

## WPLYW KREMU/SPRAYU ARGOTIAB\* NA ZMIANY SKÓRNE ZWIĄZANE Z OTYŁOŚCIĄ: DOŚWIADCZENIE WŁASNE U 200 PACJENTÓW.

Danila Capoccia, Federica Coccia i Frida Leonetti

Zakład Medycyny Doświadczalnej, Uniwersytet Sapienza w Rzymie

2014

### STRESZCZENIE

**TŁO:** Otyłość jest powszechnie uznawana na Zachodzie za epidemię; niewiele jednak uwagi poświęcano wpływowi otyłości na skórę. Otyłość jest odpowiedzialna za zmiany czynności bariery skórnej, gruczołów łojowych i wytwarzanie łoju, gruczoły potowe, naczynia limfatyczne, budowę i czynność kolagenu, gojenie ran, mikrokrążenie i duże naczynia oraz podskórną tkankę tłuszczową. Dodatkowo sugerowano rolę otyłości w szeregu chorób dermatologicznych, w tym rogowaceniu ciemnym, hiperandrogenizmie, hirsutyzmie i trądziku, rozstępach, obrzęku limfatycznym, przewlekłej niewydolności żylniej, nadmiernemu rogowaceniu podeszwowemu, zapaleniu tkanki łącznej, zakażeniom skórnym, ropnym zapaleniu gruczołów potowych, łuszczycy, zespole insulinooporności i dnie przewlekłej.

**CEL:** Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie związku między otyłością a zaburzeniami dermatologicznymi i ocena wpływu kremu i sprayu Argotiab na te zmiany. Krem Argotiab zawiera kompleks dwutlenku tytanu połączonego kowalencyjnie z jednowartościowym srebrem i dimetykonem. Produkt ten wytwarza na zmianie skórnej barierę przeciwdrobnoustrojową i chroni ją przed wzrostem bakterii. Dzięki temu umożliwia lepsze i szybsze gojenie zmian skórnych.

**WYNIKI:** U 200 leczonych pacjentów ze zmianami skórnymi stwierdzono szybką poprawę pod względem regeneracji skóry, także bez zastosowania antybiotyku i/lub innych terapii.

**WNIOSKI:** Krem lub spray Argotiab prowadziły do szybkiej naprawy skóry bez działań niepożądanych, co umożliwiło pacjentom stosowanie leczenia przez cały okres obserwacji.

### WSTĘP

Otyłość jest narastającym na całym świecie problemem. Około 30% Amerykanów cierpi na otyłość. Częstość występowania otyłości waha się od 7% we Francji do 32,8% w Brazylii. Otyłość najczęściej występuje u kobiet i osób w podeszłym wieku, ale jest coraz częstsza także u dzieci<sup>(1)</sup>. Istnieje powszechna zgodność co do tego, że otyłość zwiększa ryzyko choroby wieńcowej, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, choroby zwyrodnieniowej stawów i bezdechu sennego. Wiadomo także, że jest bezpośrednio powiązana z ryzykiem raka piersi, endometrium i okrężnicy, chorobami pęcherzyka żółciowego, a pośrednio z lękiem i depresją<sup>(2)</sup>. Natomiast niewiele uwagi zwracano na wpływ otyłości na skórę. Często łączono otyłość z różnymi zaburzeniami skórnymi, na przykład rogowaceniem ciemnym, hiperandrogenizmem i hirsutyzmem, rozstępami, które mogą być objawami chorób wydzielania wewnętrznego. Dodatkowo istnieje wiele chorób zaostrzających chorobę skóry, takich jak obrzęk limfatyczny, przewlekła niewydolność żylna, nadmierne rogowacenie podeszwowe, zakażenie skóry, wyprzenie, zakażenia bakteryjne i ropne zapalenie gruczołów potowych, które wymagają leczenia miejscowego i (lub) ogólnoustrojowego<sup>(3-4)</sup>.

### Choroby skórne z zaostrzonym przebiegiem spowodowanym przez otyłość

U otyłych pacjentów obrzęk limfatyczny jest wynikiem utrudnienia przepływu limfy. U takich pacjentów obrzęk limfatyczny objawia się początkowo w postaci miękkiego, ciastowatego obrzęku, najczęściej pojawiającego się na stopach i rozszerzającego się proksymalnie. Wraz z upływem czasu dalsze nagromadzenie płynu, zmniejszona dostawa tlenu i czynność makrofagów prowadzą do włóknienia i przewlekłego stanu zapalnego<sup>(5)</sup>. W warunkach zmniejszonego utlenowania tkanek obrzęk limfatyczny stanowi podłoże hodowlane dla wzrostu bakterii<sup>(5)</sup>. Dochodzi do nawracających zakażeń bakteryjnych w chorobowo zmienionej tkance, co prowadzi do dalszego bliznowacenia okołolimfatycznego i utrudnienia przepływu limfy, podtrzymując błędne koło chorobowe.

Otyłość jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju **przewlekłej niewydolności żyłnej**. Zwiększone ciśnienie śródbrzusze występujące u otyłych pacjentów stanowi siłę utrudniającą powrót żylny z kończyn dolnych. W efekcie może dochodzić do niewydolności zastawek żylnych, poszerzenia żył i ostatecznie żylaków<sup>(6)</sup>. Stwardnienie skórno-tłuszczowe i owrzodzenie żyłne (Rycina 1) mogą być powikłaniami przewlekłej niewydolności żyłnej. Włókniejące zapalenie tkanki tłuszczowej w przebiegu stwardnienia skórno-tłuszczowego objawia się obecnością zapadniętych, brązowawych obszarów stwardniałej skóry właściwej i tkanki podskórnej. Proces ten najczęściej występuje w obrębie nóg.



Rycina 1.  
Owrzodzenie w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej

Często w obrębie kończyn dolnych lub innych miejsc występują **przeczosity** spowodowane nieswoistym świądem, pieczeniem i dyskomfortem skórny. W efekcie dochodzi do zakażenia tych zmian.

Pacjenci otyli są poddawani większemu uciskowi podeszwowemu w trakcie chodzenia i stania oraz mają szersze przodostopia. W trakcie marszu dochodzi także do nieprawidłowego przenoszenia masy ciała, co zmienia ustawienie stopy, prowadząc do wystąpienia zwiększonego naprężenia w obrębie wyniosłości kostnych. **Nadmierne rogowacenie** można traktować jako odpowiedź fizjologiczną na uraz mechaniczny<sup>(7)</sup>.



Rycina 2. Nadmierne rogowacenie

Otyłość zwiększa częstość występowania **zakażeń skóry**. Wprawdzie **wyprzenie (Rycina 3)** nie jest pierwotnie chorobą zakaźną, jest jednak umieszczane w tej kategorii z uwagi na częste współwystępowanie drożdży, bakterii lub grzybów w płytkach. Zmacerowane, zaczerwienione płytki rozwijające się w obrębie fałdów skórnych, takich jak fałdy podsutkowe, płciowo udowe, pachowe i brzuszne, są spowodowane zarówno zwiększonym tarciem, jak i wilgocią w obrębie tych obszarów<sup>(8)</sup>.



Rycina 3. Wyprzenie

Pacjenci otyli mają większe fałdy skórne i silniej się pocą w wyniku przegrzania, ze względu na grubą warstwę tłuszczu podskórnego, co zwiększa zarówno komponent tarcia, jak i wilgoci. Istnieje liniowa zależność między nasileniem otyłości a wyprzeniem.

Otyłość może być powiązana z licznymi zakażeniami bakteryjnymi, od prostych, takich jak zapalenie mieszków włosowych i czyraczność, po poważniejsze zakażenia obejmujące różę i martwicze zapalenie powięzi, które wymagają hospitalizacji<sup>(9-10)</sup>. Róża najczęściej jest spowodowana przez paciorkowce i jest znanym powikłaniem obrzęku limfatycznego w obrębie kończyn. Wykazano, że otyłość bez współistniejącego obrzęku limfatycznego jest także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju róży.

Martwicze zakażenia skóry obejmują martwicze zapalenie tkanki łącznej<sup>(11)</sup> i martwicze zapalenie powięzi. Martwicze zapalenie powięzi to głębokie zakażenie zgorzelinowe tkanki podskórnej, które prowadzi do postępującego niszczenia powięzi i tkanki tłuszczowej, ale sporadycznie oszczędza skórę. Odpowiednie leczenie musi obejmować agresywne oczyszczenie chirurgiczne całej tkanki martwiczej, wsparcie żywieniowe i antybiotyki o szerokim spektrum działania.

**Ropne zapalenie gruczołów potowych** to przewlekła choroba nawrotowa, objawiająca się ropniami, przetokami i bliznowaceniem głównie wzdłuż skórnych gruczołów apokrynowych<sup>(12)</sup>. Etiologia ropnego zapalenia gruczołów potowych jest w dalszym ciągu słabo poznana, ale wydaje się, że choroba ta jest spowodowana głównie niedrożnością mieszków włosowych z wtórnym zajęciem gruczołów apokrynowych. Nie wykazano jednoznacznego związku między otyłością a tą chorobą ropną, ale prawdopodobnie otyłość jest czynnikiem zaostrzającym chorobę podstawową w wyniku nasilenia sił tarcia i działania androgenów.

Hiperandrogenizm może być wynikiem zwiększonego wytwarzania wewnątrzpochodnych androgenów w wyniku zwiększonej objętości tkanki tłuszczowej (która syntetyzuje testosteron) i hiperinsulinemii (która nasila wytwarzanie androgenów w jajnikach). Wirylizm skórny może obejmować hirsutyzm, trądzik i łysienie androgenne.



Rycina 4. Trądzik

## METODY

Do badania włączono 200 kolejnych pacjentów (130 kobiet i 70 mężczyzn) z zaburzeniami dermatologicznymi i przebadano ich w naszym Oddziale Metabolicznym i Diabetologicznym ukierunkowanym na otyłość i zaburzenia metaboliczne. Średni wskaźnik BMI był równy  $44,4 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>, a średni wiek  $43,9 \pm 10,9$  lat. U 60 z 200 pacjentów występowała cukrzyca typu 2 z hemoglobiną glikozylowaną (HbA1c)  $7,9 \pm 2,1\%$ .

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

	Pacjenci bez cukrzycy		Pacjenci z cukrzycą	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Liczba	50	90	20	40
Masa ciała (kg)	$130,4 \pm 15,3$	$123,6 \pm 15,6$	$115 \pm 26,3$	$101 \pm 18,3$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$44,5 \pm 6,33$	$42,6 \pm 5,6$	$40,3 \pm 7,33$	$38,6 \pm 5,6$
Glikemia (mg/dl)	$95,2 \pm 32,1$	$96 \pm 36,7$	$170,2 \pm 62,3$	$157,6 \pm 56,7$
HbA1c (%)	$5,0 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,7$	$8,1 \pm 1,8$	$7,7 \pm 1,7$
Całkowity cholesterol (mg/dl)	$206,5 \pm 46,2$	$195 \pm 39,3$	$219,5 \pm 36,1$	$222 \pm 27,3$
Cholesterol LDL (mg/dl)	$119,9 \pm 39,4$	$113,7 \pm 32,2$	$136,9 \pm 39,4$	$145 \pm 22,5$
Cholesterol HDL (mg/dl)	$47,3 \pm 11,1$	$49,6 \pm 11,1$	$35,6 \pm 15,3$	$38,9 \pm 13,7$
Triglicerydy (mg/dl)	$156,6 \pm 29,1$	$177,8 \pm 141,8$	$189,6 \pm 129,1$	$187,8 \pm 141,8$

U wszystkich pacjentów szczegółowe badanie dermatologiczne zostało przeprowadzone przez konsultanta - dermatologa, który odnotował wszystkie nieprawidłowości i choroby skórne nasilane przez otyłość. W szczególności u 110 pacjentów występowała przewlekła niewydolność żylna, którą scharakteryzowano także badaniem ultrasonograficznym dopplerowskim układu żylnego, u 98 stwierdzono obrzęk limfatyczny, u 100 nadmierne rogowacenie podeszwowe, u 120 (100 kobiet) zakażenia skórne, takie jak wyprzenie w okolicy podeszwy.

Tabela 2. Częstość występowania zmian skórnych u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy

	Pacjenci bez cukrzycy	Pacjenci z cukrzycą
Liczba	140	60
Owrzodzenie w wyniku przewlekłej niewydolności żylny	65 (46,4%)	45 (75%)
Obrzęk limfatyczny	65 (46,4%)	33 (55%)
Przeczosy	60 (42,8%)	33 (55%)
Nadmierne rogowacenie podeszwowe	77 (55%)	23 (38,3%)
Wyprzenie	71 (50,7%)	49 (81,6%)
Trądzik	58 (41,4%)	22 (36,6%)

U każdego uczestnika badania leczono powikłania metaboliczne i krążeniowe, aby uzyskać najlepszą kontrolę parametrów krwi.

- Wszyscy pacjenci otrzymywali krem lub spray naprawczy Argotiab, którego stosowanie było praktyczniejsze u pacjentów z gorszą zdolnością do poruszania się i trudnościami z samoobsługą.
- *Krem i spray Argotiab zawierają kompleks dwutlenku tytanu połączonego kowalencyjnie z jednowartościowym srebrem i dimetykonem. Produkt ten wytwarza na zmianie skórnej barierę przeciwdrobnoustrojową i chroni ją przed wzrostem bakterii. Z tego powodu umożliwia lepsze i szybsze gojenie zmian skórnych.*
- Wszystkim pacjentom zalecono stosowanie kremu lub sprayu dwa razy dziennie, przez co najmniej jeden tydzień, do czasu ustąpienia zaburzeń skórnych.

## WYNIKI

U wszystkich pacjentów wystąpiła poprawa stanu skóry. W szczególności u 80 pacjentów z zakażeniami skórnymi doszło do całkowitej regeneracji skóry, bez zastosowania antybiotykoterapii. U pacjentów, u których występowały zmiany będące wynikiem przewlekłej niewydolności żylniej, doszło do istotnej poprawy, a u połowy do całkowitego wyleczenia bez konieczności stosowania leków przeciwkrzepliwych.

**Tabela 3. Pacjenci, u których wystąpiła poprawa bez zastosowania innych leków**

	Pacjenci bez cukrzycy	Pacjenci z cukrzycą
Liczba	140	60
Owrzodzenie w wyniku przewlekłej niewydolności żylniej	55 / 65 (85%)	35 / 45 (78%)
Obrzęk limfatyczny	50 / 65 (77%)	25 / 33 (76%)
Przeczosy	60 / 60 (100%)	33 / 33 (100%)
Nadmierne rogowacenie podeszwowe	60 / 77 (78%)	18 / 23 (78%)
Wyprzenie	63 / 71 (89%)	41 / 49 (84%)
Trądzik	32 / 58 (55%)	13 / 22 (59%)

- **Proces gojenia owrzodzeń wydawał się przebiegać najszybciej. Dodatkowo pacjenci podawali osłabienie wrażenia ciężkości nóg. U żadnego z nich nie doszło do nasilenia zmian skórnych.**
- U pacjentów z nadmiernym rogowaceniem podeszwowym doszło do zmniejszenia obszaru nadmiernego rogowacenia. W okresie obserwacji skóra podeszwowa wydawała się bardziej miękka niż w czasie włączenia do badania.
- Wszyscy pacjenci z łuszczycą stosowali produkt Argotiab (krem lub spray), ale bez uzyskania poprawy w zakresie zmian skórnych.
- **U żadnego pacjenta nie stwierdzono działań niepożądanych stosowanego produktu.**
- **U żadnego pacjenta nie stwierdzono zaostżenia zmian skórnych.**

## OMÓWIENIE

Otyłość wiąże się z szeregiem istotnych zmian funkcji barierowej skóry. Loffler, Aramaki i Effendy<sup>(13)</sup> badali, z użyciem metod bioinżynierii, zależność między BMI a czynnością naskórka. U osób otyłych występowała istotnie większa przelnaskórkowa utrata wody i silniejszy rumień w porównaniu z osobami kontrolnymi, co sugeruje istnienie fundamentalnie zaburzonej bariery naskórkowej. Wielu autorów wcześniej stwierdziło, że pacjenci z chorobliwą otyłością mają suchą skórę i zaburzoną naprawę bariery skórnej.

Z tego powodu ważne jest posiadanie leków, które przyspieszają regenerację i naprawę zmian skórnych.

Wiadomo, że otyłość istotnie wpływa na skórę i fizjologię całego organizmu. W świetle rosnącej liczby pacjentów otyłych coraz ważniejsze staje się, aby dermatolodzy mogli modyfikować i dostosowywać leczenie miejscowe i ogólnoustrojowe dla pacjentów otyłych. Często stosowane leki, takie jak doustnie podawana izotretynoina i gryzeofulwina, wymagają przeliczenia dawki na masę ciała; natomiast dermatolodzy często zlecają je pacjentom otyłym w zbyt małych dawkach, ze względu na lęk przed działaniami toksycznymi leków. Dodatkowo pacjenci otyli są szczególnie podatni na zagrożenia związane z leczeniem, takie jak wzrost stężenia triglicerydów w surowicy pod wpływem doustnego podawania izotretynoiny. Czasami niezbędne jest także dostosowanie dawki leków do masy ciała pacjenta<sup>(14)</sup>. U pacjentów otyłych z łuszczycą leczenie metotreksatem podawanym ogólnoustrojowo wiąże się z wyższym ryzykiem hepatotoksyczności. Polekowy wzrost masy ciała jest także istotnym działaniem niepożądanym wielu leków często zleczanych przez dermatologów<sup>(15)</sup>. Taki wzrost masy ciała może prowadzić do braku przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjentów oraz do zaostrzenia schorzeń współistniejących, związanych z otyłością.

**Krem lub spray Argotiab prowadziły do szybkiej naprawy skóry bez działań niepożądanych, co umożliwiło pacjentom stosowanie leczenia przez cały okres obserwacji.**

**U chorych na cukrzycę, u których zmiany skórne są bardziej agresywne i których leczenie jest trudniejsze, uzyskaliśmy także szybką poprawę, nawet bez zastosowania innych leków.**

## WNIOSEK

Pomimo tego, że otyłość jest postrzegana jako ważny problem zdrowia publicznego i pomimo coraz częstszego jej występowania, niewiele uwagi poświęcano wpływowi otyłości na skórę. Otyłość jest odpowiedzialna za różne zmiany fizjologii skóry i sugerowano, że odgrywa rolę w wielu chorobach dermatologicznych. Biorąc pod uwagę rosnącą liczbę pacjentów otyłych, dermatolodzy muszą współpracować z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i pacjentami, w celu ograniczenia szkodliwego wpływu otyłości na skórę. Uważamy, że Argotiab (krem lub spray) to skuteczna terapia zmian skórnych związanych z otyłością, który jest bardzo praktyczny w stosowaniu i może być bardzo użyteczny w praktyce klinicznej.

**W podsumowaniu, w praktyce klinicznej oba produkty cechuje użyteczność w leczeniu owrzodzeń i zmian skórnych u pacjentów z otyłością i/lub cukrzycą. Ich zastosowanie pozwala na szybkie zmniejszenie zapalenia i zakażeń, umożliwiając równocześnie złagodzenie bólu i w miarę możliwości regenerację skóry.**

## PIŚMIENNICTWO

1. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the USA. *Obesity Review* 2005; 6: 5-7
2. Pender JR, Pories WJ. Epidemiology of obesity in the United States. *Gastroenterology Clinical North America* 2005; 34: 1-7.
3. Garcia-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzales-Barranco J. Dermatoses in 156 obese adults. *Obesity Research* 1999; 7: 299-302
4. Gil Yosipovitch, Amy DeVore. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestation of obesity. *Journal American Academy Dermatology*. 2010; 901-16
5. Garcia-Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *American Journal Clinical Dermatology* 2002; 3: 497-506
6. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impair microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. *Circulation* 2004; 49: 600-6
7. Noah S. Scheinfeld. Obesity and Dermatology. *Clinics in Dermatology*. 2004;22: 303-09
8. Biaunie G, Kalis B. cutaneous complications of massive obesity. *Review Practice* 1993; 43: 1930-4
9. Watson RR, Petro TM. Resistance to bacterial and parasitic infections in the nutritionally compromised host. *Critical Reviewer Microbiology* 1984; 43: 1930-4
10. Mousa AM, Soliman MM, Hamza MR. obesity and skin disease. *J Egypt Public Health Association* 1977; 52: 65-74
11. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sabe N. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *European Journal Clinical Microbiologic Infective Disease* 2003; 22: 151-7
12. Jemec GB. Medical treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2004; 5: 1767-70
13. Loffler H, Haramaki JU, Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Skin Research Technology* 2002; 22: 360-6
14. Sun YN, Lu JF, Joshi A, Compton P, Kwon P, Bruno RA. Population pharmacokinetics of efalizumab following long term subcutaneous weekly dosing in psoriasis subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 45: 468-76
15. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non alcoholic steato-hepatitis in methotrexate-induced liver injury. *Journal Gastroenterology Hepatology* 2001; 16: 1395-401

\* Oryginalna nazwa produktu użytego w badaniach obserwacyjnych Chetosil Repair krem/spray. W tekście zamieniono nazwę z Chetosil Repair na Argotiab, który jest analogicznym produktem tego samego producenta dostępnym na rynku polskim.

