

**UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Wydział Nauk o Zdrowiu**

Magdalena Krajewska-Włodarczyk

Rozprawa doktorska

**Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń
metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem
stawów**

Prevalence of metabolic syndrome and metabolic disorders in patients
with psoriatic arthritis

Promotor:

Prof. dr hab. Włodzimierz Samborski

Poznań 2012

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Profesorowi Włodzimierzowi Samborskiemu
za cenne wskazówki i pomoc
udzieloną mi przy realizacji pracy*

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Łuszczycowe zapalenie stawów	8
1.1.1. Rys historyczny	8
1.1.2. Epidemiologia	8
1.1.3. Patogeneza	8
1.1.3.1. Czynniki genetyczne	8
1.1.3.2. Czynniki immunologiczne	10
1.1.3.3. Czynniki środowiskowe	11
1.1.4. Patogeneza zmian kostnych	13
1.1.5. Kryteria rozpoznania i charakterystyka klinicznych postaci łuszczycowego zapalenia stawów	15
1.2. Metody oceny stanu chorego na łuszczycowe zapalenie stawów	19
1.2.1. Ocena aktywności łuszczycowego zapalenia stawów	20
1.2.2. Ocena nasilenia zmian skórnych i paznokci	23
1.2.3. Ocena jakości życia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów	24
1.3. Rekomendacje dotyczące leczenia poszczególnych postaci łuszczycowego zapalenia stawów	27
1.4. Zespół metaboliczny	29
1.4.1. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego	30
1.4.2. Epidemiologia zespołu metabolicznego	31
1.4.3. Patomechanizm rozwoju zespołu metabolicznego	32
1.4.4. Związek występowania zespołu metabolicznego z rozwojem stanu zapalnego	35
1.4.5. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi metabolicznemu	39
1.4.5.1. Rola kwasu moczowego w rozwoju zespołu	

metabolicznego.....	39
1.4.5.2. Aterogenna dyslipidemia.....	40
2. CEL PRACY.....	41
3. MATERIAŁ I METODY.....	42
3.1. Badane grupy.....	42
3.2. Metody.....	43
3.3. Analiza statystyczna.....	46
4. WYNIKI.....	47
4.1. Parametry antropometryczne, średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz parametry biochemiczne charakteryzujące zaburzenia metaboliczne w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.....	49
4.2. Badania porównawcze z podziałem na płeć.....	66
4.2.1. Badania porównawcze kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.....	69
4.2.2. Badania porównawcze mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.....	80
5. DYSKUSJA.....	87
6. WNIOSKI.....	101
7. STRESZCZENIE.....	102
8. SUMMARY.....	104
9. PIŚMIENNICTWO.....	107
10. ZAŁĄCZNIKI.....	128

Wykaz skrótów zastosowanych w pracy

1. BASDAI - ang.: *Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index*
2. BMI - wskaźnik masy ciała (ang.: *Body Mass Index*)
3. CASPAR - kryteria klasyfikacyjne dla łuszczycowego zapalenia stawów (ang.: *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*)
4. CRP - białko C reaktywne (ang.: *C reactive protein*)
5. DAS - wskaźnik aktywności choroby (ang.: *Disease Activity Score*)
6. DLQI - wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang.: *Dermatology Life Quality Index*)
7. FFA - wolne kwasy tłuszczowe (ang.: *free fatty acid*)
8. HDL Chol - frakcja HDL cholesterolu lipoproteiny dużej gęstości (ang.: *high density lipoprotein*)
9. HLA - antygen zgodności tkankowej (ang.: *human leukocyte antigen*)
10. IDF - Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (ang.: *International Diabetes Federation*)
11. INF - interferon
12. IL - interleukina
13. LDL - frakcja LDL cholesterolu lipoproteiny małej gęstości (ang.: *low density lipoprotein*)
14. ŁZS - łuszczycowe zapalenie stawów
15. NATPOL PLUS - badanie: Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca
16. NCEP ATP III - Trzeci Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u dorosłych (ang.: *National Cholesterol Education Program, Expert Panel on Detection,*

Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III)

- | | | |
|-----|--------------|---|
| 17. | OB | - odczyn Biernackiego |
| 18. | PASI | - wskaźnik zaawansowania łuszczycowych zmian skórnych (ang.: <i>Psoriasis Area Severity Index</i>) |
| 19. | Plt | - płytki krwi |
| 20. | PSARC | - kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang.: <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>) |
| 21. | TG | - triglicerydy |
| 22. | TNF α | - czynnik martwicy guza α (ang.: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>) |
| 23. | VAS | - wizualna skala analogowa (ang.: <i>Visual Analog Scale</i>) |
| 24. | WHR | - wskaźnik talia biodro (ang.: <i>waist to hip ratio</i>) |
| 25. | WOBASZ | - Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności |
| 26. | ZM | - zespół metaboliczny |

1. WSTĘP

1.1. Łuszczycowe zapalenie stawów

1.1.1. Rys historyczny

Pierwszy znany opis obrazu klinicznego, mogącego odpowiadać łuszczycy sporządził Hipokrates (460-377 roku p.n.e.). Chorobę zaliczono do grupy schorzeń przebiegających ze złuszczeniem naskórka. Przez wiele wieków łuszczycę utożsamiano z trądem, a chorych uważano za nieczystych i skazywano na życie w odosobnieniu [1].

W 1808 r. łuszczycy została wyodrębniona spośród innych chorób skóry przez Roberta Willana - twórcę współczesnej dermatologii brytyjskiej, jako Willan' lepra. Rozróżnił on dwie odmiany choroby: z blaszkami łuszczycowymi - Leprosa Graecorum oraz z wykwitami krostkowymi - Psora Leprosa. W 1841 r. Ferdinand Hebra nazwał łuszczycę od greckiego słowa „psora” oznaczającego świąd, terminem psoriasis. Już wówczas zauważono częstsze rodzinne występowanie choroby [2]. Pod koniec XIX w. Heinrich Koebner stwierdził, że w rozwoju łuszczycy dużą rolę odgrywa predyspozycja skóry do występowania wykwitów, pod wpływem stymulacji bodźcami zewnętrznymi lub wewnętrznymi. Koebner opisał przypadki chorych, u których pierwszy wysiew zmian łuszczycowych nastąpił po ugryzieniu przez muchę końską, po wykonanym tatuażu i jeździe konnej. Pod koniec XIX wieku zaczęto poszukiwać potencjalnego związku między łuszczycą i infekcjami, a w 1963 roku genetyczne uwarunkowania choroby udowodnił Gunnar Lomholtz [3].

Łuszczycowe zapalenie stawów pierwszy raz opisane zostało w 1818r. przez Jean Louis Alibert'a, lecz za zdefiniowaną jednostkę nozologiczną, Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne uznało łuszczycowe zapalenie stawów dopiero w 1964 r. zaliczając je do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. W latach siedemdziesiątych XX wieku Moll i Wright określili kryteria rozpoznania i podtypy łuszczycowego zapalenia stawów. Później wielu badaczy próbowało określać nowe kryteria diagnostyczne- Bennet (1979), Vasey (1984), Gladman (1987) [4]. W 2006 r. opublikowano najnowsze kryteria CASPAR [5]. Nadal trwają prace nad genetycznymi i immunologicznymi uwarunkowaniami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.

1.1.2. Epidemiologia

W populacji europejskiej i północno amerykańskiej częstość występowania łuszczycy ocenia się na około 2 - 3%, natomiast łuszczycowe zapalenie stawów stwierdza się u około 0,3% - 1% [6]. Choroba rozpoczyna się zazwyczaj między 20-50 r.ż. Choroba występuje ze zbliżoną częstością u obojga płci (w postaci z zajęciem stawów kręgosłupa K : M – 1 : 3). U około 70 - 80% chorych w pierwszej kolejności występują zmiany skórne, wyprzedzając zapalenie stawów o 5 - 10 lat. W 10 - 15% objawy stawowe wyprzedzają pojawienie się łuszczycy skórnej, wówczas mogą one zostać początkowo zaklasyfikowane jako nieodróżnicowane spondyloartropatie. W pozostałych 10 - 15% jednocześnie dochodzi do zajęcia stawów i skóry [7]. Dotychczas nie został określony żaden immunohistochemiczny ani genetyczny wskaźnik ostatecznie prognozujący wystąpienie ŁZS u chorych z łuszczycą. Nie wykazano również wyraźnej zależności między rozległością zmian skórnych a wystąpieniem zapalenia stawów [8]. Istnieją natomiast doniesienia o związku nasilenia zmian zapalnych stawów i zajęcia skóry w przypadkach z jednoczesnym początkiem łuszczycy i ŁZS. U tych chorych stwierdzono zależność między wielkością wskaźnika PASI (Psoriasis Area Severity Index) a liczbą obrzękniętych i zniekształconych stawów [9]. Opisywano także wyraźny związek między zapaleniem dystalnych stawów międzypaliczkowych a zmianami w obrębie paznokci obejmującymi: hiperkeratozę i linijne wylewy podpaznokciowe, kruchość płytki paznokciowej, leukonychię, tzw. objaw naparstka. Zajęcie paznokci w łuszczycy zwykłej obserwowane jest u 40 - 45% chorych, zaś w przypadku zapalenia stawów aż u 87% [10,11].

1.1.3. Patogeneza

Patogeneza łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, pomimo wielu badań, jest w dużej mierze nieznana. W powstawaniu i rozwoju łuszczycy podkreślany jest wpływ czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych.

1.1.3.1. Czynniki genetyczne

Łuszczyca jest najprawdopodobniej chorobą o wielogenowym modelu dziedziczenia [12,13,14,15]. Możliwy jest także model dziedziczenia autosomalny, dominujący z ograniczoną penetracją oraz model podwójnie recesywny [16]. O potencjalnie dziedzicznym

charakterze choroby, po raz pierwszy, donoszono już w 1809 roku, ale dopiero w połowie XX wieku Lomhold, w swoim badaniu obejmującym 1/3 całej populacji Wysp Owczych, pokazał znamienne częstsze występowanie łuszczycy u osób spokrewnionych z chorymi niż z populacją zdrową [17].

Częstość rodzinnego występowania łuszczycy zmienia się w różnych doniesieniach w zależności od stosowanej metodyki badań. W badaniu ponad 2 tysięcy rodzin z wywiadem w kierunku łuszczycy Anderssen i wsp. określili prawdopodobieństwo pojawienia się łuszczycy u osoby, u której choroba ta występuje w rodzinie. Ryzyko zachorowania oszacowano na 41%, jeśli u obojga rodziców stwierdzono tę chorobę, jeśli choruje tylko jedno z rodziców - na 14%, natomiast, jeśli łuszczycę stwierdzono tylko u jednego z rodzeństwa - na 6% [18]. Choroba najczęściej rozwija się do 35 - 40 roku życia (I typ choroby), późniejsze zachorowania są rzadsze, a ich szczyt przypada między 50 a 60 rokiem życia (II typ choroby) [19].

Dotychczas zostało zidentyfikowanych, co najmniej 20 loci genowych, które mogą warunkować podatność na powstanie i rozwój łuszczycy. Znaczenie dziewięciu z nich potwierdzono w badaniach na odrębnych populacjach. Najsilniejszy związek z wystąpieniem łuszczycy wykazany został dla genu HLA-Cw6 związanym z pierwszym odkrytym loci PSORS1 (psoriasis susceptibility locus), zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6q21.3) [20]. U nosicieli allelu HLA-Cw*0602 stwierdzono 10 – 20- krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na łuszczycę w porównaniu z populacją ogólną. U homozygot ryzyko wzrastało 2,5- krotnie w porównaniu z heterozygotami [21]. Występowanie tego allelu wiąże się również z większym nasileniem objawów oraz wcześniejszym początkiem choroby [21,22,23]. Częstość występowania allelu Cw*06 u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów nie jest dokładnie poznana. Wyniki dotychczasowych badań sugerują związek tego allelu z wczesnym początkiem choroby [24,25]. Kolejne geny powiązane z rozwojem łuszczycy zlokalizowane są w rejonach PSORS2 (17q25), PSORS3 (4q34), PSORS4 (1q21), PSORS5 (3q21), PSORS6 (19p13.2), PSORS7 (1p35-p34), PSORS8 (16q12-q13) i PSORS9 (4q28-32) [26,27,28,29,30].

Wyniki ostatnich badań sugerują przypuszczalny wpływ genu kodującego białko STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) [31]. Białko STAT-3 reguluje ekspresję białek uczestniczących w regulacji cyklu komórkowego. Ekspresja genu i aktywność białka

STAT-3 wzrasta podczas procesu gojenia ran i ulega obniżeniu po zagojeniu rany [32]. U chorych lub osób predysponowanych do zachorowania na łuszczycę aktywność tego białka stale utrzymuje się na wysokim poziomie. Zaburzenia w regulacji białka STAT-3 mogą tłumaczyć zjawisko występowania objawu Koebnera [31].

Zauważono, iż I typ łuszczycy związany jest z antygenami zgodności tkankowej (human leukocyte antigen- HLA) Cw6, B13, B57, DRB1*0701, zaś typ II z Cw2 i B27 [33]. W łuszczycowym zapaleniu stawów stwierdzono częstsze występowanie antygeny HLA B27, a złe rokowanie powiązane z obecnością antygeny HLA B29 [34]. Niektórzy autorzy podkreślali związek między obecnością antygeny HLA B27 a postacią osiową łuszczycowego zapalenia stawów [35]. Powiązanie to zanegowała grupa włoskich badaczy, którzy w grupie chorych z ŁZS i zajęciem kręgosłupa nie wykazali takiego związku, natomiast stwierdzili częstsze występowanie antygeny HLA B16 [36]. W postaci obwodowej nielicznostawowej obserwowano obecność antygenów HLA B13, B17, B38 oraz Cw6 [37,38]. Częstszą obecność Cw6 zauważono także w postaciach z zajęciem wielu drobnych stawów [39]. W postaciach o ciężkim przebiegu stwierdzono wzrost częstości występowania antygeny HLA DR4 [40].

1.1.3.2. Czynniki immunologiczne

W zapoczątkowaniu i rozwoju łuszczycy istotny jest, oprócz uwarunkowań genetycznych, udział czynników immunologicznych. Potwierdzają to spostrzeżenia, iż stosowanie niektórych leków hamujących układ immunologiczny prowadzi do ustąpienia lub zmniejszenia zmian chorobowych (np. toksyna limfocytów T sprzężona z IL-2, cyklosporyna A) [41,42]. U chorych z zajęciem około 20% skóry obserwowano w krążeniu około trzykrotnie większą ilość komórek T typu 1 [43]. W naczyniach krwionośnych stwierdzono wzmożenie ekspresji licznych cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), E-selektyny, VAP-1 (vascular adhesion protein-1). Cząsteczki adhezyjne pełnią rolę w migracji limfocytów [44]. W skórze objętej procesem chorobowym obserwowano zwiększenie ilości naczyń krwionośnych oraz ich poszerzenie i zniekształcenie w obrębie powierzchownego spłotu naczyniowego [44]. Natomiast w trakcie leczenia zauważono wzrost stężenia czynnika hamującego angiogenezę - endostatyny [45]. Skóra i naskórek chorobowo zmienione zawierają zwiększoną ilość pobudzonych limfocytów, komórek prezentujących antygeny (activated antigen - presenting cells, APCs): komórek

Langerhansa, makrofagów, komórek dendrytycznych, leukocytów wielojądrzastych oraz proliferujących keratynocytów (KCs) [46,47]. Aktywacja komórek prezentujących antygen i keratynocytów prowadzi do wzrostu wydzielania cytokin prozapalnych. Cytokiny przyczyniać mogą się do degranulacji komórek tucznych i uwalniania czynnika martwicy nowotworu (TNF, tumor necrosis factor). Produkowane limfokiny, w tym czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF granulocyte-macrophage colony stimulating), IL-3, IL-2, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1 insulin-like growth factor-1) mogą doprowadzać do hiperprolifracji i przyspieszenia różnicowania keratynocytów. W proliferujących nadmiernie keratynocytach, o zmienionym fenotypie wzrasta ekspresja ICAM-1 [48,49,50,51,52]. Uwalniane z uszkodzonych komórek naskórka IL-1 i TNF- α , poprzez indukcję ekspresji ICAM-1 i E-selektyny, zwiększają adhezję krążących leukocytów. TNF- α - jedna z kluczowych cytokin w łuszczycy indukuje wydzielanie IL-8, ICAM-1, transformującego czynnika wzrostu (TGF- α). Dochodzi do stymulacji chemotaksji neutrofili i akantozy naskórka [53]. Uwolnione cytokiny działają pobudzająco na komórki T. Interleukiny IL-1, IL-6, IL-8 stymulują proliferację naskórka w sposób bezpośredni lub za pomocą eikozanoidów uwalnianych przez keratynocyty [54,55].

1.1.3.3. Czynniki środowiskowe

Infekcje

U ponad 40% pacjentów z łuszczycą typu I pierwszy wysiew łuszczycy tzw. wysiewnej lub kropelkowej (*psoriasis guttata*) obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła i górnych dróg oddechowych, a czynne ogniska zakażenia mogą prowokować zarówno pierwszy rzut choroby i jej kolejne nawroty [56]. Stymulacja rozwoju łuszczycy przez infekcje prawdopodobnie dokonuje się przy udziale tzw. superantygenów, którymi mogą być antygeny bakteryjne, wirusowe czy pasożytnicze. Istotną rolę odgrywać tu mogą podobieństwa strukturalne białek bakteryjnych z białkami keratynocytów prowadząc do rozwoju złożonej reakcji łuszczycowej [57,58,59,60]. Do rozwoju łuszczycy w odpowiedzi na infekcje paciorkowcowe częściej dochodzi u osób z obecnością antygenów HLA-Cw6, HLA-B13 i HLA-B17 [61]. Czynnikiem wyzwalającym łuszczycowe zapalenie stawów mogą być nie tylko ostre infekcje paciorkowcowe, ale także przewlekłe, wywołane przez *Yersinia* i *Chlamydiae* [62]. Istnieją doniesienia o możliwym wpływie infekcji wirusem zapalenia

wątroby typu C oraz bakterii z grupy Enteriobacteriaceae na rozwój łuszczycowego zapalenia stawów. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów obserwowano wyższe miana przeciwciał przeciw tym antygenom w porównaniu do grupy zdrowej [63,64].

Leki

Do leków mogących indukować rozwój zmian łuszczycowych zaliczane są pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, β -blokery, ACE-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne, interferony. Również nagłe zakończenie terapii steroidowej ogólnej może prowokować rozwój łuszczyki krostkowej [65].

Czynniki psychogenne

Częstym czynnikiem występującym w wywiadzie podawanym przez chorych jest stres psychiczny. W badaniach stwierdzono zwiększone ilości neuroprzekaźników zarówno w skórze, jak i w surowicy osób chorych. Zmiany skórne o symetrycznym układzie, towarzyszący świąd skóry, nasilenie objawów skórnych oraz ustępowanie zmian w przypadkach uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego sugerują silny związek czynników psychogennych i procesów chorobowych w zachodzących skórze [66,67,68,69].

Dieta

Wpływ diety na przebieg choroby jest u każdego chorego indywidualny i brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących żywienia. Istnieją natomiast doniesienia o ustępowaniu zmian łuszczycowych podczas stosowania diety ubogo białkowej, opartej na rybim oleju, oliwie z oliwek i oleju kukurydzianym, z obecnością odpowiedniej ilości świeżych warzyw i owoców. Korzystny wpływ na przebieg łuszczyki obserwowano także po zmniejszeniu masy ciała [70,71].

Używki

Wyraźny negatywny wpływ na przebieg choroby wywiera alkohol i palenie tytoniu. Spożywany w nadmiernych ilościach alkohol może indukować wysiewy łuszczyki, prowadzić do ich nasilenia, a u osób uzależnionych zwiększać oporność na prowadzone leczenie. Zauważono znaczną poprawę stanu skóry u chorych w okresach abstynencji. Alkohol wpływa m.in. na supresję odpowiedzi komórkowej, nasilenie wytwarzania cytokin prozapalnych

i aktywację reaktywnych form tlenu. Wśród chorych z łuszczycą obserwuje się także częstsze inklinacje do nadużywania alkoholu [72]. Palenie papierosów może działać poprzez zmiany morfologiczne i funkcjonalne granulocytów wielojądrowych, przez aktywację reaktywnych form tlenu, skutkując nasileniem reakcji zapalnej w skórze. Najsilniejszy wpływ palenia papierosów zaobserwowano u chorych z łuszczycą krostkową, zwłaszcza u kobiet. Zaprzeszanie palenia papierosów nie ma wpływu jednak na złagodzenie objawów choroby [72,73].

Czynniki egzogenne

Uraz zdrowej skóry może indukować powstanie w miejscu jego zadziałania zmian łuszczycowych. Zjawisko to, nazwane objawem Koebnera, występuje u ok. 25% pacjentów. Zmiany chorobowe najczęściej powstają w miejscu urazu w ciągu 7–14 dni, przy czym obserwuje się okresy zwiększonej i zmniejszonej podatności na jego wystąpienie. Podobnie jak zmiany skórne zmiany stawowe także mogą być zapoczątkowane przez urazy, zwłaszcza w przypadkach zajęcia pojedynczego stawu [74].

1.1.4. Patogeneza zmian kostnych

Główną rolę w destrukcji kostnej w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów odgrywają aktywne cytokiny. Interleukina 1 (IL1), interleukina 6 (IL6), czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) działają przez osteoklastogenezę i pobudzenie dojrzałych osteoklastów. Znaczny postęp w rozumieniu biologii kości dokonał się w ciągu ostatnich lat. Zawdzięczany jest wykryciu cząsteczek należących do rodziny TNF: receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B-RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), jego liganda RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) i osteoprotegryny – OPG (osteoprotegrin) [75,76]. RANK jest funkcjonalnym receptorem RANKL. RANK ulega ekspresji przede wszystkim na komórkach linii monocytarno-makrofagowej, komórkach preosteoklastów, osteoklastów, limfocytach T i B, komórkach śródbłonna naczyniowego, dendrytycznych, chondrocytach i fibroblastach. Czynnikiem zwiększającymi ekspresję RANK są m.in. witamina D3, IL-1, INF- γ . RANKL określony został kilkoma nazwami: czynnik różnicowania osteoklastów (ODF- osteoclast differentiation factor), ligand aktywatora receptora jądrowego

czynnika kappa B (RANKL), ligand osteoprotegryny (OPGL). Wiążąc się ze swoim funkcjonalnym receptorem RANK jest on silnym aktywatorem resorpcji kostnej. RANKL może występować w formie związanej z błoną komórkową komórek prekursorowych osteoblastów - preosteoblastów i osteoblastów (RANKL1, RANKL2) oraz w formie rozpuszczalnej (soluble RANKL, sRANKL). RANKL1, RANKL2 występują m.in. na aktywowanych limfocytach T (CD4+ i CD8+), niedojrzałych limfocytach B, osteoblastach, osteoklastach, komórkach podścieliska szpiku kostnego, fibroblastach, komórkach nabłonkowych, śródbłonku naczyniowym, sRANKL pierwotnie wytwarzana jest przez aktywowane limfocyty T. Ekspresję RANKL zwiększają IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, IL-17, INF- γ , TNF, IGF-1, glikokortykoidy, parathormon, prostaglandyna E2, wit. 1,25(OH) D3 [77,78]. RANKL wspólnie z M-CSF (czynnik wzrostu kolonii makrofagów) indukuje osteoklastogenezę i hamuje apoptozę osteoklastów, wiążąc się z RANK na preosteoklastach i dojrzałych osteoklastach. Osteoprotegryna jest naturalnie występującym antagonistą RANKL. Główną rolą osteoprotegryny jest wiązanie i następnie neutralizacja RANKL. Może także wiązać TRAIL (zależny od TNF czynnik indukujący apoptozę, TNF-related apoptosis inducing ligand), hamując apoptozę komórek [79]. Przyczynia się to do hamowania osteoklastogenezy i aktywności osteoklastów. Wydzielanie OPG jest wzmagane przez 17 β estradiol, GH, IL-13, IL-18, PDGF, IFN- γ , TGF- β . Hamująco na wytwarzanie osteoprotegryny wpływają PGE2, glikokortykoidy, PTH, IGF-1, IL-17, IL-1, IL-6, IL-11. W warunkach fizjologicznych, kość, jako wyspecjalizowana tkanka jest stale przebudowywana. W przebudowie uczestniczą komórki syntetyzujące - osteoblasty i resorbujące kość - osteoklasty. Osteoblasty powstają z mezenchymalnych komórek pnia i stopniowo przekształcają się w osteocyty. Osteoklasty tworzone są z hematopoetycznych komórek szpiku kostnego, linii monocytarno- makrofagowej. Układ RANK/RANKL/OPG oraz M-CSF pełnią główną rolę w procesie różnicowania się osteoklastów. Osteoklastogeneza indukowana jest przez wydzielany przez osteoblasty M-CSF, powodujący powstawanie preosteoklastów. RANKL wiąże się z RANK występującym na prekursorach osteoklastów stymulując ich dojrzewanie [80].

Ritchlin i wsp. [81] wykazali w łuszczycowym zapaleniu stawów wyższe, niż w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, ilości prekursorów osteoklastów (OCP) we krwi obwodowej oraz wyższy stosunek RANKL/OPG. Jednocześnie podawanie inhibitorów

TNF- α wpływało na obniżenie ilości krążących prekursorów osteoklastów. Także Xing [82] stwierdził znacznie większe niż w RZS ilości OCP i sugerował użycie tego badania, jako wskaźnika wysokiego ryzyka destrukcji kostnej. W innych badaniach stwierdzono wzmożone unaczynienie oraz charakterystycznie kręty, kłębkowaty przebieg naczyń w maziówce [83]. Na tej podstawie zaproponowano model mechanizmu zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej. Założono, że TNF- α odpowiada za zwiększenie ilości krążących OCP, które wchodzą do silnie unaczynionej błony maziowej zawierającej kręte naczynia krwionośne. Komórki prekursorowe osteoklastów przywierają do aktywowanych przez cytokiny zapalne komórek endotelium, następnie migrują do otoczenia. Jednocześnie podwyższony poziom OPG może hamować osteoklastogenezę, pozwalając niezróżnicowanym OCP na migrację wewnątrz tkanki kostnej. Przy obecności TNF- α i M-CSF, OCP przyłącza RANKL na powierzchni synowocytu zapoczątkowując osteoklastogenezę. W maziówce stawowej u chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów stwierdzono istotny wzrost stężenia TNF- α , IL-2, IL-10, IL-1 β , IFN- γ [84,85]. Partsch i wsp. zaobserwowali w maziówce chorych zwiększoną ilość receptorów dla TNF- α oraz wysokie stężenia TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 [86]. W izolowanych świeżych monocytach krwi obwodowej Nishibu i wsp. [87] wykazali wzrost stężenia IL-1 β , IL-6, IL-8 u chorych z łuszczyką i z ŁZS, znamienne wyższy u osób z zapaleniem stawów, bez związku z wielkością wskaźnika PASI. Elkayam i wsp. zanotowali w grupie badanych chorych wzrost w surowicy stężenia IL-6, IL-10, rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R), antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra) [88]. Wysokość stężeń IL-6 i IL-10 w tym badaniu nie miały związku z klinicznymi parametrami ciężkości zapalenia stawów i zmian skórnych, natomiast stężenie IL-1ra było związane z ilością bolesnych i obrzękniętych stawów, a sIL-2R wzrastało z nasileniem zmian skórnych.

1.1.5. Kryteria rozpoznania i charakterystyka klinicznych postaci łuszczykowego zapalenia stawów

Łuszczykowe zapalenie stawów zaliczane jest do spondyloartropatii - grupy chorób o złożonym obrazie klinicznym, obejmującym zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (*sacroilitis*) i kręgosłupa (*spondylitis*) oraz obwodowych (najczęściej mono-, oligo-, niesymetryczne zapalenie dużych stawów kończyn dolnych), zmiany skórne, zmiany

w narządzie wzroku, w jelitach, nakładanie się obrazu klinicznego pokrewnych jednostek chorobowych [89].

Kryteria rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów.

Pierwsze, najprostsze, jedno z najczęściej dotychczas używanych, kryteria diagnostyczne opracowane zostały przez Molla i Wrighta w 1973 r. i obejmują:

- obecność łuszczycy lub wywiad w kierunku łuszczycy skóry i paznokci, również w rodzinie
- oraz
- zapalenie stawów – obwodowych i/lub krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa,
- nieobecność czynnika reumatoidalnego [90].

W 1991 roku opublikowane zostały zmodyfikowane kryteria wg ESSG, pozwalające na rozpoznanie ŁZS bez obecności łuszczycy [91]. Łączą one zapalny ból kręgosłupa i/lub synovitis oraz przynajmniej jeden z następujących: obecność łuszczycy, łuszczycy w wywiadzie rodzinnym. W 1999 r. McGonagle przedstawił kryteria uwzględniające entezopatie [92]. Oprócz łuszczycy lub rodzinnego wywiadu do postawienia rozpoznania wystarczy jeden z objawów: zapalenie przyczepów ścięgien, radiologiczne cechy *entesitis* (MRI), zapalenie dystalnych stawów międzypaliczkowych, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych/ stawów kręgosłupa, rzadkie postaci: *SAPHO*, *spondylodiscitis*, *arthritis mutilans*, przewlekłe wieloogniskowe nawracające zapalenie szpiku, *dactylitis*, *monoarthritis*, *oligoarthritis*.

Nowe kryteria CASPAR (the Classification Criteria of Psoriatic Arthritis), opublikowane w 2006 r., do rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów wymagają obecności aktywnego zapalenia stawów oraz uzyskania, co najmniej trzech punktów z następujących pozycji:

- dodatni wywiad łuszczycowy - obecne zmiany skórne o charakterze łuszczycy (2 pkt) lub łuszczycy w wywiadzie (1 pkt), lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy (1 pkt), łuszczycy paznokci (1 pkt),
- *dactylitis* (1 pkt),
- zewnątrzstawowa hiperprolifracja kostna w obrazie radiologicznym (1 pkt),
- ujemny czynnik reumatoidalny (1 pkt) [93].

Problemem klinicznym jest zwykle, wczesne wykrycie łuszczycowego zapalenia stawów.

Pomocne w zidentyfikowaniu chorych wymagających kontroli reumatologicznej wydają się być następujące kwestionariusze, przedstawione w 2009 r.:

- ToPAS (The Toronto Psoriatic Arthritis Screen), zawierający dwanaście pytań dotyczących występowania łuszczycowych zmian skórnych, zmian paznokciowych (obejmujących wgłębienia na płytce, podnoszenie i oderwanie paznokcia od podstawy), bolesności, obrzęków i uczucia sztywności stawów obwodowych, objawów ze strony kręgosłupa, występowania objawu dactylitis oraz występowania łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów w rodzinie [94].
- PEST (The Psoriasis Epidemiology Screening Tool), będący przesiewowym kwestionariuszem dla chorych z łuszczycą. Pięć pytań dotyczy obecności objawów ze strony narządu ruchu, dotychczasowej diagnozy zapalenia stawów, zmian paznokciowych, obecności zapalenia przyczepów ścięgniastych i palców kielbaskowatych. Wynik jest sumą punktów- za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie przyznawany jest jeden punkt. Rezultat trzech lub więcej punktów sugeruje łuszczycowe zapalenie stawów [95].
- PASE (The Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool), opracowany przez dermatologów w celu wykrycia ŁZS u chorych z łuszczycą. Ocenia objawy i funkcje narządu ruchu w trakcie piętnastu pytań. Skala punktacji kwestionariusza waha się między 15 a 75. Wynik PASE równy i większy niż 44 umożliwia identyfikowanie ŁZS u chorego z łuszczycą z czułością 76% [96].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ŁZS jest różnorodny. Typowymi objawami są zapalenia stawów obwodowych, zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych, niesymetryczne zapalenia stawów kręgosłupa i krzyżowo-biodrowych, palce kielbaskowate - *dactylitis*, zapalenia przyczepów ścięgien - zwłaszcza ścięgna Achillesa, palce teleskopowe. Początek choroby może być ostry, częściej jednak objawy rozwijają się stopniowo. W przebiegu ŁZS typowa jest asymetria zmian stawowych, w odróżnieniu od reumatoidalnego zapalenia stawów. Zajęte

stawy są najczęściej obrzęknięte, występuje bolesność uciskowa, może wystąpić poranna sztywność i ograniczona ruchomość stawów. Nie obserwuje się tu występowania guzków reumatoidalnych. Przyczyną wystąpienia palców kielbaskowatych jest stan zapalny w pochewkach ścięgniastych i przyczepach ścięgniastych, który współistnieje z zapaleniem błony maziowej stawów, z towarzyszącym obrzękiem tkanek miękkich [4]. Obraz kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów obejmuje również zmiany w innych narządach. W narządzie wzroku dochodzić może do zapalenia tęczówki, rzadziej naczyniówki, a w układzie sercowo-naczyniowym do zajęcia zastawki aortalnej. W przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów wzrasta ryzyko rozwoju innych chorób, takich jak: choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze. W swoich badaniach Gladmann i wsp. stwierdzili zwiększoną częstość występowania zawału serca, rozwoju choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, a także cukrzycy i zaburzeń lipidowych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, w porównaniu z populacją ogólną. Powiązali je z ciężką postacią łuszczycy, a także zwiększeniem stężenia białka C-reaktywnego [97]. W innych badaniach Makredes i wsp. zaobserwowali u chorych z ŁZS wzrost zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenia jelita grubego, inne zapalne choroby jelit, zwłóknienie płuc i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej [98].

Ze względu na charakter zmian stawowych wyodrębnione zostało 5 postaci ŁZS [4]:

1. Asymetryczna postać nielicznostawowa - (> 50%)
2. Postać z dominującym zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych (5 - 10%)
3. Postać okaleczająca – arthritis mutilans (5%) - zajmująca stawy międzypaliczkowe dalsze i bliższe.
4. Wielostawowa postać przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów (15 - 25%) - z zajęciem stawów nadgarstkowych, PIP, śródstopno-palcowych
5. Postać osiowa (20 - 40%).

Obraz radiologiczny

Zmiany radiologiczne w układzie kostno-stawowym w początkowych okresach łuszczycowego zapalenia stawów, mogą sugerować RZS, w miarę postępu choroby stają się

specyficzne dla ŁZS. We wczesnym okresie w rozpoznaniu pomocny jest rezonans magnetyczny i badanie ultrasonograficzne, wykrywające zmiany w tkankach miękkich (ścięgnach, błonie maziowej, torebce stawowej i chrząstce), będące charakterystycznym objawem dla seronegatywnych zapaleń stawów, a rzadko występujące u chorych na RZS [99]. Radiologiczne zmiany charakterystyczne dla ŁZS obejmują: asymetryczność zmian, nieobecność okołostawowej osteopenii w zajętych stawach, zajęcie dystalnych stawów międzypaliczkowych, akroosteolizę dystalnych paliczków, deformację dystalnych paliczków typu „ołówek w kubku”, asymetryczne zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych i w stawach kręgosłupa, występowanie parasyndesmofitów (obraz „płomienia świecy” i „kociego pazura”), brzeżne nadżerki usytuowane wzdłuż trzonów paliczków z zachowaną prawidłową szparą stawową, zapalenie okostnej w okolicach przyczepów mięśniowych (szczególnie na trzonach kości śródstopia i śródreżca), zeszytnienie stawów międzypaliczkowych, całkowitą resorpcję stawów (postać okaleczająca) [4].

1.2. Metody oceny stanu chorego z łuszczycowym zapaleniem stawów

Grupa do Badań Naukowych i Oceny Łuszczycy i Łuszczycowego Zapalenia Stawów (Group for Reserch and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA) wyodrębniła 3 podtypy łuszczycowego zapalenia stawów pod względem ciężkości choroby, uwzględniając obrazy kliniczne [100]. Podział ten stanowi pomocne narzędzie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Postać łagodna:

- zajęcie < 5 stawów obwodowych (obrzękniętych lub bolesnych),
- nieobecność zmian radiologicznych,
- bez upośledzenia sprawności,
- bez istotnego pogorszenia jakości życia,
- dość dobra subiektywna ocena chorego,
- bez objawów ze strony skóry lub PASI < 5,
- łagodny ból kręgosłupa bez pogorszenia sprawności,
- objawy zapalenia 1 - 2 przyczepów ścięgniastych,
- objaw *dactylitis* bez pogorszenia sprawności lub dolegliwości bólowych

Postać umiarkowana:

- Zajęcie ≥ 5 stawów,
- zmiany w badaniu rtg,
- nieadekwatna odpowiedź na leczenie,
- umiarkowane pogorszenie sprawności,
- zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI < 10 ,
- upośledzenie sprawności dotyczące kręgosłupa lub BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) > 4 ,
- objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w ponad 2 lokalizacjach lub pogorszenie sprawności,
- objaw *dactylitis* z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca.

Postać ciężka:

- zajęcie ≥ 5 stawów,
- nasilone zmiany w rtg,
- nieadekwatna odpowiedź na leczenie,
- znaczna niesprawność,
- zaawansowane zmiany skórne, PASI > 10 ,
- brak reakcji na leczenie w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa,
- pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgnistych lub zajęcie > 2 miejsc przyczepów ścięgnistych,
- objawy *dactylitis* mimo leczenia.

1.2.1. Ocena aktywności łuszczykowego zapalenia stawów

Ocena zapalenia stawów obwodowych

Ze względu na niejednorodny obraz kliniczny łuszczykowego zapalenia stawów, nie ma jednolitych metod, które mogłyby pomóc w dokonaniu oceny aktywności choroby. Próbuje się stosować metody pierwotnie tworzone do oceny reumatoidalnego zapalenia stawów w przypadku postaci obwodowej i zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa dla postaci osiowej.

Dla oceny aktywności postaci obwodowej największe znaczenie ma ilość bolesnych i

obrzękniętych stawów. Parametry wykorzystywane w tej postaci łuszczykowego zapalenia stawów są podobne jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów i obejmują:

- całkowitą ocenę aktywności choroby wg lekarza mierzonej na 100 mm skali VAS (Visual Analogue Scale),
- nasilenie bólu oceniane przez chorego mierzonej na 100 mm skali VAS,
- całkowitą ocenę aktywności zapalenia stawów wg chorego mierzonej na 100 mm skali VAS,
- liczbę tkliwych przy palpacji stawów (najczęściej z 68 lub 78 możliwych),
- liczbę obrzękniętych stawów (najczęściej z 66 lub 76),
- sztywność poranną,
- wartość OB,
- stężenie CRP,
- nasilenie zmian radiologicznych.

Najczęściej w badaniach branych jest pod uwagę 68 bolesnych/ 66 obrzękniętych stawów, natomiast w praktyce codziennej zwykle używa się oryginalnego DAS (Disease Activity Score) lub DAS 28 oceniającego 28 stawów [101].

Ocena zmian osiowych

Do objawów osiowych zalicza się zajęcie stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych, biodrowych i barkowych. W ocenie aktywności postaci osiowej stosowane są parametry zalecane przez ASAS dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa:

- nasilenie bólu w skali VAS,
- funkcja (mierzona np. przy pomocy BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [102]
- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta
- ruchomość kręgosłupa,
- czas trwania sztywności porannej krzyża,
- ocena stawów obwodowych,
- wskaźnik entezopatii,
- wartość OB, stężenie CRP,

- zmęczenie,
- progresja radiologiczna.

Do pomiaru aktywności osiowej postaci choroby oraz odpowiedzi na leczenie, pomimo braku jednomyślności wśród badaczy, wykorzystuje się wskaźnik BASDAI [103].

Ocena zmian pozastawowych

Istotne dla oceny aktywności łuszczycowego zapalenia stawów jest występowanie: *enthesitis*, *dactylitis* i zmęczenia. Pomocnym dla pomiaru zapalenia przyczepów ścięgniętych jest wskaźnik MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [104]. Ocenianych jest w nim 13 lokalizacji i punktowanych 0 = "niebolesne" oraz 1 = "bolesne". Ilość punktów może wahać się od 0 do 13. Położenie badanych punktów obejmuje: pierwszy staw żebrowo- chrzęstny prawy i lewy, siódmy staw żebrowo- chrzęstny prawy i lewy, tylny górny kołek biodrowy prawy i lewy, przedni górny kołek biodrowy prawy i lewy, grzebień biodrowy prawy i lewy, wyrostek kolczysty piątego kręgu lędźwiowego, proksymalny przyczep ścięgna Achillesa prawy i lewy. *Dactylitis* jest charakterystycznym objawem dla łuszczycowego zapalenia stawów, rzadziej może występować w reaktywnym zapaleniu stawów, sarkoidozie, sporadycznie w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Występuje u 48% chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, gdzie w 65% dotyczy jedynie palców stóp, w 24% wyłącznie palców rąk, w 12% zarówno rąk i stóp [105]. Wyróżnia się postać ostrą, z towarzyszącą bolesnością oraz przewlekłą z niebolesnym obrzękiem. Podejmowane są próby pomiaru nasilenia *dactylitis*, oceniające ilość zajętych palców, tkiwość i obwód palców, z gradacją nasilenia zmian od 0 do 3 [106].

Zmęczenie jest ważnym parametrem oceny aktywności choroby. Wpływa ono w istotny sposób na samopoczucie chorego i jest związane z aktywacją cytokin zapalnych. Do oceny nasilenia zmęczenia wykorzystuje się najczęściej 100 mm skalę VAS lub bardziej złożone metody takie jak FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) [107].

Kryteria poprawy klinicznej

Najczęściej stosowane do oceny poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów są kryteria PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), DAS, DAS 28 oraz kryteria ACR (American College of Rheumatology) [108].

Kryteria poprawy PSARC obejmują: ogólną ocenę chorego dotyczącą aktywności choroby i ogólną ocenę lekarza dotyczącą aktywności choroby ocenianych w pięciostopniowej skali Likerta (gdzie 1 = brak aktywności, 2 = łagodna, 3 = umiarkowana, 4 = duża, 5 = bardzo duża) oraz ocenę bólu stawów i obrzęku stawów (w całkowitym indeksie oceniającym 68 lub 78 stawów) w skali czteropunktowej (od 0 do 3). Za odpowiedź przyjmuje się poprawę o jeden punkt w ocenie aktywności przez chorego i lekarza oraz zmniejszenie o 30% lub więcej w ocenie bólu i obrzęku stawów. Warunki odpowiedzi są spełnione, gdy chory osiąga poprawę w 2 z 4 ocen, w tym, co najmniej jedna dotyczy bólu lub obrzęku stawów [108].

U chorych z zapaleniem stawów obwodowych mogą być stosowane kryteria poprawy wg ACR. Za odpowiedź ARC 20, 50, 70 uważa się stan, gdy dochodzi do poprawy odpowiednio o 20%, 50% lub 70% w liczbie bolesnych i liczbie obrzękniętych stawów oraz do poprawy co najmniej 3 z 5 parametrów: ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza, oceny aktywności choroby przez pacjenta, oceny nasilenia bólu, wskaźnika niepełnosprawności HAQ (Health Assessment Questionnaire), OB lub stężenia CRP [108].

Nadal najbardziej popularnymi wskaźnikami oceny poprawy klinicznej są oryginalny DAS lub DAS 28. Pozwalają one jednocześnie na określenie aktualnej aktywności choroby.

1.2.2. Ocena nasilenia zmian skórnych i paznokci

Ocena zmian skórnych

Ocena nasilenia zmian łuszczykowych skóry oraz rodzaju zmian dokonywana jest powszechnie za pomocą skali **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index) [109]. Skala ta szczególnie często stosowana jest do oceny skuteczności leczenia w badaniach klinicznych. Wartości wskaźnika mogą wahać się od 0, przy braku zmian skórnych, do 72, przy najcięższej postaci skórnej. Do obliczenia PASI konieczne jest określenie rodzaju zmian skórnych: rumienia (R), stwardnienia - grubości blaszek łuszczykowych (S) i łuszczenia (Ł). Nasilenie zmian skórnych określone jest odpowiednią wartością liczbową od 0 do 4 (0 - nieobecne zmiany, 1 - nieznaczne, 2 - umiarkowane, 3 - znaczne, 4 - ekstremalne). Stopień zajęcia powierzchni ciała punktuje się od 0 do 6 (0 – brak zmian skórnych, 1 – powierzchnia zajętej skóry poniżej 10%, 2 – zajęta powierzchnia między 10 - 30%, 3 - między 30 - 50%, 4 - między 50 - 70%, 5 - między 70 - 90%, 6 - powyżej 90%).

Wzór na wyliczenie PASI przedstawia się następująco:

$0,1 (R+S+L) \times \text{powierzchnia zajętej skóry głowy (G)} + 0,2 (R+S+L) \times \text{powierzchnia zajętej skóry kończyn górnych (KG)} + 0,3 (R+S+L) \times \text{powierzchnia zajętej skóry tułowia (T)} + 0,4 (R+S+L) \times \text{powierzchnia zajętej skóry kończyn dolnych (KD)}$

Ograniczeniem skali PASI jest brak oceny zmian zlokalizowanych poza skórą (paznokcie i stawy) oraz brak uwzględnienia objawów takich, jak: punkcikowate krwawienie, nasilenie świądu lub bolesność zmian łuszczycowych.

Inną skalą używaną do oceny stanu miejscowego w łuszczycy jest **Sa-PASI** (Self administred Psoriasis Area and Severity Index), gdzie pacjent sam ocenia stopień zaawansowania zmian. Chory zaznacza na sylwetkach człowieka lokalizację zmian, określa na trzech skalach wizualno - analogowych intensywność rumienia, złuszczenia i grubość tarczki łuszczycowej, osobno dla każdej ze zmian [110].

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala **PGA** (Psoriasis Global Assessment) - zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1 - oznacza brak zmian łuszczycowych, 2 - pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3 - nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4 - stopień pośredni między 3 a 5, 5 - umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6 - znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7 - najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień [111].

Procentowe zajęcie powierzchni ciała przez tarczki łuszczycowe określane jest przez **BSA** (Body Surface Area) [112]. Wyróżniono następujące stopnie zaawansowania łuszczycy:

- stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%,
- umiarkowany przy zajęciu skóry w 5 - 20%,
- umiarkowany - zaawansowany, gdy procent chorobowo zmienionej skóry wynosi 20 - 30%, lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy,
- zaawansowany - zajęcie skóry powyżej 30%

American Academy of Dermatology rekomenduje do oceny łuszczycy jedynie skalę PASI oraz określenie procentowego zajęcia skóry - BSA.

Ocena zmian paznokci

W ocenie zmian paznokci coraz częściej wykorzystywany wskaźnik NPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Branych pod uwagę jest w nim osiem charakterystycznych cech dla łuszczycy takich jak: punkcikowate zagłębienia, białe zabarwienie paznokci, wykruszanie się

płytki paznokciowej, czerwone plamki w rąbku u podstawy paznokcia, oddzielanie się paznokcia od łożyska, nadmierne rogowacenie łożyska paznokcia, odpryskowe krwotoczki i zmiany zabarwienia o typie kropli oliwy [113].

1.2.3. Ocena jakości życia u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów wywierają silny wpływ na wiele dziedzin życia chorych. Zmianom skórny towarzyszy często ból i świąd. Bolesność dotyczy najczęściej zmian na dłoniach i stopach zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby. Zmiany te oraz zajęcie stawów w przebiegu ŁZS prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania i wykonywania codziennych czynności domowych i zawodowych. Nasilone uczucie świądu może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń depresyjnych [114]. Do zaburzeń somatycznych dołącza się często poczucie wstydu i napiętnowania związane ze świadomością widocznych dla otoczenia zmian skórnych. Kłopotliwe dla chorych staje się uprawianie sportu, wypoczynek, kontakt fizyczny z innymi osobami. Część chorych z tych względów wystrzega się kontaktów społecznych, także część społeczeństwa unika kontaktów z osobami ze zmianami skórnymi. Potrzeba ukrycia choroby zmusza do stosownego ubioru zasłaniającego ciało. Łuszczyca wpływa negatywnie na sytuację materialną, może utrudniać przebieg kariery zawodowej, część zawodów nie może być przez chorych wykonywana. Emocjonalne, psychospołeczne i fizyczne aspekty łuszczycy mogą być przyczyną przewlekłego stresu. Zwiększony jest odsetek osób z zespołem depresyjnym, a nawet z myślami samobójczymi. Do grupy najbardziej narażonej na rozwój depresji należą kobiety, osoby hospitalizowane, alkoholicy, bezrobotni i osoby samotne [115]. W badaniach Rapp i wsp, które porównywały jakość życia chorych z łuszczycą i innymi przewlekłymi schorzeniami takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nowotwory, choroby układu krążenia i depresję, osoby z łuszczycą oceniały jakość swojego życia lepiej jedynie od chorych z zastoinową niewydolnością serca i depresją [56]. Do oceny jakości życia osób z chorobami skórnymi i łuszczycą opracowane zostały liczne narzędzia.

Kwestionariusz DLQI

Obniżenie jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów oceniane jest najczęściej za pomocą kwestionariusza DLQI (Dermatology Life Quality Index) [117]. Jest to skala stworzona w 1994r. przez Finlaya i Khana, składająca się z dziesięciu punktów dotyczących

związku zmian skórnych i podejmowania codziennej aktywności przez chorych. Polska wersja językowa skali opracowana została w 2003r. w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu [118]. Ankieta przeznaczona jest dla pacjentów powyżej 16 r.ż. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczą problemów istniejących w ciągu ostatniego tygodnia. Oceniany jest tu wpływ objawów skórnych na funkcjonowanie chorego i jego decyzje warunkowane nasileniem dolegliwości. Odpowiedź na każde pytanie, w zależności od stopnia dolegliwości, oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów. Chory może ominąć pytania z wersją odpowiedzi "nie dotyczy". Wynik końcowy stanowi sumę wszystkich punktów i wynosi 0 - 30 punktów.

Poszczególnym zakresom wyniku końcowego przyporządkowano współczynnik GQ (global question) od 0 do 4. Współczynnik GQ = 0 przypisano dla zakresu 0 - 1 skali DLQI, oznacza normalną jakość życia, GQ = 1 przypisano dla sumy punktów od 2 do 5, oznacza nieznacznie obniżoną jakość życia, GQ = 2 dla sumy punktów od 6 do 10, oznacza umiarkowanie obniżoną jakość życia, GQ = 3 dla 11 do 20 punktów oznacza mocno obniżoną jakość życia oraz GQ = 4 dla punktów od 21 do 30 oznacza bardzo mocno obniżoną jakość życia [119].

Kwestionariusz ogólny (SF-36)

Kwestionariusz SF-36 (Short Form-36) składa się z trzydziestu sześciu pytań odnoszących się do ośmiu aspektów życia-psychicznych, fizycznych i społecznych [120]. Adresowany jest do osób powyżej 14 r.ż. Dla każdej części kwestionariusza punktacja wynosi od 0 do 100 punktów. Obniżenie jakości życia jest wprost proporcjonalne do ilości zebranych punktów. Za istotną różnicę, która świadczy o zmianie jakości życia, uważa się zmianę o 5 lub więcej punktów w obrębie jednej domeny. Konstrukcja kwestionariusza pozwala na porównanie jakości życia uwarunkowanej zdrowiem między różnymi chorobami, ponieważ nie zawiera pytań o specyficzne dla konkretnego schorzenia dolegliwości.

Inwentarz Depresji Becka (BDI)

Skrócony Inwentarz Depresji Becka (Beck Depression Inventory - Short Form) składa się z 13 pytań jednokrotnego wyboru, dotyczących spadku nastroju, niepewności przyszłości, poczucia niewydolności, utraty satysfakcji, poczucia winy i poniesionej kary, spadku akceptacji własnej osoby, samooskarżania, obecności myśli samobójczych, płaczliwości, drażliwości, rezygnacji z kontaktów społecznych, trudności w podejmowaniu decyzji. Pytania

są oceniane w skali od 0 do 3 punktów. Wynik powyżej 10 punktów świadczy o występowaniu objawów depresyjnych [121].

1.3. Rekomendacje dotyczące leczenia poszczególnych postaci łuszczycowego zapalenia stawów.

Na podstawie uzgodnionej opinii ekspertów oraz danych naukowych zawartych w piśmiennictwie, Grupa do Badań Naukowych i Oceny Łuszczycy i Łuszczycowego Zapalenia Stawów (Group for Reserch and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA), opublikowała rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego w różnych postaciach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów [100].

Postaci i obrazy kliniczne dla zaleceń terapeutycznych podzielono na:

1. Postać obwodową.
2. Zmiany skórne i paznokci.
3. Postać osiową.
4. Formę *dactylitis*.
5. Zapalenie ścięgien.

Postać obwodowa

Rozpoznanie postaci obwodowej, wg badaczy, opierać się powinno na kryteriach CASPAR [93]. Ocena wstępna powinna zawierać określenie liczby bolesnych stawów (68), liczby obrzękniętych stawów (66), ocenę bólu przez pacjenta na skali analogowej, ogólną ocenę aktywności choroby i sprawności fizycznej (za pomocą kwestionariusza, np. HAQ - Health Assesment Questionnaire), ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, zmęczenie (mierzone np. za pomocą FACIT- Fatigue Scale) oraz wskaźniki stanu zapalnego takie jak OB lub CRP [101]. Wskazana jest ocena radiologiczna zajętych stawów, w zależności od stanu klinicznego. Uznano za korzystne oznaczanie antygenów zgodności tkankowej takich jak HLA B27, HLA B39, DQw3, ponieważ zauważono ich związek z większym ryzykiem progresji uszkodzenia stawów. Protekcyjne działanie wykazuje obecność antygenów DR7 i HLA B22. Występowanie w surowicy chorych przeciwciał antycytrulinowych może wiązać się z występowaniem postaci nadżerkowej.

Do niekorzystnych czynników rokowniczych postaci obwodowej łuszczycowego zapalenia stawów zaliczono:

- postać wielostawową,
- wysoką wartość OB,
- brak skuteczności dotychczasowej terapii,
- obecność zmian radiologicznych i klinicznych,
- pogorszenie sprawności ocenionej kwestionariuszem HAQ,
- obniżoną jakość życia, ocenioną kwestionariuszem SF36 (Short Form-36) lub DLQI (Dermatology Life Quality Index).

W leczeniu zalecono niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GSS) podawane dostawowo, leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh): metotrexat - Mtx, sulfasalazynę - SSA, leflunomid - LEF i leki hamujące TNF- α . Nie rekomenduje się ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów (GKS) ze względu na potencjalne ryzyko nasilenia zmian łuszczycowych. Stosowanie ich jest dopuszczalne z jednoczesnym podawaniem LMPCh.

Skóra i paznokcie

Postępowanie terapeutyczne zależy od rozległości i nasilenia zmian. Leczenie miejscowe, jako jedyne postępowanie terapeutyczne rekomenduje się w przypadkach, gdy: nie występują objawy ogólne, blaszki łuszczycowe zajmują mniej niż 5% powierzchni ciała, choroba nieznacznie obniża jakość życia, nie występują ograniczenia funkcjonalne i związane z nimi inwalidztwo, uzyskiwana jest dobra odpowiedź na leczenie miejscowe. W łuszczycy o przebiegu umiarkowanym i ciężkim leczeniem z wyboru jest fototerapia UVB/nb UVB, oral PUVA z acytretyną lub bez. Wyjątek stanowi lokalizacja zmian na potylicy, w okolicach pach i pachwin.

W przypadkach, gdy dochodzi do:

- pojawienia się objawów podmiotowych takich jak ból, krwawienie, świąd,
- obniżenia jakości życia w stopniu większym niż minimalny,
- niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe i zajęcia powyżej 5% powierzchni skóry, obecności łuszczycy grudkowej, uogólnionej lub krostkowej,
- obecności łuszczycy w miejscach wrażliwych (twarz, ręce/stopy, paznokcie,

zewewnętrzne narządy płciowe, skóra głowy),

- ograniczenia sprawności spowodowanego łuszczycą,

chorych kwalifikuje się do włączenia leczenia ogólnoustrojowego. Leczenie to w zależności od kolejności zastosowania dzieli się na I, II i III rzutu. Do leków I rzutu zalicza się: LMPCh, estry kwasu fumarynowego, inhibitory TNF- α , efalizumab. W II rzucie stosowane są acytretyna i alefacept, natomiast do III rzutu włącza się kwas hydroksymoczwowy, mykofenolan mofetilu i tioguaninę. W postaciach ze zmianami na paznokciach zalecane są retinoidy, doustna PUVA, cyklosporyna, inhibitory TNF- α i alefacept.

Postać osiowa

Rozpoznawana jest w oparciu o kryteria zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osoby z łuszczycą. Przyjmuje się, że do objawów osiowych, przy nieobecności zmian w innych stawach obwodowych, zaliczane jest także zajęcie stawów biodrowych i barkowych. Leczenie jest analogiczne do leczenia ZZSK.

Palce kielbaskowate

Forma *dactylitis* - określona, jako jednolity obrzęk palca lub palców, towarzyszący zapaleniu stawów lub będący jedyną kliniczną manifestacją łuszczycowego zapalenia stawów. Ostry stan zapalny jest klinicznym wskaźnikiem ciężkości przebiegu zapalenia stawów. Palce kielbaskowate mogą być jedyną demonstracją łuszczycowego zapalenia stawów. W swoich wytycznych GRAPPA zaleca w leczeniu stosowanie doustnych NLPZ, miejscowo GKS, LMPCh oraz inhibitorów TNF- α .

Zapalenie przyczepów ścięgniastych

Ta postać rozpoznawana jest w badaniu przedmiotowym, jako ból, obrzęk, bolesność w trakcie palpacji lub ucisku w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej. W badaniach obrazowych wykorzystuje się USG lub MRI. W izolowanych przypadkach najczęściej stosowane są miejscowo GKS oraz ogólnoustrojowo NLPZ. Jeżeli nie uzyskano dostatecznej odpowiedzi na zastosowane leczenie rekomendowane są LMPCh oraz inhibitory TNF- α .

1.4. Zespół metaboliczny

1.4.1. Definicja i kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny (ZM) jest zbiorem wzajemnie powiązanych czynników zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań. Stanowi przedmiot licznych badań ze względu na przyczynę zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia.

Pierwszy polski opis „cukrzycy skojarzonej”- współistnienia wielu czynników ryzyka miażdżycy powstał ponad pół wieku temu dzięki pracy Jakuba Węgieńko [122]. Wielu autorów XX wieku łączyło występowanie zaburzeń metabolicznych z rozwojem choroby wieńcowej. W 1988r przez Reavena nazwany został zespołem X i obejmował grupę współzależnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: hiperinsulinemię, insulinooporność, zaburzenia tolerancji glukozy, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze [123]. W 1999 r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation, WHO) wprowadziła termin „zespół metaboliczny”, który obowiązuje do dziś [124]. Do rozpoznania niezbędnym elementem miała być nietolerancja glukozy, hiperglikemia na czczo, cukrzyca i/lub insulinooporność oraz dwa z pozostałych kryteriów:

- otyłość: u mężczyzn wskaźnik talia/biodro (waist/hip ratio, WHR) $> 0,9$; u kobiet $> 0,85$ lub wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$,
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$),
- dyslipidemia: stężenie triglicerydów $\geq 150 \text{ mg/dl}$ i/lub HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn oraz $< 39 \text{ mg/dl}$ u kobiet,
- mikroalbuminuria ($\geq 20 \text{ }\mu\text{g/min}$ lub wskaźnik albumina/kreatynina $\geq 30 \text{ mg/dl}$).

W 2001 r. ukazał się Trzeci Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u dorosłych (NCEP ATP III, Third Report of National Cholesterol Education Program-NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III) [125]. Rozpoznanie zespołu metabolicznego wymaga tu obecności, co najmniej trzech z pięciu następujących kryteriów:

- otyłość brzuszna (obwód talii $> 102 \text{ cm}$ u mężczyzn i $> 88 \text{ cm}$ u kobiet),
- stężenie triglicerydów $\geq 150 \text{ mg/dl}$,

- stężenie HDL < 40 mg/dl u mężczyzn, < 50 mg/dl u kobiet,
- ciśnienie tętnicze $\geq 135/85$ mmHg,
- glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl

Najbardziej aktualne kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego ogłoszono w Berlinie w 2005 r. przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (International Diabetes Federation, IDF) [126]. Do rozpoznania wymagana jest obecność:

- otyłości centralnej: obwód w talii ≥ 94 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet w populacji europejskiej oraz dwóch z wymienionych poniżej:
- ciśnienia tętniczego $\geq 135/85$ mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego,
- zwiększonego stężenia triglicerydów ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii,
- obniżonego stężenia HDL-cholesterolu < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn oraz < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet lub leczenie dyslipidemii,
- zwiększonego stężenia glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub leczenie rozpoznanej cukrzycy typu 2.

1.4.2. Epidemiologia zespołu metabolicznego

Dane dotyczące chorobowości różnią się dla poszczególnych grup etnicznych, płci, przedziałów wiekowych. W badaniu NHANES III przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki wg kryteriów NCEP ATP III, częstość występowania zespołu metabolicznego dla rasy białej wynosiła: 24% dla mężczyzn i 23% dla kobiet, dla Afroamerykanów: 13,9% dla mężczyzn i 20,9% dla kobiet, dla Amerykanów pochodzenia latynoskiego: 20,8% dla mężczyzn i 27,2% dla kobiet. Częstość występowania wzrastała z wiekiem. Wśród mężczyzn w wieku 60-69 lat wynosiła 45%, a wśród kobiet 42% [127].

W Polsce przeprowadzono kilka badań dotyczących występowania zespołu metabolicznego. W badaniu Pol-MONICA wg kryteriów WHO zespół metaboliczny rozpoznano u 20,6% mężczyzn i 17,4% kobiet. Badanie prowadzono wśród osób w wieku 20 - 74 lat [128]. Kolejne badanie NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus

Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca) z 2002r. wykazało częstość występowania zespołu metabolicznego u 18% mężczyzn i 22% kobiet w wieku od 18 do 94 lat. Do oceny zastosowano tu kryteria NCEP ATP III [129]. W badaniu WOBASZ prowadzonym w latach 2003 - 2005 zastosowano kryteria NCEP ATP III i kryteria zmodyfikowane NCEP ATP III. Wg tych kryteriów zespół metaboliczny stwierdzony został u 19,5% mężczyzn i 18,6% kobiet oraz odpowiednio 23% mężczyzn i 20% kobiet. Obserwowano różnice w zależności od zamieszkiwanego terenu. Najwyższe odsetki chorych stwierdzono w województwie wielkopolskim (33% mężczyzn), najniższe zaś w województwie lubelskim (16% mężczyzn) i podkarpackim (17% kobiet) [130].

1.4.3. Patomechanizm rozwoju zespołu metabolicznego

Patomechanizm rozwoju zespołu metabolicznego jest złożony. Znaczenie tu mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Dotychczas wykryto wiele genów wpływających na powstanie zespołu metabolicznego. Dowodzą tego liczne przypadki rodzinnego występowania składowych ZM [131]. Do czynników środowiskowych zalicza się niedożywienie w życiu płodowym, zaburzenia w organogenezie układu wyspowego trzustki, układu sercowo-naczyniowego i tkanki tłuszczowej u płodu. W okresie późniejszym wpływ na ujawnienie się zespołu metabolicznego wywiera przede wszystkim styl życia, obejmujący niedostateczną aktywność fizyczną, skutkującą zmniejszeniem siły mięśniowej i wydolności fizycznej oraz nadmierne spożycie wysoko przetworzonej, bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe i cukry proste żywności.

Podstawą w rozwoju zespołu metabolicznego wydaje się być otyłość trzewna i insulinooporność definiowana, jako stan, w którym następuje nieadekwatna odpowiedź organizmu w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów lub białek w stosunku do ilości wydzielanej lub podanej insuliny [132].

Otyłość trzewna

Mianem otyłości określa się stopień odżywienia przy BMI powyżej 30kg/m^2 . Zależnie od obszarów rozmieszczenia tkanki tłuszczowej otyłość określa się, jako gynoidalną, zwaną pośladkowo udową i androidalną określaną, jako trzewną lub brzuszную. W celu zróżnicowania obu rodzajów używa się wskaźnika WHR, który stanowi stosunek obwodu talii do obwodu

bioder na wysokości kolców biodrowych górnych. Otyłość androidalną rozpoznaje się przy wskaźniku WHR większym lub równym 0,85 u kobiet i 0,9 u mężczyzn [133]. Tkanka tłuszczowa poza magazynowaniem energii jest także aktywnym gruczołem endo- i parakrynnym. Do produkowanych przez nią hormonów należy m.in. leptyna i rezystyna. Tkanka tłuszczowa jest również miejscem produkcji angiotensynogenu. Komórki tłuszczowe uczestniczą w wydzielaniu cytokin, takich jak TNF- α , interleukina-6, adiponektyna, TGF- β [134].

Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej powoduje ujawnienie się i zwiększenie insulinooporności poprzez wiele czynników [131,135]:

- zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych w następstwie zwiększonej lipolizy oraz wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w adipocytach prowadzi do hamowania glikolizy i zmniejszenia wychwytu glukozy przez komórki,
- zmniejszenie liczby i upośledzenie funkcji transporterów glukozy, zwłaszcza hamowanie aktywności glukotransportera GLUT-4, występującego w komórkach tłuszczowych i mięśniowych. To zaburzenie może być przyczyną insulinooporności postreceptorowej,
- przewlekłe zwiększone stężenie cytokin zapalnych w tym TNF- α , interleukiny 6, inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). TNF- α hamuje czynność receptorów insulinowych, obniża ekspresję GLUT-4 w komórkach mięśniowych. Poprzez hamowanie receptorów transkrypcyjnych (Peroxisome Proliferator Activated Receptors, PPAR- γ) w adipocytach, zmniejsza syntezę trójglicerydów i zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych. IL-6 hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej. PAI-1 wpływa na procesy krzepnięcia, ma związek z wydzielaniem proinsuliny i insuliny, pobudza uwalnianie białek stymulujących wzrost prowadząc do rozwoju zmian miażdżycowych,
- obniżone stężenie adiponektyny, glikoproteiny wywierającej ochronny wpływ na rozwój insulinooporności i cukrzycy typu 2,
- upośledzenie funkcji receptorów adrenergicznych β_3 w tkance tłuszczowej prowadzące do zaburzeń lipolizy i termogenezy,
- hiperleptynemię - jako wtórne zjawisko względem oporności na leptynę. U chorych z otyłością obserwuje się zwiększone stężenia leptyny we krwi. Leptyna może

uczestniczyć w wywoływaniu insulinooporności postreceptorowej.

Insulinooporność

Insulinooporność jest jednym z głównych czynników patogenetycznych w rozwoju zespołu metabolicznego. Zjawisko to dotyczy tkanki mięśniowej, wątroby, tkanki tłuszczowej i nerek. Insulinooporność prowadzi do upośledzenia tolerancji glukozy, nieprawidłowej glikemii na czczo, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynolizy, otyłości wisceralnej, nadciśnienia tętniczego, różnego typu powikłań sercowo-naczyniowych związanych z procesem miażdżycowym [136]. W warunkach fizjologicznych insulina działa wazodylatacyjnie i antyaterogennie. Związane jest to z syntezą tlenu azotu w komórkach endotelium. W warunkach hiperinsulinemii i insulinooporności ulega upośledzeniu aktywność ATP-zależnej pompy sodowo - potasowej, a wzrasta aktywność pompy sodowo - protonowej, powodując wzrost stężenia Na^+ i Ca^{2+} wewnątrz komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej. Skutkuje to nadmierną reaktywnością ściany naczynia na katecholaminy i angiotensynę. Poprzez obkurczenie naczyń nerkowych dochodzi do stymulacji układu RAA (renina – angiotensyna - aldosteron). Hiperinsulinemia prowadzi bezpośrednio również do przerostu mięśnia sercowego, proliferacji miocytów ściany naczyń. Konsekwencją tych zjawisk jest wzrost oporu obwodowego, pojemności minutowej, wolemii, rozwój nadciśnienia tętniczego [137].

Insulinooporność wraz z dysfunkcją komórek beta odpowiadają za rozwój cukrzycy typu 2. Wolne kwasy tłuszczowe uwalniane w przebiegu lipolizy obniżają ekspresję genu transportera glukozy (GLUT4), hamują fosforylację glukozy zmniejszając syntezę glikogenu oraz tlenową przemianę glukozy. W wątrobie FFA upośledzają działanie insuliny hamując glikolizę, zwiększając glukoneogenezę, glikogenolizę oraz produkcję VLDL. Przy zmniejszonym tkankowym zużyciu glukozy i wzmożonej produkcji glukozy w wątrobie dochodzi do hiperglikemii początkowo wyrównywanej przez kompensacyjną hiperinsulinemię. Stopniowo dochodzi do pogorszenia funkcji komórek beta i rozwoju klinicznie jawnej cukrzycy.

Wpływ hiperinsulinemii na rozwój dyslipidemii polega na zwiększeniu lipolizy, co skutkuje wzrostem stężeń wolnych kwasów tłuszczowych (free fatty acids, FFA), triglicerydów (TG), lipoprotein o bardzo małej gęstości oraz (very low-density lipoprotein,

VLDL) oraz obniżeniem stężenia HDL cholesterolu (HDL-Ch). W warunkach oporności na insulinę napływające do wątroby wolne kwasy tłuszczowe warunkują wzrost syntezy lipoproteiny VLDL odpowiedzialnej za hipertriglicerydemię. Dochodzi do wymiany estrów cholesterolu i trógllicerydów między lipoproteinami. W rezultacie powstają zmiany fenotypu LDL i HDL. Małe lipoproteiny LDL, podatne na oksydację, nie zostają rozpoznane przez klasyczny receptor LDL i stają się wysoce aterogenne. Obniżenie stężenia HDL zaburza zwrotny transport cholesterolu z tkanek. Ze wzrostem stężenia triglicerydów związany jest wzrost stężenia lipoproteiny (a) - inhibitora fibrynolizy [136].

1.4.4. Związek występowania zespołu metabolicznego z rozwojem stanu zapalnego

W badaniach nad zespołem metabolicznym i patogenezą miażdżycy zwraca się dużą uwagę na funkcję immunologiczną, metaboliczną oraz endokrynną trzewnej tkanki tłuszczowej [138]. Tkanka tłuszczowa o tej lokalizacji bierze udział w rozwoju zespołu metabolicznego poprzez wydzielane przez nią adipokiny oraz przez liczne cytokiny, enzymy i czynniki wzrostu [139]. Substancje te wpływają na procesy metaboliczne przez regulację gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz na procesy krzepnięcia [140]. Z otyłością związany jest stan przewlekłego zapalenia o niskim stopniu (LGI, low grade inflammation) [141]. Stan zapalny w otyłości stymuluje rozwój chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2 [142]. Jednym z dowodów na powiązanie stanu zapalnego z zespołem metabolicznym, jest zmniejszenie stężenia CRP oraz insulinooporności, stężenia insuliny, cholesterolu całkowitego, triglicerydów i glukozy po podaniu salicylanów [143,144].

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , tumor necrosis factor)

Cytokina ta produkowana jest głównie przez makrofagi, w mniejszych ilościach przez inne komórki, m.in. fibroblasty, neutrofile, limfocyty oraz także przez adipocyty. Zauważono, że u osób otyłych, ekspresja czynnika martwicy nowotworów w tkance tłuszczowej jest podwyższona i związana jest z współistniejącą insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2 [145,146]. Wykazano także zależność między ilością rozpuszczalnych receptorów dla TNF- α : sTNFR1 i sTNFR2 a wysokością stężenia triglicerydów, insuliny na czczo oraz wielkością wskaźnika WHR. TNF- α spowalnia dalszy przyrost tkanki tłuszczowej, z czasem jednak

dochodzi do zmniejszenia wrażliwości komórek tłuszczowych na jego działanie [147]. Analizując efekt działania TNF- α na komórki trzustki w modelu zwierzęcym, zauważono, że w komórkach tych dochodziło do hamowania sekrecji insuliny pod wpływem stymulującej fizjologicznie glukozy [148]. Jako mechanizm tego działania TNF- α , przyjęto wpływ na białka substratowe receptorów insulinowych, wynikiem czego było powstanie insulinooporności [139]. Zwiększone stężenie TNF- α może również brać udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego przez wpływ na kondycję śródbłonna naczyniowego. Zmniejsza ekspresję mRNA dla syntazy tlenku azotu (NO), prowadząc do zaburzeń dylatacyjnych naczyń krwionośnych. TNF- α stymuluje gen dla angiotensyny, a także komórki śródbłonna naczyniowego do produkcji endoteliny 1 [139,140]. Zauważono również, iż podwyższona ekspresja TNF- α w tkance tłuszczowej nie zawsze korelowała ze wzrostem stężenia cytokiny na obwodzie [149] i wywierała tu głównie miejscowe działanie prozapalne [150].

Interleukina 6

Interleukina 6 jest cytokiną o działaniu plejotropowym, produkowaną przez liczne komórki układu immunologicznego, komórki endotelium, fibroblasty i adipocyty. Oceniono, że nawet 1/3 krążącej na obwodzie cytokiny pochodzi z adipocytów [150]. IL 6 jest jednym z najważniejszych czynników prozapalnych syntetyzowanych przez tkankę tłuszczową. Podobnie, jak w przypadku TNF, stwierdzono zależność między otyłością, której wielkość określono poprzez procentową zawartość tkanki tłuszczowej, a obwodowym stężeniem IL-6 [151]. Dodatkowo znaleziono związek między stężeniem IL-6 w osoczu a wielkością insulinooporności określanej za pomocą wskaźnika oporności insulinowej na czczo (fasting insulin resistance index, FIRI), jak również ze stężeniem insuliny i wysokością ciśnienia tętniczego, skurczowego i rozkurczowego [139]. IL-6 pobudza makrofagi do wydzielania czynnika tkankowego MCP-1, metaloproteinaz oraz receptorów dla utlenionych LDL. Stymuluje agregację płytek oraz proliferację mięśni gładkich. IL-6 wpływa na ekspresję białkowego mRNA w komórkach wątrobowych, w efekcie hamując syntezę albumin, z równoczesnym wzrostem produkcji białka C - reaktywnego przez hepatocyty. Wpływa także na regulację ciśnienia tętniczego poprzez pośrednie obniżenie syntezy tlenku azotu przez śródbłonek [151].

Adiponektyna

Adiponektyna (Adp) wydzielana przez komórki tłuszczowe, w warunkach fizjologicznych pełni rolę przeciwzapalną, przeciwmiażdżycową i chroniącą przed powstaniem cukrzycy [152,153]. Efektem działania adiponektyny jest zahamowanie wątrobowej glikoneogenezy i zwiększone zużycie glukozy przez mięśnie szkieletowe. Sugeruje się przyjęcie niskiego stężenia tego hormonu za swoisty predyktor wystąpienia cukrzycy typu 2 i miażdżycy.

W przypadku otyłości i insulinooporności ekspresja receptorów dla adiponektyny ulega paradoksalnie obniżeniu [154,155]. Również stężenie Adp w surowicy jest zmniejszone [156,157,158]. Można przypuszczać, że w zespole metabolicznym dochodzi do zmniejszenia sekrecji adiponektyny i wytworzenia na nią oporności. Nie jest dotychczas znany inhibitor Adp, możliwe jest, że hiperplastyczne, obciążone lipidami adipocyty nie są w stanie wydzielać odpowiedniej ilości hormonu.

Rola makrofagów w rozwoju stanu zapalnego w zespole metabolicznym.

W przebiegu otyłości dochodzi do infiltracji tkanki tłuszczowej przez makrofagi i rozwoju stanu zapalnego [141]. Między adipocytami i makrofagami dochodzi do wzajemnego wpływu na ekspresję genów w tym głównie dla TNF- α i IL-6 [71]. Można sądzić, że adipocyty odpowiedzialne są za inicjację procesu zapalnego, natomiast makrofagi za jego nasilenie poprzez naciekanie tkanki tłuszczowej [159]. Ilość obecnych makrofagów w adipocytach jest znacznie większa u osób otyłych niż szczupłych, a ich ilość obniża się wraz z obniżeniem masy ciała i objętości tkanki tłuszczowej [160]. Stwierdzono również, że liczba makrofagów w tkance tłuszczowej wiąże się z wysokością stężenia glukozy i insuliny we krwi [161]. Można wnioskować, że insulinooporność wywiera istotny wpływ na procesy zapalne w tkance tłuszczowej. Stopień infiltracji makrofagów zależy od rodzaju tkanki tłuszczowej i większy jest w tkance trzewnej niż zlokalizowanej podskórnice [161]. W otyłości dochodzi do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), będących stymulatorami aktywacji makrofagów, wpływając poprzez jądrowy czynnik transkrypcyjny NFkB na ekspresję genów uczestniczących w stanie zapalnym [162]. W badaniach na zwierzęcych modelach stwierdzono, że wolne kwasy tłuszczowe są w stanie wpływać na sekrecję TNF- α przez makrofagi, a wtórnie, na produkcję IL-6 przez adipocyty [163]. W innych badaniach na

komórkach zwierzęcych obserwowano, że egzogenna leptyna może wpływać na sekrecję cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6 przez makrofagi oraz zwiększać aktywność fagocytarną makrofagów [164].

Rola stresu oksydacyjnego w rozwoju stanu zapalnego w zespole metabolicznym

Z otyłością związany jest dodatni bilans energetyczny przyczyniający się do produkcji reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) i powstawania stanu zapalnego, mającego wpływ na pozostałe składowe zespołu metabolicznego [165]. Udowodniony został związek między objętością tkanki tłuszczowej a stresem oksydacyjnym i zawartością ROS w adipocytach, odgrywających rolę w powstawaniu stanu zapalnego [166] oraz insulinooporności [167].

Wskaźniki stanu zapalnego w zespole metabolicznym

Białko C - reaktywne (C - reactive protein, CRP), zostało po raz pierwszy odkryte w 1930 roku. Częsteczką ludzkiego CRP występuje pod postacią pentameru mającego zdolność dysocjacji na monomery. W krwiobiegu występuje zarówno forma natywna jak i prozapalna forma monomeryczna. CRP syntetyzowane jest w hepatocytach, adipocytach oraz makrofagach [168]. Wysoce czuła metoda oznaczenia CRP (hsCRP) w zakresie wartości 0,5 - 10 mg/dl pozwala na zdiagnozowanie procesu zapalnego nawet o niewielkim natężeniu, spotykanym w miażdżycy i zespole metabolicznym.

Białko C - reaktywne bierze udział w aktywacji układu dopełniacza, pobudzaniu makrofagów do fagocytozy oraz w modyfikowaniu agregacji płytek krwi. Stężenie jego może być dobrym, prostym w oznaczaniu wskaźnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo - naczyniowych. Obserwowano zależność między stężeniem CRP w surowicy a wartościami ciśnienia tętniczego [169,170]. W badaniach wykazano również związek stężenia homocysteiny z podwyższonym stężeniem CRP wśród chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [171].

Podwyższone stężenia CRP korelują ze wzrostem ryzyka zdarzeń kardiologicznych i mogą być pomocne w szacowaniu prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań sercowo - naczyniowych. Niskie ryzyko dotyczy hsCRP < 1 mg/dl, umiarkowane od 1 do 3 mg/dl, powyżej 3 mg/dl - ryzyko jest wysokie. Wzrost stężenia białka C-reaktywnego wyprzedza

zazwyczaj zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. CRP aktywuje inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1, czynnik Hagemana (czynnik XII krzepnięcia krwi) oraz działa hamująco na aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu, prostacykliny PGI₂ i syntazy tlenku azotu (e NOS). Wpływa na zwiększenie liczby receptorów dla angiotensyny 2 oraz endoteliny [172].

W wyniku przewlekłego narażenia na czynniki uszkadzające np. wysokie ciśnienie tętnicze, komórki śródbłonna stają się miejscem produkcji cytokin prozapalnych (IL 1, TNF- α). Cytokiny te wzmagają sekrecję IL 6, będącej modulatorem odpowiedzi na proces zapalny. W efekcie miejscowy stan zapalny może stać się przyczyną uogólnionego stanu zapalnego. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istnienie związku między stężeniem CRP a wzrostem częstości występowania udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego [173] oraz wartościami HbA1c i glikemii poposiłkowej [174]. Znamienne częstsze występowanie podwyższonego stężenia CRP, TNF- α , IL 6 obserwowano w trakcie badania WISE (Woman's Ischemia Syndrome Study), w grupie osób z otyłością skojarzoną z łącznie występującymi składowymi zespołu metabolicznego, niż w grupie osób z wysokim BMI [175].

1.4.5. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi metabolicznemu

1.4.5.1. Rola kwasu moczowego w rozwoju zespołu metabolicznego

Kwas moczowy jest słabym kwasem organicznym. W osoczu, w warunkach fizjologicznych, znajduje się w postaci dobrze rozpuszczalnego moczanu sodowego. W około 70% wydalany jest z moczem. Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy często towarzyszy otyłości, nietolerancji glukozy, hiperinsulinemii, hiperlipidemii i nadciśnieniu tętniczemu. Mimo, iż hiperurykemia nie jest obecnie składową zespołu metabolicznego to wielu badaczy postulowało, aby uznać jej ścisły związek z ZM [176].

W badaniach klinicznych zauważono współwystępowanie wysokiego stężenia kwasu moczowego z przebytymi incydentami sercowo - naczyniowymi, w tym z zawałem serca i udarem mózgu oraz w szczególności z nadciśnieniem tętniczym [177,178]. Rola kwasu moczowego w patogenezie miażdżycy jest wciąż przedmiotem badań. Obserwuje się wpływ hiperurykemii na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna, aktywację subklinicznego stanu zapalnego w obrębie ścian naczyń, stres oksydacyjny [179].

Wykazano, że hiperurykemia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym nadciśnienia tętniczego [178].

Wielu badaczy obserwowało zależność między stężeniem kwasu moczowego a otyłością, zwłaszcza z centralną dystrybucją tkanki tłuszczowej [180,181].

Istnieją sprzeczne dane na temat związku między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a stężeniem glukozy. Obserwowano współwystępowanie hiperurykemii i cukrzycy typu 2 [182]. W wielu badaniach nie stwierdzano takich zależności, a nawet donoszono o ujemnym związku hiperurykemii a glikemią [183]. Rozbieżne wyniki spowodowane mogą być wpływem glukozy i insuliny na wydalanie nerkowe kwasu moczowego. Hiperglikemia jest czynnikiem urykozurycznym, zmniejszając wychwyt zwrotny kwasu moczowego i obniżając jego stężenie w surowicy [183], natomiast hiperinsulinemia i insulinooporność współlistnieją z obniżonym klirensiem kwasu moczowego [184]. Wydaje się, zatem, że stężenie kwasu moczowego może być podwyższone w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy poprzedzającej wystąpienie jawnej cukrzycy typu 2, a obniżone w rozwiniętej cukrzycy.

W licznych pracach zauważono negatywną korelację między stężeniami kwasu moczowego i frakcji HDL cholesterolu oraz związek hiperurykemii z hipertriglicerydemią. Ciekawym jest, że hipertriglicerydemia wywołana eksperymentalnie nie wpływa na stężenie kwasu moczowego, również nie stwierdzono zjawiska odwrotnego [185]. Próbuje się ten fakt tłumaczyć udziałem czynników środowiskowych jednocześnie wpływających na stężenia kwasu moczowego i triglicerydów w surowicy: nadużywania alkoholu i diety bogatokalorycznej [186,187].

1.4.5.2. Aterogenna dyslipidemia

Zgodnie z kryteriami IDF, dyslipidemia w zespole metabolicznym charakteryzuje się obniżonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu oraz zwiększonym stężeniem triglicerydów. Zaburzeniom tym towarzyszą często podwyższone stężenia lipoprotein resztkowych, apolipoproteiny B, obecność małych cząsteczek frakcji LDL cholesterolu, często bez zmian jego stężenia. Stanowią one niezależne czynniki rozwoju miażdżycy i określane są mianem aterogennej dyslipidemii [188]. Istnieje związek między dyslipidemią i insulinoopornością. W insulinooporności stężenie LDL jest zazwyczaj prawidłowe (u mężczyzn) lub nieco podwyższone (u kobiet), zmienia się jednak skład lipoprotein LDL. Charakteryzują się

mniejszym rozmiarem i mniejszą zawartością estrów cholesterolu od prawidłowych lipoprotein LDL typu A i określone są mianem lipoprotein typu B LDL. Te silnie aterogenne lipoproteiny odznaczają się dużą podatnością na utlenianie i większą zdolnością do infiltracji ścian naczyń krwionośnych [189]. Zaproponowane zostało przez Lemieux i wsp. pojęcie „talii hipertriglicerydemicznej” (hypertriglicerydemic waist) [190]. W swojej pracy badacze wykazali, że mężczyźni z hiperinsulinemią, podwyższonym stężeniem apolipoproteiny B i małych gęstych cząsteczek LDL cechują się obwodem talii ≥ 90 cm oraz stężeniem trójglicerydów ≥ 2 mmol/l (176 mg/dl). W raporcie NCEP-ATPIII na podstawie wielu badań uznano zwiększone stężenie LDL za jeden z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów NCEP-ATPIII, jeśli zespołowi metabolicznemu towarzyszy choroba wieńcowa, cukrzyca typu 2 lub jeśli ryzyko wystąpienia zdarzenia wieńcowego wynosi ponad 20% to stężenie LDL powinno być utrzymywane poniżej 100mg/dl [125].

2. CEL PRACY

Celem pracy jest:

1. Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i porównanie jej z populacją ogólną.
2. Ocena związku występowania zespołu metabolicznego z wybranymi parametrami klinicznymi oraz wykładnikami stanu zapalnego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.
3. Ocena związku między badanymi składowymi zespołu metabolicznego i zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi zespołowi metabolicznemu a wybranymi parametrami klinicznymi oraz wykładnikami aktywności stanu zapalnego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.
4. Ocena związku występowania zespołu metabolicznego, jego poszczególnych składowych i towarzyszących zaburzeń metabolicznych z kliniczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Badane grupy

Badaniem objęto grupę 79 pacjentów Oddziału Reumatologii oraz Poradni Reumatologicznej Miejskiego Szpitala Zespolonego w Olsztynie z rozpoznaniem łuszczycowym zapaleniem stawów według kryteriów CASPAR.

Badaną grupę stanowiło 42 mężczyzn i 37 kobiet. Wszyscy chorzy wyrazili w formie pisemnej świadomą zgodę na udział w badaniu.

U chorych wykluczono ostre i przewlekłe stany zapalne dróg oddechowych, układu moczowego, dróg rodnych, stomatologiczne i laryngologiczne ogniska zakażenia.

Z badania wykluczono chorych:

- z niewydolnością nerek (kreatynina powyżej 1,4 mg/dl),
- z uszkodzeniem wątroby (stężenie transaminaz powyżej dwukrotnej górnej granicy wartości referencyjnych),
- z chorobami tarczycy,
- z chorobami nowotworowymi,
- nadużywających alkoholu.

Grupę kontrolną stanowiły 24 osoby (12 mężczyzn i 12 kobiet), bez łuszczycy, łuszczycy w rodzinie i łuszczycowego zapalenia stawów.

Wywiad

Od każdego pacjenta zbierano szczegółowy wywiad uwzględniający wiek, w którym rozpoczęła się łuszczyca, wiek, w którym rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów, postać łuszczycy w trakcie pierwszego wysiewu, postać łuszczycowego zapalenia stawów oraz dane dotyczące dotychczasowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów.

Przeprowadzono wywiad w kierunku rodzinnego występowania łuszczycy, obejmujący pokrewieństwo pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci), drugiego stopnia (dziadkowie, wnukowie, rodzeństwo rodziców) i trzeciego stopnia (kuzyni).

Zebrano wywiad środowiskowy uwzględniający wykształcenie, miejsce zamieszkania, palenie papierosów i nadużywanie alkoholu.

Brano pod uwagę także czynniki predysponujące do rozwoju łuszczycy: występowanie infekcji, przyjmowanych leków z powodu chorób towarzyszących, urazów fizycznych.

Infekcję określono, jako objawy ostre wymagające stosowania ogólnej antybiotykoterapii, potwierdzone przez lekarza, poprzedzające do trzech tygodni wystąpienie łuszczycy.

3.2. Metody

Metodyka pomiarów antropometrycznych

U wszystkich pacjentów dokonywano pomiaru wzrostu, masy ciała (rano, na czczo) oraz obwodu talii. Obwód talii oznaczany był w połowie odległości między talerzem kości biodrowej a łukiem żebrowym. Wzrost oraz obwód talii określany był z dokładnością do 1,0 cm. Za wykładnik otyłości wisceralnej przyjęto obwód talii > 80 cm dla kobiet i > 94 cm dla mężczyzn. Pomiaru masy ciała dokonywano na wadze elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Wyniki pomiarów masy ciała i wzrostu użyto do oszacowania wskaźnika masy ciała - BMI. Obliczeń dokonano według wzoru: $BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 (\text{m}^2)$. Za prawidłowy wskaźnik masy ciała uznano wartość BMI powyżej 18,5 kg/m² i poniżej 25 kg/m², nadwagę rozpoznawano przy wartościach BMI między 25 i 29,9 kg/m², otyłość przy BMI powyżej 30 kg/m².

Wśród badanych dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego przy pomocy sfigmomanometru sprężynowego. Badanie wykonywano w pozycji siedzącej. Pomiaru te powtarzano trzykrotnie po 15 minutowym odpoczynku. Na podstawie średniej z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego obliczono średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Badania dokonywano przy użyciu mankietu z gumową poduszką o wymiarach: długość 35 cm, szerokość 20 cm. U chorych z otyłością użyto szerszych mankietów zgodnie z wytycznymi. U osób z wartościami ciśnienia tętniczego powyżej 135/85 mmHg wykonywano badanie metodą Holtera w celu wykluczenia wpływu stanu emocjonalnego na wynik badania. Za nieprawidłowe wyniki uznano wartości RR powyżej 135/85 mmHg, występujące w godzinach nocnych i porannych przed wstaniem z łóżka. Chorych poproszono o zapisywanie godzin udania się na spoczynek i porannego wstania.

Zgodnie z kryteriami International Diabetes Federation zespół metaboliczny rozpoznano u chorych z współwystępującą otyłością centralną (definiowaną obwodem talii przekraczającym 94 cm u mężczyzn i 80 cm u kobiet), z co najmniej dwoma zaburzeniami: zmniejszeniem stężenia frakcji HDL cholesterolu poniżej 40 mg/dl u mężczyzn i 50 mg/dl u

kobiet, zwiększeniem stężenia triglicerydów powyżej 150 mg/dl, podwyższeniem ciśnienia tętniczego skurczowego powyżej 135 mmHg i rozkurczowego powyżej 85 mmHg, zwiększeniem stężenia glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl.

Badania laboratoryjne

Krew żylna do badań pobierana była na czczo, po 12 godzinach od ostatniego posiłku, w godzinach porannych. Chorych proszono o unikanie używek na dwa dni przed badaniem. Wykonano oznaczenia: OB, CRP, morfologii krwi, profilu gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz TG), stężenia glukozy, kwasu moczowego, transaminaz i kreatyniny.

Oznaczenia:

OB – przy użyciu zestawu Sedi-i5

CRP - przy użyciu metody immunoturbidymetrycznej przy użyciu aparatury Cobas 6000

Lipidogram (mg/dl) - oznaczano stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL cholesterolu, trójglicerydów metodą spektrofotometryczną przy użyciu sprzętu Cobas 6000. Frakcję LDL cholesterolu obliczano przy pomocy wzoru Friedewalda.

Glukoza- przy użyciu testów komercyjnych

Kreatynina- przy użyciu metody kalorymetrycznej Jaffa

Aminotransferaza alaninowa (AlAT) i asparaginianowa (AspAT) - przy użyciu metody enzymatycznej

Morfologia - metodą konduktometryczną i cytometrii przepływowej przy użyciu sprzętu Sysmex XT 1800i.

Ocena stanu chorego

U chorych z postacią wielostawową aktywność choroby oceniono przy pomocy wskaźnika DAS 28 [101]. Brano pod uwagę ból i obrzęk stawów z 28 określonych (barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych rąk, kolanowych), wartość OB oraz oceny aktywności choroby według chorego ocenianej na 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS, Visual Analogue Scale). DAS 28 obliczany jest na podstawie wzoru:

$$0,555 \times \sqrt{\text{liczba bolesnych stawów}} + 0,282 \times \sqrt{\text{liczba obrzękniętych stawów}} + 0,7 \times \ln \text{OB} + 0,0142 \times \text{ocena ogólnego stanu zdrowia przez pacjenta w oparciu o 100-milimetrową analogową skalę VAS.}$$

W pracy indeks ten oznaczano przy użyciu odpowiedniego kalkulatora.

U chorych z postacią osiową do oceny aktywności choroby wykorzystano kwestionariusz BASDAI [103]. Index ten pozwala określić zmęczenie, ból kręgosłupowy i pozakręgosłupowy, sztywność oraz entezopatię. Ankieta zawiera 6 pytań dotyczących obecności i nasilenia objawów w ostatnim tygodniu. Pytania odnoszą się do zmęczenia, bólu szyi, pleców, bioder, bólu i obrzęków innych stawów, ogólnej oceny dyskomfortu tkliwych okolic, ogólnej oceny nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej. Odpowiedzi na pytania punktowane są na skali VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 10 maksymalne natężenie objawu lub sztywność trwającą powyżej 2 godzin. Wynik otrzymuje się wyciągając średnią z pierwszych 4 pytań i średniej z 5 i 6 pytania.

Nie oceniano aktywności choroby u osób z postacią z dominującym zajęciem stawów międzypaliczkowych dystalnych i postacią nielicznostawową.

Ocenę stanu skóry wykonano przy użyciu wskaźnika PASI [109]. Określono rodzaj zmian skórnych (rumień, grubość blaszek łuszczykowych i łuszczenie), nasilenie zmian skórnych określone jest odpowiednią wartością liczbową od 0 do 4 (0 - nieobecne zmiany, 1 - nieznaczne, 2 - umiarkowane, 3 - znaczne, 4 - ekstremalne), stopień zajęcia powierzchni ciała (0 - skóra niezmienniona, 1 - powierzchnia zajęta poniżej 10%, 2 - od 10 do 30%, 3 - od 30 do 50%, 4 - od 50 do 70%, 5 - od 70 do 90%, 6 - powyżej 90%). Wynik PASI poniżej 7 oznaczał łagodny, 7 - 14 umiarkowany i powyżej 14 ciężki stopień zaawansowania zmian skórnych.

Jakość życia chorych określono na podstawie polskiej wersji językowej kwestionariusza DLQI (Dermatology Life Quality Index) oceniając wpływ choroby skóry na funkcjonowanie pacjenta i podejmowanie decyzji uwarunkowanych nasileniem dolegliwości w ciągu ostatniego tygodnia [118]. Pytania kwestionariusza dotyczą aktywności towarzyskiej, zawodowej, seksualnej. Dyskomfort oceniany jest w skali od 0 - brak utrudnienia do 3 - bardzo duże utrudnienie. Do wyboru była także opcja „nie dotyczy”. Wynik obliczany jest jako suma wszystkich punktów.

3.3. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe i medianę. Analizowane zmienne zostały sprawdzone testem Shapiro - Wilka pod względem zgodności z rozkładem normalnym celem doboru odpowiedniego typu testowania. Do analizy porównawczej między grupami użyto testu t-Studenta, testu U Manna - Whitneya i testu Kruskala - Wallisa. Występowanie zależności między cechami ilościowymi zbadano przy użyciu współczynnika korelacji liniowej Pearsona dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym oraz współczynnika korelacji Spearmanna w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym. Wykazane różnice przyjęto za istotne statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$. Do obliczeń wykorzystano program StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com.

4. WYNIKI

Grupy - badana i kontrolna nie różniły się wiekiem, BMI, obwodem talii. Nie stwierdzono istotnych różnic w wysokości tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (Tab.1). W grupie badanej wykazano znamienne wyższe stężenia kwasu moczowego, $p = 0,003$, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono także znacząco niższe, choć nieistotne statystycznie stężenie frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,053$. Nie wykazano istotnych rozbieżności w zakresie wartości pozostałych parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Pomimo braku tych różnic stwierdzono znacznie częstsze występowanie zespołu metabolicznego wśród chorych na łuszczycowe zapalenie stawów niż w grupie kontrolnej. Zespół metaboliczny, zgodnie z kryteriami IDF, występował u 38 z 79 badanych osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, co stanowiło 48,1%. Wśród chorych kobiet ZM zdiagnozowano u 51,35%, wśród mężczyzn u 45,2%. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrastała wraz z wiekiem chorych. W gronie pacjentów do 50 roku życia wynosiła 36,1%, z czego u 23% kobiet i 43,4% mężczyzn. Powyżej 50 roku życia zespół metaboliczny rozpoznano u 58,1%. W tej grupie wiekowej zdecydowanie częściej występował u kobiet (66,6%) niż u mężczyzn (47,3%). W grupie kontrolnej ($n=24$) ZM rozpoznano u 25% badanych. Stwierdzono również większą częstość występowania ZM powyżej 50 r.ż.- 55,5% vs 6,6% poniżej 50 r.ż.

Ryc. 1. Występowanie zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i w grupie kontrolnej.

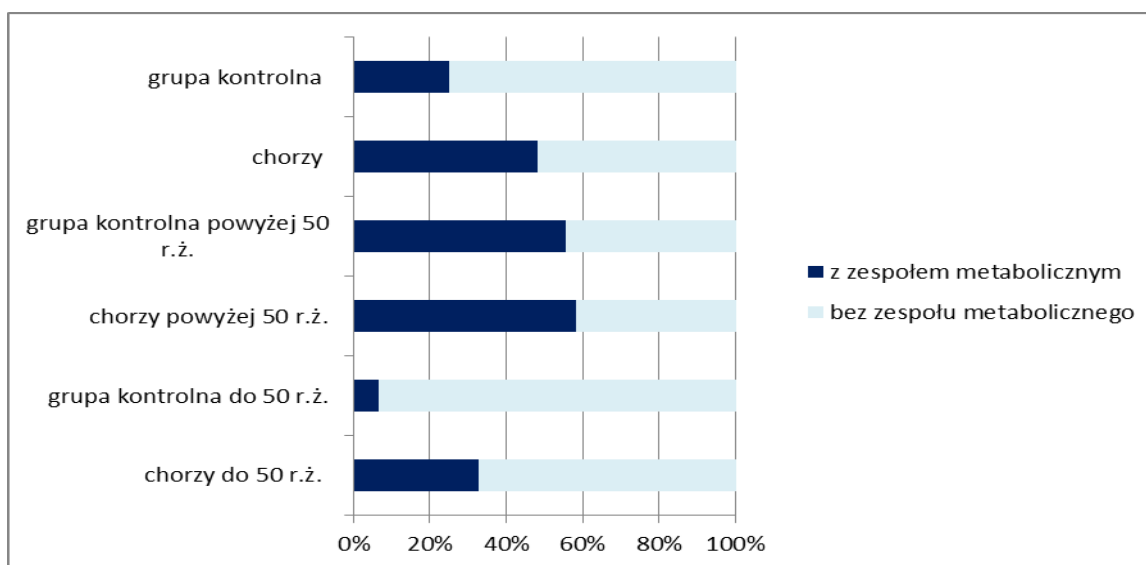


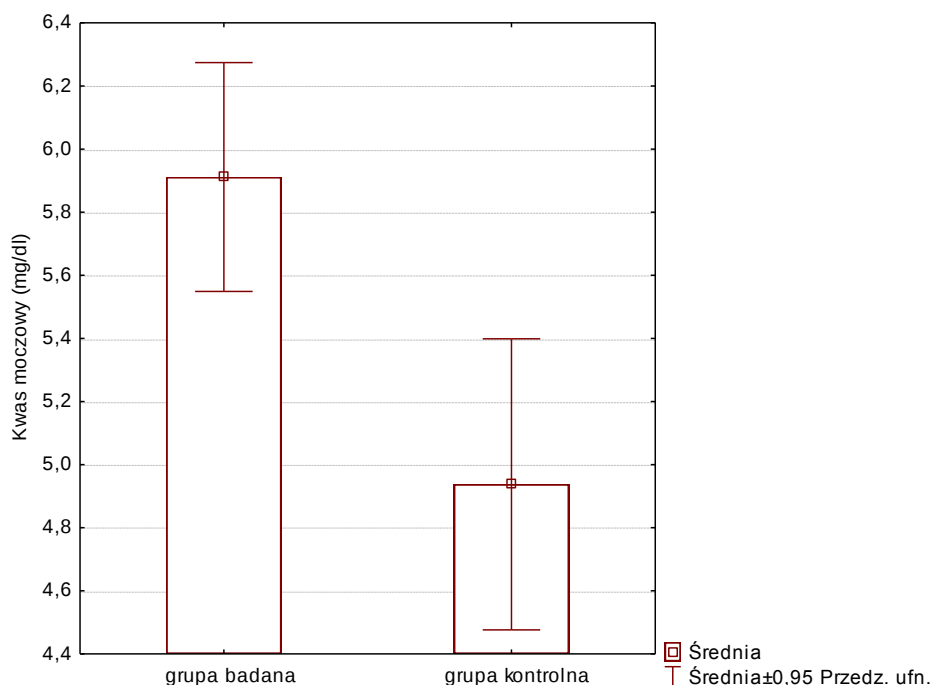
Tabela 1. Parametry antropometryczne i ciśnienie tętnicze w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna - Whitneya.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Wiek	51,6±13,3; 53	47,3±14,9;42,5	0,07
BMI (kg/m²)	28,2±4,6; 28,4	26,4±2,6;25,5	0,209
Obwód talii	88,2±13,3; 88,0	85,3±10,6;83	0,391
RR skurczowe (mmHg)	132,2±18,1; 130	131,2±12,6;130	0,935
RR rozkurczowe (mmHg)	83,6±11,3; 80	81,4±7,72;80	0,258

Tabela 2. Profil lipidowy oraz stężenie glukozy i kwasu moczowego w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono kolejno, jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna - Whitneya.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Cholesterol (mg/dl)	215,4±42,4;201	212,9±21,9;204,5	0,382
TG (mg/dl)	155,8±50,4;154	141,7±21,5;145	0,209
HDL (mg/dl)	49,7±12,2; 49	57,3±16,99;54	0,053
LDL (mg/dl)	135,3±42,6;126,4	134,6±27,6;127,3	0,555
Glc	88,2±10,8;87	84,7±6,4;84	0,164
Kwas moczowy (mg/dl)	5,9±1,6; 5,8	4,9±1; 4,8	0,003

Ryc. 2. Stężenie kwasu moczowego w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i w grupie kontrolnej, $p = 0,003$. Test U Manna - Whitneya.



4.1. Parametry antropometryczne, średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz parametry biochemiczne charakteryzujące zaburzenia metaboliczne w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów

Obwód talii jest niezbędnym warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego. Średni pomiar u kobiet wynosił 82,8 cm (SD = 10,4), natomiast w grupie mężczyzn 92,9 cm (SD = 13,9). Wielkość obwodu talii spełniającą kryterium do rozpoznania ZM stwierdzono u 54% osób z ŁZS. U kobiet kryterium to występowało częściej- u 62%, u mężczyzn u 52%. Na podstawie wskaźnika masy ciała, chorych zaklasyfikowano do grup z niedowagą (BMI < 18,5), prawidłową masą ciała (BMI 18,5 - 24,9), nadwagą (BMI 25 - 29,9) i otyłością (BMI > 30). Średnio dla wszystkich osób z łuszczycowym zapaleniem stawów BMI wynosił 28,2 (SD = 4,7), w grupie kobiet 28,3 (SD = 4,4), w grupie mężczyzn 28,1 (SD = 4,9).

Obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu lub leczoną dyslipidemię obserwowano u 47 chorych (59,4%) w tym u 32 badanych kobiet (86,4%) i u 15 badanych mężczyzn (35,7%).

Średnie stężenie HDL u wszystkich chorych na ŁZS równało się 49,7 mg/dl (SD = 10,8), w grupie kobiet 52 mg/dl (SD=13,6), w grupie mężczyzn 47,8 mg/dl (SD = 10,6). Wśród kobiet zaobserwowano większy rozrzut wyników od min – 32 mg/dl do max - 94 mg/dl. W gronie chorych z rozpoznaniem zespołem metabolicznym częstość występowania tego kryterium wyniosła 78,9%, przy czym wśród kobiet stanowiła ona 94,7%, zaś w grupie mężczyzn 63,1%.

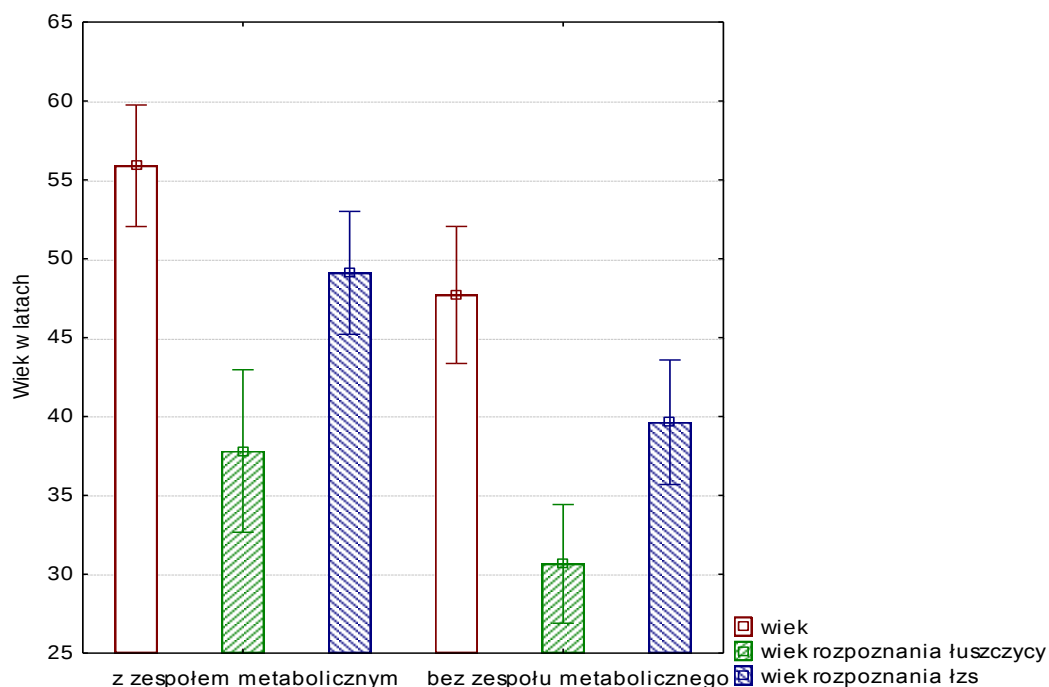
Wzrost stężenia triglicerydów w badaniu lub leczona dyslipidemia występowały u 56,9% chorych na ŁZS, w tym u 48,6% kobiet i 54,7% mężczyzn. Stężenie triglicerydów wynosiło średnio 155,8 mg/dl (SD = 50,4), u kobiet 151,3 mg/dl (SD = 50,2), u mężczyzn 159,8 mg/dl (SD = 50,9). Pośród chorych z zespołem metabolicznym, hipertriglicydemia była obecna u 84,2% kobiet i 73,6% mężczyzn.

Nadciśnienie tętnicze obserwowano u 40 pacjentów (50,6%). U kobiet wartości ciśnienia spełniające kryterium ZM występowały wśród 45,9%, a w grupie z rozpoznaniem zespołem metabolicznym 78,9%. W gronie mężczyzn częstości te stanowiły odpowiednio 54,7% i 94,7%. Średnio ciśnienie skurczowe wyniosło 132,2mmHg (SD = 18,1), wśród kobiet 130,3mmHg (SD = 19) i 133,9mmHg (SD = 17,3) u mężczyzn. Wysokość ciśnienia rozkurczowego równała się średnio 83,6mmHg (SD = 11,3), u kobiet- 84,3mmHg (SD = 9,7), u mężczyzn- 83,6mmHg (SD = 11,3).

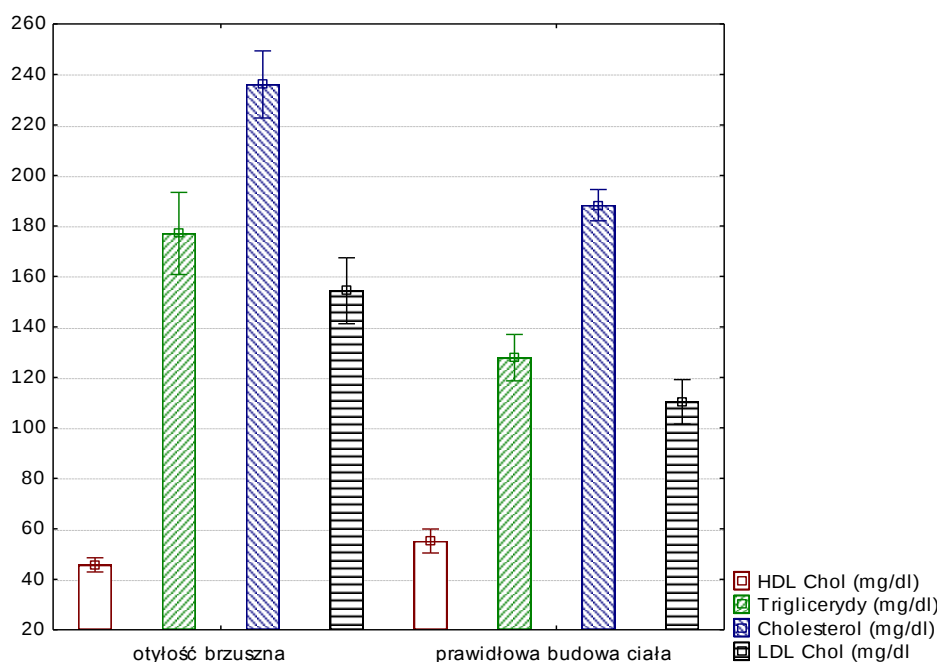
Wartości stężeń glukozy we krwi spełniające kryterium ZM były najrzadziej obserwowaną składową. Hiperglikemia występowała u 10 badanych chorych (12,6%)- u 4 kobiet (10,8%) i u 6 mężczyzn (14,2%). U wszystkich osób z glikemią przekraczającą stężenie 100 mg/dl rozpoznano zespół metaboliczny. Średnie stężenie glukozy wyniosło 88,2 mg/dl (SD = 10,8), u kobiet- 88,7 mg/dl (SD = 11,6), u mężczyzn 87,7 mg/dl (SD = 10,2).

W gronie osób badanych z łuszczycowym zapaleniem stawów, wartości stężeń cholesterolu całkowitego wynosiły średnio 215,4 mg/dl (SD = 42,8), u kobiet 218 mg/dl (SD = 45,3), u mężczyzn 212,7 mg/dl (SD = 40,1). Stężenie LDL cholesterolu równało się średnio 135,3 mg/dl (SD = 42,6), wśród kobiet 139,2 mg/dl (SD = 46,9) i wśród mężczyzn 131,9 mg/dl (SD = 38,6). Stężenie kwasu moczowego wyniosło średnio 5,9 mg/dl (SD = 1,9), u kobiet- 5,08 mg/dl (SD = 1,2), u mężczyzn – 6,6 mg/dl (SD =1,5).

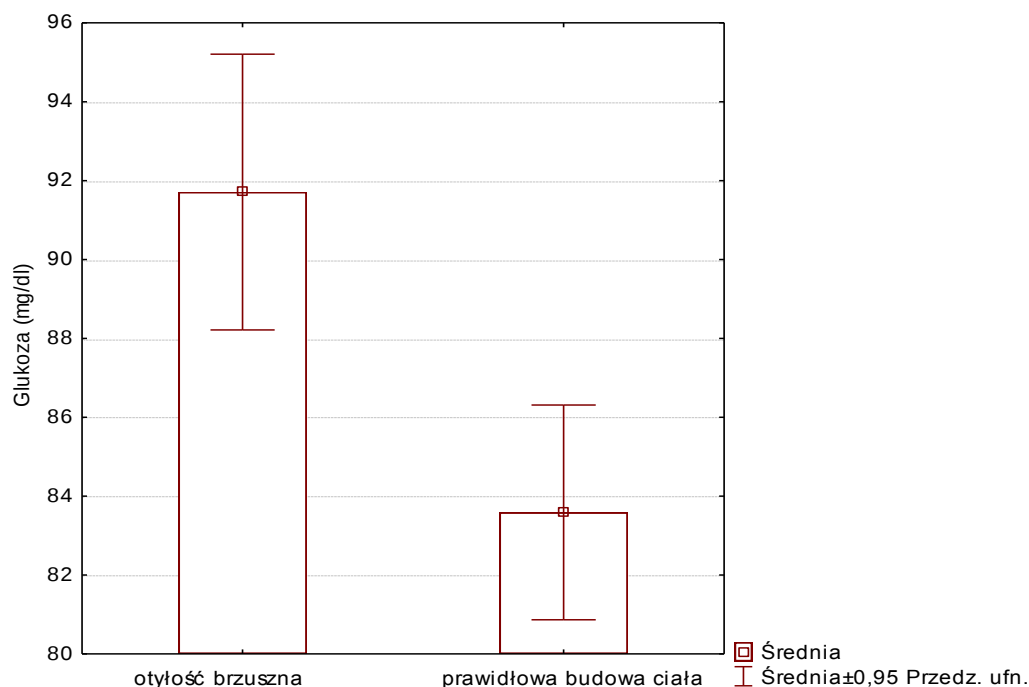
Ryc. 3. Wiek chorych na ŁZS, $p = 0,008$, wiek zachorowania na łuszczycę, $p = 0,02$ i wiek rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów, $p = 0,001$ w grupach chorych z rozpoznaniem zespołem metabolicznym i bez ZM Test U Manna – Whitneya.



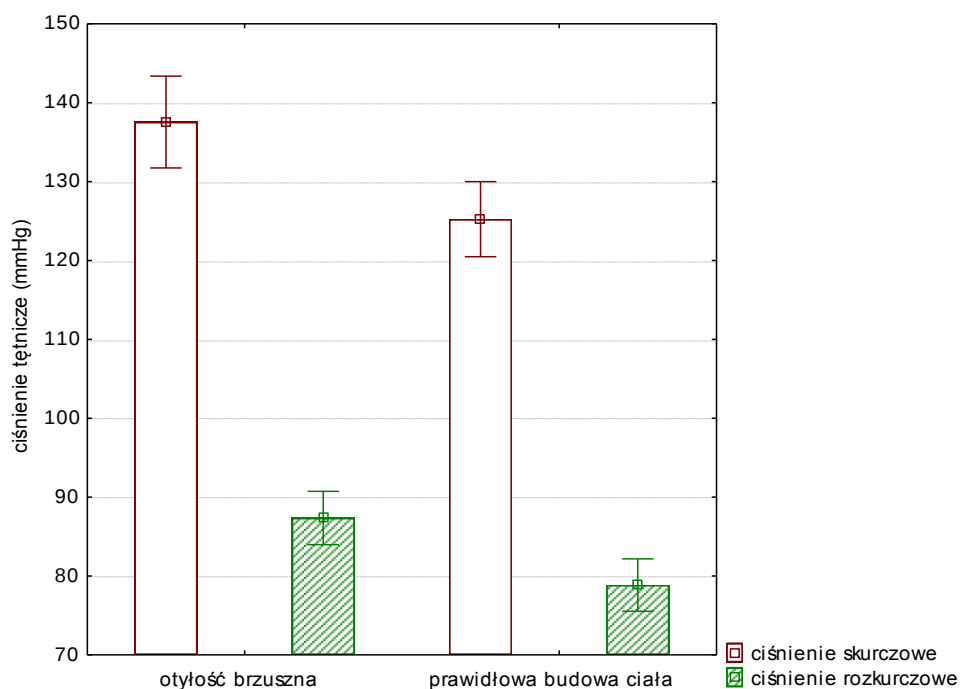
Ryc. 4. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p < 0,001$, HDL cholesterolu, $p = 0,017$, LDL cholesterolu, $p = 0,009$ i triglicerydów, $p < 0,001$ w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z otyłością brzuszną wg IDF i prawidłową budową ciała. Test U Manna - Whitneya.



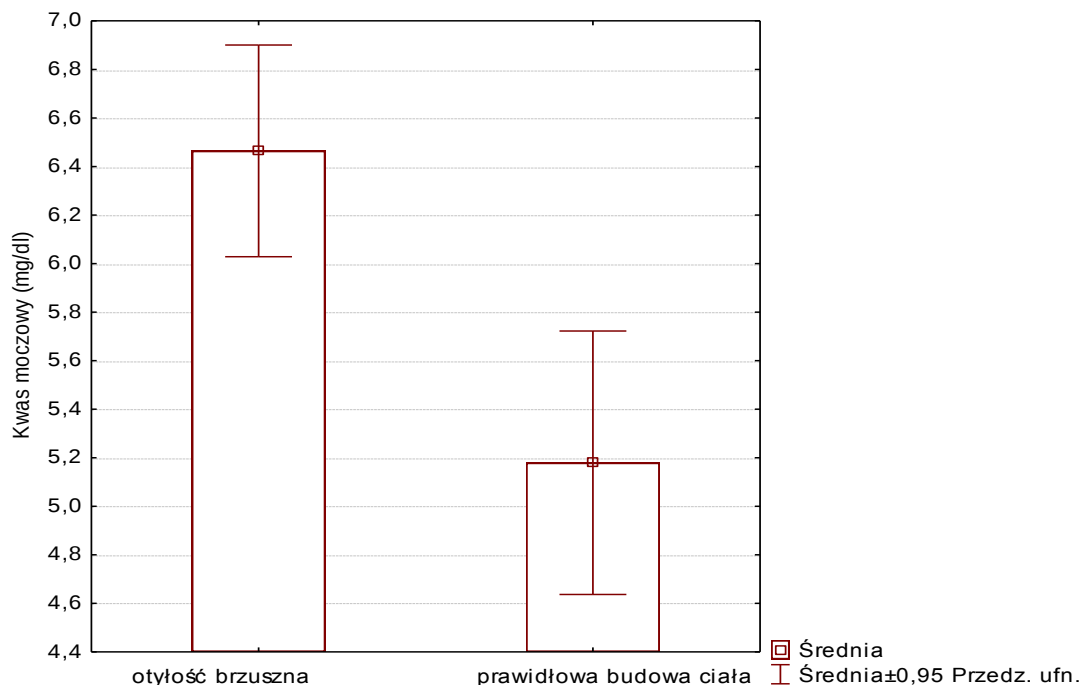
Ryc. 5. Stężenie glukozy w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z otyłością brzuszną wg IDF i prawidłową budową ciała, $p = 0,004$. Test U Manna - Whitneya.



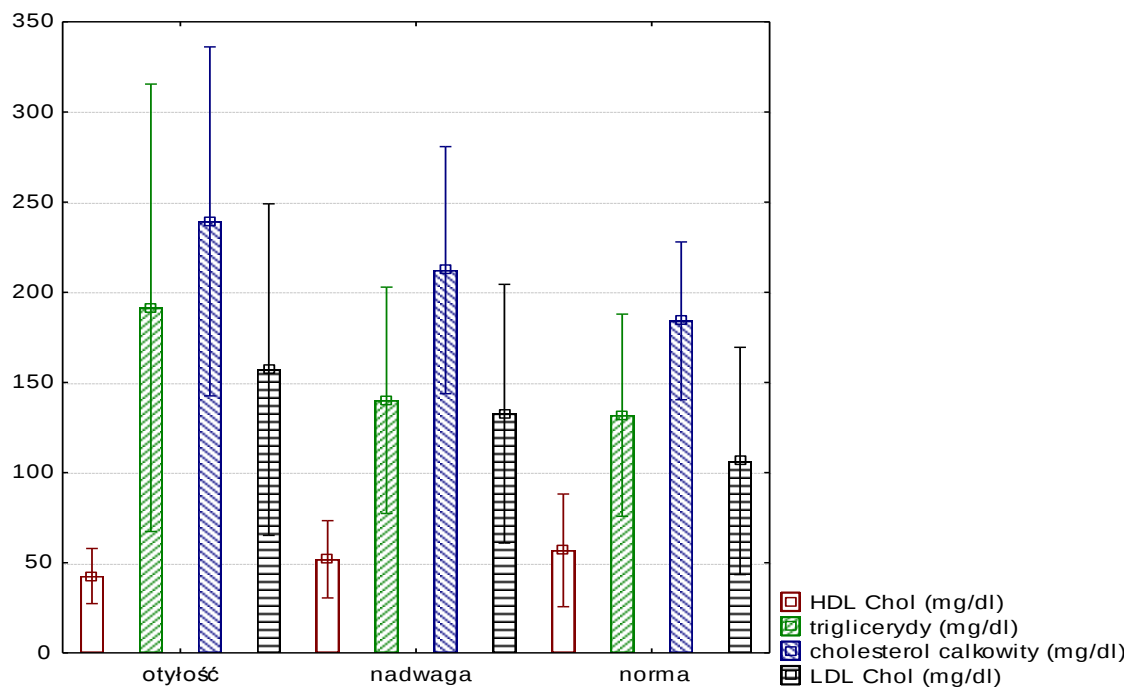
Ryc. 6. Wysokość ciśnienia skurczowego, $p = 0,003$ i rozkurczowego, $p < 0,001$ w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z otyłością brzuszną wg IDF i prawidłową budową ciała. Test U Manna - Whitneya.



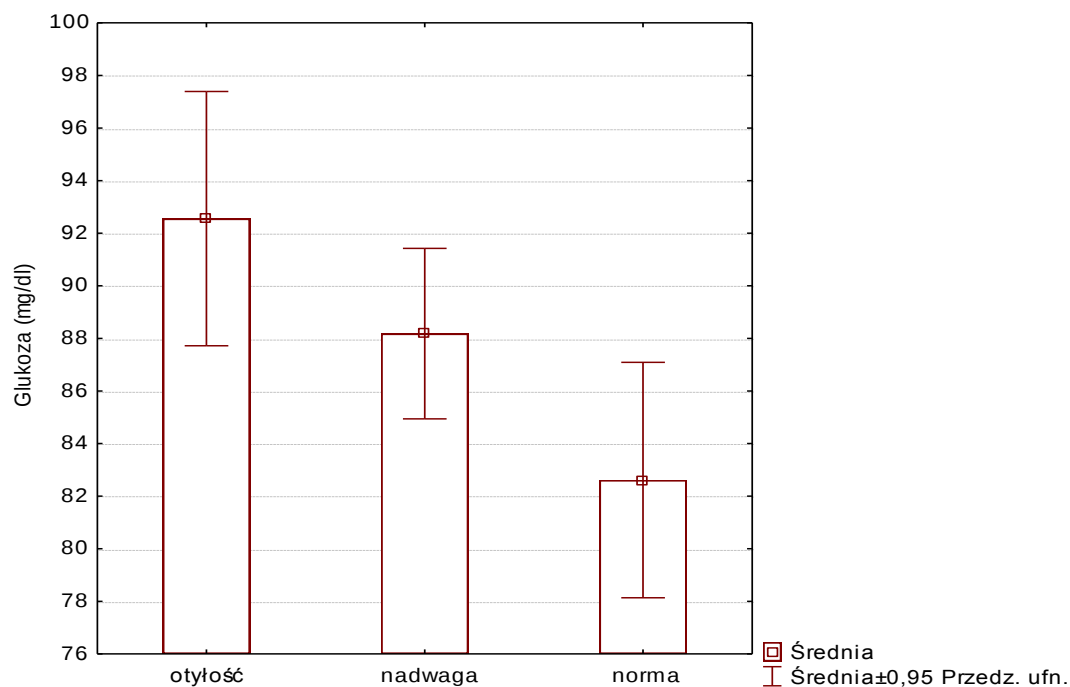
Ryc. 7. Stężenie kwasu moczowego w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z otyłością brzuszną wg IDF i prawidłową budową ciała, $p < 0,001$. Test U Manna - Whitneya.



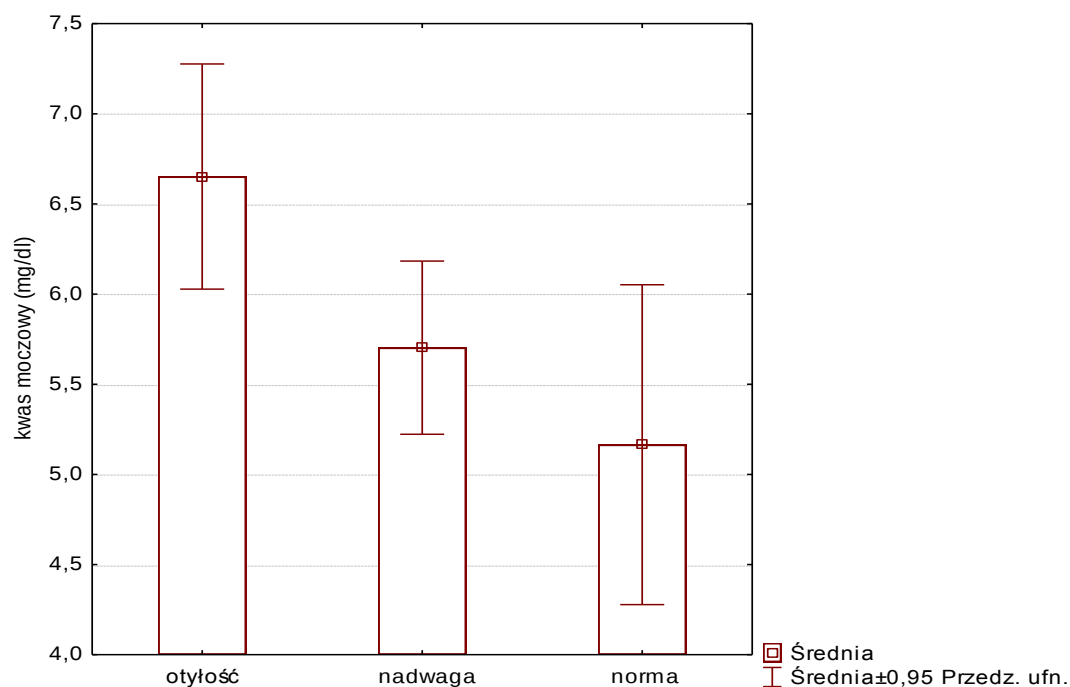
Ryc. 8. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p < 0,001$, HDL cholesterolu, $p = 0,001$, LDL cholesterolu, $p < 0,001$ i triglicerydów, $p < 0,001$ w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością. Test Kruskala-Wallisa.



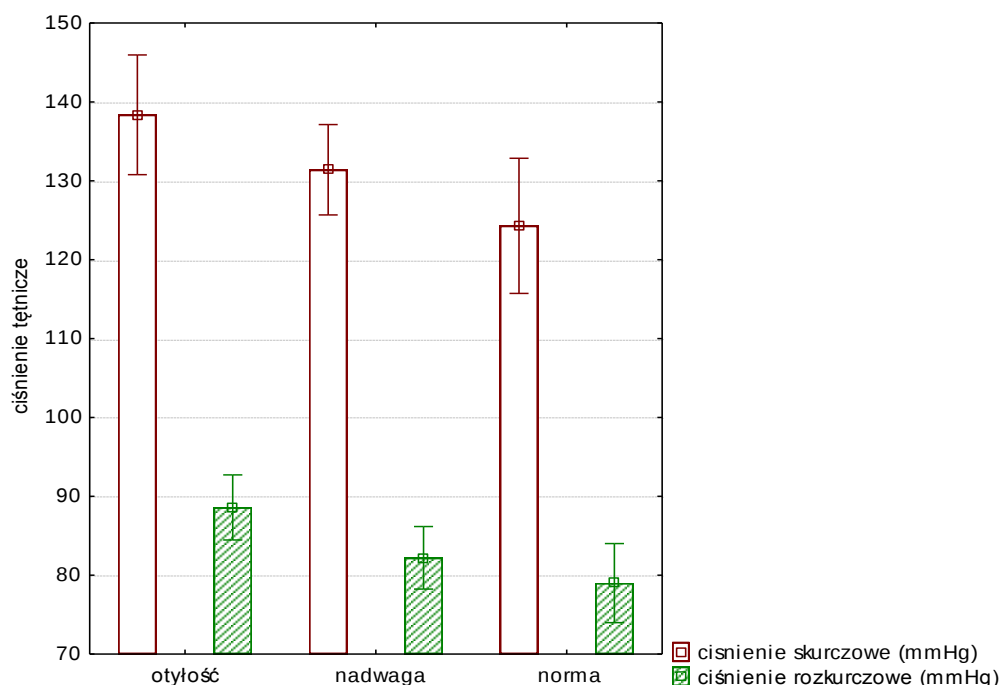
Ryc. 9. Stężenie glukozy u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością, $p = 0,016$. Test Kruskala-Wallisa.



Ryc. 10. Stężenie kwasu moczowego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością, $p = 0,009$. Test Kruskala-Wallisa.

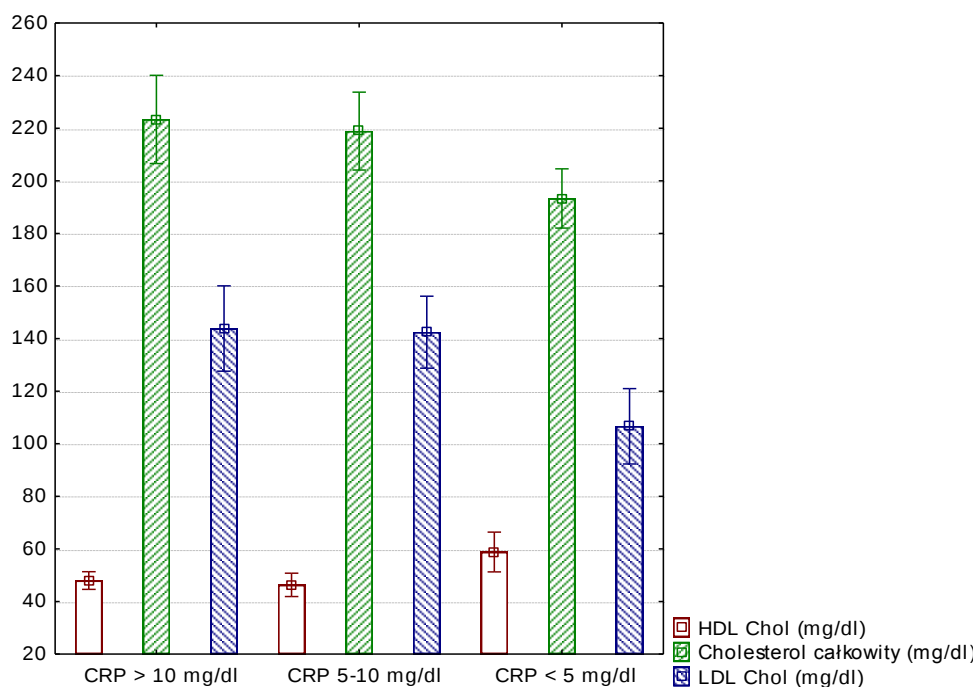


Ryc. 11. Wysokość ciśnienia skurczowego, $p = 0,002$ i rozkurczowego, $p = 0,001$ u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością. Test Kruskala-Wallisa.

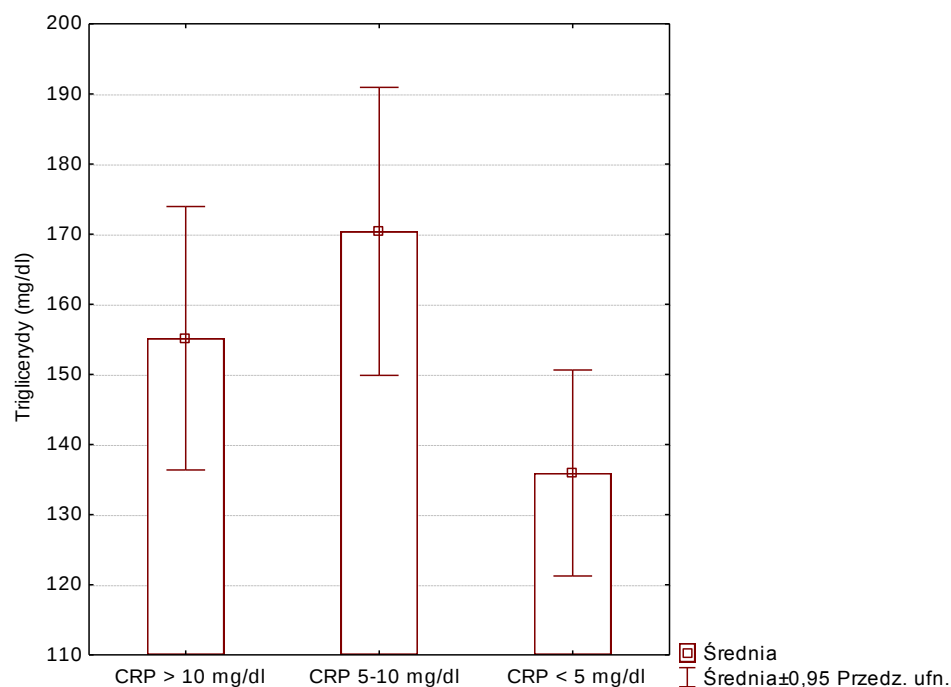


Stwierdzono różnice w wysokości stężeń cholesterolu całkowitego, jego frakcji HDL, LDL, triglicerydów oraz oznaczanych wartościach ciśnienia tętniczego wśród badanych chorych osób, grupowanych względem wysokości stężenia CRP. Badanych zakwalifikowano do grup z CRP < 5 mg/l, 5 - 10 mg/dl i powyżej 10 mg/dl. Korelacje porządku rang Spearmana występowały między stężeniem białka C-reaktywnego i wysokością skurczowego ($R = 0,35$, $p < 0,05$) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($R = 0,41$, $p < 0,05$) oraz obniżeniem stężenia HDL cholesterolu ($R = - 0,25$, $p < 0,05$). Występowanie zespołu metabolicznego nie było związane z istotnym wzrostem stężenia CRP, przyspieszeniem OB oraz zwiększeniem ilości płytek krwi i leukocytów.

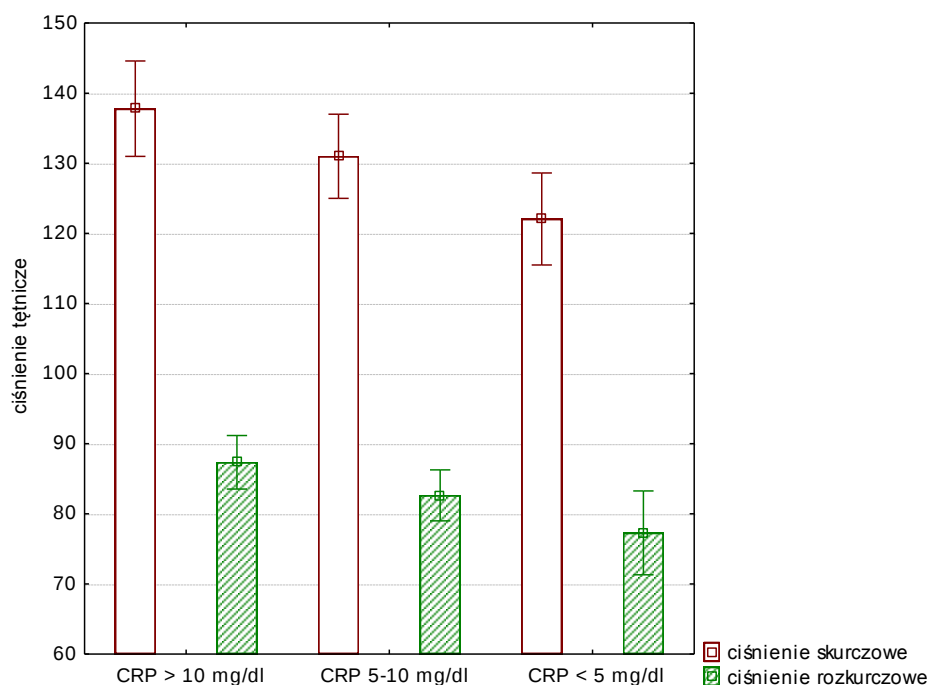
Ryc. 12. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,04$, frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,003$ i LDL cholesterolu, $p = 0,004$, u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP. Test Kruskala - Wallisa.



Ryc. 13. Stężenie triglicerydów u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP, $p = 0,017$. Test Kruskala - Wallisa.

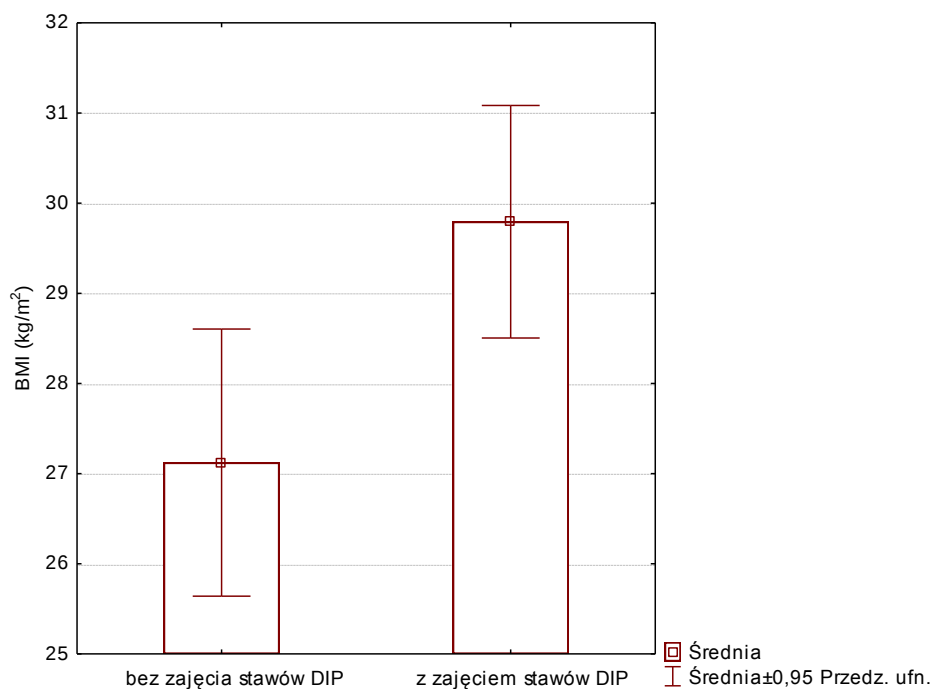


Ryc. 14. Wysokość ciśnienia skurczowego, $p = 0,025$ i rozkurczowego, $p = 0,008$ u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP. Test Kruskala-Wallisa.

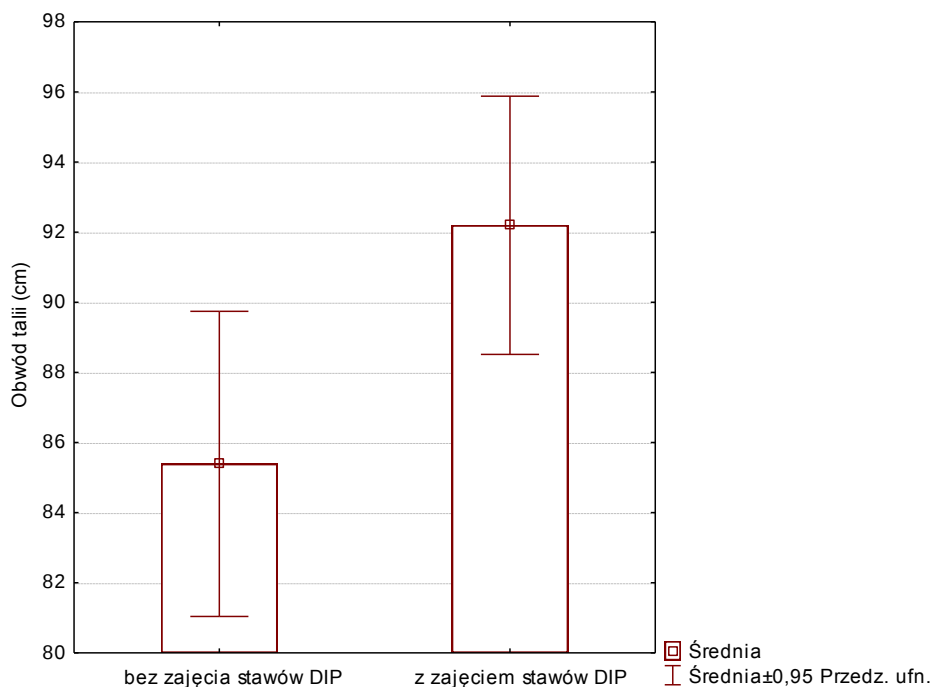


Wśród badanych chorych nie obserwowano zasadniczych rozbieżności w parametrach antropometrycznych, wysokości ciśnienia tętniczego, lipidogramie, stężeniach glukozy i kwasu moczowego w zależności od klinicznej postaci łuszczycowego zapalenia stawów, $p > 0,05$. Zauważono natomiast istotne różnice w obwodzie talii, wielkości BMI oraz parametrach gospodarki lipidowej i stężeniach glukozy u chorych z zajęciem stawów DIP rąk, niezależnie od klinicznej postaci łuszczycowego zapalenia stawów, $p < 0,05$.

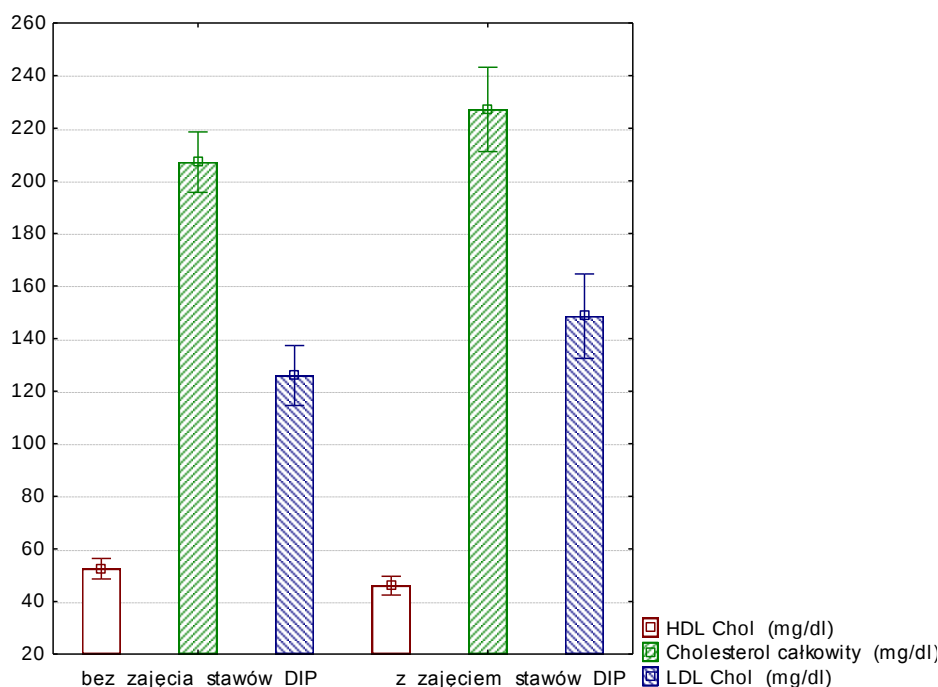
Ryc. 15. Wielkość wskaźnika BMI w grupie chorych z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia stawów DIP, $p = 0,004$. Test U Manna - Whitneya.



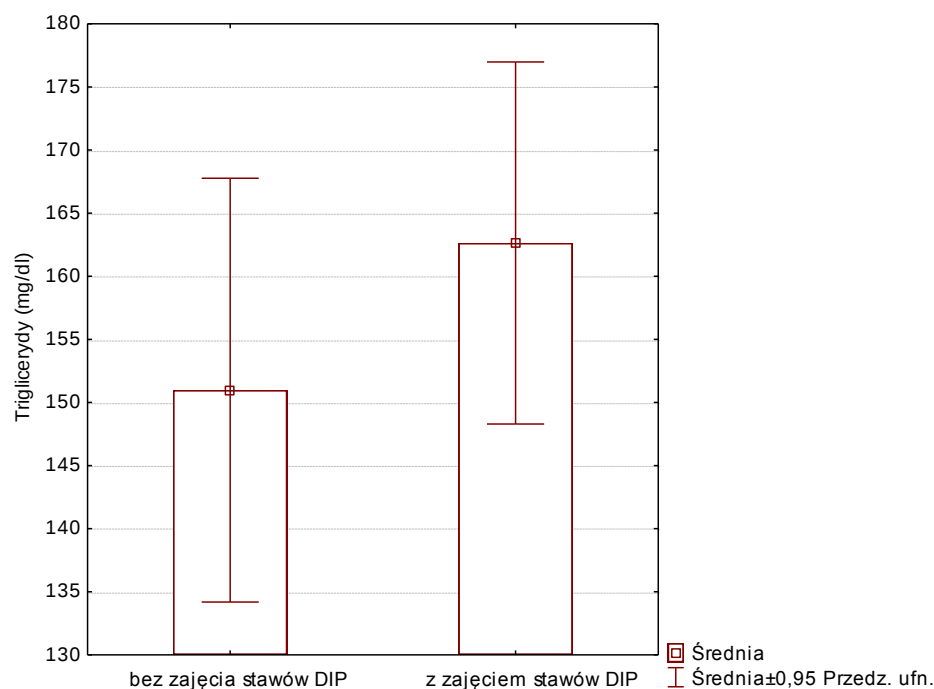
Ryc. 16. Obwód talii u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia stawów DIP, $p = 0,009$. Test U Manna - Whitneya



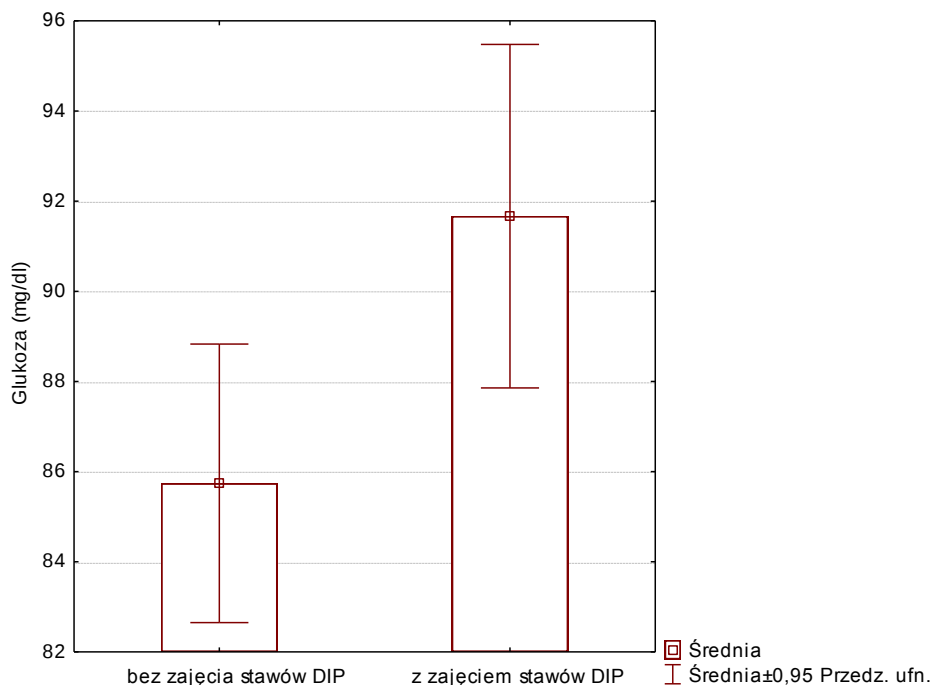
Ryc. 17. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,023$, frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,015$ i LDL cholesterolu, $p = 0,024$, u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, w grupie z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia stawów DIP. Test U Manna - Whitneya.



Ryc. 18. Stężenie triglicerydów u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia stawów DIP, $p = 0,034$. Test U Manna - Whitneya.



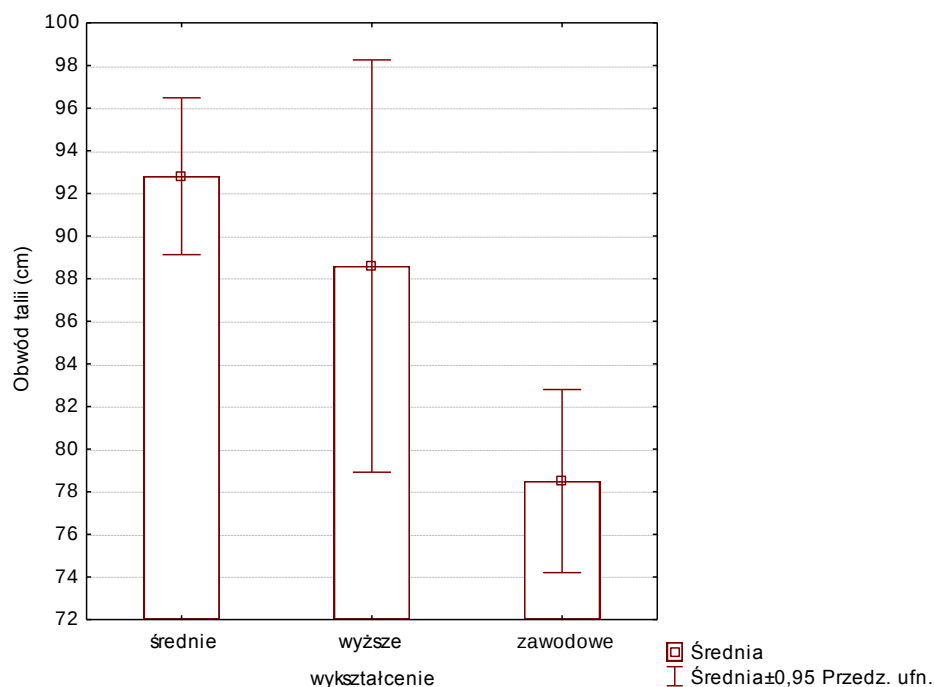
Ryc. 19. Stężenie glukozy u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia stawów DIP, $p = 0,012$. Test U Manna - Whitneya.



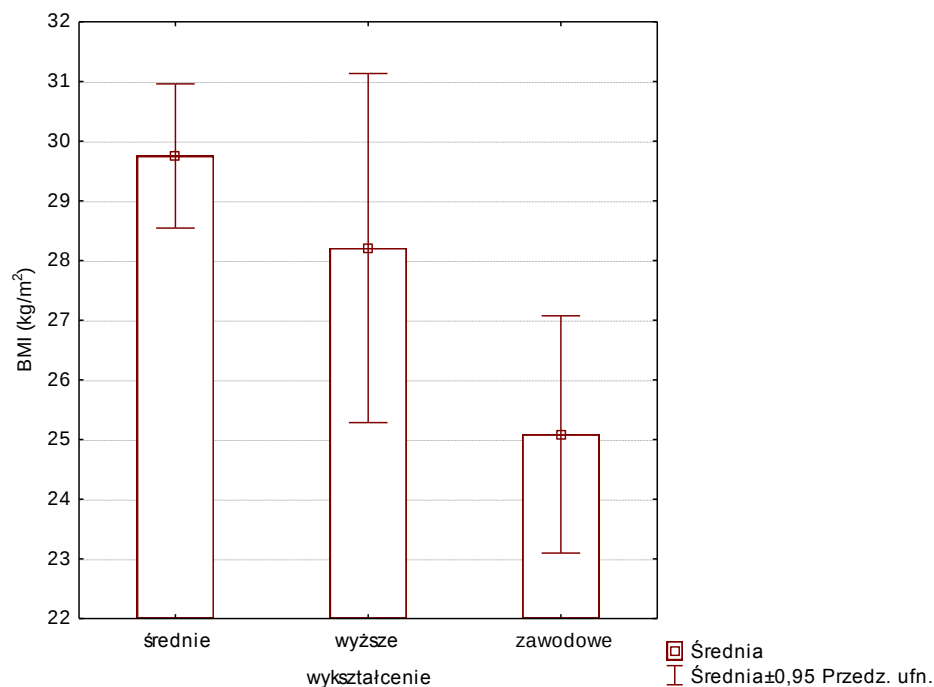
Nie zauważono rozbieżności w badanych parametrach w zależności od miejsca zamieszkania, $p > 0,05$. Istotne różnice obserwowano w wielkości wskaźnika BMI oraz obwodzie talii wśród osób grupowanych względem wykształcenia. W grupie chorych z nałogiem palenia papierosów stwierdzono wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL.

U badanych osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, z dodatnim wywiadem w kierunku występowania łuszczycy w rodzinie zauważono niższe stężenia frakcji HDL cholesterolu w porównaniu z chorymi bez rodzinnego obciążenia chorobą.

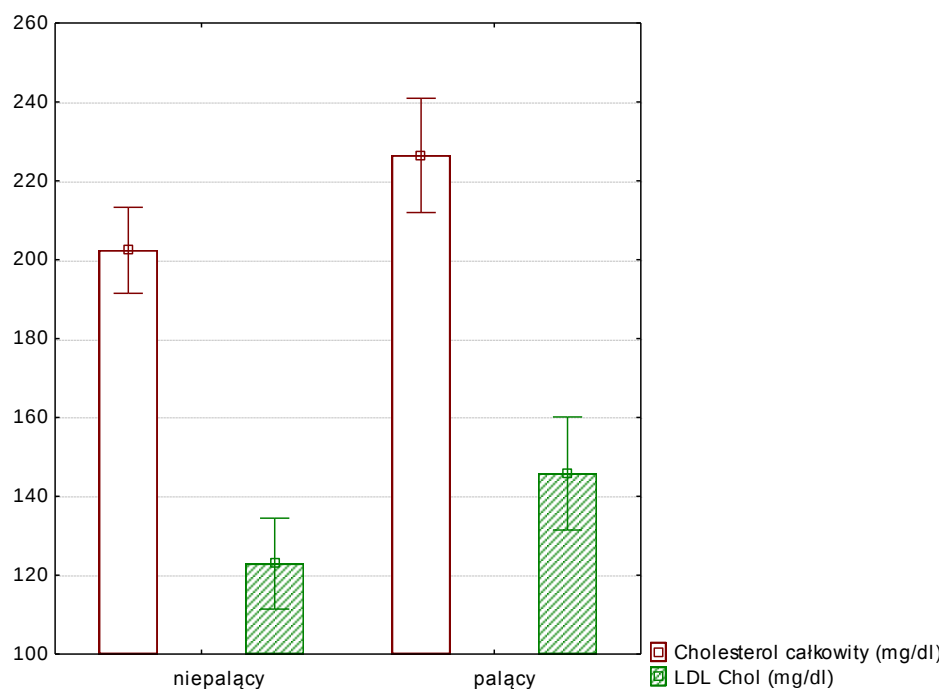
Ryc. 20. Obwód talii u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z wykształceniem zawodowym, średnim i wyższym, $p < 0,001$. Test Kruskala- Wallisa



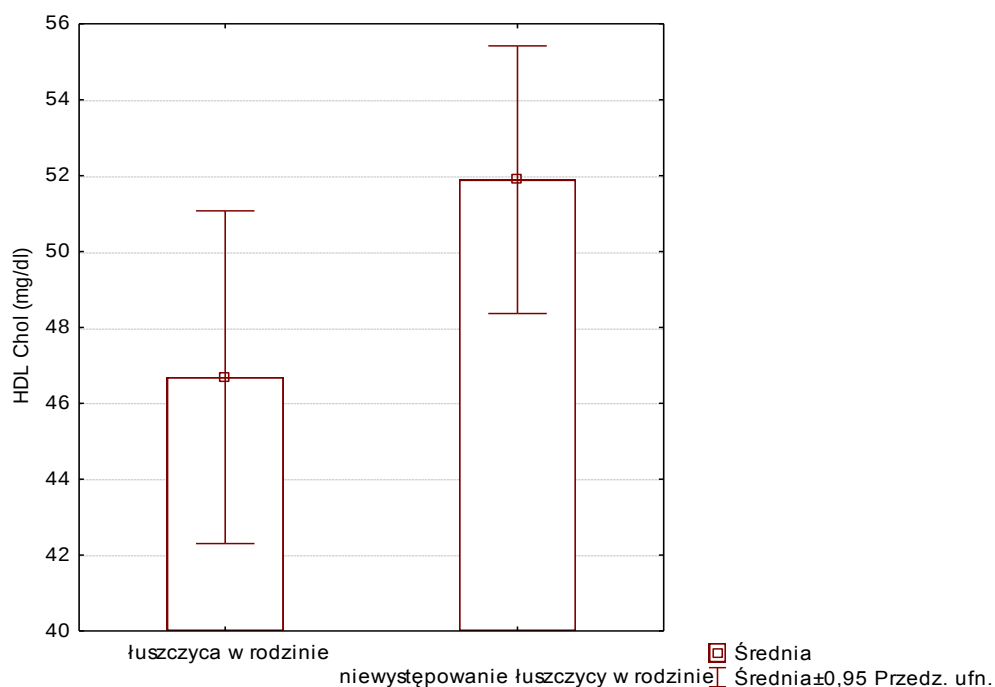
Ryc. 21. Wielkość wskaźnika BMI wśród chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z wykształceniem zawodowym, średnim i wyższym, $p < 0,001$. Test Kruskala - Wallisa.



Ryc. 22. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,044$ oraz frakcji LDL cholesterolu, $p = 0,045$, u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z nałogiem palenia papierosów i niepalących. Test U Manna - Whitneya.

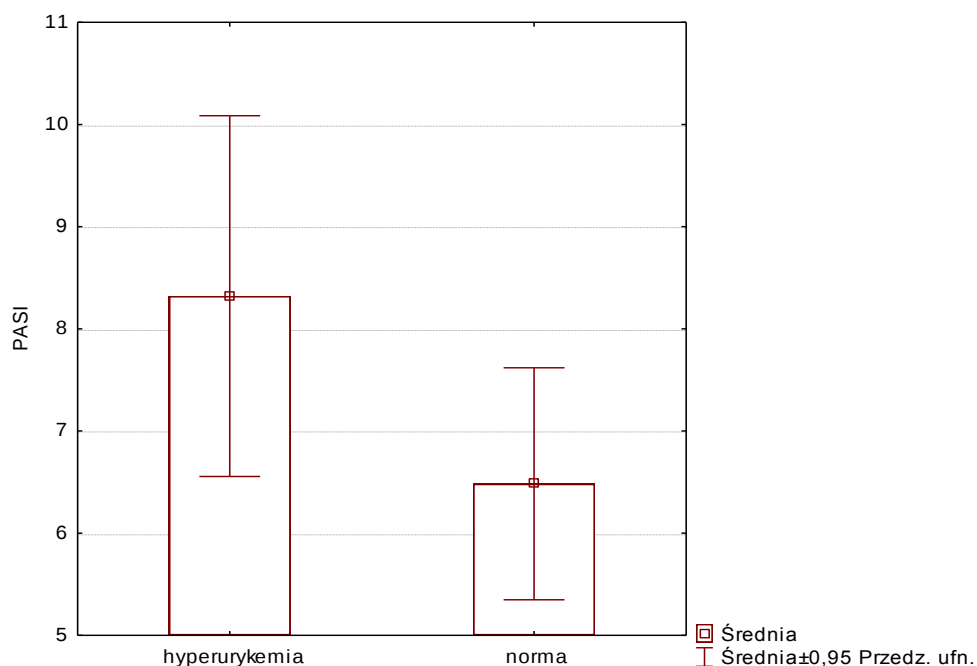


Ryc. 23. Stężenie frakcji HDL cholesterolu u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z rodzinnym występowaniem łuszczycy i bez, $p = 0,035$. Test U Manna - Whitneya.

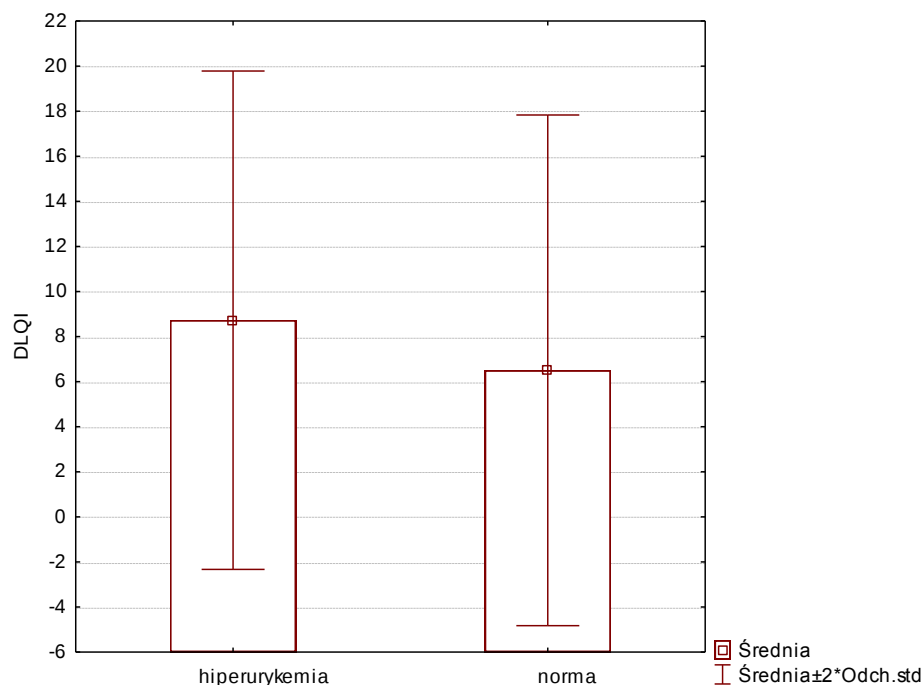


Nie obserwowano zależności między aktywnością choroby ocenianej wskaźnikami DAS 28 i BASDAI, a częstością występowania zespołu metabolicznego, poszczególnych składowych ZM, ani zaburzeń towarzyszących. W grupie chorych z hiperurykemią ocenioną jako wartości stężeń kwasu moczowego przekraczające 6mg/dl u kobiet, 7mg/dl u mężczyzn lub stosowanie odpowiedniego leczenia, występowało natomiast większe nasilenie zmian łuszczycowych ocenionych wskaźnikiem PASI oraz obniżenie jakości życia ocenione kwestionariuszem DLQI.

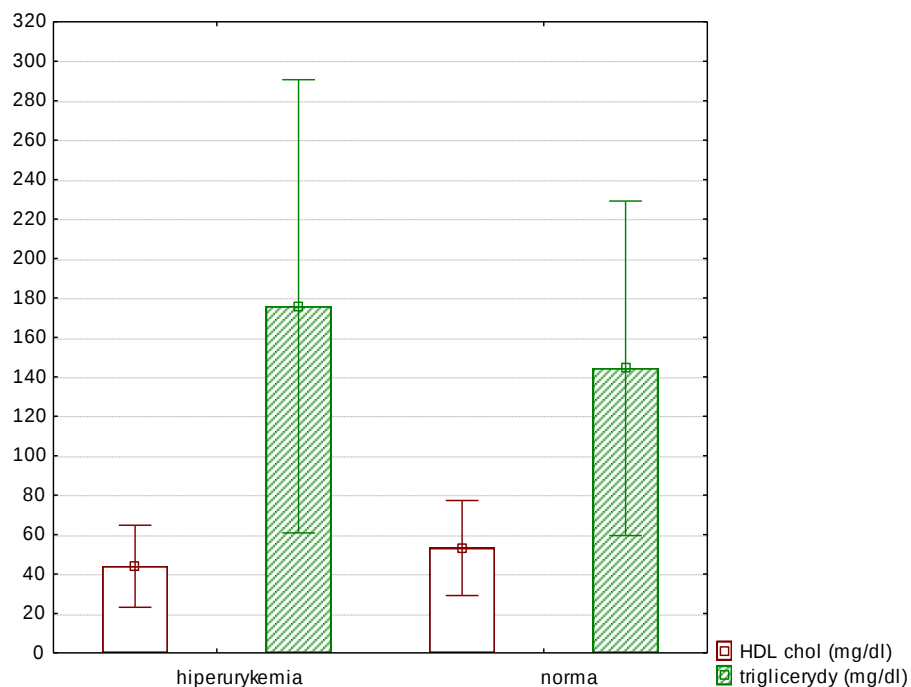
Ryc. 24. Nasilenie łuszczycowych zmian skórnych określone wskaźnikiem PASI u chorych na łuszczykowe zapalenie stawów w grupie z hiperurykemią i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego, $p = 0,031$. Test U Manna - Whitneya.



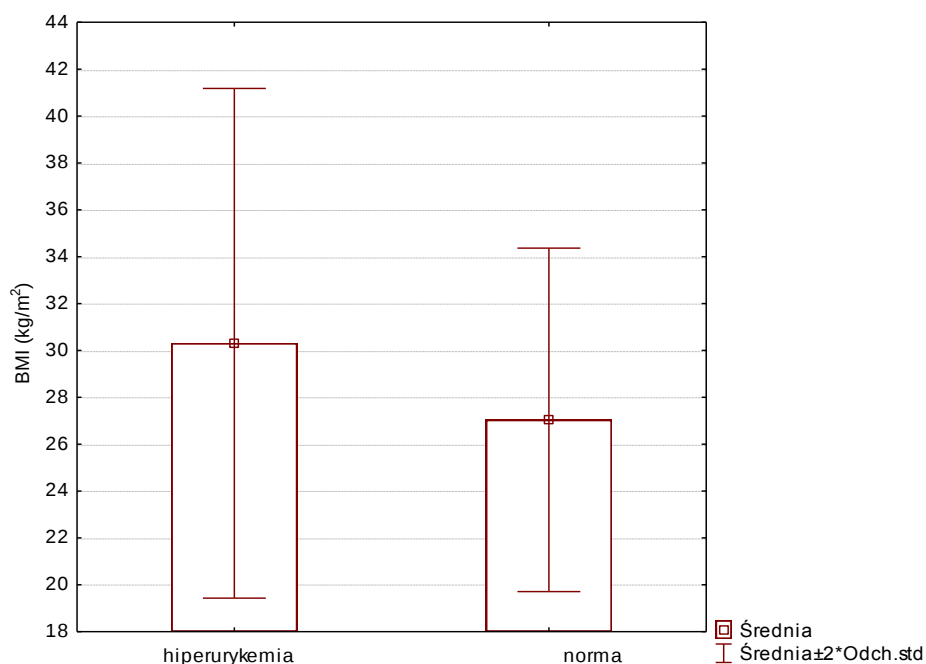
Ryc. 25. Ocena jakości życia u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z hiperurykemią i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego, $p = 0,04$. Test U Manna - Whitneya.



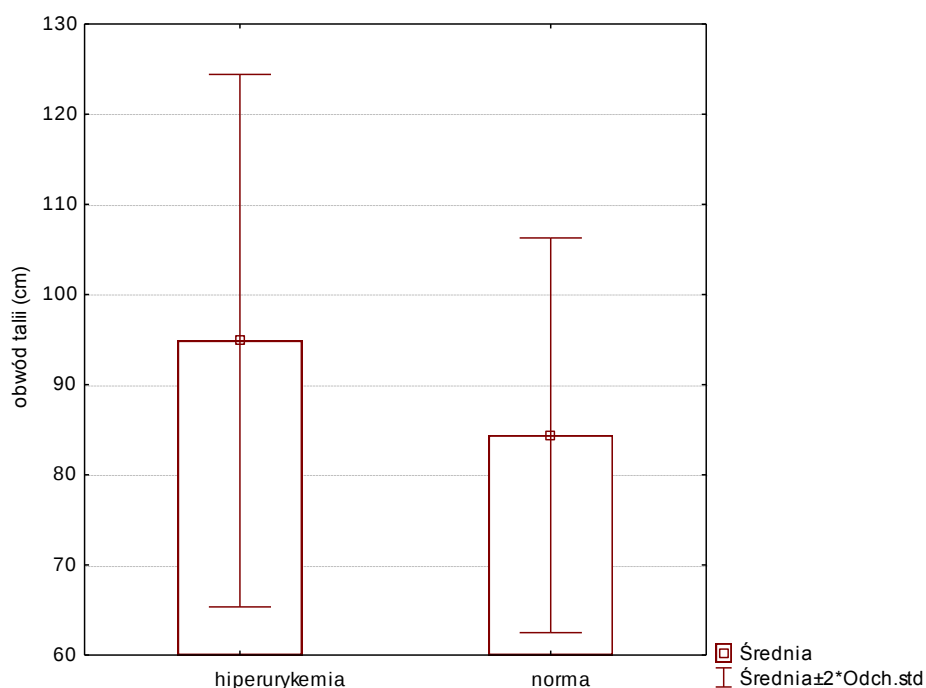
Ryc 26. Stężenie HDL cholesterolu, $p = 0,001$ i triglicerydów, $p = 0,002$ w grupie chorych z hiperurykemią i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego. Test U Manna - Whitneya.



Ryc. 27. Wskaźnik masy ciała u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w grupie chorych z hiperurykemią i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego, $p = 0,002$. Test U Manna - Whitneya.



Ryc. 28. Obwód talii u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w grupie chorych z hiperurykemią i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego, $p = 0,001$. Test U Manna - Whitneya.



4.2. Badanie porównawcze z podziałem na płeć

W związku z wieloma odmiennościami metabolicznymi a także z częściowymi różnicami w kryteriach rozpoznania zespołu metabolicznego, badaną grupę chorych poddano analizie w oparciu o płeć. Istotną rozbieżność, poza oczywistą różnicą antropometryczną, zauważono jedynie dla stężeń kwasu moczowego, $p < 0,001$.

Tabela 3. Czas trwania łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów (w latach) oraz wiek zachorowania na łuszczycę i ŁZS (w latach) wszystkich badanych chorych oraz w grupie kobiet i mężczyzn. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę.

	Badana grupa	Kobiety	Mężczyźni
Czas trwania łuszczycy	17,6±12;15	19±13,8;16	16,3±10,1; 15
Czas trwania ŁZS	7,6±7,5;5	8,2±7,4;5	7,1±7,7;4
Wiek zachorowania na łuszczycę	34,1±14,2;34	34,7±15,7;34	33,5±12,8;32
Wiek zachorowania na ŁZS	44,1±13;45	45,7±14,4;45	42,8±11,6;45

Tabela 4. Parametry antropometryczne oraz ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe u kobiet i mężczyzn z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya.

	Kobiety	Mężczyźni	P
Wiek	53,7±14,4; 58	49,8±12,2; 48,5	0,14
BMI (kg/m²)	28,3±4,3; 28	28,1±4,9; 27,6	0,63
Obwód talii	82,8±10,4; 82	92,9±13,9; 94,7	0,0013
RR skurczowe (mmHg)	130,3±19;125	133,9±17,3; 130	0,285
RR rozkurczowe (mmHg)	84,3±9,7;80	83,1±12,5; 80	0,708

Ryc. 29. Obwód talii u kobiet i mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, $p = 0,0013$. Test U Manna-Whitneya.

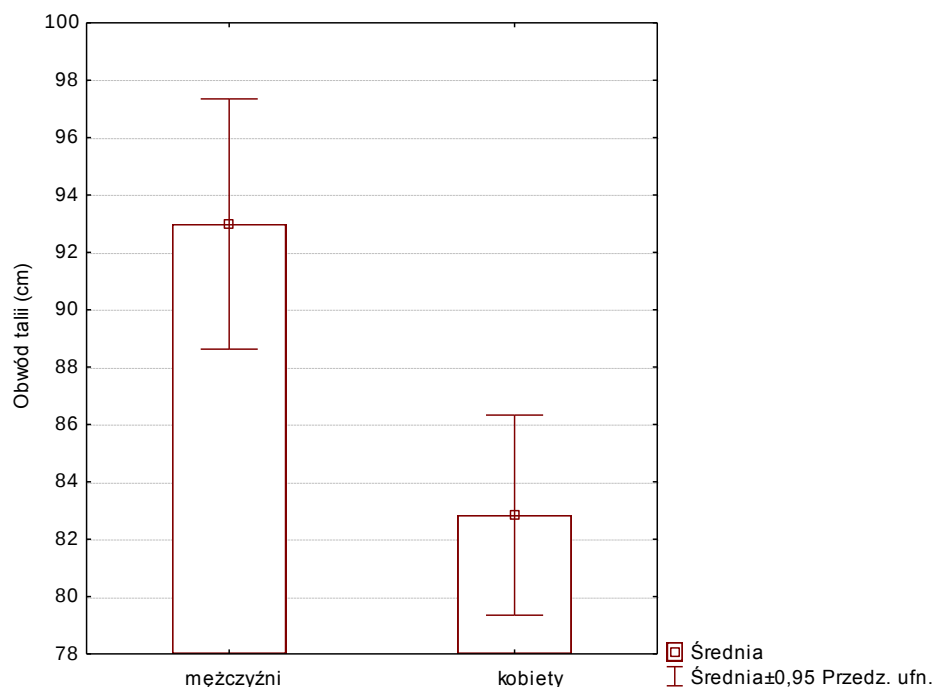


Tabela 5. Profil lipidowy oraz stężenie glukozy i kwasu moczowego u kobiet i mężczyzn z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya.

	Kobiety	Mężczyźni	P
Cholesterol (mg/dl)	218,5±45,3; 208	212,7±40,1; 198,5	0,519
TG (mg/dl)	151,3±50,2; 149	159,8±50,9; 159	0,409
HDL (mg/dl)	52±13,6; 51	47,8±10,6; 49	0,25
LDL (mg/dl)	139,2± 46,9; 131,6	131,9± 38,7; 119,8	0,50
Glc	88,7±11,6; 88	87,7±10,2; 86	0,61
Kwas moczowy (mg/dl)	5,08±1,2; 5,2	6,6±1,5; 6	< 0,001

Ryc. 30. Stężenie kwasu moczowego w grupie kobiet i mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, $p < 0,001$. Test U Manna-Whitneya

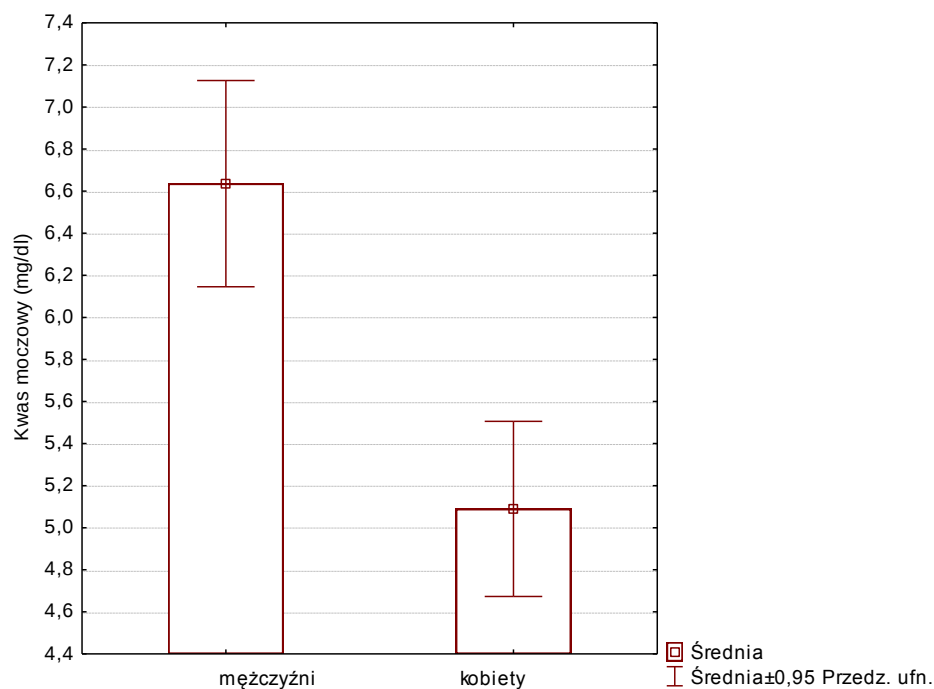


Tabela 6. Wskaźniki stanu zapalnego w grupach kobiet i mężczyzn z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya.

	Kobiety	Mężczyźni	P
CRP (mg/dl)	12,4±13,9;8	20,6±26,5;9,1	0,35
OB (mm/godz)	34,5±22,3;27	36,1±27,7;28	0,95
Plt (tys/ml)	268,3±61,8;273	286,7±101,4;276,5	0,83

Tabela 7. Ocena aktywności choroby dla postaci wielostawowej i osiowej łuszczycowego zapalenia stawów. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem t-Studenta.

	Kobiety	Mężczyźni	P
DAS 28	4,4±0,7; 4,4 (n=19)	4,8±0,7; 4,7 (n=24)	0,089
BASDAI	4,4±1,5; 4,4 (n=4)	3,9±0,8; 3,8 (n=15)	0,43

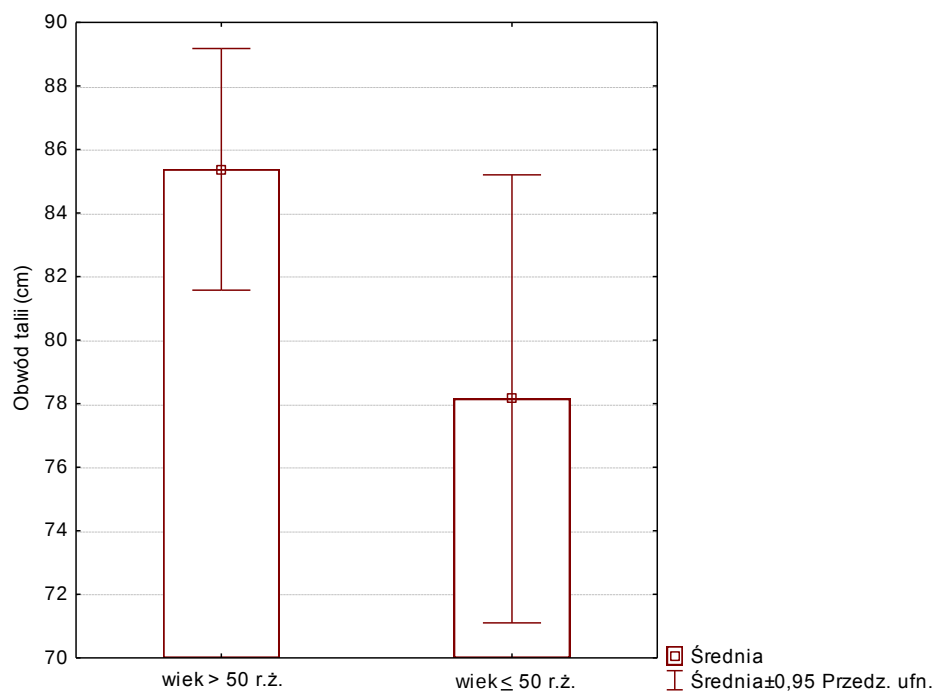
Tabela 8. Ocena zajęcia skóry i jakości życia. Wyniki przedstawiono kolejno jako średnią, odchylenie standardowe i medianę oraz porównano między grupami testem U Manna-Whitneya.

	Kobiety	Mężczyźni	P
PASI	6,4±3,9; 6	7,5±4,4; 7,3	0,25
DLQI	7,1±5,7; 5	7,4±5,6; 7	0,69

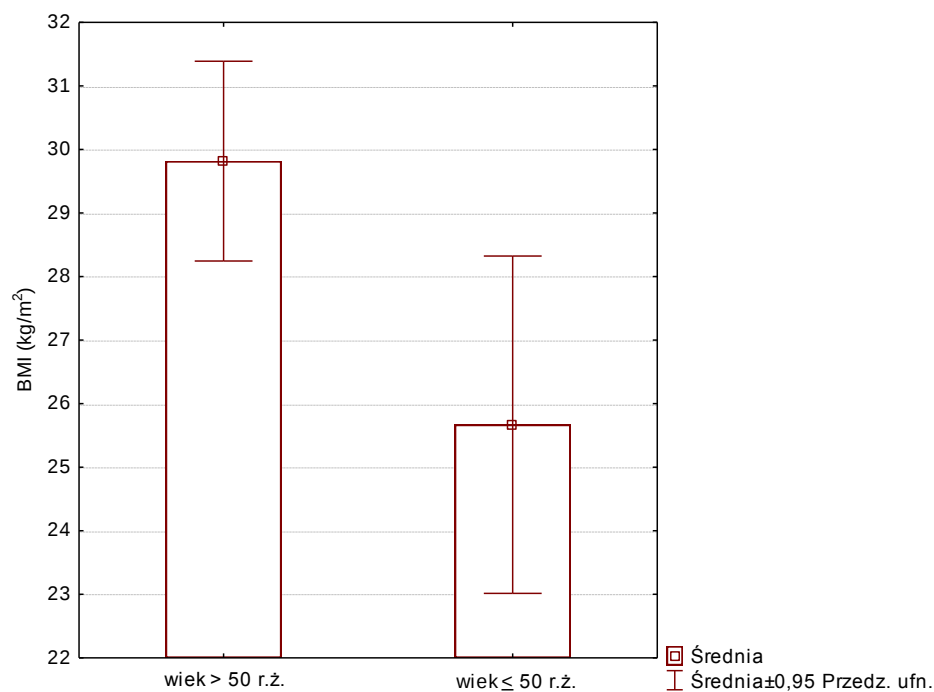
4.2.1 Badania porównawcze kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

W grupie badanej stwierdzono korelacje porządku rang Spearmanna między wiekiem a obwodem talii ($R = 0,42$, $p < 0,05$), stężeniem frakcji HDL cholesterolu ($R = -0,51$, $p < 0,05$), triglicerydów ($R = 0,39$, $p < 0,05$), kwasu moczowego ($R = 0,33$, $p < 0,05$) oraz ciśnienia skurczowego ($R = 0,41$, $p < 0,05$) i rozkurczowego ($R = 0,39$, $p < 0,05$). W grupie chorych kobiet powyżej 50 r.ż. zaobserwowano większy obwód talii, większy wskaźnik masy ciała, wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, frakcji HDL i LDL cholesterolu w stosunku do osób przed 50 r.ż. Nie odnotowano natomiast istotnych różnic między tymi grupami wiekowymi w wysokości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz w stężeniu kwasu moczowego, $p > 0,05$.

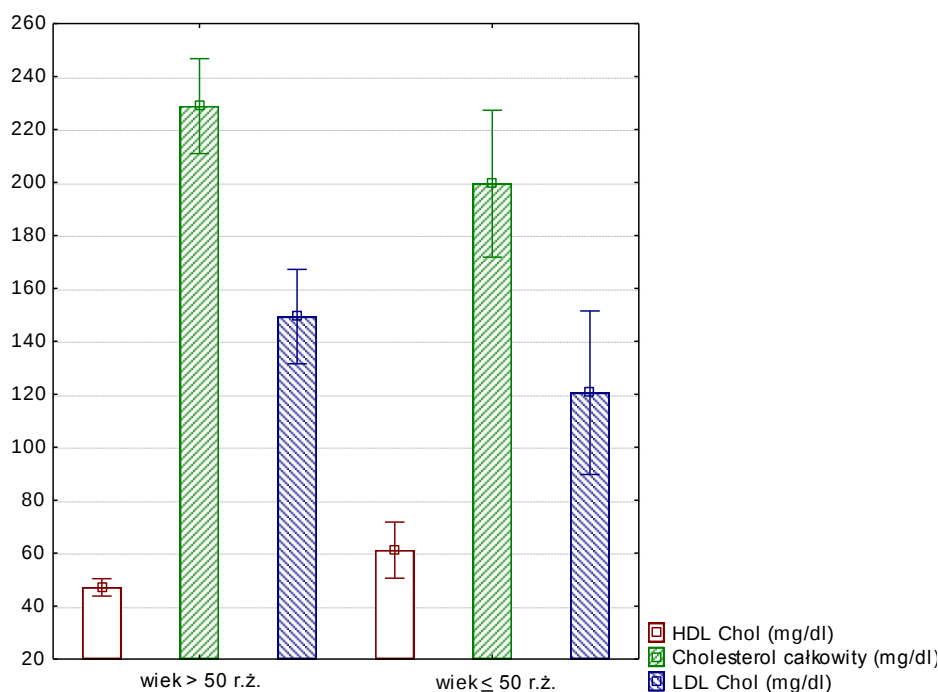
Ryc. 31. Obwód talii u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupach do 50 r.ż. i powyżej 50 r.ż., $p = 0,027$. Test U Manna-Whitneya



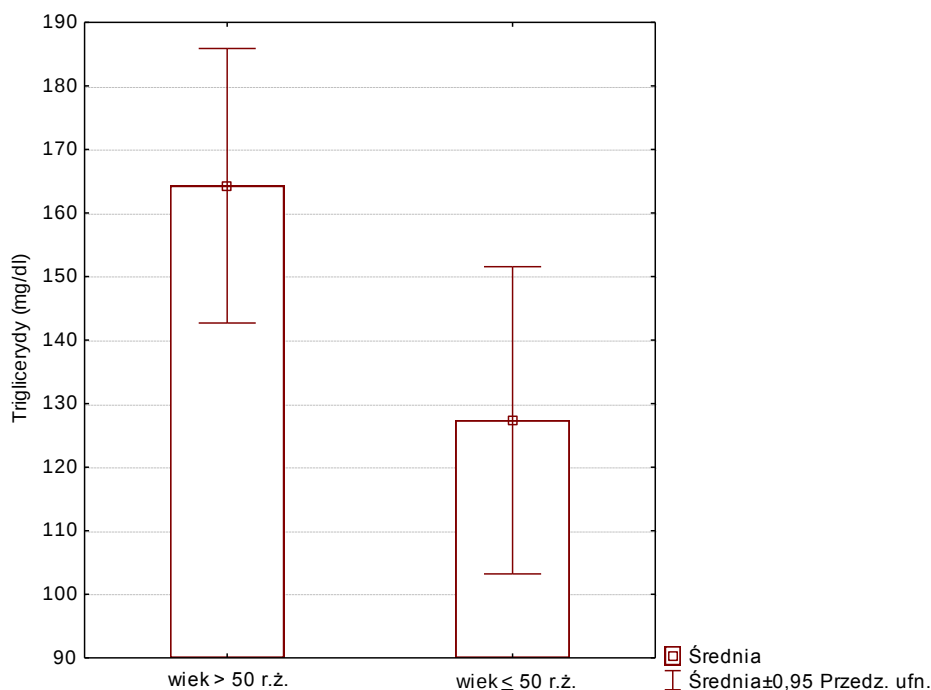
Ryc. 32. Wskaźnik masy ciała u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupach do 50 r.ż. i powyżej 50 r.ż., $p=0,015$. Test U Manna-Whitneya.



Ryc. 33. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,007$, frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,007$ i LDL cholesterolu, $p = 0,037$, u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, w grupach do 50 r.ż. i powyżej 50 r.ż. Test U Manna-Whitneya.

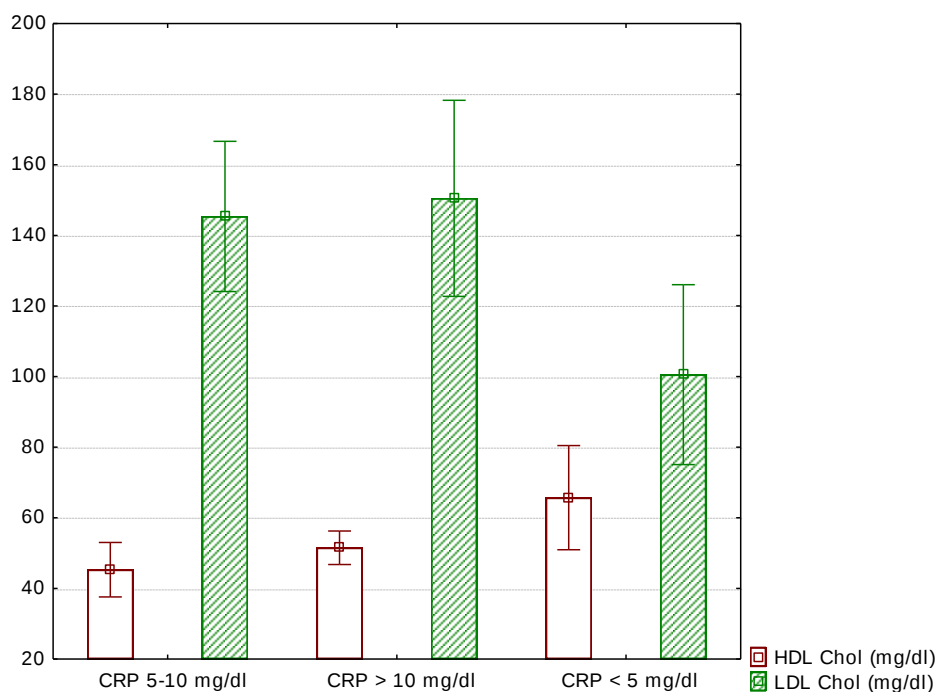


Ryc. 34. Stężenie triglicerydów u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupach do 50 r.ż. i powyżej 50 r.ż., $p = 0,025$. Test U Manna – Whitneya.

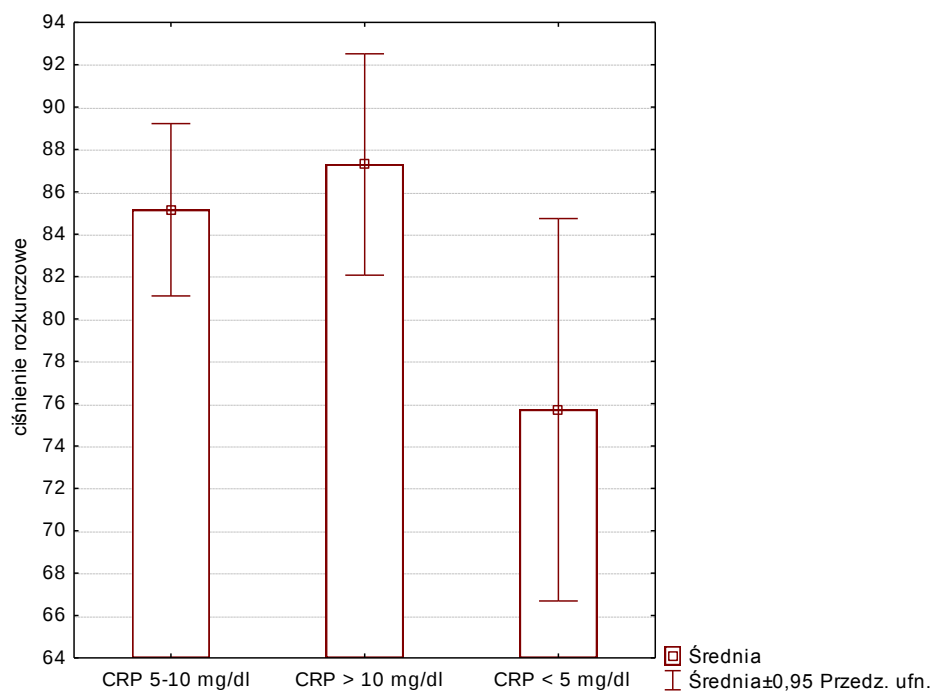


Wśród kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów zaobserwowano związek wysokości stężenia CRP ze stężeniem frakcji HDL i LDL cholesterolu oraz z wysokością ciśnienia rozkurczowego ($p < 0,05$). Istotne różnice w stężeniach cholesterolu całkowitego i frakcji LDL ($p < 0,05$) oraz w wielkości BMI ($p < 0,05$) zauważono także w grupach chorych z wartością OB do 20 i powyżej.

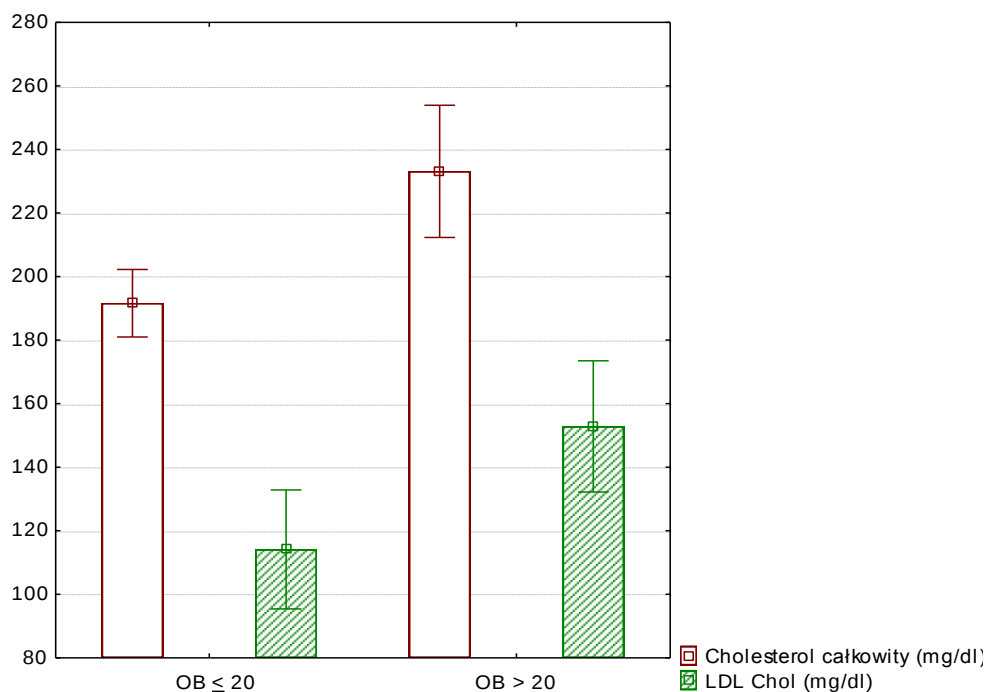
Ryc. 35. Stężenie frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,004$ i LDL cholesterolu, $p = 0,041$, u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP. Test Kruskala-Wallisa.



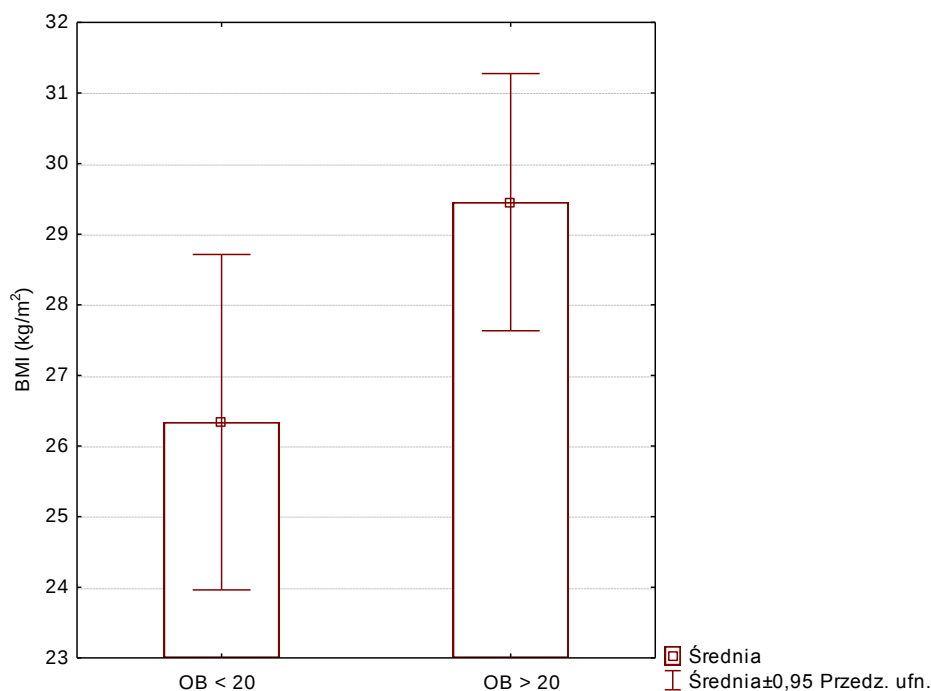
Ryc. 36. Wysokość ciśnienia rozkurczowego u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP, $p = 0,047$. Test Kruskala-Wallisa.



Ryc. 37. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,011$ i frakcji LDL cholesterolu, $p = 0,024$, u kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości OB. Test U Manna-Whitneya.

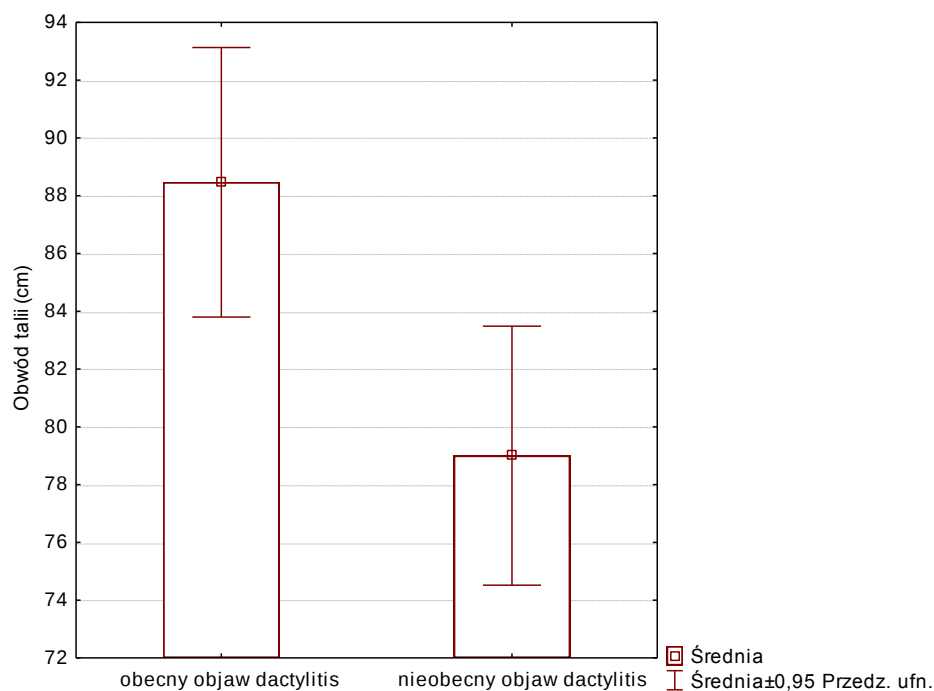


Ryc. 38. Wskaźnik BMI w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z wysokością OB do 20 i powyżej, $p = 0,043$. Test U Manna-Whitneya.

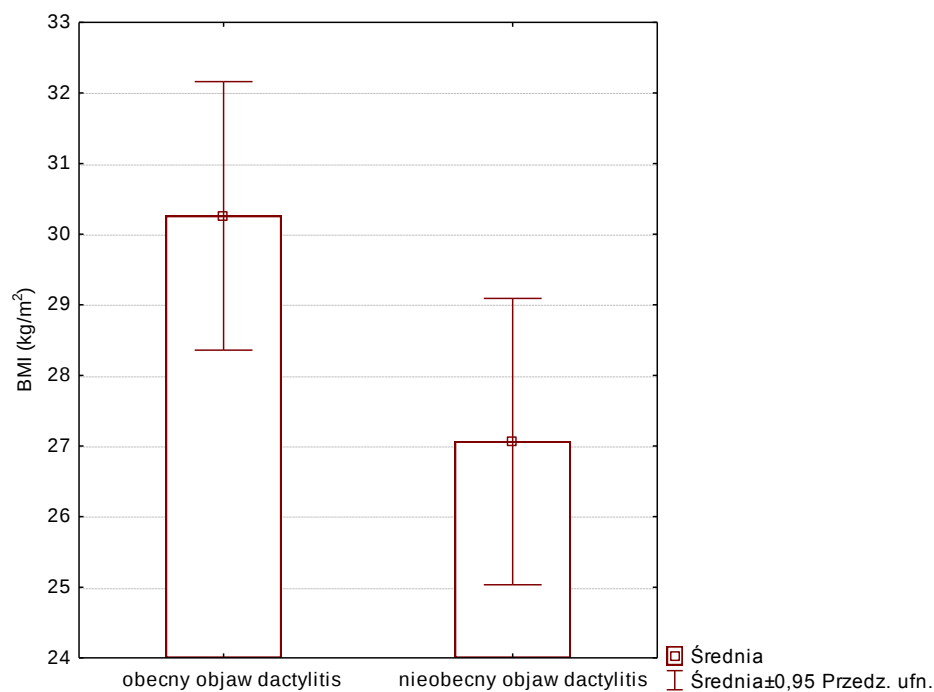


Nie zaobserwowano istotnych rozbieżności w parametrach antropometrycznych, wysokości ciśnienia tętniczego, profilu lipidowym, stężeniach glukozy i kwasu moczowego w zależności od klinicznej postaci łuszczycowego zapalenia stawów, $p > 0,05$, jednakże występowały różnice w obwodzie talii, wielkości BMI oraz stężeniach glukozy i kwasu moczowego u chorych kobiet z obecnym objawem dactylitis, $p < 0,05$ oraz z zajęciem stawów DIP rąk, $p < 0,05$.

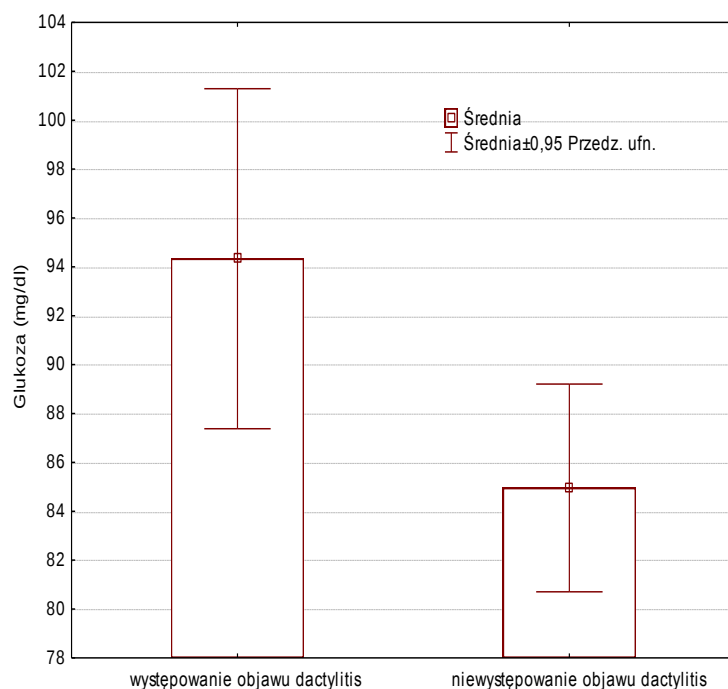
Ryc. 39. Obwód talii w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis*, $p = 0,007$. Test U Manna–Whitneya.



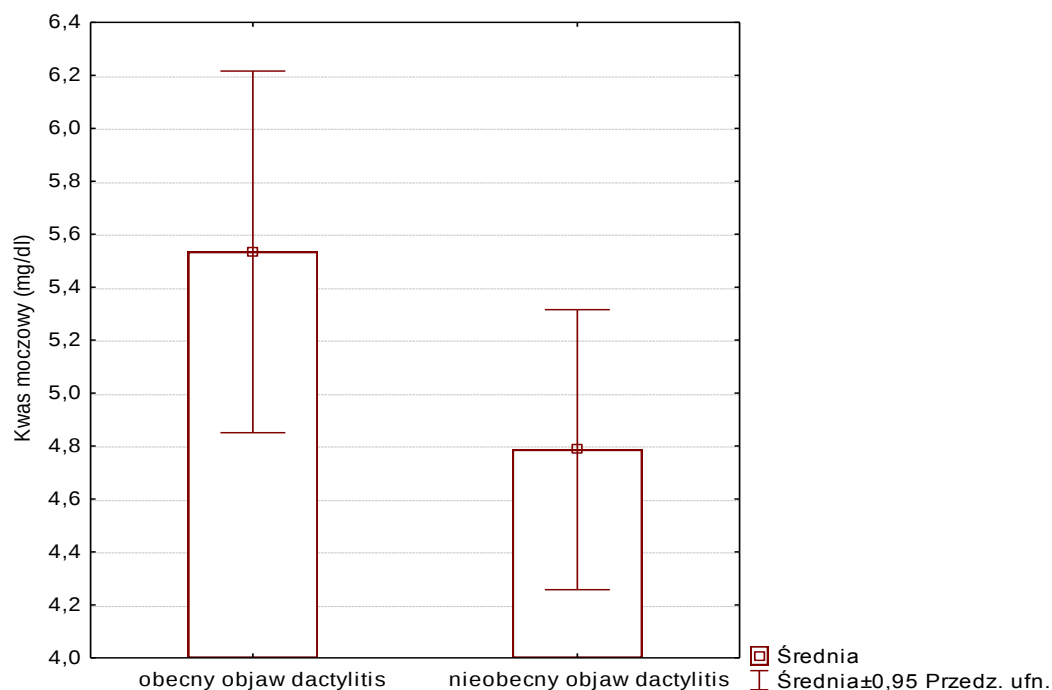
Ryc. 40. Wielkość wskaźnika BMI w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis*, $p = 0,032$. Test U Manna–Whitneya.



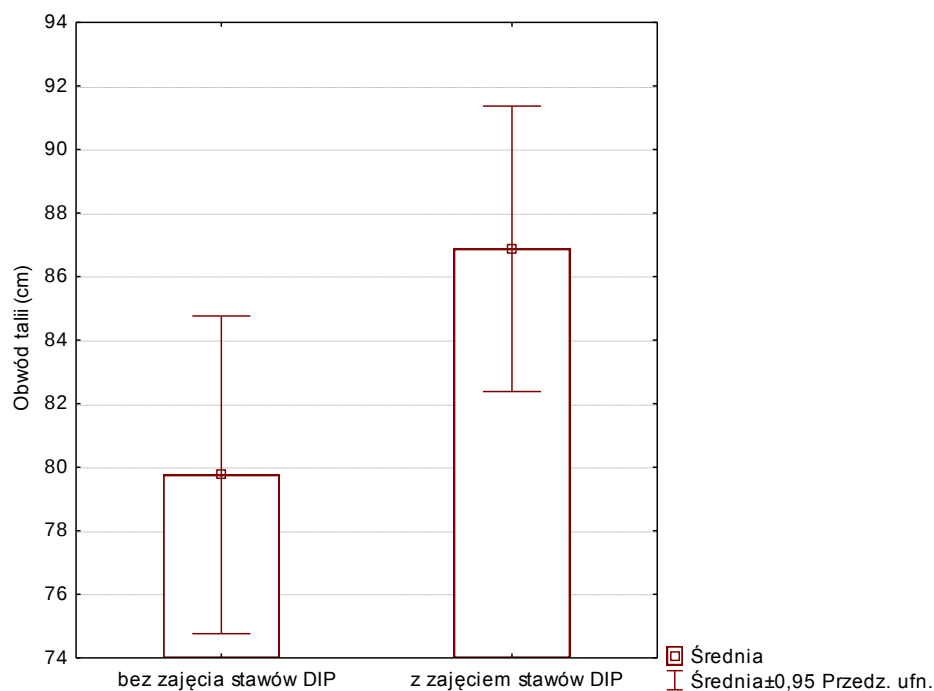
Ryc. 41. Stężenie glukozy w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis*, $p = 0,017$. Test U Manna–Whitneya.



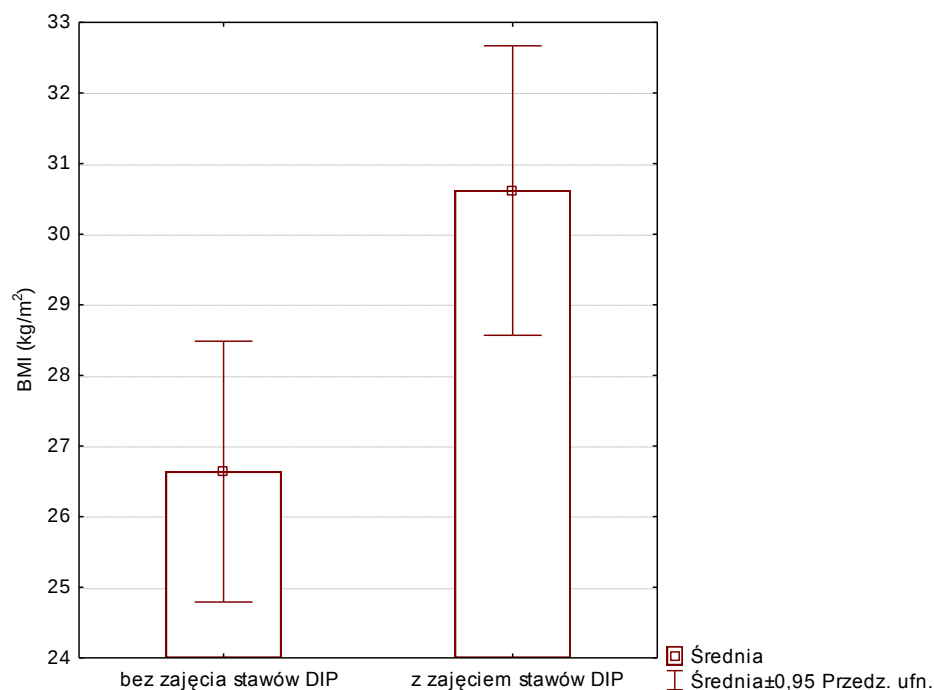
Ryc. 42. Stężenie kwasu moczowego w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis*, $p = 0,021$. Test U Manna–Whitneya.



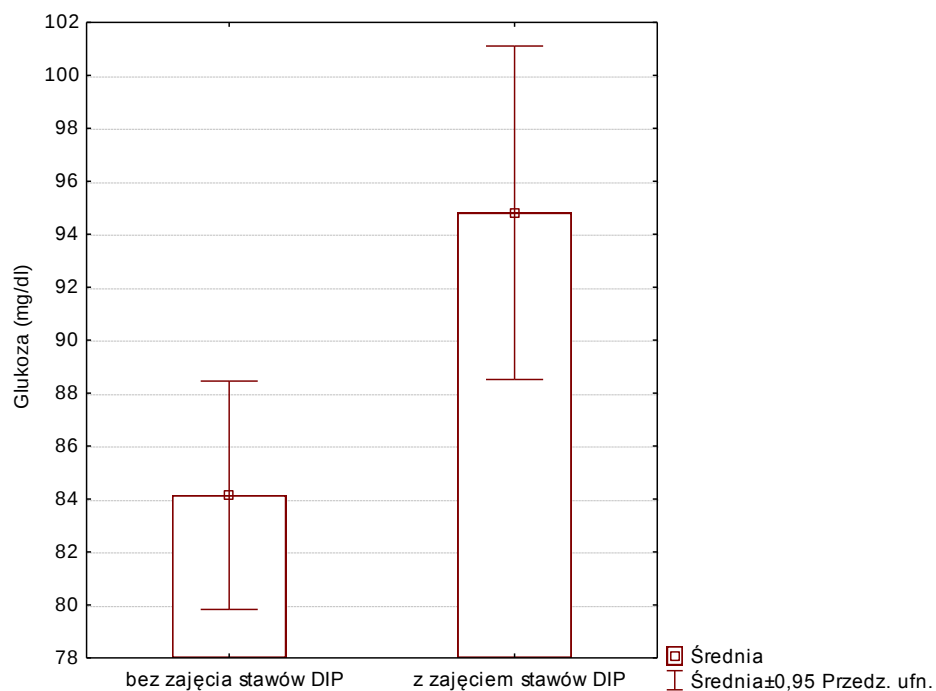
Ryc. 43. Obwód talii w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk, $p = 0,027$. Test U Manna–Whitneya.



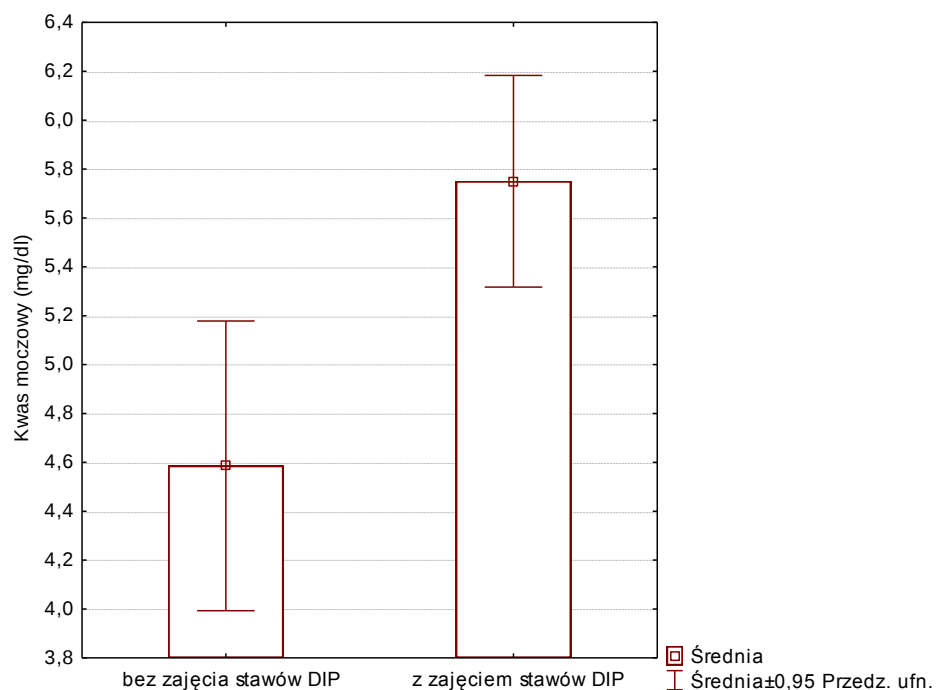
Ryc. 44. Wskaźnik BMI w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk, $p = 0,009$. Test U Manna–Whitneya.



Ryc. 45. Stężenie glukozy w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk, $p = 0,009$. Test U Manna–Whitneya.

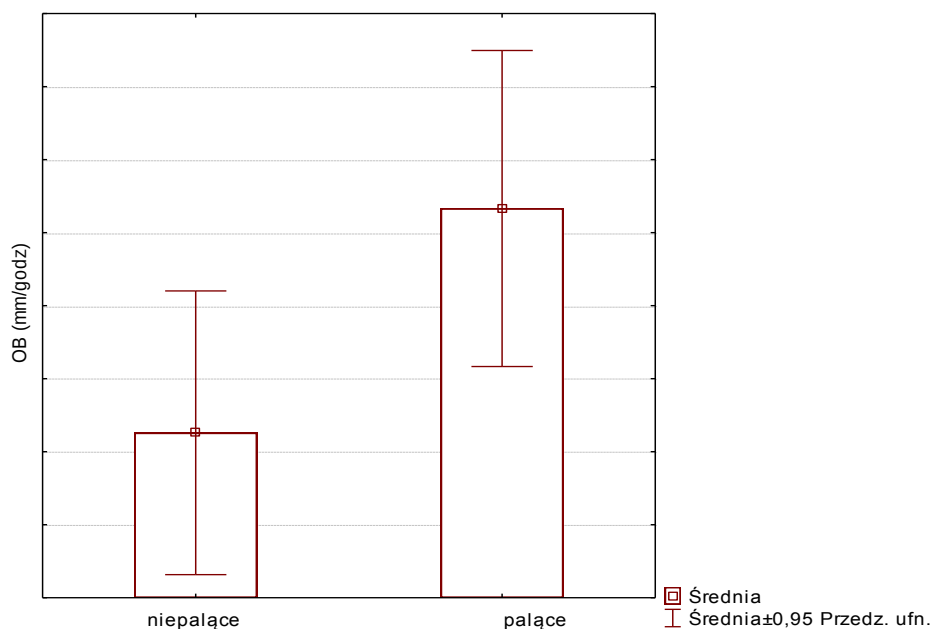


Ryc. 46. Stężenie kwasu moczowego w grupie kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk, $p = 0,006$. Test U Manna–Whitneya.

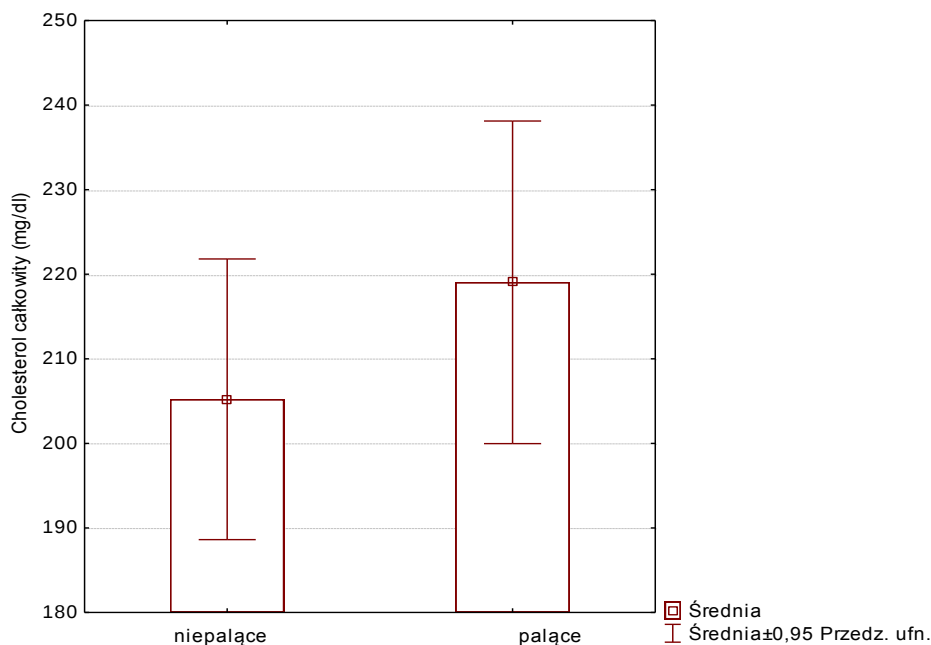


Wśród kobiet chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, z nałogiem palenia papierosów, w porównaniu z grupą kobiet niepalących, stwierdzono wyższe wartości OB, wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i niższe stężenia glukozy, $p < 0,05$.

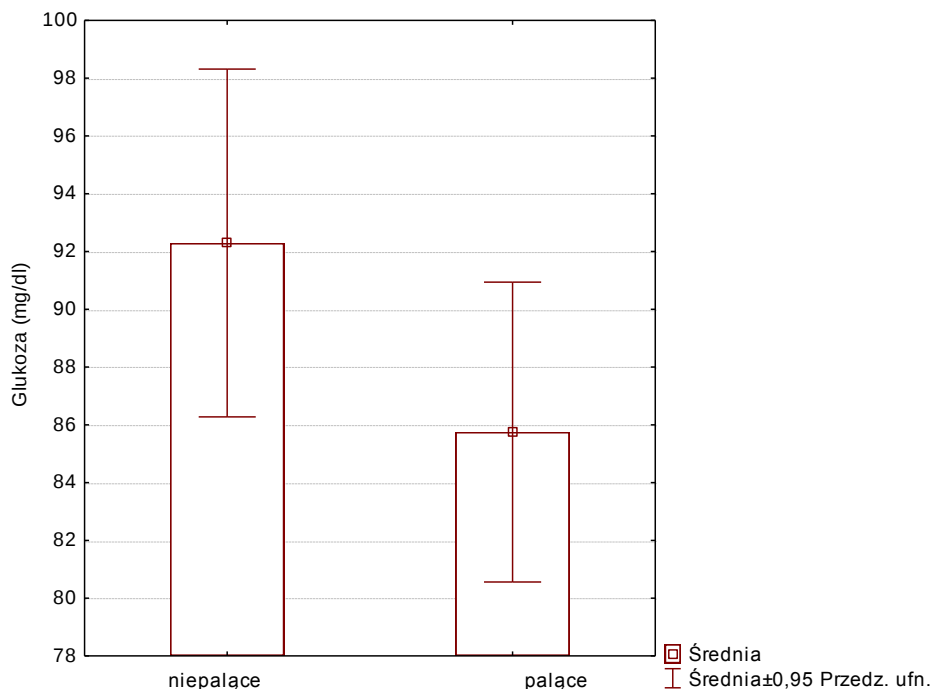
Ryc. 47. Wysokość OB w grupie palących i niepalących kobiet, chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, $p = 0,013$. Test U Manna–Whitneya.



Ryc. 48. Stężenie cholesterolu całkowitego w grupie palących i niepalących kobiet, chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, $p = 0,044$. Test U Manna–Whitneya.



Ryc. 49. Stężenie glukozy w grupie palących i niepalących kobiet, chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, $p = 0,049$. Test U Manna–Whitneya.

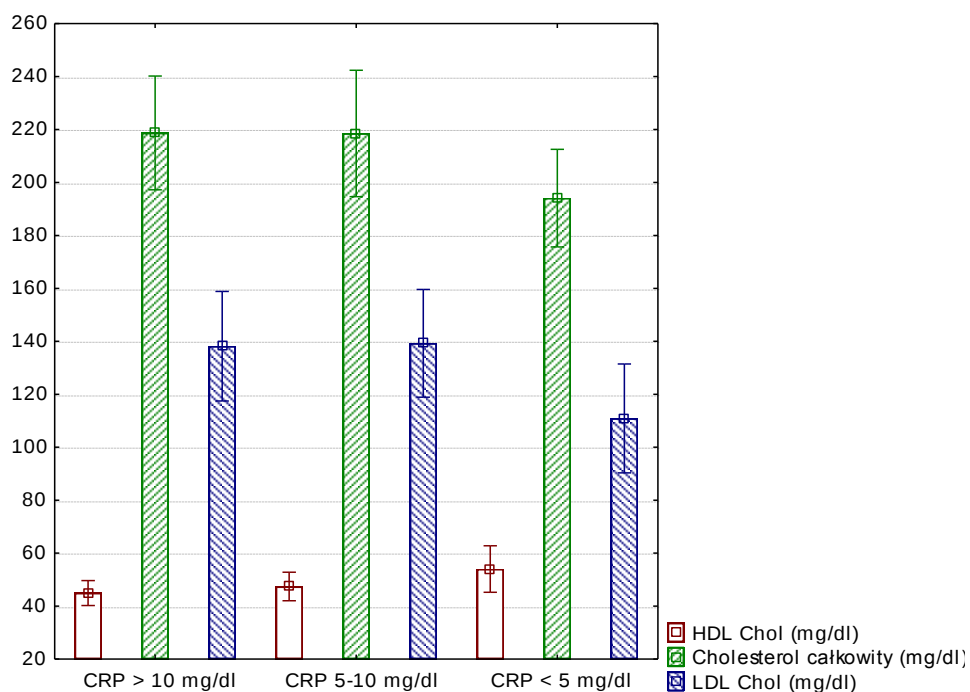


4.2.2 Badania porównawcze mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

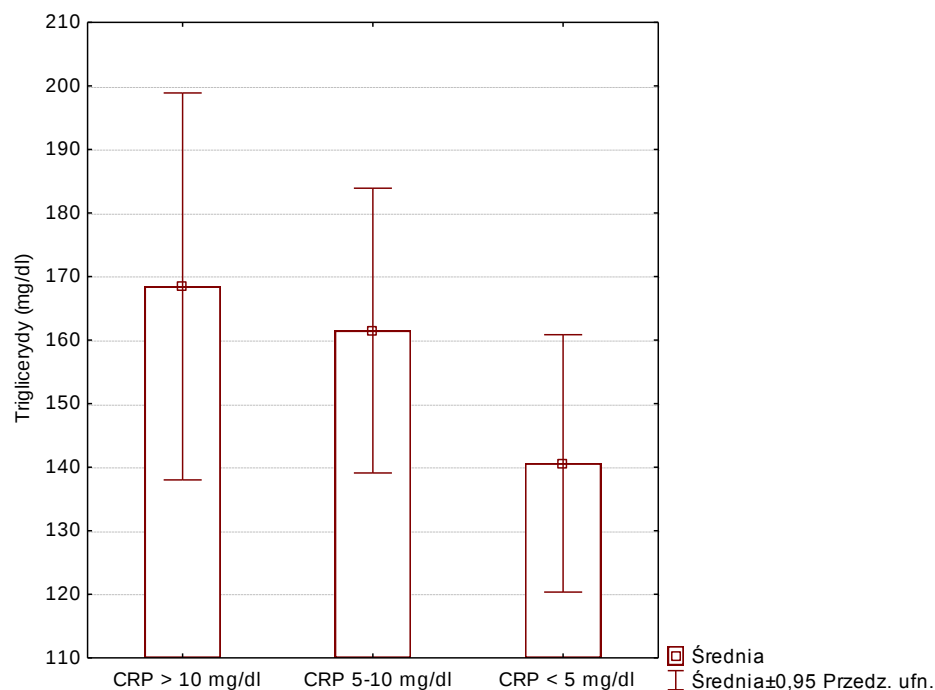
W grupie badanych mężczyzn, w odróżnieniu od grupy kobiet, nie zaobserwowano istotnej zależności między wiekiem a parametrami antropometrycznymi, wysokością ciśnienia tętniczego, parametrami gospodarki lipidowej, ani stężeniem kwasu moczowego. Stwierdzono korelacje porządku rang Spearmanna wieku i stężenia glukozy ($R = 0,3$, $p < 0,05$). Nie zauważono istotnych różnic w badanych parametrach między grupami wiekowymi do 50 r.ż. i powyżej, $p > 0,05$.

Wśród mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów zaobserwowano związek stężenia CRP ze stężeniem cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL cholesterolu ($p < 0,05$) oraz z wysokością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego ($p < 0,05$). Nie obserwowano różnic w parametrach antropometrycznych i metabolicznych w grupach chorych z wartością OB do 20 i powyżej.

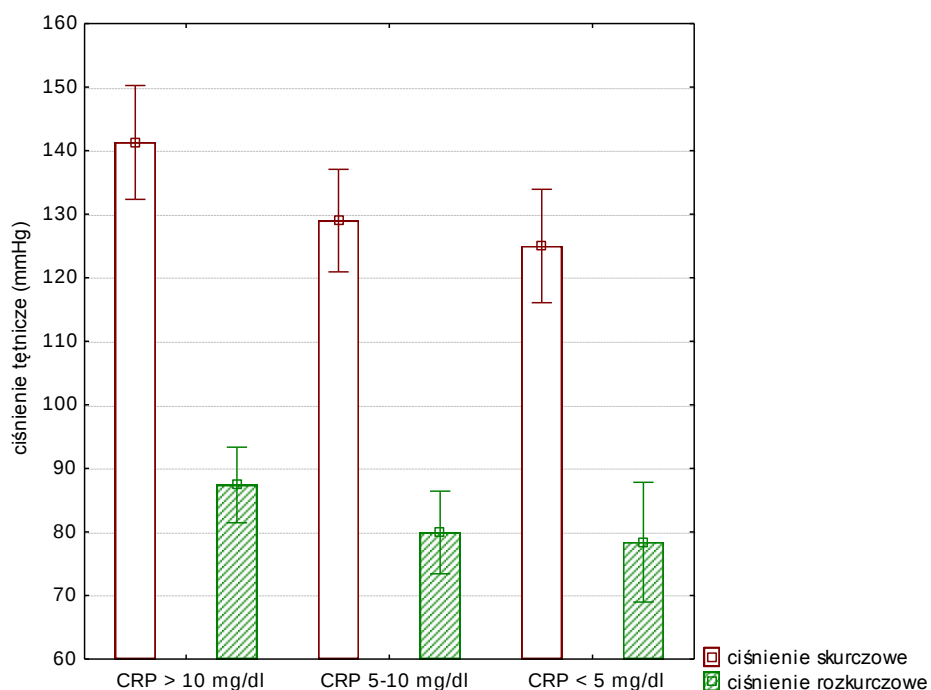
Ryc. 50. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,04$, frakcji HDL cholesterolu, $p = 0,03$ i LDL cholesterolu, $p = 0,047$ u mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP. Test Kruskala–Wallisa.



Ryc. 51. Stężenie triglicerydów u mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP, $p = 0,017$. Test Kruskala–Wallisa.

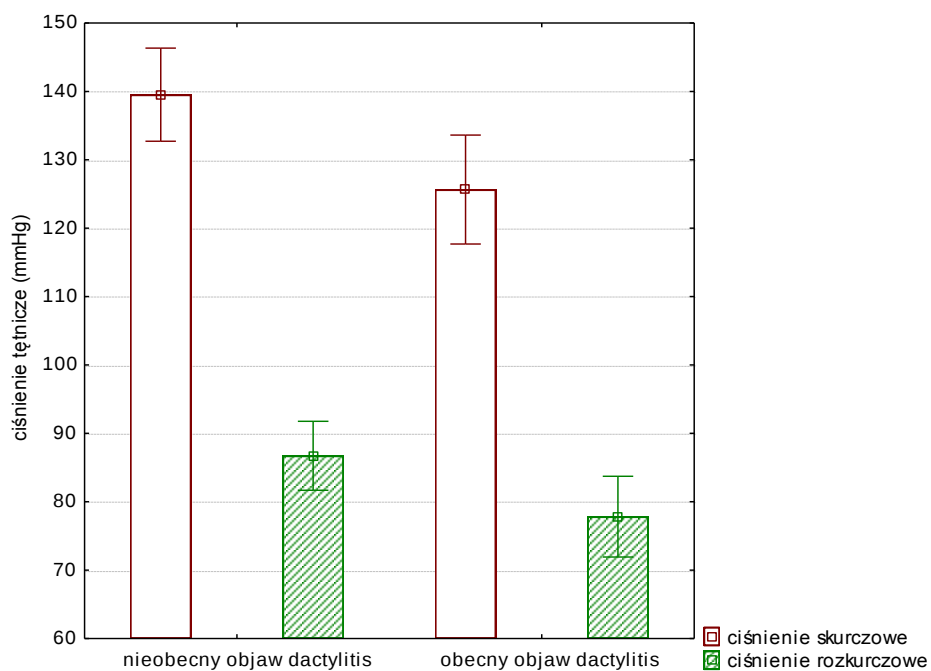


Ryc. 52. Wysokość ciśnienia skurczowego, $p = 0,025$ i rozkurczowego, $p = 0,008$, u mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w zależności od wysokości stężenia CRP. Test Kruskala-Wallisa.

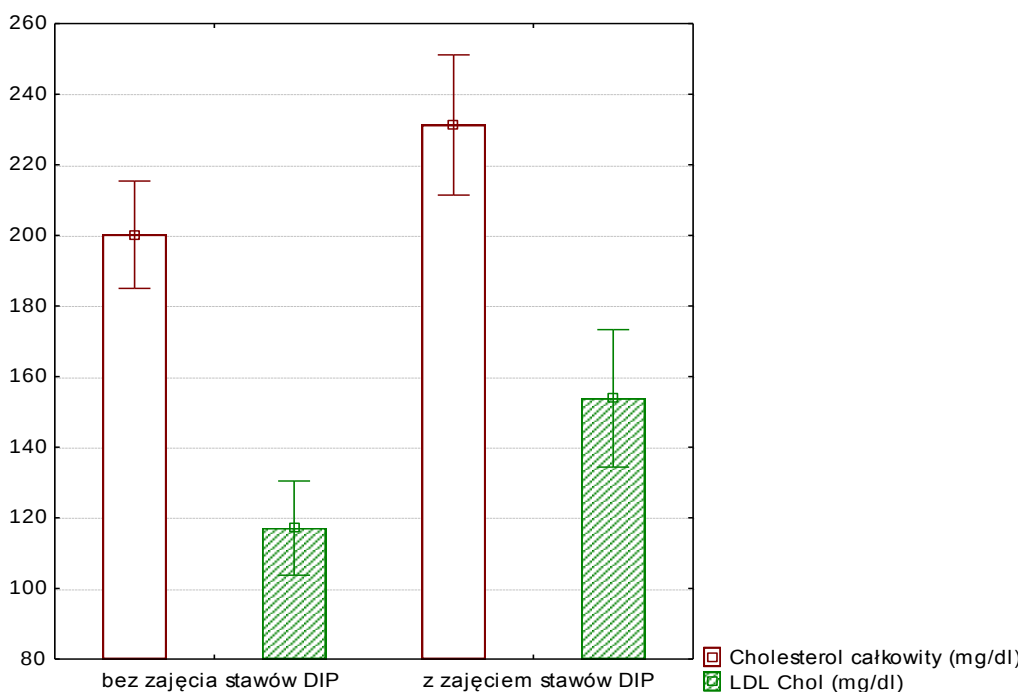


Parametry antropometryczne, wysokości ciśnienia tętniczego, parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz stężenia kwasu moczowego nie różniły się w zależności od klinicznej postaci łuszczycowego zapalenia stawów ($p > 0,05$), występowały jednak rozbieżności wysokości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, u chorych mężczyzn z obecnym objawem *dactylitis* ($p < 0,05$) oraz w wysokości stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów u mężczyzn z zajęciem stawów DIP rąk ($p < 0,05$).

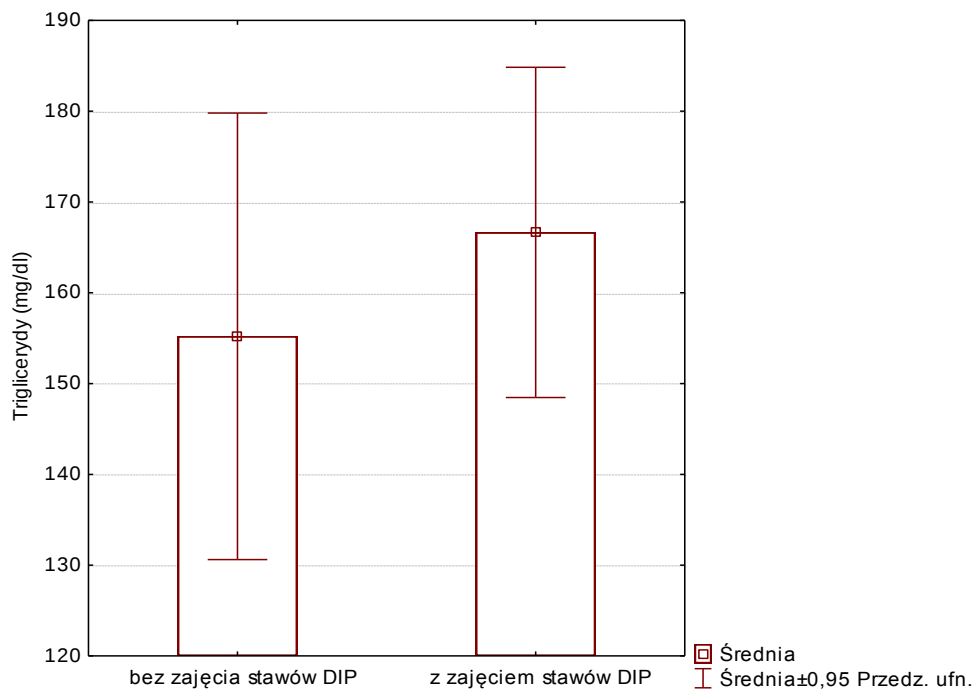
Ryc. 53. Wysokość ciśnienia skurczowego, $p = 0,014$ i rozkurczowego, $p = 0,027$, w grupie mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis*. Test U Manna–Whitneya.



Ryc. 54. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,002$ i frakcji LDL cholesterolu, $p = 0,001$, w grupie mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk. Test U Manna–Whitneya.



Ryc. 55. Stężenie triglicerydów w grupie mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk, $p = 0,034$. Test U Manna–Whitneya.

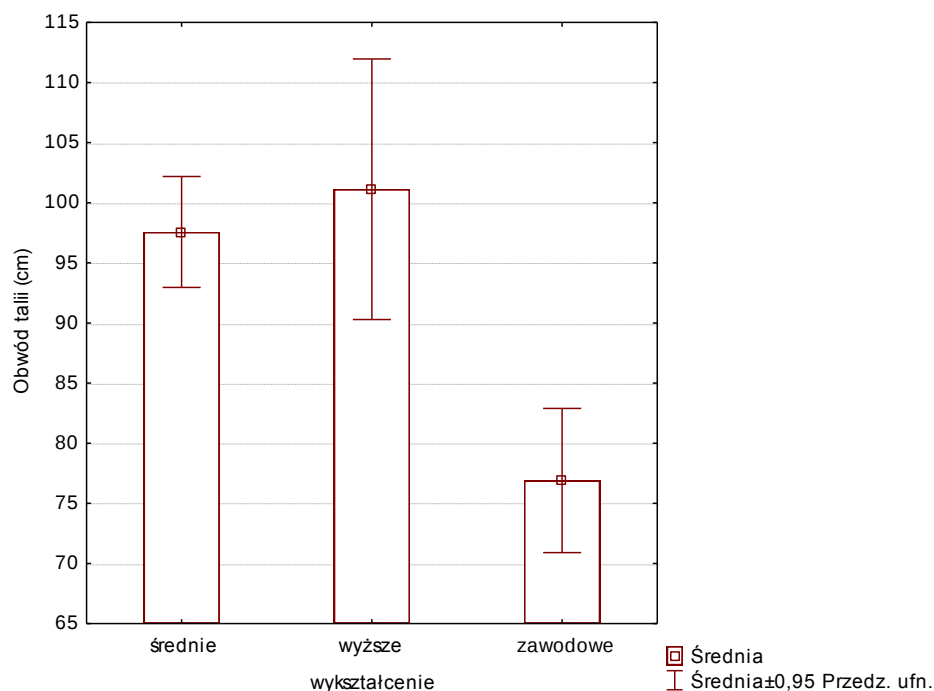


Nie stwierdzono rozbieżności w badanych parametrach między grupami zamieszkującymi wieś, małe i duże miasto. Zauważono natomiast wśród badanych mężczyzn, istotne różnice w obwodzie talii, $p < 0,05$, wielkości BMI, $p < 0,001$, wysokości stężeń cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu, $p < 0,05$, w grupie osób z wykształceniem wyższym, średnim i zawodowym. Osoby bez zawodu pracujące fizycznie zakwalifikowano do grupy z wykształceniem zawodowym.

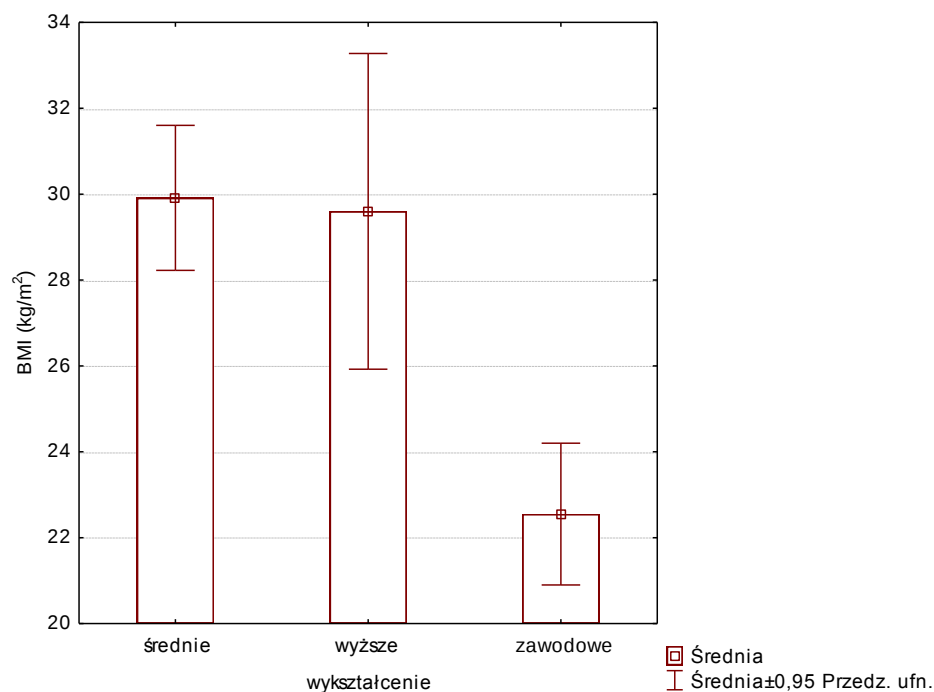
Wśród mężczyzn nałogowo palących papierosy, w odróżnieniu od palących kobiet, nie odnotowano istotnych różnic w parametrach gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

Różnice zaobserwowano w stężeniach HDL cholesterolu w grupach mężczyzn z dodatnim wywiadem w kierunku występowania łuszczycy w rodzinie i bez rodzinnego występowania łuszczycy.

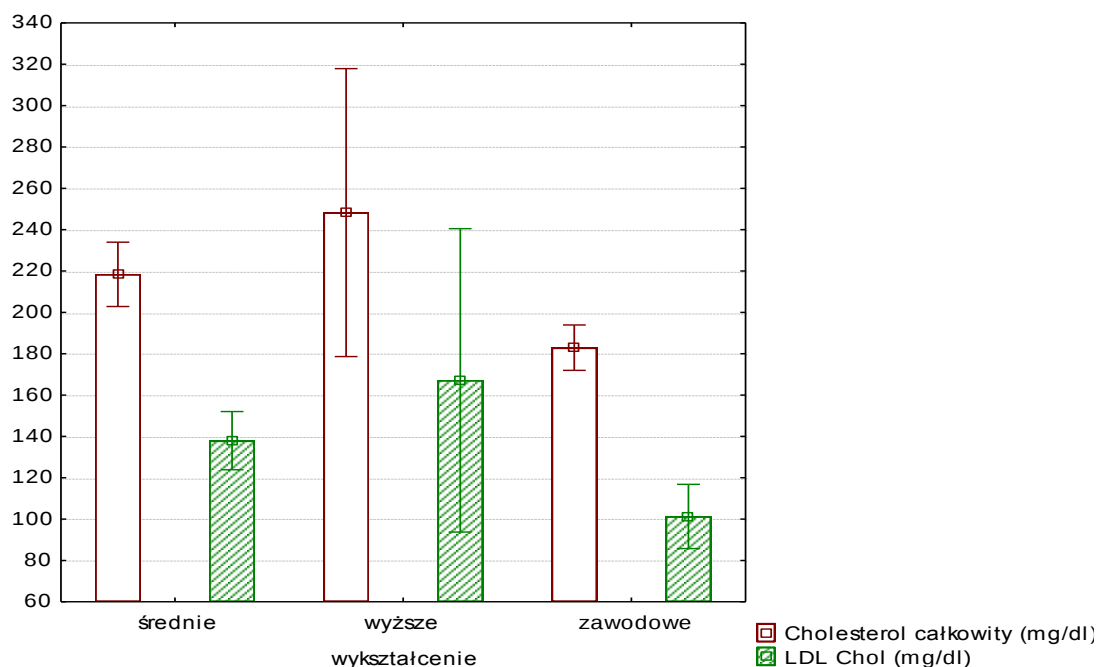
Ryc. 56. Obwód talii u mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z wykształceniem zawodowym, średnim i wyższym, $p = 0,002$. Test Kruskala-Wallisa.



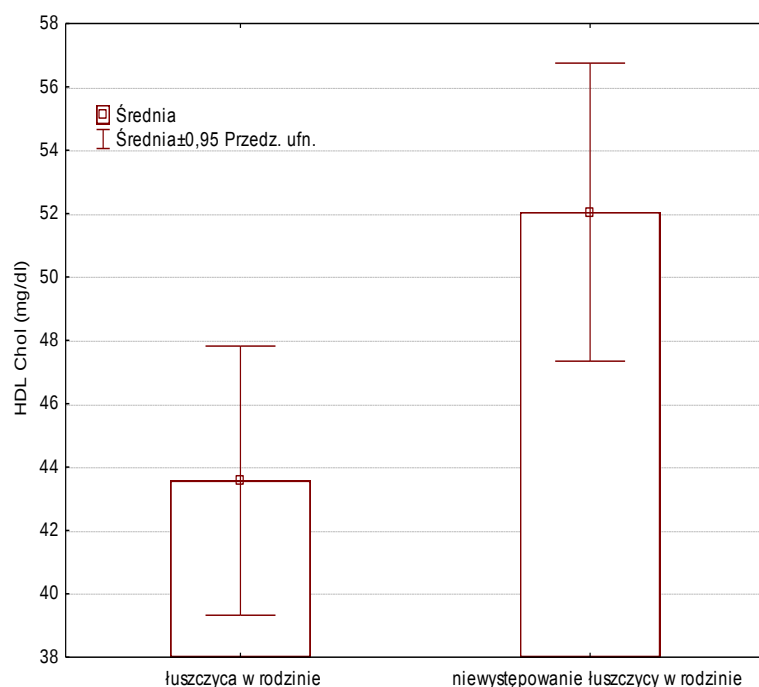
Ryc. 57. Wielkość wskaźnika BMI wśród mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z wykształceniem zawodowym, średnim i wyższym, $p < 0,001$. Test Kruskala-Wallisa.



Ryc. 58. Stężenie cholesterolu całkowitego, $p = 0,015$ i frakcji LDL cholesterolu, $p = 0,011$, wśród mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie z wykształceniem zawodowym, średnim i wyższym. Test Kruskala-Wallisa.



Ryc. 59. Stężenie frakcji HDL cholesterolu w grupie mężczyzn chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z dodatnim wywiadem w kierunku występowania łuszczycy w rodzinie i bez rodzinnego występowania łuszczycy, $p = 0,008$. Test U Manna-Whitneya.



5. DYSKUSJA

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłym schorzeniem o złożonej patogenezie i niejednorodnym obrazie klinicznym, z szeregiem pozastawowych powikłań, obejmujących m.in. zmiany w układzie sercowo - naczyniowym. W gronie osób z łuszczycą obserwowano większy odsetek chorych na choroby układu sercowo- naczyniowego niż w populacji ogólnej. Zwiększoną ilość incydentów wieńcowych opisywali Kaye, Lindegard, Poikolainen [191,192,193]. W jednym z największych badań opublikowanych przez Gelfanda w 2006 r., rozważano nawet możliwość uznania łuszczycy, jako niezależnego czynnika ryzyka zawału serca [194]. Niektórzy autorzy obserwowali związek wystąpienia incydentów sercowych jedynie u osób z ciężką postacią łuszczycy [195,196]. Podobnie, wśród chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, opisywano wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca, rozwoju choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy [197,198,199,200,201]. W porównaniu z populacją ogólną zauważalne jest zwiększenie śmiertelności, wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, z powodu chorób układu krążenia, które stanowią tu główną przyczynę zgonów [97,202]. W dotychczasowych badaniach wśród osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, stwierdzono częstsze występowanie objawowych i bezobjawowych zmian miażdżycowych [203,204]. Zespół metaboliczny oraz towarzyszące mu zaburzenia metaboliczne niewątpliwie zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Podstawą w rozwoju zespołu metabolicznego wydaje się być otyłość trzewna i insulinooporność. Z otyłością związany jest stan przewlekłego zapalenia o niskim stopniu (LGI, low grade inflammation) [141]. Stan zapalny w otyłości może stymulować rozwój chorób sercowo - naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. Wielu badaczy w swych pracach opisywało zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego, otyłości, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii u osób z łuszczycą [191,193,194,205,206,207].

Zespół metaboliczny

W przeprowadzanych ostatnio badaniach wykazano obecność zespołu metabolicznego u znacznie większego odsetka chorych na łuszczycę niż w grupach kontrolnych [208,209,210]. Istnieje zdecydowanie mniej danych dotyczących występowania zespołu metabolicznego w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów. Dotychczas oceniane były głównie pojedyncze

składowe zespołu metabolicznego. Obserwowano częstszą obecność otyłości [197,199,201], nadciśnienia tętniczego, insulinooporności oraz zaburzeń lipidowych [198,199,200,201]. W jednym z badań przeprowadzonych wśród 105 chorych z ŁZS, dotyczącym zespołu metabolicznego Raychaudhuri i wsp. rozpoznał ZM aż u 58,1% [211]. W niedawno przeprowadzonych badaniach Mok i wsp. stwierdzili także znacząco częstsze występowanie ZM u chorych z ŁZS (38%) w porównaniu z grupą kontrolną (18%) oraz z grupami chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (20%) i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (11%), $p < 0,001$. To duże badanie objęło 930 osób, w tym 699 z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 122 z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i 109 z łuszczycowym zapaleniem stawów [212]. Tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo – naczyniowych takie jak wiek, płeć, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia czy występowanie cukrzycy typu 2 w oczywisty sposób mogą wpływać na rozpowszechnienie zespołu metabolicznego także w grupie osób z ŁZS. Ciekawe wyniki otrzymywali w badaniach Gonzalez-Juataney i wsp., gdzie u 30 - 50% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z obecnością zmian miażdżycowych w naczyniach nie stwierdzono obecności klasycznych czynników ryzyka ani klinicznej manifestacji chorób układu krążenia [203,204]. Zbliżone rezultaty uzyskali niezależnie Eder i wsp. [213] oraz Tam i wsp. [198]. Do badania własnego włączono 79 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (37 kobiet i 42 mężczyzn) oraz grupę kontrolną 24 osób (12 kobiet, 12 mężczyzn). Grupę kontrolną stanowiły bliskie, lecz niespokrewnione z badanymi chorymi, osoby. W ten sposób próbowano ujednolicić populację pod względem statusu materialnego, wykształcenia, nawyków żywieniowych i miejsca zamieszkania. W naszym badaniu grupy chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i kontrolna nie różniły się znamienne wiekiem, BMI, obwodem talii. Między grupami badaną i kontrolną nie stwierdzono także istotnych różnic w wysokości tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W grupie badanej obserwowano niższe, lecz nieznamiennie statystycznie, stężenie frakcji HDL cholesterolu ($p = 0,053$). Nie wykazano istotnych rozbieżności w zakresie wartości pozostałych badanych parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Pomimo braku tych różnic, znacznie częściej rozpoznawano zespół metaboliczny wśród chorych z ŁZS niż w grupie kontrolnej, co świadczyć może o częstszym współistnieniu poszczególnych zaburzeń, a nie o ich ilościowym nasileniu. Chorzy z rozpoznanym zespołem metabolicznym i ŁZS częściej również otrzymywali leki

hipolipemizujące i hipotensyjne, co niewątpliwie wpływało na wyniki pomiarów analizowanych parametrów. Należy jednak zaznaczyć, że tylko 16 osób spośród 38 z ZM i ŁZS, przyjmowało preparaty wpływające na profil lipidowy. Zespół metaboliczny, identyfikowany zgodnie z kryteriami IDF, rozpoznano u 38 z 79 badanych osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, co stanowiło 48,1% i było zbieżne z wynikami otrzymanymi przez innych autorów [198,204,211,212,213]. Wśród chorych kobiet ZM zdiagnozowano nieco częściej - u 51,35%, wśród mężczyzn u 45,2%. Ze względu na rozkład wiekowy badanej populacji podzielono ją na grupy wiekowe do 50 r.ż. i powyżej. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrastała wraz z wiekiem chorych. W gronie pacjentów do 50 roku życia wynosiła 36,1%, z czego u 23% kobiet i 43,4% mężczyzn. Powyżej 50 roku życia zespół metaboliczny rozpoznano u 58,1%. W tej grupie wiekowej główny wzrost częstości występowania ZM dotyczył kobiet (66,6%), podczas, gdy u mężczyzn rozpoznawalność utrzymywała się na zbliżonym poziomie (47,3%), co mogło być związane m.in. z pomenopauzalnymi zaburzeniami gospodarki hormonalnej. W grupie kontrolnej ZM rozpoznano u 25% badanych. Stwierdzono tu również częstsze występowanie ZM powyżej 50 r.ż. - 55,5% vs 6,6% poniżej 50 r.ż. Porównywalne wyniki osiągnięte w grupach wiekowych powyżej 50 r.ż. można tłumaczyć zbliżonymi, długotrwałymi warunkami środowiskowymi badanych osób. Interpretację jednak utrudnia niska liczebność grupy kontrolnej. Występowanie zespołu metabolicznego związane było również z późnym początkiem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, co może sugerować inicjujący wpływ ZM lub jego poszczególnych składowych, na powstanie i rozwój łuszczycy, i ŁZS oraz częściowo potwierdzać wyniki badań Naldi i wsp. [70].

Otyłość

Wpływ otyłości na występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych jest niewątpliwy. Związek otyłości z występowaniem łuszczycy wydaje się wynikać ze złożonego współdziałania czynników zapalnych i metabolicznych. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano związek występowania otyłości ze zwiększoną zapadalnością na łuszczycę oraz wpływ obecności łuszczycy na wzrost występowania otyłości [209,210]. Niewielu badaczy oceniało występowanie otyłości wśród chorych z ŁZS. W badaniach Kimhi i wsp. [197] oraz Tam i wsp. [201], wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono częstsze występowanie nadwagi i otyłości, w tym otyłości brzusznej (ocenianej

zgodnie z kryteriami WHO wzrostem wskaźnika talia – biodro) w porównaniu z populacją ogólną. U Kimhi i wsp. wśród chorych oraz w grupie kontrolnej dobranej względem wieku, wartość BMI u osób z ŁZS wyniosła średnio odpowiednio 26,6 i 24 [197]. W badaniach Tam i wsp. przeprowadzonych w grupie 102 chorych z ŁZS, wielkość wskaźnika BMI wynosiła średnio 25,4, osoby z nadwagą stanowiły tam 58,5%, z otyłością 13,7% (vs odpowiednio 51,2% i 2,4% w grupie kontrolnej). Zauważono w tej pracy istotny związek wysokości stężenia CRP z centralną dystrybucją tkanki tłuszczowej ($p < 0,001$) oraz z wielkością wskaźnika BMI ($p = 0,04$) [201]. W badaniu Husted i wsp. otyłość definiowaną wskaźnikiem masy ciała BMI ≥ 30 obserwowano u 30% chorych z ŁZS [214], natomiast w badaniu Mok i wsp. otyłość brzuszna występowała aż u 65% badanych z ŁZS, co było znacząco częstsze niż wśród osób z RZS i ZZSK ($p < 0,001$) [212]. W badaniu własnym wielkość pomiaru obwodu talii u kobiet wynosiła średnio 82,8 cm, natomiast w grupie mężczyzn 92,9 cm. Obwód talii spełniający podstawowe kryterium IDF do rozpoznania ZM stwierdzono u 54% osób z ŁZS, co było znacznie częściej niż w grupie kontrolnej, gdzie otyłość brzuszną dotyczyła 38%. U kobiet z ŁZS kryterium to występowało częściej - u 62%, u mężczyzn u 52%. Między grupami chorych z otyłością brzuszną i bez otyłości, zauważono spodziewane, znamienne różnice w stężeniach cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL, triglicerydów, glukozy, kwasu moczowego oraz wysokością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, co potwierdza znaczenie otyłości brzusznej w rozwoju zespołu metabolicznego. Grupy ze spełnionym kryterium obwodu talii do rozpoznania zespołu metabolicznego i bez otyłości brzusznej różniły się wiekiem, tłumaczy to zwiększającą się częstość występowania ZM po 50 r.ż. Różniły się, podobnie jak w przypadku zespołu metabolicznego, także wiekiem rozpoznania łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Po oznaczeniu wskaźnika masy ciała, chorych zaklasyfikowano do grup z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością. Analogicznie jak w otyłości brzusznej stwierdzono również istotne różnice w wielkości stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, triglicerydów, glukozy oraz kwasu moczowego, a także w wysokości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego. Większą częstotliwość występowania otyłości wśród chorych z zajęciem stawów można w pewnym stopniu tłumaczyć ograniczeniami w aktywności fizycznej wynikającymi z upośledzenia ruchowego spowodowanymi chorobą i częściowo postawą depresyjną oraz izolacją społeczną wywołaną widocznymi zmianami skórnymi. Wśród badanych chorych z ŁZS nie obserwowano

zasadniczych rozbieżności w parametrach antropometrycznych w zależności od klinicznej postaci łuszczykowego zapalenia stawów, zauważono natomiast istotne różnice w obwodzie talii i wielkości wskaźnika BMI u chorych z zajęciem stawów DIP rąk niezależnie od postaci klinicznej, w porównaniu z chorymi z wolnymi stawami DIP. W całej grupie chorych z ŁZS nie obserwowano związku między otyłością a aktywnością choroby ocenianej przy pomocy wskaźników DAS 28 i BASDAI oraz wskaźnikami stanu zapalnego. Obserwacji poddano także czynniki środowiskowe. U chorych grupowanych względem miejsca zamieszkania i nałogu palenia tytoniu nie zauważono rozbieżności w badanych parametrach oceniających budowę ciała, inaczej wśród osób grupowanych względem wykształcenia - obserwowano tu znaczące różnice w obwodzie talii ($p < 0,001$) i wielkości wskaźnika BMI ($p < 0,001$). Największe odchylenia stwierdzono u chorych ze średnim wykształceniem, co można tłumaczyć siedzącym charakterem pracy z jednocześnie niedostatecznym rozpowszechnieniem postaw prozdrowotnych. W związku z częściowymi różnicami w kryteriach rozpoznania zespołu metabolicznego, badaną grupę z ŁZS poddano analizie w oparciu o płeć. Wśród kobiet stwierdzono zależność między wiekiem a wielkością obwodu talii i BMI. Analogicznie po podziale na grupy wiekowe do 50 r.ż. i powyżej, u kobiet różnice te były także znamienne. Odmienne niż w całej grupie z ŁZS, zauważono istotne różnice w wielkości BMI u kobiet grupowanych względem wysokości OB do 20 i powyżej. Różnice w obwodzie talii ($p = 0,007$) i wielkości BMI ($p = 0,032$) oznaczono również u kobiet z obecnym aktualnie lub w wywiadzie objawem *dactylitis*. Podobnie jak w całej grupie z ŁZS, u kobiet z zajęciem i bez zajęcia stawów DIP rąk także występowały odmienności w ocenianych parametrach antropometrycznych. W odróżnieniu do kobiet, wśród badanych mężczyzn z ŁZS nie obserwowano zależności między występowaniem otyłości a wiekiem i wysokością OB. Nie stwierdzono także istotnych różnic w wielkościach obwodu talii i BMI u chorych z zajęciem stawów DIP rąk i objawem *dactylitis*. Po analizie czynników środowiskowych zauważono rozbieżności w wielkościach obwodu talii ($p = 0,002$) i BMI ($p < 0,001$) u chorych grupowanych względem wykształcenia. W tym przypadku największe różnice wystąpiły między grupą z wykształceniem zawodowym i pozostałymi.

Nadciśnienie tętnicze.

Po raz pierwszy związek nadciśnienia tętniczego z łuszczyką opisano w 1977 r. [215], był on także przedmiotem badań w latach następnych [191,192,194,195]. Wśród osób z

Łuszczycą obserwowano zwiększone stężenia endoteliny-1 w surowicy [216] oraz wzmożoną aktywność układu renina – angiotensyna - aldosteron [217]. Czynniki te mogą być potencjalnie odpowiedzialne za większą ilość przypadków występowania nadciśnienia tętniczego w przebiegu łuszczycy, a także mogą stymulować produkcję cytokin prozapalnych takich jak TNF- α . i IL-6 [218]. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów również zanotowano znacznie większą ilość przypadków występowania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z populacją ogólną [197,199,201], a nawet z chorymi na łuszczycę [214]. W 2011 r. opublikowane zostało, przez Husted i wsp., duże badanie, przeprowadzone w Klinice Łuszczycowego Zapalenia Stawów w Toronto, wśród grupy 611 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i 449 chorych z łuszczycą bez zajęcia stawów. W obu grupach oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia chorób sercowo- naczyniowych, biorąc pod uwagę obecność konwencjonalnych czynników ryzyka, oceniając nasilenie zmian łuszczycowych, aktywność zapalenia stawów, czas trwania choroby i występowanie chorób towarzyszących. Częstość zachorowania na nadciśnienie tętnicze wyniosła 37,1%. Husted ocenił prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów na dwa razy większe niż u chorych z łuszczycą [214]. Gladman i wsp. na podstawie danych z tego samego ośrodka, obejmujących 648 chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzili związek wystąpienia nadciśnienia tętniczego z obecnością hipertriglicerydemii, cukrzycy typu 2 oraz z ciężką postacią łuszczycy skóry ocenianą wskaźnikiem PASI > 20, nie zaobserwowano tu związku nadciśnienia tętniczego z aktywnością zapalenia stawów [97]. Tam i wsp. badając chorych z ŁZS w południowych Chinach ocenili częstość występowania nadciśnienia tętniczego na 50%. Zauważono tu także zależność między wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego i stężeniem CRP [201]. W badaniu Mok i wsp. częstość występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego wśród osób z ŁZS wynosiła 56% i była znacząco wyższa w porównaniu z badanymi grupami chorych z RZS i ZZSK ($p = 0,045$) [212]. Velez i wsp. przeanalizowali dane pochodzące z rejestru Centrum Chorób Skóry i Chorób Układu Mięśniowo-Szkieletowego (Center for Skin and Related Musculoskeletal Diseases-SARM) w Bostonie, obejmujące lata 2003-2009. Zbadano tam 268 chorych, w tym 161 z łuszczycą i 107 z łuszczycowym zapaleniem stawów. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano tam u 42,1% chorych z ŁZS i nieco częściej, bo u 44,8% chorych na łuszczycę [219]. W badaniu własnym

nadciśnienie tętnicze obserwowano u 40 chorych z ŁZS (50,6%). U kobiet wartości ciśnienia spełniające kryterium ZM występowały wśród 45,9%, a w grupie z rozpoznaniem zespołem metabolicznym 78,9%. W gronie mężczyzn częstości występowania nadciśnienia tętniczego były większe i stanowiły odpowiednio 54,7% i 94,7%. Średnio ciśnienie skurczowe wyniosło 132,2 mmHg, wysokość ciśnienia rozkurczowego równała się średnio 83,6 mmHg. Wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się istotnie między grupą badaną i kontrolną, ani grupą kobiet i mężczyzn. Pomimo, iż 29 chorych z ŁZS i nadciśnieniem tętniczym otrzymywało leki hipotensyjne, nadal zauważyć można było różnice w wartościach ciśnienia tętniczego w zależności od analizowanych parametrów. Wysokość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zgodnie z oczekiwaniami, rosła wśród chorych z ŁZS wraz z otyłością i różniła się istotnie u osób grupowanych względem BMI. Ze względu na opisywany związek stanu przewlekłego zapalenia o niskim stopniu (LGI, low grade inflammation) z otyłością i jego wpływem na rozwój chorób sercowo-naczyniowych, chorych z ŁZS pogrupowano względem wysokości stężenia CRP: do 5 mm/dl, 5-10 mg/dl i powyżej 10 mg/dl. Wysokości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wśród badanych grup różniły się istotnie, co może sugerować wpływ stanu zapalnego na wysokość ciśnienia tętniczego. Grupy badanych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia, różniły się istotnie stężeniami cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, triglicerydów, glukozy, kwasu moczowego oraz wielkością obwodu talii i BMI. Wśród badanych kobiet z ŁZS stwierdzono związek między wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a wiekiem. Zaobserwowano też różnicę wartości ciśnienia rozkurczowego po grupowaniu pacjentek względem wysokości stężenia CRP. Nie obserwowano rozbieżności w pomiarach ciśnienia tętniczego w zależności od postaci klinicznej ŁZS, zajęcia stawów DIP rąk czy obecności objawu *dactylitis*, ani od badanych czynników środowiskowych. Pacjentki z ŁZS spełniające i niespełniające kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego różniły się wiekiem, wiekiem rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów, stężeniem cholesterolu całkowitego, HDL, triglicerydów oraz wielkością obwodu talii i BMI. Nieco odmienne wyniki obserwowano w gronie mężczyzn. Nie występowała tu zależność między wiekiem i wysokością ciśnienia tętniczego. Wśród mężczyzn grupowanych względem wysokości stężenia CRP istotne różnice występowały w zakresie ciśnienia zarówno skurczowego jak rozkurczowego. Niższe wartości ciśnienia skurczowego ($p = 0,014$) i rozkurczowego ($p =$

0,027) obserwowano wśród chorych z obecnym objawem *dactylitis*. Podobnie jak w grupie kobiet nie zauważono wpływu ocenianych czynników środowiskowych na wysokość ciśnienia tętniczego. Mężczyźni z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego nie różnili się wiekiem ani wiekiem zachorowania na ŁZS, wysokością stężenia cholesterolu całkowitego i kwasu moczowego. W odróżnieniu od kobiet obserwowano tu współistnienie z nadciśnieniem hiperglikemii ($p = 0,003$).

Dyslipidemia

Przeprowadzono dotychczas dość liczne badania oceniające stężenie lipidów w surowicy u chorych na łuszczycę. Wyniki tych prac nieco różniły się. Valhquist i wsp. w badaniu na grupie mężczyzn (20 z łuszczycą i 36 zdrowych) stwierdzili zwiększone stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, VLDL i LDL [220]. Seishima (38 chorych z łuszczycą i 40 osób bez łuszczycy) [221] i Uyanik (72/30) [222] opisali wyższe niż w populacji ogólnej stężenia triglicerydów. Zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów z obniżeniem stężenia HDL cholesterolu u chorych z łuszczycą obserwowali niezależnie Vanizor (35/35) [223] i Piskin (100/100) [224]. Wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i nieoczekiwane frakcji HDL występował w badaniach Rocha-Pereira [225] i dużym obejmującym 200 chorych z ŁZS badaniu Mallbris [226]. Dane dotyczące profilu lipidowego w ŁZS bywają rozbieżne. Hiperlipidemia występowała w badaniach porównujących populację ogólną [199] i zdrowych ochotników [197]. Obserwowano niższe stężenia frakcji HDL cholesterolu pozostające w związku ze wzrostem BMI [199,227]. Natomiast odmienne wyniki - spadek stężenia cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu oraz wzrost HDL cholesterolu przedstawili Tam i wsp. [201]. Lazarevic i wsp. opisali znaczące obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL, które związane było ze wzrostem aktywności zapalenia stawów. Dodatkowo zauważyli wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i HDL po obniżeniu aktywności choroby w wyniku prowadzonej terapii lekami modyfikującymi [228]. Odmienne wyniki uzyskali Jones i wsp. stwierdzając istotne obniżenie stężenia HDL i wzrost LDL cholesterolu u chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów [227]. Husted i wsp. odnotowali obecność hiperlipidemii u 20,7% badanych chorych z ŁZS [214], Velez i wsp. u 43% (nieco rzadziej niż u chorych z łuszczycą, gdzie hiperlipidemię stwierdzono u 47,8%) [219]. Mok i wsp. zauważyli obniżenie stężenia HDL cholesterolu u 33% badanych z

łuszczycowym zapaleniem stawów oraz wzrost stężenia triglicerydów u 21%. Wyniki te różniły się znamienne od wyników osób badanych w grupie kontrolnej, z RZS i ZZSK (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,008$) [212]. W niewielkim badaniu obejmującym 44 osoby z łuszczycowym zapaleniem stawów ($n = 14$), reumatoidalnym zapaleniem stawów ($n = 14$) i chorobą zwyrodnieniową stawów ($n = 16$) Oliviero i wsp. oceniali stężenia lipidów w surowicy i w płynie stawowym. Osoby do badania dobierano po wykluczeniu współistnienia chorób tarczycy, cukrzycy, chorób nerek, upośledzonej funkcji wątroby, nałogu nikotynowego i alkoholowego. U chorych z ŁZS w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników obserwowano obniżenie stężenia HDL cholesterolu ($p = 0,014$) i podwyższenie stężenia LDL cholesterolu ($p = 0,039$). Stężenia lipidów w surowicy u chorych z RZS nie różniły się znacząco w porównaniu z grupą kontrolną. W płynie stawowym u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w porównaniu z grupą kontrolną oraz zwiększone stężenie triglicerydów ($p < 0,05$) w porównaniu do grupy z chorobą zwyrodnieniową [229]. W badaniu własnym obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu lub leczoną dyslipidemię obserwowano u 47 chorych (59,4%) w tym u 86,4% badanych kobiet i u 35,7% badanych mężczyzn. Średnie stężenie HDL u wszystkich chorych na ŁZS równało się 49,7 mg/dl, w grupie kobiet 52 mg/dl, w grupie mężczyzn 47,8 mg/dl. Wśród kobiet zaobserwowano większy rozrzut wyników od min - 32mg/dl do max - 94 mg/dl. W gronie chorych z rozpoznanyim zespołem metabolicznym częstość występowania tego kryterium wyniosła 78,9%, przy czym wśród kobiet występowała zdecydowanie częściej- aż u 94,7%, zaś w grupie mężczyzn u 63,1%. Wzrost stężenia triglicerydów w badaniu lub leczona dyslipidemia występowały u 56,9% chorych na ŁZS, w tym u 48,6% kobiet i 54,7% mężczyzn. Stężenie triglicerydów wynosiło średnio 155,8 mg/d i nie różniło się znamienne między płciami. Pośród chorych z zespołem metabolicznym, hipertriglicerydemia była obecna u 84,2% kobiet i 73,6% mężczyzn. Wśród osób badanych z łuszczycowym zapaleniem stawów, wartości stężeń cholesterolu całkowitego wynosiły średnio 215,4 mg/dl, wartości stężeń LDL - 135,3 mg/dl. Występowanie zaburzeń o charakterze dyslipidemii, powiązane było z otyłością brzuszna, ocenianą obwodem talii i otyłością mierzona wskaźnikiem BMI. Nie stwierdzono wprost proporcjonalnej zależności między wysokością stężeń badanych lipidów i ocenianymi wykładnikami stanu zapalnego - OB, CRP i ilości płytek. Niemniej jednak po grupowaniu chorych względem wysokości

stężenia CRP stwierdzono istotne różnice w stężeniach cholesterolu całkowitego ($p = 0,04$), frakcji HDL ($p = 0,003$), LDL ($p = 0,004$) i triglicerydów ($p = 0,017$), co zdaje się potwierdzać koncepcję związku stanu zapalnego o niskim stopniu z rozwojem chorób układu krążenia [141]. Nie zauważono rozbieżności w lipidogramie u osób grupowanych w zależności od klinicznej postaci ŁZS, natomiast znamienne różniły się stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów wśród chorych z zajęciem stawów DIP rąk i bez zajęcia tych stawów. Jest to spostrzeżenie dość interesujące, gdyż istnieje wyraźny związek, opisywany m.in. przez Cohen i wsp. oraz przez Mease i wsp., między zapaleniem dystalnych stawów międzypaliczkowych a zmianami w obrębie paznokci obejmującymi: hiperkeratozę i linijne wylewy podpaznokciowe, kruchość płytki paznokciowej, leukonychię, tzw. objaw naparstka. W przypadku zapalenia stawów zajęcie paznokci może być, wg tych autorów, obecne aż u prawie 90% chorych i poprzedzać rozwój ŁZS [10,11]. W związku z tymi spostrzeżeniami nasuwa się dodatkowo pytanie: czy obecność zaburzeń lipidowych w populacji chorych na łuszczycę z zajęciem paznokci może być czynnikiem promującym rozwój łuszczycowego zapalenia stawów, zwłaszcza o późnym początku i jaki wpływ mogłoby mieć, w tym przypadku, odpowiednio szybkie wdrożenie leczenia statynami? Odpowiedź wymaga odrębnych badań. W niniejszej pracy analizowano także rolę czynników środowiskowych. Wykształcenie i miejsce zamieszkania nie wywierały wpływu na profil lipidowy badanych chorych. Odmienne przedstawiały się wyniki u pacjentów z ŁZS z nałogiem palenia tytoniu. Obserwowano u nich wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL. Ciekawe rezultaty uzyskano w grupie chorych mężczyzn z rodzinnym wywiadem łuszczycowym. Charakteryzowała się ona niższymi wartościami stężeń HDL cholesterolu ($p = 0,008$), przy jednoczesnym stwierdzeniu braku zależności między rodzinnym obciążeniem łuszczycą i występowaniem zespołu metabolicznego w badanej grupie. Wydawać się zatem może, że genetyczne predyspozycje do zachorowania na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów stanowią czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń lipidowych, niezwiązanych z otyłością brzuszną. W badaniu własnym próbowano analizować związek aktywności łuszczycowego zapalenia stawów i oznaczanych wartości lipidogramu. Wśród ocenianych chorych aktywność choroby mierzona wskaźnikami DAS 28 i BASDAI nie była związana z zaburzeniami lipidowymi. Po podziale grupy badanej w oparciu o płeć zauważono związek między wiekiem a stężeniem HDL cholesterolu oraz triglicerydów. Wśród kobiet w przedziale wiekowym

powyżej 50 r.ż. znamienne częściej występowały hipercholesterolemia, wzrost stężenia LDL, triglicerydów oraz obniżenie stężenia HDL. W grupie badanych mężczyzn nie obserwowano zależności między wiekiem i występowaniem zaburzeń lipidowych. U badanych kobiet pogrupowanych względem wysokości stężenia CRP obserwowano związek wartości CRP z obniżeniem stężenia frakcji HDL i podwyższeniem LDL cholesterolu, u mężczyzn dodatkowo związek taki był obserwowany dla podwyższonych stężeń cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Wśród kobiet z wartościami OB powyżej 20 stwierdzano znamienne wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. W odróżnieniu od kobiet istotne odmienności w stężeniach cholesterolu całkowitego ($p = 0,002$), LDL ($p = 0,001$) i triglicerydów ($p = 0,034$) obserwowano w grupie mężczyzn z zajętymi stawami DIP rąk. Stwierdzono wpływ palenia papierosów na wysokość stężenia cholesterolu całkowitego u kobiet, bez istotnego oddziaływania tego nałogu na profil lipidowy u mężczyzn. Analizując pozostałe czynniki środowiskowe, zauważono związek wykształcenia mężczyzn z wysokością stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Odmienności dotyczyły tu głównie grupy z wykształceniem zawodowym i pracownikami fizycznymi a chorymi z wykształceniem średnim i wyższym, i spowodowane były prawdopodobnie różnicą w codziennej aktywności fizycznej.

Hiperglikemia

Wiele razy opisywano hiperglikemię i insulinoporność w przebiegu łuszczycy [208,209,210,230,231,232,233,234,235]. Po raz pierwszy współistnienie łuszczycy i hiperglikemii przedstawiono już w 1967r [230]. Zauważono również u chorych związek hiperglikemii i insulinoporności z ciężkością choroby i wydzielaniem insuliny [236,237]. Niektórzy autorzy uważają, że zwiększone stężenie insuliny stymuluje insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor - IGF), który wpływa na hiperprolifrację naskórka w łuszczycy oraz rozwój stanu zapalnego [238,239]. W przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów także obserwowano zwiększoną zapadalność na cukrzycę typu 2 [197,199,201]. Husted i wsp. stwierdzili obecność cukrzycy typu 2 u 12% chorych z ŁZS [214], Velez i wsp. u 21,5% (u 18% wśród osób z łuszczycą bez zapalenia stawów) [219], a Mok i wsp. ocenili częstość występowania cukrzycy typu 2 aż na 30%, co znacząco różniło się w porównaniu z grupami z RZS i ZZSK ($p < 0,001$) [212]. W badaniu własnym wartości stężeń glukozy spełniające kryterium ZM były najrzadziej obserwowaną składową zespołu metabolicznego. Hiperglikemia oceniana zgodnie z kryteriami IDF występowała u 10

badanych chorych (12,6%) - u 4 kobiet (10,8%) i u 6 mężczyzn (14,2%), co było znacząco rzadsze niż w cytowanych wyżej pracach. W naszym badaniu wszystkie osoby z glikemią przekraczającą stężenie 100 mg/dl spełniły kryteria IDF rozpoznania zespołu metabolicznego. Średnie stężenie glukozy u badanych chorych wyniosło 88,2 mg/dl. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono związek hiperglikemii z otyłością brzuszną mierzoną obwodem talii i otyłością określaną wskaźnikiem BMI. Nie zauważono zależności stężenia glukozy od postaci klinicznej ani od aktywności choroby oznaczanej przy pomocy wskaźnika DAS 28 i BASDAI, natomiast różnice takie występowały między grupami chorych z zajęciem stawów DIP rąk i z wolnymi stawami DIP ($p = 0,012$). W całej grupie chorych nie zaobserwowano wpływu wieku i analizowanych czynników środowiskowych na otrzymane wyniki pomiarów glikemii. Wśród badanych kobiet istotne różnice stwierdzono u chorych z obecnym objawem *dactylitis* i zajęciem stawów DIP rąk. Dość nieoczekiwanie niższe stężenia glukozy obserwowano u kobiet z nałogiem palenia papierosów. Przyczyną takich wyników mogło być mniejsze rozpowszechnienie otyłości i otyłości brzusznej, choć statystycznie nieznamiennie, oznaczane wartościami BMI ($p = 0,078$) i obwodu talii ($p = 0,09$) u kobiet z nikotynizmem. W odróżnieniu od kobiet, w grupie mężczyzn stwierdzono związek między wiekiem i stężeniem glukozy. Nie zauważono natomiast różnic w grupach z obecnym objawem *dactylitis* i z zajęciem stawów DIP rąk.

Hiperurykemia

Łuszczycowe zapalenie stawów w kilku badaniach powiązano z obecnością zmian miażdżycowych w naczyniach [203,204,213,198]. W badaniach u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów bez klinicznych manifestacji chorób układu krążenia wykazano zależność między stężeniem kwasu moczowego a istnieniem zmian miażdżycowych ocenianych za pomocą pomiaru grubości kompleksu intima - media (IMT, Intima Media Thickness) [203,204,240]. Wysokie wartości stężeń kwasu moczowego u chorych z ŁZS opisywano już od dawna [241]. W badaniach klinicznych obserwowano współwystępowanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego z przebytymi incydentami sercowo - naczyniowymi, w szczególności z nadciśnieniem tętniczym [177,178]. Wysokie stężenie kwasu moczowego wpływa na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna, aktywację subklinicznego stanu zapalnego w obrębie ścian naczyń [179]. W badaniu Gonzalez-Gay i wsp. w grupie 52 chorych z ŁZS wśród osób z hiperurykemią stwierdzono podwyższone

stężenia triglicerydów i glukozy w surowicy [240]. Związek wysokości stężenia kwasu moczowego z hipercholesterolemią i stężeniem kreatyniny obserwowali Bruce i wsp. z Kliniki Łuszczycowego Zapalenia Stawów w Toronto. W badaniu obejmującym 256 chorych z ŁZS nie stwierdzili zależności między stężeniem kwasu moczowego i nasileniem zmian skórnych ocenianych przy pomocy wskaźnika PASI [242]. W badaniu własnym stwierdzono znamienne wyższe stężenia kwasu moczowego wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie kwasu moczowego u pacjentów z ŁZS wyniosło średnio u 5,9 mg/dl i było znamienne niższe u kobiet niż u mężczyzn. Istotne różnice występowały u chorych z otyłością brzuszną wg IDF i otyłością oznaczaną wskaźnikiem BMI. W badanej całej grupie chorych nie zauważono zależności wysokości stężenia kwasu moczowego od postaci klinicznej choroby, aktywności choroby, wskaźników stanu zapalnego czy analizowanych czynników środowiskowych. Podobnie jak w pracy Gonzalez - Gay i wsp. [240] w badaniu własnym obserwowano wzrost stężenia triglicerydów oraz dodatkowo spadek stężenia HDL cholesterolu. Odmienne do wyników Bruce i wsp. [242] w naszym badaniu, wśród chorych z hiperurykemią określoną, jako stężenie kwasu moczowego przekraczające u kobiet 6 mg/dl i 7mg/dl u mężczyzn lub odpowiednie leczenie, obserwowano większe nasilenie łuszczycowych zmian skórnych ocenionych wskaźnikiem PASI i obniżenie jakości życia ocenianej wskaźnikiem DLQI, co może sugerować wpływ ciężkiego przebiegu łuszczycy na występowanie zaburzeń metabolicznych. Wśród kobiet w odróżnieniu od mężczyzn stężenie kwasu moczowego wzrastało wraz z wiekiem. Odmienne także niż u mężczyzn istotne różnice w stężeniach kwasu moczowego stwierdzono w grupach kobiet z obecnym i nieobecnym objawem *dactylitis* oraz z zajęciem stawów DIP rąk i z wolnymi stawami DIP.

W łuszczycowym zapaleniu stawów, zwiększona zapadalność na choroby układu krążenia w porównaniu z populacją ogólną, spowodowana jest konwencjonalnymi czynnikami ryzyka, w tym: miażdżycą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, otyłością, zaburzeniami lipidowymi, niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, nałogiem palenia tytoniu, ale także m.in. wzrostem stężenia CRP i cytokin zapalnych [197,198,199,200,201]. W ostatnich latach powstała ciekawa koncepcja „marszu łuszczycowego”, wg której łuszczycy i choroby jej towarzyszące, w tym otyłość, jako część zespołu metabolicznego, przyczyniają się do rozwoju i nasilenia stanu zapalnego [243]. Systemowe zapalenie stymuluje insulinooporność, stan, w

którym równowaga między proaterogennym i antyaterogennym wpływem insuliny przesunięta jest w kierunku promującym tworzenie blaszek miażdżycowych. Przyspiesza to dysfunkcję śródbłónka, prowadząc do miażdżycy i ostatecznie do objawowej choroby wieńcowej i zawału serca [243,244]. W badaniu własnym jedynie około 40% chorych z rozpoznaną dyslipidemią otrzymywało leczenie korygujące profil lipidowy. Chorzy z łuszczykowym zapaleniem stawów są grupą osób wymagających szczególnej opieki lekarskiej i szybkiego wdrożenia działań profilaktycznych i monitorowania tradycyjnych czynników ryzyka.

6. WNIOSKI

1. Zespół metaboliczny rozpoznawano częściej wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w porównaniu z populacją ogólną. W grupie badanych mężczyzn z łuszczycowym zapaleniem stawów, częstość występowania zespołu metabolicznego pozostawała na zbliżonym, wysokim poziomie bez względu na wiek, podczas gdy u kobiet znaczny wzrost zachorowalności następował po 50 r.ż.
2. W badanej grupie chorych obecność zespołu metabolicznego związana była z późnym początkiem wystąpienia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Nie stwierdzono związku występowania zespołu metabolicznego z aktywnością choroby oraz badanymi wykładnikami stanu zapalnego.
3. Znamienne wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów oraz znamienne niższe stężenia HDL cholesterolu występowały wśród chorych z zajęciem stawów DIP rąk niezależnie od zdefiniowanej postaci klinicznej. Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze wykazywały związek z wysokością stężenia CRP. Hiperurykemia u chorych związana była z nasileniem zmian łuszczycowych, ocenianym wskaźnikiem PASI i obniżeniem jakości życia, ocenianym wskaźnikiem DLQI.
4. Występowanie zespołu metabolicznego, jego poszczególnych składowych i zaburzeń towarzyszących nie było związane z kliniczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

7. STRESZCZENIE

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłym schorzeniem o złożonej patogenecie i różnorodnym obrazie klinicznym. Wśród osób z łuszczycowym zapaleniem stawów wzrasta ryzyko wystąpienia zawału serca, rozwoju choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy, zauważane jest zwiększenie śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w porównaniu ze zdrową populacją. Zespół metaboliczny stanowi zbiór wzajemnie powiązanych czynników usposabiających do rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 oraz ich powikłań. Podstawą w rozwoju zespołu metabolicznego jest otyłość trzewna i insulinooporność. W badaniach nad zespołem metabolicznym i patogenetą miażdżycy zwraca się dużą uwagę na funkcję immunologiczną, metaboliczną oraz endokrynną trzewnej tkanki tłuszczowej. Z otyłością związany jest stan przewlekłego zapalenia o niskim stopniu (LGI, low grade inflammation). Stan zapalny w otyłości promuje rozwój chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2.

Cel pracy.

Celem pracy było określenie częstości występowania zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i porównanie jej z populacją ogólną, a także ocena związku występowania zespołu metabolicznego, poszczególnych składowych zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych towarzyszących zespołowi metabolicznemu z wybranymi parametrami klinicznymi oraz wykładnikami stanu zapalnego i zdefiniowanymi postaciami klinicznymi łuszczycowego zapalenia stawów.

Materiał i metody.

Badanie przeprowadzono w grupie 79 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów leczonych w Oddziale Reumatologii oraz Poradni Reumatologicznej Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie. Zebrano wywiad uwzględniający wiek, w którym rozpoczęła się łuszczyca, wiek, w którym rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów, postać łuszczycy w trakcie pierwszego wysiewu, postać łuszczycowego zapalenia stawów, dane dotyczące dotychczasowego leczenia, wykształcenia, miejsca zamieszkania, stosowania używek oraz wywiad w kierunku występowania łuszczycy w rodzinie. Grupę kontrolą stanowiły 24 osoby bez łuszczycy, łuszczycy w rodzinie i łuszczycowego zapalenia stawów. U wszystkich osób objętych badaniem wykonano oznaczenia: OB, CRP, morfologii krwi, profilu gospodarki lipidowej

(stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL oraz triglicerydów), stężenia glukozy, kwasu moczowego, transaminaz i kreatyniny.

Wyniki.

Zespół metaboliczny, zgodnie z kryteriami IDF, rozpoznano u 48,1% badanych osób z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wśród chorych kobiet ZM zdiagnozowano u 51,35%, wśród mężczyzn u 45,2%. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrastała wraz z wiekiem chorych. W gronie pacjentów do 50 roku życia wynosiła 36,1%, z czego u 23% kobiet i 43,4% mężczyzn. Powyżej 50 roku życia zespół metaboliczny rozpoznano u 58,1%. W tej grupie wiekowej zdecydowanie częściej występował u kobiet (66,6%) niż u mężczyzn (47,3%). W grupie kontrolnej ZM rozpoznano u 25% badanych, gdzie również stwierdzono większą częstość występowania ZM powyżej 50 r.ż. - 55,5% vs 6,6% poniżej 50 r.ż. Stwierdzono różnice w wysokości stężeń cholesterolu całkowitego, jego frakcji HDL i LDL oraz oznaczanych wartościach ciśnienia tętniczego wśród badanych chorych osób, grupowanych względem wysokości stężenia CRP. Wśród badanych chorych nie obserwowano zasadniczych rozbieżności w parametrach antropometrycznych, wysokości ciśnienia tętniczego, lipidogramie, stężeniach glukozy i kwasu moczowego w zależności od klinicznej postaci łuszczycowego zapalenia stawów. Zauważono natomiast istotne różnice w parametrach gospodarki lipidowej i stężeniach glukozy oraz obwodzie talii i wielkości BMI u chorych z zajęciem stawów DIP rąk. Nie obserwowano zależności między aktywnością choroby ocenianej wskaźnikami DAS28 i BASDAI, a częstością występowania zespołu metabolicznego, poszczególnych składowych ZM, ani zaburzeń towarzyszących. W grupie chorych z hiperurykemią ocenioną, jako wartości stężeń kwasu moczowego przekraczające 6mg/dl u kobiet, 7mg/dl u mężczyzn lub stosowanie odpowiedniego leczenia, występowało większe nasilenie zmian łuszczycowych ocenionych wskaźnikiem PASI.

Wnioski:

1. Zespół metaboliczny rozpoznawano częściej wśród chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w porównaniu z populacją ogólną. W grupie badanych mężczyzn z łuszczycowym zapaleniem stawów, częstość występowania zespołu metabolicznego pozostawała na zbliżonym, wysokim poziomie bez względu na wiek, podczas gdy u kobiet znaczny wzrost zachorowalności następował po 50 r.ż.
2. W badanej grupie chorych, obecność zespołu metabolicznego związana była z późnym

początkiem wystąpienia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Nie stwierdzono związku występowania zespołu metabolicznego z aktywnością choroby oraz badanymi wykładnikami stanu zapalnego.

3. Znamienne wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów oraz znamienne niższe stężenia HDL cholesterolu występowały wśród chorych z zajęciem stawów DIP rąk niezależnie od zdefiniowanej postaci klinicznej. Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze wykazywały związek z wysokością stężenia CRP. Hiperurykemia u chorych związana była z nasileniem zmian łuszczycowych, ocenianym wskaźnikiem PASI i obniżeniem jakości życia, ocenianym wskaźnikiem DLQI.

4. Występowanie zespołu metabolicznego, jego poszczególnych składowych i zaburzeń towarzyszących nie było związane z kliniczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

8. SUMMARY

Psoriatic arthritis is a persistent condition of complex pathogenesis and manifold clinical manifestation. Among the people with psoriatic arthritis there is a risk of the occurrence of heart attack, the development of coronary heart disease, arterial hypertension and atherosclerosis; the increase of fatality rate due to the diseases of the circulatory system in comparison to healthy population may be observed. Metabolic syndrome is comprised of a set of mutually related factors predisposing the development of atherosclerosis and type 2 diabetes as well as their complications. The basis for the development of metabolic syndrome is abdominal obesity and insulin resistance. In the researches on metabolic syndrome and the pathogenesis of atherosclerosis a lot of attention is paid to the immunological, metabolic and endocrine functions of abdominal fat tissue. The condition of low grade inflammation (LGI, low grade inflammation) is connected with obesity. Inflammation in obesity promotes the development of atherosclerotic and type 2 diabetic cardiovascular diseases.

Aim of the thesis.

The aim of the thesis was to determine the frequency of the occurrence of metabolic syndrome in the patients with psoriatic arthritis and its comparison with the general population, as well as the assessment of the relation among the occurrence of metabolic syndrome, particular

components of metabolic syndrome and metabolic complications accompanying metabolic syndrome with chosen clinical parameters and the exponents of the inflammation as well as the defined clinical cases of psoriatic arthritis.

Material and methods.

The research was conducted on a group of 79 patients with psoriatic arthritis treated in the Rheumatology Ward and Rheumatology Clinic of the Municipal Hospital Complex in Olsztyn. The history was taken, including the age when psoriasis started, the age when psoriatic arthritis had been identified, the form of psoriasis during the first bout, the form of psoriatic arthritis, the data related to the history of treatment, educational background, place of residence, consuming stimulants and the history of the occurrence of psoriasis in the family. The control group consists of 24 people without psoriasis, psoriasis in the family or psoriatic arthritis. In all the people included in the research, the following assays were performed: ESR, CRP, blood cell morphology, lipid profile (concentration of total cholesterol, HDL fractions, LDL and triglycerides), and concentration of glucose, uric acid, aminophosphatases and creatinine.

Results.

Metabolic syndrome, according to IDF criteria, was identified in 48,1% of the examined patients with psoriatic arthritis. Among the examined women, MS was diagnosed in 51,35% and among men in 45,2%. The frequency of metabolic syndrome occurrence increased with age. In the group of patients up to 50 years old, it amounted to 36,1%, where 23% constitute women and 43,4% men. In people over 50 years old, metabolic syndrome was identified in 58,1%. In this age group, it occurred significantly more often in women (66,6%) than men (47,3%). In the control group, MS was identified in 25% of the examined people, where it was also diagnosed that it occurs more frequently over 50 years old – 55,5% vs 6,6% before 50 years old. The differences in the level of total cholesterol concentration were found out, as well as in its HDL and LDL fractions and in the values of arterial blood pressure marked among the people examined, grouped according to the level of CRP concentration. Among the patients examined any major discrepancy in the anthropometric parameters, the level of arterial blood pressure, lipid profile and in glucose and uric acid concentration according to the clinical case of psoriatic arthritis were not observed. However, essential differences in the parameters of lipid management and glucose concentration as well as waist circumference and BMI in patients with DIP joints involvement in hands were observed. No correlation was

observed between the disease activity assessed with DAS 28 and BASDAI indicators and the frequency of metabolic syndrome occurrence, particular components of SM or accompanying complications. In the group of patients with hyperuricaemia, evaluated as the value of uric acid concentration exceeding 6mg/dl in women and 7mg/dl in men, or the application of appropriate treatment, a greater intensity of psoriatic lesions assessed with PASI indicator occurred.

Conclusions:

1. Metabolic syndrome was identified more frequently among the patients with psoriatic arthritis than in the general population. In the group of examined men with psoriatic arthritis, the frequency of metabolic syndrome occurrence with age was at a comparable high level, whereas a significant increase in morbidity rate occurred in women over 50 years old.
2. In the examined group of patients the appearance of metabolic syndrome was connected to late beginnings of psoriasis and psoriatic arthritis. No connection between metabolic syndrome occurrence and disease activity and the examined exponents of inflammation was found out.
3. A significantly higher concentration of total cholesterol, LDL fraction and triglycerides as well as a significantly lower concentration of HDL cholesterol occurred among patients with DIP joints involvement in hands, regardless of the defined clinical case. Dislipideamia and arterial blood hypertension demonstrated a connection with the level of CRP concentration. Hyperuricaemia in patients was connected with the intensity of psoriatic lesions assessed with PASI indicator and the decrease of the quality of life assessed with DLQI indicator.
4. Metabolic syndrome occurrence, its particular components and accompanying complications was not connected with the clinical case of psoriatic arthritis.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Gottlieb A.B. Psoriasis. *Dermatol Clin* 1998; 6: 195-202.
2. Russel B. Lepra, psoriasis and Willan-Plumbe syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 62: 358-61.
3. Menter A., Smith C., Barker J. Łuszczyca. Via medica, Gdańsk, 2006.
4. Szechiński J., Garwolińska H., Bernacka K. Spondyloartropatie. *Reumatologia* 2000; 38 supl: 68-73.
5. Taylor W.J., Gladman D.D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. CASPAR Study Group. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
6. Gladman D.D., Antoni C., Mease P., et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl 2): 14-17.
7. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 829-44
8. Szechiński J. Łuszczycowe zapalenie stawów. *Medipress Medical Update* 2006; 1: 3-8
9. Elkayam O., Ophir J., Yaron M., et al. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 301-5.
10. Mease P., Goffe B.S. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1-19.
11. Cohen M.R., Reda D.J., Clegg D.O. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: Analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999; 26: 1752-6.
12. Campalani E., Barker J. The clinical genetics of psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51-60.
13. Elder J.T., Nair R.P., Henseler T., et al. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137(11): 1447-54.
14. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1-11.

15. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25(6): 563-7.
16. Żaba R., Samborski W., Adamski Z., et al. Immunopatogeneza i leczenie łuszczycy. *Nowiny Lekarskie* 2000; 69(11): 917-30.
17. Lomhold G. Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetic: a census study on the prevalence of skin disease on the Faroe Islands. Copenhagen GEC 1963.
18. Anderssen C., Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 1982; 33: 214-7.
19. Christophers E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
20. Trembath R.C., Clough R.L., Rosbotham J.L., et al. 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: 813-20.
21. Gudjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A., et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA- Cw*0602 allele have a 2,5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003; 148: 233-5.
22. Gudjonsson J.E., Karason A., Runarsdottir E.H., et al. 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: 740-5.
23. Szczerkowska-Dobosz A., Rebala K., Szczerkowska Z., et al. Correlation of HLA-Cw*06 allele frequency with some clinical features of psoriasis vulgaris in the population of northern Poland. *J Appl Genet* 2004; 45: 473-6
24. Gladman D.D., Cheung C., Chang-Ming N., et al. HLA-C alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol* 1999; 60: 259-61.
25. Al-Heresh A., Proctor J., Jones S., et al. Tumor necrosis factor – a polymorphism of the HLA-Cw*0602 allele in psoriatic arthritis. *Rheumatol* 2002; 41: 525-30.

26. Tomfohrde J., Silverman A., Barnes R., et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of chromosome 17q. *Science* 1994; 264: 1141-5
27. Metthews D., Fry L., Powles A., et al. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996; 14: 231-3.
28. Capon F., Novella G., Semprini S., et al. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 52-5.
29. Enlund F., Samuelsson L., Enerback C., et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 783-90
30. Hensen P., Windemuth C., Huffmeier U., et al. Associations scan of the novel psoriasis susceptibility region on chromosome 19: evidence for both susceptible and protective loci. *Exp Dermatol* 2003; 12: 490-6.
31. Sano S., Chan K.S., Carbajal S., et al. STAT3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005; 11: 43-9.
32. Sano S., Itami S., Takeda K., et al. Keratinocyte-specific ablation of STAT3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J* 1999; 18: 4657-68.
33. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., et al. Immunopatogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
34. Gladmann D.D., Farewell V.T. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 845-50.
35. Crivellato E., Zacchi T. HLA-B39 and the axial type of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987; 67: 249-50.
36. Mazzandi G., Coloni L., De Sabbata G., et al. Is HLA B-27 a true marker of axial involvement in psoriatic arthropathy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186 (supl): 71-2.
37. Espinoza L.R., Vasey F.B., Oh J.H., et al. Assotiation between HLA-Bw38 and

- peripheral psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 72-5.
38. Veys E.M., Mielants H. Current concepts in psoriatic arthritis. *Dermatology* 1994; 189 (supl2): 35-41.
 39. Torre Alonso J.G., Rodriguez Perez A., Arribas Castrilo J.M., et al. Psoriatic arthritis (PA): A clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-50.
 40. Gladman D.D., Anhorn K.A., Schachter R.K., et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-92.
 41. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxine (DAB389IL-2) suggest primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-7.
 42. Griffiths C.E., Powles A.V., Leonard J.N., et al. Clearance of psoriasis with low dose of cyclosporin. *Br Med J* 1986; 293: 731-2.
 43. Hisashi W., Masahiro T. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are critical for trafficking of helper-inducer memory T cells in psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1994; 130: 457-63.
 44. Madej A., Reich A., Orda A., et al. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) is overexpressed in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 72-8.
 45. Zalewska A., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J. Rola endostatyny w patogenezie procesu łuszczykowego. *Post Dermatol Alergol* 2005; 22: 119-23.
 46. Karasek M.A. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. *Cutis*. 1999; 64: 319-22.
 47. Ortonne J.P. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140 Suppl. 54: 1-7.
 48. Kolb-Bachofen V., Bruch-Gerharz D. Langerhans cells, nitric oxide, keratinocytes and psoriasis. *Immunol Today* 1999; 20: 289.
 49. McKenzie R.C., Weller R. Langerhans cells, keratinocytes, nitric oxide and psoriasis. *Immunol Today* 1998; 19: 427-8.
 50. Nickoloff B.J. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1104-10.

51. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D., et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J. Rheumatol* 1998; 25: 1544-52.
52. Robak E., Sysa-Jędrzejowska A., Omulecki A. Cytokiny i ich rola w patogenezie łuszczycy. *Prz Dermatol* 1995; 82 (3): 48-54.
53. Bonifati C., Carducci M., Mussi A., et al. IL-1 alpha, IL-1 beta and psoriasis: conflicting results in the literature. Opposite behaviour of the two cytokines in lesional or non-lesional extracts of whole skin. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 133-6.
54. Fukuoka M., Ogino Y., Sato H., et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol). *Br J Dermatol* 1998; 138: 63-70.
55. Zheng M., Sun G., Cai S., et al. T-lymphocyte chemotaxis to IL-8 in patients with psoriasis in vitro. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111: 166-8.
56. Skov L., Baadgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 56-61.
57. Prinz J.C., Vollmer S., Boehncke W.H., et al. Selection of conserved TCR-VDJ-rearrangements in chronic psoriatic plaques indicates a common antigen in psoriasis. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3360-8.
58. Leung D.Y., Gately M., Trumble A., et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995; 181: 747-53.
59. Prinz J.C. Psoriasis vulgaris - a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 326-32.
60. Leung D.Y., Travers J.B., Norris D.A. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 37-42.
61. Weisenseel P., Laumbacher B., Besgen P., et al. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet* 2002; 39: 767-8.
62. Guierrez F., Jacobelli S., Riveros S., et al. Infection and reactive arthritis:

- clinic - bacteriological correlation in seronegative arthropaties. *Rev Med Chil* 1995; 123: 1214-24.
63. Taglione E., Vatteroni M.L., Galluzo E., et al. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 370-2.
 64. Lapadula G., Iannone F., Covelli M., et al. Anti-enterobacteria antibodies in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 461-6.
 65. Tsankov N., Angelova I., Kazadjieva R. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-65
 66. Chan J., Smoller R., Raychauduri S.P., et al. Intraepidermal nerve fiber expression of calcitonin gene - related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 611-6.
 67. Gliński W., Brodecka H., Glińska-Ferenz M., et al. Increased concentration of beta-endorphin in sera of patients with psoriasis and other inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 1994; 131: 260-4.
 68. Misery L. Skin, immunity and nervous system. *Br J Dermatol* 1997; 137: 843-50.
 69. Stratigos A.J., Katoulis A.K., Stavrianeas N.G., et al. Spontaneous clearing of psoriasis after stroke. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 768-70.
 70. Naldi L., Parazzini F., Peli L., et al. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol* 1996; 134: 101-6.
 71. Collier P.M., Payne C.R. The dietary effect of oil fish consumption on psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 858.
 72. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-10.
 73. Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 571-4.
 74. Sandorfi N., Freundlich B. Psoriatic and seronegative inflammatory arthropathy associated with a traumatic onset: 4 cases and review and a review of the literature. *J Rheumatol* 1997; 24: 187-92.
 75. Kong Y.Y., Feige U., Sarosi I., et al. Activated T cell regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-9.

76. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L., et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
77. Hsu H., Lacey D.L., Dunstan C.R., et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 3540-5.
78. Theoleyre S., Wittrant Y., Kwan Tat S., et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 457-75.
79. Emery J.G., McDonnell P., Burke M.B., et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998; 273: 14363-7.
80. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R., et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
81. Ritchlin C.T., Haas-Smith S.A., Li P., et al. Mechanism of TNF α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-88.
82. Xing L., Schwarz E.M. Circulating Osteoclast Precursors: A mechanism and marker of erosive arthritis. *Curr Rheumatol Rev* 2005; 1: 21-8
83. Reece R.J., Canete J.D., Parsons W.J., et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1481-4.
84. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D., et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544-52.
85. Danning C.L., Illei G.G., Hitchon C., et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1244-56.
86. Partsch G., Wagner E., Leeb B.F., et al. Upregulation of cytokine receptors TNF-R55, sTNF-R75 and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. *J.Rheumatol* 1998; 25: 105-10.
87. Nishibu A., Han G.W., Iwatsuki K., et al. Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexistent arthropathy. *J Dermatol*

- Sci 1999; 21: 63-70.
88. Elkayam O., Yoron I., Shirazi I., et al. Serum levels of IL-10, IL-6, IL1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 101-5.
 89. Nash P., Mease P.J., Braun J., et al. Seronegative spondyloarthropathies: to lump or split? *Ann Rheum Dis* 2005; 64(supl. II): ii9-ii13.
 90. Moll J.M., Wright V. Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
 91. Dougados M., Van der Liden S., Juhlin R., et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the clasification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
 92. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080-6.
 93. Taylor W.J. Diagnostic criteria of psoriatic arthritis. [w] *Psoriatic and reactive arthritis*. Ritchlin C.T., Flitz Gerald O. (red) Mosby-Elsevier, Philadelphia 2007, 19-28.
 94. Gladman D.D., Schentag C.T., Tom B.D., et al. Development and initial validation of screening qestionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 497-501.
 95. Ibrahim G.H., Buch M.H., Lawson C., et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 469-74.
 96. Dominguez P.L., Husni M.E., Holt E.W., et al. Validity, reliability, and sensitivity-to-change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 573-9.
 97. Gladmann D.D., Ang M., Su L., et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
 98. Makredes M., Robinson D. Jr, Bala M., et al. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 405-10.
 99. McGonagle D.S., Gibbon W., O'Connor P., et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesel changes of knee synovitis in spondyloarthropathy.

Arthritis Rheum 1998; 41: 694-700.

100. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladmann D.D., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendation for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-94.
101. Praevoo M.L.L., van't Hof M.A., Kuper H.H., et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
102. Calin A., Garrett S., Whitelock H., et al. A new approach to defining functionalability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1988; 15: 302-7.
103. Garret S., Jenkinson T., Kennedy L.G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
104. Salvarani C., Olivieri I., Pipitone N., et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 70-8.
105. Brockbank J.E., Stein M., Schentag C.T., et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 188-90.
106. Healy P.J., Helliwell P.S. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007; 34: 1217-22.
107. Chandran V., Bhella S., Schentag C., et al. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 936-9.
108. Kavanaugh A., Fransen J. Defining remission in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (suppl 43): 83-7.
109. Sampogna .F, Sera F., Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 602-7.
110. Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr, Reboussin D., et al. The self-administred psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 183-6
111. Langley R.G., Ellis C.N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity

- Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
112. Choi J., Koo J.Y.M. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 57-61.
 113. Rich P., Scher R. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 206-12.
 114. Gupta M.A., Schork N.J., Gupta A.K. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1052-7.
 115. Richards H.L., Fortune D.G., Griffiths C.E.M, et al. The contribution of perception of stigmatization to disability in patients in psoriasis. *J Psych Res* 2001; 50: 11-5.
 116. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum L.M. Psoriasis causes as much as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-7.
 117. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-6.
 118. Szepietowski J., Salomon J., Finlay A.Y., et al. Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia- Dermatology Life Quality Index (DLQI); polska wersja językowa. *Dermatol Klin* 2004; 6: 63-70.
 119. Hongbo Y., Thomas C.L., Harrison M.A., et al. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; 125: 659-64.
 120. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473.
 121. Volk R.J., Pace Parchman M.L. Screening for depression in primary care patients: Dimensionality of the short form of the Beck Depression Inventory. *Psychol Asses* 1993; 5: 173-81.
 122. Węgieńko J. Cukrzyca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1958
 123. Raeven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607
 124. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its

- complications. Report of WHO Consultation. WHO. Geneva 1999.
125. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. [NIH Publication No. 02-5215. September 2002.] *Circulation*. 2002; 106: 3143-420.
 126. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org (cyt. 30.08.2010).
 127. NHANES III [1988-94], CDC/NCHC; *JAMA* 2002; 287: 356-9.
 128. Broda G., Szczesniewska D., Rywik S. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. *Med Metabol* 2002; 2: 25-9.
 129. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P., et al. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo- naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska* 2004; supl. IV: 61.
 130. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E., et al. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: (supl.4), 641-4.
 131. Tatoń J., Bernas M., Szczeklik-Kumala Z. Zespół metaboliczny, jako ujęcie globalnego ryzyka miażdżycy i jej powikłań: krytyczne refleksje i praktyczne wnioski. *Przewodnik Lekarski* 2009; 2: 68-77.
 132. Drzewoski J. Podręczny leksykon diabetologiczny. Delta Agencja Wydawnicza, Warszawa 2005; 63.
 133. Bernas M. Kliniczna definicja i ocena otyłości. *Terapia* 2005; 5: 7-9.
 134. Janeczko D. Zespół metaboliczny – epidemia XXI wieku. *Przewodnik Lekarski* 2005; 3: 14-27.
 135. Tatoń J., Czech A., Bernas M., et al. Więcej światła na problematykę zespołu metabolicznego. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2006; 1: 12-26.
 136. Kinalska I. (red). Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne, Białystok 2004.

137. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P., et al. Hyperinsulinemia as independent risk factor for ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-6.
138. Reaven G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6):1237-47. Review. Erratum in: *Am. J Clin Nutr* 2006; 84 (5): 1253.
139. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications. *Postępy Hig Med Dośw* (on line) 2008; (16) 62: 543-58.
140. Hajer G.R., van Haften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29 (24):2959-71.
141. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.
142. Shoelson S., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
143. Hundal RS., Petersen K.F., Mayerson A.B., et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109 (10): 1321-6.
144. Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J., et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293 (5535): 1673-7. Erratum in: *Science* 2002; 295 (5553): 277.
145. Good M., Newell F.M., Haupt L.M., et al. TNF and TNF receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue - influence of BMI and adipose distribution. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3 (1): 26-33.
146. Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 180-6.
147. Nisoli E., Briscini L., Giordano A., et al. Tumor necrosis factor alpha mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 36(1): 14-9.
148. Dunger A., Cunningham J.M., Delaney C.A., et al. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ inhibit insulin secretion and cause DNA damage in unweaned- rat

- islets. Extent of nitric oxide involvement. *Diabetes* 1996; 45 (2): 183-9.
149. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106 (4): 473-81.
 150. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., et al. 1997 Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196-200.
 151. Fernández-Real J.M., Vayreda M., Richart C., et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1154-9.
 152. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
 153. Stefan N., Stumvoll M. Adiponectin - its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-74.
 154. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26 (3): 439-51.
 155. Rasmussen M.S., Lihn A.S., Pedersen S.B., et al. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (1): 28-35.
 156. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., et al. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J* 2007; 154: 750.
 157. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
 158. Gil-Campos M., Canete R.R., Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity, *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.
 159. Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertens* 2005; 45: 828-33.
 160. Cencello R., Henegar C., Viguerie N., et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;

54 (8): 2277-86.

161. Cancello R., Tordjman J., Poitou C., et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 1554-61.
162. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J., et al. Role of the Tolllike receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 84-91.
163. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (10): 2062-8. Epub 2005 Aug 25.
164. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z., et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12 (1): 57-65.
165. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (5): 816-23.
166. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752-61.
167. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440 (7086): 944-8.
168. Ridker P. High sensitivity C - reactive protein. *Circulation* 2001; 103: 1813.
169. Żukowska - Szczechowska E., Wystrychowski G. Nefropatia cukrzycowa a ryzyko sercowo naczyniowe. *Przegląd Kardiometaboliczny* 2007; 2(4): 209-13.
170. Ridker P., Hennekens C., Buring J. High sensitivity C - reactive protein and other markers of inflammation of cardiovascular disease in woman. *New Eng J Med* 2000; 342: 836-43.
171. Baszczuk A., Kopczyński Z., Pupek-Musialik D., et al. Ocena stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z

- hiperhomocysteinemią. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009, tom 13, nr 3, 167-74.
172. Sing F., Devaraj S., Jialal I. C - reactive protein decreases tissue plasminogen activator, active in human aortic endothelial cells: evidence that C - reactive protein is procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2216-21.
173. Blade G., Ridker P. Novel Clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir. Res.* 2001; 89: 763-71.
174. Freeman D., Norrie J., Caslake M. C - reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study Diabetes 2002; 51: 1596-600.
175. Merz N., Shaw L., Reis S., et al. Insights From the NHLBI - Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 21-9.
176. Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 157-72.
177. Frohlich E.D. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 27: 354-9.
178. Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B., et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
179. Samborski P., Bogdański P., Pupek-Musialik D. Nowe spojrzenie na kwas moczowy u chorych z zespołem metabolicznym - fakty i kontrowersje. *Endokr Otyłość* 2008; 4 (2): 86-94.
180. Lee J., Sparrow D., Vokonas S., et al. Uric acid and Coronary Heart Disease risk. Evidence for a Role of Uric acid in the Obesity –Insulin resistance Syndrome. *Am J of Epidemiology* 1995; 142: 3-8.
181. Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T., et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subject: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47(8): 929-33.
182. Yoo T.W., Sung K.C., Shin K.S., et al. Relationship between serum uric acid

- concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69(8): 929-33.
183. Herman J.B., Keyman A. Hyperglycemia and uric acid. *Isr J Med Sci* 1969; 5: 1048-53.
 184. Modan M., Halkin H., Karasik A. Elevated serum uric acid – a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713-9.
 185. Fox H., John D., Dwosh I., et al. Hyperuricemia and Hypertriglyceridemia: Metabolic Basis for the Association. *Metabolism* 1985; 34: 8-16.
 186. Schonfeld G., Kudzma D.J. Type IV hyperlipoproteinaemia: A critical appraisal. *Arch Intern Med* 1973; 132: 55-60.
 187. Gibson T., Graham R. Gout and hyperlipidaemia. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 298-303.
 188. Grundy S.M., Brewer B., Cleeman J.I., et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
 189. Barter P. The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005; 5(Suppl.1): 7-11.
 190. Lemieux I., Pascot A., Couillard C., et al. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-84.
 191. Kaye J.A., Li L., Jick S.S. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 895-902.
 192. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159, 200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
 193. Poikolainen K., Karvonen J., Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1490-3.
 194. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., et al. Risk of myocardial infarction in

- patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
195. Kimball A.B., Robinson D. Jr, Wu Y., et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217: 27-37.
 196. Brauchli Y.B., Jick S.S., Miret M., et al. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1048-56.
 197. Kimhi O., Caspi D., Bornstein N.M., et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 203-9.
 198. Tam L.S., Shang Q., Li E.K., et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1322-31.
 199. Han C., Robinson D.W. Jr, Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
 200. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 585-92.
 201. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T., et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls - the role of inflammation. *Rheumatology* 2008; 47: 718-23.
 202. Wong K., Gladman D.D., Husted J., et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868-72.
 203. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amogo Diaz E. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1074-80.
 204. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Miranda-Fillooy J.A. Endothelial dysfunction in psoriaticarthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or

- classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 287-93.
205. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
206. Mallbris L., Akre O., Granath F., et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-30.
207. Shapiro J., Cohen A.D., David M., et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 629-34.
208. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
209. Gisondi P., Tessari G., Conti A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 57: 68-73.
210. Cohen A.D., Sherf M., Vidavsky L., et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-2.
211. Raychaudhuri S.K., Chatterjee S., Nguyen C., et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8(4): 331-4.
212. Mok C.C., Ko G.T., Ho L.Y., et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 195-202.
213. Eder L., Zisman D., Barzilai M., et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008; 35: 877-82.
214. Husted J.A., Thavaneswaran A., Chandran V., et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1729-35.
215. Preece J.F. Raised blood pressure and psoriasis. *J R Coll Gen Pract* 1977; 27: 713-5.

216. Bonifati C., Mussi A., Carducci M., et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 22-6.
217. Ena P., Madeddu P., Glorioso N., et al. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985; 40: 199-205.
218. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field. *Hypertension* 2001; 34: 442-53.
219. Velez N., Wei-Passanese E., Husni M., et al. Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 7-13.
220. Vahlquist C., Michaelsson G., Vessby B. Serum lipoproteins in middle-aged men with psoriasis. *Acta DermVenerol* 1987; 67: 12-5.
221. Seishima M., Mori S., Noma A. Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 738-42.
222. Uyanik B.S., Ari Z., Onur E., et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 65-8.
223. Vanizor Kural B., Orem A., Climsit G., et al. 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.
224. Piskin S., Gurkok F., Ekuklu G., et al. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 24-6.
225. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-9.
226. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614-21.
227. Jones S.M., Harris C.P., Lloyd J., et al. Lipoproteins and their subfractions in

- psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 904-9.
228. Lazarevic M.B., Vitic J., Mladenovic V., et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin arthritis Rheum* 1992; 22: 172-8.
 229. Oliviero .F, Lo Nigro A., Bernardi D., et al. A comparative study of serum and synovial fluid lipoprotein levels in patients with various arthritides. *Clin Chim Acta*. 2012 Jan 18; 413(1-2):303-7. Epub 2011 Oct 20.
 230. Lynch P.J. Psoriasis and blood sugar levels. *Arch Dermatol* 1967; 95: 255-8.
 231. Binazzi M., Calandra P., Lisi P. Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Arch Dermatol Res* 1975; 254: 43-8.
 232. Fratino P., Pelfine C., Jucci A., et al. Glucose and insulin in psoriasis: the role of obesity and diabetic genetic history. *Panminerva Med* 1979; 21: 167-72.
 233. Pelfini C., Jucci A., Fratino P., et al. Insulinogenic indexes in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 1979; 87: 48-50.
 234. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
 235. Huerta C., Rivero E., Rodriguez L.A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1559-65.
 236. Ucak S., Ekmekci T.R., Basat O., et al. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 517-22.
 237. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1249-51.
 238. Kwon Y.W., Jang E.R., Lee Y.M., et al. Insulin-like growth factor II induces interleukin-6 expression via NF kappa B activation in psoriasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 312-7.
 239. Kwon Y.W., Kwon K.S., Moon H.E., et al. Insulin-like growth factor-II regulates the expression of vascular endothelial growth factor by the human keratinocyte cell line HaCaT. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 152-8.
 240. Gonzalez-Gay M., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., et al. Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with

- subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39(3): 157-62.
241. Lambert J.R., Wright V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 264-67.
242. Bruce I.N., Schentag C.T., Gladman D.D. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(1): 6-9.
243. Boehncke W.H., Bürger C., Boehncke S. Co-morbidities in psoriasis vulgaris. *17 Hautarzt* 2009; 60: 116-21.
244. Gisondi P., Girolomoni G. Cardiometabolic Comorbidities and the Approach to Patients with Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: Supl. 2: 1040-201.

10. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1

Kwestionariusz BASDAI

Proszę zaznaczyć miejsce na każdej z linii poniżej w zakresie od 0 do 10, gdzie 0 oznacza niewystępowanie opisywanych dolegliwości, a 10 dolegliwości o największym nasileniu, aby wskazać odpowiedź na każde z pytań w odniesieniu do ubiegłego tygodnia.

1. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom zmęczenia?

0.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

2. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom bólu związanego z zżsk w obrębie szyi, pleców lub stawów biodrowych?

0.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

3. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom bólu/obrzęku w stawach innych niż stawy szyi, pleców lub biodrowe?

0.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

4. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom dolegliwości ze strony okolic wrażliwych na dotyk lub ucisk?

0.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

5. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom sztywności porannej od momentu przebudzenia?

0.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

6. Jak długo trwa u Pana/Pani sztywność poranna od momentu przebudzenia?

.....

0 ½ 1 1½ 2 lub więcej godzin

Załącznik 2

Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia

DLQI

Szpital nr:

Data:

Liczba punktów:

Nazwisko:

Adres:

Rozpoznanie:

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie w OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu zakreśl jedną kratkę.

- | | | | | |
|-----|---|--------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 1. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia odczuwałeś/aś swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | |
| 2. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia byłeś/aś zakłopotany/a czy zażenowany/a stanem swojej skóry? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | |
| 3. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Tobie w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 4. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twój ubiór ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 5. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 6. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Ci w uprawianiu sportu ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 7. | Czy w ostatnim tygodniu Twoje dolegliwości skórne uniemożliwiały Ci pracę lub naukę ? | Tak | ☐ | |
| | | Nie | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| | Jeśli odpowiedziałeś/aś "Tak", to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu Twoje dolegliwości skórne utrudniały Ci pracę zawodową lub naukę ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | |
| 8. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi czy rodziną ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 9. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Twojej skóry utrudniał Ci współżycie seksualne ? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |
| 10. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Ciebie problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku w domu czy nadmierne zaabsorbowanie czasu? | Bardzo mocno | ☐ | |
| | | Bardzo | ☐ | |
| | | Trochę | ☐ | |
| | | Wcale | ☐ | Nie dotyczy ☐ |