na świecie. U podłoża zmian skórnych leży współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych oraz ogólnoustrojowy stan zapalny, który sprzyja rozwojowi innych schorzeń współistniejących. U chorych z łuszczycą częściej niż w populacji ogólnej występują choroby sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny, cukrzyca i otyłość. Łuszczyca, szczególnie o ciężkim przebiegu, jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego, a w konsekwencji zwiększonej śmiertelności.

Enzym fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (Lp-PLA2, lipoprotein-associated phospholipase A2) bierze udział w rozwoju miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF21, fibroblast growth factor) poprzez oddziaływanie na szereg procesów metabolicznych organizmu odgrywa rolę m.in. w otyłości, dyslipidemii, cukrzycy typu 2.

Celem pracy była ocena stężeń Lp-PLA2 oraz czynników wzrostu fibroblastów 21 i 23 w surowicy chorych na łuszczycę oraz ustalenie zależności pomiędzy nimi a aktywnością choroby, parametrami klinicznymi, wykładnikami stanu zapalnego oraz możliwej predylekcji chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych. Ponadto analizie poddano wpływ terapii systemowej acytretyną lub metotreksatem na stężenia badanych czynników.

Do każdego badania prospektywnie włączono 33 chorych z aktywną postacią łuszczycy plackowatej wymagających leczenia systemowego. Grupę kontrolną stanowiło 11 zdrowych osób dobranych pod względem wieku i płci. Zgoda na badania udzielona została przez Komisję Bioetyczną w Białymstoku, nr. R-I-002/354/2015. Wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index) oceniono wg wzoru: masa ciała/wzrost^2 (kg/m^2). Zaawansowanie zmian skórnych wyrażone wskaźnikiem nasilenia łuszczycy (PASI, psoriasis area and severity index) oceniała ta sama osoba u wszystkich pacjentów. Grupę badaną w każdym badaniu podzielono na trzy podgrupy w zależności od nasilenia zmian skórnych: PASI 1 - łuszczyca łagodna (PASI <10 pkt), PASI 2 - postać umiarkowana (PASI 10-20), PASI 3 - ciężka łuszczyca (PASI >20). Dodatkowo wszyscy uczestnicy zostali podzieleni na podgrupy w zależności od BMI. Podgrupa BMI 0 oznaczała grupę kontrolną, BMI 1 - pacjentów z prawidłowa masą ciała (BMI 18,5-24,9), BMI 2 - z nadwagą (25-29,9) oraz BMI 3 - osoby otyłe (>30). Próbki krwi od uczestników badań pobierano przed oraz po 3 miesiącach terapii systemowej acytretyną w dawce 0,5 mg/kg

m.c./dobę (14 chorych) lub metotreksatem w dawce 15 mg/tydz. (19 chorych). Stężenia FGF21 i FGF23 mierzono stosując zwalidowany i skalibrowany system platformy Bio-Plex 200 (Bio-Rad Laboratories) z zastosowaniem zestawów Bio-Plex Pro RBM Human Metabolic Panel 2. Stężenie Lp-PLA2 w surowicy oceniano za pomocą specyficznego testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analiza danych została przygotowana przy użyciu GraphPad Prism 5.0 (La Jolla, USA), Statistica 12.0 (Statsoft, Tulsa) oraz GraphPad 6 Prism (GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, USA).

Stężenie Lp-PLA2 w surowicy u pacjentów z łuszczycą nie różniło się statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną (p=0.2). Nie stwierdzono istotnych zależności między stężeniem Lp-PLA2 w surowicy a PASI i BMI w grupie badanej. Jednak u pacjentów z ciężką łuszczycą stężenie Lp-PLA2 było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej przed jak i po leczeniu (odpowiednio p=0.03, p=0.01). Podobnie istotnie wyższe stężenie lipazy zaobserwowano w grupie otyłych chorych z łuszczycą (p=0.03). Nie stwierdzono istotnego wpływu przeciwłuszczycowego leczenia systemowego na stężenie Lp-PLA2, pomimo poprawy klinicznej.

W analizie porównawczej oceniającej stężenie FGF21 i FGF23 u chorych na łuszczycę i osób zdrowych stwierdzono znamiennie wyższe stężenie FGF21 w surowicy grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.05$). Zaobserwowano znacząco wysokie stężenie FGF21 w grupie chorych z ciężką postacią choroby w stosunku do grupy kontrolnej i pozostałych podgrup PASI ($p<0.05$). Zaobserwowano także znamiennie wysokie stężenie FGF21 w grupie otyłych chorych (trzykrotnie wyższe) w odniesieniu do chorych z prawidłową masą ciała lub nadwagą ($p<0.01$). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) a stężeniem FGF21 u chorych przed rozpoczęciem terapii (p=0.01). Nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia ogólnoustrojowego na stężenia FGF21 i FGF23. Jednakże wykazano prawie trzykrotne zmniejszenie stężenia FGF21 po leczeniu acytretyną. Po terapii metotreksatem stężenie FGF21 pozostało niezmienione.

Wnioski:

1. Określenie stężenia fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną w surowicy może być pomocne w ocenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u otyłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, jak również z ciężką postacią choroby.

2. Czynnik wzrostu fibroblastów 21 może być potencjalnym wskaźnikiem metabolicznie indukowanego stanu zapalnego w łuszczycy.

3. Stężenie FGF21 może posłużyć jako marker zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań metabolicznych u chorych z łuszczycą, szczególnie z ciężką postacią, oraz z otyłością.

4. Wzrost Lp-PLA2 oraz FGF21 może służyć jako predyktor ciężkiego przebiegu łuszczycy.

5. Zastosowana terapia systemowa nie wpływała w sposób istotny na stężenia czynników wzrostu fibroblastów oraz Lp-PLA2, pomimo uzyskania poprawy klinicznej.