

Atopowe zapalenie skóry a choroby sercowo-naczyniowe

Atopic dermatitis and cardiovascular disease

MILENA WOJCIECHOWSKA

Katedra Zdrowia Publicznego, Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Polityki Zdrowotnej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła choroba zapalna o złożonej etiologii i nie do końca poznanym patomechanizmie. AZS dotyczy nie tylko skóry. To choroba ogólnoustrojowa przebiegająca z udziałem wielu mediatorów reakcji zapalnej. W ostatnich latach podejmuje się liczne próby oceny wpływu AZS na rozwój innych chorób przewlekłych, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD). Niektóre dane potwierdzają, że u chorych z AZS częściej niż w populacji zdrowej występują CVD, a ryzyko ich wystąpienia rośnie wraz z ciężkością AZS. Nie mniej, wiele doniesień nie potwierdza aby AZS implikowało do wystąpienia CVD. Niewątpliwym jest, że zarówno AZS jak i CVD wykazują wspólne czynniki ryzyka: otyłość, palenie papierosów, siedzący tryb życia, stres, niedobór witaminy D. Prawdopodobnie ten wspólny mianownik skutkuje współwystępowaniem obu jednostek. Z uwagi na rosnący odsetek zachorowań na AZS i CVD koniecznym jest prowadzenie dalszych rozważań choćby w zakresie działań prewencyjnych.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, choroby sercowo-naczyniowe, epidemiologia, profilaktyka

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease with a complex etiology and pathomechanism not fully understood. AD is not just about the skin. It is a systemic disease that involves many mediators of the inflammatory reaction. In recent years, numerous attempts have been made to assess the effect of AD on the development of other chronic diseases, including cardiovascular disease (CVD). Some data confirm that in patients with AD, more often than in the healthy population there is CVD, and the risk of their occurrence increases with the severity of AD. Nevertheless, many reports do not confirm that AD implies CVD. Undoubtedly, both AD and CVD share common risk factors: obesity, smoking, sedentary lifestyle, stress, vitamin D deficiency. This common denominator probably results in the co-occurrence of both diseases. Due to the growing percentage of cases of AD and CVD, it is necessary to conduct further considerations, even in the area of preventive activities.

Keywords: atopic dermatitis, cardiovascular disease, epidemiology, prevention

© *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (2): 34-38

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Milena Wojciechowska

Katedra Zdrowia Publicznego
Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Polityki Zdrowotnej
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Sandomierska 16, 85-830 Bydgoszcz
tel./fax. 52 585 54 09; e-mail: milena.wojciechowska@cm.umk.pl

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła choroba zapalna. Najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, do 2. roku życia. Stanowi pierwszy element tzw. „marszu alergicznego”, odnoszącego się do sekwencyjnego występowania po sobie chorób alergicznych w toku trwania życia (wyprysk atopowy - alergiczny nieżyt nosa - astma oskrzelowa) oraz podkreślającego zmienność obrazu alergii wraz z wiekiem chorego. Klinicznie AZS cechuje się intensywnym świadem, typową lokalizacją zmian skórnych (miejsca „zgięciowe”) oraz ich charakterystyczną morfologią (suchość skóry, rumień, obrzęk, krosty, grudki, pęcherzyki, nadżerki) [1]. Częstość występowania AZS w populacji dziecięcej szacuje się na ok. 10% [2]. Odsetek chorych dorosłych uzyskany w meta-analizie międzynarodowej (USA, Kanada, Europa, Japonia) wynosi 2,1-4,9% [3], przy czym niektóre doniesienia podają, że już 7% dorosłych Amerykanów choruje na AZS [4]. Różnice geograficzne zauważalne w epidemiologii AZS wynikają przede wszystkim z roli czynników środowiskowych w etiologii choroby, do któ-

rych należą m.in.: lokalna szata roślinności (przewaga ma-łocząsteczkowych pyłków uczulających), zanieczyszczenia powietrza, wysoki poziom urbanizacji, styl życia [5]. Z uwagi na rosnący odsetek chorych, AZS niewątpliwie jest istotnym problemem zdrowia publicznego. Choroba znacząco obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin a także prowadzi do poważnych konsekwencji socjoekonomicznych [1].

W praktyce klinicznej u danego pacjenta często stwierdza się więcej niż jedną chorobę alergiczną. Współwystępowanie chorób alergicznych uwarunkowane jest m.in. podobieństwem w zakresie patomechanizmu niektórych chorób, jednoczesną ekspozycją na alergeny różnego pochodzenia czy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku występowania alergii. Nie budzącym wątpliwości jest fakt współwystępowania AZS z innymi chorobami atopowymi takimi jak astma, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne choroby narządu wzroku (alergiczne zapalenie spojówek i rogówki). Nierzadko występujące w AZS zaburzenia ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (alergia pokar-

mowa, dysfagia) świadczyć mogą o eozynofilowym zapaleniu przełyku [2, 6]. Depresja i zaburzenia lękowe bywają efektem pogorszenia stanu psychicznego chorych z AZS. Liczne badania na temat jakości życia w AZS jednoznacznie wykazują, że u pacjentów tych występuje spadek nastroju, obniżenie samooceny, wycofanie z życia towarzyskiego/zawodowego. AZS należy do grupy skórnych zaburzeń psychosomatycznych, czyli nasilanych lub wyzwanych przez czynniki natury psychologicznej, które nie są jednak bezpośrednią przyczyną choroby [7].

AZS to choroba nie tylko skóry. To przewlekła choroba o charakterze ogólnoustrojowym, w patomechanizmie której uczestniczy wiele mediatorów reakcji zapalnej [1]. AZS jest chorobą trwającą przez całe życie, co jest znacznym obciążeniem dla układu immunologicznego. Z uwagi na złożoną etiologię AZS oraz ciągłą ewolucję w zakresie etiopatogenezy i patomechanizmu chorób alergicznych, ważnym problemem jest ryzyko rozwoju innych chorób wykazujących wspólne z AZS czynniki predysponujące do zachorowania. W literaturze dostępnych jest wiele prac podejmujących problematykę AZS w kontekście związku z ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD). Celem licznych badań jest weryfikacja hipotezy, jakoby AZS implikowało do wystąpienia w przyszłości zawału mięśnia sercowego, udaru, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy typu 2. Niestety, dostępne analizy nie dostarczają jednoznacznych wyników, przez co samo zagadnienie bywa przedmiotem sporu między badaczami [8].

W niniejszej pracy przedstawiono rozważania na temat związku AZS z chorobami sercowo-naczyniowymi. W toku analizy literatury przedmiotu zwrócono uwagę na czynniki środowiskowe, które stanowić mogą wspólny mianownik dla omawianej zależności.

AZS jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych?

Ryzyko sercowo-naczyniowe to prawdopodobieństwo wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej lub zgonu z jej powodu w określonym czasie. Z uwagi na mnogość czynników ryzyka w praktyce bierze się pod uwagę główne, takie jak: wiek, płeć, wartość ciśnienia skurczowego, stężenie cholesterolu całkowitego, palenie papierosów. Ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego służy skala SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) [9]. Większość dotychczasowych badań nie potwierdza jednoznacznie aby AZS było istotnym czynnikiem ryzyka CVD, jednak podaje się wnioski świadczące o istnieniu pewnych korelacji pomiędzy tymi chorobami. W badaniu *Canadian Partnership for Tomorrow Project* (CPTP) Drucker i wsp. [10] za hipotezę przyjęli zwiększone ryzyko zachorowania na udar, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego oraz cukrzycę typu 2 u pacjentów z AZS. Badacze poddali analizie 21379 przypadków AZS u dorosłych w wieku 30-74 lata. Oceniono zmienne takie jak: wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wartość wskaźnika BMI, palenie papierosów, konsumpcja alkoholu, czas przeznaczony na sen i aktywność fizyczną, współistnienie chorób przewlekłych. Stwierdzono brak korelacji pomiędzy ryzykiem CVD a AZS i współistniejącą astmą, podobnie jak w grupie AZS bez astmy. Wykazano, że wiek (niższy) oraz płeć (żeńską) istotnie korelują z niższym wskaźnikiem ryzyka CVD. Z kolei palenie papierosów (przyjęto wskaźnik wypalonych min. 100 papierosów w ciągu swojego życia) predysponuje do wystąpienia udaru, zawału mięśnia ser-

cowego i nadciśnienia tętniczego ale nie wiąże się istotnie z podniesionym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2. Badanie nie potwierdziło także związku pomiędzy wczesnym rozpoznaniem AZS a ryzykiem wystąpienia udaru, zawału mięśnia sercowego, nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy typu 2. Podobne wnioski przedstawili Thyssen i wsp. [11], których praca dostarcza ciekawego spojrzenia na poruszony temat poprzez pryzmat geograficzno-kulturowy, gdyż przedstawione dane dotyczą populacji USA, Kanady, Tajwanu, Korei Południowej, Niemiec i Danii. Stwierdzono, że w populacji amerykańskiej i tajwańskiej AZS częściej występuje u pacjentów z chorobą wieńcową, a nie wykazano takiej zależności w populacji europejskiej. Zbliżone wyniki przedstawili Radtke i wsp. (Niemcy), którzy oszacowali, że odsetek pacjentów z chorobami serca jest niższy w grupie AZS niż w grupie bez AZS [12]. Wydawać się może, że przyczyn powyższych zależności należy dopatrywać w uwarunkowaniach stylu życia odmiennych w aspekcie międzykontynentalnym. Jednakże nie jest to oczywiste, gdyż dane literaturowe nie są spójne. Na przykład we wspomnianym wcześniej badaniu z Tajwanu [10] potwierdzono, że u pacjentów z AZS występuje zwiększone o niemal 30% ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego i zawału mięśnia sercowego. Podobną zależność stwierdzono w populacji duńskiej, gdzie dodatkowo oszacowano również, że ryzyko CVD wzrasta wraz z ciężkością AZS – jest wyższe u chorych z umiarkowanym i ciężkim AZS [13]. Silverberg i wsp. [6] podkreślają, że nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 korelują z wiekiem chorych na AZS: im starsi pacjenci tym częstsze ich występowanie. Z kolei u młodszych pacjentów z AZS częściej obserwowano kolejno astmę, alergię pokarmową i zaburzenia lękowe/depresję. CVD częstsze były u mężczyzn, zaburzenia lękowe i depresja częściej dotyczyły kobiet. W świetle powyższych badań stwierdzić można, że zarówno w AZS jak i w CVD ważną rolę odgrywają czynniki środowiskowe i kulturowe. Prawdopodobnie właśnie te uwarunkowania stanowią podłoże do współwystępowania tych chorób bądź wzrostu ryzyka ich wystąpienia u pacjentów atopowych. Istotne w przebiegu (zaostreniach) AZS czynniki takie jak otyłość, niska aktywność fizyczna czy palenie papierosów są również czynnikami determinującymi choroby kardiologiczne i metaboliczne [2, 11]. Wspólne elementy etiologiczne zwiększają ryzyko ogólne, gdyż wpływ pojedynczego czynnika ryzyka rośnie w przypadkach współistnienia innych czynników ryzyka, które wzajemnie nasilają swoje niekorzystne działanie [9].

Nadwaga/otyłość, aktywność fizyczna

Głównym czynnikiem kardioprotekcyjnym jest prozdrowotny styl życia, czyli zespół zachowań obejmujący niestosowanie używek (głównie palenia papierosów), stosowanie diety niskotłuszczowej, kontrolę masy ciała, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i glikemii, regularną aktywność fizyczną. Zarówno wysoka masa urodzeniowa jak i utrzymująca się w dzieciństwie wysoka wartość wskaźnika BMI predysponują do otyłości i jej zdrowotnych konsekwencji w późniejszym życiu. Jako że, choroby atopowe najczęściej mają swój początek w pierwszych latach życia, zwraca się szczególną uwagę na wczesne czynniki predysponujące do ich wystąpienia i wdrożenie działań prewencyjnych. Wykazano zależność pomiędzy zbyt wysoką wartością wskaźnika BMI u niemowląt a wystąpieniem AZS we wczesnym dzieciństwie (do 2. roku życia), przy czym nie potwierdzono aby wartość BMI korelowała z ciężkością choroby [14].

W nowozelandzkim badaniu SCOPE (*Screening for Pregnancy Endpoints*) z udziałem ponad 3 tysięcy kobiet, zespół O'Donovana [15] przeanalizował czynniki ryzyka AZS w 1. roku życia dziecka. Wykazano istotność statystyczną pomiędzy masą ciała (w kilogramach) i wartością percentylu 80 lub więcej, oszacowanymi w 2. dniu życia dziecka a wystąpieniem AZS w czasie do 12. miesiąca życia. Podobnych obserwacji dokonali Byberg i wsp. [16] potwierdzając korelację pomiędzy wartością BMI we wczesnym dzieciństwie a wystąpieniem AZS w późniejszym wieku. Otyłość w wieku rozwojowym nieodzownie wiąże się z większym ryzykiem jej powikłań w życiu dorosłym w postaci chorób kardiologicznych, metabolicznych, układu ruchu. Wraz ze wzrostem wartości BMI wzrasta ryzyko rozwoju CVD, a szczególnie negatywną rolę odgrywa otyłość typu brzuszego. Syntetyzowane w tkance tłuszczowej i uwalniane do krwioobiegu cytokiny, hormony czy substancje wazoaktywne, takie jak leptyna, adiponektyna, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1), białko C-reaktywne (CRP) wpływają na budowę i funkcje układu sercowo-naczyniowego. Otyłość prowadzi także do oporności tkanek na insulinę, a insulinooporności często towarzyszy nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia. Kluczowym poza sposobem odżywiania czynnikiem predysponującym do otyłości jest siedzący tryb życia. Wysiłek fizyczny to powszechnie uznany czynnik o pozytywnym wpływie na stan zdrowia całego organizmu. Systematyczna aktywność fizyczna prowadzi do zmian regulacji czynnościowej układu krążenia poprzez modyfikację hemodynamiki zmian morfologicznych w sercu i w naczyniach krwionośnych. Osoby aktywne fizycznie cechują się wyższą sprawnością i wydolnością fizyczną, większą tolerancją wysiłku, wolniejszą częstością skurczów serca w spoczynku niż osoby prowadzące siedzący tryb życia. Aktywność fizyczna pomaga także utrzymać prawidłowe ciśnienie tętnicze i profil lipidów, zwiększa wrażliwość na insulinę [9]. W badaniach na temat znaczenia aktywności fizycznej w AZS bierze się pod uwagę wskaźniki takie jak liczba dni w ciągu tygodnia z aktywnością trwającą minimum 60 minut, czas spędzony na oglądaniu telewizji, czas spędzony w trybie siedzącym (szkoła, praca). Potwierdzono niską aktywność fizyczną u chorych z AZS w populacji amerykańskiej, a nie wykazano różnic w zakresie aktywności fizycznej pomiędzy chorymi z AZS a osobami zdrowymi w populacji szwedzkiej [17, 18]. Lim i wsp. [19] potwierdzili zbyt małą aktywność fizyczną u chorych z AZS. Pacjenci wykazywali się skłonnością do biernego spędzania czasu wolnego oraz siedzącym trybem życia.

Palenie papierosów

Palenie papierosów jest ważnym czynnikiem środowiskowym upośledzającym pracę układu immunologicznego, zarówno w aspekcie odpowiedzi komórkowej jak i humoralnej. Znaczenie palenia papierosów w etiologii AZS i CVD jest bezsporne. Dotyczy to palenia czynnego jak i biernego. Potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie AZS u dzieci narażonych na bierne palenie, przy czym wypalanie przez matkę/rodziców więcej niż 1 paczki papierosów dziennie korelowało z ciężkością AZS [20]. Również w populacji dorosłych, AZS rozpoznaje się częściej u osób ekspozowanych na bierne palenie w warunkach domowych czy w środowisku pracy [11]. AZS częściej występuje u palących mężczyzn niż palących kobiet, przy czym podstawą tej zależności

jest prawdopodobnie większy odsetek palących mężczyzn w danych poddanych analizie [21]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne szacuje, że u ok. 28% palących mężczyzn i u ok. 13% palących kobiet w wieku 35-69 lat wystąpi zawał serca. Na terenie Unii Europejskiej 15% wszystkich zgonów powiązanych jest z nikotynizmem. Z kolei Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że w populacji światowej w ciągu roku umiera niemal 600 tysięcy biernych palaczy [22].

Stres

Ważną rolę w przebiegu AZS odgrywają czynniki psychoneuroimmunologiczne oraz stres emocjonalny. Związane jest to głównie z zaostrzeniami AZS pod wpływem czynników psychologicznych. Efektem działania stresorów są m.in. zaburzenia w funkcjonowaniu ochronnej bariery naskórkowej, upośledzenie odpowiedzi osi podwzgórze-przysadka-nadnercza czy zmiany wydzielanych cytokin (przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku fenotypu limfocytów Th2) [23, 24]. AZS pogarsza samopoczucie chorych. Wynika to z długotrwałego i nawrotowego przebiegu AZS oraz „odsłoniętej” (widocznej dla otoczenia) lokalizacji zmian skórnych. Skutkuje to zaburzeniami nastroju, które pod względem psychologicznym uwarunkowane są obawą przed negatywnym postrzeganiem ze strony innych osób, obniżeniem samooceny, odczuciem piętna (stygmatyzacji). Znaczny odsetek chorych z AZS zgłasza problemy w budowaniu relacji interpersonalnych, również związków partnerskich na skutek odczuwalnego spadku pewności siebie i spadku poczucia własnej godności [19]. Dane epidemiologiczne wskazują również na istnienie związku pomiędzy czynnikami psychologicznymi a chorobami układu krążenia. Podstawy korelacji stres psychiczny-choroby układu krążenia dotyczą aktywacji współczulnego układu nerwowego, modulacji osi podwzgórze-przysadkowo-nadnerczowej ze zwiększeniem syntezy kortyzolu, zwiększonej syntezy amin katecholowych a także zaburzeń rytmu serca i nadciśnieniem tętniczym. Znany jest związek nagłego stresu emocjonalnego z wystąpieniem zawału serca, zagrażających życiu zaburzeń rytmu czy nawet zgonem [25, 26].

Witamina D

W ostatnich latach podjęto próby oceny udziału witaminy D w patofizjologii chorób alergicznych. Pomimo, iż publikacje naukowe na ten temat są coraz liczniejsze, nadal niezadowalający jest stan wiedzy o roli witaminy D w etiologii, patomechanizmie i przebiegu AZS. Uzyskane dotychczas wyniki dowodzą, że u znacznego odsetka pacjentów z AZS występuje obniżone stężenie witaminy D, u chorych stężenie witaminy D jest niższe w porównaniu z grupą kontrolną [27]. Sugeruje się, że stopień zaawansowania AZS może zależeć od wielkości zasobów witaminy D w organizmie, gdyż wykazano związek pomiędzy stopniem nasilenia objawów choroby a stężeniem witaminy D w surowicy [27, 28]. Obserwowano także pozytywny efekt suplementacji witaminą D w grupach pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim stopniem nasilenia objawów, przez co korzystnym wydaje się być włączenie witaminy D jako leczenia uzupełniającego w terapii AZS [29]. Nie mniej, niektóre badania nie potwierdzają takowej skuteczności, a kwestia ta wymaga prowadzenia dalszych badań. Podobnie jest w przypadku analizy roli witaminy D

w etiologii CVD. Oddziaływanie witaminy D na układ sercowo-naczyniowy ma charakter bezpośredni jak i pośredni. Kalcytrol wpływa bezpośrednio na aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), na działanie płytek krwi, układu współczulnego i układu krzepnięcia krwi. Pośrednio, witamina D wpływa na metabolizm glukozy i lipidów oraz ciśnienie tętnicze [30]. Z jednej strony istnieją dowody na istotną rolę witaminy D w rozwoju czynników ryzyka chorób kardiometabolicznych, zwłaszcza zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego. Z drugiej jednak strony, pomimo oczywistego faktu znaczenia witaminy D w prawidłowym funkcjonowaniu całego organizmu dowody na protekcyjne działanie witaminy w kierunku chorób sercowo-naczyniowych nadal są niewystarczające [31].

Odsetek zachorowań na AZS i CVD znacząco rośnie na przestrzeni ostatnich lat. W obecnej chwili nie można jednoznacznie stwierdzić, aby obecność którejs z omawianych chorób warunkowała rozwój innej. Złożoność czynników etiologicznych i ich ciągła ewolucja skutkuje zmieniającym się obrazem klinicznym wywoływanych chorób. Jednocześnie, zmianom i lepszemu poznaniu podlega patomechanizm chorób przewlekłych. Przy zauważalnym wzroście zainteresowania naukowego tematyką przedstawioną w niniejszej pracy spodziewać się można w przyszłości bardziej zadowalającego wyjaśnienia korelacji pomiędzy AZS i CVD. Póki co, pewnym w rozwoju AZS i CVD jest udział przedstawionych czynników ryzyka i szczególnie uwagę należy skierować na minimalizowanie ich występowania w społeczeństwie.

Piśmiennictwo

1. Millan M, Mijas J. Atopowe zapalenie skóry-patomechanizm, diagnostyka, postępowanie lecznicze, profilaktyka. *Nowa Pediatria* 2017; 21: 114-22.
2. Hong Ch, Sussman G, Turchin I, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section III: Evaluation of atopic dermatitis patients for comorbidities. *J Cutan Med Surg* 2018; 22: 175-205.
3. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy* 2018; 73: 1284-93.
4. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient-burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2018; 121: 340-7.
5. Pesce G, Marcon A, Carosso A, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 1180-7.
6. Silveberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2018; 121: 604-12.
7. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy* 2018; 73: 214-20.
8. Drucker AM, Flohr C. Atopic dermatitis and cardiovascular disease: have we seen enough to refute a causal link? *Br Assoc Dermatol* 2018; 178: 1233-45.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74: 821-936.
10. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, et al. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1043-51.
11. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, et al. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017; 178: 1272-9.
12. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017; 3: 151-7.
13. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol* 2016; 138: 310-12.
14. Berents TL, Carlsen KCL, Mowinckel P, et al. Weight-for-length, early weight-gain velocity and atopic dermatitis in infancy and at two years of age: a cohort study. *BMC Pediatr* 2017; 17: 141-6.
15. O'Donovan SM, O'Bhourihane J, Murray DM, et al. Neonatal adiposity increases the risk of atopic dermatitis during the first year of life. *J Allerg Clin Immunol* 2016; 137: 108-17.
16. Byberg KK, Eide GE, Forman MR, et al. Body mass index and physical activity in early childhood are associated with atopic sensitization, atopic dermatitis and asthma in later childhood. *Clin Translat Allerg* 2016; 6: 33-42.
17. Silverberg JI, Song J, Pinto D, et al. Atopic dermatitis is associated with less physical activity in US adults. *J Inv Dermatol* 2016; 136: 1714-16.
18. Lonne-Rahm SB, Sundström I, Nordlind K, et al. Adult atopic dermatitis patients and physical exercise: a Swedish questionnaire study. *Acta Dermatol Venerol* 2014; 94: 185-7.
19. Lim MS, Lee CH, Sim S, et al. Physical activity, sedentary habits, sleep and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Yonsei Med J* 2017; 58: 1040-6.
20. Fotopoulou M, Iordanidou M, Vasileiou E, et al. A short period of breastfeeding in infancy, excessive house cleaning, absence of older sibling and passive smoking are related to more severe atopic dermatitis in children. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 56-63.
21. Hye-Mi M, Yoonjung K, Yeunhee K, et al. Association between smoking type and prevalence of atopic dermatitis and asthma in men and women. *Int J Nurs Pract* 2017; 24: 1-8.
22. Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, et al. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. *Health Sci J* 2014; 8: 274-9.
23. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. *Lekarz POZ* 2015; 1: 39-50.
24. Lim V, Ho R, Tee AI, et al. Anxiety and depression in patients with atopic dermatitis in a Southeast Asian Tertiary Dermatological Centre. *Ann Acad Med Singapore* 2016; 45: 451-5.
25. Sara JD, Prasad M, Eleid MF, et al. Association between work-related stress and coronary heart disease: a review of prospective studies through the job strain, effort-reward balance and organizational justice models. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: 12-24.
26. Giannoglou GD, Koskinas KC. Mental stress and cardiovascular disease: growing evidence into the complex interrelation between mind and heart. *Angiology* 2015 66: 5-7.
27. Han TY, Kong TS, Kim MH, et al. Vitamin D status and its association with the SCORAD score and serum LL-37 level in Korean adults and children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2015; 27: 10-14.
28. Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allerg Immunol* 2014; 25: 30-5.
29. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 303-7.

30. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertension* 2018; 24: 9-14.
31. Scrag R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608-16.