

## Homocysteín a psoriáza (Homocysteinum and psoriasis)

Valentová, V.<sup>1</sup>, Galajda, P.<sup>2</sup>, Vorčáková, K.<sup>3</sup>, Mokáň, M.<sup>2</sup>, Pěč, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>Interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: pec@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože s postihnutím kože, nechtov a kĺbov. Je asociovaná so zvýšeným rizikom vzniku ďalších ochorení, prevažne zápalového charakteru, medzi ktoré patrí aj ateroskleróza. V tejto súvislosti sa spomínajú hladiny homocysteínu, ktorý je jedným z rizikových faktorov vzniku aterosklerózy.

**Kľúčové slová:** psoriáza, metabolický syndróm, homocysteín

### Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, affecting also, nails and joints. It is associated with increased risk of other diseases, with predominantly inflammatory nature, one of which is atherosclerosis. In this regard, homocysteine levels are mentioned which is one of risk factors in development of atherosclerosis.

**Key words:** psoriasis, metabolic syndrome, homocysteine

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie s postihnutím kože, ktoré postihuje kožu a kĺby, s účasťou imunitného systému v patogenéze [23]. Výsledky štúdií potvrdzujú význam zápalovej reakcie sprostredkovanej Th-1, Th-17 a Th-22 lymfocytmi, ktoré spôsobujú neregulovanú produkciu cytokínov, ako je IL-17, interferón- $\gamma$  a TNF v patogenéze ochorenia [14, 17].

Psoriáza môže mať výrazný dopad na kvalitu života pacientov. Je spojená so stratou produktivity, depresiou a zvýšenou prevalenciou malignít. Komorbidity psoriázy zahŕňajú metabolický syndróm a kardiovaskulárne ochorenia. Pacienti so psoriázou majú zvýšenú prevalenciu hlavných komponentov metabolického syndrómu, vrátane obezity, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie [9].

Psoriázu a asociované ochorenia pravdepodobne spájajú spoločné zápalové kaskády, zahŕňajúc dysreguláciu cytokínov a nazývajú sa „immune-mediated inflammatory diseases“ (IMIDs). Existujú aj dôkazy podporujúce genetický základ komorbidít v psoriáze [19].

Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtí u pacientov so psoriázou a riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení u pacientov prijatých do nemocnice s ťažkou psoriázou je výrazne vyššie ako riziko v bežnej populácii. V patogenéze aterosklerózy, ktorá je momentálne považovaná za zápalové ochorenie ciev, zohráva úlohu vrodená, ako aj získaná imunita spolu s Th-1 a Th-17 lymfocytmi [8, 11].

Potvrdená je aj hypotéza, že porušená funkcia cievnych stien a extravazácia leukocytov zohráva v psoriáze dôležitú úlohu. Kožná zápalová reakcia vedie k prediabetickému stavu, ktorý je charakterizovaný inzulínovou rezistenciou,

a tým sa stáva systémovým problémom. Komorbidity, ktoré sa objavujú v psoriáze, nie sú spojené len s týmto ochorením, ale reprezentujú tiež komplikácie chronického systémového zápalu [3].

Presná príčina zvýšeného rizika kardiovaskulárnych ochorení u pacientov so psoriázou ostáva nejasná. Úlohu pravdepodobne zohrávajú aj rizikové faktory vzniku psoriázy, ako je fajčenie a obezita. Pacienti so psoriázou majú v porovnaní s bežnou populáciou vyššiu prevalenciu fajčenia, konzumácie alkoholu, obezity, zníženej fyzickej aktivity, nepriaznivého lipidového profilu a hypertenzie [13, 20, 24].

Najnovšie dôkazy, ktoré spájajú psoriázu s kardiovaskulárnymi ochoreniami naznačujú, že pacienti s kožným ochorením majú zvýšené sérové hladiny homocysteínu, ktorý je ďalším rizikovým faktorom rozvoja aterosklerózy. To bolo, okrem štúdií na pacientoch, potvrdené aj štúdiami na zvieracích modeloch s diétne alebo geneticky zvýšenými hladinami homocysteínu [7, 30]. Homocysteín je aminokyselina produkovaná v pečeni metabolizmom metionínu, či už transsulfuráciou v podmienkach jeho nadbytku, alebo demetyláciou spojenou s hladovaním [4, 22].

Preukázalo sa, že vo všeobecnej populácii je hyperhomocysteinémia nezávislým rizikovým faktorom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, s rizikom podobným fajčeniu a hyperlipidémii. Zvýšené hladiny homocysteínu sú konkrétne spojené s aterosklerózou, poškodením endotelu a trombogenezou. Jeho produkcia a využitie je výsledkom mnohých metabolických procesov, ktoré zahŕňajú niekoľko kľúčových proteínov, zodpovedných za jeho rovnováhu.

Väčšina týchto reakcií je závislá na prítomnosti B vitamínov, napr. riboflavínu, vitamínu B-6 a B-12 [4, 29]. Niektoré malé štúdie ukázali, že pacienti so psoriázou môžu mať nízku hladinu kyseliny listovej, ktorá pomáha rozkladať homocysteín, avšak klinické štúdie zamerané na upravenie hladín homocysteínu doplnkami výživy s vitamínmi skupiny B nepriniesli očakávané výsledky [1, 6, 18]. Pacienti so psoriázou majú tiež zvýšené hladiny lipoproteínov A, čo tiež zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení a ischemickej cievnej mozgovej príhody [27].

Niektoré z navrhovaných mechanizmov, ktoré vysvetľujú ako homocysteín poškodzuje endotelové bunky, sú spojené so zvýšenou produkciou viacerých proinflamačných cytokínov, poruchou vazodilatácie a zvýšením oxidačného stresu [16]. Homocysteín môže taktiež znižovať metyláciu CpG ostrovčekov promótorového regiónu génu P66shc, regulujúceho životnosť reaktívnych kyslíkových radikálov, čím sa zvyšuje oxidačný stres [15].

Niekoľko štúdií poukázalo na vzťah medzi homocysteínom a PASI [5, 18, 25].

Hyperhomocysteinémia (<15  $\mu\text{mol/l}$ ) pravdepodobne podporuje aterosklerózu a cievnu trombózu radom mechanizmov. Patrí medzi ne poškodenie endotelových buniek, podpora tvorby zrazenín, zníženie pružnosti ciev, čo vedie k stuhnutiu aorty a znižuje rýchlosť prúdenia krvi. Endotelálna dysfunkcia je pravdepodobne výsledkom hromadenia asymetrického dimetylarginínu (ADMA), ktorý je prirodzeným inhibítorom syntézy oxidu dusnatého. V dôsledku toho je znížená produkcia vazodilatačného oxidu dusnatého, ktorý chráni steny ciev pred vznikom aterosklerózy a trombózy [10].

Hladina homocysteínu však môže byť zvýšená aj z dôvodu obezity, hypertenzie, fajčenia a nadmernej konzumácie alkoholu, z ktorých všetky majú významný výskyt v populácii pacientov so psoriázou [21]. Je možné, že hyperhomocysteinémia u pacientov so psoriázou je nezávislá na deficite folátov a namiesto toho je spojená s ďalšími rizikovými faktormi, ako je hypertenzia a obezita [28]. "Psoriatic march" je koncept toho, ako veľmi môže psoriáza ovplyvňovať kardiovaskulárnu morbiditu, a navrhuje proces genetickej náchylnosti k ochoreniu, vyvolanému faktormi životného prostredia a imunitnými reakciami. To vedie k prejavu ochorenia a komorbidít v dôsledku chronického zápalu. Je to chronická zápalová záťaž organizmu a stav inzulinovej rezistencie, ktoré môžu mať za následok endotelovú dysfunkciu a v konečnom dôsledku vznik aterosklerózy [2].

Okrem aterosklerózy homocysteín pravdepodobne zohráva svoju úlohu aj v neurodegeneratívnych ochoreniach, úbytku kostí, gastrointestinálnych a autoimunitných ochoreniach. U ľudí sú oba typy diabetu charakteristické hypohomocysteinémiou, ktorá progreduje do hyperhomocysteinémie ako následok poruchy funkcie obličiek. Diabetes mellitus 2. typu je tiež spojený s indukciou špecifických metyltransferáz, ktoré môžu viesť k zvýšenej produkcii homocysteínu [12, 26].

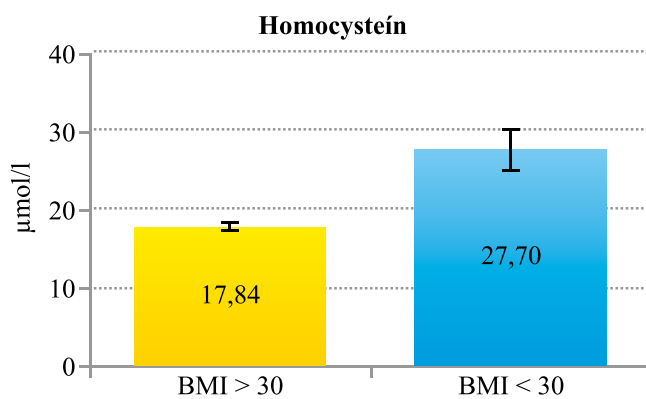
## Materiál a metódy

Vyšetrieli sme skupinu 25 pacientov vo veku od 18 do 64 rokov s diagnózou *Psoriasis vulgaris*. Z toho bolo 9 žien a 16 mužov. Priemerný vek bol 49 rokov.

Centrálnu obezitu u pacientov so psoriázou sme určili výpočtom BMI ( $\geq 30$ ) zo zistenej výšky a hmotnosti pacienta a podľa obvodu pása, u žien nad 80 cm, u mužov nad 94 cm. Priemer BMI v sledovanej skupine pacientov so psoriázou bol 27,3, z toho 10 pacientov malo BMI nad 30 (BMI  $\approx 33,1$ ).

## Výsledky

Homocysteín ako rizikový faktor aterosklerózy bol u pacientov so psoriázou zvýšený nad referenčné medze v oboch skupinách, pričom ale u obéznych pacientov bol nižší (17,84  $\mu\text{mol/l}$ ) než u chudých (27,7  $\mu\text{mol/l}$ ). Tento rozdiel ale nebol štatisticky významný ( $p > 0,0933$ ) (Graf 1, Tabuľka č. 1).

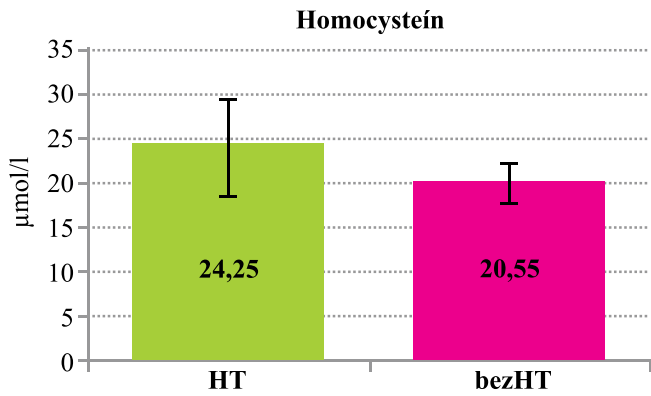


**Graf 1** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od BMI

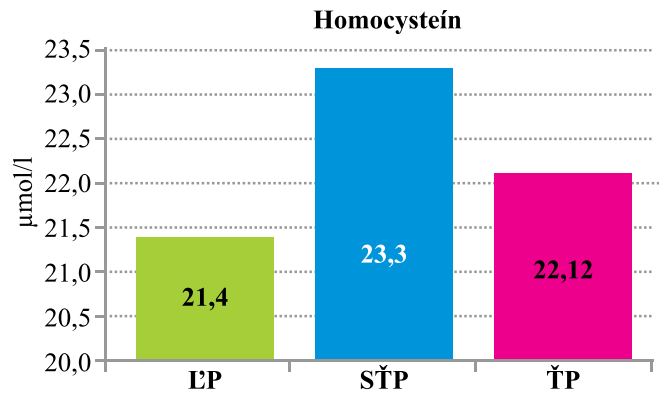
**Tabuľka č. 1** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od BMI

	Hmc $\pm$ SE
<b>BMI <math>\geq 30</math></b>	17,84 $\pm$ 0,54
<b>BMI &lt; 30</b>	27,70 $\pm$ 2,50
<b>p</b>	0,09329

Keďže sa homocysteín spája s aterosklerózou, zaujímal nás aj jeho vzťah k artériovej hypertenzii. Porovnávali sme priemerné hladiny tohto parametra u pacientov s artériovou hypertenziou a bez hypertenzie. U oboch skupín bol homocysteín zvýšený nad referenčné medze, ale u pacientov s artériovou hypertenziou bol vyšší (24,25  $\mu\text{mol/l}$ ) ako u pacientov bez hypertenzie (20,55  $\mu\text{mol/l}$ ). Rozdiel však nebol štatisticky významný ( $p > 0,05$ ) (Graf 2, Tabuľka č. 2).



**Graf 2** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od prítomnosti artériovej hypertenzie



**Graf 3** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od závažnosti psoriázy

**Tabuľka č. 2** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od prítomnosti artériovej hypertenzie

	HMC
HT	24,25 ± 5,54
bezHT	20,55 ± 2,56
p	0,540119

**Tabuľka č. 3** • Priemerné hladiny homocysteínu v závislosti od závažnosti psoriázy

	LP n = 3	SŤP n = 3	ŤP n = 19
HMC µmol/l	21,4	23,3	22,12

Závažnosť psoriázy nijako významne neovplyvnila na hladiny homocysteínu, avšak u pacientov so stredne ťažkou formou psoriázy boli priemerné hladiny homocysteínu najvyššie (23,3 µmol/l) (Graf 3, Tabuľka č. 3).

**Záver**

Hladiny homocysteínu ako rizikového faktora aterosklerózy boli u pacientov so psoriázou zvýšené nad referenčné medze. Na jeho hladiny neovplyvnila závažnosť psoriázy, hodnotená indexom PASI, ani prítomnosť jednotlivých komponentov metabolického syndrómu. Zaznamenal sa iba štatisticky nevýznamný vplyv artériovej hypertenzie na zvýšenie jeho hladín a celkovej obezity na zníženie jeho hladín.

**Literatúra**

- Blacher, J., Czernichow, S., Paillard, F.: 2012; Cardiovascular effects of B-vitamins and/or N-3 fatty acids: the Su.Fol.Om3 trial. *Int J Cardiol.* 167(2): s. 508 – 513.
- Boehncke, W.H., Boehncke, S., Tobin, A.M., Kirby, B.: 2011; The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 20(4): s. 303 – 307.
- Boehncke, W.H., Boehncke, S.: 2008; Research in practise: the systemic aspects of psoriasis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 622-625.
- Brustolin, S., Giugliani, R., Félix, T.M.: 2010; Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 43: s. 1 – 7.
- Cakmak, S.K., Gül, U., Kiliç, C. et al.: 2009; Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 23(3): s. 300 – 303.
- Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S. et al.: B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration; 2010; Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 170: s. 1622 – 1631.
- Dayal, S., Wilson, K.M., Leo, L., Arning, E., Bottiglieri, T., Lentz, S.R.: 2006; Enhanced susceptibility to arterial thrombosis in a murine model of hyperhomocysteinemia. *Blood.* 108: s. 2237 – 2243.
- Gelfand, J.M., Neimann, A.L., Shin, D.B., Wang, X. et al.: 2006; Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006 Oct 11; 296(14): s. 1735 – 1741.
- Gottlieb, A.B., Chao, C., Dann, F.: 2008; Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19(1): s. 5 – 21.
- Graham, I.M., Daly, L.E., Refsum, H.M., Robinson, K. et al.: 1997; Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 277(22): s. 1775 – 1781.
- Hansson, G.K., Libby, P.: 2006; The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol;* 6: s. 508 – 519.

12. Hartz, C.S., Nieman, K.M., Jacobs, R.L. et al.: 2006; Hepatic phosphatidyl-ethanolamine N-methyltransferase expression is increased in diabetic rats. *J Nutr.* 136: s. 3005 – 3009.
13. Huerta, C., Rivero, E., Rodríguez, L.A.: 2007; Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*; 143(12): s. 1559 – 1565.
14. Kagami, S., Rizzo, H.L., Lee, J.J., Koguchi, Y., Blauvelt, A.: 2010; Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*; 130: s. 1373 – 1383.
15. Kim, B.J., Seo, M., Huh, J., Kwon, C. et al.: 2011; Associations of plasma homocysteine levels with arterial stiffness in prehypertensive individuals. *Clin Exp Hypertens.* 33: s. 411 – 417.
16. König, D., Bissé, E., Deibert, P., Müller, H.M. et al.: 2003; Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12. *Ann Nutr Metab* 47: s. 114 – 118.
17. Lowes, M.A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J. et al.: 2008; Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells. *J Invest Dermatol*; 128: s. 1207 – 1211.
18. Malerba, M., Gisondi, P., Radaeli, A. et al.: 2006; Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 155(6): s. 1165 – 1169.
19. Mrowietz, U., Elder, J.T., Barker, J.: 2006; The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 298: s. 309 – 319.
20. Naldi, L., Chatenoud, L., Linder, D. et al.: 2005; Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*; 125(1): s. 61 – 67.
21. Naldi, L., Mercuri, S.R.: 2010; Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 23(2): s. 114 – 118.
22. Neves, L.B., Macedo, D.M., Lopes, A.C.: 2004; Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab* 40: s. 311 – 320.
23. Raychaudhuri, S.P., Farber, E.M.: 2001; The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 15: s. 16 – 17.
24. Raychaudhuri, S.P., Gross, J.: 2000; Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis*; 66(5): s. 348 – 352.
25. Richetta, A.G., Mattozzi, C., Macaluso, L. et al.: 2011; Homocysteine plasmatic status in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 21(4): s. 621 – 623.
26. Robillon, J.F., Canivet, B., Candito, M. et al.: 1994; Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. *Diabete Metab.* 20: s. 494 – 496.
27. Seçkin, D., Tokgözoğlu, L., Akkaya, S.: 1994; Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 31(3 Pt 1): s. 445 – 449.
28. Tobin, A.M., Hughes, R., Hand, E.B. et al.: 2011; Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 36(1): s. 19 – 23.
29. Williams, K.T., Schalinske, K.L.: 2010; Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors.* 36: s. 19 – 24.
30. Wilson, K.M., Lynch, C.M., Faraci, F.M., Lentz, S.R.: 2003; Effect of mechanical ventilation on carotid artery thrombosis induced by photochemical injury in mice. *J Thromb Haemost.* 1: s. 2669 – 2674.