

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Preventivní medicína



MUDr. Jana Votrubová

Rizikové faktory kardiovaskulárních komorbidit u pacientů s psoriázou využitelné v sekundární prevenci.

Cardiovascular risk factors for comorbidities in psoriatic patients usable in secondary prevention.

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce: Doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.
Konzultant: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15.3.2016

Jana Votrubová

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:

VOTRUBOVÁ, Jana. Rizikové faktory kardiovaskulárních komorbidit u pacientů s psoriázou využitelné v sekundární prevenci. [*Cardiovascular risk factors for comorbidities in psoriatic patients usable in secondary prevention.*]. Praha, 2016. 114 s. Disertační práce (Ph.D). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Ústav epidemiologie. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala především Doc. MUDr. D. Göpfertové za uvedení do problematiky epidemiologie, vstřícné odborné vedení po celou dobu studia, věcné připomínky a rady nejen při sepisování závěrečné práce. Mé velké poděkování patří rovněž prof. MUDr. J. Hercogové za pomoc při samotné realizaci vyšetřování pacientů, za cenné rady a zkušenosti. Zvláště patří díky MUDr. Z. Šmerhovskému, za pomoc při statistickém zpracování dat a trpělivost a vstřícnost při konzultacích. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a především manželovi za laskavou podporu a toleranci při sepisování práce.

ABSTRAKT

Úvod: Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, které se vyskytuje cca u 2-5% populace. Je asociována s řadou komorbidit, které zhoršují kvalitu života psoriaticů a negativně ovlivňují jejich morbiditu a mortalitu. Dosud publikované studie ukazují na vyšší výskyt kardiovaskulárních komorbidit u pacientů s psoriázou, výsledky těchto studií jsou však velmi různorodé a závěry nejednotné. Proto jsme iniciovali studii, která si klade za cíl zjistit prevalenci rizikových faktorů kardiovaskulárních komorbidit u českých pacientů s psoriázou a definovat vhodný screenigový program k zajištění jejich sekundární prevence.

Cíle: Vyšetření, vyhodnocení a porovnání prevalence jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (obvod pasu, krevní tlak, dyslipidémie, porucha glukózové tolerance) u případů a kontrol, porovnání prevalence časných stadií aterosklerózy pomocí sonografického měření šíře intima-medie na a.carotis communis vpravo a vlevo u pacientů s psoriázou a kontrolní skupinou. Na základě získaných výsledků sestavení souboru preventivních vyšetření vhodných k pravidelnému screeningu.

Metodika: Projekt má design studie případů a kontrol. U každého subjektu byl vyšetřen: krevní tlak, glykémie, lipidogram, CRP, obvod pasu. Dále byl zaznamenáván věk, pohlaví, výška, váha, přítomnost kouření a u pacientů s lupénkou navíc BSA (body surface area) a PASI (psoriatic severity index). V subsetu 117 případů a kontrol (párovaných 1:2) bylo provedeno ultrasonografické vyšetření šíře intima – medie a. carotis communis.

Výsledky: Porovnáním jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, dosáhly rozdíly mezi případy a kontrolami hladiny statistické významnosti v následujících parametrech: obvod pasu a BMI, hladina triacylglycerolů, celkového cholesterolu, hladina HDL a LDL cholesterolu, tlak krve (systolický i diastolický) a CRP. Rozdíly v hodnotách glykémie mezi případy a kontrolami nedosáhly hladiny statistické významnosti. Při ultrasonografickém měření šíře intima- medie a. carotis communis vpravo a vlevo nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami.

Závěr: Výsledky studie ukazují, že záchyt zvýšených či patologických hodnot u výše zmíněných vyšetřovaných parametrů dosahuje hladin statistické významnosti, proto by se pravidelný screening pacientů s chronicky stacionární formou lupénky měl stát standardem pro dermatology ve spolupráci s praktickými lékaři. Včasná diagnostika těchto onemocnění a rizikových faktorů výrazně zlepší budoucí kvalitu života pacienta a v neposlední řadě se včasnou léčbou komorbidit sníží náklady na léčbu komplikací těchto onemocnění.

Klíčová slova: psoriáza, kardiovaskulární komorbidity, rizikové faktory, studie případů a kontrol

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, the prevalence of which is around 2% to 5%. According to recent findings, psoriasis is associated with multiple other diseases called co-morbidities, which aggravate the quality of life of psoriatic patients, and affect their morbidity and mortality. Many studies have already demonstrated that the prevalence of metabolic syndrome and atherosclerosis is significantly higher in psoriatic patients than in the common population. The results of individual studies are highly variable and the conclusions are ambiguous. We therefore initiated a project aimed at identifying the presence of cardiovascular risk factors and subsequently creating regular screening program to provide the secondary prevention.

Aims: The objective of this study is to analyse the prevalence of cardiovascular risk factors (waist circumference, blood pressure, dyslipidaemia, prediabetes) in cases and controls and the potential association between subclinical atherosclerosis and psoriasis by ultrasound measuring the intima-media wallthickness of the common carotid artery in patients with psoriasis and controls. The major priority of the study is to use obtained data in secondary prevention screening program in psoriatic patients.

Methods: The study was designed as a case-control study. In each study subject we determine the following: blood pressure, glycemia, blood lipids, CRP, waist circumference, age, sex, weight, height, presence of smoking. In psoriatic patients we evaluated BSA (body surface area) and PASI (psoriatic severity index). Furthermore, in the subset of 117 cases and controls (matched 1:2) we evaluated the intima-media wallthickness of the common carotid artery.

Results: The comparison of cases and controls revealed statistically significant differences in terms of several observed parameters: waist circumference and BMI, level of triacylglycerol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol, blood pressure (systolic and diastolic) and CRP. Differences between glucose level and intima-media thickness of the

right and left common carotid artery in cases and controls did not reach the level of statistical significance.

Conclusions: The results of a study suggest that detection of elevated or pathological values in several investigated parameters reached levels of statistical significance therefore, a regular screening of patients with chronic stationary form of psoriasis should become a standard for dermatologists in cooperation with general practitioners. Early diagnostics of cardiovascular comorbidities and risk factors benefit psoriasis patients' health and quality of life, but it will also optimize available resources.

Key words: Psoriasis, cardiovascular co-morbidities, risk factors, case-control study

OBSAH

1 Úvod	11
2 Současný stav poznání	12
2.1. Psoriáza	12
2.1.1 Úvod	12
2.1.2 Historie psoriázy	12
2.1.3 Etiopatogeneze psoriázy	13
2.1.4 Průběh onemocnění	15
2.1.5 Léčba psoriázy	16
2.1.6 Komorbidity psoriázy	19
2.2 Ateroskleróza	21
2.2.1 Cévní stěna a funkce endotelu	22
2.2.2 Rizikové faktory aterosklerózy	24
2.2.3 Patologie aterosklerotické léze	26
2.2.4. Markery zánětu u aterosklerózy	27
2.2.5 Diagnostika aterosklerózy	27
2.2.6 Komplikace aterosklerózy	28
2.3 Metabolický syndrom	28
2.3.1 Metabolický syndrom a kardiovaskulární riziko	30
2.3.2 Patofyziologie metabolického syndromu	30
2.3.3 Složky metabolického syndromu	32
2.3.3.1 Abdominální obezita	32
2.3.3.2. Dyslipidémie	36
2.3.3.3 Hypertenze	39
2.3.3.4 Porucha glukózové homeostázy	44
2.4 Kouření a riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí	46
3 Pracovní hypotéza a cíle práce	48

3.1 Pracovní hypotéza	48
3.2 Cíle práce	48
4 Metodika	49
5 Výsledky	54
6 Dikuze	79
6.1 Úvod	79
6.2 Psoriáza a metabolický syndrom	80
6.3 Psoriáza a obezita	81
6.4 Psoriáza a dyslipidémie	83
6.5 Psoriáza a hypertenze	84
6.6 Psoriáza a glykémie	85
6.7 Psoriáza a kouření	86
6.8 Psoriáza a ateroskleróza	86
6.9 Psoriáza a C- reaktivní protein	88
6.10 Bias a confounding factory	90
7 Závěr	91
8 Seznam použitých zdrojů	94
9 Seznam použitých zkratk	112

1 Úvod

Psoriáza je chronické často se vyskytující onemocnění, jehož prevalence se v evropských zemích pohybuje mezi 2-5%. V současnosti je psoriáza řazena mezi autoimunitní onemocnění, v jejíž etiopatogenezi se uplatňuje jak lokální aktivace T lymfocytů-zřejmě zprostředkovaná antigen prezentujícími buňkami, tak následná sekrece prozánětlivých cytokinů (1).

Manifestuje se nejen typickými kožními projevy a kloubním postižením, ale také řadou dalších onemocnění jako je metabolický syndrom, ateroskleróza, zánětlivé gastrointestinální choroby a psychologicko-psychiatrické obtíže (2,3,4). Metabolický syndrom významně ovlivňuje vyšší morbiditu a následně i mortalitu pacientů na kardiovaskulární onemocnění. Již proběhlé studie v zahraničí naznačují vyšší prevalenci metabolického syndromu u psoriatických pacientů se všemi jeho aspekty, jako jsou dyslipidémie, hypertenze, centrální obezita a poruchy glukózové tolerance. Výsledky jednotlivých studií však jsou značně variabilní a jejich závěry jsou nejednoznačné. Proto jsme iniciovali studii, jejímž cílem je studium přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů, které představují významnou komorbiditu u pacientů s psoriázou.

Cílem projektu je prokázat, že výskyt studovaných rizikových faktorů metabolického syndromu a aterosklerózy u pacientů s chronicky stacionární formou psoriázy je skutečně významnější než v kontrolní populaci, a potom je tato skupina pacientů vhodná pro selektivní screening těchto markerů. Snahou projektu je pomoci zajistit včasnou a účinnou pomoc při vyhledávání pacientů s vyššími rizikovými faktory metabolického syndromu a aterosklerózy.

2 Současný stav poznání

2.1 Psoriáza

2.1.1 Úvod

Psoriáza je neinfekční, zánětlivé, chronické kožní onemocnění, které postihuje okolo 1,5 % - 4,7 % evropské populace. V současné době je řazena mezi autoimunitní choroby a manifestuje se nejen typickými kožními projevy a kloubním postižením, ale také řadou dalších onemocnění (5, 6, 7). Klinicky se lupénka manifestuje nejčastěji v podobě ostře ohraničených, červených plaků, krytých bělavými šupinami. Predilekční lokalizace jsou kůže nad lokty, kolena, v křížové krajině, ve kštici a nehty (6). Morbidita se liší dle geografických, environmentálních, genetických a etnických podmínek (8). Nejvíce je postižena rasa bílá, poté v sestupné řadě rasa žlutá, černá a rudá. Onemocnění je výrazně psychicky, sociálně i ekonomicky hendikepující. V žebříčku negativního ovlivnění kvality života se v celosvětových hodnoceních nachází hned za depresi, na obdobné úrovni, jako revmatoidní artritida, nádorová onemocnění a srdeční choroby (9). Ovlivnění kvality života popisuje též citát profesora T. B. Fitzpatricka: „Psoriáza nezabíjí, ale ničí život.“ Vzhledem k relativně vysoké prevalenci v populaci, chronickému průběhu a značnému procentu těžkých forem patří mezi farmakoeconomicky náročná onemocnění.

2.1.2 Historie psoriázy

Z historie medicíny lze zjistit, že typické psoriatické plaky byly nalezeny na mumifikovaných tělech starých 4 tisíce let. První popisy kožních lézí se objevily u starověkých civilizací na egyptských papyrech. Onemocnění zmiňuje již starořecký lékař Hippokrates (460 - 377 př. n. l.). Označení choroby pochází z řeckého slova psóra a znamená „svědění“ nebo též „šupina“, které poprvé použil Galén před 2000 lety. Dlouhou dobu bylo poté onemocnění zaměňováno za infekční lepru. Prvním, kdo popsal psoriázu jako samostatné kož-

ní onemocnění, byl počátkem 19. století anglický lékař, zakladatel moderní dermatologie, Robert Willan a nazval ji jako „Willanova lepra“ (10). V roce 1841 vídeňský dermatolog Ferdinand von Hebra, rodák z Brna, označil psoriázu jako samostatné onemocnění, které dále rozčlenil do jednotlivých subtypů a navrátil mu jeho původní řecký název (11). O několik let později, v r. 1879 definoval u psoriázy Heinrich Köbner izomorfní fenomén. Dále byl popsán „Auspitzův fenomén“, který ozřejmuje histopatologický podklad psoriatického projevu. Objasnění etiopatogeneze psoriázy zůstává nadále předmětem zkoumání řady vědeckých prací.

2.1.3 Etiopatogeneze psoriázy

Psoriáza je v současnosti charakterizována jako multifaktoriální systémová choroba, na níž se podílejí jak genetické a imunitní faktory, tak vliv prostředí. Vzhledem k polygenní dědičnosti je pozitivní rodinná anamnéza u 35-90 % nemocných. Genetická prevalence se v populaci odhaduje na desítky procent. Výsledky geneticko-epidemiologických šetření ukazují na genetickou heterogenitu jednotlivých forem psoriázy, což se odráží v rozdílné reakci na léčbu u fenotypicky obdobných případů. Hlavním genem je pravděpodobně PSORS 1, (krátké raménko 6. chromozomu v oblasti kódující HLA I. a III. třídy) (12), je vyjádřen u poloviny nemocných. HLA Cw6 se považuje za rizikovou alelu (13). Ve hře je však podstatně více genů jak disponujících k chorobě (susceptibility genes), tak přispívajících k manifestaci choroby (candidate genes) (14). V jedné rodině mohou nastat různé kombinace těchto genů, což dává chorobě značnou klinickou i genetickou šíři. Při mnoha lokusech genů vnímavosti pro psoriázu zde vyvstává možnost, že některé geny jsou disponující k více než jedné multifaktoriální chorobě. Na tomto genetickém pozadí patrně můžeme hledat základní souvislost psoriázy s některými jejími komorbiditami (15, 16, 17).

Asociace lupénky s HLA- Cw 6 podporuje hlavní patogenetickou roli T lymfocytů, resp. typu CD8+ (přítomny v epidermis) a směs CD8+ a CD 4+ (přítomny v dermálním zánětlivém infiltrátu). T lymfocyty chorobu navozují a udržují. Při aktivaci kožního imunitního systému u psoriázy probíhá několikastupňový proces v oblasti buněčných a molekulárních

dějů. Samotný proces aktivace T lymfocytů je pro vznik psoriázy klíčový (18). Subpopulace T-buněk rozpoznává specifické antigeny, kterými mohou být antigeny exogení nebo autoantigeny. V patogenezi lupénky se také uplatňují Langerhansovy a dendritické buňky, dále plazmocytoidní dendritické buňky. Psoriáza je onemocnění mediované Th1 lymfocyty, proto je zvýšené množství Th1 cytokinů (INF- γ a IL2), produkce protizánětlivých cytokinů je snížena. V kůži postižené lupénkou rovněž nalézáme ve zvýšené míře IL1, IL6, a TNF- α . Chemokiny jsou důležitým faktorem v migraci T-lymfocytů do psoriatických lézí a jejich infiltraci T-lymfocyty. Role keratinocytů v patogenezi lupénky není dosud přesně prozkoumána, ale aktivace jejich buněčné kinetiky má za následek 28násobnou produkci epidermálních buněk (15). Patogenetické děje lze charakterizovat takto: Antigen prezentující buňky migrují po zpracování antigenů do regionálních lymfatických uzlin a aktivují naivní buňky imunitního systému (CD₄₅ RA+T-buňky). Poté, co je iniciální interakce mezi těmito buňkami stabilizována, dojde vazbou antigenu hlavního histokompatibilního komplexu s receptorem T- buňky a koreceptorem CD₄/CD₈ (1. signál) k interakci mezi CD₂₈ a CD₈₀, CD₂₈ a CD₈₆, CD₄₀ a CD_{40L} a LFA₃ a CD₂ (2. signál). Následně aktivované T-buňky začínají produkovat cytokiny (IL 12, TNF- α , INF- γ , IL- 12 a další), což umožní proliferaci a diferenciaci těchto buněk v CD₄₅RO₊₁ typu efektorových a centrálních paměťových buněk. Tyto se poté váží prostřednictvím E-selektinu na endoteliální buňky kožních cév, čímž umožní selektivní průnik do kůže. Keratinocyty prostřednictvím chemotaktických faktorů dále atrahují T- lymfocyty do oblasti zánětu. Dalšími interakcemi je umožněna vazba mezi lymfocyty a krevními cévami a tím je umožněna extravazace lymfocytů. Zintenzivnění zánětlivého procesu je způsobeno další proliferací keratinocytů, kterému předchází reaktive APC buněk efektorovými T-buňkami jejich cytokiny (15,19). Nedávné zjištění, že kromě úlohy Th-1 lymfocytů se na etiopatogenezi psoriázy podílí též Th17 lymfocyty ukázalo podobnost v etiopatogenezi mezi psoriázou a řadou dalších autoimunitních chorob. Tento druh cesty přes Th-17 lymfocyty je preferován, pokud jsou Th buňky exponovány TGF- β a IL -6. Poté IL-23 stimuluje Th -17 buňky, které progukují IL-6 a IL-17 (20). Th -

17 produkují kromě IL-17 také další cytokiny, jako například IL-22, jenž podporuje proliferaci keratinocytů a napomáhá tvorbě antimikrobiálních peptidů (21).

2.1.4 Průběh onemocnění

Vzplanutí nemoci je možné kdykoliv během života, nejčastěji se však jedná dvě období, okolo puberty a klimakteria. Dle některých autorů se lupénka klasifikuje na 2 typy: I. s vazbou na HLA alely Cw6, B₁₃, B₅₇ a DRB₁₊₀₇₀₁ – postihuje mladší jedince, vzniká do 40. roku věku. Rodinná anamnéza bývá pozitivní, rekurence onemocnění časté. Průběh bývá těžší rozsahem i intenzitou, je charakterizován zvýšenou rezistencí vůči kožním infekcím. II. typ není charakterizován výskytem v rodině, je zvýšená incidence HLA Cw2 nebo B₂₇ – postihuje starší jedince, vzniká po 40. roce věku. Průběh bývá obvykle lehčí, ale častěji se objevuje artropatická forma. Obě pohlaví jsou v současnosti zastoupena prakticky stejně. Klinická manifestace je výsledkem interakce provokačních vlivů prostředí v geneticky predisponovaném terénu.

Dle průběhu onemocnění můžeme lupénku rozdělit na: I. akutně-exantematickou formu (vyskytující se zejména u dětí a mladých dospělých, základní eflorescencí je papula nebo plak, nejzávažnější formou je tzv. psoriatická erythrodermie - generalizované postižení celého těla, vznikající splnutím původních eflorescencí) a II. chronicky stacionární formu (jejíž základní eflorescencí je plak, krytý lamelárními šupinami, dále dělenou podle lokality v predilekční oblasti či psoriázu tzv. inverzní) (15). Hlavním subjektivním projevem je svědění.

2.1.5 Léčba psoriázy

Léčba psoriázy je velmi obtížná. Z klinicky vyléčené (tj. genotypické) psoriázy může kdykoliv opět vzplanout fenotypická psoriáza, jejímž recidivám nelze zabránit. V současné době, zejména díky zavádění biologické léčby, je naděje na větší kontrolovatelnost onemocnění a možná též preventivní efekt léčby. V minulosti byla léčba psoriázy pouze symptomatická. V současné době můžeme léčbu lupénky rozdělit na lokální, fototerapii a léčbu celkovou. Lokální terapie a fototerapie psoriázy klade nároky na pacientovu každodenní spolupráci, nicméně je zatížena nejmenšími nežádoucími účinky (22). K základním zásadám patří léčba kombinovaná. Smyslem je zvýšení účinnosti a snížení nežádoucích účinků léčby (23). Kombinace léčiv nejsou nahodilé, ale vycházejí z patogeneze choroby, kde je třeba potlačit jednak imunopatologický zánět a hyperproliferační (kortikosteroidy, fototerapie, imunosupresiva, imunomodulancia a biologika) a na druhé straně poruchu diferenciací a apoptózy (analogy D3 vitamínu, retinoidy, cignolin) (18).

Zevní léčba lokálními kortikosteroidy má dosud nezastupitelnou roli, zejména v počátečních, zánětlivých fázích a u některých lokalizací (inverzní, kštice, nehty). Vzhledem k chronickému průběhu psoriázy je ale k dlouhodobé, udržovací léčbě zapotřebí preparátů s dlouhodobě bezpečnějším profilem – pro ambulantní léčbu jsou to analogy D3 vitamínu, event. retinoidy, pro stacionární či hospitalizační léčbu cignolin, eventuálně pix a ichthamol. Obecně je při léčbě kortikosteroidy zapotřebí předcházet kožním i systémovým nežádoucím účinkům, u psoriázy se však častěji setkáváme s nežádoucími účinky, jako je tachyfylaxe (při frekventované a dlouhodobější aplikaci dochází k obsazení steroidních buněčných receptorů a klinicky se projevuje jako ztráta účinnosti léku) a rebound fenomén (po rychlém, nepostupném vysazení dochází k exacerbaci, často ve větší intenzitě či rozsahu, než byl výchozí stav). Proto jsou také celkové kortikosteroidy u psoriázy kontraindikovány. (18). V lokální terapii se proto doporučuje u kortikoterapie využívat teoreticky i prakticky ověřených režimů ústupové, event. intervalové léčby, které vedou jak k lepší účinnosti, tak

i bezpečnosti. Ve všech případech je důležitá a v posledních letech velmi zdůrazňovaná podpůrná péče o psoriatickou kůži.

Fototerapie UVB 311 nm se v léčbě psoriázy využívá zejména pro své imunomodulační, antiproliferační a antipruritické účinky. Terapie probíhá v monoterapii nebo v kombinaci nejčastěji s dehtovými preparáty (Goeckermanova metoda). Fotochemoterapie PUVA systémová i topická, je pro svá rizika rezervována pro refrakterní případy psoriázy. Mezi kontraindikace fototerapie patří fotosenzitivita (fotodermatózy, užívání fototoxických či fotoalergických vnitřních či zevních léků), kožní prekancerózy a nádorová onemocnění, akutně probíhající infekční onemocnění či akutní formy psoriázy. Léčba se řídí mezinárodně platnými protokoly, s frekvencí 2-3x týdně, po dobu maximálně 3 měsíců. Tato kúra je limitována na maximálně 2× ročně. Zářiče existují celotělové ve formě kabin, paravanů nebo stojanů na lokální ozařování dlaní, plosek a nehtů či speciální hřebeny na ozařování kštice. Fototerapii je třeba indikovat uvážlivě a monitorovat kumulativní dávky UV záření, vzhledem k možným dlouhodobým nežádoucím účinkům (aktinické stárnutí kůže, fotoimunsuprese, fotokancerogeneze). Fototerapie může být doplněna kombinací s balneoterapií – balneofototerapie. Používají se koupele solné (photosoleterapie), olejové, ichthamolové.

Přímořská léčba (thalassoterapie) je přirozenou formou fototerapie, kde se uplatňuje kombinace pobytu na slunci a v mořské vodě.

Celková systémová léčba je vyhrazena pro těžké, torpidní případy, nereagující na lokální léčbu a fototerapii, což je cca 25 % případů. V ČR jsou k tomuto účelu nejčastěji využívána tři léčiva - acitretin, cyklosporin A a metotrexát. Acitretin patří aromatické retinoidy, mající velmi dobrý efekt u pustulózní psoriázy a u psoriatické erythrodermie. Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je výrazná teratogenicita preparátu, proto je snaha vyhnout se jeho podávání u žen ve fertilním věku. V případě nutnosti je třeba zajistit pacientkám účinnou antikoncepční terapii, která je i po ukončení léčby acitretinem nutná nejméně po dobu 2 let. Během léčby monitorujeme zejména jaterní testy, lipidogram. Retinoidy se užívají zpravidla v dávce 25-50 mg / den a patří vzhledem k dobrému dlouhodobému bez-

pečnostnímu profilu k optimálním lékům i pro dlouhodobou udržovací léčbu. Cyklosporin A patří mezi imunosupresiva. Je indikován u těžkých forem psoriázy, především pro refrakterní, diseminovanou ložiskovou psoriázu, erythrodermii a artropatickou psoriázu (18). Během léčby je třeba sledovat zejména krevní tlak a ledvinné funkce, neboť s délkou podávání a věkem pacienta nefrotoxicita preparátu stoupá. Cyklosporin A se podává v dávkách 2,5-5 mg / kg / den. Celková doba podání by v kontinuálním režimu neměla překročit 1–2 roky. Kombinace s fototerapií se nedoporučuje pro vyšší riziko kancerogeneze (kožní karcinomy, lymfoproliferativní). Lék vyniká rychlým navozením remise onemocnění, není ovšem vhodný pro dlouhodobou udržovací léčbu. Metotrexát je antimetabolit, antagonist kyseliny listové. Je indikován u těžké refrakterní ložiskové psoriázy, je využíván v kombinovaném kloubním a kožním onemocnění. Nástup účinku je pozvolný. Pravidelně moniturojeme jaterní testy a krevní obraz, metotrexát je mutagenní, prevence početí platí pro ženy i muže, používá i k dlouhodobé léčbě. Relativně novou skupinu celkových léčiv tvoří tzv. biologické preparáty. Jedná se o monoklonální protilátky, fúzní proteiny s imunoglobuliny anebo rekombinantní cytokiny, zasahující selektivně do patogeneze psoriázy, a to na úrovni T lymfocytů, antigen prezentujících buněk, kostimulačních a adhezivních molekul anebo cytokinů, a proto mají lepší bezpečnostní profil než stávající celkové léky (18). V současné době jsou v ČR registrovány tyto preparáty: inhibitory TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab) a modulátory T-buněk ovlivňující podjednotku p40 (ustekinumab) a inhibitor IL 17 (sekukinumab). Vzhledem ke své vysoké ceně je použití preparátů limitováno několika kritérii. Podání je pouze parenterální. Biologická léčba představuje novou revoluční éru v léčbě autoimunitních onemocnění, na místě je však opatrný optimismus, zejména z hlediska jejich potenciálních nežádoucích účinků, které se mohou projevit až po letech užívání.

2.1.6 Komorbidity psoriázy

Asociace lupénky s dalšími chorobami je předmětem studia řady výzkumných projektů posledních let. Pacienti s psoriázou trpí méně často alergickými onemocněními (alergické astma, kopřivky, alergickou kontaktní dermatitidou). Tento fakt je vysvětlován jiným typem převažující imunitní reakce- Th-1 typ u lupénky versus Th-2 typ u onemocnění na alergickém podkladě. Naopak společný výskyt lupénky s jinými kožními chorobami je dobře popsán u lichen simplex chronicus - kombinace těchto onemocnění je nazývána „lichenifikovaná psoriáza“ či seboroickou dermatitidou – „sebopsoriáza“. Mezi dlouho známé komorbidity psoriázy patří psychologické změny a psychiatrické poruchy a psoriatická artritida. Společným jmenovatelem pro komorbidity lupénky je zánět, který je hlavní příčinou chorobných stavů, je zásadním dějem v imunitě protinfekční a protinádorové, uplatňuje se u řady autoimunitních procesů. Chronické zánětlivé choroby tvoří 5–7 % lidských onemocnění vůbec. Některými autory je tato skupina nemocí nazývána „immune –mediated inflammatory disorder (IMID)“ (24). Předpokládá se zde patologický mechanismus spouštěný přes signalizaci TLR (toll-like receptorů), vedoucí k chronické stimulaci lymfocytů typu Th17 a následnému zánětu se systémovým přesahem. Ten může, mimo jiné, prostřednictvím vyšších hladin některých cytokinů (především IL-1, IL-6, TNF), protein akutní fáze a komplementu vést i k postižení kardiovaskulárního systému (25). Bylo potvrzeno, že IMID navozují stav inzulinové rezistence, kde se účinky inzulinu přesouvají do proaterogenního milieu s následnou endoteliální dysfunkcí; výše uvedené cytokiny navíc působí prokoagulačně a protromboticky (26). Psoriatická artritida (PsA), postihuje 10–30 % nemocných s psoriázou. Závažnost psoriázy může mít vliv na prevalenci PsA, nikoliv na stupeň kloubního postižení. Incidence zánětlivých chorob střeva (inflammatory bowel disease, IBD), především m. Crohn, je u psoriatických 3,8 – 7,5 krát vyšší (27). S psoriázou je zjevně spojeno vyšší riziko vzniku malignit, především lymfomů a spinocelulárního karcinomu. Publikovaná data však nejsou zcela konzistentní. Toto může být dáno samotnými imunitními mechanismy působícími v patogenezi psoriázy, ale určité systémové léky, např.

methotrexát ve vysokých dávkách mohou ke karcinogenezi přispět. Pacienti léčení více než 200 ošetřeními PUVA metodou mají zvýšené riziko vzniku spinocelulárního karcinomu. Psoriáza je signifikantně spojena se snížením kvality života (health-related quality of life, QoL; psoriasis disability index, PDI). Téměř polovina pacientů uvádí negativní vliv onemocnění na jejich denní aktivity, u třetiny nemocných je vyšší skóre úzkosti až u dvou třetin nemocných se vyskytují deprese (25). Mezi psoriatiky častěji nalézáme kuřáky a alkoholiky (v některých studiích u středně těžkých až těžkých psoriatiků byla zjištěna až dvojnásobná konzumace alkoholu oproti kontrolám). Kouření rovněž přispívá k zvýšenému riziku klinicky závažnějšího průběhu lupénky. Tento životní styl také vede k rozvoji dalších komorbidit. Ačkoliv kauzální povaha vztahů mezi psoriázou a obezitou je nejasná, proces zprostředkovaný prozánětlivými cytokiny produkovanými lymfocyty typu Th1 je společný psoriáze i obezitě a považuje se za ústřední v patogenezi u obou těchto stavů. Zvláště pak prozánětlivé cytokiny produkované v kůži mohou přímo přispívat k zánětlivému ději v tukové tkáni a navozovat obezitu. Oproti tomu se ústřední zánětlivé mechanismy u metabolické dysfunkce při obezitě mohou u psoriázy podílet na zánětlivém ději v dermis (25). Souvislost mezi kardiovaskulárními chorobami a psoriázou je popisována asi od začátku šedesátých let 20. století. Zánět řízený Th1 lymfocyty má ústřední význam v patogenezi aterosklerózy i infarktu myokardu (IM) (28). Vyšší prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů a metabolickým syndromem u pacientů s psoriázou, zvláště pak u nemocných s těžkou formou choroby, vedla k tvrzení, že sama psoriáza může být nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění, což se vzhledem k různorodým výsledkům studií nepotvrdilo a psoriáza zůstává nezávislým rizikovým faktorem pouze pro infarkt myokardu. Relativní riziko IM je závislé na věku a závažnosti choroby, pacienti mladí a pacienti se závažným postižením mají riziko vyšší. U lehké psoriázy se v počátcích (při vzplanutí) objevuje abnormální profil lipidů, zvýšené jsou frakce LDL (low density lipoproteins) i HDL (high density lipoproteins). Taková predispozice může u pacienta v budoucnu přispět k rozvoji metabolické dysfunkce (25). Nemocní s těžkou formou psoriázy mají zvýšené riziko mortality dané přítomností kardiovaskulárních chorob a umírají o 5

let dříve než pacienti bez psoriázy (29). Nedávná studie na 50 000 pacientech z Newfoundlandského, labradorského poloostrova a Kanady zjistila výskyt diabetu ve 12 % u těžké psoriázy, 10–12 % u psoriázy lehké až střední, v ostatní populaci v 4 %. Psoriáza a mnoho s ní spojených komorbidit sdílí určité společné patofyziologické mechanismy. Omezení aktivity choroby a závažnosti jednoho nebo více konkomitantních stavů může příznivě ovlivnit závažnost dalších (30, 31, 25).

2.2 Ateroskleróza

Ateroskleróza a její komplikace zůstávají přes řadu pokroků v poznacích o tomto onemocnění vedoucími příčinami morbidity a mortality ve vyspělých zemích. V rámci České republiky její komplikace podmiňují největší část stavů, které vedou zdravotnické statistiky, pokud jde o počty hospitalizací i samotnou úmrtnost (32). V současné době je ateroskleróza považována za primárně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození intimy (33). Základem onemocnění je dysfunkce endotelu, která vzniká pod vlivem rizikových faktorů, působením nadměrného oxidačního stresu, udává se také podíl snížení počtu cirkulujících endotelových progenitorových buněk. K manifestaci aterosklerózy vede interakce genetických faktorů a vlivů zevního prostředí. Zatímco genetické vlivy určují hranice, ve kterých k rozvoji aterosklerózy dochází, činitelé zevního prostředí ovlivňují konkrétní riziko každého jedince (34). Dosud byly identifikovány stovky kandidátních genů, které mohou ovlivnit aterogenezi. Klinická manifestace aterosklerózy je výsledkem vztahu genotypu a fenotypu, který ovlivňují kromě faktorů genetických také interakce mezi geny a zevním prostředím a samotné rizikové faktory zevního prostředí.

2.2.1 Cévní stěna a funkce endotelu

Cévní stěna se skládá ze tří vrstev: intimy, medie a adventicie. Vnitřní vrstva je pokryta endotelem, od muskulární vrstvy je oddělena sítí elastických vláken (lamina elastica interna). Vedle buněk hladkého svalstva, které jsou odpovědné za udržování cévního tonu, se v medii nacházejí elastická kolagenní vlákna a hmota glykoproteinového charakteru, umožňující tok elektrolytů a drobných molekul z krve do tkání. Vnější vrstva (adventicie) má úlohu ochrannou a zajišťuje výživu tepny. Endotel je tenká jednovrstevná výstelka krevních cév i mnoha tělních dutin. Jeho strategické umístění na rozhraní mezi tkáněmi a krví umožňuje zaznamenávat jakékoli změny hemodynamických a humorálních parametrů a odpovídajícím způsobem na ně reagovat (35). Endotel je největším endokrinním a parakrinním orgánem, a má řadu důležitých regulačních funkcí. Poškození jeho funkce často představuje první krok v rozvoji patologických procesů postihujících cévní stěnu (36). K základním funkcím cévního endotelu patří:

- regulace cévního tonu;
- vliv na strukturu cévní stěny;
- regulace hemostázy;
- interakce s buňkami v krevním oběhu;
- regulace permeability.

Regulace cévního tonu

Endotel za fyziologických okolností udržuje rovnováhu mezi účinkem vazorelaxačních a vazokonstrikčních působků. Ovlivňuje cévní tonus tvorbou vazoaktivních látek, aktivací a degradací řady působků. Na povrchu endotelií jsou vázány stovky enzymů a receptorů k navázání příslušných substrátů. Hlavním vazodilatačním

faktorem vznikajícím v endotelových buňkách je oxid dusnatý (NO, EDRF), dalšími látkami s vazodilatačním působením jsou prostacyklin (PGI₂), endoteliální hyperpolarizační faktor (EDHF), prostaglandin E₂ nebo bradykinin. Vedle vazodilatačně působících látek jsou v endotelu tvořeny i působky s účinkem vazokonstrikčním. Nejsilnějším vazokonstrikčním faktorem je endotelin 1, dále jsou to např. angiotenzin II, tromboxan A₂, trombin, prostaglandin H₂.

Vliv na strukturu cévní stěny

Buňky endotelu tvoří řadu látek ovlivňujících růst a diferenciaci hladkých svalových buněk a dalších buněk cévní stěny. V endotelu má původ řada růstových působků, které stimulují buňky hladké svaloviny cévní stěny k migraci přes lamina elastica interna a k proliferaci v medii i v subendotelovém prostoru. Takto se vyvíjí hyperplazie intimy a hypertrofie cévní stěny v oblasti medie. Obdobné mechanismy se podílejí také na progresi aterosklerotické léze. Endotel je také zdrojem inhibitorů růstu. Významné antiproliferační účinky má zejména EDRF, který zabraňuje hypertrofii cévní stěny.

Regulace hemostázy, fibrinolytické vlastnosti

Souhra hemokoagulace a fibrinolýzy je životně důležitou funkcí, intaktní endotel vytváří dokonale nesmáčivý, neadhezivní povrch a udržuje rovnováhu mezi faktory regulujícími trombotické a fibrinolytické procesy.

Interakce s buňkami v krevním oběhu

Za fyziologických podmínek vytvářejí endotelové buňky povrch s velmi nízkou adhezivitou pro buňky v krevním oběhu, zejména leukocyty a trombocyty. Adheze buněk k povrchu endotelu a jejich průnik do cévní stěny závisí na souhře mezi expresí adhezivních molekul, aktivací leukocytů a produkcí zánětlivých mediátorů. Ty atrahují různé druhy leukocytů, především monocyty a T lymfocyty (37). Mezi zmíněné adhezivní molekuly patří selektiny, které podněcují rolování leukocytů po povrchu poškozeného

endotelu a tím zprostředkovávají bližší kontakt s endotelem, integriny pak zajišťují jejich pevnější zachycení k endotelu (38, 39). Poškození a zánětlivé procesy cév přispívají k inicializaci procesu aterogeneze (41).

Regulace permeability

Cévní endotel vytváří selektivní bariéru bránící průniku škodlivých látek a buněk do cévní stěny. Kontroluje vstup nízkomolekulárních látek, makromolekul (proteinů a lipoproteinů) i pronikání buněk. Z patologických situací – při poškození endotelu či ischemii dochází ke zvýšení propustnosti endotelu, akumulaci lipoproteinů a monocytů v subendotelovém prostoru a k inicializaci procesů vedoucích k aterogenezi.

2.2.2 Rizikové faktory aterosklerózy

Rizikový faktor je obecně charakterizován jako ukazatel, který má v prospektivních studiích statisticky významný vztah k později se manifestující chorobě, přitom však nemusí být jeho příčinou. Nejčastěji je dělíme na faktory neovlivnitelné a ovlivnitelné.

Neovlivnitelné rizikové faktory:

- věk;
- pohlaví;
- genetické faktory;
- (rasové faktory);
- pozitivní rodinná anamnéza;
- existující kardiovaskulární onemocnění.

Ateroskleróza je dlouhodobý proces a pravděpodobnost její manifestace vzrůstá s věkem. Za rizikový z hlediska ICHS je považován věk nad 45 let u mužů a 55 let u žen. Je také prokázáno, že muži mají výrazně vyšší riziko aterosklerózy než ženy před menopauzou. Příčinou je protektivní působení estrogenů, které souvisí s vyššími koncentracemi HDL-cholesterolu u žen. Za pozitivní rodinnou anamnézu z hlediska předčasné aterosklerózy považujeme výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce nebo prvostupňového mužského příbuzného ve věku nižším než 55 let. U matky a prvostupňových příbuzných ženského pohlaví je věkovou hranicí 65 let.

Ovlivnitelné rizikové faktory

Za nejdůležitější se považují:

- dyslipidémie;
- kouření cigaret včetně expozice tabákovému kouři v prostředí;
- arteriální hypertenze;
- porušená glukózová homeostáza;
- metabolický syndrom;
- nedostatek fyzické aktivity;
- obezita s abdominální akumulací tuku;
- psychosociální stres;
- aterogenní dieta;
- systémová zánětlivá onemocnění.

Kouření

Kouření ovlivňuje vznik aterosklerotických a trombotických změn několika mechanismy (40). Na prvním místě poškození funkce endotelu, dále zvýšení zánětlivých markerů: C-reaktivního proteinu, intercelulárních adhezivních molekul (ICAM) a fibrinogenu. Ovlivněna je také funkce trombocytů, které mají zvýšenou agregabilitu, zvyšuje se adheze monocytů k buňkám endotelu.

2.2.3 Patologie aterosklerotické léze

Dle morfologického hlediska můžeme aterogenezi rozdělit do 6 stupňů:

Typ I. Izolované pěnové buňky

Typ II. Tukové proužky

Typ III. Intermediární léze

Typ IV. Aterom

Typ V. Fibroaterom

Typ VI. Komplikovaná léze

Nejnovější teorie vzniku aterosklerózy kladou důraz na zánětlivou reakci, jako nejvýznamnější spouštěč celého procesu. Endotel cév, který má za normálních okolností dokonale nesmáčivý povrch, se v případě aktivace určitým stimulem (rizikovým faktorem), stává místem s expresí selektivních adhezivních molekul, které atrahují zejména monocyty a T lymfocyty (37). Takto aktivovaná endoteliální buňka produkuje cytokiny, zapříčiňující další adhezenci leukocytů a jejich prostup do intimy za současné aktivace monocytů a jejich přeměně v makrofágy (42). Scavengerové receptory na povrchu makrofágů akumulují modifikované lipoproteinové částice – takto vzniká tzv. pěnová buňka. V intimě dochází

k replikaci a proliferaci makrofágů, které podporují migraci a proliferaci hladkých svalových buněk a podněcují T lymfocyty k tvorbě dalších prozánětlivých cytokinů. Pokračující zánětlivý proces spouští pomocí aktivovaných leukocytů a buněk endotelu produkci mediátorů fibrogenese, které přispívají k formaci husté extracelulární matrix. V průběhu tohoto děje dochází k apoptóze zde přítomných buněk a vzniku na lipidy bohatého nekrotického plátu (43). Makrofágy aktivované uvnitř léze prozánětlivými cytokiny produkují proteolytické enzymy, způsobující ztenčení fibrózní čepičky ateromové léze, která se tímto stává náchylnou k ruptuře. Utlumení syntézy kolagenu hladkých svalových buněk způsobuje nevratné ztenčování krytu ateromu. V případě ruptury plátu dochází působením makrofágů k exprimování tkáňového faktoru, jež svými prokoagulačními schopnostmi napomáhá k tvorbě trombu (44).

2.2.4. Markery zánětu u aterosklerózy

Do současné doby byly shromážděny údaje potvrzující závislost mezi zvýšenými koncentracemi zánětlivých ukazatelů, dysfunkcí endotelu a vznikem akutních koronárních syndromů. Z klinického hlediska je velmi přínosným ukazatelem probíhajícího zánětlivého procesu vysoce senzitivní C-reaktivní protein (CRP), jako marker chronického zánětu.

2.2.5 Diagnostika aterosklerózy

Základem diagnostiky aterosklerózy je podrobná osobní, rodinná, sociální i pracovní anamnéza. Následuje celkové fyzikální vyšetření pacienta, včetně měření krevního tlaku, výšky a váhy. Biochemické vyšetření (lipidogram, glykémie, TSH, renální funkce, nově stanovení vysoce senzitivního CRP), EKG. Mezi přístrojové neinvazivní vyšetřovací metody patří ultrasonografie tepen, echokardiografie, dlouhodobé monitorování EKG a tlaku krve, zátěžové testy a izotopová vyšetření.

2.2.6 Komplikace aterosklerózy

Nejzávažnější komplikace vyplývají z výrazného zúžení či úplného uzavěru lumen arterií. 50% zúžení se často neprojeví ani poruchou průtoku, většina komplikací je manifestních až při 75% obturaci lumen arterie. Úplný uzávěr se nejčastěji děje trombem nasedajícím na nestabilní aterosklerotický plát, trombóza arterie potom může být smrtelnou komplikací aterosklerózy. Při postižení koronárních tepen vzniká angina pectoris, při náhlém uzavěru infarkt myokardu. U postižení karotid vzniká při náhlém uzavěru, případně vmetením trombu do mozku ischemická cévní mozková příhoda, dlouhodobé zužování krkavic a menších mozkových tepen může také způsobit vznik demence. Zúžení ledvinné tepny dlouhodobě zatěžuje ledvinu sníženým přívodem arteriální krve a tato pak svými působky zapříčiní zvýšení krevního tlaku, který dále zhoršuje aterosklerózu. Jedná se o circulus vitiosus. Mezi další tepny, kde ateroskleróza často způsobuje komplikace, patří tepny na dolních končetinách (ischemická choroba dolních končetin), aorta, oční a menší mozkové cévy.

2.3 Metabolický syndrom (MS)

V roce 1988 publikoval Gerald M. Reaven tzv. syndrom X jako společný výskyt inzulínové rezistence, hyperinzulinémie, porušené glukózové tolerance, zvýšení triglyceridů, snížení HDL-cholesterolu a arteriální hypertenze (45). V průběhu let se definice metabolického syndromu měnila až k v současné době požívané „harmonizované“ definici metabolického syndromu (2009), ke které se hlásí i Český institut metabolického syndromu (ČIMS, v., o. s. 2010), která je dána přítomností tří z pěti faktorů (Tab.).

Tab. Harmonizovaná definice metabolického syndromu (2009)

Metabolický syndrom = nejméně 3 z 5 rizikových faktorů	
zvýšený obvod pasu muži (evropského původu)	≥ 94 cm (zvýšené riziko) ≥ 102 cm (vysoké riziko)
ženy (evropského původu)	≥ 80 cm (zvýšené riziko) ≥ 88 cm (vysoké riziko)
triglyceridy	≥ 1,7mmol/l nebo specifická léčba
HDL - cholesterol muži	< 1,0 mmol/l
ženy	< 1,3 mmol/l nebo specifická léčba
krevní tlak	≥ 130/≥ 85 mm Hg nebo specifická léčba
glykémie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo diabetes mellitus 2. typu

V klinické praxi pomáhá vyhledávat osoby s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění a umožňuje tak včasnou intervenci.

MS se vyvíjí v čase u jedinců s genetickou predispozicí při nevhodném životním stylu, tj. při nadměrném energetickém příjmu a nedostatečné pohybové aktivitě, stresu a kouření. Genetickou predispozici lze zjistit z rodinné anamnézy; pokud někdo z rodičů prodělal v časném věku (tj. otec do 55 let a matka do 65 let) kardiovaskulární příhodu (srdeční infarkt nebo cévní mozkovou příhodu nebo jiné projevy aterosklerózy) anebo je alespoň jeden z rodičů hypertonik nebo diabetik 2. typu, nese jejich potomek vysoké riziko rozvoje MS (46).

Nejednotné definice metabolického syndromu komplikují srovnávání prevalence syndromu v jednotlivých zemích. Prevalence syndromu závisí na věku sledované populace a její celo-

světový nárůst souvisí s rostoucím výskytem obezity a se stárnutím populace (47). Z provedených studií, které používaly nejčastěji kritéria NCEP ATP III se MS vyskytuje v průměru u 24 % severoamerické populace, přičemž prevalence stoupá s věkem (7 % u 20 letých osob a 40 % u osob starších než 60 let). V naší populaci ve věku 24–65 let byla zjištěna 32% prevalence MS u mužů a 24% prevalence u žen. Ve věku 65 let a vyšším by byla prevalence MS ještě vyšší. V dlouhodobém sledování výskytu rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v České republice v rámci studie MONICA a post-MONICA byl pozorován nárůst BMI u mužů (obezita s $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ v roce 1985 u 19,7 % mužů, v roce 2007/08 u 33,6 %), zatímco u žen se BMI významně nezměnil (48). Výskyt MS se liší v různých etnických skupinách a jeho výskyt stoupá v některých rozvinutých i rozvíjejících se zemích světa. Na základě toho stoupá i výskyt diabetu mellitu 2. typu, a tak lze předpokládat i nárůst nejčastějších komplikací aterosklerózy, tj. kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních atherotrombotických příhod (46).

2.3.1 Metabolický syndrom a kardiovaskulární riziko

V posledních patnácti letech byla publikována řada prací sledujících souvislost metabolického syndromu a kardiovaskulárních chorob. Například metaanalýza 37 studií s více než 172 000 pacienty: riziko kardiovaskulárních příhod u jedinců s metabolickým syndromem bylo 1,5násobně vyšší (49). Další studie prokázaly souvislost mezi metabolickým syndromem a vyšším výskytem ischemických cévních mozkových příhod (50). Dle některých autorů souvisí zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s metabolickým syndromem jen s některými trojkombinacemi faktorů nebo jednoduše s přítomností jednotlivých faktorů (např. hypertriglyceridémie, obezity, poruchy glukózové tolerance) a ne syndromu jako takového (51). Kardiovaskulární riziko se zvyšuje s rostoucím počtem složek metabolického syndromu a liší se i dle míry jejich vyjádření, přítomnosti diabetes

mellitus nebo jiných rizikových faktorů, které nejsou součástí metabolického syndromu (věk, pohlaví, kouření) (52). Na základě všech provedených studií lze v současné době udělat závěr, že MS představuje koncept vysokého rizika pro aterosklerózu a DM 2. typu; osoby s MS mají 5× vyšší riziko diabetu a 2× vyšší riziko vzniku KV příhody (46).

2.3.2 Patofyziologie metabolického syndromu

Většina expertů (a první z nich G. M. Reaven) považuje za patofyziologický podklad MS inzulinovou rezistenci, tj. sníženou schopnost využívat inzulin ke zpracování glukózy. Inzulinová rezistence je podle Reavena příčinou vyšší centrální, a poté i periferní sympatické nervové aktivity. Někteří experti považují za primární poruchu zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, která způsobuje ve svalech i v jiných tkáních inzulinovou rezistenci a podílí se na vysokém KV riziku nemocných s MS (46). Významnou úlohu hraje nepochybně distribuce a funkce tukové tkáně, zvýšené hladiny cirkulujících volných mastných kyselin, ukládání triglyceridů v kosterním svalu a jaterní tkáni, poruchy metabolismu glukózy a regulace inzulinu (53). Ve studiích z posledních let najdeme řadu dalších teorií o faktorech ovlivňujících rozvoj metabolického syndromu. Jedním z nich je např. nízká porodní hmotnost, která je v epidemiologických studiích asociována s rozvojem inzulinové rezistence, hypertenze a diabetes mellitus 2. typu (54). Experimentální studie nasvědčují tomu, že hladiny adipokinů a nutriční vlivy v kritickém období vývoje orgánů prenatalně nebo včasné postnatálně mohou významně ovlivnit budoucí příjem potravy a metabolické procesy v organismu. Řada faktorů, jako například obezita, diabetes nebo naopak podvýživa matky, nedostatečná funkce placenty nebo překrmování v raném věku, může znamenat predispozici k vyšší tělesné hmotnosti (55). V rámci experimentálních i epidemiologických studií měly také poruchy cirkadiálních rytmů vliv na regulaci glukózového metabolismu, zánětlivé procesy i cévní reaktivitu. Spánková deprivace může zvýšit apetit, ovlivnit hladiny leptinu a grelinu, hormonů významných v regulaci příjmu potravy, zvýšit aktivitu sympatického nervového systému a tak přispět k rozvoji inzulinové rezistence.

Podle klinických studií byly poruchy spánku, např. jeho krátké trvání nebo zhoršená kvalita, prediktorem rozvoje diabetes mellitus nebo obezity (56). Nedávno publikované studie představily zajímavou hypotézu, že bakterie trávicího traktu mohou přes modulaci imunitního systému a chronický prozánětlivý stav přispívat k rozvoji inzulinové rezistence, obezity a metabolického syndromu. Významnou úlohu sehrávají tzv. toll-like receptory exprimované buňkami imunitního systému i buňkami střevního epitelu a interakce s bakteriálním osídlením střeva. Hypotéza je také v souladu s výsledky dřívějších studií o rozdílech ve složení střevní flóry u obézních a štíhlých jedinců (52).

2.3.3 Složky metabolického syndromu

2.3.3.1 Abdominální obezita

V Reavenově definici obezita uvedena nebyla, později však získala v rámci kritérií metabolického syndromu přední místo. Obezita je multifaktoriálně podmíněná metabolická choroba, kdy individuální predispozice v případě pozitivní energetické bilance vede k hromadění tukových zásob. Obezigenní zevní prostředí hraje podstatnou a integrující roli ve vzniku a rozvoji nadváhy a obezity na individuální úrovni. Ke stěžejním faktorům lze zařadit genetickou predispozici polygenního charakteru, se zdůrazněním významu „šetřícího genu“. Genetická dispozice může akcelarovat vznik a rozvoj obezity – v daném případě se jedná o obezigenní geny, nebo inhibovat rozvoj obezity – v tom případě se jedná o leptogenní geny. Regulace příjmu potravy na centrální úrovni, především v oblasti hypotalamu, má hormonální charakter. Faktory zvyšující chuť k jídlu se nazývají orexigenní (NPY, agouti-related protein, orexiny, MCH atd.), faktory snižující chuť k jídlu jsou anorexigenní (leptin, proopiomelanokortin aj.). Dlouhodobá pozitivní energetická bilance hraje v etiopatogenezi obezity důležitou roli. Jestliže je příjem energie ve srovnání s výdejem vyšší, dochází ke vzniku pozitivní energetické bilance, nadbytečně zkonsumovaná energie je ukládána ve formě triglyceridů do tukových buněk s následným vzestupem podílu tělesného tuku. Pozitivní energetická bilance vzniká jako důsledek nevhodného životního stylu, cha-

rakterizovaného konzumací tučných a sladkých jídel s vysokou energetickou denzitou (vydatností), nedostatečným příjmem dietní hrubé vlákniny a poklesem výdeje energie. Hlavní složkou výdeje energie je bazální energetický výdej, který je závislý na pohlaví, věku, tělesném povrchu a fyziologickém stavu organismu. Nedílnou součástí etiologie obezity představují psychologické faktory. U obézních je vyšší úroveň pocitu hladu a chuti po jídlech obsahujících větší množství energie a především bohatých tuky. U obézních osob je pozorována zvýšená úroveň depresivního ladění. Na vzniku obezity se také podílí konkrétní sociálně-kulturní a ekonomická situace. U osob se základním vzděláním dosahuje prevalence nadváhy a obezity vyšších hodnot ve srovnání s osobami s vysokoškolským stupněm vzdělání, současně je pozorována vyšší prevalence výskytu obezity u žen. Významně vyšší je výskyt obezity také u skupin s horší sociálně-ekonomickou situací (57).

V klinické praxi ji vyjadřujeme indexem tělesné hmotnosti (BMI), což je hmotnost v kilogramech dělená druhou mocninou tělesné výšky v metrech. Tabulka uvádí klasifikaci obezity dle BMI. Index tělesné hmotnosti je jednoduchý a dostupný parametr, nerozlišuje však mezi tukovou a netukovou tělesnou hmotou a nerespektuje distribuci tukové tkáně.

Tab. Klasifikace obezity podle BMI s uvedením zdravotních rizik podle International Obesity Task Force a WHO

BMI (kg/m ²)	kategorie	zdravotní rizika
18,5 - 24,9	normální rozmezí	minimální
25 - 29,9	nadváha	nízká
30 - 34,9	obezita 1. stupně	vyšší
35 - 39,9	obezita 2. stupně	vyšší
nad 40	obezita 3. stupně	velmi vysoká

Obecně je vyšší BMI asociován s vyšší mortalitou, názory na používání BMI v predikci celkového nebo kardiovaskulárního rizika se však různí (52). Analýza 57 studií z roku 2009, sledujících vliv BMI na celkovou mortalitu ukázala, že vzestup BMI nad

optimální rozmezí 22,5-25 kg / m² je spojen s nárůstem celkové a především kardiovaskulární mortality (58). Některé studie překvapivě zjistily nejnižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu u pacientů s ischemickou chorobou, kteří měli dle BMI nadváhu nebo mírnou obezitu. Příčiny nejsou zcela zřejmé a opět byl zdůrazněn význam distribuce tělesného tuku a potřeba jiného parametru než pouze BMI (59).

Zmnožení viscerální tukové tkáně je zásadním faktorem metabolického syndromu. Přednostní ukládání tělesného tuku v dutině břišní je významnějším rizikem než stupeň nadváhy. Proto není součástí metabolického syndromu nadváha či obezita, definovaná hodnotami BMI, nýbrž zvětšený obvod břicha. Ten nepřímou, ale spolehlivě odráží situaci, kdy zvýšené množství volných mastných kyselin, ale i četných cytokinů (adipokinů), produkováných tukovými buňkami, proudí portálním oběhem přímo do jater. Kritické hodnoty obvodu pasu (trupu), představující vysoké riziko, jsou 88 cm pro ženy a 102 cm pro muže při měření obvodu pasu v polovině vzdálenosti mezi dolními žebry a horním okrajem pánve. „Přísnější“ hodnoty 80 cm (ženy) a 94 cm (muži) znamenají zvýšené riziko (46).

Byla prokázána silná asociace obezity s inzulínovou rezistencí, nejednotný názor zatím panuje o významu a podílu jednotlivých depot tukové tkáně na procesech souvisejících s inzulínovou rezistencí. Viscerální tuk je považován za více metabolicky aktivní, závěry řady studií však svědčí pro změny týkající se jak viscerální, tak i subkutánní tukové tkáně. Důležitou roli sehrává dysfunkce tukové tkáně a dysregulace imunitního systému vedoucí k akumulaci makrofágů stimulujících chronický zánět tukové tkáně. Adipocyty, makrofágy a další součásti tukové tkáně produkují ve zvýšené míře prozánětlivé působky (např. TNF-alfa, IL-6) a některé hormony tukové tkáně (adipokiny) (60,61). Klesá naopak produkce adiponektinu, který je pro své inzulín-senzitizující a protizánětlivé účinky považován za protektivní faktor např. v rozvoji aterosklerózy. V periferních tkáních pak dochází ke změnám na subcelulární úrovni, poruchám signalizační kaskády inzulínového receptoru, což může přispívat k rozvoji inzulínové rezistence. V souvislosti s inzulínovou rezistencí, obezitou nebo aterosklerózou se nyní mluví o chronickém zánětlivém stavu nebo metabolicky indukovaném zánětu (metabolically triggered inflammation) (60,62). U obézních je-

dinců dochází také ke změnám v regulaci dvou důležitých systémů řízení krevního tlaku a retence sodíku: systému renin-angiotenzin-aldosteron a kardiálního natriuretického systému.

U obézních hypertoniků najdeme zvýšenou plazmatickou aktivitu reninu, zvýšené hladiny angiotenzinogenu a angiotenzinu II, přičemž je známo, že tyto změny jsou pozitivně ovlivnitelné redukcí energetického příjmu a hmotnosti. Tuková tkáň může být také sama významným zdrojem například angiotenzinogenu nebo angiotenzinkonvertujícího enzymu a lokálně vznikající angiotenzin II zpětně ovlivňuje procesy v tukové tkáni (63). Další významná teorie předpokládá poruchu sympatického nervového systému, který reguluje metabolické i kardiovaskulární změny a je tak součástí vzniku a progresu poruch tvořících metabolický syndrom (53, 64). Zvýšená aktivita sympatického nervového systému u obézních osob je pokládána za jeden z hlavních vlivů na zvýšenou produkci reninu v ledvinách a oba systémy, tedy renin-angiotenzin-aldosteron a sympatický nervový systém, se za patologické situace v rámci metabolického syndromu významně potencují. Dle obecně přijímaného názoru je rozvoj obezity, diabetes mellitus nebo arteriální hypertenze podmíněn kombinací genetické predispozice a vlivů prostředí. Změny asociované s metabolickým syndromem byly nalezeny např. na chromosomech 1 a 2. V rámci sledování jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotid polymorfisms) byla zjištěna silná asociace přibližně 12 polymorfismů s obezitou a s tělesnou distribucí tuku. Předpokládá se také, že některé sehrávají významnou roli v řízení potravního chování (65). Současné znalosti nejsou ani zdaleka dostačující k vysvětlení udávané významné dědičnosti, např. pro obezitu 50–90 %, a genetické vyšetření zatím nelze využívat v praxi. Přes předpokládaný kumulativní efekt se jednotlivé dosud identifikované alely na míře obezity (BMI) podílí jen v malém rozsahu (66,52).

2.3.3.2 Dyslipidémie u MS

Dyslipidémii u metabolického syndromu charakterizuje zvýšení triglyceridů, apolipoproteinu B a počtu malých denzních LDL částic a snížení hladin HDL-cholesterolu. Za primární poruchu je považována hypertriglyceridémie, která je spojena se zvýšením oxidačního stresu a zvýšením produkce malých denzních LDL částic. Tyto částice snadněji pronikají arteriální stěnou a jsou vysoce aterogenní (67). V klinické praxi jsou základními vyšetřovanými parametry kromě triglyceridů a HDL-cholesterolu celkový cholesterol a LDL-cholesterol, zatímco stanovení hladiny apolipoproteinu B (jako ukazatele zvýšení malých denzních LDL částic) se zatím rutinně neprovádí. Zvýšený LDL-cholesterol sice nepatří mezi kritéria metabolického syndromu, ale často se s ním u těchto pacientů setkáváme (52).

Patofyziologie dyslipidémie

Tuk je zpracováván pro použití tkání nejprve exogenní metabolickou cestou. Ta začíná perorálním příjmem tuku, pokračuje jeho štěpením v trávicím traktu a vstřebáním za účasti žaludeční, pankreatické a střevní lipázy. Významný je účinek žluči a její enterohepatální oběh. Triglyceridy a cholesterol z potravy tvoří po vstřebání tzv. chylomikrony. Chylomikrony obsahují z 90 % triglyceridy, zbytek tvoří cholesterol, fosfolipidy a apolipoproteiny. Chylomikra jsou tvořena především tukem živočišného původu, jejich podstatná část proniká do oběhu cestou ductus thoracicus. Chylomikra jsou štěpena lipoproteinovou lipázou na chylomikronové remnantní částice. Ty jsou vycytány v játrech na receptoru apoE a také přeměněny na další lipoproteiny. Poločas chylomikronů je maximálně několik desítek minut a po dvanácti hodinách z oběhu vymizí. Jsou především zdrojem tuku pro tkáň. V poslední době je studována úloha postprandiální hyperlipidémie (68).

Endogenní metabolická cesta zajišťuje transfer cholesterolu a triglyceridů z jater do periferních tkání a cholesterolu ve formě HDL-cholesterolu z tkání zpět do jater. V játrech

se tvoří VLDL-lipoproteiny, které obsahují převážně triglyceridy. Zdrojem triglyceridů je především potrava, jsou však částečně syntetizovány i v játrech. Triglyceridy jsou tedy obsaženy zejména v chylomikronech a VLDL-lipoproteinech. Ty cestou apo CII aktivují endoteliální lipoproteinovou lipázu a uvolněné mastné kyseliny se ukládají zejména v tukové a svalové tkáni obězních. VLDL-lipoproteiny obsahují také fosfolipidy, estery cholesterolu, volný cholesterol a apolipoprotein B-100. Lipoproteinová lipáza uvolní z těchto částic volné mastné kyseliny a vznikají lipoproteiny IDL. Tyto IDL-částice jsou částečně metabolizovány v játrech za pomoci apoE receptoru. LDL-částice přenášejí téměř tři čtvrtiny celkového cholesterolu. Jsou aterogenní a plní úlohu transportních částic. Z oběhu se dostávají cestou receptoru pro ApoB-100. Receptory ApoB-100 jsou přítomny ve všech tkáních, nejvíce v játrech, relativně větší počet je v pohlavních orgánech a nadledvinách. Asi pětina cholesterolu je odbourávána tzv. scavengerovou cestou, tedy mimo receptory ApoB-100 a apoE. Je to výrazně aterogenní mechanismus a jeho aktivita je významně vyšší při nedostatku těchto receptorů.

Cholesterol je vylučován játry do žluči přímo nebo po konverzi na žlučové kyseliny a enterohepatální cestou je reabsorbován zpět do jater. Tzv. reverzním (zpětným) transportem se cholesterol dostává z tkání zpět do jater. Cholesterol je transportován tzv. cholesterol ester transfer proteinem CETP a HDL-lipoproteiny. HDL-částice se tvoří v jaterních a střevních buňkách a makrofázích. Přeměňují se v různých krocích na různě velké frakce HDL, váží se cestou apolipoproteinu A-I na jaterní receptory. Zpětný transfer cholesterolu se uplatňuje především v zanikajících buňkách. Buněčný metabolismus cholesterolu se odehrává ze dvou třetin v jaterních buňkách, z jedné třetiny v ostatních. LDL-částice odevzdají cholesterol buňce tak, že se ApoB-100 váže na LDL-receptory a dochází k endocytóze. Receptor poté recirkuluje zpět k membráně. Po fúzi endosomů a lyzosomů jsou lipoproteiny rozštěpeny a uvolněný cholesterol se dostává do cytoplazmy. Vzestupem intracelulárního cholesterolu je inhibován klíčový enzym syntézy cholesterolu 3HMG CoA-reduktáza (3hydroxymetylglutaryl-CoA-reduktáza) a cholesterol je esterifikován do zásobní formy pomocí enzymu ACAT (acylCoA-cholesterol acyltransferáza). Inhibována je i syntéza

LDL-receptorů. HDL-lipoproteiny transportují nadbytečný cholesterol z extrahepatálních buněk prostřednictvím apoAI. Aktivují plazmatický enzym LCAT (lecitin-cholesterol-acyl-transferáza), který částečně esterifikuje cholesterol a ten je pak transportován do jater a žláz tvořících steroidy.

Prostý popis metabolismu lipidů se neliší významně u štíhlých a obézních zejména v krátkodobém posouzení. Kvantitativně je však situace odlišná. U obézních se kumuluje více tuku v subkutánní i viscerální oblasti a obvykle i v jednotlivých orgánech. U obezity a příbuzných onemocnění je endogenní tvorba cholesterolu zvýšena a střevní absorpce cholesterolu snížena. Celková hladina cholesterolu přitom bývá normální (69).

Dyslipidémie a kardiovaskulární riziko

Z hlediska celkového kardiovaskulárního rizika u nemocných nelze hodnotit pouze hladiny plazmatických lipidů, ale také celkové riziko, které vyplývá z koexistence a interakce různých rizikových faktorů, poškození cílových orgánů a přidružených onemocnění a tzv. reziduálního rizika. Většina těchto nemocných spadá do skupiny s vysokým až velmi vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Přítomnost diabetu nebo jiných rizikových faktorů, jako například závažné arteriální hypertenze nebo familiární dyslipidémie, posouvá tyto osoby do rizikovějších skupin. Vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění je myšleno 5–10% riziko, že jedinec v následujících 10 letech dostane kardiovaskulární příhodu. Velmi vysokým rizikem je potom riziko víc než 10 % (70). Dyslipidemií u metabolického syndromu trpí cca 23 % normoglykemické populace, 38 % populace, která má porušenou glukózovou homeostázu a 55 % diabetiků 2. typu. Proto obdobnou měrou roste i riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací (71). Riziko ischemické CMP je u pacientů s triglyceridy nad 3,4 mmol/l zvýšeno 2krát, 1,5krát pak při hladině HDL pod 1,03 mmol/l (72). Riziko pacienta s HDL 0,65 ve srovnání s pacientem s HDL 1,58 mmol/l je čtyřnásobné (73). Metabolický syndrom sám přináší zvýšení rizika koronární choroby u normoglykemických osob 1,73krát, u osob s IFG/IGT 1,82krát a u diabetiků 2,23krát (74)

2.3.3.3 Hypertenze

Rozložení tlaku krve (TK) v populaci je rovnoměrné, proto musela být stanovena hranice hypertenze arbitrálně. Podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti (ESH/ESC) z roku 2003 (75) za arteriální hypertenzi považujeme u osob nad 18 roků věku opakovaně zjišťované zvýšení TK na hodnoty 140/90 mm Hg nebo vyšší alespoň u dvou ze tří měření TK, pořízených při dvou různých návštěvách. Podle závažnosti onemocnění a orgánových změn se hypertenze podle Světové zdravotnické organizace do tří, resp. čtyř vývojových stadií:

I. stadium: prosté zvýšení TK bez orgánových morfologických změn prokazatelných běžně dostupnými vyšetřeními.

II. stadium: zvýšení TK je již provázeno orgánovými změnami, avšak bez poruchy funkcí těchto orgánů-např. hypertrofií levé komory srdeční (LK), mikroalbuminurií či mírnou proteinurií, kalcifikacemi aorty nebo jiných tepen.

III. stadium: hypertenze s těžšími orgánovými změnami, provázenými selháváním funkce orgánů (levostranné srdeční selhání, ischemická choroba srdeční – ICHS, benigní vaskulární nefroskleróza s omezením glomerulární filtrace, CMP včetně tranzitorní ischemické ataky – TIA apod.).

IV. stadium: maligní hypertenze, charakterizovaná rychlým nárůstem zvýšení TK, rychlou progresí orgánových změn, fibrinoidní nekrózou arteriol, retinopatií až neuroretinopatií, renálním selháním na podkladě maligní vaskulonefrózy, hypertenzní encefalopatií a levostranným srdečním selháním (76). Podle etiologie a patogeneze rozlišujeme primární (esenciální) hypertenzi a sekundární nebo také symptomatické hypertenze, u nichž zvýšení TK je jen příznakem jiného primárního onemocnění s identifikovatelnou příčinou (např. renální či endokrinní hypertenze). Esenciální hypertenzi má asi 90-95 % hypertenzní populace (76).

Prevalence a epidemiologie

Arteriální hypertenze pro svou vysokou prevalenci (25-35 %) v dospělé populaci v průmyslově vyspělých státech představuje závažný zdravotní problém. U žen je hypertenze až do klimakteria méně častá než u mužů, pak ale její výskyt narůstá a v 6. A 7. deceniu převyšuje procento výskytu u mužů. Spolu s hyperlipoproteinémií, obezitou, kouřením a diabetes mellitus představuje hypertenze jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů ICHS. Metaanalýza 17 populačních studií (77) přesvědčivě ukázala lineární závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši TK. Výskyt hypertenze v méně rozvinutých zemích je nízký, s postupně se vyvíjející urbanizací a změnou životního stylu se však rychle zvyšuje. V České republice se v dospělé populaci prevalence hypertenze pohybuje kolem 35 %, se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Studie z posledních let ukázaly, že stále podstatná část nemocných o své hypertenzi neví, velká část z nich i přes diagnostikovanou chorobu není léčena, a jen malá část (ve vyspělých zemích mezi 22-27 %) je řádně léčena s dosažením normálních hodnot TK (78). Tento podíl dobře léčených nemocných v našich podmínkách dosahuje u sledované populace ve vybraných regionech asi 18 %, v jiných však činí pouhých 8 % (76).

Etiopatogeneze a genetické vlivy a vlivy prostředí

Klasické třídění rozlišuje sekundární (symptomatické) hypertenze, u nichž je zvýšení TK příznakem jiného primárního onemocnění a primární (esenciální) hypertenzi, kdy známe řadu patogenetických faktorů, které se na jejím vzniku uplatňují, vlastní etiologická příčina je však neznámá. Esenciální hypertenze je multifaktoriální onemocnění, při němž je výše TK určována komplexní interakcí tří základních mechanismů: genetických faktorů, vlivů zevního prostředí a aktivity endogenních regulačních mechanismů (79,80).

Velké populační studie, studie s adoptivními dětmi a studie s dvojčaty naznačily genetický základ EH a odhady, že asi 20-40 % variability TK je u člověka podmíněno geneticky (81). Průkaz genetického podílu u EH je ztížen polygenním a multigenním typem

dědičnosti, kdy se na vzestupu TK podílí řada genů, které interagují mezi sebou navzájem i s faktory zevního prostředí a ovlivňují komplexně humorální a strukturální mechanismy zasahující do regulace TK. Odchytky v genotypu neovlivňují vlastní výši TK přímo, ale prostřednictvím změn exprese různých regulačních kardiovaskulárních mechanismů (např. vazoaktivních působků). Ty pak představují určitý intermediární fenotyp, který ve vzájemné interakci s vlivy zevního prostředí přispívá k manifestaci distálního fenotypu – výše TK. Proto je dnes výzkumná pozornost obrácena ke studiu odchylek (polymorfismů) tzv. kandidátních genů, tj. genů, kódujících produkty, které se fyziologicky účastní regulace TK, jako jsou katecholaminy (tyrosin-hydroxyláza), systém renin – angiotenzin, receptory pro angiotenzin II) a další vazokonstrikční (endotelin) nebo vazodilatační působky (atriální natriuretický peptid, syntáza oxidu dusnatého apod.) Nejslibnější se doposud zdají být studie polymorfismu genů pro angiotenzinogen, angiotenzinový receptor typu AT₁, adducin, receptor pro inzulin a genu pro NO-syntázu. Expresi genu pak ovlivňuje pohlaví a geografické a rasové rozdíly (76).

Z faktorů zevního prostředí se na patogenezi EH uplatňují především nadměrný přívod kuchyňské soli, nedostatečný přívod draslíku a snad i vápníku a hořčiku, nadměrný energetický příjem s vývojem obezity, nadměrná konzumace alkoholu, opakující se stresové situace a socioekonomické postavení (79, 80).

Z endogenních vlivů se vedle centrálního a periferního sympatoadrenálního nervového systému uplatňuje v patogenezi esenciální hypertenze celá řada humorálních působků. Tyto působky mají buď účinek vazokonstrikční (a zároveň stimulační růst a natrium-retenční), nebo působí vasorelaxačně (a zároveň natriuretický a antiproliferačně). Hypertenze obecně může vzniknout v důsledku absolutního nebo relativního nadbytku vazopresorických nebo nedostatku vazorelaxačních působků, což vede ke zvýšení periferní cévní rezistence (76).

Vasoaktivní působky jsou dvojího druhu- jednak cirkulující v systémovém oběhu s klasickým endokrinním účinkem, jednak lokalizované přímo ve tkáních, kde vznikají (tkáňové). Ty působí autokrinně nebo parakrinně v buňkách svého vzniku nebo v sousedních buňkách. Systémové a tkáňové humorální působky ovlivňují hemodynamiku, průtok krve tkáněmi a periferní cévní rezistenci. V oblasti cévního endotelu ovlivňují agregabilitu a adhezivitu destiček, a subendoteliálně migraci trombocytů. Abluminálně pak ovlivňují kontraktilitu hladkého svalstva cév, jeho případnou hypertrofii, hyperplazii a remodelaci. Endoteliální dysfunkce a poruchou tvorby a výdeje těchto působků může být u hypertoniků spojovacím článkem mezi hypertenzí, urychleným rozvojem aterosklerózy a ICHS (82). Zvýšení sympatoadrenální aktivity se podílí nejen na zvýšení systémové vaskulární rezistence a minutového výdeje, ale i na metabolických odchylkách (např. inzulinorezistenci) při Reavenově metabolickém syndromu (83). Katecholaminy ovlivňují exkretorickou funkci ledvin, stimulují uvolnění reninu z juxtaglomerulárního aparátu ledvin, podílejí se na vzniku hypertrofie levé komory a cévní remodelaci (84).

Ledviny se na regulaci TK podílejí dvojím mechanismem:

- svou exkretorickou funkcí, ovlivňující zásadně sodíkovou a volumovou homeostázu;
- jako zdroj celé řady vazoaktivních působků, především hlavních působků SRA, ale i dalších (PGI₂, adrenomedulin apod.).

Vztah mezi hypertenzí a renálním postižením je oboustranný. Renální parenchymatózní postižení vede většinou k hypertenzi, a neléčená hypertenze výrazným způsobem zhoršuje progresi renálních změn a vývoj renálního selhání (76).

Hypertenze a kardiovaskulární riziko

Prognóza nemocných s arteriální hypertenzí závisí na výši TK a přítomnosti rizikových faktorů, nimž patří: (75, 85)

- orgánové změny (hypertrofie LK a popřípadě další změny);
- další významné rizikové faktory (zejména diabetes mellitus, hyperlipidémie, kouření);
- genetická zátěž v rodině (hypertenze nebo předčasné úmrtí na kardiovaskulární onemocnění u přímých příbuzných – tj. do 55 let u mužů a do 65 let u žen).

Arteriální hypertenze představuje spolu s diabetes mellitus, hyperlipidémií a kouřením jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterogenního procesu, zejména ischemické choroby srdeční. K aterosklerotickým komplikacím dochází nejčastěji v srdci, mozku a ledvinách. Aterogenní proces však bývá akcelerován i v dalších řečištích. Při hypertenzi dochází v intimální vrstvě tepenné stěny ke zvýšení endoteliální permeability, k akumulaci makrofágů a proteoglykanu, migraci monocytů a buněk hladkého svalstva stěny cévní a k depozici extracelulární matrix. Tyto intimální změny mohou vést k formování aterosklerotických lézí, zejména pokud je přítomna současně i dyslipidémie (76). U pacientů s metabolickým syndromem častěji najdeme např. hypertrofii levé komory, diastolickou dysfunkci, dilataci levé síně, mikroalbuminurii, snížení glomerulární filtrace a pravděpodobně i další změny (53). Přírůstek hmotnosti zvyšuje incidenci hypertenze. Podle populačních studií jedinci, kteří mají v 18 letech alespoň 5 kg nad normální hmotnost, mají 60% riziko vzniku hypertenze v porovnání s jedinci, kteří mají jen 2 kg navíc (86). Obézní jedinci mají často zvýšený minutový srdeční výdej, celkový a intravaskulární volum. Snížení hmotnosti vede současně k poklesu krevního tlaku a normalizaci těchto hemodynamických odchylek. (87). Hypertenze a obezita bývají asociovány s poruchami glukózové tolerance v důsledku inzulínorezistence, která je orgánově a substrátově specifická. Týká se především postreceptorového účinku inzulínu v hladkém svalstvu. Důsledkem je hyperinzulinémie, která vede svým komplexním působením ke zvýšení TK. Dalším faktorem, přispívajícím po-

tenciálně ke zvýšení krevního tlaku u obezity/metabolického syndromu, je zvýšení hladin leptinu, hormonu uvolňovaného tukovou tkání. U hypertoniků s inzulinovou rezistencí byly nalezeny zvýšené plazmatické hladiny leptinu v porovnání s hypertoniky bez inzulinové rezistence (88). Leptin stimuluje jak sympatický nervový systém, tak i osu renin-angiotenzin. Současně však leptin aktivuje i natriurézu, a tak je možné, že tkáňová rezistence na leptin může predisponovat ke vzniku hypertenze. Podle některých názorů by hypertenze u obezity mohla být vysvětlena rezistencí na leptinem indukovanou natriurézu při zachovaném stimulačním působení leptinu na sympatický nervový systém a renin-angiotenzin (89). Výskyt hypertenze u osob s diabetes mellitus je 2-3krát vyšší než u osob bez diabetu. Prevalence hypertenze u diabetes mellitus stoupá s věkem a pohybuje se kolem 70 %, zatímco v případě vzniku mikroalbuminurie stoupá až na 90 % (87). Naopak hypertenze má význam pro vznik a průběh diabetické nefropatie a retinopatie u diabetes mellitus 1 a 2. typu (90, 91). Hypertenze nebo zvyšování krevního tlaku v rámci normálního rozmezí ve srovnání s dřívějšími hodnotami je běžným projevem časných stadií diabetické nefropatie (92). Komplexní interakce mezi diabetes mellitus a hypertenzí na renální úrovni může vést ke vzniku jak renoparenchymové, tak i renovaskulární hypertenze v důsledku akcelerace cévních změn (93).

2.3.3.4 Porucha glukózové homeostázy

Inzulinová rezistence, hyperinzulinémie a hyperglykémie jsou součástí metabolického syndromu. V klinické praxi na základě měření lačné glykémie, případně provedení orálního glukózového tolerančního testu, rozlišujeme zvýšenou glykémii nalačno, poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu. První dvě uvedené jsou někdy označovány jako tzv. prediabetes. Kombinace inzulinové rezistence s poruchou sekrece inzulinu pak postupně vede k manifestaci diabetes mellitus 2. typu. Přítomnost diabetu u osob s metabolickým syndromem dále zvyšuje jejich kardiovaskulární riziko a při nedostatečné kompenzaci vede k rozvoji mikrovaskulárních komplikací (52). Léčba

porušené glukózové tolerance je impulsem k zahájení režimových opatření, dietní léčby a fyzické aktivity, které snižují riziko rozvoje diabetu a pozitivně ovlivňují další faktory metabolického syndromu. (94). V rámci prevence diabetes mellitus není medikamentózní léčba v tomto stadiu standardně doporučena, existuje však řada studií o možnostech farmakoterapie v rámci prevence diabetes mellitus (95). Léčba diabetes mellitus 2. typu zahrnuje režimová opatření, perorální antidiabetika v monoterapii nebo v kombinaci, individuálně lze zvážit využití novějších preparátů, jako jsou gliptiny a inkretinová mimetika, nebo antiobezitik. V případě neuspokojivé kompenzace je nutné včasné zahájení inzulinové terapie v některém z konvenčních nebo intenzifikovaných režimů včetně inzulinové pumpy (96).

Diabetes mellitus a kardiovaskulární riziko

Riziko kardiovaskulární mortality je u diabetiků spojeno i s hladinou celkového cholesterolu. Diabetik má riziko KV smrti zvýšeno při hladině celkového cholesterolu pod 4,73 mmol / l 4,42krát, při hladině 5,12-5,6 mmol / l 4,25krát, při hladině 6,15-6,66 mmol / l 3,17krát a při hladině celkového cholesterolu nad 7,17 mmol / l pak 2,82krát (MRFIT Study) (74). Diabetik, pokud netrpí metabolickým syndromem, má riziko koronární choroby nižší 2,23krát, ve srovnání s diabetikem splňujícím kritéria metabolického syndromu (71). Podle Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study je KV riziko pacienta s metabolickým syndromem zvýšeno 3,5krát a je vyšší než u diabetiků zkoumaných ve Framinghamské studii (97). Zatímco u diabetes mellitus 1. typu převládá v etiopatogenezi diabetická nefropatie a teprve na druhém místě jde o esenciální hypertenzi, u diabetes mellitus 2. typu je častější hypertenze. Současný výskyt hypertenze a diabetu zvyšuje prevalenci aterosklerózy a urychluje také její vývoj, zvláště tam, kde se k těmto chorobám přidává ještě další metabolická odchylka - hyperlipoproteinémie. Hyperinzulinémie je přítomná u diabetes mellitus obou typů. U diabetes mellitus typu 1 je důsledkem podávání exogenního inzulinu v množství přesahujícím normální endogenní hladiny. U diabetes mellitus typu 2 jsou zvýše-

né hladiny inzulínu v důsledku inzulínové rezistence, indukované přítomnou obezitou. Metabolické změny u diabetes mellitus vedou v důsledku hyperglykémie a zvýšení osmolality k expanzi extracelulárního volumu, a tak ke zvýšené pohotovosti k vazokonstrikci. Svou úlohu mohou hrát i pozdní produkty glykace, vedoucí k endoteliální dysfunkci a k vazokonstrikci (98).

2.4 Kouření a riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí

Na základě výsledků velkých prospektivních epidemiologických studií i výsledků intervenčních studií je potvrzena přímá asociace mezi počtem vykouřených cigaret a nemocností a úmrtností na kardiovaskulární nemoci (KVN) (99). Přestože asociace mezi kouřením a KVN je pozitivní, těsná a opakovaná, tj. kauzální, není zcela objasněn patofyziologický mechanismus, kterým kouření tyto nemoci způsobuje. Studie ukazují, že kuřáci mají často poruchy metabolismu lipidů, endotelovou dysfunkci, vyšší sympatickou nervovou aktivitu (nikotin je sympatomimetická látka), vyšší hladiny fibrinogenu a další projevy potvrzující sklon ke zvýšené koagulaci a snížené fibrinolýze. Existuje také důkaz, že kuřáci mají častěji hyperinzulinémii a jsou více inzulínorezistentní ve srovnání s nekuřáky (100-106).

V poslední době byly publikovány výsledky holandské epidemiologické studie z Kodaně, která prokázala, že jen ti kuřáci, kteří měli typickou inzulínorezistentní dyslipidémií (zvýšené triglyceridy a snížený HDL-cholesterol), měli také vyšší riziko pro KVN, oproti kuřákům bez inzulínové rezistence (107). I když zanechání kouření vede ke zvýšené chuti k jídlu a ke zvýšení hmotnosti, tuk se neukládá abdominálně a inzulínová senzitivita se zlepšuje (108). Výsledky většiny studií se však shodují na tom, že kouření vede k narušení zpracování glukózy prostřednictvím inzulínu, tj. vede ke vzniku inzulínové rezistence a následně k rozvoji diabetu 2. typu. Tento metabolický vliv kouření, se dá považovat za nejdůležitější mechanismus, který spojuje kouření s vysokým rizikem aterosklerózy a KVN.

Kouření narušuje funkci inzulinu i u nemocných s diabetem, což prokázala koncem 90. let práce italských autorů, ve které neobézní kouřící diabetici 2. typu měli vyšší hladiny triglyceridů a nižší HDL-cholesterol v lačné plazmě; měli tendenci k vyšším hodnotám systolického krevního tlaku a glykovaného hemoglobinu. V průběhu orálního glukózového testu měli kouřící diabetici 2. typu vyšší hodnoty glykémie (statisticky nevýznamně) a statisticky významně vyšší koncentrace plazmatického inzulinu i C peptidu (p Kouření cigaret je spojeno se vznikem endotelové dysfunkce, pro což svědčí pozitivní asociace kouření s řadou markerů endotelové dysfunkce, např. se zvýšenou koncentrací adhezivních molekul, oxidovaného LDL-cholesterolu a zvýšenou hladinou ADMA (asymmetric dimethylarginine), endogenního inhibitoru NO syntázy (109). Endotelová dysfunkce se projevuje zhoršenou dilatací cév závislou na endotelu, proliferací hladké svaloviny cévní stěny, sníženou vazodilatační odpovědí na bradykinin aj. (110-112). Na základě všech poznatků je tedy evidentní, že kouření cigaret vede ke vzniku endotelové dysfunkce malých i velkých artérií, a tedy k rozvoji aterosklerotického procesu.

Psoriáza je asociována se škodlivými návyky jako je kouření a/nebo konzumace alkoholu. Dlouhodobě je známo, že mezi psoriatiky je více kuřáků než v ostatní populaci. Kouření patří u psoriázy mezi obvyklé provokační faktory, zejména u palmoplantární pustulózní psoriázy. Psoriatici kuřáci mají i horší odpověď na léčbu než ti, kdo nekouří (113).

3 Pracovní hypotéza a cíle práce

3.1 Pracovní hypotéza

U pacientů s chronicky stacionární formou psoriázy, kteří netrpí zjevnými známkami kardiovaskulárních onemocnění, předpokládáme vyšší prevalenci kardiovaskulárních rizik než v běžné populaci. Porovnáním jejich výskytu s vhodnou kontrolní skupinou, zjistíme výskyt těch, které jsou vhodné pro screening kardiovaskulárních komorbidit psoriázy.

3.2 Cíle práce

1. Vyšetření, vyhodnocení a porovnání prevalence jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (obvod pasu, krevní tlak, dyslipidémie, porucha glukózové tolerance) u případů a kontrol.

2. Porovnání prevalence časných stadií aterosklerózy pomocí sonografického měření šíře intima-medie na a. carotis communis vpravo a vlevo u pacientů s psoriázou a kontrolní skupinou.

3. Zjistit, zda se kouření, jako jeden z nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, vyskytuje častěji u pacientů s psoriázou v porovnání s kontrolní skupinou.

4. U pacientů s psoriázou vyhodnotit, zda tíže kožního postižení koreluje s přítomností zjištěných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

5. Na základě získaných výsledků sestavení souboru preventivních vyšetření vhodných k pravidelnému screeningu kardiovaskulárních komorbidit psoriázy.

4 Metodika

Pracovní hypotéza byla testována pomocí studie případů a kontrol, která probíhala v období od října 2009 do listopadu 2015 na Dermatovenerologické klinice 2. LF UK a Nemocnice na Bulovce. Do studie byly vybírány jako případy subjekty, které trpěly chronicky stacionární formou lupénky, ověřenou histologickým vyšetřením. Kontrolní subjekty byly vybírány z pacientů hospitalizovaných či dispenzarizovaných, kteří byli léčeni nebo sledováni pro dermatózy vyjma autoimunitních a akutně zánětlivých. Kontroly byly vybírány v poměru 2 kontroly na jeden případ a byly frekvenčně párovány na věk (stáří kontrolního subjektu \pm 5 let) a pohlaví.

Restrikce byla uplatněna na případy a kontroly s jasnými známkami metabolického syndromu a aterosklerózy. Restrikční kritéria uplatněná ve stejném rozsahu na případy a kontroly byla následující: prokázaná a léčená hypertenze, dyslipidémie, diabetes I. i II. typu, centripetální obezita přesahující u mužů obvod pasu 102 cm a u žen 88cm.

U každého subjektu byl vyšetřen:

1. krevní tlak (mm/Hg)

- měření prováděno rtuťovým sfygmomanometrem s pomocí fonendoskopu
- provedeno po 5 minutách klidu pacienta, 2x s odstupem 5 minut, hodnotil se průměr těchto měření
- manžeta (vhodné šíře dle habitu pacienta) umístěna vždy na stejném místě v úrovni srdce

2. obvod pasu (cm)

- měřen v polovině vzdálenosti mezi spodním okrajem dolního žebra a crista iliaca v horizontální rovině, případy i kontroly přesahující rozměr 102 cm (muži) a 88 cm (ženy) byly ze studie vyřazeny

3. výška pacienta (m)

4. váha pacienta (kg)

- vážení bylo prováděno ve spodním prádle pacienta bez obuvi na kalibrované váze

5. BMI (body mass index)

-vypočteno ze získaných měření

$$\text{BMI} = \frac{\text{hmotnost (kg)}}{\text{výška (m)}^2}$$

6. přítomnost kouření

- dotazem (v případě pozitivní odpovědi zjišťován počet vykouřených cigaret/den)

7. věk pacienta

8. pohlaví pacienta

- **biochemické vyšetření krve**

9. glykémie (mmo/l)

10. lipidogram - LDL (low density lipoproteins – mmo / l)

- HDL (high density lipoproteins – mmo / l)

- TAG (triacylglycerols – mmo / l)

- celkový cholesterol (mmo / l)

11. CRP (C – reaktivní protein) mg / l

Sérologická vyšetření byla provedena Oddělením klinické biochemie Nemocnice Na Bulovce.

Ultrasonografické vyšetření a. carotis communis

U části subjektů – 38 případů a 78 kontrol bylo provedeno ultrasonografické vyšetření šíře intima – medie a. carotis communis. Jedná se o vyšetření cév pomocí kombinace dvourozměrného zobrazení ve škále šedi s měřením rychlostí průtoku krve ve spektrálním dopplerovském režimu, které umožňuje posouzení anatomických poměrů, morfologické struktury a hemodynamiky krčních tepen se vztahem k cévnímu zásobení mozku. Tato neinvazivní vyšetřovací metoda je vhodná k detekci časných stadií aterosklerózy.

Vyšetření byla prováděna na přístroji vybaveném pro režimy dvourozměrného zobrazení tkáně ve škále šedi (2D nebo B-mode) a spektrálního dopplerovského měření průtoků (PW Doppler nebo D-mode) opatřeném vhodnými ultrazvukovými sondami a softwarovým vybavením k vyhodnocení záznamu.

Vyšetření byla prováděna lékařem se specializací na Oddělení funkční diagnostiky Nemocnice Na Bulovce.

U případů jsme zaznamenávali tíži psoriázy pomocí PASI (psoriatic area severity index).

Index závažnosti plochy postižené psoriázou - Psoriasis Area and Severity Index (PASI) je nejpoužívanějším nástrojem pro měření závažnosti psoriázy. PASI v sobě spojuje posouzení závažnosti lézí a ploch, které se potom vyjadřuje na stupnici v rozsahu od 0 (žádná choroba) do 72 (maximální choroba)(1).

Výpočet

Tělo je rozděleno na čtyři části - hlava (H; 10% kůže povrchu lidského těla), horní končetiny (A; 20%), trup (T; 30%), dolní končetiny (L; 40%). Každá z těchto oblastí je zaznamenána sama o sobě. Čtyři výsledky jsou potom zkombinovány do konečného PASI. U každé sekce je procento postižené plochy kůže odhadnuto a potom transformováno do stupňů 0- 6:

- 0 % z postižené oblasti, stupeň: 0
- < 10 % z postižené oblasti, stupeň: 1
- 10-29 % z postižené oblasti, stupeň: 2
- 30-49 % z postižené oblasti, stupeň: 3
- 50-69 % z postižené oblasti, stupeň: 4
- 70-89 % z postižené oblasti, stupeň: 5
- 90-100 % z postižené oblasti, stupeň: 6

V každé oblasti se závažnost odhaduje třemi klinickými projevy: erytém, infiltrace a deskvamace. Parametry závažnosti se měří na škále od 0 do 4, od žádného do maxima.

Součet všech tří rizikových parametrů se potom počítá pro každou část kůže, násobí se stupněm pro danou oblast a vynásobí se hmotností příslušné sekce (0,1 pro hlavu, 0,2 pro horní končetiny, 0,3 pro trup a 0,4 pro nohy).

$$PASI = 0,1 \times (E_H + I_H + D_H) \times A_H + 0,2 \times (E_A + I_A + D_A) \times A_A + 0,3 \times (E_T + I_T + D_T) \times A_T + 0,4 \times (E_L + I_L + D_L) \times A_L$$

K zjednodušení výpočtu jsme v rámci naší studie použili kalkulátory PASI skóre, běžně využívané v klinické praxi.

BSA (body surface area) - plocha povrchu těla postižená psoriázou - stupnice 0-100 %.

Statistická analýza byla provedena pomocí metod vhodných pro zpracování kontinuálních i kategoriálních dat na univariátní, bivariátní a multivariátní úrovni. K analýzám byl použit software SPSS.

Statistická významnost rozdílů sledovaných parametrů mezi skupinou případů a kontrol byla testována pomocí Chí-kvadrátu nebo pomocí Mann-Whitney U testu. Binární logistická regresní analýza byla použita k modelování vícerozměrových vztahů.

Za statisticky signifikantní rozdíly se považovaly takové, které dosáhly hladiny statistické signifikance $P < 0.05$.

Každý ze subjektů zařazených do studie byl starší 18ti let a podepsal informovaný souhlas schválený etickou komisí Nemocnice Na Bulovce.

5 Výsledky

Celkem bylo do studie v letech 2010-2015 zařazeno 195 případů a 400 kontrol. 98 případů bylo léčeno lokální léčbou včetně fototerapie, 97 případů užívalo v době zařazení do studie celkovou medikaci ovlivňující psoriázu (zahrnuty jsou také biologické preparáty). Do studie bylo zařazeno 115 mužů a 80 žen ve skupině případů a 202 mužů a 198 žen ve skupině kontrol. Průměrný věk případů byl 42 let, u kontrol 40 let.

Statisticky významné rozdíly ($p < 0.05$) mezi pacienty s psoriázou a kontrolní skupinou byly nalezeny ve většině sledovaných parametrů.

V případě porovnání jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, které jsou zahrnuty v definici metabolického syndromu, dosáhly rozdíly mezi případy a kontrolami hladiny statistické významnosti v následujících parametrech: obvod pasu, respektující rozdíly mezi pohlavími (Tab. 1 + Obr. 1), hladina triacylglycerolů (Tab. 2 + Obr. 2), hladina HDL cholesterolu, rovněž respektující pohlavní rozdíly (Tab. 3 + Obr. 3) a tlak krve (systolický i diastolický) (Tab. 4,5 + Obr. 4, 5). Proti očekávání rozdíly hodnot glykémie nedosáhly hladiny statistické významnosti (Tab.6 + Obr.6).

Sledujeme-li další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, pozorujeme statisticky významné rozdíly v případě hodnot hmotnosti a BMI (Tab.7 + Obr.7), dále v hodnotách celkového cholesterolu (Tab. 8 + Obr. 8), LDL cholesterolu (Tab. 9 + Obr. 9) a hladiny CRP (Tab.10 + Obr.10).

Studie rovněž ukázala nepřehlédnutelné rozdíly mezi kontrolami a případy i v případě kouření, jako nezávislého rizikového faktoru pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (Tab. 11). Rozdíly mezi některými parametry - diastolický krevní tlak, BMI a LDL cholesterol zůstávají statisticky signifikantní i po adjustaci na kouření.

Při ultrasonografickém měření šíře intima- medie (IMT) a carotis communis vpravo a vlevo nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. (Tab. 12. Obr. 11,12).

Pro testování vztahů mezi prevalencí rizikových faktorů ICHS u případů psoriázy ve srovnání s kontrolami byla použita také vícerozměrová binární logistická regresní analýza. Z jejích výsledků je zjevné, že v souladu s očekáváním je u případů v průměru vyšší diastolický krevní tlak, vyšší BMI a vyšší koncentrace LDL, a to za současné kontroly kouření jako možného confounderu. Věk se, i přes statisticky signifikantní rozdíl mezi průměrným věkem kontrol a případů na bivariátní úrovni, v modelu jako prediktor neuplatnil a ani se neuplatnil jako možný confounder. Výsledky modelování popisovaných vztahů jsou uvedeny v tabulkách č. 13 a č. 14. Výsledky prezentované v tabulce č. 13 byly pořizeny pomocí výběrové strategie „forward selection“, zatímco výsledky prezentované v tabulce č. 14 byly pořizeny pomocí „backward“ výběrové strategie. Oba prezentované modely jsou konzistentní v tom, že ukazují na význam krevního tlaku, obezity a metabolismu krevních lipidů.

V subsetu případů byly analyzovány také vztahy mezi PASI, BSA a ukazateli kardiovaskulárních onemocnění. Testování bivariátních vztahů bylo provedeno pomocí Mann-Whitney U-testu.

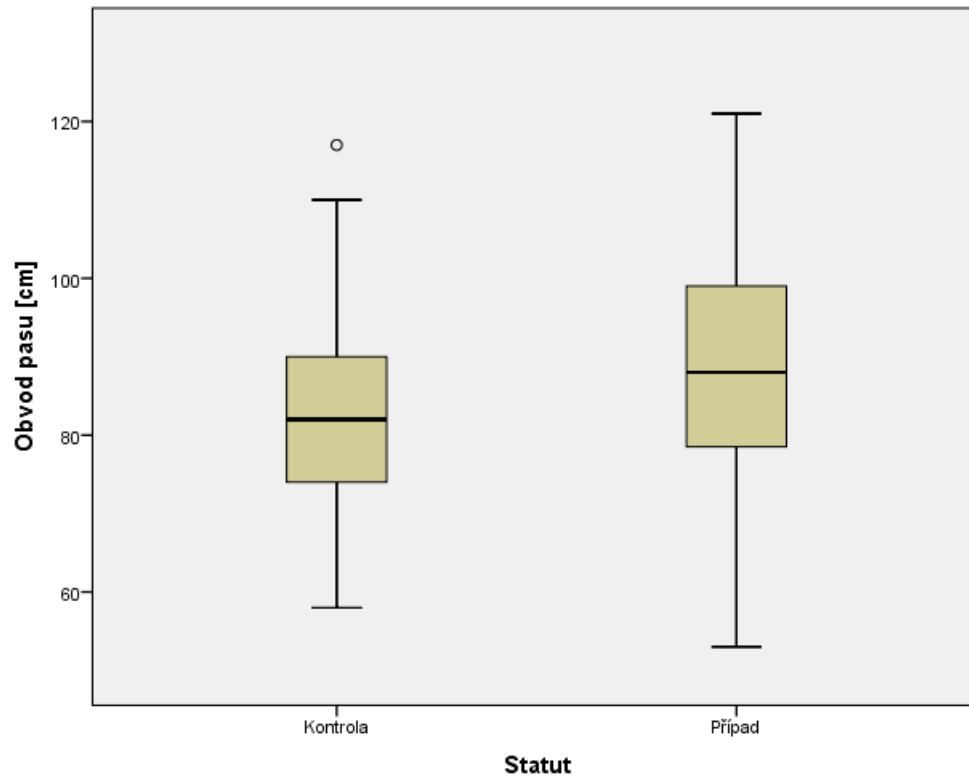
V případě kontinuálních parametrů byl pro testování vzájemných vztahů použit Spearmanův korelační koeficient. Statisticky významné rozdíly mezi závažností psoriázy a sledovanými parametry nebyly nalezeny.

Dále bylo provedeno testování závažnosti psoriázy vyjádřené pomocí ukazatelů PASI a BSA v závislosti na celkové a lokální léčbě. Pozitivní korelace lokální léčby a závažnější formy lupénky je ukázána ve formě indexu PASI i BSA (Tab. 15,16).

Tab.1 : Rozdíly v obvodu pasu u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test
Obvod pasu [cm]	Kontrola	Průměr	82,70	0,596	0,000
		95% interval spodní statistické okraj	81,53		
		spolehlivosti horní okraj pro průměr	83,87		
		5% oseknutý průměr	82,53		
		Medián	82,00		
		Variance	141,868		
		Směrodatná odchylka	11,911		
		Minimum	58		
		Maximum	117		
		Rozpětí	59		
		Interkvartilové rozpětí	16		
		Šikmost	0,229	0,122	
		Špičatost	-0,559	0,244	
		Případ	Průměr	88,24	
	95% interval spodní statistické okraj		86,34		
	spolehlivosti horní okraj pro průměr		90,14		
	5% oseknutý průměr		88,46		
	Medián		88,00		
	Variance		180,978		
	Směrodatná odchylka		13,453		
Minimum	53				
Maximum	121				
Rozpětí	68				
Interkvartilové rozpětí	21				
Šikmost	-0,137	0,174			
Špičatost	-0,627	0,346			

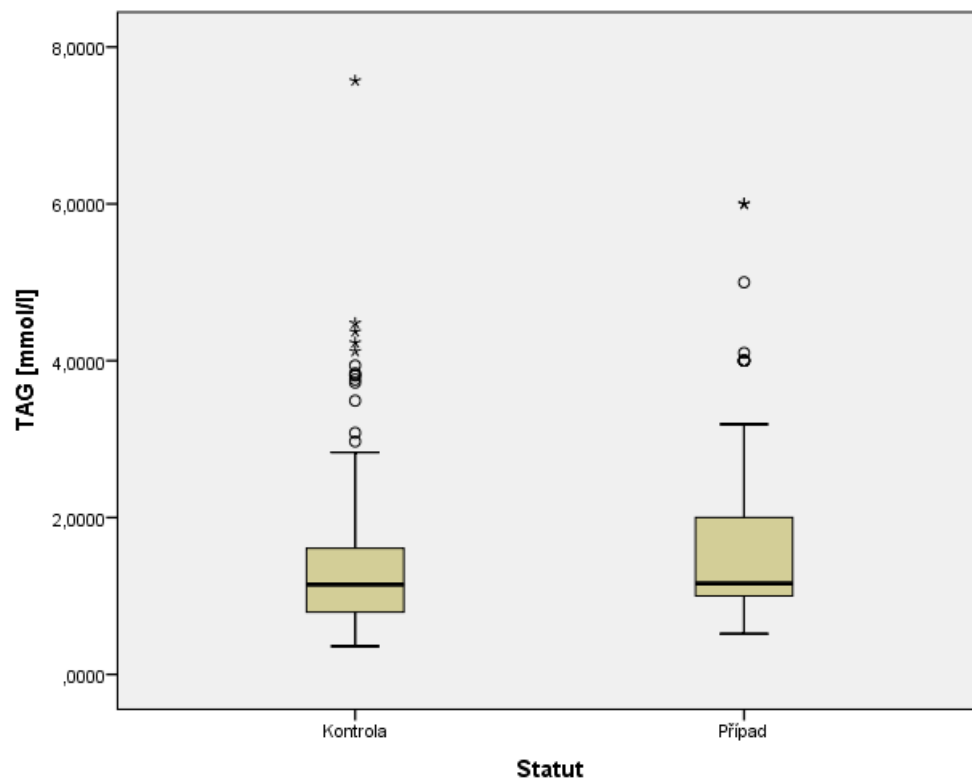
Obr. 1: Rozdíly v obvodu pasu u případů a kontrol



Tab.2 : Rozdíly v hladinách triacylglycerolů u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann-Whitney U-test
TAG [mmol/l]	Kontrola	Průměr	1,327825	0,0394355	0,002
		95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj	1,250298		
		5% oseknutý průměr	1,405352		
		Medián	1,244111		
		Variance	1,145000		
		Směrodatná odchylka	0,622		
		Minimum	0,7887098		
		Maximum	0,3600		
		Rozpětí	7,5700		
		Interkvartilové rozpětí	7,2100		
		Šikmost	0,8225		
		Špičatost	2,502	0,122	
			11,530	0,243	
	Případ	Průměr	1,611207	0,0734239	
		95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj	1,466285		
		5% oseknutý průměr	1,756129		
		Medián	1,501207		
		Variance	1,160000		
		Směrodatná odchylka	0,938		
		Minimum	0,9685274		
		Maximum	0,5200		
		Rozpětí	6,0000		
		Interkvartilové rozpětí	5,4800		
		Šikmost	1,0000		
		Špičatost	2,004	0,184	
			4,954	0,366	

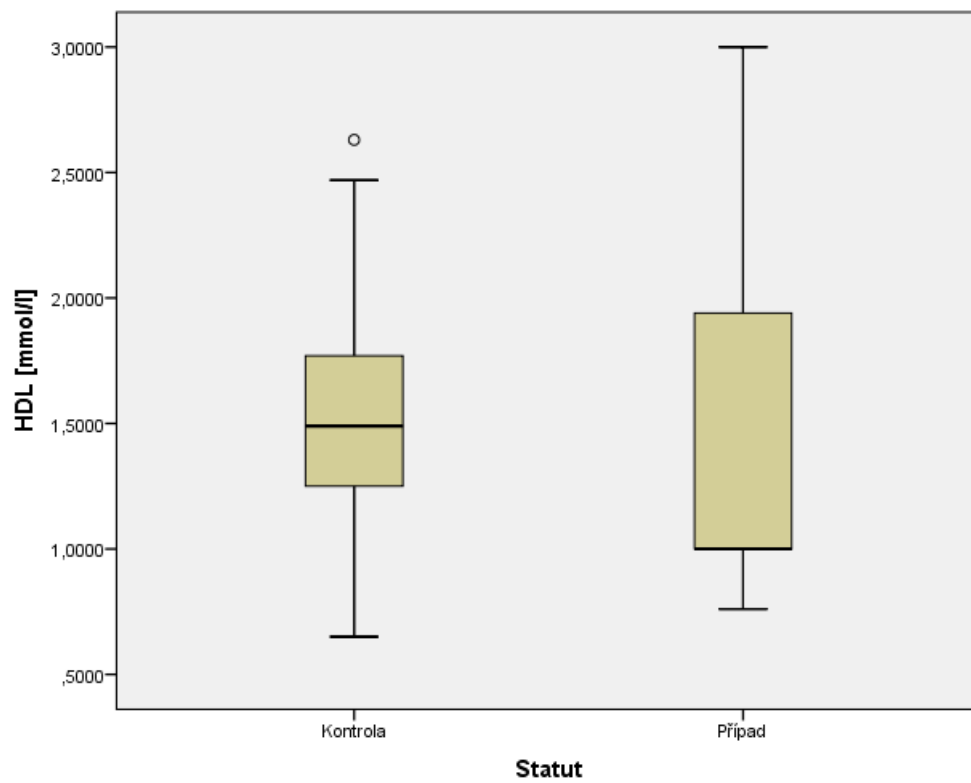
Obr. 2 : Rozdíly v hladinách triacylglycerolů u případů a kontrol



Tab.3 : Rozdíly v hladinách HLD cholesterolu u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test
HDL cholesterol [mmol/l] ⁴	Kontrola	Průměr	1,519825	0,0191636	0,000
		95% interval spodní statistické okraj	1,482151		
	spolehlivosti horní okraj pro průměr	1,557499			
	5% oseknutý průměr	1,512000			
	Medián	1,490000			
	Variance	0,147			
	Směrodatná odchylka	0,3832714			
	Minimum	0,6500			
	Maximum	2,6300			
	Rozpětí	1,9800			
	Interkvartilové rozpětí	0,5200			
	Šikmost	0,337	0,122		
	Špičatost	-0,413	0,243		
	Případ	Průměr	1,343402	0,0327947	
		95% interval spodní statistické okraj	1,278720		
	spolehlivosti horní okraj pro průměr	1,408084			
	5% oseknutý průměr	1,319530			
	Medián	1,000000			
	Variance	0,209			
	Směrodatná odchylka	0,4567771			
	Minimum	0,7600			
	Maximum	3,0000			
	Rozpětí	2,2400			
	Interkvartilové rozpětí	0,9500			
	Šikmost	0,959	0,175		
	Špičatost	-0,083	0,347		

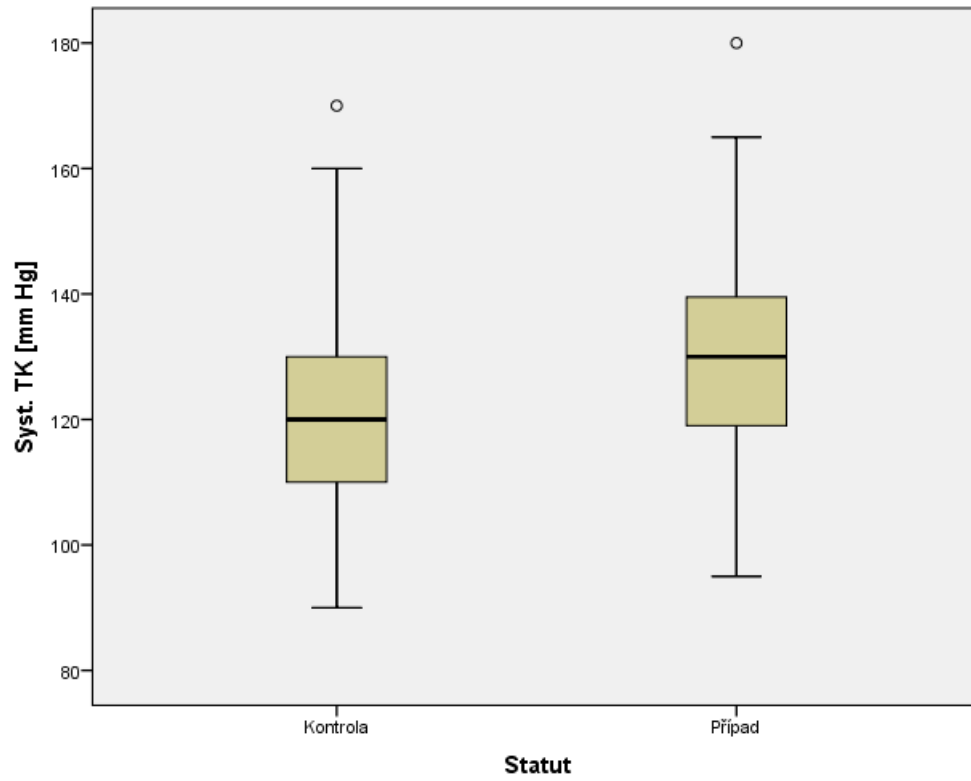
Obr. 3 : Rozdíly v hladinách HDL cholesterolu u případů a kontrol



Tab.4 : Rozdíly systolického tlaku u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test
Systolický TK [mm Hg]	Kontrola	Průměr	120,55	0,678	0,000
		95% interval spodní statistické okraj	119,22		
		spolehlivosti horní okraj pro průměr	121,88		
		5% oseknutý průměr	120,17		
		Medián	120,00		
		Variance	183,313		
		Směrodatná odchylka	13,539		
		Minimum	90		
		Maximum	170		
		Rozpětí	80		
		Interkvartilové rozpětí	20		
		Šikmost	0,349	0,122	
		Špičatost	0,388	0,244	
	Případ	Průměr	126,91	1,095	
		95% interval spodní statistické okraj	124,75		
		spolehlivosti horní okraj pro průměr	129,07		
		5% oseknutý průměr	126,51		
		Medián	130,00		
		Variance	233,781		
		Směrodatná odchylka	15,290		
Minimum		95			
Maximum	180				
Rozpětí	85				
Interkvartilové rozpětí	21				
Šikmost	0,301	0,174			
Špičatost	0,120	0,346			

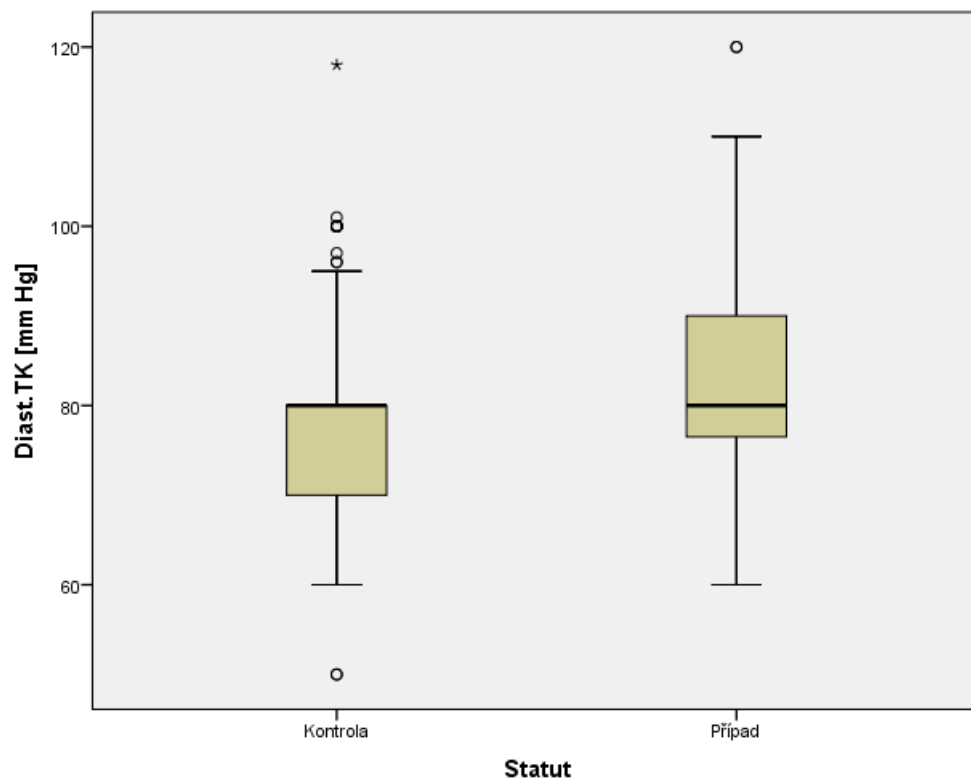
Obr. 4 : Rozdíly systolického tlaku u případů a kontrol



Tab.5 : Rozdíly diastolického tlaku u případů a kontrol

Statut		Statistic	Směrodat. odchylka	Mann-Whitney U-test	
Diastolický TK [mm Hg]	Kontrola	Průměr 95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj 5% oseknutý průměr Medián Variance Směrodatná odchylka Minimum Maximum Rozpětí Interkvartilové rozpětí Šikmost Špičatost	78,07 77,16 78,98 78,01 80,00 85,243 9,233 50 118 68 10 0,120 0,816	0,462 0,122 0,244	0,000
	Případ	Průměr 95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj 5% oseknutý průměr Medián Variance Směrodatná odchylka Minimum Maximum Rozpětí Interkvartilové rozpětí Šikmost Špičatost	83,05 81,44 84,66 82,92 80,00 129,606 11,384 60 120 60 15 0,187 0,412	0,815 0,174 0,346	

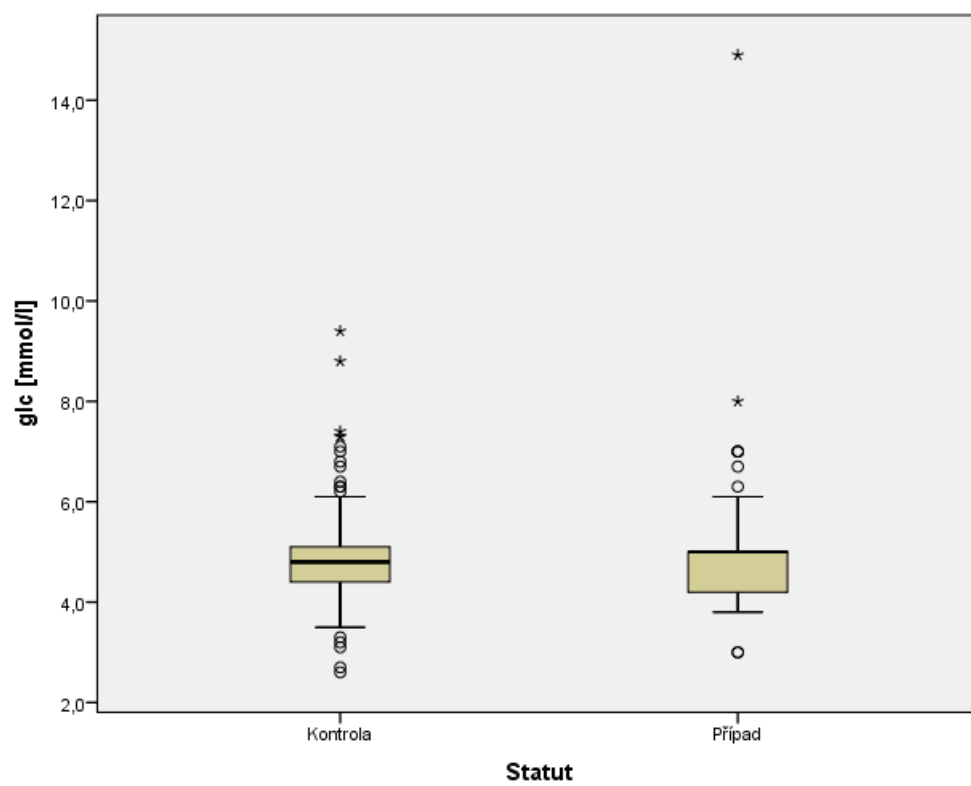
Obr. 5: Rozdíly diastolického tlaku u případů a kontrol



Tab.6 : Rozdíly v hladinách glykémie u případů a kontrol

Statut		Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test	
Glykémie [mmol/l]	Kontrola	Průměr	4,818	0,614	
		95% interval spodní statistické okraj	4,746		
		spolehlivosti horní okraj pro průměr	4,890		
		5% oseknutý průměr	4,784		
		Medián	4,800		
		Variance	0,533		
		Směrodatná odchylka	0,7300		
		Minimum	2,6		
		Maximum	9,4		
		Rozpětí	6,8		
		Interkvartilové rozpětí	0,7		
		Šikmost	1,377		0,122
		Špičatost	6,569		0,243
		Případ	Průměr		4,923
	95% interval spodní statistické okraj		4,764		
	spolehlivosti horní okraj pro průměr		5,082		
	5% oseknutý průměr		4,833		
	Medián		5,000		
	Variance		1,131		
	Směrodatná odchylka		1,0634		
	Minimum		3,0		
	Maximum		14,9		
	Rozpětí		11,9		
	Interkvartilové rozpětí		0,8		
	Šikmost		5,002		0,184
	Špičatost	44,431	0,366		

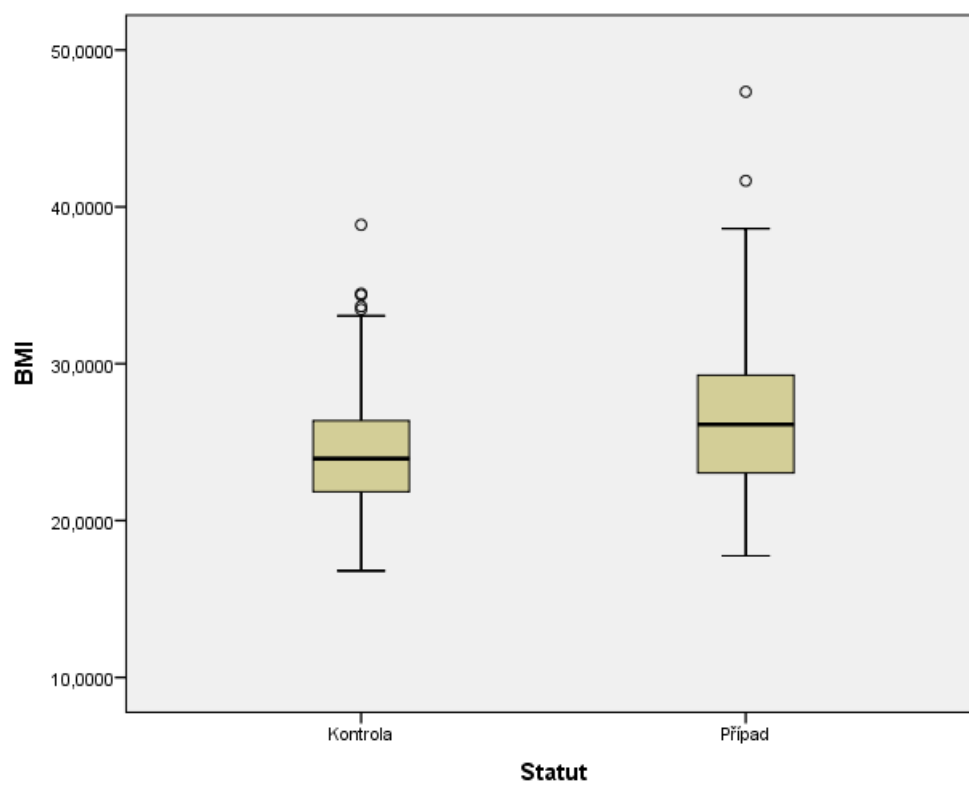
Obr. 6: Rozdíly v hladinách glykémie u případů a kontrol



Tab.7 : Rozdíly v hodnotách BMI u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test
BMI	Kontrola	Průměr	24,379328	0,1801681	0,000
		95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj	24,025130		
		5% oseknutý průměr	24,733525		
		Medián	24,250294		
		Variance	23,955160		
		Směrodatná odchylka	12,984		
		Minimum	3,6033619		
		Maximum	16,7968		
		Rozpětí	38,8574		
		Interkvartilové rozpětí	22,0605		
		Šikmost	4,5349		
		Špičatost	0,644	0,122	
			0,284	0,243	
	Případ	Průměr	26,332658	0,3294667	
		95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj	25,682862		
		5% oseknutý průměr	26,982455		
		Medián	26,117676		
		Variance	26,122449		
		Směrodatná odchylka	21,167		
		Minimum	4,6007520		
		Maximum	17,7557		
		Rozpětí	47,3373		
		Interkvartilové rozpětí	29,5816		
		Šikmost	6,2910		
		Špičatost	0,833	0,174	
			1,826	0,346	

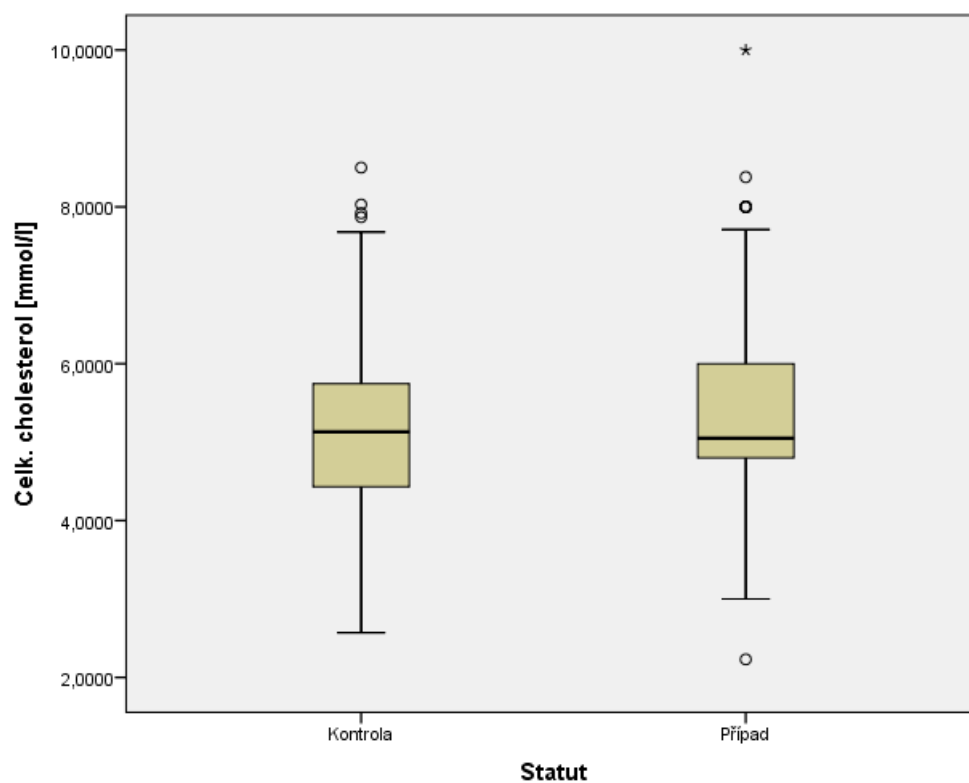
Obr. 7: Rozdíly v hodnotách BMI u případů a kontrol



Tab.8 : Rozdíly v hladinách celkového cholesterolu u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test	
Celkový cholesterol [mmol/l]	Kontrola	Průměr	5,129725	0,0490501	0,000	
		95% interval spodní statistické okraj	5,033296			
		spolehlivosti horní okraj pro průměr	5,226154			
		5% oseknutý průměr	5,107611			
		Medián	5,130000			
		Variance	0,962			
		Směrodatná odchylka	0,9810026			
		Minimum	2,5700			
		Maximum	8,5000			
		Rozpětí	5,9300			
		Interkvartilové rozpětí	1,3175			
		Šikmost	0,322			0,122
		Špičatost	0,110			0,243
		Případ	Průměr			5,395928
	95% interval spodní statistické okraj		5,234011			
	spolehlivosti horní okraj pro průměr		5,557845			
	5% oseknutý průměr		5,368814			
	Medián		5,050000			
	Variance		1,307			
	Směrodatná odchylka		1,1434401			
Minimum	2,2300					
Maximum	10,0000					
Rozpětí	7,7700					
Interkvartilové rozpětí	1,2000					
Šikmost	0,406	0,175				
Špičatost	1,057	0,347				

Obr. 8: Rozdíly v hladinách celkového cholesterolu u případů a kontrol

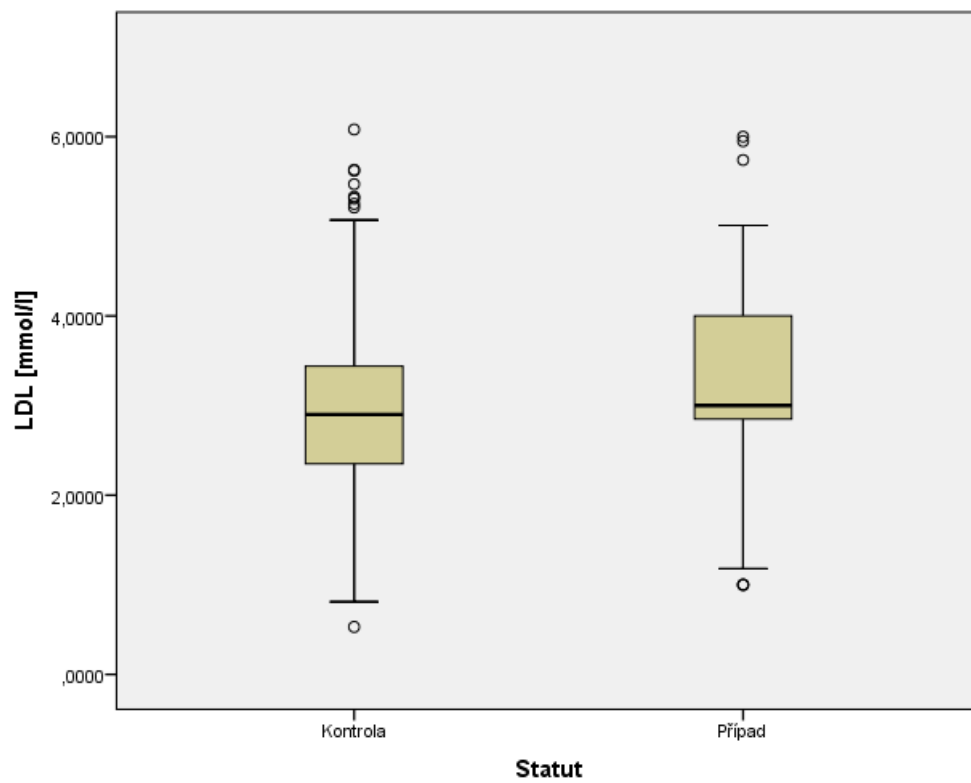


Tab.9 : Rozdíly v hladinách LDL cholesterolu u případů a kontrol

Statut		Statistic	Směrodat. odchylka	Mann-Whitney U-test
LDL cholesterol [mmol/l]	Kontrola	Průměr 95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj 5% oseknutý průměr Medián Variance Směrodatná odchylka Minimum Maximum Rozpětí Interkvartilové rozpětí Šikmost Špičatost	2,944975 2,859010 3,030940 2,921444 2,900000 0,765 0,8745502 0,5300 6,0800 5,5500 1,1000 0,435 0,505	0,0437275 0,122 0,243
	Případ	Průměr 95% interval spodní statistické okraj spolehlivosti horní pro průměr okraj 5% oseknutý průměr Medián Variance Směrodatná odchylka Minimum Maximum Rozpětí Interkvartilové rozpětí Šikmost Špičatost	3,216443 3,084146 3,348740 3,192096 3,000000 0,873 0,9342677 1,0000 6,0000 5,0000 1,1650 0,371 0,272	0,0670765 0,175 0,347

0,001

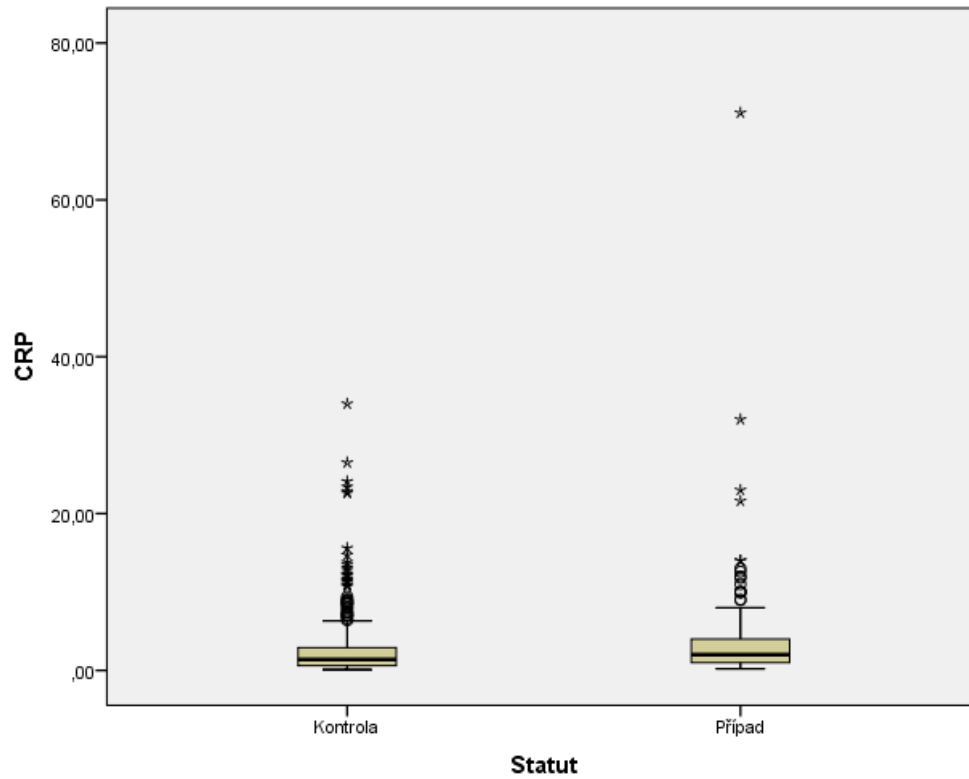
Obr. 9: Rozdíly v hladinách LDL cholesterolu u případů a kontrol



Tab. 10 : Rozdíly v hodnotách CRP u případů a kontrol

Statut			Statistic	Směrodat. odchylka	Mann- Whitney U-test
C - reaktivní protein [mg/l]	Kontrola	Průměr	2,7288	0,20204	0,000
		95% interval spodní statistické okraj	2,3315		
		spolehlivosti horní okraj	3,1260		
		pro průměr			
		5% oseknutý průměr	2,1042		
		Medián	1,4000		
		Variance	16,328		
		Směrodatná odchylka	4,04085		
		Minimum	0,10		
		Maximum	34,00		
		Rozpětí	33,90		
		Interkvartilové rozpětí	2,30		
		Šikmost	3,647	0,122	
		Špičatost	17,654	0,243	
	Případ	Průměr	3,9690	0,50268	
		95% interval spodní statistické okraj	2,9768		
		spolehlivosti horní okraj	4,9611		
		pro průměr			
		5% oseknutý průměr	3,0533		
		Medián	2,0000		
		Variance	43,968		
		Směrodatná odchylka	6,63086		
		Minimum	0,20		
		Maximum	71,10		
		Rozpětí	70,90		
		Interkvartilové rozpětí	3,15		
Šikmost	6,841	0,184			
Špičatost	62,610	0,366			

Obr. 10: Rozdíly v hodnotách CRP u případů a kontrol



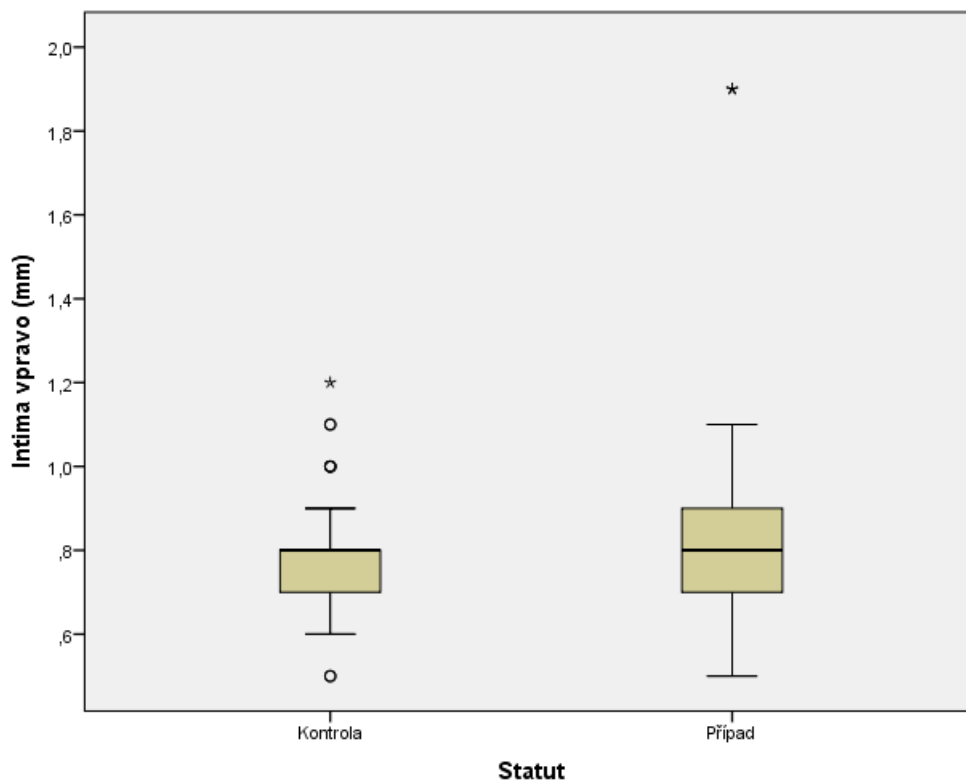
Tab. 11: Rozdíly v kouření mezi případy a kontrolami

		Statut		Total	OR	95% CI		Chí-kvad.
		Kontrola	Případ			Dolní	Horní	
kouření	0	299	107	406	2,435	1,697	3,494	0,000
	1	101	88	189				
Total		400	195	595				

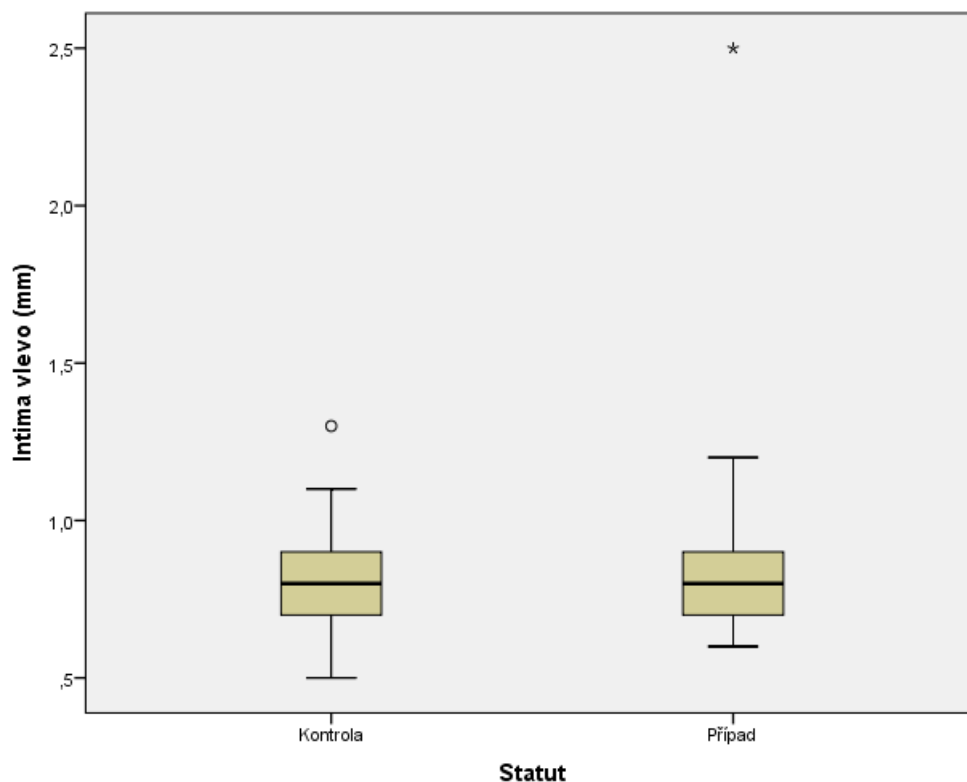
Tab. 12 Rozdíly v hodnotách IMT a. carotis communis vpravo a vlevo mezi případy a kontrolami

		N	Průměr	Směrodat. odchylka	Std. Chyba	95% int.spol. pro průměr		Minimum	Maximu m	Sig.
						Dolní okraj	Horní okraj			
Věk (roky)	Kontrola	79	45,94	13,819	1,555	42,84	49,03	18	82	0,08
	Případ	37	41,51	14,446	2,375	36,70	46,33	20	79	
	Total	116	44,53	14,112	1,310	41,93	47,12	18	82	
Intima vpravo (mm)	Kontrola	79	0,771	0,137	0,015	0,740	0,802	0,5	1,2	0,74
	Případ	38	0,824	0,297	0,048	0,726	0,921	0,5	1,9	
	Total	117	0,788	0,203	0,019	0,751	0,825	0,5	1,9	
Intima vlevo (mm)	Kontrola	79	0,794	0,141	0,016	0,762	0,825	0,5	1,3	0,516
	Případ	38	0,853	0,314	0,051	0,749	0,956	0,6	2,5	
	Total	117	0,813	0,214	0,020	0,774	0,852	0,5	2,5	

Obr. 11: Rozdíly v hodnotách IMT a. carotis communis vpravo mezi případy a kontrolami



Obr. 12 Rozdíly v hodnotách IMT a. carotis communis vlevo mezi případy a kontrolami



Tab. 13: Vztahy mezi výskytem psoriázy a prevalencí rizikových faktorů ICHS (forward výběrová)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							dolní	horní
TK diastolický	0,038	0,010	14,166	1	0,000	1,038	1,018	1,059
BMI	0,067	0,026	6,776	1	0,009	1,069	1,017	1,124
HDL cholesterol	-0,618	0,250	6,115	1	0,013	0,539	0,330	0,880
LDL cholesterol	0,315	0,106	8,868	1	0,003	1,370	1,114	1,686
Kouření	0,877	0,197	19,745	1	0,000	2,403	1,632	3,538
Konstanta	-5,829	1,147	25,838	1	0,000	0,003		

Tab. 14: Vztahy mezi výskytem psoriázy a prevalencí rizikových faktorů ICHS (backward výběr)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							dolní	horní
Věk	-0,012	0,007	2,666	1	0,103	0,988	0,975	1,002
TK systolický	0,018	0,009	3,695	1	0,055	1,018	1,000	1,037
TK diastolický	0,024	0,013	3,637	1	0,056	1,025	0,999	1,051
Váha	0,024	0,009	6,724	1	0,010	1,024	1,006	1,042
Výška	-5,175	1,372	14,237	1	0,000	0,006	0,000	0,083
Cel. cholesterol	0,309	0,101	9,248	1	0,002	1,361	1,116	1,661
HDL cholesterol	-0,918	0,271	11,464	1	0,001	0,399	0,235	0,679
Kouření	0,898	0,201	19,867	1	0,000	2,455	1,654	3,643
Konstanta	2,138	2,364	0,818	1	0,366	8,485		

Tab. 15: Velikost BSA v závislosti na lokální terapii

Lokální terapie	N	Průměr	Směrodat. odchylka	Std. chyba	95% interval spolehlivosti pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
					Dolní hranice	Horní hranice			
Ne	97	4,55	5,707	0,579	3,40	5,70	0	30	0,001
Ano	98	8,14	8,298	0,838	6,47	9,80	0	54	
Total	195	6,35	7,334	0,525	5,32	7,39	0	54	

Tab. 16: Velikost BSA v závislosti na lokální terapii

Lokální terapie	N	Průměr	Směrodat. odchylka	Std. chyba	95% interval spolehlivosti pro průměr		Minimum	Maximum	Sig.
					Dolní hranice	Horní hranice			
Ne	97	11,11	15,504	1,574	7,99	14,24	0	80	0,001
Ano	98	19,01	18,226	1,841	15,36	22,67	0	80	
Total	195	15,08	17,342	1,242	12,63	17,53	0	80	

6 Diskuze

6.1 Úvod

Psoriáza je v současné době vnímána jako systémová choroba s řadou komorbidit. I přes dlouhodobý a intenzivní výzkum v této oblasti zůstává řada otázek nezodpovězena. Publikovaná epidemiologická data, týkající se jednotlivých komorbidit psoriázy jsou velmi různorodá a liší se i v rámci evropského měřítka. Proto je dosud přístup k jednotlivým přidruženým chorobám psoriázy rezervovaný, chybí jednoznačná doporučení přístupů ať už specialistů - dermatologů, revmatologů, tak také všeobecných praktických lékařů. Hlavním cílem této studie bylo popsat prevalenci jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních komorbidit pacientů s psoriázou, kteří netrpí zjevnými známkami kardiovaskulárních onemocnění, porovnat jejich výskyt s vhodnou kontrolní skupinou a zjistit výskyt těch rizikových faktorů u pacientů s psoriázou, které jsou vhodné pro screening kardiovaskulárních komorbidit psoriázy.

Výsledky práce ukazují statisticky významné rozdíly mezi případy a kontrolami na bivariátní úrovni analýzy v následujících parametrech - systolický i diastolický krevní tlak, obvod pasu, váha, BMI, CRP, celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly a kouření.

Některá zjištění na bivariátní úrovni potvrdily i výsledky vícerozměrové binární logistické regresní analýzy. Z ní vyplývá, že pacienti s psoriázou mají v průměru vyšší diastolický krevní tlak, vyšší BMI a vyšší koncentraci LDL cholesterolu, a to za současné kontroly kouření jako možného confounderu. Vliv věku a pohlaví byl kontrolován frekvenčním párováním.

Tyto výsledky jsou konzistentní s nedávno publikovanými výsledky polské studie, které ukazují, že kardiovaskulární choroby a jejich rizikové faktory jako je obezita,

arteriální hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus II. typu patří mezi nejdůležitější komorbidity lupénky (114). Z kardiovaskulárních chorob se u psoriaticů vyskytují nejčastěji koronární nemoci, jejichž prevalence se pohybuje okolo 4,6 % - 7,8 % (115). Nedávná rozsáhlá kohortová studie zabývající se silou asociace mezi koronárním onemocněním a lupénkou shledala HR (hazard ratio) = 1,2 (95% CI = (1,1-1,4)) pro infarkt myokardu a HR = 1,2 (95 % CI = (1,1-1,3)) pro anginu pectoris. Stejná studie prokázala HR = 1,3 (95 % CI = (1,1-1,5)) pro periferní vaskulární nemoc a HR = 1,1 (95% CI = (1,0 – 1,2)) pro cerebrovaskulární onemocnění (116). V metaanalýze nedávných observačních studií, kterou provedl Miller et al., bylo zahrnuto 59 publikací s celkovým počtem 18 666 případů a 50 724 kontrol. Ze závěrů vyplývá, že psoriatici mají vyšší celkový cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly, hladinu glykémie, dále vyšší systolický a diastolický krevní tlak, BMI a obvod pasu (117).

U pacientů s těžkou formou psoriázy byla rovněž zaznamenána vyšší mortalita v důsledku kardiovaskulárních onemocnění. (118, 119).

6.2 Psoriáza a metabolický syndrom

Zvýšené hladiny triacylglycerolů, glykémie, větší obvod pasu, vyšší tlak krve a snížená hladina HDL cholesterolu disponují své nositele k rozvoji tzv. metabolického syndromu. Tento soubor rizikových faktorů je často používán k identifikaci osob se zvýšeným rizikem rozvoje diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Dosud nebyl identifikován společný patofyziologický mechanismus rozvoje metabolického syndromu, proto je třeba zdůraznit, že se nejedná o samostatnou diagnózu (120,121). I přes jeho omezené využití v rámci samotné terapie kardiovaskulárních onemocnění, zůstává důležitým nástrojem v identifikaci jednotlivých osob v riziku (52).

Prevalence MS u pacientů s těžkou formou psoriázy se pohybuje v rozmezí 26 % (122) a 44 % (123), u mírné formy lupénky okolo 16 % (124). Možným důvodem

společného výskytu metabolického syndromu a psoriázy je, že fenotypicky rozdílné příznaky sdílejí podobné patologické změny jako je chronický zánět, angiogeneze, oxidativní stres a selektivní citlivost genů a lokusů (125, 126).

Souvislost mezi metabolickým syndromem a psoriázou byla předmětem studie Meziana et al., který nedávno publikoval výsledky své práce. Do studie bylo zahrnuto 150 marockých pacientů s psoriázou a 300 kontrol, párovaných dle věku a pohlaví. Ve studii se rovněž zaměřil na tíži psoriázy u jednotlivých subjektů, kdy mírnou psoriázou trpělo 10,7 % případů, středně těžkou 40,3 % případů a těžkou 49 %. Metabolický syndrom se častěji vyskytoval u případů 44,7 % vs. 2,7 %, odds ratio 26, $P=0,000$. Abdominální obezita a dyslipidémie byly jedinými faktory signifikantně spojenými s psoriázou, zatímco spojitost s diabetem, hypertenzí a kouřením a příjmem alkoholu nedosáhla hladiny statistické významnosti. Výskyt metabolického syndromu stoupal s věkem pacientů, ale souvislost mezi pohlavím a výskytem metabolického syndromu prokázána nebyla. Hypertenze ($P=0,07$), diabetes ($P=0,003$) a zvýšené hladiny triacylglycerolů ($P=0,05$) a HDL cholesterolu ($P=0,003$) byly asociovány s tíží psoriázy (127).

Demonstované výsledky ukazují statisticky významné rozdíly mezi případy a kontrolami v parametrech, které disponují své nositele k rozvoji metabolického syndromu. Naše výsledky jsou tedy konzistentní s většinou dosud publikovaných studií.

6.3 Psoriáza a obezita

Jestliže se zaměříme na jednotlivé složky metabolického syndromu, prvním je dle harmonizované definice metabolického syndromu z r. 2009 obvod pasu přesahující 88 cm u žen a 102 cm u mužů. Obvod pasu nad zmíněnou hranici přiřazuje svému nositeli vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění. Můžeme konstatovat, že námi zjištěné výsledky jednoznačně ukazují statisticky významné rozdíly mezi případy a kontrolami u obou pohlaví. Nález je konzistentní s většinou dosud publikovaných studií. Obezita byla shledána jako

nezávislý rizikový faktor pro rozvoj psoriázy. Přestože přesný mechanismus asociace psoriázy s kardiovaskulárními komorbiditami zůstává nejasný, obezita a dyslipidémie sdílejí s psoriázou určité shodné patogenetické mechanismy (128,129)

U blíže nespecifikované závažnosti psoriázy se prevalence obezity pohybuje od 11 % (130) do 34 % (131). Jestliže je brána v úvahu závažnost psoriázy, potom se prevalence obezity u mírné formy psoriázy pohybuje od 14 % (132) do 17 % (133), u středně těžké až těžké formy nemoci od 20 % (132) do 42 % (133). Nejsilnější asociace mezi mírnou formou psoriázy a obezitou OR (odds ratio) = 2,4 (95% CI = 1,9-2,9) byla publikována u pacientů v oblasti Středního východu (122), u pacientů s těžkou formou psoriázy bylo zaznamenáno OR = 5,5 (3,1- 9,7) (122). Rovněž nedávná studie Duarte et al. potvrdila přímou korelaci mezi tíží lupénky vyjádřenou PASI skóre a výskytem vyšších hodnot BMI a obvodu pasu pacientů. V případě BMI (R = 0.0154, P = 0.01) a obvodu pasu (R = 0.207, P = 0.001)(134).

V naší studii nebyla shledána statisticky významná korelace mezi tíží lupénky (vyjádřená pomocí PASI a BSA skóre) a obezitou.

V incidenci obezity u psoriatických pacientů, hraje rovněž důležitou roli sedavý životní styl, dyslipidémie, kouření a zvýšený příjem alkoholu (135).

Zvýšené hodnoty BMI, jako jeden z ukazatelů obezity, dosáhly u pacientů s lupénkou statistické významnosti jak v binárním, tak multivariátním modelu analýzy. Tyto výsledky korelují s našimi předpoklady a jsou konzistentní s dosud publikovanými výsledky (136, 137).

V předkládané studii jsme pozorovali nejen větší obvod pasu, ale též zvýšené hodnoty BMI u pacientů s psoriázou v porovnání s kontrolní populací. Proto by mělo být sledování rozvoje centripetální obezity součástí navrhovaných screeningových vyšetření kardiovaskulárních komorbidit psoriázy.

6.4 Psoriáza a dyslipidémie

Druhá a třetí složka metabolického syndromu zahrnuje zvýšené hladiny triacylglycerolů v krvi nad 1,7 mmol/l a dále sníženou hladinu HDL cholesterolu - méně než 1,3 mmol/l u žen a 1,0 mmol/l u mužů.

V případě námi dosažených výsledků nebyl shledán statisticky významný rozdíl u případů a kontrol pouze u hladiny triacylglycerolů a HDL cholesterolu, ale také v ostatních složkách lipidového spektra. Tíže lupénky vyjádřená pomocí ukazatelů PASI a BSA neovlivnila výsledné hodnoty hladin lipidogramu u pacientů s lupénkou. Rozdíly v hodnotách LDL cholesterolu dosáhly hladiny statistické významnosti také při použití vícerozměrové binární regresní analýzy.

Výsledky několika publikovaných studií hovoří o zvýšených hodnotách celkového cholesterolu u pacientů s lupénkou (138-140) a také o zvýšených hodnotách LDL a VLDL cholesterolu u těchto pacientů (138-142). Prevalence dyslipidémie u psoriatiků se u jednotlivých publikací velmi liší a pohybuje se v rozmezí od 6,4 % (143) až po 50,9 % (144) u pacientů s blíže nespecifikovanou závažností kožního onemocnění. Nejsilnější asociace u blíže nespecifikované tíže lupénky byla shledána ve studii Prodanoviche et al. (145), kde OR = 4,4 (3,7-5,1). V další z publikovaných studií v závislosti na tíži psoriázy ukazují výsledky u mírné psoriázy OR = 3,4 (2,6-4,3) (122) a u těžké psoriázy potom OR = 5,6 (3,5-8,8).

Studie na souboru pacientů z Tunisu publikovaná v r. 2014 ukázala téměř shodné výsledky s našimi. Zahrnovala dvě skupiny pacientů sestávající se z 91 případů (pacienti trpící psoriázou) a 91 kontrol s rozložením pohlaví 1:1. U pacientů s psoriázou byla hladina sérových triacylglycerolů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu signifikantně vyšší než u kontrolní skupiny ($p < 0.05$), zatímco HDL cholesterol byl u pacientů s lupénkou signifikantně snížen ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0.001$) (146).

Výše zmíněné závěry rovněž podporuje nedávno publikovaná studie na pacientech z Íránu. Na relativně menším počtu subjektů – 50 ti případů (pacient s chronickou lupénkou) a 50ti kontrolních subjektech (párovaných dle věku a pohlaví) publikovali autoři studie výsledky hladin sérových lipidů. Rozdíly mezi případy a kontrolami zahrnující zvýšené hladiny sérových triacylglycerolů, LDL cholesterolu, VLDL cholesterolu a celkového cholesterolu dosáhly hladiny statistické významnosti ($P < 0.001$), zatímco hladiny HDL cholesterolu byly u pacientů s psoriázou signifikantně nižší ($P < 0.001$). Na rozdíl od našich výsledků zde byla prokázána souvislost mezi tíží psoriázy a hodnotami sérových hladin lipidů dosahující hladiny statistické významnosti (147).

Námi demonstrované výsledky jsou tedy konzistentní s dosud publikovanými studii. Bez ohledu na tíži psoriázy byla demonstrována dyslipidémie ve smyslu hypertriacylglycerolémie, zvýšených hladin LDL, celkového cholesterolu a snížených hladin HDL cholesterolu. Je tedy zřejmé, že pravidelný screening sérových hladin lipidů je nutnou součástí preventivních vyšetření.

6.5 Psoriáza a hypertenze

Čtvrtou složkou v definici metabolického syndromu je zvýšení systolického krevního tlaku nad 135 mmHg a diastolického nad 85 mmHg.

V případě námi dosažených výsledků byly shledány statisticky významné rozdíly v případě systolického a diastolického tlaku. V případě diastolického krevního tlaku byl statisticky významný rozdíl nalezen také v binární logistické regresii. Statisticky významná korelace mezi tíží lupénky a systolickým či diastolickým krevním tlakem nebyla shledána. Tyto nálezy jsou ve shodě s většinou dosud publikovaných studií (148-150). Prevalence hypertenze ve spojitosti se závažností psoriázy je udávána rozmezí 15,1 % (131) – 32 % (145) u mírné formy a 19 % (131) – 40,3 % (130) u středně těžké až těžké psoriázy.

Nejsilnější asociace nalezená u mírné formy psoriázy byla OR = 3,6 (3,0 - 4,3) (122), u těžké formy psoriázy OR=5,2 (3,5 - 7,6) (122).

6.6 Psoriáza a glykémie

Poslední složkou v definici metabolického syndromu je zvýšená hladina glykémie nad 5,6 mmol / l.

Na základě zahraničních publikací (151-153) jsme předpokládali u pacientů s psoriázou nálezy vyšších hodnot glykémie. Prevalence diabetes mellitus 2. typu u psoriaticů se podle různých studií pohybuje v širokém rozmezí od 2,4 % (130) až po 37,4 % (122) (při nespecifikované závažnosti psoriázy) a od 7,5 % (154) do 41,9 % (122) při postižení těžkou I formou psoriázy. Nejsilnější asociace (při nespecifikované závažnosti psoriázy) dosáhla OR = 3,1 (2,7-3,7) (122) a u těžké formy nemoci OR = 3,8 (2,6 - 5,5) (122).

Ve studii Dhara et al. bylo publikováno srovnání hladin glykémie u psoriaticů a zdravých kontrol. Celkem bylo do studie zavzato 40 pacientů s lupénkou a 46 zdravých kontrol. Hladina sérového inzulínu a inzulínová rezistence byly u pacientů s psoriázou signifikantně vyšší v porovnání se zdravými kontrolami ($p < 0.001$) (155).

V rámci naší studie nebyl výskyt zvýšené hladiny glykémie zaznamenán. Rovněž tíže psoriázy nekorelovala s hladinou glykémie. Námi pozorované výsledky jsou tedy v rozporu s výsledky zahraničních publikací. Možným vysvětlením této diskrepance by mohl být relativně nižší věk zařazených subjektů a to, že dosud netrpí aparentními známkami obezity, která s rozvojem inzulínové rezistence souvisí.

6.7 Psoriáza a kouření

Výsledky naší studie potvrzují vyšší výskyt kouření u pacientů s psoriázou ve srovnání s kontrolní skupinou také v multivariátním modelu.

Naše výsledky jsou ve shodě s nedávno publikovanou studií Owczarczyka-Saczonka et al., kde byl porovnáván výskyt kouření u psoriaticů a kontrol. Byl rovněž sledován výskyt metabolického syndromu u pacientů kuřáků, kteří trpí psoriázou ve srovnání s jinak zdravou populací kuřáků. Závěry studie ukazují, psoriatici jsou častěji kuřáky, než ostatní sledovaná populace ($p < 0.0034$). Dle této studie je prevalence metabolického syndromu u pacientů s psoriázou - kuřáků je 27,58%, u kontrolní skupiny kuřáků potom 25,2% (156).

Tyto nálezy jsou konzistentní s námi demonstrovanými výsledky. Součástí preventivní péče o pacienty s psoriázou je tedy získání anamnestických dat o kouření, a pokud je přítomno, důsledná edukace pacientů jak praktickými lékaři, tak specialisty.

6.8 Psoriáza a ateroskleróza

V případě měření šíře intima-medie na a. carotis communis (cIMT) jsme v rámci naší studie neshledali statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami. Tento fakt je v rozporu s nedávno publikovanými studiemi – např. Balta et al shledal ve své studii signifikantně větší cIMT u psoriaticů ve srovnání s kontrolami (157). Evensen et al ve shodě s přechozí uvedenou prací publikoval v roce 2014 výsledky své studie se závěrem shodným jako Balta et al. Jejich studie poukazuje na zvýšené riziko aterosklerózy a následný rozvoj kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s psoriázou (158). Balci et al ve své studii uvádí, že pacienti s psoriázou mají poškozené funkce endotelu a větší šířku intima-medie na a.carotis comunis ve srovnání s kontrolní populací. Přítomnost psoriázy

v osobní anamnéze je považována jako jeden z nezávislých rizikových faktorů aterosklerózy (159).

Další zahraniční studie rovněž ukazují vyšší prevalenci aterosklerózy u pacientů s psoriázou než u kontrolního vzorku populace. Měření byla prováděna ultrasonografickou metodou měřením šířky intima-medie na arteria carotis communis (IMT) u 80 pacientů s psoriázou a 50 kontrol řazených dle věku a pohlaví. Ze studie byli vyloučeni pacienti s kardiovaskulárním rizikem a pacienti, kteří prodělali kardiální nebo cévní mozkovou příhodu. Pacienti s psoriázou měli větší šířku IMT než kontrolní vzorek populace (0,9 +/- 0,2 mm vs. 0,7 +/- 0,1 mm; $P < 0.001$). IMT karotid pozitivně korelovala s věkem pacienta, délkou trvání nemoci a tíží onemocnění. Výsledkem studie bylo, že chronická forma psoriázy je spojena s vyšším výskytem subklinických stadií aterosklerózy a s tím spojených vyšších rizik kardiovaskulárních onemocnění (160, 161).

Protikladem většině publikací věnujících se tomuto tématu je rozsáhlá Rotterdamská studie, která podporuje námi dosažené výsledky. Zde bylo zařazeno 262 pacientů s lupénkou (24 % na systémové/UV léčbě) a 8009 referenčních subjektů, tato skupina byla sledována po dobu 11 let. Zjištěná cIMT byla $1,02 \pm 0,18$ mm u pacientů s psoriázou a $1,02 \pm 0,16$ mm u kontrol. Dle této studie tedy není signifikantní rozdíl mezi případy a kontrolami (162).

Pacienti s psoriázou mají poškozené funkce endotelu a větší šířku interna-medie na a.carotis comunis ve srovnání s kontrolní populací. Přítomnost psoriázy v osobní anamnéze je považována jako jeden z nezávislých rizikových faktorů aterosklerózy (159).

Další zahraniční studie ukazují vyšší prevalenci aterosklerózy u pacientů s psoriázou než u kontrolního vzorku populace. Měření byla prováděna ultrasonografickou metodou měřením šířky intima-medie na arteria carotis communis (IMT) u 80 pacientů s psoriázou a 50 kontrol řazených dle věku a pohlaví. Ze studie byli vyloučeni pacienti s kardiovaskulárním rizikem a pacienti, kteří prodělali kardiální nebo cévní mozkovou

příhodu. Pacienti s psoriázou měli větší šířku IMT než kontrolní vzorek populace (0.9 +/- 0.2 mm vs. 0.7 +/- 0.1 mm; $P < 0.001$). IMT karotid pozitivně korelovala s věkem pacienta, délkou trvání nemoci a tíží onemocnění. Výsledkem studie bylo, že chronická forma psoriázy je spojena s vyšším výskytem subklinických stadií aterosklerózy a s tím spojených vyšších rizik kardiovaskulárních onemocnění (160, 163).

Výsledky, které prezentujeme, jsou v rozporu s několika studii menšího rozsahu, naopak rozsáhlá Rotterdamská studie naše výsledky podpořila. Rozpor mezi většinou publikovaných studií a našimi výsledky může být zapříčiněn celkovou léčbou, kterou bylo v době vyšetření léčeno 97 pacientů z celkového počtu 195. Dle některých publikací systémová léčba lupénky snižuje riziko aterosklerózy. Další z možných obecných zavádějících faktorů a bias jsou uvedeny dále.

6.9 Psoriáza a C- reaktivní protein

Zvýšení hladiny CRP, zjištěné na bivariátní úrovni analýzy, je asociováno s vyšším rizikem aterosklerotických příhod a slouží jako prediktivní parametr jak v primární, tak sekundární prevenci (164). V naší studii hodnota CRP na hranici statistické významnosti ($P = 0.000$). Lze předpokládat dosažení vyšší hladiny statistické významnosti při zařazení větší skupiny případů a kontrol. Obdobné výsledky ukazuje také studie Gerdese et al., kde při srovnání různých biomarkerů, které mají význam v etiopatogenezi vaskulárních onemocnění u 79 pacientů s lupénkou a 80 zdravých kontrol dosáhly rozdíly CRP ($P < 0.0001$) hladiny statistické významnosti (165).

Zvýšená hodnota CRP se ukazuje být také ve spojitosti s tíží psoriázy. Touto hypotézou se zabýval Uysal et al. ve své studii na tureckých pacientech. V poměrně malém vzorku populace (58 pacientů s lupénkou a 30 zdravých kontrol) měřil hodnoty CRP a dalších biomarkerů a porovnával s tíží psoriatického postižení. Ve své studii došel k závěru, že psoriatici dosahují vyšších hodnot CRP ve srovnání s kontrolní skupinou ($P=0,002$) a

shledal též pozitivní korelaci mezi hodnotami CRP a PASI skóre (166). V naší studii jsme neshledali souvislost mezi tíží psoriázy a hodnotou CRP.

V souladu s naším závěrem je nedávná studie Takahashiho et al., který se zabýval souvislostí mezi hladinami CRP a tíží psoriázy u japonských pacientů. Hladiny CRP byly u pacientů s lupénkou signifikantně vyšší než u zdravých kontrol, rozdíly mezi pohlavími nedosáhly hladiny statistické významnosti. Nebyla shledána korelace mezi tíží psoriázy charakterizovanou PASI skóre a hladinami CRP. Ve svých závěrech Tahahashi konstatuje hodnotu CRP u pacientů s psoriázou jako užitečný marker k predikci budoucího rizika kardiovaskulárních onemocnění u těchto pacientů (167).

Do metaanalýzy současných publikací, kterou nedávno provedl Beygi et al. bylo zahrnuto celkem 32 publikací srovnávajících hladinu CRP u psoriatických a zdravých kontrol. Beygi et al. se rovněž zabýval metaanalýzou publikací srovnávajících tíží psoriázy a hladinu CRP u pacientů s lupénkou. Z 28 publikací 24 shledalo statisticky významný rozdíl mezi hladinou CRP u psoriatických a zdravých kontrol. CRP je dle metaanalýzy možné použít jako ukazatele tíže psoriatického postižení pouze u středně těžké a těžké psoriázy, metaanalýza poukazuje na fakt, že výsledky publikovaných studií jsou velmi různorodé. Pro pacienty, kteří jsou léčeni celkovou léčbou, či trpí psoriatickou artritidou není hodnota CRP vhodná k určení tíže psoriázy a počítání hodnoty PASI zůstává hlavním ukazatelem tíže tohoto onemocnění. (168).

Námi předložené výsledky jsou ve shodě s našimi předpoklady a většinou zahraničních prací. Hodnota C – reaktivního proteinu proto zaujímá významnou pozici v screeningovém doporučení jako marker vyššího rizika kardiovaskulárních příhod a rovněž jako pomocný ukazatel tíže a aktivity psoriatického postižení.

6.10 Bias a confounding faktory.

Selekční bias

Pro případy i kontroly byla uplatňována stejná výběrová kritéria, tudíž potenciál pro systematické chyby je minimální.

Bergsonovo bias

V případě naší studie byli jako kontroly vybíráni pacienti z nemocničního prostředí, proto by Bergsonovo bias mohlo oslabovat jednotlivé asociace. Jednotlivé subjekty z nemocničního prostředí mohou mít obecně více rizikových faktorů ve srovnání s běžnou populací, proto je u těchto subjektů větší riziko výskytu sledovaných markerů než v běžné populaci, což ve svém důsledku zeslabuje sílu asociace, kterou lze prokázat.

Pohlaví bylo u případů i kontrol v důsledku párování rozloženo rovnoměrně, tudíž je se nemohlo uplatnit jako zavádějící faktor.

Věk byl u případů a kontrol i přes rozdíly na bivariátní úrovni rozložen poměrně stejně a výsledky neconfounduje, což je zjevné z výsledků multivariátního modelování.

Mezi potenciální zavádějící faktory je třeba zahrnout systémovou léčbu pacientů s psoriázou, což v některých případech mohlo ovlivnit hodnoty testovaných parametrů.

7 Závěr

Na základě vyšetření pacientů, statistického zpracování dat a jejich analýzou definujeme následující závěry:

1. Porovnáním jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění dosáhly rozdíly mezi případy a kontrolami hladiny statistické významnosti v následujících parametrech: obvod pasu a BMI, hladina triacylglycerolů, hladina HDL a LDL cholesterolu, celkového cholesterolu, tlak krve (systolický i diastolický) a CRP. Rozdíly v hodnotách glykémie mezi případy a kontrolami nedosáhly hladiny statistické významnosti.
2. Při ultrasonografickém měření šíře intima-medie (IMT) a carotis communis vpravo a vlevo nebyl shledán žádný statisticky významný rozdíl mezi případy a kontrolami.
3. Výsledky potvrzují významné rozdíly mezi kontrolami a případy v případě kouření. Rozdíly mezi některými parametry - diastolický krevní tlak, BMI a LDL cholesterol zůstávají statisticky signifikantní i po adjustaci na kouření.
4. Tíže kožního postižení nekoreluje s přítomností zjištěných rizikových faktorů.
5. Na základě výsledků studie předkládáme následující přehled kardiovaskulárních rizikových faktorů vhodných k pravidelnému screeningu (Tab. 17) a na základě rešerše zahraničních publikací doporučení screeningových intervalů (Tab. 18).

Tab. 17 : Přehled kardiovaskulárních rizikových faktorů vhodných k pravidelnému screeningu

Rizikový faktor	Vyšetření a anamnestická data	
Hypertenze	měření krevního tlaku	
Dyslipidémie	laboratorní vyšetření	lipidové spektrum: LDL cholesterol HDL cholesterol triacylglyceroly celkový cholesterol
Obezita	výška, váha obvod pasu	výpočet BMI: [váha (kg)/výška (m ²)]
Ateroskleróza		CRP
Kouření		

Tab.18 : Doporučení screeningových intervalů

každých 6 měsíců u pacientů se systémovou léčbou lupénky každých 12 měsíců u pacientů s místní léčbou lupénky
--

Konstatujeme, že byly splněny předem stanovené cíle disertační práce.

Studie byla iniciována s cílem sestavení preventivních opatření zjištěných rizikových faktorů kardiovaskulárních komorbidit. Jejich prevalence se dle mnoha provedených studií liší v závislosti na věku, pohlaví, tíži psoriázy, celkové či lokální léčbě a mnoha dalších faktorech. Naší snahou je předložení univerzálního, snadno proveditelného postupu plošného screeningu dospělých pacientů s psoriázou. Cílem je zkvalitnění sekundární prevence a včasné odhalení kardiovaskulárních komorbidit psoriázy. Diagnostika a léčba manifestních onemocnění patří do rukou jednotlivých specialistů, dermatolog však hraje klíčovou roli u rozpoznání zatím nerozvinutých onemocnění. Naše

doporučení vychází z výsledků provedené studie u českých pacientů, screeningové intervaly jsou doporučeny na základě rešerší zahraničních publikací.

Výsledky studie provedené na českých pacientech s psoriázou ukazují, že záchyt zvýšených či patologických hodnot u výše zmíněných vyšetřovaných parametrů dosahuje hladin statistické významnosti, proto by se pravidelný screening pacientů s chronicky stacionární formou lupénky měl stát standardem pro dermatology ve spolupráci s praktickými lékaři. Včasná diagnostika těchto onemocnění a rizikových faktorů výrazně zlepšit budoucí kvalitu života pacienta a v neposlední řadě se včasnou léčbou komorbidit sníží náklady na léčbu komplikací těchto onemocnění.

V rámci sekundární prevence je rovněž třeba dbát na informovanost pacientů ohledně možných přidružených chorob a rozšiřovat povědomí pacientů o zdravém životním stylu, což může zamezit rozvoji některých komorbidit.

Výsledky naší práce byly publikovány jako postup pro rutinní vyšetřování pacientů s chronicky stacionární formou lupénky, který pomáhá dermatologům pomocí jasně definovaných screeningových vyšetření a jejich intervalů odhalit klinicky inaparentní stadia kardiovaskulárních komorbidit. Následná spolupráce s praktickými lékaři ve smyslu včasné edukace pacientů, eventuálně zahájení medikace je následným krokem, který na vyšetřování pacientů navazuje.

Díky výsledkům práce, její publikaci a prezentaci očekáváme významný rozvoj v oblasti sekundární prevence o tyto rizikové pacienty. Ve snaze zvýšit povědomí o kardiovaskulárních komorbiditách a rizikových faktorech pacientů s psoriázou především mezi praktickými lékaři navážeme další publikační a přednáškovou činností v této oblasti.

7 Seznam použitých zdrojů

1. Giltzer R. Lokalterapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2006; 32: 176-183
2. Fialová J., Hercogová J., Psoriáza. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 4, s. 435-44.
3. Hercogová J. Psoriasis. *Čes Dermatoven* 2011, roč. 1, č. 1, s. 8-26.
4. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):119-22.
5. Fialová J., Hercogová J., Psoriáza. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 12, č. 4, s. 435-44.
6. Hercogová J. Psoriasis. *Čes Dermatoven* 2011, roč. 1, č. 1, s. 8-26.
7. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):119-22.
8. Giardina E, Sinibaldi C, Noveli G. The psoriasis genetics as a model of complex disease. *Curr Drug Targets-Inflamm&Allergy* 2004;3:129-136.
9. Benáková N. Úvod. In: Benáková, et al. *Psoriáza nejen pro praxi*. Praha: Triton, 2005: 15–21.
10. Hercogová J. Psoriasis. *Česká dermatoven* 2011, roč. 1, č. 1, s. 8-21.
11. Drozenová H. Lupénka. *Dermatol. praxi*. Olomouc: SOLEN, s. r. o., 2008, 2 (3):121-125. ISSN 1802-2960.
12. Vašků V. Některé etiopatogenetické aspekty psoriázy. *Postgraduální medicína*. 2004; 3: 323–325

13. Van de Kerkhof, PCM., Schalkwijk, J. Psoriasis. In Bologna, LJ., Jorizzo, JL., Rapini, RP. *Dermatology*. 2nded, Mosby Elsevier, 2008, p.115-135
14. Holzle E. Praktische UV-Therapie der Psoriasis. *Akt.Dermatol.* 2003; 29: 509–516.
15. Vašků V. Etiopatogeneze psoriázy. In: Benáková, et al. *Psoriáza nejen pro praxi*. Praha: Triton, 2005: 47–58.
16. Barker JN. Immune pathogenesis of psoriasis. *Dermatol Today Tomorrow* 1992; 27: 8–11.
17. Bos JD, deRie MA, et al. Psoriasis dysregulation of innate immunity. *Br J Derm* 2005; 152: 1098–1107.
18. Benáková N. Psoriáza a současné léčebné možnosti. *Interní medicína pro praxi*. 2005;2:88-91.
19. Hercogová, J. Biologická léčba psoriázy. *Postgraduální medicína*, 2010, 12, s.132-138
20. Boehncke, Wh., Boehncke, S. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. *G Ital Dermatol Venereol*, 2008, 143, p. 307-313.
21. Menter, A., Korman, N.J., Elmets, CA., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 137-174
22. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, et al. ADD consensus statement on psoriasis therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49,5:897-900.
23. Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;3:416-430.

24. Tzu, J., Krulig, E., Cardenas, V., Kerdel, FA., Biological agents in the treatment of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*, 2008, 143, p. 315-327
25. Vašků V., Komorbidity u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění. *Dermatol. praxi* 2009; 3(2) :63-66.
26. Gulliver W. Long term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Derm* 2008; 159(Suppl. 2): 2–9.
27. Menter, A., Korman, NJ., Elmets, CA., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, p. 137-174
28. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis –common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Derm* 2008; 159(Suppl. 2):10–17.
29. Abuabara, K., Azfar, RS., Shin, DB., et al. Cause–specific mortality in patients with severe psoriasis: a population – based kohort study in the United Kingdom. *Br. J Dermatol*, 2010, 163 p. 586-592
30. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–230.
31. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital based casecontrol study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68–73.
32. Zdravotnická statistika. Zemřelí 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, dostupné na: www.uzis.cz.
33. Ross, R. Atherosclerosis:an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340, p.115-126.

34. Ridker, PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and causes of atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, p.2-4.
35. Pepine, C.J., Drexler, H., Dzau, V.J. Endothelial function in cardiovascular health and disease. Office of Continuing Medical Education, College of medicine, University of Florida, 1998, p. 4-41.
36. Sicca, DA. Endothelial cell function: new considerations. *Eur heart J*, 2000, 21, Suppl. 2, B13-B21.
37. Galina, E. Le – K.: Vascular: adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007, 27, s. 2292–2301.
38. Luo, B. H. – Carman, C. V. – Springer, T. A.: Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25, s. 619–647.
39. Vrablik, M. Ateroskleróza: co je nového? *Acta medicae*, 2014, 9, s. 24-27.
40. Howard G., Wagenknecht, L.E., Burke, G.L., et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*, 279, 1998, p.119-124.
41. Aschermann M., et al. Ateroskleróza. In: Aschermann M., et al. *Kardiologie*. Praha: Galén, 2004: 559-591.
42. Gerrity, R. G.: The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol*, 1981, 103, s. 181–190.
43. Geng, Y. J – Libby, P.: Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22, s. 1370–1380.
44. Libby, P. – Simon. D. I.: Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*, 2001, 103, s. 1718–1720.

45. Reaven, GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, p. 1595–1607.
46. Karen I, et al. *Metabolický syndrom, novelizace 2014. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro praktické lékaře.*
47. Gundy, SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28, p. 629–636.
48. Cífková, R., Škodová, Z., Bruthans, J., et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis*, 2010, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007.
49. Gami, AS., Witt, BJ., Howard, DE., et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of metabolic syndrom
50. Kasai, T., Miyachuki, K., Kajimoto, K., et al. Relationship between the metabolic syndrome and the incidence of stroke after complete coronary revascularization over a 10-year follow-up period. *Atherosclerosis*, 2009, 207, p. 195–199.
51. Bayturan, O., Tuzcu, EM., Lavoie, A., et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med*, 2010, 170, p. 478–484.
52. Bošanská M., *Metabolický syndrom včera, dnes a zítra. Postgrad.med.*, 3, 2010, s.17-23.
53. Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., et al. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk: an update. *Blood Press*, 2009, 18, p. 7–16.

54. Meas, T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*, 2010, 36, p. 11–20.
55. Bouret, SG. Role of early hormonal and nutritional experiences in shaping feeding behavior and hypothalamic development. *J Nutr*, 2010, 140, p. 653–657.
56. Maury, E., Ramsey, KM., Bass, J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res*, 2010, 106, p. 447–462.
57. Červený R., Obezita. *Postgrad. Med.* 7, 2009, s.766-774
58. Whitlock, G. – Lewington, S. – Sherliker, P., et al.: Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009, 373, s. 1083–1096.
59. Hastie, CE., Padmanabhan, S., Slack, R., et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2010, 31, p. 222–226.
60. Maury, E., Brichard, SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314, p. 1–16.
61. Dostalova, I., Kavalkova, P., Haluzikova, D., et al. The use of microdialysis to characterize the endocrine production of human subcutaneous adipose tissue in vivo.
62. Anděl, M., Polák, J., Kraml, P., et al. Chronický mírný zánět spojuje obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes. *Vnitř Lék*, 2009, 55, s. 659–665. *Regul Pept*, 2009, 155, p. 156–162.
63. Sarzani, R., Salvi, F., Dessi-Fulgheri, P., et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens*, 2008, 26, p. 831–843.

64. Rosolová, H. Sympatický nervový systém a inzulinová rezistence. *Vnitř Lék*, 2003, 49, s. 61–65.
65. Bauer, F., Elbers, CC., Adan, RA., et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90, p. 951–959.
66. Li, S., Zhao, JH., Luan, J., et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91, p. 184–190.
67. Štulc, T., Češka, R. Léčba dyslipidemie u metabolického syndromu. *Vnitř Lék*, 2009, 55, s. 626–630.
68. Šmahelová, A. Necholesterolové steroly a diabetes 2. typu. In Pelikánová, T. (Ed.), *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén, 2005, sv. 10, str. 55-91.
69. Šmahelová A., Dyslipidémie a obezita. *Postgrad. Med.*6, 2008. s. 639-645.
70. Dresslerova, I., Diabetes, dyslipidémie a obezita. *Postgrad. Med.* 4,2013, s.10-18.
71. Ismaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24, p. 683-689.
72. Matsuzawa, Y. 15th International symposium on „Drugs Affecting Lipid Metabolism“. Venice, Italy, 2004.
73. Gordon, T., Castelli, WP., Hjortland, MC., et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med*, 1977, 62, p. 707-714.
74. Hamouz Z., Praktické aspekty metabolického syndromu a hodnocení celkového rizika, *Postgrad Med.*2007, příloha, s.48-55.

75. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21, p.1011-1053.
76. Horky, K., Widimsky, J. jr., Arteriální hypertenze. In: Aschermann M., et al. *Kardiologie*. Praha: Galén, 2004: 413-456.
77. Collins, R., Macmahon, S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke, and coronary heart disease. *Br Med Bull*, 1994, 50, p.272-298.
78. Kaplan, NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Baltimore:Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
79. Laragh, JH., Brenner, BM. *Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven press, 1995.
80. Izzo, JI., Black HR. (Eds).*Hypertension primer. The essential of high blood pressure*. 2th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
81. Ward, R. Familiar aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In Laragh, JH., Brenner, BM. *Hypertension. (Eds), Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven press, 1995, p. 67-88.
82. Pohl, U., Holtz, J., Busse, R., et al. Crucial role of endothelium in vasodilator response to increased blood flow. *Hypertension*, 1996, 8, p.37-44.
83. Reaven, GM., Lithell, H., Landsberg, L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal systém. *N Engl J Med*, 1996, 334, p.374-381.
84. Souček, M., Kára, T., et.al. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada publishing, 2002.

85. Wood, D., Faergeman, O., Pyorala, K., et.al., on behalf of the Task Force Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Recommendations of the Second Task Force for European and other Societies on coronary prevention. *Eur heart J*, 1998, 19, p. 1434-1503.
86. Huang, Z., Willett., WC., Manson, JE., et al. Body weight, weight change, and risk of hypertension in women. *Ann Intern Med*, 1998, 128, p. 81-88.
87. Widimský, J., Arteriální hypertenze a metabolický syndrom, *Postgrad. Med.*6,2004, s.89-93
88. Galderisi, M., Tagliamonte, MR., et al. Independent association of plasma leptin levels and left ventricular isovolumic relaxation in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens*, 2001, 14, p. 1019-1024.
89. Kaplan, N. *Clinical Hypertension. Pathogenesis of hypertension.* Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2002, p. 56-135.
90. Rossing, P. Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diab Med*, 1998, 15, p. 910-919.
91. Marshall, SM. Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Diab Med*, 1999, 16, p. 358-272.
92. Bartoš, V. Diabetes a hypertenze. *Interna*, 2002, s. 10-12.
93. Monhart, V. Hypertenze a ledviny. *Postgraduální medicína*, 1999, 1, s. 16-19.
94. Finucane, FM., Sharp, SJ., Purslow, LR., et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2010, 53, p. 624–631.
95. Sharma, MD., Garber, AJ. What is the best treatment for prediabetes? *Curr Diab Rep*,

2009, 9, p. 335–341.

96. Pelikánová, T. Léčba diabetu při metabolickém syndromu. *Vnitř Lék*, 2009, 55, s. 637–645.

97. Lakka, HM., Laaksonen, DE., Lakka, TA., et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, 288, p. 2709-2716.

98. Williams, SB., Goldfine, AB., Timimi, FK., et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo. *Circulation*, 1998, 97, p. 1695-1701.

99. Kannel, WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J*, 1981, 101, p. 319-328.

100. Facchini, FS., Hollenbeck, CB., Jeppesen, J., et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 1992, 339, p. 1128-1130.

101. Attvall, S., Fowelin, J., Lager, I., et al. Smoking induces insulin resistance -a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*, 1993, 233, p. 327-332.

102. Ronnema, T., Ronnema, EM., Puukka, P., et al. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care*, 1996, 19, p. 1229-1232.

103. Hautanen, A., Adlercreutz, H. Hyperinsulinemia, dyslipidemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia*, 1993, 36, p. 1275-1281.

104. Targher, G., Alberiche, M., Zenere, MB., et al. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, p. 3619-3624.

105. Kong, C., Nimmo, L., Elatrozy, T., et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2001, 156, p. 373-378.
106. Reaven, G., Tsao, PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *JACC*, 2003, 41, p. 1044-1047.
107. Jeppesen, J., Hein, OH., Saudicani, DD., et al. Low triglycerides-high density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med*, 2001, 161, p. 361-366.
108. Assali, AR., Beigel, Y., Schreiber, R., et al. Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin Cardiol*, 1999, 22, p. 357-360.
109. Stuehlinger, M., Abbasy, F., Chu, JW., et al. Close relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide inhibitor. *JAMA*, 2002, 287, p. 1420-1426.
110. Ueda, S., Matsuoka, H., Miyazaki, H., et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35, p. 71-75.
111. Raj, L., Demaster, EG., Jaimes, EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion. *J Hypertens*, 2001, 19, p. 891-897.
112. Celermajer, DS., Mark, RA., Clarkson, P., et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *New Engl J Med*, 1996, 334, p. 150-154.
113. Benáková N. Komorbidity psoriázy. *Postgrad Med* 2009;2: 143–146.

114. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zalewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogová J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther.* 2010 Mar-Apr;23(2):160-73.
115. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001–2002. *Dermatology* 2008; 217: 27–37.
116. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 895-902.
117. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2015 Dec 29. doi: 10.1111/ijd.12623.
118. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225–230.
119. Parimalam K, Jayakar T. Comorbid conditions in psoriasis – Higher frequency in females: A prospective study. *Indian Dermatol Online J.* 2012 May-Aug; 3(2): 105–108.
120. Rosolová, H., Bláha, V., Češka, R., et al. Vliv léčby fenofibrátem na rizikový profil nemocných s metabolickým syndromem a smíšenou dyslipidemií léčených ambulantně. *Vnitř Lék*, 2007, 53, s. 339–346.
121. Borch-Johnsen, K., Wareham, N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2010, 53, p. 597–599.
122. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37: 146–155.

123. Arias S, Ruiz JC, Giro'n MS et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis. *Actual Med* 2009; 94: 12–17.
124. Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):152-4.
125. Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome, Tufts Medical Center, Boston, MA 02111-1533, USA.
126. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul; 20 (4):416-2.
127. Meziane M, Kelati A, Najdi A, Berraho A, Nejjari C, Mernissi FZ. Metabolic syndrome in Moroccan patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2015 Dec 29. doi: 10.1111/ijd.12623. [Epub ahead of print]
128. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209
129. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a Huge review. *Am J Epidemiolo* 2002;155:487-495.
130. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007;143: 1559-1565.
131. Xiao J, Chen LH, Tu YT et al. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol* 2010;130: 969-967.
132. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk o myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
133. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, et al. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther* 2010; 23 (Suppl.1): S 14-19.

134. Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavaleiro CM, Nonato W, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):177-81. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05270.x. Epub 2012 Sep 24.
135. Santos M., Monteiro Fonseca H., Panizza Jalkh A., Piraice Gomes G., et al. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis treated at a dermatologic clinic in Manaus
- Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis treated at a dermatologic clinic in Manaus
- An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec; 88(6): 913–916.
136. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
137. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-1069.
138. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-621.
139. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, et al. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1330-1332.
140. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, et al. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007;2007:78454.
141. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009;122:1150 e1-9.

142. Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm* 2010;2010.
143. Naldi L, Chatenoud L, Belloni A et al. Medical history, drug exposure and risk of psoriasis. Evidence from an Italian case-control study. *Dermatology* 2008; 216: 125-130
144. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-509.
145. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145:700-703.
146. El Asmi MA, Zidi W, Mebazaa A, Zayani Y, Ayadi I, Feki M et al. Serum lipid level in Tunisian patients with psoriasis. *Clin Lab*. 2014;60(6):1043-7.
147. Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Shokohi T, HajHeydari Z. Serum lipids and lipoproteins in patients with psoriasis. *Arch Iran Med*. 2014 May;17(5):343-6. doi: 0141705/AIM.007.
148. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *2013;31(3):433-43*. doi: 10.1097/HJH
149. Tseng HW, Lin HS, Lam HC. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based ccontrol study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;8. doi:10.1111/jdv.12028
150. Alpsoy S, Akyuz A, Erfan G, Akkoyun DC, Topcu B, Guzel S, Kaya S, Kulac M. Atherosclerosis, some serum inflammatory markers in psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Apr;149(2):167-75.

151. Tseng HW, Lin HS, Lam HC. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Nov 8.
152. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 1):556-62.
153. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in South Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: a hospital-based case-control study. *Indian J Dermatol*. 2012 Sep;57(5):353-7.
154. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB et al., Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the General Practise Research database. *Eur Heart J* 2010; 31: 1000-1006.
155. Dhara S, Dasgupta A, Rout JK, Banerjee U, Dasgupta S, Ghosh A. Clinico-biochemical correlation between psoriasis and insulin resistance. *Indian J Clin Biochem*. 2015 Jan;30(1):99-103. doi: 10.1007/s12291-013-0413-1. Epub 2014 Jan 23.
156. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki R. The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Oct;32(5):331-6. doi: 10.5114/pdia.2015.54743. Epub 2015 Oct 29.
157. Balta S., Balta I., Mikhailidis D.P., Ozturk C., Demirkol S., Celik T. Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(2):137–142.
[PubMed]

158. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad AL, Russell D. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):49.
159. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan; 23 (1):1-6.
160. El-Mongy S., Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov 2. [Epub ahead of print].
161. Alexandorff AB, More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):1-7.
162. Dowlatshahi EA , Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Wakkee M. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Oct;133(10):2347-54. doi: 10.1038/jid.2013.131. Epub 2013 Mar 14.
163. Alexandorff AB, More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):1-7.
164. Calabro P, Golia E, Yeh E.T. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009;31:79-94.
165. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Exp Dermatol*. 2014 May;23(5):322-5. doi: 10.1111/exd.12381.
166. Uysal S, Yılmaz FM, Karatoprak K, Artüz F, Cumbul NU. The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Nov;18(22):3453-8.

167. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol*. 2014 Nov;41(11):981-5. doi: 10.1111/1346-8138.12632. Epub 2014 Oct 8.
168. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun;28(6):700-11. doi: 10.1111/jdv.12257. Epub 2013 Sep 3

8 Seznam použitých zkratk

BMI- body mass index

BSA- body surface area

CETP - cholesterol ester transfer protein

CI - interval spolehlivosti

cIMT – carotid intima – media thickness

CRP – C – reaktivní protein

ČR – Česká republika

EDHF- hyperpolarizační faktor

EDRF - endothel derived relaxing factor

EKG – elektrokardiografie

HDL- high density lipoprotein cholesterol

HLA – human leucocyte antigen

HR – hazard ratio

IBD – idiopathic bowel disease

ICAM intercelulární adhezivní molekuly

ICHS – ischemická choroba srdeční

IL- interleukin

IM – infarkt myokardu

IMID immune –mediated inflammatory disorder

INF- γ – interferon gama

KV - kardiovaskulární

LDL- low density lipoprotein cholesterol

MS – metabolický syndrom

OP – obvod pasu

OR – odds ratio

PDI - psoriasis disability index

PGI₂ – prosatglandin I₂

PSA- psoriasis area and severity index

PsA – psoriatická artritida

PUVA – 8 metoxypsoralen + UVA záření

QoL- health-related quality of life

TAG - triacylglycerol

TSH - thyroid - stimulating hormone

TK – tlak krve

TLR – toll-like receptor

TNF- α – tumor necrosis factor alfa

USG - ultrasonografie

VLDL - very low-density lipoprotein

WHO – world health organisation