

Received: 2016.01.21
Accepted: 2017.03.28
Published: 2017.08.24

Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą

Compounds of psoriasis with obesity and overweight

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek

Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

Streszczenie

Liczne badania epidemiologiczne potwierdzają związek otyłości i łuszczycy, a obecnie uważa się, że otyłość jest niezależnym czynnikiem jej rozwoju i wiąże się z gorszym rokowaniem. Ponadto redukcja masy ciała za pomocą diety niskokalorycznej w połączeniu z ćwiczeniami fizycznymi, łagodzi przebieg łuszczycy.

Tkanka tłuszczowa trzewna jest największym narządem endokrynnym, wytwarzającym cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, IL-17) oraz adipokiny (adiponektyna, omentyna, chemeryna). Biorą one udział w rozwoju dyslipidemii, insulinooporności, cukrzycy, aż do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Szczególną rolę przypisuje się makrofagom tkanki tłuszczowej trzewnej, których liczba znacznie zwiększa się w otyłości. Są odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF alfa, IL-6, -8, -17, -18, MCP-1) oraz pozostałe adipokiny: rezystynę, wisfatynę, białko wiążące retinol-4. Tłumaczy to koncepcję - «marszu łuszczycowego» i obserwacje częstego współistnienia łuszczycy z otyłością. Ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący chorobie, podsycony przez cytokiny prozapalne i adipokiny wywołuje insulinooporność, uszkadza komórki śródbłonna. Dysfunkcja endotelium predysponuje do powstawania blaszek miażdżycowych i szybszego rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłaniem otyłości jest rozwój niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenie wątroby (NAFLD), które stwierdza się dwukrotnie częściej u pacjentów z łuszczycą plackowatą i jest związane z ciężkością przebiegu choroby. Może wystąpić depresja, prawdopodobnie cytokiny prozapalne mogą uczestniczyć w interakcjach neuromediatorów.

Otyłość ma także istotny wpływ na terapię łuszczycy, zwiększając ryzyko wystąpienia niepożądanych działań leków ogólnoustrojowych, obniżając skuteczność leków biologicznych, których dawka powinna być dostosowana do masy pacjenta. Jest czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększoną objętość dystrybucji, co powoduje zmniejszenie stężenia leku.

Słowa kluczowe: łuszczycyca • otyłość • adipokiny • zespół metaboliczny

Summary

Many epidemiological studies have confirmed the relationship of obesity and psoriasis, and it is believed that obesity is an independent risk factor for its development and is associated with a worse prognosis. Furthermore, the reduction of body weight, using low-calorie diet combined with exercise, reduces the severity of psoriasis.

Visceral adipose tissue is the largest endocrine organ, producing proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-17) and adipokines (adiponectin, omentin, chemerin). They participate in the development of dyslipidemia, insulin resistance, diabetes, and consequently of the cardiovas-

cular diseases. Macrophages of visceral adipose tissue have a special role and they increase significantly in obesity. They are responsible for the development of inflammation in adipose tissue and produce inflammatory cytokines (TNF alpha, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MCP-1) and other adipokines: resistin, visfatin, retinol-binding protein 4. This explains the concept of «psoriatic march» and observations of the frequent coexistence of psoriasis with obesity. Inflammation associated with systemic disease, fanned by pro-inflammatory cytokines and adipokines produced by the visceral adipose tissue lead to the development of insulin resistance, endothelial cell damage. Endothelial dysfunction predisposes to the formation of atherosclerotic plaques and faster development of cardiovascular events.

Complication of obesity is the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which states twice as likely in patients with plaque psoriasis and is associated with the severity of the disease. Another consequence is the development of depression. Probably the pro-inflammatory cytokines can interact with metabolism of neurotransmitters.

Obesity also has a significant impact on the treatment of psoriasis, increasing the risk of adverse effects of systemic drugs, reducing the efficacy of biological agents which dose should be adjusted to the weight of the patient. It is a factor responsible for the increased volume of distribution and it causes low titer of drug concentration.

Keywords: psoriasis • obesity • adipokines • metabolic syndrome

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245607>
DOI: 10.5604/01.3001.0010.3854
Word count: 7552
Tables: 1
Figures: –
References: 114

Adres autorki: dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie, al. Wojska Polskiego 30, 10-959 Olsztyn; e-mail: aganek@wp.pl

Wykaz skrótów: **BED** – napady gwałtownego objadania się (bing-eating disorders); **BMI** – body mass index; **DLQI** – wskaźnik wpływu dolegliwości na życie (dermatology life quality index); **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1); **GLUT-4** – białko transportujące glukozę (glucose transporter type-4); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule-1); **IDF** – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation); **IGF-II** – insulinopodobny czynnik wzrostu-II (insulin-like growth factor-II); **iNKT** – naturalny zabójca (invariant natural killer T); **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów-1 (monocyte chemoattractant protein-1); **NAFLD** – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (non-alcoholic fatty liver disease) **PAI-1** – inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1 (plasminogen activator inhibitor-1) **PASI** – wskaźnik nasilenia zmian skórnych w łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index); **PECAM-1** – cząsteczka adhezji płytkowo-śródbłonkowej 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1); **PPARδ** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydów δ (peroxisome proliferator-activated receptors δ); **PsA** – łuszczycowe zapalenie stawów (psoriatic arthritis); **PSORS** – locus podatności na łuszczycę (psoriasis susceptibility locus); **sPGA** – skala nasilenia zmian łuszczycowych (Physician Global Assessment), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów-α (tumor necrosis factor-α); **Treg** – limfocyty regulatorowe; **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (vascular endothelial growth factor); **WKT** – wolne kwasy tłuszczowe.

Otyłość to wzrost tkanki tłuszczowej, zwiększającej masę ciała o 25% całkowitej masy ciała u mężczyzn i 30% u kobiet. Prosty wskaźnikiem oceny otyłości jest BMI, czyli wskaźnik Queteleta. Wartości 25,0-29,9 odpowiadają nadwadze, 30,0-39,0 otyłości, a powyżej 40,0 otyłości olbrzymiej wg WHO [31]. Częstość występowania

otyłości w łuszczycy według różnych autorów wynosi 15,8-20,7% [78].

Liczne badania epidemiologiczne potwierdzają związek otyłości i łuszczycy, a nawet uważa się, że otyłość jest niezależnym czynnikiem rozwoju łuszczycy i wiąże się

z gorszym rokowaniem przebiegu choroby [44]. Wskaźnik BMI 26-29 nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy, natomiast otyłość (BMI >29) podnosi to ryzyko prawie dwukrotnie [75]. Natomiast redukcja masy ciała łagodzi przebieg choroby [41,44]. Udowodniono, że zwiększa się ryzyko rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów wraz ze wzrostem BMI [67]. Część badań jednak wskazuje, że otyłość może być bardziej następstwem łuszczycy aniżeli czynnikiem ryzyka choroby [46,66,96].

EPIDEMIOLOGIA

Pierwsze prace, dowodzące związku łuszczycy z otyłością, to skandynawskie badania epidemiologiczne z 1986 r. [15,66]. Potwierdzeniem tych obserwacji było badanie kohortowe, przeprowadzone wśród 78 626 pielęgniarek w Stanach Zjednoczonych z 14-letnią obserwacją, z aktualizacją BMI co 2 lata, które dowiodło, że wzrost tkanki tłuszczowej i przyrost masy ciała są silnym czynnikiem rozwoju łuszczycy [94]. Podobne wyniki przyniosły obserwacje brytyjskie pacjentów zarejestrowanych w General Practice Research: w przypadku łuszczycy ciężkiej korelacja była większa (OR 1,8), niż w łagodnych postaciach choroby (OR 1,3) [7,15]. Heron i wsp. potwierdzili częstsze występowanie otyłości u chorych (34%) w porównaniu z grupą kontrolną (15%), ale nie znaleziono związku otyłości z rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów [46]. Badania Gottlieb wykazały dwukrotnie częstszą korelację otyłości u chorych w porównaniu z grupą kontrolną, zwłaszcza z ciężkim przebiegiem łuszczycy [41,46,78]. Natomiast Volk i wsp. obliczyli, że wzrost BMI o jedną jednostkę był związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia choroby o 9% z jednoczesnym wzrostem PASI o 7%. Otyłość (BMI \geq 30) wiązała się z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia łuszczycy [14]. Metaanaliza 16 badań obserwacyjnych ujawniła, że iloraz szans współlistnienia otyłości (BMI \geq 30) wśród pacjentów z łuszczycą wyniósł 1,66 w porównaniu do osób zdrowych: w łagodnej postaci 1,46, a w ciężkiej aż 2,23. Oznacza to, że choroba zwiększa ryzyko otyłości o ponad 50% [107].

Podobne wyniki obserwacji dotyczą dzieci: ryzyko wystąpienia choroby rośnie wraz ze wzrostem BMI. W jednym z badań podano, że otyłość występowała 1,7 razy częściej u dzieci chorych na łuszczycę niż w grupie kontrolnej. Ponadto u tych dzieci częściej występowała dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze [59]. Duńskie badanie oceniające występowanie otyłości u dzieci chorych na łuszczycę wykazało istotny związek między nasileniem choroby i BMI u 12- i 13-letnich dziewczynek. Otyłość poprzedzała jej wystąpienie. Przypada to na okres pierwszej miesiączki, a estrogeny mogą wpływać na reakcje mediowane przez Th1 i Th2 za pośrednictwem cytokin i chemokin, w tym białka chemotaktycznego monocytów-1 [17]. W wieloosrodkowym badaniu dzieci z łagodnym przebiegiem choroby wykazano, że niezależnie od masy ciała, częściej stwierdza się u nich otyłość centralną [84]. Wyniki przekrojowego badania amerykańskiego dzieci i młodzieży z umiarkowaną i ciężką

postacią łuszczycy wykazują, że korelacja współlistnienia choroby z otyłością jest znacznie większa niż u osób dorosłych [71]. Rozpoznanie otyłości u dzieci jest związane z wieloma powikłaniami w przyszłości, takimi jak bezdech senny, oporność na insulinę oraz wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej w wieku dorosłym [71]. Stwierdzenie otyłości w wieku 18 lat szczególnie zwiększa ryzyko zachorowania na PsA. Zapobieganie i wczesne jej leczenie może zmniejszać ryzyko zajęcia stawów u osób predysponowanych [99].

Metaanaliza wpływu operacji bariatrycznych u pacjentów otyłych z towarzyszącą łuszczycą bezsprzecznie dowodzi ich związku. U prawie dwóch trzecich z nich zaobserwowano pooperacyjną redukcję zmian skórnych. Prawdopodobnie zmniejszenie zapalenia ogólnoustrojowego, związanego z otyłością, ma podstawowe znaczenie. Po zabiegach bariatrycznych obserwuje się obniżenie TNF- α w tkance tłuszczowej [48].

PATOFIZJOLOGIA OTYŁOŚCI W ŁUSZCZYCY

Czynniki genetyczne

Spośród ponad 20 znanych *loci* genów związanych z podatnością na łuszczycę, tzw. PSORS, kilka z nich (PSORS2, PSORS3, PSORS4) predysponuje również do rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii rodzinnej i chorób sercowo-naczyniowych [7]. W badaniu populacji chińskiej obecność allelu HLA-Cw6 u otyłych zwiększa ryzyko rozwoju łuszczycy 35-krotnie w porównaniu z osobami szczupłymi i bez tego antygeny [53].

Od niedawna stwierdzono częstsze występowanie otyłości wśród chorych na łuszczycę, szczególnie z ciężkim przebiegiem, połączoną z częstszym występowaniem polimorfizmu genu FTO rs9930506, związanego z wysokim indeksem masy ciała (BMI) [24].

Ocena predyspozycji genetycznych, zarówno dla otyłości jak i występowania łuszczycy u chorych i ich rodzeństwa (ale nie bliźniąt jednojajowych) wykazała, że związek ten obserwuje się wśród rodzeństwa tej samej płci, zwłaszcza u kobiet [73].

Rola tkanki tłuszczowej trzewnej

Tkanka tłuszczowa trzewna jest największym narządem endokrynnym, wytwarzającym cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, -17) oraz bioaktywne czynniki, zwane adipokinami [36]. Uczestniczą w rozwoju dyslipidemii, insulinooporności i cukrzycy, doprowadzając do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [42,43,72,83].

Szczególną rolę przypisuje się makrofagom tkanki tłuszczowej trzewnej, ich liczba znacznie zwiększa się w otyłości. Prawdopodobnie wydzielanie w adipocytach białka MCP-1 może być skorelowane z masą ciała. Przyczynia się do rekrutacji i przenikania ze szpiku kostnego mono-

cytów, które przekształcają się w makrofagi tkanki tłuszczowej. Mogą stanowić nawet do 60% komórek całej jej masy, wytwarzając prozapalne cząsteczki [18,25]. Są odpowiedzialne za rozwój przewlekłego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i dalsze wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-6, -8, -17, -18 i MCP-1 oraz pozostałych adipokin: rezystyny, wisfatyny, białka wiążącego retinol-4 [25,60]. Makrofagi wytwarzają także składowe układu renina-angiotensyna i czynnik uwalniający aldosteron z warstwy kłębkowej kory nadnerczy, co tłumaczy rozwój nadciśnienia tętniczego w otyłości [74]. Inne czynniki, wytwarzane przez adipocyty i makrofagi, wpływają na zwiększone wydzielanie cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórek do śródbłonka, takich jak ICAM-1, PECAM-1 [18]. Po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anti-TNF- α , następuje zahamowanie stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [42,43]. TNF- α , IL-6 i IL-17 są bardzo ważnymi cytokinami biorącymi udział w rozwoju zapalenia występującego w łuszczycy nie tylko w wykwitach, ale również w całym ustroju. Wyjaśnia to koncepcję „marszu łuszczycowego” i częstego współistnienia łuszczycy z otyłością [14].

Rola adipokin

Adipocyty są źródłem adipokin, substancji bioaktywnych, które powodują zaburzenia metaboliczne lub działają protekcyjnie. Mogą również nasilać zmiany łuszczycowe [36,83,88]. Stężenia protekcyjnie działających adipokin: adiponektyny i omentyny, zwykle są obniżone u chorych z ciężkim przebiegiem choroby [51,101]. Natomiast stwierdza się wyższe stężenia leptyny, chemeryny [40], wisfatyny i rezystyny, a ich stężenie obniża się wraz z ustępowaniem zmian na skórze [36,37,101]. Albanesi i wsp. stwierdzili zwiększoną ekspresję chemeryny w skórze właściwej świeżych wykwitów łuszczycowych, a u osób zdrowych i w niezmięnionej skórze osób z łuszczycą jej ekspresja była wyższa w naskórku [2]. Gisondi i wsp. obserwowali normalizację stężenia chemeryny i rezystyny pod wpływem leczenia anti-TNF- α [40].

Wprawdzie rezystynę uważa się za cytokinę powodującą rozwój otyłości w cukrzycy, to hipoteza ta, ze względu na niejednolite wyniki badań, nie została potwierdzona. Cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-1- β , IL-6 oraz lipopolisacharydy, zwiększają jej ekspresję [18,34,54], a to wpływa na proliferację i migrację komórek śródbłonka oraz zwiększenie ekspresji receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego - VEGF i metaloproteinaz [54].

Wysokie stężenia leptyny predysponują do rozwoju miażdżycy, a niektórzy autorzy sugerują, że jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Receptory wiążące leptynę znajdują się m.in. na śródbłonkach naczyń, komórkach mięśni gładkich [10]. Leptyna zaburza czynności śródbłonka, pobudza reakcje zapalne, stres oksydacyjny, agregację płytek krwi, proliferację i przerost mięśni gładkich naczyń [10].

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że leptyna przyspiesza tworzenie się skrzeplin w naczyniach krwionośnych, które zostały uszkodzone z powodu stanu zapalnego [18,25,107]. Ma również silne działanie immunomodulujące [32]. Wykazano, że odpowiedź limfocytów Th1 jest stymulowana przez monocyty inkubowane w obecności leptyny. Potwierdza to hipotezę, że bierze udział w regulacji procesów zapalnych [112]. Niektórzy autorzy sugerują, że leptyna może służyć jako marker do nasilenia przebiegu łuszczycy. Stymuluje angiogenezę i proliferację keratynocytów [18,25,54].

Nie należy zapominać, że tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem najważniejszej cytokiny prozapalnej w łuszczycy, jaką jest TNF- α . Jej wydzielanie stymulują wolne kwasy tłuszczowe, przez aktywację kinaz Janusowych, które działając autokrynnie/parakrynnie, przyczyniają się do dalszego rozwoju zapalenia i tworzy się mechanizm „błędnego koła” [22]. Wolne kwasy tłuszczowe aktywują wytwarzanie adipokin w adipocytach [79] oraz makrofagów w wyniku pobudzenia receptorów Toll-like (TLR-4), nasilając ich aktywność prozapalną [79]. Mogą także zwiększać stres oksydacyjny, zjawisko tak istotne w rozwoju zapalenia [33]. TNF- α zwiększa autokrynnie wytwarzanie TNF- α (przez adipocyty) oraz IL-6, rezystyny, wisfatyny i MCP-1. Prowadzi to jednak do zwrotnego hamowania stężeń leptyny i adiponektyny wytwarzanej przez adipocyty [18,109]. Badania *in vitro* wykazały, że TNF- α może odgrywać główną rolę w regulacji adipokin w adipocytach.

TNF- α jest również odpowiedzialny za rozwój insulinooporności, częściej występującej w łuszczycy, zwłaszcza o ciężkim przebiegu. Zaburza działanie insuliny przez inhibicję kinazy tyrozynowej jej receptora, hamuje transport dokomórkowy glukozy, blokuje wytwarzanie białka transportowego GLUT-4, bezpośrednio hamuje sekrecję insuliny w trzustce oraz przeciwzapalnej adiponektyny z adipocytów, odpowiedzialnej za insulinowrażliwość [14,42,43,82,83]. Ponadto TNF- α zaburza działanie insuliny przez aktywację receptorów PPAR δ . Receptor δ sprzyja proliferacji naskórka i moduluje adipogenezę [7]. Istotnym działaniem TNF- α jest hamowanie ekspresji genów kodujących enzymy w adipocytach (karboksylazę acetylo-CoA, lipazę lipoproteinową, dehydrogenazę glicerolofosforanową), regulujących wychwyt przez nie kwasów tłuszczowych z krwi. Pod wpływem tych procesów zwiększa się stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) i triglicerydów we krwi czyli aterogenna dyslipidemia [82,83,102].

Interleukina-6 również jest uważana za jeden z najważniejszych mediatorów stanu zapalnego, wytwarzana nie tylko przez fibroblasty, komórki śródbłonka i monocyty, ale również komórki tkanki tłuszczowej (około 30% krążącej IL-6) [18]. U pacjentów z otyłością ekspresja i wydzielanie IL-6 pochodzącej z tkanki tłuszczowej trzewnej bezpośrednio koreluje ze wzrostem BMI i jej objętością. Jest odpowiedzialna za rozwój insulinooporności [97]. Inne działania IL-6 obejmują regulację wytwa-

rzania białka ostrej fazy CRP, inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu-1 i fibrynogenu. IL-6 jest ważnym łącznikiem między tkanką tłuszczową i stanem zapalnym [14,35,42,43].

Przewlekłe zapalenie doprowadza również do wytwarzania w skórze i krwi pacjentów z tłuszczycą insulino-podobnego czynnika wzrostu-2. Sprzyja też proliferacji naskórka, a także jest zaangażowany w rozwój miażdżycy [7].

Tkanka tłuszczowa trzewna jest również źródłem substancji o działaniu przeciwzapalnym, ograniczającej dalszy przyrost tkanki tłuszczowej, prawdopodobnie uwalnianej w wyniku kompensacji. Należy do nich adiponektyna, omentyna, waspina oraz IL-10.

Adiponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne przez hamowanie wydzielania prozapalnego TNF- α , IL-6 i ICAM-1 przez makrofagi, a także indukcję wydzielania przeciwzapalnych cytokin: IL-10 i antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra). Ponadto stwierdzono, że zwiększone stężenie adiponektyny może obniżać CRP [22,25,26]. Ma również działanie antyaterogenne przez hamowanie proliferacji i migrację komórek mięśni gładkich oraz przekształcanie makrofagów w komórki piankowe [57]. Adiponektyna zmniejsza insulinooporność przez obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych lub bezpośrednią stymulację wychwytu glukozy przez adipocyty i miocyty [81,82]. Niskie stężenie adiponektyny jest związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej u osób z dyslipidemią, insulinoopornością, chorobami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem tętniczym [22,32,81].

Omentyna jest jeszcze mało poznaną adipokiną, prawdopodobnie chroni przed rozwojem zaburzeń metabolicznych, towarzyszących otyłości. Niestety, wraz ze wzrostem masy ciała zmniejsza się jej wydzielanie [28,81].

Waspinie, pochodzącej z tkanki tłuszczowej - proteazie serynowej, przypisywana jest również rola protekcyjna.

W badaniach doświadczalnych po jej podaniu obserwowano poprawę tolerancji glukozy i insulinooporności. Ekspresja waspiny w tkance tłuszczowej wisceralnej wzrasta wraz z BMI, stężeniem insuliny i glukozy w drugiej godzinie po podaniu doustnym. Jest to prawdopodobnie mechanizm kompensacyjny, występujący jako reakcja na wzrost masy ciała i insulinooporność [110].

W wielu badaniach potwierdzono, że adipokiny, oprócz związku z rozwojem zaburzeń metabolicznych, wpływają również na nasilenie procesu tłuszczycowego [88]. Prowadzone obserwacje wskazują na istniejący związek między zwiększonym stężeniem niektórych adipokin o działaniu promiażdżycowym, takich jak chemeryna, wisfatyna czy rezystyna, z ciężkim przebiegiem choroby oraz obniżaniem się ich stężenia wraz z ustępowaniem zmian skórnych [37,40,101]. Natomiast stężenia adipokin o działaniu przeciwzapalnym (adiponektyna, omentyna i waspina) są obniżone w surowicy chorych z ciężką postacią choroby w porównaniu z pacjentami z łagodnymi postaciami tłuszczycy [51,90,101]. Wpływ adipokin na tłuszczycę potwierdzono stwierdzeniem obniżenia stężenia adipokin prozapalnych pod wpływem leczenia anty-TNF- α [40].

Wydaje się, że ocena stężenia adipokin wytwarzanych przez tkankę tłuszczową trzewną u chorych na tłuszczycę może służyć monitorowaniu ciężkości choroby oraz towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Ważnym odkryciem było stwierdzenie w tkance tłuszczowej obecności limfocytów, które przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego [18,105]. Ponadto IL-6, wydzielana w nadmiarze przez makrofagi tkanki tłuszczowej trzewnej, wpływa na różnicowanie naiwnych limfocytów T do Th17 [1,105]. Dlatego też u otyłych kobiet obserwuje się podwyższone stężenie cytokin zależnych od limfocytów Th 17 (IL-17 i -23), ale bez wzrostu stężenia cytokin związanych z limfocytami Th 1 (IL-12, IFN- γ) [100].

Tabela 1. Rola cząsteczek wydzielanych przez adipocyty w tłuszczycy [2,8,36]

Cytokina	Funkcja	Stan w tłuszczycy
Adiponektyna	Działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe	Obniżenie, negatywna korelacja z PASI
Leptyna	Kontrola apetytu i masy ciała, przeciwzapalne działanie	Podwyższenie, pozytywna korelacja z BMI
Rezystyna	Prozapalne działanie	Podwyższenie, pozytywna korelacja z PASI
Wisfatyna	Działanie podobne do insuliny, prozapalne, aktywacja limfocytów T	Podwyższenie
Chemeryna	Pobudza chemotaksję plazmatoidalnych KD, czynnik ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego	Dodatnia korelacja z PASI
RBP4 (Retinol Binding Protein)	Transport wit. A, udział w rozwoju insulinooporności	Obniżenie w ciężkiej tłuszczycy
Omentyna	Uwrażliwienie tkanek na insulinę	Nieznane
IL-6	Prozapalne działanie	Podwyższenie
TNF- α	Prozapalne działanie	Podwyższenie

Ważną wydaje się rola IL-17, wytwarzanej przez limfocyty Th 17. Obecnie liczne badania dowodzą roli tej cytokiny w zaburzeniach metabolicznych, ale nie jest jeszcze dokładnie poznana, a wyniki badań budzą kontrowersje. Wykazano jednak hamujący wpływ IL-17 na adipogenezę i metabolizm glukozy u myszy. Jej niedobór zwiększa otyłość indukowaną dietą, przyspiesza akumulację tkanki tłuszczowej [114]. Wiele badań sugeruje, że Th17 i IL-17 tworzą brakujące ogniwo między stanem zapalnym, reakcją autoimmunologiczną a otyłością [69,105]. Stężenia TNF- α i IL-17 ściśle wiążą się ze sobą [20], ponadto IL-6 i IL-17A regulują różnicowanie adipocytów i ich zdolności do wydzielania adipokiny i chemokiny [1].

Istotną rolę odgrywa IL-10, która tłumy procesy zapalne wywołane przez TNF- α , IL-6 i IL-1 i działa ochronnie na śródbłonek naczyń u chorych na cukrzycę [55]. Jednak IL-10 hamuje aktywność Th17 i wytwarzanie przez nie cytokin. Niewielkie stężenie IL-10 jest związane z zespołem metabolicznym, wzrostem BMI oraz insulinoopornością i cukrzycą typu 2 [13]. Obserwowano wzrost stężenia IL-10 u otyłych wraz z redukcją masy ciała. Tak więc blokowanie wydzielania IL-10 być może predysponuje do otyłości [55].

U osób otyłych wykazano obniżoną liczbę komórek NK (natural killers) w porównaniu z osobami szczupłymi. Również ich podtyp iNKT jest obniżony we krwi, ale kumuluje się w sieci większej. Po stymulacji komórki iNKT mogą szybko wytworzyć wiele cytokin prozapalnych, które kierują odpowiedź immunologiczną w kierunku Th1 lub Th17. Uczestniczą w patogenezie różnych chorób związanych z otyłością, w tym łuszczycy, nowotworów i zapaleń stawów [47]. Dowodem na to jest korzystny wpływ leczenia łuszczycy za pomocą GLP-1 ze współistniejącą otyłością i cukrzycą typu 2 [47].

Nie wyjaśniono jeszcze dokładnie roli białka S100A7 (S100 calcium-binding protein A7), określanego mianem psoriasisyna. Przypuszczalnie odgrywa rolę w dojrzewaniu komórek naskórka, procesie zapalnym, obronie przeciwko drobnoustrojom i karcynogenezie [106]. Najnowsze badania potwierdzają związek psoriasisyny z otyłością i łuszczycą, szczególnie w przypadku BMI powyżej 30 [91].

„MARSZ ŁUSZCZYCOWY”

Analizując profil cytokin prozapalnych w łuszczycy i otyłości wykazano, że część z nich jest wspólna dla obu tych procesów. Ponadto obydwie schorzenia powodują szybszy rozwój miażdżycy. Dlatego zaproponowano pojęcie „marszu łuszczycowego” do wyjaśnienia wpływu ciężkich postaci łuszczycy na rozwój chorób sercowo-naczyniowych [14]. Ogólnoustrojowy stan zapalny, towarzyszący łuszczycy, podsycany przez cytokiny prozapalne i adipokiny wytwarzane przez tkankę tłuszczową trzewną, doprowadza do rozwoju insulinooporności i uszkodzenia komórek śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna predysponuje do powstawania blaszek

miażdżycowych i szybszego rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych [14]. W związku z tym przydatne byłoby wprowadzenie nowego terminu „metaflammation”, czyli metabolicznie wywołanego stanu zapalnego przez substancje odżywcze i nadwyżki metaboliczne [49].

WPLYW STYLU ŻYCIA

Istnieją różne koncepcje próbujące wyjaśnić, jak łuszczycy może prowadzić do otyłości. Nadmierny wzrost masy ciała w łuszczycy może być spowodowany zmniejszeniem aktywności fizycznej, wywołanej uczuciem napiętnowania społecznego, współistnieniem łuszczycowego zapalenia stawów, depresją, zwiększonym spożyciem alkoholu [4,41]. W kilku badaniach potwierdzono, że średnia zawartość tłuszczu, białka i kalorii w diecie chorych na łuszczycę są powyżej zalecanych norm [98,111]. Natomiast zastosowanie diety niskokalorycznej, redukującej, wpływa na znaczącą klinicznie poprawę PASI i jakości życia pacjentów (obniżenie DLQI) [52,89]. Redukcja masy ciała pod wpływem diety i ćwiczeń fizycznych zmniejsza nasilenie zmian skórnych, nawet u osób, które nie osiągnęły poprawy po 4 tygodniach leczenia ogólnego [76]. Niestety, stosowanie diety wydaje się niewystarczającym czynnikiem do utrzymania remisji choroby u pacjentów otyłych, mimo lepszej odpowiedzi na leczenie metotreksatem [27].

Dieta niskokaloryczna obniża podaż kwasu arachidonowego, zmniejszając wytwarzanie prozapalnego leukotrienu B₄. Na czczo obserwuje się obniżenie aktywności limfocytów CD 4+, a wzrost wytwarzania działającej przeciwzapalnie w łuszczycy IL-4. Dieta obniża także liczbę wolnych rodników, a rola stresu oksydacyjnego w patogenezie łuszczycy jest bardzo istotna [108].

Ważny jest wpływ zaburzeń odżywiania na rozwój otyłości i zespołu metabolicznego w łuszczycy. U chorych częściej pojawiają się napady gwałtownego objadania się (BED) [5]. Może to być spowodowane lękiem i depresją, częściej dotykających chorych na łuszczycę, co powoduje nieprawidłowe nawyki żywieniowe [5,61].

SKUTKI OTYŁOŚCI W ŁUSZCZYCY

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Według badań epidemiologicznych chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów mają średnią BMI wyższą niż pacjenci z łuszczycą bez zajęcia stawów i osoby zdrowe. Ponadto różnica ma związek ze zdrowiem fizycznym [12]. Zapalenie związane z otyłością przyczynia się do zajęcia stawów [12,65]. Badania amerykańskie wykazały, że ryzyko rozwoju PsA koreluje ze wzrostem z BMI, obwodu talii i bioder u kobiet z łuszczycą [65]. Otyłość częściej współistnieje z łuszczycowym zapaleniem stawów niż z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Może to wynikać z podobnego profilu cytokin wspólnego dla otyłości i PsA (TNF- α , IL-6) [62].

Zespół metaboliczny

Na podstawie licznych badań epidemiologicznych i klinicznych podkreśla się rolę otyłości brzusznej w rozwoju zespołu metabolicznego. Na podstawie tych spostrzeżeń zdefiniowano zespół metaboliczny wg IDF z 2005 r.: warunkiem wstępnym rozpoznania jest zwiększony obwód tali u kobiet ≥ 80 cm, a u mężczyzn ≥ 94 cm (dla Europejczyków) [3].

Istnieje ścisłe powiązanie między otyłością i wyższą śmiertelnością, jak również zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, chorobami układu sercowo-naczyniowego, a nawet nowotworami [33]. Najnowsze badania podkreślają także, że stan ten predysponuje do rozwoju chorób autoimmunologicznych (rola Th17 i IL-17A) [1].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) charakteryzuje się stopniowym stłuszczeniem, zapaleniem oraz postępującym włóknieniem i jest ściśle związane z zaburzeniami metabolicznymi, zależnymi od insulinooporności [38,86,103]. NAFLD stwierdza się dwukrotnie częściej u pacjentów z przewlekłą tłuszczycą plackowatą i jest bardzo związane z ciężkością przebiegu choroby [38,86]. NAFLD może się aktywnie przyczynić do nasilenia tłuszczycy przez uwalnianie mediatorów zapalnych z wątroby, m.in. reaktywnych form tlenu, CRP, IL-6 [38].

Istnieje coraz więcej dowodów, że NAFLD może być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [38,103].

Choroby autoimmunologiczne

Najnowsze badania sugerują, że tłuszczycza jest schorzeniem autoimmunologicznym, współistniejącym częściej z innymi chorobami z tego kręgu. Badania duńskie podkreślają, że predyspozycje do rozwoju chorób autoimmunologicznych, głównie sarkoidozy i cukrzycy typu 1, są u kobiet związane ze wzrostem BMI [45]. Może to być spowodowane hiperestrogenizmem u kobiet otyłych, który wywołuje zjawiska autoimmunologiczne.

Związki tłuszczycy z otyłością oraz chorobami autoimmunologicznymi nie są dokładnie zbadane, ale odkryto pewne wspólne ich elementy patofizjologiczne. Należą do nich limfocyty Th17, które są bardziej skuteczne w indukowaniu zapalenia niż limfocyty Th1, uznawane do tej pory za „głównego sprawcę” chorób autoimmunologicznych. U osób otyłych stwierdza się zwiększone stężenie IL-6, wydzielanej przez adipocyty i makrofagi tkanki tłuszczowej trzewnej, która wywołuje ekspansję linii Th17 [105]. Oprócz decydującej roli w zapaleniu tłuszczycowym, biorą udział w rozwoju chorób autoimmunologicznych. Podobną rolę pełni IL-17, wydzielana przez Th17, której obecność stwierdzana jest także

w zapaleniu towarzyszącym otyłości, alergii i nowotworach [113].

Innym czynnikiem łączącym tłuszczycę, otyłość i schorzenia autoimmunologiczne jest IL-18 [93]. Zwiększoną jej ekspresję obserwuje się w keratynocytach ze zmian tłuszczycowych, co koreluje z czasem trwania choroby i jej nasileniem [87]. Ponadto sugeruje się, że pełni rolę adipogenną. Jej zwiększoną ekspresję stwierdza się przy nadmiarze tkanki tłuszczowej [87]. Nie jest wyjaśniona jej rola, ponieważ u myszy z niedoborem IL-18 obserwuje się otyłość, zaburzenia lipidowe, insulinooporność i szybko rozwijającą się miażdżycę. Prawdopodobnie działa jako regulator homeostazy [30]. Interleukina-18 zwiększa wytwarzanie IFN- γ , więc blokowanie aktywności IL-18 w chorobach autoimmunologicznych jest atrakcyjnym celem terapeutycznym (choroba Crohna) [30].

Część adipokin wytwarzanych w tkance tłuszczowej trzewnej wpływa nie tylko na tłuszczycę, ale również na rozwój schorzeń autoimmunologicznych. Leptyna może kontrolować tolerancję immunologiczną przez modulację limfocytów regulatorowych Treg [85].

Depresja

W sposób niezależny zarówno tłuszczycza jak i otyłość znacznie obciążają fizycznie i psychosocjalnie osoby nimi dotkniętymi. Chorzy na tłuszczycę mają znacznie zwiększone ryzyko depresji: częstość jej występowania wynosi około 30% u chorych leczonych ambulatoryjnie, a nawet do 60% wśród pacjentów hospitalizowanych. W wyniku zaburzeń depresyjnych stwierdzono większy odsetek samobójstw – myśli samobójcze występowały u 10-17% chorych [56]. Towarzysząca otyłość dodatkowo znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia tego problemu. Metaanaliza 15 badań obserwacyjnych wykazała dwukierunkowy związek między depresją i otyłością w czasie trwania choroby [68].

Najnowsze badanie amerykańskie potwierdza, że chorzy na tłuszczycę z podwyższonym wskaźnikiem BMI wykazywali tendencję do gorszego oceniania swojego ogólnego stanu zdrowia wierząc, że choroba jest przyczyną nadmiernej masy ciała. Ponadto mieli problemy ze snem, wykazywali większe zakłopotanie zmianami skórnymi oraz mieli znacznie obniżoną samoocenę [58].

Według Sheltona schorzenia z towarzyszącym wzrostem cytokin prozapalnych (takich jak IL-6, TNF- α , CRP) powodują zwiększone ryzyko wystąpienia depresji. Prawdopodobnie mogą wchodzić w interakcje metabolizmu neuroprzebieżników, funkcji neuroendokrynnych i plastyczności synaptycznej [95].

W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono negatywny związek między występowaniem zaburzeń nastroju, zwłaszcza depresji, a konsumpcją ryb i innych pokarmów zawierających kwasy omega-3 [95].

Otyłość a leczenie chorych łuszczycowych

Otyłość ma także istotny wpływ na terapię chorych z łuszczycą, zwiększając ryzyko wystąpienia niepożądanych działań konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych, obniżając skuteczność leczenia lekami biologicznymi, w których dawka powinna być dostosowana do masy pacjenta [18,86]. Skutkiem otyłości jest stłuszczenie wątroby i rozwój zespołu metabolicznego ze wszystkimi jego konsekwencjami (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia aterogenna), co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych bądź nawet dyskwalifikować z określonych terapii.

Metotreksat

Skutkiem otyłości jest rozwój niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, które przyczynia się do hepatotoksyczności metotreksatu [19,64]. Otyłość stanowi większy współczynnik ryzyka niż alkohol, przebycie wirusowego zapalenia wątroby lub kumulacyjna dawka metotreksatu, zwłaszcza w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca. Stąd stłuszczenie wątroby u pacjentów otyłych powinno być wskazaniem do ściślejszego monitorowania wskaźników wątrobowych [11,19].

Jednak leczenie metotreksatem obniża ryzyko chorób układu krążenia i zawału serca, zwłaszcza gdy jest podawany w małych dawkach z kwasem foliowym [50]. Miazdżycza jest chorobą zapalną, a skutki metotreksatu ograniczające rozwój chorób układu krążenia mogą wynikać z bezpośredniego wpływu na tworzenie blaszek miażdżycowych lub w wyniku obniżenia zapalenia ogólnoustrojowego [104].

Cyklosporyna

Cyklosporyna jest lekiem bardzo lipofilnym i wiąże się z lipoproteinami. W otyłości zwykle dochodzi do rozwoju aterogennej dyslipidemii, a to zakłóca jej farmakokinetykę [18,50]. Ponadto otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, zwiększając prawdopodobieństwo pojawienia się tego objawu niepożądanego w czasie terapii, jak również nefrotoksyczności [50,70].

Zmniejszenie masy ciała o 5-10% poprawia odpowiedź terapeutyczną zmian łuszczycowych na leczenie cyklosporyną A u pacjentów otyłych. Dlatego zastosowanie niskokalorycznej diety może być uzupełnieniem terapii chorych na łuszczycę [39]. Zatem proponuje się ściśle monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi, nadciśnienia, funkcji wątroby i dyslipidemii u otyłych pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną A [18].

Acytretyna

Hipercholesterolemia z obniżeniem HDL i hipertriglicydemią jest powszechnym działaniem niepożądanym u chorych na łuszczycę leczonych acytretyną, zwłaszcza

czy w cukrzycy, otyłości czy uzależnieniu od alkoholu [18,50].

Jednak Corbetta i wsp., badając wpływ tego leku na metabolizm lipidów i glukozy stwierdzili, że obserwowane zmiany w tolerancji glukozy i metabolizmu lipidów były przemijające i nie wiązały się ze zmianami w BMI, a także stężeniem adipokin związanych z otyłością (TNF- α , rezystyną, adiponektyną) [23].

Leki biologiczne

Zwiększona masa ciała jest przyczyną zmiany dawki leków biologicznych. Ustekinumab musi być stosowany w dawkach dwukrotnie większych u pacjentów z masą ciała powyżej 90 kg. Podobnie dawkę infliximabu ustala się w przeliczeniu na kilogram masy ciała (5 mg/kg m.c.). Jednak leki biologiczne mogą być mniej skuteczne u pacjentów z nadwagą [77,86].

Nadmierna masa ciała jest czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększoną objętość dystrybucji i skutkuje zmniejszeniem stężenia leku biologicznego [21]. Tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem m.in. TNF- α , którego wytwarzanie w otyłości jest znacznie zwiększone. Ponieważ rolą inhibitorów TNF- α jest wyeliminowanie jego nadmiaru z krążenia oraz wykwitów łuszczycowych, leki te w rzeczywistości mogą być mniej skuteczne u pacjentów otyłych [16,76]. W badaniu Naldi i wsp. stwierdzono, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 zmniejszała się wraz ze wzrostem BMI, niezależnie od płci, nasilenia zmian chorobowych i wcześniejszego leczenia [76]. Navarini i wsp. ustalili, że dopiero dawka nasycająca 160 mg, następnie 80 mg adalimumabu powoduje skuteczną remisję choroby u otyłych pacjentów z łuszczycą [77]. Masa ciała jest również czynnikiem predykcyjnym długoterminowych wyników skuteczności leczenia anty-TNF- α [29]. Natomiast w wynikach hiszpańskich badań podano, że otyłość nie ma wpływu na skuteczność adalimumabu [63].

Innym problemem jest wzrost masy ciała u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α . Uważa się, że hamowanie tej cytokiny, która odpowiada za wydzielanie leptyny, powoduje spadek jej wydzielania, czego następstwem jest zwiększenie apetytu [18,83,92]. Ponadto, stymulując podwzgórze i zwiększając aktywność układu współczulnego, TNF- α pobudza termogenezę, przez co zwiększa wydatek energetyczny [82]. Wpływa także na zmniejszenie masy mięśniowej (aktywacja ubikwityny i nieenzymatyczna proteoliza białek mięśni) [82]. W tkance tłuszczowej natomiast obserwuje się pobudzenie lipolizy i hamowanie lipogenezy oraz obniżenie syntezy anabolicznie działającego IGF-1 [9,43,82]. Jednak TNF- α jest odpowiedzialny za zjawiska sprzyjające otyłości, takie jak powstawanie insulinooporności (hamowanie aktywności receptora insulinowego i białek transportujących glukozę GLUT-4) oraz wtórny, kompensacyjny wzrost stężenia insuliny, pobudzający ośrodek głodu [82].

Badanie naukowców z Kuwejt dowodzi, że u pacjentów z niższą masą ciała leczenie inhibitorami TNF- α jest znacznie bardziej skuteczne. Dwustu otyłych pacjentów z łuszczycą, którzy otrzymywali leki biologiczne (infliksimab, etanercept, ustekinumab lub adalimumab) podzielono na dwie grupy: w pierwszej chorzy otrzymywali jedynie 1000 kcal dziennie przez 8 tygodni, a druga nie dostała zaleceń dietetycznych. Poprawa PASI była większa w grupie osób ze zmienioną dietą (84 vs. 69%). Wyniki badania potwierdzają więc, że spadek masy ciała może poprawiać wyniki leczenia pacjentów z łuszczycą [4].

WNIOSKI

Problem częstszego występowania otyłości u chorych na łuszczycę obliuguje dermatologów do holistycznego traktowania pacjentów, zachęcania do prowadzenia zdrowego stylu życia, utrzymania odpowiedniej masy ciała, prawidłowych nawyków żywieniowych i ćwiczeń fizycznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahmed M., Gaffen S.L.: IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2010; 21: 449-453
- [2] Albanesi C., Scarponi C., Pallota S., Daniele R., Bosisio D., Madonna S., Fortugno P., Gonzalvo-Feo S., Franssen J.D., Parmentier M., De Pità O., Girolomoni G., Sozzani S.: Chemerin expression marks early psoriatic skin lesion and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J. Exp. Med.*, 2008; 206: 249-258
- [3] Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Jr., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity: Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*, 2009; 120: 1640-1645
- [4] Al-Mutairi N., Nour T.: The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2014; 14: 749-756
- [5] Altunay I., Demirci G.T., Ates B., Kucukunal A., Aydın C., Karamustafaloglu O., Altuntas Y.: Do eating disorders accompany metabolic syndrome in psoriasis patients? Results of a preliminary study. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2011; 4: 139-143
- [6] Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.: The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr. Diabetes.*, 2012; 2: e54
- [7] Azfar R.S., Gelfand J.M.: Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2008; 20: 416-422
- [8] Baran A., Flisiak I., Chodynicka B.: Znaczenie wybranych adipokyn w łuszczycy. *Przegl. Dermatol.*, 2011; 98: 422-428
- [9] Bardazzi F., Balestri R., Baldi E., Antonucci A., De Tommaso S., Patrizi A.: Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol. Ther.*, 2010; 23: S14-S19
- [10] Beltowski J.: Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2006; 189: 47-60
- [11] Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., van de Kerkhof P.C., van Oijen M.G., van Krieken J.H., Drenth J.P.: Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 24: 805-811
- [12] Bhole V.M., Choi H.K., Burns L.C., Vera Kellet C., Lacaille D.V., Gladman D.D., Dutz J.P.: Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology*, 2012; 51: 552-556
- [13] Blüher M., Fasshauer M., Tönjes A., Kratzsch J., Schön M.R., Paschke R.: Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2005; 113: 534-537
- [14] Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.: The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.*, 2011; 20: 303-307
- [15] Bremmer S., Van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Young M., Bebo B.F. Jr., Blauvelt A., National Psoriasis Foundation: Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 63: 1058-1069
- [16] Briot K., Garnero P., Le Henanff A., Dougados M., Roux C.: Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving antitumor necrosis factor α treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 1137-1140
- [17] Bryld L.E., Sørensen T.I., Andersen K.K., Jemec G.B., Baker J.L.: High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Derm. Venereol.*, 2010; 90: 488-493
- [18] Carrascosa J.M., Rocamora V., Fernandez-Torres R.M., Jimenez-Puya R., Moreno J.C., Coll-Puigserver N., Fonseca E.: Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.*, 2014; 105: 31-44
- [19] Carretero G., Puig L., Dehesa L., Carrascosa J.M., Ribera M., Sánchez-Regaña M., Daudén E., Vidal D., Alsina M., Muñoz-Santos C., López-Esteban J.L., Notario J., Ferrandiz C., Vanaclocha F., García-Bustinduy M. i wsp.: Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.*, 2010; 101: 600-613
- [20] Charles K.A., Kulbe H., Soper R., Escorcio-Correia M., Lawrence T., Schulteis A., Chakravarty P., Thompson R.G., Kollias G., Smyth J.F., Balkwill F.R., Hagemann T.: The tumor-promoting actions of TNF- α involve TNFR1 and IL-17 in ovarian cancer in mice and humans. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 3011-3023
- [21] Clark L., Lebwohl M.: The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 443-446
- [22] Cnop M.: Fatty acids and glucolipototoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Biochem. Soc. Trans.*, 2008; 36: 348-352
- [23] Corbetta S., Angioni R., Cattaneo A., Beck-Peccoz P., Spada A.: Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154: 83-86
- [24] Coto-Segura P., González-Lara L., Eiris N., Santos-Juanes J., Queiro R., Coto E.: Effect of the FTO rs9930506 polymorphism on obesity and the main clinical outcomes in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2014; 171: 917-919
- [25] Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., Jörg P.C., Puig L., Emery P., Barker J.N., van de Kerkhof P., Stähle M., Nestle F.O., Girolomoni G., Krueger J.G.: Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J. Invest. Dermatol.*, 2010; 130: 1785-1796
- [26] Dąbrowska M., Szydłarska D., Bar-Andziak E.: Adiponektyna a insulinooporność i miażdżyca. *Endokr. Otyłość Zaburz. Przem. Mat.*, 2011; 7: 186-191
- [27] Del Giglio M., Gisondi P., Tessari G., Girolomoni G.: Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. *Dermatology*, 2012; 224: 31-37

- [28] De Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C.: Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007; 56: 1655-1661
- [29] Di Lernia V., Tassin L., Pellicano R., Zumiani G., Albertini G.: Impact of body mass index on retention rates of anti-TNF-alpha drugs in daily practice for psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.*, 2012; 23: 404-409
- [30] Dinarello C.A., Novick D., Kim S., Kaplanski G.: Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front. Immunol.*: 2013; 4: 289
- [31] Duarte G.V., Follador I., Cavalheiro C.A., Silva T.S., de Oliveira M.F.: Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An. Bras. Dermatol.*, 2010; 85: 355-360
- [32] Fantuzzi G.: Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 326-330
- [33] Fariás M.M., Serrano V., de la Cruz C.: Psoriasis and obesity: a review and practical recommendations. *Actas Dermosifiliogr.*, 2011; 102: 505-509
- [34] Filková M., Haluzík M., Gay S., Senolt L.: The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin. Immunol.*, 2009; 133: 157-170
- [35] Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S.: Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, 2007; 56: 1010-1013
- [36] Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.: Adipokines and psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2011; 20: 81-87
- [37] Gerkowicz A., Pietrzak A., Szepietowski J.C., Radej S., Chodorowska G.: Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2012; 50: 155-170
- [38] Gisondi P., Del Giglio M., Cozzi A., Girolomoni G.: Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol. Ther.*, 2010; 23: 155-159
- [39] Gisondi P., Del Giglio M., Di Francesco V., Zamboni M., Girolomoni G.: Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 1242-1247
- [40] Gisondi P., Lora V., Bonauguri C., Russo A., Lippi G., Girolomoni G.: Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *Br. J. Dermatol.*, 2013; 168: 749-755
- [41] Gottlieb A.B., Dann F.: Comorbidities in patients with psoriasis. *Am. J. Med.*, 2009; 122: 1150.e1-1150.e9
- [42] Gustafson B.: Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2010; 17: 332-341
- [43] Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U.: Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 2276-2283
- [44] Hamminga E.A., van der Lely A.J., Neumann H.A., Thio H.B.: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med. Hypotheses.*, 2006; 67: 768-773
- [45] Harpsøe M.C., Basit S., Andersson M., Nielsen N.M., Frisch M., Wohlfahrt J., Nohr E.A., Linneberg A., Jess T.: Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Epidemiol.*, 2014; 43: 843-855
- [46] Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., Papenfuss J., Hansen C.B., Callis K.P., Krueger G.G.: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch. Dermatol.*, 2005; 141: 1527-1534
- [47] Hogan A.E., Tobin A.M., Ahern T., Corrigan M.A., Gaoatswe G., Jackson R., O'Reilly V., Lynch L., Doherty D.G., Moynagh P.N., Kirby B., O'Connell J., O'Shea D.: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetol.*, 2011; 54: 2745-2754
- [48] Hossler E.W., Wood G.C., Still C.D., Mowad C.M., Maroon M.S.: The effect of weight loss surgery on the severity of psoriasis. *Br. J. Dermatol* 2013; 168: 660-661
- [49] Hotamisligil G.S.: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006; 444: 860-867
- [50] Hugh J., Van Voorhees A.S., Nijhawan R.I., Bagel J., Lebwohl M., Blauvelt A., Hsu S., Weinberg J.M., From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014; 70: 168-177
- [51] Ismail S.A., Mohamed S.A.: Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br. J. Dermatol.*, 2012; 167: 436-439
- [52] Jensen P., Zachariae C., Christensen R., Geiker N.R., Schaadt B.K., Stender S., Hansen P.R., Astrup A., Skov L.: Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol.*, 2013; 149: 795-801
- [53] Jin Y., Zhang F., Yang S., Kong Y., Xiao F., Hou Y., Fan X., Zhang X.: Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J. Dermatol. Sci.*, 2008; 52: 123-129
- [54] Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E., Aphale A., Sigmarsdottir A.A., Gunnarsson S.I., Steinsson J.T., Elder J.T., Valdimarsson H.: Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159: 342-350
- [55] Jung S.H., Park H.S., Kim K.S., Choi W.H., Ahn C.W., Kim B.T., Kim S.M., Lee S.Y., Ahn S.M., Kim Y.K., Kim H.J., Kim D.J., Lee K.W.: Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J. Nutr. Biochem.*, 2008; 19: 371-375
- [56] Kanikowska A., Pawlaczyk M.: Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatol. Klin.*, 2006; 8: 132-136
- [57] Kawano J., Arora R.: The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J. Cardiometab. Syndr.*, 2009; 4: 44-49
- [58] Kim G.E., Seidler E., Kimball A.B.: The relative impact of psoriasis and obesity on socioeconomic and medical outcomes in psoriasis patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014; 28: 216-221
- [59] Koebnick C., Black M.H., Smith N., Der-Sarkissian J.K., Porter A.H., Jacobsen S.J., Wu J.J.: The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J. Pediatr.*, 2011; 159: 577-583
- [60] Kowalska I., Strączkowski M.: Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego. W: *Endokrynologia wieku rozwojowego - co nowego?* red.: Otto-Buczowska E. Cornetis, Wrocław 2008; 92-102
- [61] Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M.: The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.*, 2010; 146: 891-895
- [62] Labitigan M., Bahçe-Altuntas A., Kremer J.M., Reed G., Greenberg J.D., Jordan N., Putterman C, Broder A.: Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*, 2014; 66: 600-607
- [63] Lafuente-Urrez R.F., Pérez-Pelegay J.: Impact of obesity on the effectiveness of adalimumab for the treatment of psoriasis: a retrospective study of 30 patients in daily practice. *Eur. J. Dermatol.*, 2014; 24: 217-223
- [64] Langman G., Hall P.M., Todd G.: Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001; 16: 1395-1401

- [65] Li W., Han J., Qureshi A.A.: Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1267-1272
- [66] Lindegard B.: Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*, 1986; 172: 298-304
- [67] Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand J.M., Choi H.K.: Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1273-1277
- [68] Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W., Zitman F.G.: Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010; 67: 220-229
- [69] Łuczynski W., Szypowska A., Bossowski A., Stasiak-Barmuta A.: Ocena komórek CD4+CD161+ we krwi obwodowej dzieci z cukrzycą typu 1 oraz dzieci z otyłością centralną. *Endokrynol. Ped.*, 2011; 4: 37-44
- [70] Maza A., Montaudí H., Sbidian E., Gallini A., Aractingi S., Aubin F., Bachelez H., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Misery L., Richard M.A., Ortonne J.P., Paul C.: Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011; 25: 19-27
- [71] Mercy K.M., Paller A.S.: The relationship between obesity and psoriasis in the pediatric population: implications and future directions. *Cutis.*, 2013; 92: 107-109
- [72] Mrozikiewicz-Rakowska B.: Otyłość – induktorem stanu zapalnego. *Nowa Klin.*, 2008; 15: 27-33
- [73] Murray M.L., Bergstresser P.R., Adams-Huet B., Cohen J.B.: Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009; 34: 140-144
- [74] Nagase M., Yoshida S., Shibata S., Nagase T., Gotoda T., Ando K., Fujita T.: Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 3438-3446
- [75] Naldi L., Addis A., Chimenti S., Giannetti A., Picardo M., Tomino C., Maccarone M., Chatenoud L., Bertuccio P., Caggese E., Cuscito R.: Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology*, 2008; 217: 365-373
- [76] Naldi L., Conti A., Cazzaniga S., Patrizi A., Pazzaglia M., Lanzoni A., Veneziano L., Pellacani G.: Psoriasis Emilia Romagna Study Group: Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.*, 2014; 170: 634-642
- [77] Navarini A.A., Muster M.A., Kolios A.G., Fritsche P., Glatz M., French L.E., Trüeb R.M.: Weight-based adaptation of TNF-antagonist induction versus maintenance dose. *Case Rep. Dermatol.*, 2011; 3: 124-129
- [78] Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patient with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 55: 829-835
- [79] Nguyen M.T., Faveyukis S., Nguyen A.K., Reichart D., Scott P.A., Jenn A., Liu-Bryan R., Glass C.K., Neels J.G., Olefsky J.M.: A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 35279-35292
- [80] Nguyen M.T., Satoh H., Faveyukis S., Babendure J.L., Imamura T., Sbodio J.I., Zalevsky J., Dahiyat B.I., Chi N.W., Olefsky J.M.: JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 35361-35371
- [81] Olszanecka-Glinianowicz M., Kocełak P., Orlik B., Handzlik G., Juszczyk Ł.: Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2009; 5: 236-244
- [82] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Żurakowski A., Glinianowicz B.: Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w kontroli metabolizmu. *Wiad. Lek.*, 2005; 58: 670-674
- [83] Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Rybak-d'Obyrn J., Wygonowska E.: Influence of ustekinumab on body weight of patients with psoriasis: an initial report. *Postępy Dermatol. Alergol.*, 2014; 31: 29-31
- [84] Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J., Choon S.E., Cordero K.M., Girolomoni G., Menter A., Tom W.L., Mahoney A.M., Oostveen A.M., Seyger M.M.: Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.*, 2013; 149: 166-176
- [85] Procaccini C., Carbone F., Galgani M., La Rocca C., De Rosa V., Cassano S., Matarese G.: Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2011; 7: 287-294
- [86] Puig L.: Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011; 25: 1007-1011
- [87] Rasmy H., Mikhael N., Ismail S.: Interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with psoriasis. *Arch. Med. Sci.*, 2011; 7: 713-719
- [88] Rasouli N., Kern P.A.: Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: S64-S73
- [89] Rucević I., Perl A., Barisic-Drusko V., Adam-Perl M.: The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll. Antropol.*, 2003; 27: 41-48
- [90] Saalbach A., Vester K., Rall K., Tremel J., Anderegg U., Beck-Sickingher A.G., Blüher M., Simon J.C.: Vaspin - a link of obesity and psoriasis? *Exp. Dermatol.*, 2012; 21: 309-312
- [91] Salama R.H., Al-Shobaili H.A., Al Robaee A.A., Alzolibani A.A.: Psoriasis: a novel marker linked obesity with psoriasis. *Dis. Markers*, 2013; 34: 33-39
- [92] Saraceno R., Schipani C., Mazzotta A., Esposito M., Di Renzo L., De Lorenzo A., Chimenti S.: Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol. Res.*, 2008; 57: 290-295
- [93] Sedimbi S.K., Hägglöf T., Karlsson M.C.: IL-18 in inflammatory and autoimmune disease. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2013; 70: 4795-4808
- [94] Setty A.R., Curhan G., Choi H.K.: Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.*, 2007; 167: 1670-1675
- [95] Shelton R.C., Miller A.H.: Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog. Neurobiol.*, 2010; 91: 275-299
- [96] Shipman A.R., Millington G.W.: Obesity and the skin. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 165: 743-750
- [97] Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A.: Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol.*, 2007; 132: 2169-2180
- [98] Solis M.Y., de Melo N.S., Macedo M.E., Carneiro F.P., Sabbag C.Y., Lancha Júnior A.H., Frangella V.S.: Nutritional status and food intake of patients with systemic psoriasis and psoriatic arthritis associated. *Einstein*, 2012; 10: 44-52
- [99] Soltani-Arabshahi R., Wong B., Feng B.J., Goldgar D.E., Duffin K.C., Krueger G.G.: Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol.*, 2010; 146: 721-726
- [100] Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., Jorga J., Simic M., Stamenkovic-Pejkovic D., Starcevic V., Trajkovic V., Micic D.: Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int. J. Obes.*, 2009; 33: 151-156
- [101] Takahashi H., Tsuji H., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.: Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2013; 305: 113-116

- [102] Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Zaburzenia endokrynne tkanki tłuszczowej w patogenezie otyłości. W: Otyłość. Zespół metaboliczny. red.: Tatoń, J. PZWL, Warszawa, 2007, 138-147
- [103] van der Voort E.A., Koehler E.M., Dowlatshahi E.A., Hofman A., Stricker B.H., Janssen H.L., Schouten J.N., Nijsten T.: Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014; 70: 517-524
- [104] Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P., Quinn M., Choy E., Ostor A.J., Edwards C.J.: The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*, 2010; 49: 295-307
- [105] Winer S., Paltser G., Chan Y., Tsui H., Engleman E., Winer D., Dosch H.M.: Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 2629-2635
- [106] Wolf R., Ruzicka T., Yuspa S.H.: Novel S100A7 (psoriasin)/S100A15 (koebnerisin) subfamily: Highly homologous but distinct in regulation and function. *Amino Acids*, 2011; 41: 789-796
- [107] Wolk K., Mallbris L., Larsson P., Rosenblad A., Vingård E., Ståhle M.: Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta. Derm. Venereol.*, 2009; 89: 492-497
- [108] Wolters M.: Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 153: 706-714
- [109] Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E.: Adipose tissue: the new endocrine organ. A review article. *Dig. Dis. Sci.*, 2009; 54: 1847-1856
- [110] Youn B.S., Klötting N., Kratzsch J., Lee N., Park J.W., Song E.S., Ruschke K., Oberbach A., Fasshauer M., Stumvoll M., Blüher M.: Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008; 57: 372-377
- [111] Zamboni S., Zanetti G., Grosso G., Ambrosio G.B., Gozzetti S., Peserico A.: Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta. Derm. Venereol. Suppl.*, 1989; 146: 182-183
- [112] Zarkesh-Esfahani H., Pockley G., Metcalfe R.A., Bidlingmaier M., Wu Z., Ajami A., Weetman A.P., Strasburger C.J., Ross R.J.: High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4593-4599
- [113] Zhu S., Qian Y.: IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin. Sci.*, 2012; 122: 487-511
- [114] Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C., Andrade S.M., Cua D.J., Kraemer F.B., Butcher E.C.: IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J. Immunol.*, 2010; 185: 6947-6959

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.