



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV

Kadlecová Markéta

**Obezita u pacientů s psoriázou jako rizikový faktor
ischemické choroby srdeční**

*Obesity in Patients with Psoriasis as a Risk Factor of
Ischemic Heart Disease*

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Kadlecová Markéta

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Prof. MUDr. Petr Arenberger, MBA, DrSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Dermatovenerologická klinika, 3. LF**

UK

Datum a rok obhajoby: 8. června 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 24. května 2010

Kadlecová Markéta

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi pomohli s vytvořením diplomové práce. Děkuji vedoucímu práce prof. MUDr. Petru Arenbergerovi, MBA, DrSc. za vstřícnost a věnovaný čas na vedení práce a své rodině a přátelům za podporu.

Obsah

ÚVOD	6
1. OBEZITA.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE OBEZITY	7
1.2 ETIOPATOGENEZE OBEZITY	7
1.3 FYZIOLOGICKÁ FUNKCE TUKOVÉ TKÁŇE.....	8
1.3.1 Adipokiny	8
1.4 HODNOCENÍ OBEZITY	10
1.5 ZDRAVOTNÍ RIZIKA SPOJENÁ S OBEZITOU	12
1.6 ZÁVISLOST MORTALITY NA BMI	13
1.7 OBEZITA JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR ICHS	13
2. PSORIÁZA	14
2.1 EPIDEMIOLOGIE PSORIÁZY	14
2.2 ETIOLOGIE A PATOGENEZE.....	14
2.3 SPOUŠTĚCÍ MECHANISMY PSORIÁZY	16
2.4 KOMORBIDITY PSORIÁZY	18
3. PSORIÁZA A ICHS.....	20
3.1 PSORIÁZA JAKO NEZÁVISLÝ RIZIKOVÝ FAKTOR ICHS	20
3.2 STYČNÉ BODY PATOGENEZE PSORIÁZY A ATEROSKLERÓZY	21
3.2.1. Zánět a ateroskleróza	22
3.2.2 Zánět a psoriáza	24
4. VZÁJEMNÝ VZTAH OBEZITY A PSORIÁZY	26
4.1 EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE	26
4.2 SPOLEČNÉ PATOGENETICKÉ MECHANISMY	26
5. MOŽNOST INTEGROVANÉHO PŘÍSTUPU V TERAPII PSORIÁZY	29
5.1 LÉČBA OBEZITY	29
5.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA SPOLEČNÝCH ZÁNĚTLIVÝCH PROCESŮ	30
5.2.1 Metotrexát.....	31
5.2.2 Biologická léčba	31
5.2.2.1 Inhibitory TNF- α	33
5.2.3 Fototerapie	33
6. MOŽNOSTI PREVENCE ICHS U PACIENTŮ S PSORIÁZOU.....	34
6.1 LÉČBA HYPERTENZE	34
6.2 LÉČBA A PREVENCE PSORIÁZY	35
6.3 PREVENCE A LÉČBA OBEZITY	36
6.3.1 Doporučení pro přístup k pacientům s psoriázou	39
ZÁVĚR	41
SOUHRN.....	42
SUMMARY	43
POUŽITÉ ZKRATKY	44
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	46

Úvod

Téma obezity u pacientů s psoriázou jako rizikového faktoru ICHS jsem si vybrala z několika důvodů.

Jedná se o podkategorii problematiky metabolického syndromu, která vzhledem k narůstající mortalitě ve vyspělých zemích na kardiovaskulární onemocnění, nabývá stále většího významu a vyžaduje zvýšenou pozornost odborníků.

Konkrétní zaměření na psoriázu jako rizikový faktor jsem zvolila, protože spadá do oblasti mého zájmu, kterým je dermatologie.

Měla jsem možnost prostudovat výsledky řady odborných studií zabývajících se problematikou psoriázy, metabolického syndromu a biologické léčby autoimunitních onemocnění, které ovlivnily výběr zaměření práce. Tyto studie a odborné články využiji jako základ pro souhrnnou část své práce. Jejím cílem je vysvětlit problematiku souvislosti patogeneze i léčby obezity a psoriázy se zaměřením na prevenci ischemické choroby srdeční.

Dále se zaměřím na péči o obézní psoriatiky z hlediska sekundární prevence. Mým cílem bude definovat některé aspekty, které jsou specifické pro tuto skupinu pacientů a vytvořit seznam doporučení jako návrh edukačního materiálu pro zdravotníky nedermatologických oborů, kteří mají takto postižené pacienty ve své péči.

Tento přehled by měl obsahovat konkrétní doporučení a sloužit pro lepší uvědomění nutnosti individuálního přístupu k pacientovi s popisovanou kombinací onemocnění a zvýšených nároků na roli lékaře jako podporovatele aktivního postoje pacienta k sekundární prevenci.

1. Obezita

1.1 Epidemiologie obezity

Obezita je chronické onemocnění definované patologickým množením tukové tkáně v organismu. V současnosti se obezita stává stále častějším psychosociálním a medicínským problémem, zvláště ve vyspělých zemích s vysokým stupněm urbanizace, nadbytkem kaloricky bohaté stravy a západním typem stravovacích návyků. Podle údajů International Obesity Task Force z roku 2000 vzestup prevalence obezity v evropských zemích dosahuje 10-40% a to zejména v průběhu posledních 10-20 let. V České republice proběhla v roce 2002 studie hodnotící prevalenci obezity v populaci. Podle této studie je obézních 13,4% mužů a 16,1% žen a nadváhou trpí 22,8% mužů a 14,9 % žen, přičemž nadváhu v tomto případě hodnotili jako BMI 27-30, obezitu pak jako BMI>30. [1] Stále větším problémem je také obezita u dětí. [2]

Světová zdravotnická organizace prohlásila obezitu na základě výsledků multicentrické studie MONICA (MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), která byla realizována v průběhu 80. a 90. let minulého století v řadě států světa včetně České republiky, za epidemii 21. století. S přejímáním západního životního stylu se obezita dnes stává problémem i v zemích, kde se dříve téměř nevyskytovala. Obezita je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou, související především s vyšším výskytem onemocnění kardiovaskulárního systému. [2]

1.2 Etiopatogeneze obezity

V etiologii a patogenezi obezity je stále mnoho nejasností. Obezita je multifaktoriálně dědičné onemocnění, vyvolává ji kombinace faktorů zevních a genetických. Vzniká vlivem dlouhodobé pozitivní energetické bilance, stavu, kdy dojde k porušení energetické rovnováhy a příjem energie převáží její výdej, u geneticky predisponovaných jedinců. Podíl faktorů na určování tělesné hmotnosti

je následující: 40% genetické faktory a 60% zevní faktory. Obezita je všeobecně považována za onemocnění významně související s životním stylem a podíl genetických faktorů je podceňován. [2]

Stoupající energetický příjem má na svědomí především styl stravování ve vyspělých zemích, a to hlavně zvýšený příjem sacharidů a tuků. Ukazuje se však, že na stoupající prevalenci obezity se více než stravovací návyky podílí pokles energetického výdeje. Vede k tomu sedavý způsob života a nedostatek pohybové aktivity.

1.3 Fyziologická funkce tukové tkáně

Klasické funkce tukové tkáně jsou:

- zásobárna energie
- mechanická ochrana organismu
- tepelný izolátor
- zdroj adipokinů
- ochrana před postprandiálním vzestupem lipidů a tím ochrana před ektopickým ukládáním tuku

1.3.1 Adipokiny

Tuková tkáň je aktivní sekreční orgán. Jednotlivé hormony a působky, které jsou produkovány tukovou tkání, se nazývají adipokiny. Adipokiny se uplatňují při regulaci chuti k jídlu, ovlivňují výdej tělesné energie (termogeneze) a citlivost na inzulin. Dále ovlivňují průběh zánětu a imunitní systém, působí také na cévní

endotel a metabolismus steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk. Většina adipokinů je primárním produktem jiné tkáně, jen málo jich je specifických jen pro tukovou tkáň. [3]

Adipokiny lze rozdělit do několika skupin:

- **hormony:** leptin, rezistin, angiotensinogen, adiponektin
- **cytokiny:** TNF- α (nádory nekrotizující faktor), IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 (monocytární chemotaktický protein)
- **enzymy:** cytochrom P450 aromatáza, lipoproteinová lipáza, 17 β -hydroxybutyrátdehydrogenáza 1 a 2, PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazmionogenu 1), ACE, adiposin
- **prostacykliny:** PGE2
- **růstové faktory:** VEGF, HGF

1.4 Hodnocení obezity

V současné době se při hodnocení obezity nejčastěji používá Queteletův index tělesné hmotnosti, tzv. Body Mass Index – BMI. BMI se stanoví jako podíl tělesné hmotnosti v kilogramech ku čtverci tělesné výšky v metrech. Na základě řady epidemiologických studií bylo stanoveno normální BMI v rozmezí 18,5-25. Obezita je definována jako BMI větší než 30, 25-30 se označuje jako nadváha. (viz Tab.č.1)

Vzorec pro výpočet BMI:

$$\text{BMI} = \text{váha [kg]} / (\text{výška [m]})^2$$

Tab. 1: Klasifikace obezity (dle WHO, 1997)

BMI	Klasifikace	Riziko komplikací obezity
<18.5	podváha	nízké (riziko jiných chorob)
18,8-24,9	norma	minimální
25,0-29,9	nadváha	nízké
30,0-34,9	I. stupeň obezity	zvýšené
35,0-39,9	II. stupeň obezity	vysoké
>40,0	III. stupeň obezity	velmi vysoké

Hodnocení tělesné váhy pomocí BMI má mnoho výhod. Výpočet je relativně jednoduchý, hraniční hodnoty jsou dobře zapamatovatelné, je dostatečně univerzální a tak umožňuje srovnávání různých populací. Má ale i své limity při použití u jednotlivců. Nezohledňuje pohlaví, věk a tělesnou konstituci. Výsledek je také zkreslen u nemocných s deformitami páteře, po amputaci končetiny apod. To může vést ke stanovení chybné diagnózy ve smyslu falešné pozitivivity u osob s vysoce vyvinutou svalovou tkání a naopak falešně negativní diagnózy u osob s relativně vysokým zastoupením tukové tkáně na úkor ostatních složek těla (tzv. frustní obezita).

Při hodnocení obezity s ohledem na její komplikace je tedy nutné také zohlednit množství tukové tkáně a její distribuci v rámci organismu. Normální podíl tukové tkáně na celkové tělesné hmotnosti se udává v rozmezí 10-15% u mužů a 20-25% u žen. Podle distribuce tukové tkáně rozlišujeme dva typy obezity, gynoidní a androidní. Gynoidní typ (ženský, periferní, typ hruška) je častější u žen, v souvislosti se zdravotními riziky se tento typ považuje za méně rizikový. Androidní typ obezity (mužský, centrální, typ jablko) je typičtější pro muže, a představuje významný rizikový faktor pro rozvoj složek metabolického syndromu a je také jednou z jeho diagnostických známek.

Nejvyužívanějším ukazatelem při hodnocení distribuce tukové tkáně je obvod pasu, případně poměr obvodu pasu a obvodu boků. Rizikové hodnoty jsou u mužů obvod pasu >94 cm - zvýšené riziko a při obvodu pasu >102 cm vysoké riziko, u žen je zvýšené riziko >80 cm, vysoké riziko >88 cm. Poměr pas/boky má hraniční hodnoty u mužů 1,0 a u žen 0,85. [4]

1.5 Zdravotní rizika spojená s obezitou

Komplikace obezity mohou být rozděleny dle Leana do dvou skupin, na komplikace mechanické nebo metabolické.

Mechanické komplikace jsou způsobeny vysokou tělesnou hmotností, patří mezi ně např. bolesti v zádech, vyšší výskyt úrazů, artrózy, syndrom spánkové apnoe, varixy, intertrigo, poruchy hojení ran, komplikace úrazů a operačních výkonů, otoky, dušnost a respirační insuficience, zvýšené pocení, apod. Redukce hmotnosti musí být vysoká, aby došlo k příznivému ovlivnění těchto komplikací.

Mezi metabolické komplikace řadíme především složky metabolického syndromu: inzulínová rezistence, diabetes II. typu a poruchy glukózové tolerance, dyslipoproteinémie, ischemická choroba srdeční, hypertenze, poruchy menstruačního cyklu a neplodnost, hirsutismus, výskyt některých nádorů a cholelitiáza. Složky metabolického syndromu nechápeme dnes již jako komplikace v pravém slova smyslu. Mají společnou patogenezi a z epidemiologických studií plyne, že např. obezita je příčinou DM II. typu nebo hypertenze, stejně však i opačně, že hypertenze či DM II. typu v osobní anamnéze významně předpovídají vzestup hmotnosti. Nelze tedy přesně určit, co je příčina a co následek. Na příznivé ovlivnění metabolických komplikací stačí většinou ztráta hmotnosti už 5 až 10%, proto dnes převažuje léčebná strategie mírného hmotnostního úbytku, tzv. moderate weight loss, která je reálná pro většinu pacientů.

Dalším zdravotním rizikem obezity může být její nepřímé působení na psychiku, obezita je také udávána jako rizikový faktor pro některá autoimunitní onemocnění. Komplikace se objevují i při léčbě obezity. [4]

1.6 Závislost mortality na BMI

Obezita zvyšuje riziko úmrtnosti. Závislost mezi indexem tělesné hmotnosti a mortalitou vystihuje graf s křivkou typického tvaru do písmene U nebo J. Úmrtnost u mužů je nejnižší v rozmezí BMI 23,0 – 24,9, nižší i zvyšující se BMI je spojeno s nárůstem mortality. U žen je optimální rozmezí s nejnižší mortalitou 19,0 – 22,9. Zvýšená úmrtnost při nižším BMI je pravděpodobně důsledkem poklesu beztukové hmoty. Lépe je tedy být fit & fat než unfit & unfat („obézní sportovec“ lépe než „hubený lenoch“). Bylo prokázáno, že na zvýšené úmrtnosti se při nízkém BMI významně podílí kouření a s ním spojená onemocnění (plicní choroby, onemocnění GIT). Zvýšená úmrtnost při zvyšujícím se BMI jde především na vrub diabetu, kardiovaskulárním onemocněním, onemocněním žlučníku a některým nádorům. [2]

1.7 Obezita jako rizikový faktor ICHS

Řada prospektivních epidemiologických studií srovnávala vliv zvýšeného BMI na úmrtnost v souvislosti s ischemickou chorobou srdeční. Podle těchto studií zvyšuje nadváha riziko úmrtí na ICHS u žen 2,2-2,3x a u mužů 1,7x, přičemž podíl nadváhy na úmrtnost na ICHS činí u žen 25-28% a u mužů 20%. Výskyt ischemické choroby srdeční významně ovlivňuje vedle nadváhy a distribuce tuku především kouření a složení stravy.

Obezita představuje predispozici k inzulinové rezistenci, diabetu a dyslipidémii, a tím působí nepřímo jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Na druhé straně tuková tkáň produkuje vlastní cytokiny, např. TNF- α a IL-6. Prostřednictvím těchto mediátorů se tuková tkáň podílí na aterogenezi samostatně, bez zprostředkovaného účinku přes inzulin a dyslipidémii. Je tedy samostatným rizikovým faktorem ischemického poškození srdce způsobeného aterosklerózou. [2]

2. Psoriáza

2.1 Epidemiologie psoriázy

Psoriáza je chronické zánětlivé autoimunitní neinfekční onemocnění s projevy převážně na kůži. Prevalence onemocnění se v současnosti pohybuje podle různých údajů kolem 2-4% a tím se psoriáza řadí mezi nejčastější dermatologické onemocnění vůbec. Mezi hospitalizovanými pacienty na kožních odděleních tvoří pacienti s psoriázou až 7%. [5]

Začátek onemocnění má typicky dva statistické vrcholy: první mezi 16. až 20. rokem (I. typ) a druhý mezi 45. až 55. rokem (II. typ), může se však objevit v kterémkoliv věku. První typ převažuje u žen, má familiární výskyt a častěji těžší průběh. Druhý typ je častější u mužů, nebývá familiární, klinický průběh bývá obvykle mírnější. U žen začíná onemocnění v průměru o 2 roky dříve. Nástup psoriázy se v posledních letech posunuje do stále nižších věkových skupin. Závažný je také celkový vzestup prevalence psoriázy v posledních letech, který se týká především bělošského obyvatelstva. Příčiny mohou být různé. Uvažuje se o negativních civilizačních faktorech, které se shodují s nejčastějšími spouštěcími mechanismy psoriázy, jako jsou: stres, vysokokalorická strava a tendence k přejídání, alkoholizmus, častější výskyt infekcí horních cest dýchacích, větší množství užívaných chemoterapeutik a konzumace chemicky upravených potravin. Dále nedostatek slunečního záření, ať už je příčina v pobytu v uzavřených prostorech, nebo v průmyslovém znečištění ovzduší. Díky těmto faktorům se psoriáza může řadit mezi tzv. civilizační choroby. [5]

2.2 Etiologie a patogeneze

Psoriáza patří mezi dědičně podmíněná onemocnění. Svědčí pro to epidemiologické údaje, kdy riziko vzniku onemocnění dítěte zdravých rodičů je 12%, pokud je jeden z rodičů nemocný, je šance pro dítě 10-20%, v případě, že jsou postiženi oba rodičové, je riziko pro dítě 50%. U jednovaječných dvojčat je

riziko vzniku onemocnění u druhého dvojčete 90%. Je tedy zřejmé, že na vzniku onemocnění se nepodílejí jen genetické faktory, ale také faktory negenetické.

Psoriazigeny jsou pravděpodobně lokalizovány na krátkém raménku 6. chromosomu, a to v oblasti mezi HLA I. a III. třídy. Dalšími možnými geny jsou geny na 17. chromosomu (q17q), dále pak připadají v úvahu chromosomy 2, 4, 8, 16, 19, 20. Psoriáza je pravděpodobně také vázána na chromosomový pás genů 1q21, což jsou klastrové geny pro regulaci epidermální proliferace. [5]

Různé klinické typy psoriázy bývají asociovány s určitým typem HLA systému. Vzhledem k tomu, že struktura HLA, která je geneticky podmíněná a individuální, váže antigen při jeho prezentaci T lymfocytům, zvýšený výskyt určitých alel HLA u pacientů s psoriázou svědčí pro to, že specifický antigen, který se více váže na HLA struktury příslušného typu, se také podílí na patogenezi psoriázy. Protože komplex antigenního peptidu s molekulami HLA třídy I. je vázán receptory na T lymfocytech typu CD8+, přisuzuje se role v patogenezi psoriázy i těmto buňkám. Např. u psoriasis vulgaris se nejčastěji zjišťuje asociace s HLA antigeny B13 a B17, u gutátního typu převažuje HLA Cw6 a B17, další typické antigeny jsou B27, B8, B13, DR7, a další.

V patogenezi psoriázy se uplatňují především tyto patologické procesy:

- Abnormální diferenciaci a proliferaci keratinocytů vedoucí k hyperplazii dermis.
- Aktivace endotelií a tedy zvýšená angiogeneze v místě projevu psoriázy.
- Infiltrace zánětlivými buňkami, a to především T lymfocyty, APC a polymorfonukleáry.

Urychlená proliferace abnormálních keratinocytů vede ke zkrácení intervalu jejich postupu ze stratum basale do stratum corneum. U normální kůže tento postup trvá přibližně 28 dní (podle lokalizace), u psoriatika je zkrácen až jen na 4 dny.

V současné době se stále větší role v patogenezi psoriázy přisuzuje T lymfocytům. Jejich počet je zvýšený v časných projevech onemocnění, jejich inhibice imunosupresivy má příznivý účinek. Předpokládána se, že Langerhansovy buňky (kožní dendritické buňky) po rozeznání dosud neznámého antigenu putují do spádové lymfatické oblasti, tam prezentují antigen T lymfocytům. Naivní T lymfocyty se přemění na paměťové buňky schopné specifické odpovědi tvorbou Th1 cytokinů (TNF- α , IL-2, interferon γ), ty dále aktivují místní zánětlivou odpověď. Sekrece IL-8 vede k chemotaxi neutrofilů do epidermis. [6]

Kromě Th1 lymfocytů se na patogenezi psoriázy podílí také lymfocyty Th 17, které jsou známé pro své působení u řady jiných autoimunitních onemocnění. V případě, že jsou Th lymfocyty exponovány TGF- β (Transforming Growth Factor) nebo IL-6, pak IL-23 stimuluje Th17 lymfocyty k produkci IL-6 a IL-17. [7]

2.3 Spouštěcí mechanismy psoriázy

Spouštěcí mechanismy psoriázy můžeme rozdělit na vnitřní (endogenní) a vnější (exogenní).

Mezi exogenní faktory patří např. fyzikální poškození kůže (tření, tlak, UV záření), různé chemické vlivy (toxické látky, léky: beta blokátory, lithium, antimalarika, zlato, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, NSAID) a biologické vlivy (jiné zánětlivé dermatózy, tinea, ekzémy, herpes apod.)

Působení místních exogenních spouštěcích mechanismů vysvětluje tzv. Köbnerův fenomén (izomorfní dráždivý účinek). Má dvě fáze, první nespecifickou a druhou

specifickou. První fáze znamená nespecifický zánět, který se objeví po místní traumatizaci kůže. U nepsoriatického jedince dojde k zahojení do 2 týdnů, u psoriatika navazuje za 2-3 týdny fáze druhá, specifická, vznik somatické eflorescence – papuly, která přetrvává a má tendenci splývat s okolními eflorescencemi a vytvářet ložiska.

Existuje také negativní varianta Köbnerova fenoménu, kdy např. dlouhodobý tlak v určitém místě má za následek zlepšení psoriázy (hodinky na ruce, sádrová dlahy). Příčinou je pravděpodobně omezení místního prokrvení.

Mezi endogenní vlivy řadíme infekční onemocnění, stres, hormonální změny, některé léky, metabolická a systémová onemocnění, kouření, obezitu a další.

U dětí a mladých osob převažují jako vnitřní spouštěcí mechanismy streptokokové angíny. Výsev psoriázy následuje obvykle za 2-4 týdny od začátku angíny. V tomto případě je možno za možného činitele vinit i podaná antibiotika. U dospělé populace jsou z infekčních příčin častějšími spouštěcími mechanismy virové infekce horních cest dýchacích. Dále se obviňují fokální infekční ložiska, jako zánět žlučníku, adnexitida, záněty močových cest..., různá metabolická onemocnění, při kterých má psoriáza také častěji horší průběh, diabetes mellitus, dna, obezita, hypertenze, ateroskleróza a jaterní onemocnění. Psoriázu také podporuje hypokalcemie, dále velká konzumace alkoholu, vysokokalorická dieta a kouření cigaret. Na všechny vnitřní spouštěcí mechanismy můžeme pohlížet jako na systémový Köbnerův fenomén.

Existují i faktory, které naopak vedou k ústupu psoriázy. Patří mezi ně těhotenství, některá infekční onemocnění, jako například spalničky, malárie, břišní tyfus, někdy plané neštovice. Také roční období má na výskyt psoriázy vliv, u většiny psoriatiků dochází přes léto ke zlepšení stavu. [5]

2.4 Komorbidity psoriázy

U pacientů s psoriázou je zaznamenána větší incidence aterosklerózy, infarktu myokardu, ischemické choroby dolních končetin a cévních mozkových příhod. [8] U těžkých forem onemocnění je i zkrácená doba života. Část těchto komplikací je zaviněna přímo psoriázou, na velkém procentu se ale podílejí komorbidity psoriázy. Včasná a dlouhodobá léčba psoriázy má pozitivní efekt na výskyt komorbidit a naopak léčba komorbidit příznivě ovlivňuje průběh psoriázy.

Pod pojmem komorbidita se obvykle rozumí současný výskyt dalších chorob, nikoliv tedy přímé postižení jiných orgánů psoriázou. [9] Mohou být buď primární, mající společné patogenetické mechanismy, nebo sekundární, vyplývající ze společného životního stylu psoriaticů.

Mezi tradiční komorbidity psoriázy patří imunologicky podmíněné choroby, jako jsou: psoriatická artritida, nespecifické střevní záněty, nejčastěji Crohnova choroba, Bechtěrevova choroba a roztroušená skleróza, dále pak složky metabolického syndromu: obezita, dyslipidémie, hypertenze a inzulinová rezistence. [9]

Jako další možnou komorbiditu je možno považovat vyšší riziko maligních onemocnění u pacientů s psoriázou, hlavně lymfomů (především Hodgkinův lymfom nebo kožní T buněčný lymfom) [10]. Jejich zvýšený výskyt může být následkem společné patofyziologie imunitních procesů u těchto chorob, uvažuje se také o působení terapeutických prostředků, metotrexátu nebo PUVA terapie.

Snížená bývá také kvalita života. Efekt psoriázy na snížení kvality života je srovnatelný se snížením, které můžeme pozorovat u jiných chronických onemocnění, jako např. artritida nebo deprese. [11] Ani psychologická zátěž psoriázou by neměla být podceňována. Až u 60% psoriaticů byl zjištěn výskyt klinické deprese. [12] Nověji bylo zjištěno, že se nemusí jednat jen o psychologické působení chronické, nevyléčitelné choroby. Psoriáza i

deprese bývají asociovány HLA typem Cw6, mohlo by se tedy jednat o komorbiditu primární. [13]

Životní styl psoriatika se odlišuje od chování běžné populace. Psoriatik bude mnohem pravděpodobněji kuřák než jedinec bez psoriázy. Také nadměrná konzumace alkoholu je mnohem častější.

Nověji bývá psoriáza spojována se složkami metabolického syndromu. Ve srovnání s běžnou populací je výskyt obezity, dyslipidémie, glukózové intolerance, diabetu a hypertenze mnohem častější. O souvislostech obezity a psoriázy bude pojednáno v samostatné kapitole.

3. Psoriáza a ICHS

3.1 Psoriáza jako nezávislý rizikový faktor ICHS

Ischemická choroba srdeční je souborné označení chorob, jimž je společná přítomnost ischémie myokardu vzniklá na podkladě patologického procesu v koronárním řečišti, nečastěji se jedná o aterosklerotické postižení. Klinické projevy dělíme na akutní (akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a náhlá smrt) a chronické (stabilní angina pectoris, němá ischémie myokardu, syndrom X a ICHS manifestovaná srdečním selháním nebo arytmiemi).

ICHS je nejčastější příčinou smrti v naší populaci. Vysoká prevalence je následkem působení řady rizikových faktorů, které dělíme na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné patří arteriální hypertenze, dyslipidémie, kouření, cukrovka, hyperhomocysteinémie, stres, obezita a nedostatek fyzické aktivity; mezi neovlivnitelné patří věk, pohlaví a genetická zátěž. [4]

Mnohé studie prokázaly zvýšený výskyt infarktu myokardu u pacientů s psoriázou. Zároveň je však známo, že tyto pacienti mají větší zastoupení rizikových faktorů pro vznik infarktu myokardu než zbytek populace. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, které se u psoriatiků vyskytují ve větší míře, zahrnují: kouření cigaret, obezitu, nedostatek fyzické aktivity, hyperhomocysteinémii, a psychologický stres. Také některá terapeutika používaná k terapii psoriázy mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko zhoršením hyperlipidémie, hypertenze a homocysteinémie. V kombinaci mají tyto rizikové faktory větší dopad, než když se vyskytují samostatně. Vystává zde otázka, zda samotné onemocnění psoriázou má nezávislý vliv na výskyt ischemických komplikací nebo zda jde jen o vliv častějšího výskytu rizikových faktorů u takto nemocných.

Ve studii provedené prof. Gelfandem a kol. ve Velké Británii, se snažili prokázat, že onemocnění psoriázou tvoří samostatný rizikový faktor pro infarkt myokardu. Jednalo se o prospektivní, kohortní studii, do které byli zařazeni psoriatici od 20 do 90 let. Sledovanou hodnotou (end pointem) byl záchyt infarktu myokardu. Ke sběru dat byla využita britská databáze UK GPRD (UK General Practice Research Database), ve které jsou shromažďována data od více než 130 000 pacientů a je validní i pro provádění retrospektivních studií. Střední doba posthospitalizačního vyšetřování byla kolem 5 let. Potřebné úpravy byly provedeny pro hypertenzi, diabetes, anamnézu infarktu myokardu, hyperlipidémii, věk, pohlaví, kouření a BMI. Pacienti, kteří podstoupili systémovou terapii, byli označeni jako těžcí psoriatici. Jako kontrolní skupina bylo vždy na jednoho psoriatika náhodně vybráno pět pacientů bez psoriázy, vyšetřovaných ve stejné době. Celkem bylo zařazeno 127 139 pacientů s lehkou psoriázou, 3837 těžkých psoriatiků a 556 995 kontrol.

Podařilo se prokázat, že psoriáza tvoří nezávislý rizikový faktor IM. Kontrolní pacienti měli riziko vzniku infarktu myokardu 3,58 (95% confidence interval [CI], 3,52-3,65), pacienti s lehkou psoriázou 4,04 (95% CI, 3,88-4,21), a pacienti s těžkou psoriázou 5,13 (95% CI, 4,22-6,17). Relativní riziko infarktu je větší pro mladší pacienty s těžkou formou psoriázy. Incidence infarktu myokardu přepočítaná na 1000/rok byla následující: například pro třicetiletého pacienta s lehkou formou psoriázy je riziko 1,29, s těžkou formou pak 3,10, pro šedesátiletého pacienta s lehkou formou psoriázy 1,08 a s těžkou formou 1,36.

[14]

3.2 Styčné body patogeneze psoriázy a aterosklerózy

Chronická systémová zánětlivá onemocnění, jako psoriáza, ale také např. revmatoidní artritida, SLE, Crohnova choroba apod. patří mezi chronická onemocnění, u nichž důležitou roli v patogenezi hraje právě zánět. Podstatou této společné patogeneze je dysbalance zánětlivých mediátorů. Epidemiologická data dokazují, že se jedná o patogenezi, která je pro všechny tyto chronické zánětlivé

choroby společná, pravděpodobnost onemocnění jednou z těchto chorob je větší u jedince, u kterého se již jiná tato choroba vyskytla.

Zánět hraje také důležitou roli v patogenezi aterosklerózy. Ta je pak podstatou zvýšeného rizika kardiovaskulárního onemocnění. V různých studiích bylo prokázáno, že chronická zánětlivá onemocnění a onemocnění kardiovaskulárního systému, včetně aterosklerózy, sdílejí společné patogenetické rysy, ve kterých hlavní úlohu hrají zánětlivé cytokiny, nejvýznamnější z nich TNF- α a IL-1. Mezi další společné rysy patří přítomnost lokálních i systémových známek zánětu, prokazatelná zvýšením zánětlivých markerů, a zvýšená aktivace imunologických mechanismů.

Psoriáza i ateroskleróza jsou choroby zprostředkované pomocí Th1 a Th17 lymfocytů. V aktivních ložiscích psoriázy i aterosklerózy se nacházejí ve větší míře aktivované T lymfocyty produkující pro ně typické cytokiny. Dalším typickým společným znakem je lokální i systémová exprese adhezivních molekul a endotelinů, a přítomnost stejných histologických typů buněk, T lymfocytů, mikrofágů, monocytů, mastocytů a buněk pojivové tkáně.

3.2.1. Zánět a ateroskleróza

Ateroskleróza je progresivní systémové onemocnění, nejčastěji postihující střední a velké arterie. Podstatou procesu je akumulace lipidů a fibrózních elementů v intimě cév. Je nejčastější příčinou smrti ve vyspělých zemích.

Patogeneze aterosklerózy je složitý imunitně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození intimy. Zánět se uplatňuje jak při tvorbě aterosklerotického plátu, tak i při závažných komplikacích, ruptuře.

Prvním krokem při tvorbě aterosklerotického plátu je vznik ložisek chronického poškození endotelu (mechanicky, metabolicky, zánětlivě), s následnou poruchou

jeho funkce, což se projevuje zejména zvýšenou permeabilitou. Poškozeným endotelem pronikají do intimy lipoproteiny, zejména LDL cholesterol, který je následně oxidován. Tyto modifikované lipoproteiny jsou chemotaktické pro monocyty, indukují vznik adhezivních molekul a zúčastňují se tvorby M-CSF (faktor stimuluje kolonie makrofágů) a MCP (monocytární chemotaktický protein). Tím dochází ke vzniku dalších makrofágů z monocytů a ke vstupu nových monocytů do léze v cévní stěně. Mediátory zánětu IL 1, TNF- α a faktor stimuluje kolonie makrofágů zvyšují dále vazbu oxidovaných LDL k endotelu a k buňkám hladké svaloviny.

V dalším kroku dochází díky chemotaktickému působení endotelu k diapedezi buněk imunitního systému, monocytů a T lymfocytů do intimy. Monocyty fagocytují lipidové elementy, a tím se z nich stávají pěnitě buňky. V tomto stadiu se aterosklerotický plát označuje jako lipidní skvrna.

Reakce mezi buňkami endotelu, monocyty a T lymfocyty, jsou zprostředkovány adhezivními molekulami. Ty vznikají v endoteliálních buňkách v místech cévního řečiště se zvýšeným turbulentním prouděním, v buňkách hladkých svalů a v monocytech. Způsobují migraci, adhezi a nahromadění monocytů a T buněk. Při tvorbě aterosklerotické léze se zúčastňují především ICAM-1 (intracellular adhesion molecules) a VCAM (vascular cell adhesion molecules). Uvedené adhezivní molekuly ovlivňují přilnavost leukocytů a mají vliv na diapedezu, migraci leukocytů z krve cévní stěnou. Exprese ICAM-1 je ovlivněna cytokiny (IL-1, TNF- α , interferonem γ) nebo adhezí k proteinům mimobuněčné hmoty, jako je fibronectin. Tvorba VCAM-1 je také stimulována IL-1 a TNF- α .

Nahromaděné makrofágy v intimě produkují další cytokiny, hydrolytické enzymy (metalloproteinázy) a prokoagulační substance včetně tkáňového faktoru. To opět vede k poškození endotelu. Výsledkem je místní vazokonstrikce, interakce mezi destičkami a arteriální stěnou, aktivace buněk hladkého svalů a syntéza extracelulární matrix. To vše vede k bludnému kruhu progresu aterosklerotického

plátu.

Pokračující zánětlivý proces se dále podílí na ztenčování fibrózní čepičky plátu, a tím se stabilní plát přetváří na nestabilní, až dojde k ruptuře s nasedající trombózou a klinickým projevům okluze [15].

3.2.2 Zánět a psoriáza

Psoriáza je onemocnění charakterizované epidermální hyperproliferací, abnormální diferenciací keratinocytů a lymfocytární infiltrací dermoepidermální junkce, což vede k vytvoření zánětlivých ložisek na kůži. Ta jsou ostře ohraničená, vyvýšená a v typických případech pokrytá lesklými šedými šupinami. Na patogenezi psoriázy se podílí mnoho buněčných zánětlivých elementů, mediátorů a cytokinů. Hlavní úlohu hrají T lymfocyty, které produkují množství cytokinů. Mezi hlavní z nich patří: interferon γ , TNF- α , a IL 2.

Interferon γ se pravděpodobně podílí na formování psoriatického ložiska tím, že inhibuje apoptózu. Nedochozí tak k nutnému odlučování keratinocytů, které se hromadí v epidermis a vytvářejí ztluštělá ložiska. U makrofágů interferon γ indukuje sekreci TNF- α a stimuluje uvolňování kyslíkových radikálů.

IL 2 stimuluje proliferaci T lymfocytů a hraje významnou řídicí roli imunitních pochodů. [16]

TNF- α aktivuje a zvyšuje proliferaci keratinocytů. Také stimuluje aktivitu T lymfocytů a makrofágů. Zvyšuje tak lokální produkci cytokinů, chemokinů, a CSF (ColonyStimulating Factor). Stimulované keratinocyty se také podílejí na tvorbě regulačních mediátorů. Mezi produkty keratinocytů patří IL-6, IL-8 a TGF (Transforming Growth Factor) A a B, které se dále podílejí na zvyšující se proliferaci. [15]

Lokálně je tedy v aterosklerotickém plátu podobné cytokinové složení jako v psoriatickém ložisku.

4. Vzájemný vztah obezity a psoriázy

4.1 Epidemiologické údaje

Asociace obezity a psoriázy byla již v mnohých studiích prokázána. [17], [18],[19] Společným výsledkem většiny z nich je průkaz zvýšené prevalence obezity u psoriatiků, a to o něco více u žen. Také platí, že čím je těžší forma psoriázy, tím je větší pravděpodobnost, že pacient bude obézní.

Dle studie provedené v Nizozemí na 560 pacientech s psoriázou se na rizikových faktorech psoriázy podílí: familiární dědičnost, stres, kouření a hodnota BMI. Pokud se tyto faktory vyskytnou současně, je jejich efekt ještě větší. Riziko vzniku psoriázy je tedy přímo závislé na velikosti BMI. Pro jedince s BMI 25-29 je relativní riziko 16%, pokud je BMI větší než 29, je relativní riziko 19%. U kuřáků s BMI větším než 30 je relativní riziko 30%. BMI se podílí na vzniku psoriázy v 16%, kouření a BMI jsou společně zodpovědné za 48% případů. [20]

4.2 Společné patogenetické mechanismy

Přestože etiologie psoriázy ještě není plně objasněna, jsou známy její rizikové faktory, mezi hlavní z nichž patří obezita. Při obezitě dochází ke změnám metabolismu v tukové tkáni. Snižuje se citlivost na inzulin, ve větší míře se vyplavují zánětlivé cytokiny a dochází ke změně spektra secernovaných hormonů. Ovlivnění psoriázy obezitou vysvětlují různé teorie, jejichž společným činitelem je zánět, uplatňují se také vlivy imunologické a hormonální.

Při obezitě dochází jak k hypertrofii, tak k hyperplazii adipocytů. Pokud obezita dosáhne určitého stupně, začnou se v adipocytech tvořit různé biologicky aktivní peptidy. Tyto faktory indukují aktivaci makrofágů, zároveň na ně působí chemotakticky, a tak dochází k infiltraci tukové tkáně těmito buňkami. Tuková

tkáň se tedy při obezitě nachází ve stavu chronického zánětu.

Adipocyty a makrofágy sdílejí některé společné metabolické a imunologické funkce. Například makrofágy mohou exprimovat některé proteiny typické pro tukovou tkáň, jako FABP (Fatty Acid Binding Protein) nebo PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), na druhou stranu adipocyty zase naopak mohou produkovat některé pro makrofágy typické cytokiny, TNF- α , a IL-6. Na zánětu tukové tkáně se tedy podílí jak infiltrace zánětlivými buňkami, tak vlastní exprese prozánětlivých cytokinů adipocyty. [20] Zvýšená adipocytární sekrece IL-6 a TNF- α přispívá ke zvýšeným hodnotám CRP, což dále ukazuje na obezitu jako stav chronického zánětu, který je přítomný jak u psoriázy, tak u ICHS. [9] Nadprodukce TNF- α v tukové tkáni je důležitým znakem obezity a je velkou měrou zodpovědná za vznik insulinové rezistence a vznik aterosklerózy.

V regulaci metabolismu tukové tkáně se také uplatňují některé hormony, mezi ně patří leptin, ghrelin a α -MSH (α -melanocyty stimulující hormon). Kromě jejich efektu na centrální nervový systém se tyto hormony uplatňují při imunologických a zánětlivých procesech.

Leptin je hormon produkováný tukovou tkání v množství přímo úměrném množství tukové tkáně, jeho koncentrace klesají při hladovění. Působením na centra v hypotalamu snižuje chuť k jídlu a stimulací sympatiku zvyšuje energetický obrat. Leptin má také přímé účinky na buňky periferní tkáně. Absence leptinu nebo porucha jeho receptoru vede u zvířat i u lidí k obezitě. [2]

α -MSH také snižuje příjem potravy stimulací receptorů pro melanokortin v CNS (receptor MC 4). Ke stimulaci melanokortinových receptorů dochází též vlivem některých prozánětlivých cytokinů např. IL-1, IL-6, TNF- α , tvořených v buňkách maligních nádorů. Prostřednictvím jejich působení se dá vysvětlit výskyt anorexie u nádorových onemocnění.

Naopak ghrelin, který je produkován převážně v žaludku a pankreatu, má účinky opačné. Zvyšuje chuť k jídlu a působí inhibičně na katabolismus tukové tkáně. [2]

Leptin navozuje zánětlivou odpověď stimulací sekrece TNF- α v adipocytech. α -MSH naopak působí protizánětlivě inhibicí produkce TNF- α v kůži. TNF- α společně s FABP aktivují zánětlivou odpověď v tukové tkáni, na které se dále podílí intracelulární stres navozený zvýšenou koncentrací lipidů a glukózy v adipocytech. Takto navozený chronický zánět může dále negativně ovlivňovat projevy psoriázy.

Lymfatické uzliny jsou většinou obklopeny tukovou tkání, také kůže a gastrointestinální orgány mají kolem sebe velké množství tukové tkáně. Nemusí se jednat o náhodu, že právě tkáně, které jsou velmi často vystaveny cizorodým antigenům, mají ve své blízkosti velké množství tukové tkáně. Na adipocyty můžeme pohlížet jako na součást vrozené imunity. Adipocyty exprimují tzv. toll-like receptory, které jim umožňují okamžitou odpověď na cizorodé antigeny prostřednictvím exprese imunomodulačních cytokinů (IL-6, TNF- α), které se zároveň uplatňují v patogenezi psoriázy. Tento proces je závislý na leptinu, což je hormon tvořený tukovou tkání, schopný regulovat specifickou i nespecifickou imunitu. Leptin také stimuluje T lymfocyty. Na myších modelech deficit leptinu vylučuje autoimunitní reakci, a tak ukazuje na možnou korelaci tukové tkáně a psoriázy. Psoriatický zánět na kůži a tuková tkáň v podkoží tedy mohou navodit vzájemnou hyperproliferační. [21]

5. Možnost integrovaného přístupu v terapii psoriázy

Nové poznatky o společné patogenezí psoriázy, aterosklerózy a obezity je možno výhodně využít při léčbě. Léčba systémového zánětu je přínosná jak v léčbě psoriázy, tak jejích komorbidit, včetně obezity. Normalizace hladin zánětlivých mediátorů a následná redukce zánětu může být důležitým mechanismem v dlouhodobé péči o pacienty s psoriázou, což dále může vést k redukci metabolických dysfunkcí a snížení kardiovaskulárního rizika. Navíc efektivní léčba komorbidit snižuje aktivitu a tíži psoriázy.

5.1 Léčba obezity

U pacientů s psoriázou, jejichž BMI je vyšší než 25, je ztráta hmotnosti jednoznačně přínosná. Nejen, že se sníží riziko aterosklerotických komplikací, ale ztráta hmotnosti má příznivý efekt i na projevy psoriázy, a tím se riziko dále snižuje. Doporučovaná ztráta hmotnosti je alespoň 5-10 % výchozí váhy.

Doposud každá léčba obezity je založena na navození negativní energetické bilance, kdy příjem energie je menší než její výdej. Hlavní zásadou je celoživotní a dlouhodobá změna životního stylu. Můžeme použít pět základních přístupů: dietoterapii, farmakoterapii, psychoterapii, zvýšení fyzické aktivity i chirurgickou léčbu.

Ztráta hmotnosti pozitivně ovlivní endokrinní sekreci adipocytů. Zapříčiní snížení hladin TNF- α a leptinu. Dále snížení váhy příznivě ovlivní senzitivitu periferních tkání na insulin, a tím podpoří protizánětlivé působení insulinu. Dojde také ke zvýšení α -MSH, který má pozitivní protizánětlivý účinek na kůži.

5.2 Farmakologická léčba společných zánětlivých procesů

Systémová léčba je indikována u torpidních a generalizovaných forem psoriasis vulgaris, také u formy erythrodermické a pustulózní, nebo v případě akutní diseminace. Nejčastěji používáme: metotrexát, retinoidy (acitretin), cyklosporin A, deriváty kyseliny fumarové a další. Nověji se podává také biologická léčba.

Než začneme léčbu vnitřně podávanými antipsoriatiky, je nutné vyšetřit celkový stav pacienta a provést laboratorní testy, zaměřené zejména na krevní obraz, glykemii, jaterní funkce, krevní tlak, funkci ledvin a mineralogram. Je zde totiž riziko vzniku nežádoucích účinků. Pacienta je také třeba v průběhu terapie pravidelně sledovat. [5]

Při léčbě pacientů s psoriázou musíme brát v potaz přítomnost komorbidit, které mohou ovlivnit výběr léku nebo jeho efektivnost. Obezita ovlivňuje efektivnost biologické léčby a její výskyt u psoriatiků je natolik významný, že bychom na ni měli brát zřetel při výběru správného léku. U infliximabu se dávka určuje v jednotkách na kilogram váhy, jeho efektivnost je tedy stejná u obézního i neobézního pacienta, pouze se zvyšuje (a to významně) cena léčby, ale například etanercept má dávky fixní, a tak u obézního pacienta může být méně účinný. [22]

Také by se měla při výběru dalšího léku zohlednit rozsáhlá interní medikace pacientů s psoriázou. Ve studii z kliniky v Kielu mělo 60 % z 1203 hospitalizovaných psoriatiků stálou interní medikaci a 30 % pacientů užívalo více než 3 léčiva. Nejčastější skupinou léčiv byla antihypertenziva, dále pak antikoagulancia, diuretika, tyreoidální preparáty, antidiabetika, betablokátory, blokátory kalciových kanálů a psychofarmaka. [9]

5.2.1 Metotrexát

Metotrexát, antimetabolit kyseliny listové, patří mezi cytostatika. Je znám také pro své imunosupresivní a protizánětlivé účinky. Hlavním účinkem je blokáda syntézy purinů a pirimidinů, a tím pokles syntézy DNA a RNA. Inhibicí syntézy DNA v aktivovaných T lymfocytech a keratinocytech působí metotrexát antiproliferativně a protizánětlivě.

Je známo, že metotrexát působí protektivně proti kardiovaskulární mortalitě u pacientů s revmatoidní artritidou. [23],[24] Retrospektivní studie provedená na 6707 pacientech s psoriázou a 7000 pacientech s revmatoidní artritidou dokázala, že pacienti léčení metotrexátem mají prokazatelně nižší riziko vaskulárního onemocnění, než pacienti s jinou terapií. Lépe na tom jsou pacienti léčení nižšími dávkami metotrexátu po delší dobu a ti, u nichž je léčba kombinována suplementací kyselinou listovou. Při léčbě metotrexátem by se ale měly zvážít i negativní dopady léčby. Metotrexát je hepatotoxický a v kombinaci s PUVA terapií zvyšuje riziko vzniku lymfomů. [22]

5.2.2 Biologická léčba

Jako biologika označujeme látky, které působí na molekulární úrovni. V případě psoriázy je můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin:

- inhibitory TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab)
- látky ovlivňující funkci T lymfocytů (ustekinumab)

V České republice jsou v současné době schváleny pro použití etanercept, infliximab, adalimumab a ustekinumab. Díky svému specifickému působení mají tato léčiva méně nežádoucích účinků než jiná systémová terapie. [25]

Indikací k podání biologické léčby je těžká psoriáza postihující více než 10%

tělesného povrchu a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) více než 10. Zároveň musí být splněna jedna z následujících podmínek:

1. Jiná celková léčba, konkrétně alespoň 2 preparáty nebo 1 preparát a fototerapie, je kontradikována.
2. Standardní léčba těžké psoriázy je neúčinná, tedy po 3 měsících terapie nedojde ke zlepšení, tedy snížení PASI o 50%, nebo by se dávka léčiva musela zvyšovat nad přípustné limity.
3. V posledních 3 letech nedošlo ke zhojení onemocnění nebo relapsy nastávají do 1 měsíce po ukončení intenzivní léčby.

5.2.2.1 Inhibitory TNF- α

Inhibitory TNF- α snižují hladinu TNF- α , který je tvořen makrofágy, monocyty, keratinocyty, T lymfocyty a dendritickými buňkami. Prostřednictvím indukce tvorby IL-1 nebo IL-6 a adhezivních molekul působí TNF- α prozánětlivě, proto jeho zablokování inhibuje zánětlivou reakci. Z biologik proti buňkám je v ČR v současnosti dostupný pouze ustekinumab, který jejich bloádou snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů IL-12 a IL-23. Zpočátku po podání snižuje i hladiny TNF- α .

Užívání inhibitorů TNF- α má některé specifické nežádoucí účinky. Může dojít ke snížení obranyschopnosti organismu vůči infekcím nebo nádorům, zhoršení městnavého srdečního selhání, demyelinizačních onemocnění, při s.c. a i.v. podání reakce v místě vpichu. Mezi nežádoucí účinky léčby inhibitory TNF- α patří také přibírání na váze. [26]

5.2.3 Fototerapie

V éře biologik se často zapomíná na fototerapii, která je podle některých studií přinejmenším stejně účinná jako biologika. Na našem trhu jsou k dispozici přístroje různé provenience, jako terapeuticky nejucelenější a inovačně nejaktivnější se řadí Saalman.

6. Možnosti prevence ICHS u pacientů s psoriázou

Ischemická choroba srdeční patří mezi nejčastější kardiovaskulární komplikace obezity. Kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčina úmrtí v České republice. Pokud víme, že riziko těchto komplikací je u psoriatiků větší ve srovnání s běžnou populací stejného věku, měli bychom se v prevenci na tyto pacienty zaměřit. Kromě adekvátní léčby psoriázy je vhodné upozornit pacienta na vyšší riziko komplikací a vhodně ho motivovat k dodržování zdravého životního stylu, tak aby došlo k eliminaci nebo alespoň redukci rizikových faktorů aterosklerózy.

U pacientů s psoriázou uplatňujeme obecná doporučení pro prevenci ICHS. Mezi tyto patří snížení tělesné hmotnosti, omezení solení a omezení konzumace alkoholu. Krevní tlak, je-li to nutné, je třeba upravovat medikamentózně tak, aby byl trvale udržován pod limitními hodnotami 140/90mmHg. Změny životního stylu by se měly projevit poklesem celkového cholesterolu, zejména však LDL cholesterolu, vzestupem HDL cholesterolu a snížením triacylglycerolů. V případě potřeby jsou nasazena hypolipidemika tak, aby hladina celkového cholesterolu byla udržována pod hranicí 4,8mmol/l. [27]

6.1 Léčba hypertenze

Snížení kardiovaskulárního rizika může být dosaženo pomocí správné léčby hypertenze. Bylo zjištěno, že některé léky užívané při léčbě hypertenze mají pozitivní účinek také na inzulinovou rezistenci. Například amlodipin, blokátor kalciových kanálů, zlepšuje inzulinovou rezistenci. Zároveň bylo zjištěno, že při léčbě amlodipinem dochází ke snížení hladin TNF- α . Amlodipin by tedy mohl být lékem první volby u obézních psoriatiků s diabetem 2. typu. [20]

6.2 Léčba a prevence psoriázy

Samotné onemocnění psoriázou představuje nezávislý rizikový faktor ICHS. Správná léčba a prevence psoriázy je tedy pro prevenci ICHS velmi důležitá.

V léčbě psoriázy nejčastěji uplatňujeme lokální terapii, kterou se dá zvládnout až 70% případů. V těžších případech přidáváme fototerapii a systémovou léčbu.

Možnosti primární prevence psoriázy jsou omezené. Bylo by třeba vyhledat osoby s predispozicí k psoriáze a u nich doporučit cílené vyhýbání se spouštěcím faktorům, což je prakticky neproveditelné. Druhou možností je genetické poradenství, kdy v případě, že jeden nebo oba rodiče jsou psoriatici, měli by být informováni o možných rizicích pro jejich potomky.

Pozornost bychom měli věnovat především sekundární prevenci, tedy prevenci recidiv. Zatím neexistuje žádný postup, který by stoprocentně zabránil recidivě psoriázy, je však možno vysledovat konkrétní spouštěcí mechanismy, které se uplatňují u konkrétního pacienta a těm se pak vyhýbat. Určité spouštěcí mechanismy jsou častější než jiné, a tak je třeba se na ně zaměřit.

Preventivní postupy se dají shrnout do několika bodů:

- Vyloučení vnitřních spouštěcích mechanismů: nasadit antibiotika při kultivačním průkazu patogenních streptokoků, očkovat proti chřipce, sanovat chronická zánětlivá ložiska, vyhýbat se používání léků, které jsou častými spouštěcími mechanismy psoriázy, vhodně se oblékat, aby nedošlo k prochladnutí.
- Vyloučení zevních spouštěcích mechanismů: vyhýbat se poranění kůže, používat ochranné pomůcky (rukavice), nosit volný oděv a boty, vyhýbat se střídavým tlakům na lokty a kolena, nepoužívat drastické chemické

přípravky, adekvátně a včas léčit ostatní dermatózy.

- Udržovací terapie: použít můžeme zevní, vnitřní i fyzikální terapii. U těžkých forem psoriázy pokračovat v systémové terapii, dávat pozor na výskyt nežádoucích účinků. Využívat fototerapii. V létě se přiměřeně slunit, v zimě využívat umělé UV záření ve zdravotnických zařízeních atd. Používat léčebná mýdla a šampony.
- Včasné zahájení léčby při exacerbacích.
- Využívat psychoterapii. Pro pacienty je velmi přínosné, pokud se mohou stát členem nějaké společnosti podobně postižených lidí.
- Dodržovat vhodnou dietu. Omezit živočišné tuky, alkohol, potraviny s vysokým obsahem soli. Naopak se doporučují rostlinné oleje, bílé maso, dostatek zeleniny, minerální vody s vyšším obsahem hořčíku, vápníku a zinku apod. Nekouřit.
- Omezit stres. Například je důležitá správná volba povolání. [5]

6.3 Prevence a léčba obezity

Obezita je hned po kouření druhou nejčastější příčinou úmrtí, které lze předcházet. Prevalence a incidence obezity v posledních letech nabývá charakteru epidemie. Zdravotní komplikace, které se objevují v souvislosti s obezitou, jsou důvodem, který vede k zvýšení pozornosti věnované nejenom léčbě, ale především prevenci obezity. Riziko smrti je u osob s BMI 29-32 o 60-71% vyšší než u osob s BMI 25-27. [2]

V prevenci obezity u psoriatiků můžeme využít obecná doporučení, měli bychom se však také zaměřit na specifické potřeby pacientů s psoriázou.

Obecná doporučení k redukci váhy se nijak neliší od prevence obezity u ostatní populace. Rozdílem je snad jen potřeba většího důrazu na tuto prevenci, odpovídající vyššímu riziku obezity u psoriaticů. Je tedy nutné pacientovi zdůraznit a připomínat obecně uznávané faktory zdravého životního stylu, především vhodná dietní opatření a dostatek pohybových i společenských aktivit.

Nutná je kontrola kalorického příjmu u obézních a preference potravin s nízkým glykemickým indexem. Z hlediska kvality pak strava s dostatkem vlákniny, minerálů a vitamínů, s vyváženým poměrem základních živin – bílkovin, tuků a sacharidů. Dále pravidelný příjem menších porcí rozložených do celého dne tak, aby nedocházelo k epizodám hladovění. Omezit večerní přejídání. Důležitý je vyvážený podíl syrové a vařené stravy a omezení alkoholu.

Pohybové aktivity kromě kalorického výdeje posilují i výkonnost pohybového, kardiovaskulárního a dýchacího aparátu. Po určité době aktivní pohybové aktivity dojde ke zvýšení bazálního metabolismu, a to je předpokladem k pokračující redukci tělesné hmotnosti. Pravidelně vykonávaná fyzická činnost je tedy podmínkou redukce tělesné hmotnosti a jejího udržení na požadovaných hodnotách. Pohybová aktivita by měla být součástí každého redukčního plánu.

Specifické rysy prevence obezity u psoriaticů vycházejí z konkrétních omezení pacienta s psoriázou. Zatímco obecná doporučení jsou všeobecně známá a dosažitelná kdekoli v médiích i na internetu, specifickým potřebám určitých skupin pacientů, v tomto případě obézních psoriaticů, není často kladena dostatečná pozornost. Důvodů je celá řada. Ze strany zdravotníků jde někdy o nedostatek času, jindy o nedostatek empatie, ze strany pacienta například o pohodlnou rezignaci spojenou s nedostatkem důvěry v možnost nápravy.

Při zamyšlení nad problémy těchto pacientů vyvstanou dva okruhy problémů:

1. V čem je postavení psoriatika, z hlediska prevence a léčby obezity obtížnější?

Faktory fyzikální: Aktivnější pohybový režim neobnáší jen příjemné fyzické procvičení, posílení, okysličení těla a uvolnění stresu. Sport a pohyb obecně bývá spojen také se zašpiněním, se zvýšeným vylučováním agresivního potu (ještě více u obézních), třením kůže o oděv, s vystavením pokožky náročnějším mikroklimatickým vlivům a také nutností následné důkladné očisty kůže. To se vždy neslučuje s doporučením péče o nemocnou pokožku, částečně koliduje s nutností pravidelné lokální léčby a může vést i k iritaci a zhoršení kožních projevů.

Faktory psychosociální: Onemocnění lupénkou a těžší obezita mají společný rys: Pacientem i jeho okolím jsou vnímány jednoznačně negativně. Pacient je vystavován projevům falešného soucitu (Chudáčku, to máš trápení...) nebo údivu (Proč s tím něco neděláš?... Proč se neléčíš?...), postranním pomluvám (Viděli jste ho, ten vypadá!...) až projevům štítivosti (No fuj, po něm si nesedej!...). Podobné zkušenosti mohou snadno vést k pocitům méněcennosti, vyřazenosti až k depresi, která dále prohlubuje sklon k sociální izolaci a může způsobit odpor ke společenským aktivitám, pohybu a hledání pomoci. Hrozí i porucha přijímání potravy, hlavně ve smyslu přejídání a riziko zvýšeného konzumu alkoholu. Pokus o omezení kalorií může zhoršit depresivní poruchu a obvykle končí novou fází přejídání s dalším příbytkem váhy. Pacient je v bludném kruhu, z něhož nemá sílu se bez pomoci vymanit.

2. Jak tyto problémy překonat?

Dodržovat obecné zásady zdravého životního stylu je pro většinu populace obtížné. Ani lékař nebývá často dobrým příkladem. Proti ztrátě motivace je tedy

dobré nastavět laťky příliš vysoko, ale naopak se snažit postupovat s pochopením, trpělivostí a vděčností za každý malý pokrok. A to zejména u pacienta vystaveného již tak velkému traumatu své choroby.

6.3.1 Doporučení pro přístup k pacientům s psoriázou

V následujících bodech shrneme několik pravidel, která by v prevenci obezního nebo obezitou ohroženého psoriatika měla být ze strany zdravotníka dodržována:

- S problematikou prevence obezity by měl být pacient seznámen včetně novějších poznatků (glykemický index, vzájemná podmíněnost psoriázy a obezity...), aby byl motivován dobrým pochopením problematiky a získal víru v možnost úspěchu. Motem této víry je:

Jak psoriáza, tak obezita mohou být velmi úspěšně léčeny.

- K větší informovanosti poslouží i letáky a internetové stránky. Není v silách lékaře vše vysvětlit ani v silách pacienta vše pochopit, natož si zapamatovat, během krátkého rozhovoru s lékařem. I ve věci vlastní choroby je nutné se aktivně a vytrvale vzdělávat.
- Pacient není jen objekt péče. Zdravotník musí důvěřovat schopnosti svého pacienta aktivně spolupracovat a dát mu najevo svou důvěru. Úspěch léčby nakonec zůstává v rukou pacienta.
- Problematice prevence věnovat krátkou chvíli při každé kontrole, být otevřený otázkám a dialogu.

- Individualizovat obecná doporučení. Např. větu: „Jezte více zeleniny.“ raději formulovat třeba: „Tak, co jste měl dobrého ze zeleniny? Chutná vám i bez másla?“
- Zajímat se o postoje okolí pacienta. Pacient může být traumatizován negativním přístupem neinformované veřejnosti. Umožnit pacientovi vyjádřit své obavy.
- Nepozorovat jen efekt léčby, ale celkovou spokojenost pacienta. Zeptat se, co z pohybových aktivit mu přináší radost a čím je případně limitován. Pokud je to možné, přispět odbornou pomocí.

Závěr

V této práci jsem se zabývala souvislostmi obezity a psoriázy ve vztahu k ischemické chorobě srdeční.

Obezita i psoriáza představují nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění. Pokud se tyto choroby vyskytnou u stejného pacienta, dojde k významnému zvýšení tohoto rizika. Obezita patří mezi spouštěcí mechanismy psoriázy a z epidemiologických studií vyplývá, že i její prevalence je u psoriatiků vyšší ve srovnání s běžnou populací. Na druhou stranu i onemocnění lupénkou často pro pacienta znamená následný nárůst BMI.

Častější výskyt obezity u pacientů s psoriázou nemusí být jen následek životního stylu, v patogenezi obezity i psoriázy se objevuje mnoho společných znaků, může se tedy jednat o různé klinické vyjádření stejného problému. Také vyšší prevalence ischemické choroby srdeční u těchto pacientů je částečně způsobena podobnými patogenetickými mechanismy.

Typickým styčným bodem patogeneze psoriázy, obezity i aterosklerózy je zánět. Uplatňují se stejné typy cytokinů (TNF- α ,...) a centrální roli zde hrají T lymfocyty. Tyto poznatky je možno vhodně využít při léčbě psoriázy.

Neméně důležité je u pacientů s psoriázou zaměření na prevenci ischemické choroby srdeční. Uplatňovat můžeme mimo obecná doporučení prevence kardiovaskulárních onemocnění také specifický přístup, zaměřený na individuální potřeby pacientů s touto konkrétní kombinací onemocnění. Proto jsem v kapitole o možnostech prevence ICHS u pacientů s psoriázou uvedla návrh souhrnu doporučení pro zdravotníky, kteří mají takto postižené pacienty ve své péči.

Souhrn

Psoriáza je chronické, systémové, zánětlivé onemocnění kůže. U pacientů s psoriázou je značné riziko výskytu mnohých komorbidit, mezi které patří metabolický syndrom (obezita, diabetes mellitus, hypertenze, dyslipoproteinémie). Metabolický syndrom se podílí na zvýšené mortalitě i morbiditě a to zejména prostřednictvím onemocnění kardiovaskulárního systému. K tomu přispívá i samotné onemocnění psoriázou, které představuje nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. U těžkých psoriatiků je kardiovaskulární mortalita až dvakrát vyšší oproti běžné populaci.

Psoriáza a některé její komorbidity mají společné prvky v patogenezi. Uplatňují se zde stejné cytokiny (TNF- α , IL-6,...) a buňky imunitního systému (T lymfocyty, makrofágy,...). Integrovaný přístup v terapii obézních pacientů s psoriázou, zaměřený na redukci zánětu, by tak mohl mít pozitivní efekt i na kardiovaskulární mortalitu.

Důležitým prvkem v péči o pacienty s touto kombinací onemocnění je prevence ischemické choroby srdeční, jejíž riziko je u těchto pacientů vyšší. Kromě obecných doporučení pro prevenci vzniku kardiovaskulárních nemocí se dají využít specifické přístupy, jako například léčba obezitou indukovaného zánětu, sekundární prevence psoriázy, protizánětlivá systémová terapie a biologická léčba.

Summary

Psoriasis is a chronic, systemic, inflammatory skin disease. There is a significant risk of many comorbidities in psoriatic patients, the most prominent of these being Metabolic Syndrome (obesity, diabetes mellitus, hypertension, dyslipoproteinemia). Metabolic Syndrome contributes to increased mortality and morbidity rate, owing to cardiovascular diseases in particular. Psoriasis itself is another contributing factor. In comparison with normal population, the mortality rate in patients with severe psoriasis is two times higher.

Psoriasis and some of its comorbidities have the same pathophysiology. The same cytokines, such as TNF- α and inflammatory cells are involved. Integrated approach in therapy focused on the underlying inflammation may reduce the cardiovascular risk in obese patients with psoriasis.

An important step in the care of patients with this combination of ailments is the prevention of ischemic heart disease, as the risk of it is higher in them. Apart from general recommendations, one can apply specific approaches. An example of these is the treatment of obesity-induced inflammation, secondary prevention of psoriasis, anti-inflammatory systemic therapy and biological therapy.

Použité zkratky

ACE	angiotensin konvertující enzym
BMI	Body Mass Index (index tělesné hmotnosti)
CI	konfidenční interval
CRP C	reaktivní protein
FABP	Fatty Acid Binding Protein
GIT	gastro-intestinální trakt
GPRD	General Practice Research Database
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HLA	Human Leukocyte Antigen (hlavní histokompatibilní systém)
ICAM	Intracellular Adhesion Molecules
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	Interleukin
MCP	Monocyte Chemotactic Protein (monocytární chemotaktický protein)
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor (faktor stimulující kolonie makrofágů)
MONICA	MONItoring of Trends and Determinants in CARDiovascular Diseases
NSAID	Non-Steroid Anti Inflammatory Drug
PAI	Plazminogen Activator Inhibitor (inhibitor aktivátoru plazminogenu)
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGE	prostaglandin E
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory)
PUVA	Psoralen + UVA
SLE	systemový lupus erythematoses
TGF	Transforming Growth Factor (transformující růstový faktor)
TNF	Tumor Necrosis Factor (nádory nekrotizující faktor)
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecules (adhezivní molekuly endotelu)

VEGF Vascular Endotelial Growth Factor (růstový endoteliální faktor)
 α -MSH α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -melanocyty stimulující
hormon)

Seznam použité literatury

- [1] Daňková Š. Výběrové šetření o zdravotním stavu české populace (HIS CR 2002) - Index tělesné hmotnosti (III. díl). ÚZIS ČR. 48/2002.
- [2] Hainer V. et al. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0233-9.
- [3] Haluzík M. *Hormony tukové tkáně*, ZDN- *Postgraduální medicína*, 6/2008, s.625-631.
- [4] Klener P. *Vnitřní lékařství*. Galén 2006, 1158 s., ISBN 80-7262-430-X.
- [5] Novotný F. *Psoriáza: aktuální pohledy - 1. vyd.* - Praha: Grada Publishing, 2002. 123 s., [11] s. barev. obr. příl. - ISBN 80-247-0313-0.
- [6] Štork J. et al. *Dermatovenerologie*, Galén 2008, 502 s. ISBN 978-80-7262-371-6.
- [7] Hercogová J. *Biologická léčba psoriázy*. *Postgraduální medicína*, 2/2010, s. 146-153.
- [8] Christophers E. *Comorbidities in psoriasis*. *Clin Dermatol* 2007; 25:529–34.
- [9] Benáková N. *Komorbidity psoriázy*. ZDN- *Postgraduální medicína*. 2/2009, s. 143-147.
- [10] Gelfand JM, Shin DB, Nieman AL et al. *The risk of lymphoma in patients with psoriasis*. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194-201.
- [11] Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. *Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases*. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401–7.
- [12] Esposito M, Saraceno R, Giunta A et al. *An Italian study on psoriasis and depression*. *Dermatology* 2006; 212:123–7.

- [13] Gulliver WP. Importance of screening for comorbidities in psoriasis patients. *Expert Rev Dermatol*, 2008, 3, No. 2, p. 133–135.
- [14] Gelfand JM, Niemann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006, p. 1735-41.
- [15] Späth, F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. Sep2008 Supplement, Vol. 159, p10-17.
- [16] Arenberger P. Mediátory v kůži. Czechopress agency, 2001, 87 s. ISBN 80 – 902632-3-2.
- [17] Herron MD, Hinckley M, Hoffman M et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141:1527–34.
- [18] Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298:321–8.
- [19] 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; 125:61–7.
- [20] Hamminga E.A. et al. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Medical Hypotheses*, 2006, vol 67, p. 768-773.
- [21] Sterry W, Strober BE, Menter A et al. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157:649-55.
- [22] Gulliver, W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, Sep2008 Supplement, Vol. 159, p2-9.

[23] Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173–7.

[24] Michaud K, Wolfe F. Reduced mortality among RA patients treated with anti-TNF therapy and methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 3):87.

[25] Drozenová H. Arenberger P. Biologická léčba psoriázy. *Farmakoterapie* 3/2007 s. 243-245.

[26] Hercogová J. Biologická léčba psoriázy. *Postgraduální medicína*, 2/2010, s. 146-153.

[27] Wood D. Prevence ICHS: Doporučené postupy nejsou důsledně dodržovány, *Medicina*, 1998, V., s. 14.