

HIPERLEPTINEMIA ȘI SINDROMUL METABOLIC LA PACIENȚII CU PSORIAZIS

HYPERLEPTINEMIA AND METABOLIC SYNDROME IN PSORIATIC PATIENTS

MIHAI LUPU**, VLAD MIHAI VOICULESCU **, LAURA PAPAGHEORGHE**,
ANDRA CARAGHEORGHEPOL**, CORIN BADIU***

Rezumat

Psoriazisul a fost asociat cu o prevalență crescută a sindromului metabolic. Leptina, hormonul țesutului adipos, ar putea fi folosită ca marker al disfuncției metabolice la pacienții cu psoriazis. Obiectivul acestui studiu caz-control a fost de-a evalua relația dintre nivelurile serice ale leptinei și evoluția sub tratament a pacienților.

Pacienți și metodă. Un număr total de 50 de pacienți au fost înrolați, 28 în lotul de studiu (pacienți cu psoriazis și sindrom metabolic [SM] conform criteriilor IDF; vârstă mediană 57 ani, 16M/12F) și 22 în lotul control (pacienți cu psoriazis dar fără SM; vârstă mediană 39 ani, 9M/13F). Nivelurile serice ale leptinei din probele recoltate de la pacienți au fost determinate prin metoda ELISA. De asemenea au fost comparate nivelurile serice ale leptinei precum și comorbiditățile (diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune și altele) din lotul de studiu și din lotul control.

Rezultate. Obezitatea (OR = 18,2, $p = 0,01$) și hipertensiunea (OR = 18, $p = 0,03$) au fost observate semnificativ mai frecvent în lotul de pacienți cu psoriazis și SM. Nivelurile serice ale leptinei au fost ridicate la femeii ($p < 0,001$), la pacienții obezi ($p = 0,002$) și la pacienții hipertensivi ($p = 0,02$) sau la cei care asociau sindrom metabolic ($p = 0,002$).

Summary

Psoriasis is associated with increased prevalence of metabolic syndrome. Leptin, the adipose tissue hormone, could be used as a marker of metabolic dysregulation in psoriatic patients. The aim of this case-control study was to evaluate whether serum leptin could be related to the evolution and response to treatment in psoriasis patients.

Patients and Methods. A total of 50 patients were enrolled, 28 in the study group, (median age 57 years, 16 M/12F) with diagnosis of psoriasis and metabolic syndrome [MS], using IDF criteria and 22 in the control group, with psoriasis alone (median age 39 years, 9 M/13F). Serum leptin levels using ELISA assays and MS components (diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension obesity and dyslipidemia) in cases vs controls were compared.

Results. Significantly more obesity (OR = 18.2, $p = 0.01$) and hypertension (OR = 18, $p = 0.03$) were observed in patients with psoriasis and MS. Serum leptin levels were high in female subjects ($p < 0.001$), obese patients ($p = 0.002$), and in patients with hypertension ($p = 0.02$) or metabolic syndrome ($p = 0.002$).

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București - Catedra de Dermatologie și Alergologie Oncologică.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest - Department of Oncological Dermatology and Allergology.
** Spitalul Universitar de Urgență Elias, București.
Elias University Emergency Hospital, Bucharest.
*** Institutul Național de Endocrinologie Parhon, București.
Parhon National Institute of Endocrinology, Bucharest.

Concluzii. În concluzie, hiperleptinemia se asociază cu psoriazisul independent de factorii de risc cardio-vasculari tradiționali (cum ar fi obezitatea și sindromul metabolic) sau sexul feminin. Nivelurile serice crescute ale leptinei ar putea contribui la dezvoltarea sindromului metabolic la pacienții cu psoriazis.

Cuvinte cheie: leptină, sindrom metabolic, psoriazis, obezitate, citokine, adipokine.

Intrat în redacție: 05.02.2014

Acceptat: 26.02.2014

Conclusions. In conclusion, hyperleptinemia is associated with psoriasis independent of traditional cardiovascular risk factors (such as obesity or metabolic syndrome) or female sex. High serum levels of leptin may contribute to the development of metabolic syndrome in patients suffering from psoriasis.

Keywords: leptin, metabolic syndrome, psoriasis, obesity, cytokine, adipokines.

Received: 05.02.2014

Accepted: 26.02.2014

Introducere

Asocierile dintre psoriazis, obezitate, hipertensiune arterială, patologia cardio-vasculară, diabet zaharat și sindrom metabolic au fost citate, repetat, în literatura medicală internațională [1-9]. Evenimentele cardio-vasculare ischemice, incluzând boala cardiacă ischemică și accidentul vascular cerebral, sunt semnificativ mai frecvente la pacienții cu psoriazis comparativ cu populația generală [1]. Factorii de risc cardio-vascular enumerați mai sus se asociază semnificativ cu psoriazisul [2-7]. Recent, psoriazisul a fost propus ca fiind un factor de risc cardio-vascular independent pentru infarctul miocardic, în mod deosebit la pacienții tineri cu forme severe de psoriazis.

Legătura dintre sindromul metabolic și psoriazis a fost evidențiată de numeroase studii. Cu toate acestea, prevalența sindromului metabolic în rândul pacienților cu psoriazis variază în funcție de studiu și de criteriile alese pentru definirea sindromului metabolic. Sommer et al. [10] au arătat că SM era de două ori mai frecvent la pacienții cu psoriazis, față de grupul control. Aceste rezultate sunt concordante cu cele ale Love et al. [11]. Aceștia au observat o prevalență de 40% a sindromului metabolic la adulții cu psoriazis și de 23% la cei din grupul control. Însă în cele două studii s-au folosit criterii de diagnostic diferite ale SM [10, 11].

Mecanismul precis al apariției SM la pacienții cu psoriazis nu este încă elucidat complet. Unii autori au sugerat faptul că psoriazisul predispune la obezitate sau hipertensiune arterială prin prisma unei vieți stresante, a sedentarismului sau din cauza consumului excesiv de alcool sau a fumatului [12]. În acest moment se consideră că rezistența la insulină și obezitatea de tip

Background

The associations of psoriasis, obesity, arterial hypertension, cardiovascular disease, diabetes and metabolic syndrome have repeatedly been reported [1-9]. Ischemic vascular events, including ischemic heart disease and stroke, are significantly more common in patients suffering from psoriasis when compared with the general population [1]. The cardiovascular risk factors listed above are significantly associated with psoriasis [2-7]. Recently, psoriasis has been proposed as an independent risk factor for myocardial infarction, especially in young adults suffering from a severe form of psoriasis.

The connection between metabolic syndrome and psoriasis has been stressed by many researchers. However, the prevalence of metabolic syndrome among patients with psoriasis varies according to the study and the adopted criteria of metabolic syndrome. Sommer et al. [10] reported that metabolic syndrome in patients with psoriasis was at least twice as common as in a control group. These results are consistent with data published by Love et al. [11]. Love et al. [11] found the prevalence of metabolic syndrome to be 40% in adults with psoriasis and 23% in a control group. However, in both studies, different criteria of metabolic syndrome were used [10, 11].

The precise mechanism for the development of metabolic syndrome in patients with psoriasis is yet to be fully understood. Some have suggested that psoriasis predisposes to the development of obesity or hypertension due to a stressful life, sedentarism, or greater tobacco and/or alcohol consumption [12]. Currently, it is considered that insulin resistance and abdominal obesity play vital roles in the pathogenesis of metabolic syndrome [13, 14].

abdominal joacă roluri vitale în patogeniza sindromului metabolic [13, 14].

Deși mecanismele subiacente sunt complexe, „obezitatea psoriazisului” este considerată o legătură incontestabilă dintre psoriazis și bolile cardiovasculare, inclusiv diabet, accident vascular cerebral, boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială și infarct miocardic [8]. Studii recente [4,5,9,15] au demonstrat legătura directă dintre psoriazis și indicele de masă corporală (IMC, calculat ca greutatea în kilograme împărțit la înălțimea în metri la pătrat), pacienții obezi fiind mai predispuși la a dezvolta o formă severă de psoriazis decât pacienții normoponderali. Fiziopatologia psoriazisului și cea a obezității au în comun mulți mediatorii ai inflamației, în principal TNF α și interleukina (IL) 6, precum și efectorii inflamației adipocitare și psoriazice, mai precis adipocitele și macrofagele, ambele derivate dintr-o origine mezotelială comună [16-18].

În ultimul timp țesutul adipos este considerat a fi un organ endocrin activ care exercită efecte asupra mai multor procese metabolice. Adipocitele produc și secretă numeroși agenți bioactivi cunoscuți sub numele de adipokine, care includ multiple citokine, hormoni și factori de creștere [19,20]. Acești agenți sunt implicați în menținerea homeostaziei, glicoreglare, metabolism lipidic și în controlul tensiunii arteriale. Adipokinele sunt implicate și în reglarea sensibilității la insulină precum și în procesul inflamator și imun. A fost de asemenea descrisă implicarea adipokinelor în patologia sindromului metabolic [21].

Leptina, un hormon adipocitar polipeptidic cu masă moleculară de 14-kDa alcătuit din 116 aminoacizi, descoperit în 1994 (descoperire urmată la scurt timp de numeroase alte adipokine), codificată de gena obezității localizată la nivelul cromozomului 7q31 [21, 22, 23, 24], stimulează activitatea endocrinologică a țesutului adipos și are un rol activ în reglarea homeostaziei, metabolismului și a proceselor imune inflamatorii [25]. În mare parte, această proteină este sintetizată în adipocite.

Leptina își exercită acțiunile biologice prin activarea receptorilor proprii, codificați de gena *db* și aparțin superfamiliei de receptori citokinici tip 1. Principalul rol al leptinei este de a regla

Even though the underlying mechanisms are complex, the „obesity of psoriasis” is thought to be an undeniable link to cardiovascular diseases, including diabetes, stroke, heart disease, arterial hypertension and myocardial infarction [8]. More recent studies [4,5,9,15] have proven that psoriasis is directly related to body mass index (BMI - calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared) and that obese patients are more likely to have severe psoriasis than their normal weight counterparts. The physiopathology of psoriasis and obesity share similar mediators of inflammation, mainly tumor necrosis factor alpha (TNF α) and interleukin (IL) 6, and the effectors of adipocytic and psoriatic inflammation, namely adipocytes and macrophages, both derive from a common mesothelial origin [16-18].

For some time now, fat tissue is considered to be an active endocrine organ which has an effect on many metabolic processes. Adipocytes can produce and secrete numerous bioactive agents known as adipokines, including many cytokines, hormones and growth factors [19, 20]. They are involved in maintaining homeostasis, regulating glucose and lipid metabolisms and even blood pressure regulation. Adipokines also partake in regulating sensitivity to insulin and they are involved in inflammatory and immune processes. The contribution of adipokines to metabolic syndrome has also been reported [21].

Leptin, a 14-kDa and 116 aminoacid-adipocyte-derived polypeptidic hormone discovered in 1994 (followed by the discovery of many other adipokines) and coded by the obesity gene localized on 7q31 chromosome [21, 22, 23, 24], stimulates endocrine activity in adipose tissue and has an active role in regulating energy homeostasis, metabolism, and immune-inflammatory processes [25]. Most of this protein is synthesized in adipocytes.

Leptin exerts its biologic actions through activation of its receptors, which are encoded by the *db* gene and belong to the type 1 cytokine receptor superfamily. The main role of leptin is to regulate food consumption through a neuroendocrine system by reducing appetite [20, 26]. In addition to being a hypothalamus modulator of food intake, body weight and fat stores, leptin has a role in acute and chronic

consumul de alimente printr-un sistem neuroendocrin, reducând apetitul [20, 26]. În plus față de a fi un modulator hipotalamic al aportului alimentar, al greutății corporale și al depozitelor de țesut adipos, leptina are un rol și în inflamația acută și cronică prin reglarea expresiei citokinice ce modulează balanța limfocitelor T tip 1 și 2 [27]. Concret, este implicată în vindecarea plăgilor și creșterea părului [26, 28].

Astfel, leptina a fost implicată în patogeniza bolilor autoimune precum diabetul zaharat tip 1, artrita reumatoidă și bolile intestinale inflamatorii cronice [27]. Recent, s-au observat niveluri ridicate ale leptinei circulante asociate cu psoriazisul [23].

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua rolul leptinei, un hormon adipocitar polipeptidic cu masa moleculară de 14 kDa, în apariția dereglării metabolice la pacienții cu psoriazis. De asemenea sunt discutate și implicațiile clinice ale nivelurilor crescute ale leptinei serice la pacienții cu psoriazis.

Pacienți și metodă

Pacienți

În perioada Mai-Septembrie 2014 am desfășurat un studiu transversal de tip caz-control, în cadrul căruia au fost obținute probe serice de la 50 de pacienți cu psoriazis din cadrul clinicii de Dermatologie a Spitalului Universitar de Urgență „ELIAS” din București. Au fost colectate caracteristicile clinice ale acestor pacienți (vârstă, sex, înălțime, greutate, forma clinică de psoriazis, scorul PASI la înrolarea în studiu și prezența artropatiei psoriazice) și, de asemenea, date privind comorbiditățile acestora precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) și alte afecțiuni cardiovasculare, cum sunt insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică și accidentul vascular cerebral. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu normele internaționale (declarația de la Helsinki revizuită în 2013) și naționale (legea drepturilor pacientului, nr 46/2003). Accesul la informațiile pacienților s-a efectuat sub protecția confidențialității datelor, fiecare înregistrare fiind codificată distinct. Nu au fost prelucrate date conținând numele pacienților, adrese sau numere

inflamația prin reglarea expresiei citokinice care modulează balanța de celule T tip 1 și 2 [27]. Mai mult, este implicată în vindecarea rănilor și creșterea părului [26, 28].

Prin urmare, leptina a fost implicată în patogeniza bolilor autoimune inflamatorii precum diabetul zaharat tip 1, artrita reumatoidă și boala intestinală inflamatorie cronică [27]. Nivelurile crescute ale leptinei serice au fost recent raportate să fie asociate cu psoriazisul [23].

Scopul acestui studiu a fost să evaluăm rolul leptinei, un hormon derivat din celulele adipocitare polipeptidic cu masa moleculară de 14 kDa, în apariția dereglării metabolice la pacienții cu psoriazis. De asemenea sunt discutate și implicațiile clinice ale nivelurilor crescute ale leptinei serice la pacienții cu psoriazis.

Pacienți și metode

Pacienți

În perioada Mai-Septembrie 2014 a fost realizat un studiu de caz-control transversal și au fost obținute probe serice de la 50 de pacienți cu psoriazis din cadrul departamentelor de Dermatologie ale Spitalului Universitar de Urgență „ELIAS” din București. Caracteristicile clinice ale pacienților (vârstă, sex, înălțime, greutate, fenotipul de psoriazis, PASI (psoriasis area and severity index) la înrolare și prezența artropatiei psoriazice) au fost colectate, precum și comorbiditățile precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) și alte afecțiuni cardiovasculare precum insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică și accidentul vascular cerebral. Studiul a fost realizat în conformitate cu declarația internațională de la Helsinki (revizuită în 2013) și standardele naționale (Legea drepturilor pacientului nr 46/2003). Accesul la informațiile pacienților a fost realizat sub protecția confidențialității datelor, fiecare înregistrare fiind codificată distinct. Nu au fost prelucrate date conținând numele pacienților, adrese sau numere

Criterii de diagnostic ale sindromului metabolic

Sindromul metabolic a fost definit în conformitate cu definiția cea mai recentă (2006) și în conformitate cu epidemiologia europeană, în mod

de telefon în cadrul lucrării. Pacienții au fost informați la internare asupra procedurilor medicale de diagnostic și a opțiunilor terapeutice disponibile și și-au exprimat consimțământul în scris.

Criteriile de sindrom metabolic

Sindromul metabolic a fost definit conform celor mai noi criterii (2006), totodată în concordanță cu normele epidemiologice europene, și anume cele ale Federației Internaționale de Diabet (IDF): obezitate centrală cu circumferința abdominală ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei și oricare din următoarele: glicemie a jeun peste 100 mg/dl sau diabet zaharat diagnosticat anterior, HDL colesterol < 40 mg/dl la bărbați și 50 mg/dl la femei, trigliceride > 150 mg/dl sau tratament hipolipemiant, HTA $> 130/85$ mmHg sau medicație antihipertensivă. În modelul acestui studiu măsurarea circumferinței abdominale a fost înlocuită cu determinarea indicelui de masă corporală (IMC), pacienții înrolați în studiu cu IMC > 30 kg/m² fiind considerați obezi.

Cei 50 de pacienți au fost divizați în funcție de prezența sau absența SM în două sub-loturi astfel: pacienți cu psoriazis și SM (28 de pacienți, lot studiu) și pacienți cu psoriazis dar fără SM ca și lot control (22 de pacienți).

Măsurarea nivelurilor serice de leptină

Kiturile ELISA folosite pentru analiza leptinei serice (Quantikine, DLP00; Oxon, England) au avut o limită inferioară a sensibilității pentru aceste kituri de 7,8 pg/ml. Variabilitatea intra și inter-dozări a fost mai mică de 5%. Probele au fost stocate la -70°C până la analiza lor în cadrul Institutului Național de Endocrinologie "Parhon", București.

Analiza statistică

Datele obținute sunt exprimate ca medie \pm DS (deviație standard) pentru variabile continue cu distribuție normală, ca mediană și interval între percentile pentru variabile continue fără distribuție normală și ca frecvențe pentru variabile categoriale. Mediile variabilelor cu distribuție normală au fost comparate utilizând testul t-student. Pentru compararea diferențelor între nivelurile serice ale leptinei a fost utilizat testul non-parametric Mann-Whitney U. Corelațiile

the International Diabetes Federation (IDF): central obesity with waist circumference ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women and any other of the following: raised fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dl or previously diagnosed diabetes mellitus, HDL cholesterol levels < 40 mg/dl in men and 50 mg/dl in women, raised TG levels > 150 mg/dl or specific treatment, arterial hypertension $>130/85$ mmHg or current blood pressure medication. Instead of measuring waist circumference, in this study we classified BMI of at least 30 kg/m² as obesity.

We then divided the 50 enrolled patients based on the diagnosis of metabolic syndrome into two sub-groups: patients with psoriasis and metabolic syndrome which formed the case group (28 patients) and patients with psoriasis alone as a control group (22 patients).

Measurement of serum leptin levels

The leptin ELISA kits used (Quantikine, DLP00, Oxon, England) had a sensitivity limit of 7.8 pg/mL. The intra-assay and inter-assay variabilities were less than 5%. All serum samples were preserved at -70°C until assayed in the „Parhon“ National Institute of Endocrinology, Bucharest.

Statistical analysis

Data is expressed as means \pm SD (standard deviation) for normally distributed continuous variables, as median and interquartile ranges for skew-distribution continuous variables, and as frequencies for categorical variables. The Pearson chi-squared test was used to compare categorical variables. The means for normally distributed continuous variables were compared by independent-samples t-test. The differences in serum leptin levels were compared using nonparametric Mann-Whitney U test. The correlations of serum leptin levels with BMI and age were compared using simple linear regression models. Analyses of non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to calculate the cut-off values according to the most accurate values obtained. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate the associations between serum leptin levels and clinical features of patients with psoriasis. Data were analyzed using SPSS for Windows, version 20.0; SPSS Inc.

dintre nivelurile serice ale leptinei, IMC și vârstă au fost realizate folosindu-se modele de regresie lineară. Pentru a calcula valori prag de predicție ale nivelelor serice ale leptinei s-a realizat analiza non-parametrică a curbelor ROC (receiver operating characteristic). Pentru a detecta asocieri între caracteristicile clinice ale pacienților cu psoriazis și nivelurile serice ale leptinei au fost utilizate regresia logistică uni și multivariată. Datele au fost analizate folosind SPSS versiunea 20.0, pentru Windows, SPSS Inc.

Rezultate

Diferențe generale între cazurile studiate și lotul control

În studiu au fost incluși 50 de pacienți, 25 de bărbați și 25 de femei, cu vârste cuprinse între 22 și 77 ani. Vârsta medie la includerea în studiu pentru grupurile de studiu și control a fost de 57 și, respectiv, 39 ani (**Tabel 1**). Rezultatele obținute arată o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește distribuția vârstelor în cadrul întregului lot de pacienți ($U = 455, z = 3,255, p = 0,01, r = 0,46$), pacienții cu psoriazis și SM fiind mai în vârstă decât cei având doar psoriazis (Fig. 1).

Nu s-a observat nici o diferență între cele două loturi în ceea ce privește sexul pacienților.

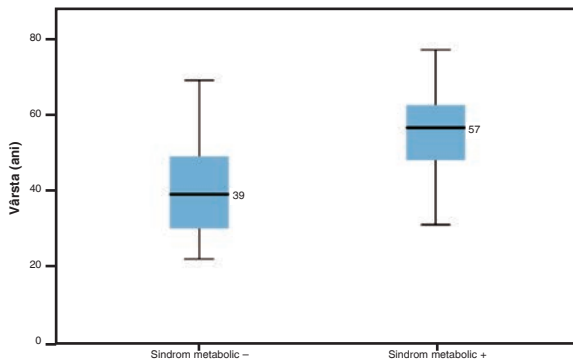


Fig. 1. Diferențele dintre vârstele celor două loturi de pacienți

Mediana valorilor IMC a fost de 31,25 kg/m² în lotul studiat și 24,00 kg/m² în lotul control ($p = 0,01$). Obesitatea ($IMC \geq 30$ kg/m²) a fost întâlnită mai frecvent în lotul studiat decât în lotul control (odds ratio [OR] 18,2; $p = 0,01$). Hipertensiunea (OR 18,00; $p = 0,03$), hiperglicemia sau diabetul (OR 6,66; $p = 0,05$) și dislipidemia (OR

Results

General differences between cases and controls

A total of fifty patients were enrolled in the study, 25 males and 25 females, with ages between 22 and 77 years old. The median age at enrolment of cases and controls was 57 and 39 years, respectively. (**Table 1**) Patients that have both psoriasis and metabolic syndrome being older than patients with psoriasis alone, with a moderate to strong statistically significant difference in age distribution across the entire study group ($U = 455, z = 3.255, p = 0.01, r = 0.46$), (Fig. 1)

No statistically significant differences could be established in sex between groups.

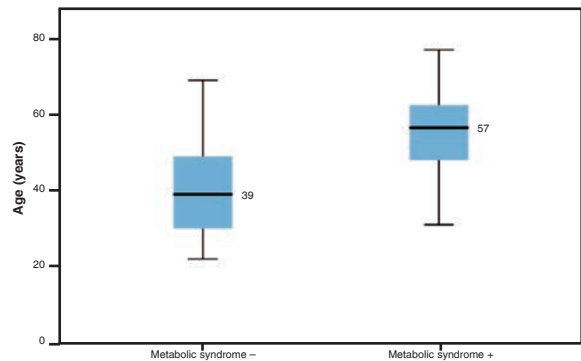


Fig. 1. Difference in age distribution

The median BMI values were 31.25 kg/m² in cases and 24.00 kg/m² in controls ($p = 0.01$). Obesity ($BMI \geq 30$ kg/m²) was observed more often in cases compared with controls (odds ratio [OR] 18.2; $p = 0.01$). Hypertension (OR 18.00; $p = 0.03$), hyperglycemia or diabetes (OR 6.66; $p = 0.05$) and dyslipidemia (OR 14.08; $p < 0.01$) were more prevalent in patients with psoriasis and metabolic syndrome.

Median PASI score values were higher in the MS group both at enrolment and at 3 month follow-up, 11.35 vs 5.95 ($p > 0.05$) and 3.05 vs 1.95, respectively. These differences were found to be statistically significant concerning the 3 month follow-up PASI score only ($p = 0.002$).

Association between serum leptin levels and occurrence of metabolic syndrome

Serum leptin levels measured a mean value of 28823.72 pg/ml across the entire study group,

Tabel 1. Diferențe generale între cazurile studiate și lotul control

	Doar psoriazis (n = 22)	Psoriazis și SM* (n = 28)	Odds Ratio (Interval de încredere 95%)	p
Vârsta, medie(DS), ani	41,09 (14,2)	55,39 (10,3)		0,05
Sex, Nr.				0,25
Bărbați	9	16	0,716 (0,39-1,29)	
Femei	13	12	1,37 [0,79-2,39]	
IMC				
Mediană (medie [DS])	24 (24,27 [3,05])	31,25 (32,96 [6,72])		0,01
Obezitate + (IMC ≥ 30)	1 (7,1)	13 (92,9)	18,2 (2,14-154,55)	0,001
Obezitate - (IMC ≤ 30)	21 (58,3)	15 (41,7)		
Hipertensiune, Nr. (%)	3 (12,5)	21 (87,5)	18 (4,04-80,01)	0,01
Hiperglicemie sau diabet zaharat, Nr. (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	6,66 (0,751-59,14)	0,05
Dislipidemie, Nr. (%)	5 (18,5)	22 (81,5)	14,08 (3,48-56,92)	0,001

Table 1. General characteristics of the two groups

	Psoriasis alone (n = 22)	Psoriasis and MS* (n = 28)	Odds Ratio (95% Confidence interval)	p
Age, median, years	39	57		0.05
Sex, No.				0.25
Male	9	16	0.716 (0.39-1.29)	
Female	13	12	1.37 [0.79-2.39]	
BMI, kg/m ²				
Median (mean [SD])	24 (24.27 [3.05])	31.25 (32.96 [6.72])		0.01
Obesity + (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1 (7.1)	13 (92.9)	18.2 (2.14-154.55)	0.001
Obesity - (BMI ≤ 30 kg/m ²)	21 (58.3)	15 (41.7)		
Hypertension, No. (%)	3 (12.5)	21 (87.5)	18 (4.04-80.01)	0.01
Hyperglycemia or diabetes mellitus, No. (%)	1 (12.5)	7 (87.5)	6.66 (0.751-59.14)	0.05
Dyslipidemia, No. (%)	5 (18.5)	22 (81.5)	14.08 (3.48-56.92)	0.001
PASI at enrolment (median)	5.95	11.35		>0.05
PASI at 3 month follow-up (median)	1.95	3.05		0.002

14,08; $p < 0,01$) au avut o prevalență mai mare la pacienții cu psoriazis care asociau și SM.

Mediana valorilor scorului PASI a fost mai mare la pacienții cu SM atât la înrolarea cât și la vizita de control după trei luni, 11,35 vs 5,95 ($p > 0,05$) și respectiv 3,05 vs 1,95. Diferențele observate au fost semnificative statistic doar în valorile PASI înregistrate în cursul vizitei de control ($p = 0,002$).

Asocierea dintre nivelurile serice de leptină și prezența sindromului metabolic

Valoarea medie la nivelurile serice ale leptinei în cadrul întregului lot de pacienți a fost de 28823,72 pg/ml, mult peste valorile de referință întâlnite în literatură, acestea fiind între 4760 și 20676 pg/ml. Trebuie menționat faptul că 4 dintre pacienții cu psoriazis și SM au avut concentrații serice ale leptinei peste limita superioară de detecție a kit-ului (100000 pg/ml) și au fost

levels way above the literature reference level which is between 4760 and 20676 pg/ml. It is worth mentioning that in 4 patients, all of them having psoriasis and metabolic syndrome, the serum leptin levels were above the kit's upper detection limit (which is 100000 pg/ml) and were approximated to this value so that they could be included in the statistical analysis.

Serum leptin levels were positively and medium-strongly correlated with BMI ($\rho = 0.629$, $p < 0.001$) but not with age ($p = 0.58$) in patients that suffered from both psoriasis and metabolic syndrome (Fig. 2). These correlations were not found to be true in the control group.

Significantly higher median serum leptin levels were observed in subjects with metabolic syndrome than in those without metabolic syndrome (20089 pg/mL vs 16594 pg/mL, $p = 0.002$) (Fig. 3 and Table 2).

aproximate la această valoare pentru a putea fi incluse în analiza statistică.

Nivelurile serice ale leptinei au fost corelate pozitiv și moderat spre strâns cu IMC-ul ($\rho = 0,629, p < 0,001$), însă nu și cu vârsta ($p = 0,58$), la pacienții care aveau atât psoriazis cât și SM (Fig. 2). Aceste corelații nu au fost însă întâlnite și în lotul control.

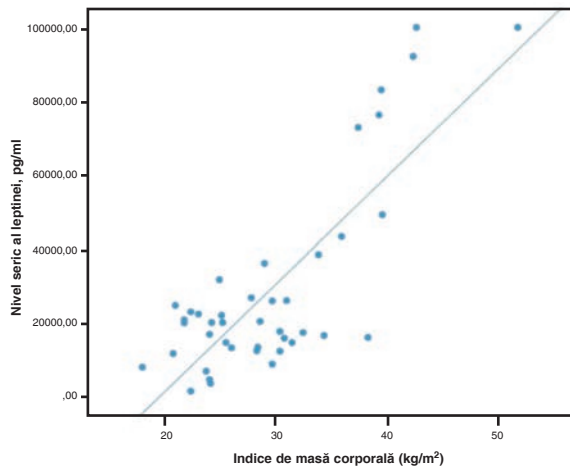


Fig. 2. Corelația nivelului seric al leptinei cu IMC

Au fost observate concentrații semnificativ mai mari ale leptinei la pacienții cu SM față de cei fără SM (20089 pg/ml vs 16594 pg/ml, $p = 0,002$) (Fig. 3 și Tabelul 2).

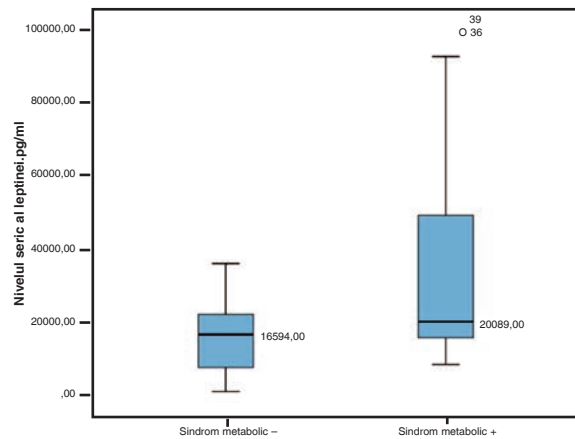


Fig. 3. Comparația valorilor mediane ale leptinei serice între loturi

Nivelurile serice ale leptinei se corelează moderat cu valorile scorului PASI atât la înrolarea în studiu ($r = 0.507; p < 0.05$) cât și la vizita de control ($r = 0.506; p < 0.05$) în lotul control, în timp ce în lotul de studiu s-a putut evidenția o

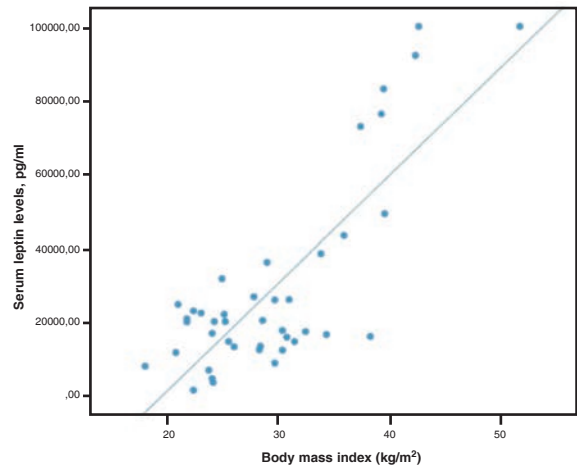


Fig. 2. Correlations between serum leptin levels and BMI

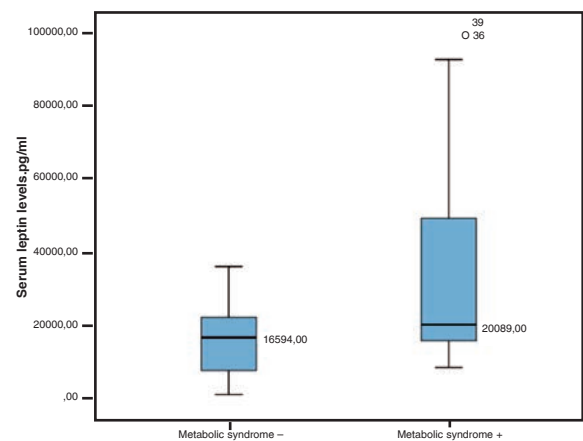


Fig. 3. Median serum leptin levels in patients with and without SM

Serum leptin levels correlate moderately with PASI both at enrolment ($r = 0.507; p < 0.05$) and follow-up ($r = 0.506; p < 0.05$) in the control group (psoriasis alone) while in the study group (psoriasis and MS) a significant, albeit weak, correlation could only be found between enrolment values of PASI and serum leptin levels ($r = 0.434; p < 0.05$). (Fig. 4)

The median serum leptin levels were significantly higher in female vs male subjects (26120.5 pg/mL vs 14349 pg/mL, $p < 0.001$) and in subjects with vs without obesity (43626 pg/mL vs 18161.5 pg/mL, $p = 0.002$). Elevated serum leptin levels were observed in subjects with hypertension (25783 pg/mL vs 17098 pg/mL, $p = 0.02$).

To further examine the predictive values of serum leptin levels relative to comorbidities of psoriasis, cut-off values were calculated using

Tabel 2. Diferențe între valorile serice ale leptinei în cadrul întregului lot de pacienți

	Nivel seric leptină, pg/ml		p
	Mediană	Medie (DS)	
Vârsta (ani)			0,31
< 50 (n = 19)	16594	22283,42 (20019,3)	
> 50 (n = 23)	19792	34226,56 (30118,9)	
Sex			<,001
Bărbați (n = 25)	14349	14413,6 (8265,92)	
Femei (n = 25)	26120,5	41923,81 (30416,63)	
Obezitate			0,001
IMC ≤ 30 (n = 28)	18161,5	17350,36 (9207,6)	
IMC ≥ 30 (n = 14)	43626	51770,42 (34316)	
Sindrom metabolic			0,02
Absent (n=17)	16594	16376,03 (10075,84)	
Prezent (n=25)	20089	37288,14 (30690,46)	
Hipertensiune arterială			0,12
Absentă (n = 21)	17098	17085,05 (8567,83)	
Prezentă (n = 21)	25783	40562,38 (32710,61)	
Dislipidemie			0,60
Absentă (n = 16)	18341,5	21881,96 (18703,16)	
Prezentă (n = 25)	19792	30735,7 (27796,05)	
Diabet zaharat			0,47
Absent (n = 34)	19792	23968,44 (21335,08)	
Prezent (n = 8)	45052	49458,62 (36696,15)	

Table 2. Serum leptine levels by different categories

	Serum Leptin Level, pg/mL		p
	Median	Mean (SD)	
Age, years			0.31
< 50 (n = 19)	16594	22283.42 (20019.3)	
> 50 (n = 23)	19792	34226.56 (30118.9)	
Sex			<.001
Male (n=25)	14349	14413.6 (8265.92)	
Female (n=25)	26120.5	41923.81 (30416.63)	
Obesity			0.001
BMI < 28 kg/m ² (n = 28)	18161.5	17350.36 (9207.6)	
BMI >28 kg/m ² (n = 14)	43626	51770.42 (34316)	
Metabolic syndrome			0.02
Absent (n = 17)	16594	16376.03 (10075.84)	
Present (n = 25)	20089	37288.14 (30690.46)	
Hypertension			0.12
Absent (n = 21)	17098	17085.05 (8567.83)	
Present (n = 21)	25783	40562.38 (32710.61)	
Dyslipidemia			0.60
Absent (n = 16)	18341.5	21881.96 (18703.16)	
Present (n = 25)	19792	30735.7 (27796.05)	
Diabetes mellitus			0.47
Absent (n = 34)	19792	23968.44 (21335.08)	
Present (n = 8)	45052	49458.62 (36696.15)	

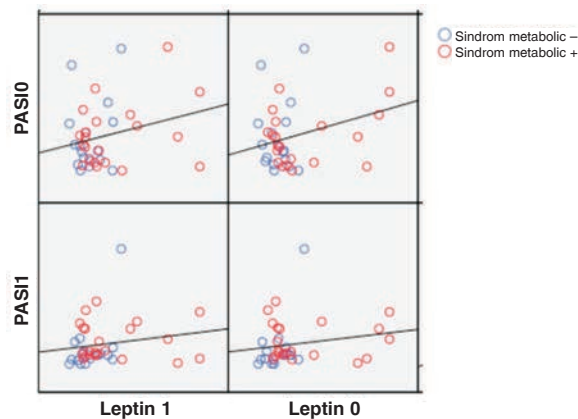


Fig. 4. Corelații între nivelurile serice ale leptinei și valorile PASI în cele 2 grupuri la înrolare (0) și la control (1)

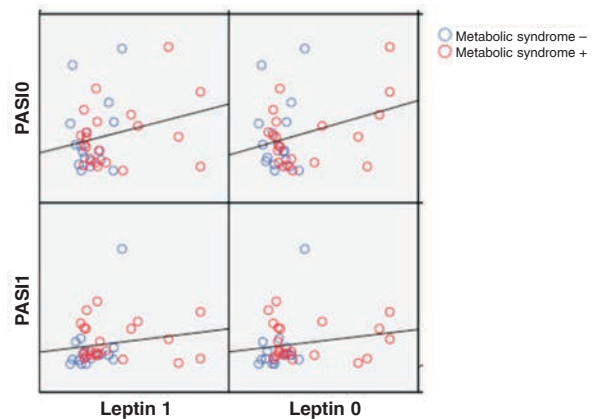


Fig. 4. Correlations between PASI and leptin levels in the two groups at enrolment (0) and follow-up (1)

corelație semnificativ statistică dar slabă între valorile serice ale leptinei și valorile scorului PASI ($r=0.434$; $p<0.05$) (Fig. 4).

Valorile mediane ale leptinei au fost semnificativ mai mari la femeii față de bărbați (26120,5 pg/mL vs 14349 pg/mL, $p<0,001$) și la pacienții obezi față de cei normoponderali (43626 pg/mL vs 18161,5 pg/mL, $p=0,002$). Valori serice crescute de leptină au fost observate și la subiecții hipertensivi (25783 pg/mL vs 17098 pg/mL, $p=0,02$).

Folosind analiza non-parametrică a curbelor ROC s-au calculat valori prag pentru determinarea valorilor predictive ale leptinei serice față de comorbiditățile din psoriazis. Sindromul metabolic a putut fi prezis cu o acuratețe de 60,45% (68% sensibilitate și 52,9% specificitate) folosind o valoare prag a leptinei serice de 16846 pg/mL (Fig. 5).

În baza acestor rezultate emitem ipoteza că, conform datelor noastre, o valoare serică a leptinei mai mare decât 16846 pg/ml determinată la un pacient cu psoriazis selectat în mod aleator poate prezice cu o acuratețe de 60,45% (68% sensibilitate și 52,9% specificitate) prezența concomitentă a sindromului metabolic la acel pacient.

Sexul feminin (OR, 5,45; $p<0,001$), obezitatea (OR 3,62; $p=0,01$), sindromul metabolic (OR 4,18; $p=0,003$) și hipertensiunea (OR 2,23; $p=0,03$) s-au asociat semnificativ cu hiperleptinemia (Tabelul 3).

La analiza multivariată a datelor prin regresie logistică, sexul feminin (OR, 25,4; 95% CI, 7,53-84,25; $p<0,001$) și sindromul metabolic (OR 3,82; 1,14-15,64; $p=0,05$) erau factori de risc independenți pentru hiperleptinemie.

ROC curve analysis. Metabolic syndrome could be predicted with an accuracy of 60.45% (68% sensitivity and 52.9% specificity) using a serum leptin level cut-off value of 16846 pg/mL (Fig. 5).

These results propose that by detecting a serum leptin value above 16846 pg/mL in any randomly chosen psoriatic patient, one could predict with an accuracy of about 60.45% (68% sensitivity and 52.9% specificity) that the patient also suffers from metabolic syndrome.

Female sex (OR, 5.45; $p<0.001$), obesity (3.62; $p=0.01$), metabolic syndrome (OR 4.18; $p=0.003$) and hypertension (OR 2.23; $p=0.03$) were significantly associated with hyperleptinemia (Table 3).

On multivariate logistic regression analysis, female sex (OR, 25.4; 95% CI, 7.53-84.25; $p<0.001$) and metabolic syndrome (OR 3.82; 1.14-15.64; $p=0.05$) were independent risk factors for hyperleptinemia.

Discussion

In this study, psoriasis was associated with several traditional cardiovascular risk factors, including obesity, arterial hypertension and hyperglycaemia and/or diabetes mellitus. Our results are consistent with those of previously conducted studies [1-9]. A metabolic syndrome prevalence from 9.17% in one study [39] to 44.2% (IDF criteria) in another study [40] has been reported among several epidemiologic studies in Romania.

The mechanisms of the association between metabolic disturbances and cardiovascular

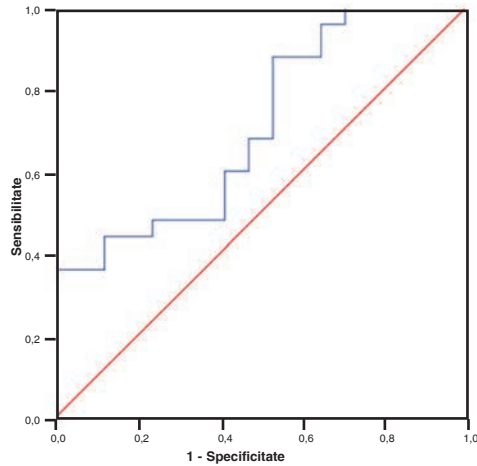


Fig. 5. Curba de valori predictive ale nivelului seric al leptinei pentru prezența sindromului metabolic

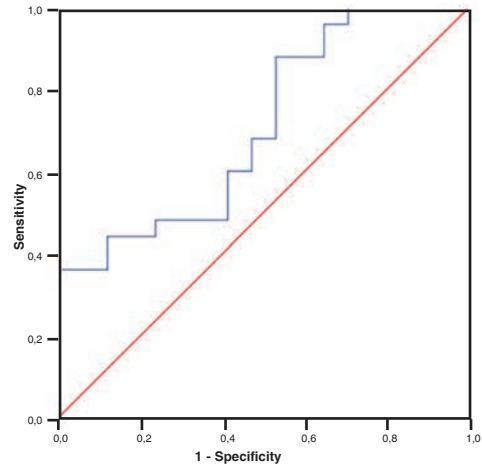


Fig. 5. ROC curve analysis for prediction of SM by serum levels of leptin

Tabel 3. Factori de risc independenți pentru hiperleptinemie

	Odds Ratio	p
Vârstă înaintată	1,18	0,73
Sex feminin	5,45	<0,001
Obezitate	3,62	0,01
Diabet zaharat	1,41	0,6
Hipertensiune	2,23	0,03
Sindrom metabolic	4,18	0,003

Discuții

În acest studiu, psoriazisul s-a asociat cu multipli factori de risc cardio-vascular, inclusiv obezitatea, hipertensiunea arterială și hiperglicemia și/sau diabetul zaharat. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele ale studiilor precedente [1-9]. În cadrul studiilor epidemiologice realizate în România s-au observat prevalențe de 9,17% [39] până la 44,2% definit prin criteriile IDF, în alt studiu [40].

Mecanismul asocierii dintre modificările parametrilor metabolici și afecțiunile cardio-vasculare la pacienții cu psoriazis nu sunt elucidate în întregime. Într-un studiu transversal [29], subiecții cu sindrom metabolic aveau concentrații serice mai scăzute ale adiponectinei și mai crescute ale leptinei, comparative cu subiecții fără sindrom metabolic, iar nivelurile ambelor adipokine s-au corelat independent de vârstă și IMC, cu sensibilitatea la insulină. Ambele adipokine erau asociate strâns cu hormonii sexuali feminini, ceea ce ar putea

Table 3. Risk factors associated with hiperleptinemia

	Odds Ratio	p
Older age	1.18	0.73
Female sex	5.45	<0.001
Obesity	3.62	0.01
Diabetes mellitus	1.41	0.6
Hypertension	2.23	0.03
Metabolic syndrome	4.18	0.003

events in psoriatic patients have yet to be fully understood. In a cross-sectional study [29], subjects with metabolic syndrome had lower serum adiponectin levels and higher serum leptin levels than subjects without metabolic syndrome, and both adipokine levels were found to be related to insulin sensitivity, independent of age and BMI. Both adipokines were strongly associated with sex hormones, and this might explain the female-specific adipokine expression [29].

In this study disease severity (expressed through PASI) correlates moderately with high serum leptin levels both at enrolment and follow-up visit in patients with psoriasis alone, while this association could not be observed in patients with psoriasis and MS. High serum leptin levels present in patients with psoriasis alone could suggest a possible implication of leptin in psoriasis pathogenesis, and could be used as a predictor for developing SM. In patients with psoriasis and MS these high serum leptin levels are not suggestive because of proposed

explica expresia tipică adipokinică la sexul feminin [29].

În studiul de față severitatea bolii (obiectivată prin PASI) s-a corelat cu nivelurile serice crescute de leptină la pacienții fără SM atât la includerea în studiu cât și la vizita de control, în timp ce această asocieră nu s-a păstrat la cei care asociau SM. La pacienții cu psoriazis care nu au asociat SM nivelurile crescute de leptină pot sugera o posibilă implicare a acestei citokine în patogeniza bolii, și ar putea fi folosite ca factor predictiv pentru evoluția către SM. La pacienții care asociază SM nivelurile serice ale acestei citokine nu mai sunt sugestive datorită unei producții secundare a leptinei din țesutul adipos reprezentat în exces.

S-a observat o asocieră semnificativă între concentrațiile crescute de leptină, accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic, independent de factorii de risc cardio-vascular tradiționali și obezitate [30].

S-a sugerat faptul că leptina, prin promovarea sintezei de citokine specifice limfocitelor Th1 și inhibarea sintezei citokinelor limfocitelor Th2, ar putea fi implicată în patogeniza psoriazisului [31, 23]. Având în vedere faptul că inflamația mediată de limfocitele Th1 este unul dintre factorii care duc la ateroscleroză și boală coronariană [32], este posibil ca leptina să fie una dintre multiplele conexiuni dintre psoriazis și patologia cardiovasculară [33].

Hiperleptinemia la pacienții cu psoriazis se asociază cu un risc mai mare de apariție a sindromului metabolic. Această nouă observație corelează statusul inflamator cronic din psoriazis cu modificările metabolice. Se pare că nivelurile crescute ale leptinei serice în psoriazis provin nu numai de la nivelul țesutului adipos, dar și dintr-un proces inflamator.

În România incidența obezității este de aproximativ 17% în mediul rural și 20% în mediul urban, cu o preponderență a sexului feminin. Incidența obezității în rândul copiilor este cuprinsă între 5-10%. Obezitatea poate fi considerată a fi un status inflamator cronic de intensitate scăzută [34]. Macrofagele din țesutul adipos stimulează secreția moleculelor mediatore ale inflamației, inițiind și menținând un status pro-inflamator [35].

A fost arătat că scăderea în greutate duce la scăderea concentrației serice de leptină și la îmbunătățirea sensibilității la insulină [35,36] și

secondary production of this cytokine by the excess adipose tissue characteristic for these patients.

High leptin levels have been reported to be significantly associated with stroke and myocardial infarction, independent of traditional cardiovascular risk factors and obesity [30].

It has been proposed that leptin, through promoting synthesis of Th1 cytokines and inhibiting synthesis of Th2, may be involved in the pathogenesis of psoriasis [31, 23]. Considering that Th1 lymphocytes mediated inflammation is one of the factors leading to the development of atherosclerosis and coronary disease [32], it seems likely that leptin may be one of many connections between psoriasis and cardiovascular disease [33].

Hyperleptinemia in psoriatic patients is associated with a higher risk of developing metabolic syndrome. This novel finding links the chronic inflammatory status of psoriasis with metabolic disturbances. It seems that high serum leptin levels in psoriasis derive not only from adipose tissue but also from an inflammation process.

In Romania the incidence of obesity is approximately 17% in rural areas and 20% in urban areas, with women being affected more than men. The incidence of obesity in children is between 5-10%. Obesity may be considered a chronic, low intensity inflammatory state. [34]. Macrophages in fatty tissue stimulate the secretion of inflammation mediator molecules, initiating and perpetuating a pro-inflammatory state [35].

Patient weight loss has been reported to significantly decrease leptin levels and improve insulin sensitivity [35,36] and may reduce the likelihood of developing metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Weight loss could potentially become part of the general treatment of psoriasis, especially in obese patients.

However, association does not necessarily equal causality. Do the pro-inflammatory mediators in psoriasis stimulate leptin expression, which eventually leads to metabolic dysregulation? On one hand, evidence has shown that different inflammatory stimuli, including IL-1, IL-6, and lipopolysaccharides regulate leptin messenger RNA expression and serum leptin

poate reduce probabilitatea apariției sindromului metabolic și a bolilor cardio-vasculare. În viitor scăderea în greutate ar putea deveni parte integrantă a tratamentului psoriazisului, mai ales la pacienții obezi.

Totuși asocierea nu înseamnă în mod obligatoriu și cauzalitate. Este posibil ca markerii pro-inflamatori implicați în patogenia psoriazisului să stimuleze expresia leptinei, fenomen ce s-ar manifesta, în final, la modificări metabolice. Pe de o parte, s-a constatat faptul că diferiți stimuli inflamatori, inclusiv IL-1, IL-6 și lipopolizaharidele, reglează expresia ARN-ului mesager și nivelurile serice ale leptinei [37]. Pe de altă parte, s-a observat faptul că leptina este produsă și de celulele reglatoare ale inflamației, sugerând faptul că expresia acesteia ar putea provoca sau participa la procesul inflamator prin activitate directă paracrină sau autocrină [38]. În cele din urmă, trebuie studiat efectul leptinei asupra celulelor imune și keratinocitelor din cadrul leziunilor psoriazice – sau asupra celulelor imune circulante la pacienții cu psoriazis.

levels [37]. On the other hand, leptin has been reported to be produced by inflammatory regulatory cells, suggesting that leptin expression could trigger or participate in the inflammatory process through direct paracrine or autocrine action [38]. Finally, the effect of leptin on immune cells and keratinocytes within psoriatic lesions — or on circulating immune cells in patients suffering from psoriasis — needs to be examined.

Bibliografie/Bibliography

1. McDonald CJ. Cardiovascular disease in psoriasis [letter]. *J Invest Dermatol.* 1989; 92(4):646-647.
2. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999; 135(12):1490-1493.
3. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-1741.
4. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829-835.
5. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1527-1534.
6. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-328.
7. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(6):506-509.
8. Sterry W, Strober BE, Menter A; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications: report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):649-655.
9. Henseler T, Christophers E. Disease comorbidity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982-986.
10. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-328.
11. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147:419-424.
12. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829-835.
13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-1428.
14. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome at: [http:// www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf). Accessed October, 7 2011.
15. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-67.

16. Bonifati C, Carducci M, Cordiali FP, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients: relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(5):383-387.
17. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc NutrSoc.* 2001;60(3):349-356.
18. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1-23.
19. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1847-1856.
20. Gnacińska M, MaHgorzewicz S, Stojek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworzak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci.* 2009;54:150-157.
21. Chen Y, Wu C, Shen J et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144:1571-1575.
22. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011;20:81-87
23. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol.* 2008;158:1134-1135.
24. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007;8:21-34.
25. Trayhurn P. The biology of obesity. *Proc NutrSoc.* 2005;64(1):31-38.
26. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin — the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin En.* 2005;19:4525-4546.
27. Otero M, Lago M, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):944-950.
28. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010;19:12-18.
29. Gannage-Yared MH, Khalife S, Semaan M, Fares F, JambartS, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):167-176.
30. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234-249.
31. Coimbra S, Oliveira H, Reis F et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1386-1394.
32. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-732.
33. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249-1251.
34. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:pii 289645.
35. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):768-773.
36. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinflammatory axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* 2005;15(5):692-699.
37. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J.* 2001;15(14):2565-2571.
38. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest.* 2003;111(2):241-250.
39. Miruna Ivona Bilă, Al. G. Marinescu. Prevalența sindromului metabolic la populația adultă din județul argeș - tulburări ale metabolismului lipidic. *Medicina Internă.* 2012; 3.
40. Matei C., Pop I., Jurcuț R, Ghinghină C., și colab. Romanian Multicentric Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome – ROMES, *Hellenic Journal of Cardiology,* 2008: 49: 303-309.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Vlad Mihai Voiculescu, bd Mărăști nr. 17, Sector 1, București,
Telefon 021 / 3161600 – 190/224, fax 021 / 3173052
E-mail: voiculescuvlad@yahoo.com

Correspondance address: Vlad Mihai Voiculescu, 17 bd Mărăști Street, Sector 1, Bucharest,
Phone 021 / 3161600 – 190/224, fax 021 / 3173052
E-mail: voiculescuvlad@yahoo.com