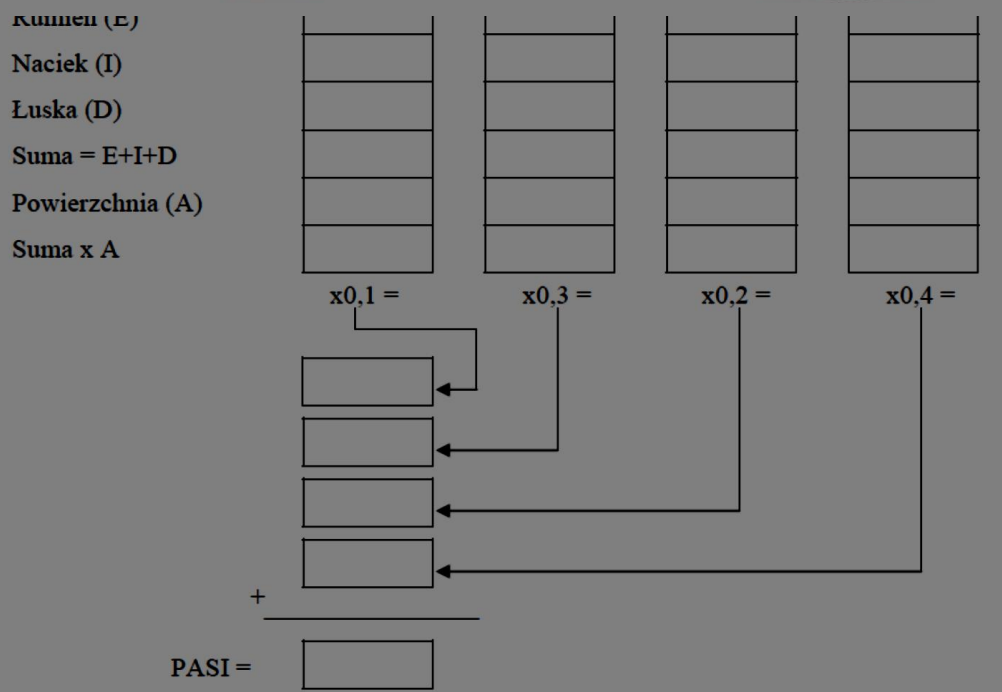
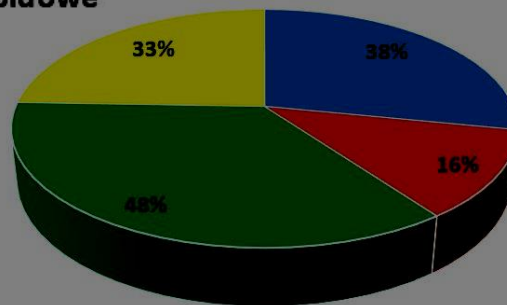
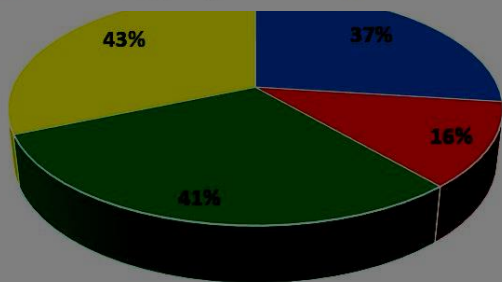


■ Nadciśnienie tętnicze ■ Cukrzyca t. 2.

Grupa kontrolna

■ Nadwaga/otyłość ■ Zaburzenia lipidowe



### Mechanizmy subklinicznej dysfunkcji lewej komory serca u chorych na łuszczycę

Joanna Relewicz

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

promotor:  
dr hab. Monika Przewłocka-Kosmala

## 8. STRESZCZENIE

### Wstęp

Łuszczyca jest chorobą dermatologiczną, w której pod wpływem aktywacji limfocytów T i następowej wzmoczonej sekrecji wielu cytokin dochodzi do stymulacji i hiperprolifracji keratynocytów z towarzyszącymi zmianami w strukturze histologicznej skóry. W populacji chorych na łuszczycę częściej stwierdza się czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego takie, jak cukrzyca, zaburzenia lipidowe czy nadciśnienie tętnicze. Dane epidemiologiczne wskazują na zwiększoną liczbę zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstsze występowanie niewydolności serca niż w populacji ogólnej. Wyniki ostatnio opublikowanych badań dowodzą, że u chorych na łuszczycę nierzadko obecna jest subkliniczna dysfunkcja lewej komory charakteryzująca się upośledzeniem skurczowego odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym, zaburzeniem funkcji rozkurczowej lewej komory oraz nieprawidłową mechaniką lewego przedsionka, które to patologie występują niezależnie od ewentualnych innych schorzeń towarzyszących, a nasilenie dysfunkcji miokardium ulega zmniejszeniu równolegle do redukcji aktywności łuszczycy w wyniku leczenia biologicznego.

Galektyna-3 jest białkiem z rodziny lektyn uwalnianym przez aktywowane makrofagi, eozynofile, mastocyty oraz komórki nabłonka w odpowiedzi między innymi na bodźce immunologiczne. Efektem działania galektyny-3 jest pobudzenie proliferacji i adhezji komórek będące jednym z mechanizmów biorących udział w procesach przebudowy i włóknienia tkanek oraz progresji nowotworów. Pojedyncze doniesienia wskazują na udział galektyny-3 w powstawaniu zmian skórnych w przebiegu łuszczycy, natomiast jako marker włóknienia i uszkodzenia serca zajmuje ona uznaną pozycję w diagnostyce i ocenie rokowania u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi. Prawdopodobne wydaje się, że galektyna-3 może być ogniwem łączącym pobudzenie immunologiczne w przebiegu łuszczycy z dysfunkcją serca i gorszym rokowaniem sercowo-naczyniowym stwierdzanymi w tym schorzeniu.

### Cel badań

Celem badań była ocena funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca, stężenia galektyny-3 w surowicy oraz roli galektyny-3 w patogenezie zaburzeń czynnościowych lewej komory u chorych na łuszczycę ze współistniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, otyłością i zaburzeniami lipidowymi).

### Material i metoda

Do badań włączono 63 pacjentów chorujących na łuszczycę (34 kobiet i 29 mężczyzn) w wieku  $54.9 \pm 11.3$  lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo naczyniowego: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, zaburzeniami lipidowymi i/lub otyłością. Grupę kontrolną stanowiło 61 osób bez łuszczycy odpowiednio dobranych pod względem płci, wieku i czynników ryzyka. U uczestników badania przeprowadzono ocenę nasilenia łuszczycy wg skali PASI, pomiary antropometryczne i pomiary ciśnienia tętniczego, zebrano wywiad odnośnie chorób towarzyszących i zażywanych leków, wykonano badania laboratoryjne obejmujące stężenie w surowicy kreatyniny, glukozy, insuliny, frakcji lipidowych, białka C-reaktywnego, galektyny-3, stężenie w osoczu HbA1c, OB oraz wyliczono eGFR i współczynnik insulinooporności HOMA-IR. Badanie echokardiograficzne obejmowało m. in. pomiary lewych jam serca, wskaźnika masy i frakcji wyrzutowej lewej komory, skurczowego odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym (GLS), prędkości fali wczesnego i późnego napływu przez zastawkę mitralną (E i A), czasu deceleracji fali E oraz prędkości wczesnorozkurczowej przegrodowej i bocznej części pierścienia mitralnego ( $e'$ ).

### Wyniki

W grupie chorych z łuszczycą stwierdzono istotnie większe stężenie w surowicy białka C-reaktywnego niż u pacjentów bez łuszczycy [4.29 mg/l (2.34-9.62) vs. 2.16 mg/l (1.17-5.0),  $p < 0.0001$ ], wyższe OB [19 mm (12-26) vs. 10 mm (9.0-11),  $p < 0.0001$ ] i większe stężenie galektyny-3 [11.3 ng/ml (9.2-14.0) vs. 6.3 ng/ml (5.5-7.4),  $p < 0.0001$ ], istotnie mniejszy GLS ( $17.1 \pm 2.2\%$  vs.  $18.1 \pm 3.0\%$ ,  $p = 0.04$ ), większy stosunek  $E/e'$  dla części przegrodowej ( $14.4 \pm 3.3$  vs.  $12.8 \pm 4.4$ ,  $p = 0.02$ ) i mniejszą prędkość  $e'$  przegrodową ( $6.1 \pm 1.7$  cm/s vs.  $6.8 \pm 1.8$  cm/s,  $p = 0.03$ ).

W regresji liniowej jednoczynnikowej wykazano zależność między GLS i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 0.02$ ), wskaźnikiem masy ciała ( $\beta = -0.31$ ,  $p = 0.02$ ), insulinoopornością ( $\beta = -0.27$ ,  $p = 0.04$ ), OB ( $\beta = -0.32$ ;  $p = 0.01$ ) oraz stężeniem galektyny-3 ( $\beta = -0.34$ ;  $p = 0.01$ ). Z kolei przegrodowa prędkość  $e'$  i wskaźnik  $E/e'$  zależały od wieku pacjentów (odpowiednio  $\beta = -0.53$ ,  $p < 0.0001$  i  $\beta = 0.36$ ,  $p = 0.006$ ), wskaźnika masy ciała (odpowiednio  $\beta = -0.34$ ,  $p = 0.009$  i  $\beta = 0.38$ ,  $p = 0.003$ ), obecności nadciśnienia tętniczego (odpowiednio  $\beta = -0.35$ ,  $p = 0.006$  i  $\beta = 0.28$ ,  $p = 0.04$ ) i insulinooporności (odpowiednio  $\beta = -0.31$ ,  $p = 0.01$  i  $\beta = 0.38$ ,  $p = 0.005$ ).

Z analizy wieloczynnikowej wynika, że galektyna-3 stanowi niezależny czynnik warunkujący zarówno zmniejszenie GLS ( $\beta = -0.29$ ,  $p = 0.02$ ), jak i zwiększenie wskaźnika  $E/e'$  ( $\beta = 0.25$ ,  $p = 0.04$ ). Wykazano obecność istotnego wpływu łuszczycy na zależność między GLS i stężeniem galektyny-3 w surowicy ( $p$

dla interakcji = 0.04), natomiast dla zależności między E/e' i galektyną-3 takiej interakcji nie wykazano (p=0.53).

Analiza przeprowadzona po podziale grupy chorych z łuszczycą na podgrupy wydzielone na podstawie nasilenia choroby wyrażonego w punktacji PASI nie wykazała istotnych różnic między podgrupami w zakresie stężenia galektyny-3 w surowicy (p ANOVA = 0.12), GLS (p ANOVA = 0.48), E/e' (p ANOVA = 0.97), ani e' (p ANOVA = 0.44).

## **Wnioski**

Obecność łuszczycy u chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego nasila zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca oraz wiąże się z wyższym stężeniem galektyny-3 w surowicy. U pacjentów z łuszczycą i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego istnieje zależność pomiędzy stężeniem galektyny-3 w surowicy a nasileniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, co może sugerować istotną rolę włóknienia miokardium w patofizjologii zaburzeń czynnościowych serca. Obecność interakcji pomiędzy łuszczycą i stężeniem galektyny-3 w odniesieniu do GLS wskazuje na modyfikowanie przez łuszczycę wpływu galektyny-3 na skurczowe odkształcenie lewej komory w kierunku podłużnym.

## **9. SUMMARY**

### **Background**

Psoriasis is a dermatopathy, in which T-cell activation and a subsequent increase in the secretion of multiple cytokines induce the activation and hyperproliferation of keratinocytes, resulting in a substantial histologic rearrangement. Psoriatic population is prone to cardiovascular risk factors, such as obesity, hypertension, diabetes mellitus and lipoprotein disturbances, and have been evidenced to be at an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, including heart failure development. Data from recent studies indicate that psoriatic patients are characterized by subclinical myocardial dysfunction as expressed by impaired left ventricular longitudinal deformation, left ventricular diastolic disturbances and abnormalities of left atrial mechanics. All these alterations are independent of comorbidities, and improvement in psoriasis severity due to the biological therapy can be accompanied by amelioration of cardiac dysfunction.

Galectin-3 is a protein from a lectin family secreted by activated macrophages, mast cells, eosinophils and epithelial cells in response to immunologic activation. The biological effects of galectin-3 include promotion of cell adhesion and proliferation –the mechanisms involved in tissue fibrotic and remodeling processes, cancer progression and immunological pathologies. Several lines of evidence indicate the possible contribution of galectin-3 to the pathology of psoriatic skin lesions. Considering the role of galectin-3 in the inflammatory-induced promotion of fibrosis, this lectin might be the linking factor contributing to myocardial dysfunction in psoriatic patients.

### **Objective**

The aim of the study was to assess left ventricular systolic and diastolic function, and plasma level of galectin-3, as well as to establish the role of galectin-3 in the pathogenesis of left ventricular functional impairment in patients with psoriasis and concomitant cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, obesity and plasma lipid disturbances).

### **Material and methods**

Sixty-three psoriatic patients (34 females and 29 males) aged 54.9±11.3 years with at least one cardiovascular risk factor: arterial hypertension, diabetes, plasma lipid disturbances or obesity were enrolled. Sixty-one sex-, age- and risk factors-matched patients served as controls. Patients were assessed according to the severity of psoriatic lesions by the PASI score and underwent anthropometric and clinical evaluation. Blood samples were obtained for laboratory analyses: glucose, insulin, HbA1c, creatinine, cholesterol, triglycerides, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Based on the laboratory measurements, glomerular filtration rate (eGFR) and estimate of insulin resistance - HOMA-IR were calculated. Echocardiographic examination encompassed the assessment of left ventricular and left atrial dimensions, left ventricular walls thicknesses and mass index, ejection fraction and global longitudinal deformation, early (E) and late (A) mitral inflow velocities, E wave deceleration time and early diastolic velocity of septal and lateral portions of mitral annulus (e').

### **Results**

As compared to the referents, patients with psoriasis were characterized by higher plasma level of C-reactive protein [4.29 mg/l (2.34-9.62) vs. 2.16 mg/l (1.17-5.0), p<0.0001], ESR [19 mm (12-26) vs. 10 mm (9.0-11), p<0.0001] and plasma level of galectin-3 [11.3 ng/ml (9.2-14.0) vs. 6.3 ng/ml (5.5-7.4), p<0.0001], significantly reduced GLS (17.1±2.2% vs. 18.1±3.0%, p=0.04) and impaired indices of left ventricular diastolic function: elevated septal E/e' (14.4±3.3 vs. 12.8±4.4, p=0.02) and reduced septal e' (6.1±1.7 cm/s vs. 6.8±1.8 cm/s, p=0.03).

Univariate linear regression analysis revealed associations between GLS and diastolic blood pressure (beta=-0.30, p=0.02), body mass index (beta=-0.31, p=0.02), insulin resistance (beta=-0.27, p=0.04), ESR (beta=-0.32; p=0.01) and plasma level of galectin-3 (beta=-0.34; p=0.01). E/e' and septal e' were associated

with patient age (beta=-0.53,  $p < 0.0001$  and beta=0.36,  $p = 0.006$ , respectively), body mass index (beta=-0.34,  $p = 0.009$  and beta=0.38,  $p = 0.003$ , respectively), presence of hypertension (beta=-0.35,  $p = 0.006$  and beta=0.28,  $p = 0.04$ , respectively) and insulin resistance (as expressed by HOMA???) (beta=-0.31,  $p = 0.01$  and beta=0.38,  $p = 0.005$ , respectively).

In multivariable linear regression analysis, galectin-3 was an independent predictor of impairment of GLS (beta=-0.29,  $p = 0.02$ ), as well as increase in  $E/e'$  (beta=0.25,  $p = 0.04$ ). A significant interaction between psoriasis and plasma galectin-3 in relation to GLS was found ( $p$  for the interaction = 0.04), but not for  $E/e'$  ( $p = 0.53$ ).

Analysis of subgroups formed on the basis of psoriasis severity according to the PASI score tertiles showed no significant differences in plasma level of galectin-3 ( $p$  ANOVA = 0.12), GLS ( $p$  ANOVA = 0.48),  $E/e'$  ( $p$  ANOVA = 0.97), or  $e'$  ( $p$  ANOVA = 0.44).

## Conclusions

The co-occurrence of psoriasis in patients with cardiovascular risk factors amplifies the subclinical impairment of left ventricular systolic and diastolic function and is associated with higher plasma galectin-3. The severity of myocardial dysfunction is positively correlated with plasma level of galectin-3. This may suggest the possible role of myocardial fibrosis in the pathophysiology of cardiac injury in patients with psoriasis. The finding of interaction between psoriasis and plasma galectin-3 on GLS suggests that the presence of psoriasis can modify the detrimental effect of galectin-3 on left ventricular longitudinal systolic deformation.