

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE
CERERE DE FINANȚARE

Titlu:

**PROTOCOL DE EVALUARE A RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU
PSORIAZIS VULGAR (PSOCARDIO)**

Termeni cheie:

1	Psoriazis
2	Visfatin
3	ELISA
4	Inflamație
5	Risc cardiovascular

Durata proiectului: 12 luni

Derscrierea proiectului de cercetare:

1. Obiective

- determinarea nivelelor serice ale Visfatinului, colesterolului total, glicemiei, trigliceridelor, CRP-ului în vederea realizării unor corelații între eventualele modificări ale acestor markeri și riscul cardiovascular al pacienților cu psoriazis;
- determinarea în dinamică a markerilor cunoscuți a avea un rol în apariția unui eveniment cardiovascular și stabilirea unei eventuale legături între modificările acestora și sexul pacientului, vârsta, antecedentele heredocolaterale, antecedentele personale patologice, condițiile de viață sau diverse terapii urmate de aceștia;
- evaluarea prin screening a factorilor de risc cardiovascular prin utilizarea hărților de risc SCORE în conformitate cu ghidul European în vigoare la pacienții diagnosticați cu psoriazis;
- stabilirea unei posibile corelații între nivelele serice ale Visfatinului și severitatea bolii (evaluată prin scor PASI);
- implementarea unei fișe de evaluare a riscului cardiovascular la pacienții diagnosticați cu diferite forme de psoriazis.

2. Context științific și motivație

Psoriazisul este o afecțiune autoimună, cronică, inflamatorie care afectează aproximativ 5% din populație. 90% din formele de psoriazis sunt reprezentate de psoriasisul în plăci sau vulgar, urmat de psoriazisul gutat, inversat, eritrodermic sau în plăci numulare (1). Eliberarea constantă de citokine proinflamatorii din cadrul etiopatogenezei acestei boli duce la apariția altor comorbidități asociate: obezitate, ateroscleroză, hipertensiune arterială, sindrom metabolic, dislipidemie (2). Mecanismele exacte nu sunt încă pe deplin stabilite, dar se consideră că, inflamația cronică ar cauza apariția stresului oxidativ și a producției în exces de radicali liberi, ambele procese favorizând formarea plăcilor aterosclerotice la nivelul vaselor sangvine (3).

Însăși expunere cronică la citokine proinflamatorii scade sensibilitatea țesuturilor la insulină, iar insulin- rezistența este asociată cu creșterea producției endoteliale de oxid nitric și creșterea secreției de endotelină -1 (4). Asocierea acestor modificări de ordin molecular cu modificările ce apar la nivel metabolic în procesul etiopatogenic al psoriazisului cresc riscul de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore pentru acești pacienți. Astfel, se consideră că acest risc este cu atât mai mare cu cât severitatea bolii este mai mare, existând chiar o corelație directă între acest risc și scorul PASI sau DLQI.

Țesutul adipos produce câteva proteine (adipokine), cum ar fi leptina, adiponectina TNF- α sau interleukina 6 care par a avea un rol important în apariția diabetului, rezistenței la insulină sau aterosclerozei (5). Visfatinul este una dintre aceste adipokine, descrisă pentru prima dată în anul 2005 de către Fukuhara *et al* și care apare printre marker-ii propuși a avea un rol în evaluarea riscului cardiovascular atât la șoarece cât și la om (6). Acesta s-a conturat ca având rol crucial în progresia proceselor de ateroscleroză și este totodată marker al disfuncției endoteliale (7, 8).

Visfatinul poate promova în mod direct inflamația vasculară prin activarea celulelor endoteliale prin activarea factorului nuclear κ -B cât și prin stimularea moleculelor de adeziune intercelulară de tipul ICAM-1, VCAM-1 sau selectina E (9). Unii autori au demonstrat deja că nivelele serice de Visfatin se corelează pozitiv cu diverși markeri inflamatori ca IL-6 sau CRP, fiind deja denumit de unii ca "marker-ul universal al inflamației cronice". Pe lângă creșterea nivelelor de IL-6, Visfatinul determină și o producție crescută de IL 1 β de la nivelul monocitelor și celulelor endoteliale. În ceea ce privește creșterea chemokinelor, Visfatinul a fost direct corelat cu superproducția de CXCL8, CXCL10, CXCL20 și TNF- α la nivelul keratinocitelor umane (10).

Nicotin adenin dinucleotid fosfat oxidaza (NADPH) este un anion superoxid care are rol în generarea de enzime proinflamatorii asociate disfuncției endoteliale. Boini *et al.* au sugerat faptul că Visfatinul ar induce activarea NADPH oxidazei, iar alți autori au sugerat chiar activarea sistemului renină-angiotensină, activare care, dacă este inadecvată conduce la creșterea riscului cardiovascular (11,12).

Din ce în ce mai multe studii încearcă să găsească veriga lipsă care să lege creșterea riscului de boală cardiovasculară cu afectarea din psoriazis. Se cunoaște deja faptul că, prin

determinarea glicemiei, a colesterolului, trigliceridelor, CRP-ului sau determinarea valorilor tensiunii arteriale se poate aprecia riscul cardiovascular pe care îl prezintă un pacient diagnosticat cu psoriazis. Scopul acestui studiu este de a determina dacă includerea Visfatinului în aceste examinări de rutină aduce informații suplimentare despre acest risc dar și evidențierea unor posibile corelații între severitatea bolii (evaluată prin scorul PASI) și marker-ii paraclinici mai sus menționați.

Deoarece abordarea pacientului cu psoriazis este întotdeauna multidisciplinară (dermatolog, reumatolog, medic de familie, psiholog), includerea unui protocol de risc cardiovascular în schema de evaluare a acestei afecțiuni inflamatorii cronice ar putea aduce schimbări majore în managementul acestei afecțiuni, iar evidențierea precoce a cazurilor cu risc ar putea îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu psoriazis.

Plecând de la supoziția clinică că pacientul cu psoriazis are un risc mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct, accident vascular cerebral, angină pectorală sau ateroscleroză), și de la datele studiilor clinice care arată că Visfatinul are un rol în inducerea proceselor de ateroscleroză, în producerea disfuncției endoteliale sau chiar în lezarea directă a patului vascular, se impun studii suplimentare pentru a clarifica legătura dintre riscul de boală cardiovasculară și nivelele serice ale acestui marker pentru a putea surprinde modificări predictibile pentru evoluția bolii (13). Întrucât există studii cu rezultate contradictorii în ceea ce privește rolul protectiv pe care îl au terapiile sistemice asupra riscului de a dezvolta o afecțiune cardiovasculară, terapia cu metotrexat sau terapiile biologice, includerea acestor pacienți în studiul de față va fi exclusă (14).

Psoriazisul nu mai este de mult privit doar ca o afecțiune a pielii, este o afecțiune sistemică inflamatorie cronică cu un risc semnificativ pentru creșterea morbidității și mortalității prin evenimente cardiovasculare. Implementarea unor măsuri de monitorizare a riscurilor asociate acestei afecțiuni, continua verificare a noilor supoziții de cercetare sau validarea unor fișe unanim acceptate în acest domeniu ar trebui să reprezinte o prioritate în managementul pacientului cu psoriazis. Toate aceste măsuri au ca scop final scăderea ratei de mortalitate cât și scăderea duratei de spitalizare la acești pacienți.

Originalitatea studiului propus constă în utilizarea unui marker relativ recent descris, pentru prima oară în România, într-un protocol de evaluare a riscului cardiovascular pentru pacienții cu psoriazis.

Un argument în plus pentru inițierea acestui concept îl reprezintă faptul că, Clinica de Dermatologie din cadrul Spitalului "Sf. Spiridon" Iași este un centru de excelență în studiul psoriazisului, aici fiind luați în evidență și tratați numeroși astfel de pacienți, centrul nostru deservind și județe conexe precum Botoșani, Vaslui, Neamț, Bacău sau Suceava.

Bibliografie:

1. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3:121-128.
CrossRefMedlineGoogle Scholar;
2. Mazlin MB, Chang CC, Baba R. Comorbidities associated with psoriasis - data from the Malaysian psoriasis registry. *Med J Malaysia* 2012; 67:518-521;
3. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* 2008;159:10-17.
4. Mosca S, Gargiulo P, Balato N, di Costanzo L, Parente A, Paolillo S et al. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2015; 178:191-199.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911;
6. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011; 20:81-87;
7. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73:595-601;
8. Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol* 2012; 167:436-439;
9. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/ visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 205:113-119;
10. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Tatsuta A, Sato S, Watanabe S: Visfatin enhances CXCL8, CXCL10, and CCL20 production in human keratinocytes. *Endocrinology* 2011, 152:3155-3164;
11. Touyz RM, Briones AM, "Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension," *Hypertension Research.* 2011; 1(34): 5-14.
12. Q. Huang, Y. Guo, H. Zeng, W. Xie, H. Yan, and H. Ding, "Visfatin stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells," *Endocrine Research.* 2011; 3(36):93-100.
13. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 271-276.
14. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(7):1121-1128.

MATERIAL ȘI METODĂ

Conform definiției OMS, screening-ul este aplicarea sistematică a unei metode de diagnostic într-o populație asimptomatică, cu scopul de a identifica acele persoane ce prezintă modificări sugestive pentru un anumit tip de boală, în vederea diminuării mortalității cauzate de acea afecțiune. Etapele acestui screening vor fi:

- indentificarea populației țintă (pacienții cu diferite forme de psoriazis, diagnostic confirmat prin examen anatomopatologic)
- invitarea populației să participe la screening
- stabilirea unor criterii de includere / excludere în studiu
- semnarea unui consimțământ informat (după aprobarea prealabilă a acestuia de către

Comisia de Etică a Spitalului)

- efectuarea testărilor pentru markerii mai sus enumerați
- diagnosticarea pentru cei cu rezultate pozitive la testare

- finalizarea
- consultul de specialitate în vederea inițierii unui tratament corespunzător în cazul persoanelor depistate cu risc cardiovascular.

În mod particular, pentru pacienții din acest studiu, abordarea interdisciplinară a cazurilor și strânsa colaborare cu un cardiolog va fi esențială în implementarea acestei fișe cât și în urmărirea lor după finalizarea studiului propus.

Practic, la pacienții diagnosticați cu psoriazis se vor recolta 3 eprubete de sânge în vederea determinării markerilor mai sus enumerați, iar pentru determinarea Visfatinului, eprubeta recoltată separat va fi centrifugată și apoi menținută la o temperatură de -80°C conform protocolului. Această stocare se poate face până la un maxim de 6 luni, ceea ce ar permite astfel completarea lotului de studiu. Având în vedere faptul că, psoriazisul este o afecțiune cronică și că pacienții se prezintă în Clinica noastră regulat pentru reevaluarea clinico-biologică, recoltarea sângelui pentru studiul propus va implica doar o singură eprubetă în plus față de cele necesare unei reevaluări. Astfel, se va produce un minim disconfort pacientului, pentru a crește gradul de acceptare a implicării sale în cercetarea propusă.

Metoda prin care vom evidenția Visfatinul este **ELISA** (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) și reprezintă la ora actuală, una din cele mai des folosite metode de indentificare și apreciere cantitativă a citokinelor, anticorpilor, antigenelor, hormonilor sau a altor molecule. Criteriile de excludere vor fi următoarele: terapia biologică, fototerapia, boala vasculară manifestă, sindromul metabolic, vârsta sub 18 ani, sarcina, stări de imunosupresie (neoplazie, infecția HIV, pacienții dializați sau afecțiuni de tip autoimun).

Analiză statistică

După culegerea datelor, într-o formă accesibilă pentru a le asigura caracterul informațional, se va efectua prelucrarea acestora. Acțiunile de prelucrare vor cuprinde etapa de ordonare, sistematizare, centralizare și reducere a volumului informațiilor culese, prin operații succesive de grupare, sortare, codificare și sintetizare. Datele vor fi centralizate în baze de date SPSS 18 și prelucrate cu funcțiile statistice la care acestea se pretează. Se vor folosi testele chi pătrat și testul t-student pentru a compara diferite proporții și medii.

Prelucrarea primară, respectiv sistematizarea datelor prin centralizare și grupare, va conduce la obținerea indicatorilor primari, care se prezintă sub formă de mărimi absolute. Pe baza indicatorilor primari, prin diferite procedee statistice de comparare, abstractizare și generalizare se vor obține indicatorii derivați.

PLAN DE REALIZARE A PROIECTULUI

	ACTIVITĂȚI	Buget fără TVA	Buget cu TVA
ETAPA I	<ul style="list-style-type: none"> • Documentarea (realizarea lecturii critice a articolelor de specialitate pe subiectul psoriazis și risc cardiovascular) • Examinarea preliminară a pacienților diagnosticați cu psoriazis vulgar și evaluarea riscului cardiovascular prin determinarea diferiților parametri (TA, glicemie, colesterol, trigliceride, CRP, Visfatin) • Analize de laborator: <ul style="list-style-type: none"> - prelevarea de sânge și stocarea acestuia la -80°C până la utilizare, în cazul reacției ELISA - recoltarea de sânge în vederea determinării celorlalți markeri studiați • Examinarea completă a pacienților (stabilirea indicelui de masă corporală, TA) 	2000 €	480 €
ETAPA II	Analiza statistică a datelor obținute și stabilirea eventualelor corelații între modificările markerilor testați și severitatea bolii (scor PASI)	1000 €	240 €
ETAPA III	Finalizarea proiectului și diseminarea rezultatelor	1000 €	240 €

Buget 4000 € (fără TVA)

Necesar

- Kit evidențiere Visfatin prin metoda ELISA
- Criotuburi pentru menținerea probelor la -80° C până la alcătuirea lotului de studiu
- Cheltuieli deplasare în vederea diseminării rezultatelor obținute.

Oferim

- Lotul de pacienți
- Baza materială a Clinicii de Dermatologie și a Laboratorului de Imunologie a Spitalului Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași.

Echipa de studiu

Director proiect – ANDRESE ELENA

Medic specialist în specialitatea Dermato-venerologie, asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași.

Lista de lucrări științifice publicate și comunicate ca autor principal:

- Gheucă Solovăstru L, Vâță D, Stătescu L, Constantin MM, **Andrese E**. Skin cancer between myth and reality, yet ethically constrained. Revista Română de Bioetică 2014; 2(12): 47-52.
- Gheuca Solovastru L, Vâță D, Stîncanu A, Ciubara AM, **Andrese E**. – The psychosocial impact on patients with skin neoplasia. Bulletin of Integrative Pshychiatry. 2013; 3(58): 33-38.
- **Andrese E**, Gheucă Solovăstru L, Țăranu T, Iancu LS. Epidemiological and pathological aspects of skin cancer in North East of Romania. Revista Medico-Chirurgicală. 2014 Apr- Jun; 118 (2): 457-462.
- Gheucă Solovăstru L, Vâță D, Stătescu L, **Andrese E**. Pachydermodactyly- Role of local corticotherapy. Revista Medico-Chirurgicală. 2014 Jul-Sep;118(3):643-8.
- Gheucă Solovăstru L, Vâță D, Stătescu L, **Andrese E**. The psychiatric burden of chronic dermatological diseases. Bulletin of Integrative Pshychiatry. 2014; 3(62): 31-43.
- **Andrese E**, Gheucă Solovăstru L, Dimofte G, Ferariu D, Porumb V, Vâță D, Iancu LS. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm- a rapidly evolving entity. Revista Medico-Chirurgicală. 2015 Apr- Jun; 119 (2): 379-383.
- Stîncanu A, **Andrese E**, Stătescu L, Vâță D, Solovăstru L. Leptin- a systemic inflammation marker in vulgar psoriasis associated with metabolic syndrome. Dermato Venerol. 2014; 4(59): 209-2016.

Echipa de cercetare

Nume, Prenume	Funcție	Loc de muncă
Prof. univ. dr. Maria Crișan	Medic primar Dermato- venerologie, doctor în științe medicale	UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, Disciplina de Dermatologie
Conf. Univ. dr. Elena Rezuș	Medic primar Reumatologie, doctor în științe medicale	UMF "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Reumatologie
Conf. univ. dr. Tatiana Țăranu	Medic primar Dermato- venerologie, doctor în științe medicale	UMF "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Dermatologie
Sef. lucrări dr. Dan Vâță	Medic primar Dermato- venerologie, doctor în științe medicale	UMF "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Dermatologie
Sef. Lucrări dr. Cristian Sătescu	Medic primar Cardiologie, doctor în științe medicale	UMF "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Cardiologie Medicală
Asist. Univ. dr. Laura Stătescu	Medic primar Dermato- venerologie, doctor în științe medicale	UMF "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Dermatologie
Roxana Postolică	Psiholog specialist clinician	Institutul Regional de Oncologie, Iași

Semnătură

Director de proiect
Asist. Univ.dr. Andrese Elena



Data

20.05.2016