

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 jednowartościowych jonów srebra połączonych z cząsteczką tytanu 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⁽¹⁾. 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⁽²⁾. 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⁽³⁻⁴⁾.

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⁽⁵⁾. W warunkach zmniejszonego utlenowania tkanek obrzęk limfatyczny stanowi podłoże hodowlane dla wzrostu bakterii⁽⁵⁾. 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⁽⁶⁾. 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 **przeczosy** spowodowane nieswoistym świądem, pieczeniem i dyskomfortem skórny. W efekcie dochodzi do zakażenia tych zmian.

Pacjenci otyli są poddawani większemu uciskowi podszwowej 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⁽⁷⁾.



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⁽⁸⁾.



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⁽⁹⁻¹⁰⁾. 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⁽¹¹⁾ 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⁽¹²⁾. 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/m², 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 ²)	$44,5 \pm 6,33$	$42,6 \pm 5,6$	$40,3 \pm 7,33$	$38,6 \pm 5,6$
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 jednowartościowych jonów srebra połączonych z cząsteczką tytanu 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 zaostrzenia zmian skórnych.**

OMÓWIENIE

Otyłość wiąże się z szeregiem istotnych zmian funkcji barierowej skóry. Loffler, Aramaki i Effendy⁽¹³⁾ badali, z użyciem metod bioinżynierii, zależność między BMI a czynnością naskórka. U osób otyłych występowała istotnie większa przeznaskórkowa 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⁽¹⁴⁾. 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⁽¹⁵⁾. 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.

