

Psoriasis er associeret med type 2-diabetes

Mette Gyldenløve¹, Filip Krag Knop², Tina Vilsbøll², Claus Zachariae¹ & Lone Skov¹

STATUSARTIKEL

1) Dermato-allergo-logisk Afdeling K, Gentofte Hospital

2) Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital

Psoriasis er en kronisk, inflammatorisk hudsygdom, som klinisk ses i form af røde, skarpt afgrænsede, skællende plaques på huden. Prævalensen er 2-3% i Nordeuropa, og tilstanden forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder. Traditionelt set er psoriasis blevet opfattet som en isoleret sygdom i huden, men forskning har vist, at psoriasis snarere bør betragtes som en autoimmun, systemisk sygdom med betydelig involvering af immunapparatets celler. Patogenesen til psoriasis er ukendt, men antages at være multifaktoriel. I de senere år er der kommet stigende fokus på forekomsten af komorbiditet, i særdeleshed type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom ved psoriasis. Skønt associationen kan skyldes fælles risikofaktorer, tyder meget på, at psoriasis i sig selv er en uafhængig og selvstændig risikofaktor ved både type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom. Sammenhængen mellem psoriasis og aterosklerotisk sygdom er tidligere blevet beskrevet i Ugeskrift for Læger [1]. I nærværende oversigtsartikel gives en kort og systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur om sammenhængen mellem psoriasis og type 2-diabetes.

METODE

Litteratursøgning blev foretaget på PubMed frem til maj 2012 med søgeordene *psoriasis*, *type 2 diabetes*, *metabolic syndrome*, *co-morbidity*, *alcohol* og *smoking*. Alle engelsksprogede originalartikler, kasuistikker og oversigtsartikler fra *peer review'ede* tidsskrifter blev inkluderet. De fundne publikationers referencelister blev efterfølgende gennemgået. Citerede arbejder er medtaget ud fra emnemæssig relevans, populationsstørrelse og årstal. Ved søgningen fremkom der ingen relevante metaanalyser eller Cochraneoversigter.

FOREKOMST

Associationen mellem psoriasis og type 2-diabetes støttes af talrige epidemiologiske studier, herunder store opgørelser fra både europæiske, amerikanske og mellemøstlige databaser [2, 3]. I disse studier findes der oddsratioer (OR) på 1,2-2,6, og resultaterne er signifikante efter justering for relevante variable som køn, alder og *body mass index* (BMI). I flere studier finder man risikoen for at få type 2-diabetes størst hos kvinder med psoriasis [2]. Der er forskelle i definitionen af type 2-diabetes studierne imellem, ligesom man i visse studier ikke skelner mellem type

1- og type 2-diabetes. I et mindre antal af opgørelserne er der fundet en positiv korrelation mellem diabetes og sværhedsgraden samt varigheden af psoriasis, men data er ikke entydige.

FÆLLESTRÆK VED PSORIASIS OG DIABETES

Den øgede prævalens af type 2-diabetes hos patienter med psoriasis kan skyldes både inflammationens systemiske effekt og fælles risikofaktorer. Med udgangspunkt i psoriasis beskrives nedenfor en række forhold, der menes at spille en rolle ved begge tilstande.

Genetik

I populationsstudier har man påvist, at incidensen af psoriasis er større hos første- og andengrads slægtninge til patienter med psoriasis end hos baggrundsbefolkningen. Betydningen af en genetisk komponent er understreget i tvillingestudier, hvor der er fundet op til 70% konkordans hos monozygote tvillinger. I øjeblikket er mindst ti kromosomale psoriasis-susceptibility-loci blevet identificeret (PSORS 1-10). I et studie fra 2008 [4] er psoriasis fundet at være associeret til genet, *cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1-like 1*, oftest kaldet *CDKAL1*, som også kobles til type 2-diabetes [5]. Trods signifikante genetiske data for både type 2-diabetes og psoriasis gælder det, at de epidemiologiske genomstudier endnu ikke har kunnet yde klinisk relevante bidrag.

Inflammation

Systemisk inflammation spiller en vigtig rolle ved psoriasis og type 2-diabetes, både i relation til initiering og vedligeholdelse af sygdommene. Immunsystemets betydning understøttes af det forhold, at helbredelse efter knoglemarvstransplantation er beskrevet ved begge sygdomme [6, 7]. De seneste års eksperimentelforskning har vist, at psoriasis og type 2-diabetes har en række centrale, immunologiske fællestræk.

Meget peger på, at kroppens innate immunsystem er dysreguleret ved psoriasis. Cytokiner fra innate immunologiske celler aktiverer cytokinproducerende dendritceller, som igen medfører differentiering af naive T-lymfocytter til type 1-lymfocytter (Th1) og type 17-lymfocytter (Th17) [8]. Cytokiner, som er secerneret af diverse immunologiske og

ikkeimmunologiske celletyper, er ligeledes de dominerende aktører i den kroniske, systemiske inflammation, der ses ved type 2-diabetes. Den inflammatoriske tilstand menes blandt andet at være udløst af fedtvævet immunologiske egenskaber og forstærkes formentlig via en positiv feedbackmekanisme mellem adipocytter og immunsystemets celler. I den kroniske inflammation ved type 2-diabetes findes som ved psoriasis blandt andet øgede niveauer af både Th1 og Th17 samt cytokinerne interleukin (IL)-6, IL-17, interferon (IFN)- γ og tumornekrosefaktor (TNF)- α [9]. Inflammationens rolle i type 2-diabetes understreges af en øget sekretion af IL-1 fra pancreas' β -celler [10], og at farmakologisk blokade af IL-1-receptoren i et klinisk studie er påvist at medføre bedret glukoseregulering og β -celle-funktion samt reduktion af inflammationsmarkører [11]. Trods tilstedeværelsen af systemisk inflammation ved type 2-diabetes er traditionelle antiinflammatoriske farmaka ikke fundet at medføre signifikant bedring af insulinsensitivitet i hverken dyreforsøg eller kliniske studier.

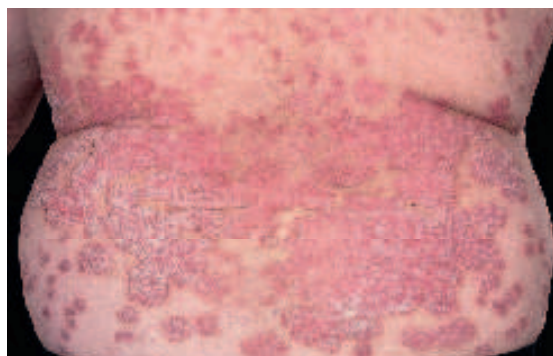
Nedsat insulinfølsomhed er et karakteristisk træk hos personer med type 2-diabetes, og en del tyder på, at det skal ses som en konsekvens af den generaliserede inflammation. Ligeledes udviser patienter med psoriasis hyppigere tegn på insulinresistens under oral glukosebelastningstest, end raske kontrolpersoner gør [12]. Området er imidlertid mangelfuldt belyst, og i flere tilfælde er der anvendt suboptimal undersøgelsesmetodik. Kun i et enkelt studie findes der positiv korrelation mellem sværhedsgraden af psoriasis og insulinsensitivitet [13]. Det er interessant at bemærke, at der kasuistisk findes flere eksempler på, at behandling med TNF- α -blokade hos patienter med psoriasis har haft positiv indvirkning på fasteblodsukkeret [14].

Adipositas

Patienter med psoriasis er mere adipøse end raske kontrolpersoner, og fedtvævet er hyppigt lokaliseret abdominalt [15]. Ligeledes er det velkendt, at overvægt hos både voksne og unge er en risikofaktor for udvikling af psoriasis, og at risikoen for udvikling af sygdommen er associeret til graden af overvægt [16, 17]. Foruden BMI kobles et øget taljemål med øget risiko for at få psoriasis [17]. Om vægttab har en positiv virkning på psoriasis, er stadig kontroversielt, men nogle data tyder på, at patienternes behandlingsrespons kan forbedres i forbindelse med et vægttab [18].

Dyslipidæmi

Adskillige studier peger på, at psoriasis – ligesom type 2-diabetes – er forbundet med en uhensigtsmæs-



Svær psoriasis hos en overvægtig patient (body mass index 40,2 kg/m²) uden type 2-diabetes.

sig lipidprofil, om end dyslipidæmi defineres forskelligt i de enkelte studier ud fra enten databasekode, medicinsk behandling eller biokemiske analyser. Data er dog ikke entydige [15, 19, 20]. Det er vigtigt at være opmærksom på, at visse typer medicin, som anvendes til behandling af psoriasis (ciclosporin og retinoider), kan forårsage dyslipidæmi.

Metabolisk syndrom

Metabolisk syndrom er en stærk prædiktør for blandt andet type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom. Det defineres i henhold til WHO's kriterier som tilstedeværelse af insulinresistens sammen med mindst to af følgende kriterier: abdominal fedme, dyslipidæmi, hypertension, forhøjet fasteplasmaglukosekoncentration og mikroalbuminæmi. Gennem årene er syndromet blevet defineret på forskellig vis, hvorfor sammenligning af prævalenser kan være vanskelig. Uafhængigt af definition har man i flere studier dog påvist, at metabolisk syndrom er op til seks gange hyppigere forekommende hos patienter med psoriasis end hos normalbefolkningen [3, 15]. Dette er også gældende, når der tages højde for mulige konfunderere.

Tobaksrygning

Rygning er en risikofaktor for både type 2-diabetes [21] og psoriasis [22]. Prævalensen af rygere er højere blandt patienter med psoriasis end hos baggrundsbefolkningen. Rygningens skadelige indvirkning på psoriasis er ikke endeligt afklaret. Flere immunologiske mekanismer er foreslået, for eksempel øget generering af Th17 [23].

Alkohol

Alkohols betydning for type 2-diabetes er kompleks. I en metaanalyse fra 2009 fandt man en U-formet sammenhæng mellem dagligt alkoholindtag og risiko for udvikling af type 2-diabetes hos både mænd og kvinder, således at et moderat forbrug yder en beskyttende effekt [24].



FAKTABOKS

Psoriasis forekommer hos 2-3% af befolkningen.

Patienter med psoriasis har øget forekomst af komorbiditet, herunder type 2-diabetes.

Type 2-diabetes og psoriasis har flere fælles patofysiologiske karakteristika.

Psoriasis er sandsynligvis en selvstændig risikofaktor for udvikling af type 2-diabetes.

I flere studier har man påvist en øget forekomst af alkoholoverforbrug hos patienter med psoriasis, og sygdommen menes at fastholde et eksisterende alkoholmisbrug på grund af social stigmatisering og fysisk ubehag, hvorved der skabes en negativ spiral. Meget tyder på, at alkohol også er en uafhængig risikofaktor for psoriasis, og i en endnu ikke publiceret metaanalyse over 15 case-kontrol-studier findes en samlet OR på 1,5 [25]. I et stort amerikansk kohortestudie fra 2010 fandt man, at risikoen for udvikling af psoriasis kun var øget ved indtag af øl og ikke ved andre former for alkohol [26]. Behandlingsmulighederne for psoriasis indskrænkes ved samtidigt alkoholmisbrug, idet methotrexat, som er førstevalget ved behandling af moderat til svær psoriasis, er levertoksisk.

Glukokortikoider

Lokalbehandling med syntetisk fremstillede kortikosteroider har i mange år spillet en central rolle i behandling af psoriasis, og selvom der i dag er flere andre og nyere typer medicin på markedet, anvendes kortikosteroidholdige cremer fortsat, gerne i kombination med D-vitamin-analoger. Det er velkendt, at langvarigt brug af glukokortikoider disponerer for udvikling af diabetes på grund af øget insulinresistens. Ved topikal behandling skønnes risikoen at være lille, men mulig systemisk absorption kan ikke afvises. Dette forhold understøttes blandt andet af resultater fra en omfattende israelsk tværsnitsundersøgelse, hvor risikoen for udvikling af diabetes var øget hos de psoriasispatienter, der var i behandling med højpotente kortikosteroider [27].

Inkretinhormoner

Glukagonlignende peptid (GLP)-1 er et hormon, som udskilles fra endokrine L-celler i tyndtarmen som respons på fødeindtagelse. Forskning har vist, at vigtige patofysiologiske karakteristika ved type 2-diabetes er relateret til GLP-1 og et andet tarmhormon, *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP), som udskilles fra enteroendokrine K-celler. Disse hormoner kaldes under et inkretinhormoner og spiller en essen-

tiel rolle i opretholdelsen af den normale glukosemetabolisme ved at stimulere den postprandiale insulinsekretion og samtidig hæmme glukagonsekretionen.

GLP-1-receptor-agonister (liraglutid og exanatid) har i de seneste år været anvendt med stor succes i behandlingen af overvægtige patienter med type 2-diabetes. Særligt interessant er det i denne sammenhæng, at der foreligger flere kasuistiske eksempler på bedring af psoriasis efter behandling med GLP-1-baserede lægemidler [28] samt efter gastrisk bypass [29, 30], som resulterer i signifikant større postprandiale GLP-1-responser. Større placebokontrollerede interventionsstudier mangler fortsat.

KONKLUSION

Psoriasis er en kronisk hudlidelse, der er associeret med betydelig komorbiditet, herunder øget risiko for at få type 2-diabetes. Trods den veletablerede association er de patofysiologiske mekanismer, der kobler de to sygdomme sammen, fortsat uafklarede. Meget tyder på, at sammenhængen er multifaktoriel og beror på fælles gener, kronisk inflammation og tilstedeværelse af en række diabetogene risikofaktorer hos patienter med psoriasis. Det er vigtigt at være opmærksom på risikoen for type 2-diabetes hos patienter med psoriasis, idet risikoen formentlig kan reduceres ved primær intervention. Behandling af patienter med psoriasis bør ikke alene fokuseres på hudsymptomerne, men også på patienternes livsstil og tilstedeværelse af risikofaktorer for diabetes og kardiovaskulære sygdomme, og patienterne bør informeres om deres risiko for disse sygdomme.

KORRESPONDANCE: Mette Gyldenløve, Dermato-allergologisk Afdeling K, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup.
E-mail: mette.gyldenloeve@regionh.dk

ANTAGET: 3. september 2012

FØRST PÅ NETTET: 12. november 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk