Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce

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

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

Jana Votrubová

Praha (2016)

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školicí pracoviště: Ústav epidemiologie 2.LF UK v Praze

Autor: MUDr. Jana Votrubová

Školitel: Doc. MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Konzultant: Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: ……..v ……..hod.

kde: ……

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

Seznam zkratek.....2
Abstrakt.....3
Abstract.....4
1. Úvod.....5
2. Hypotézy a cíle práce.....6
3. Materiál a metodika.....7
4. Výsledky.....10
5. Diskuse.....14
6. Závěr.....17
7. Použitá literatura.....20
8. Seznam publikací doktoranda.....23

Seznam zkratek:

BMI- body mass index
BSA- body surface area
CI - interval spolehlivosti
cIMT – carotid intima – media thickness
CRP – C – reaktivní protein
ČR – Česká republika
EKG – elektrokardiografie
HDL- high density lipoprotein cholesterol
HLA – human leucocyte antigen
HR – hazzard ratio
IBD – idiopatic bowel disease
ICHS – ischemická choroba srdeční
IL- interleukin
IM – infarkt myokardu
KV - kardiovaskulární
LDL- low density lipoprotein cholesterol
MS – metabolický syndrom
OP – obvod pasu
OR – odds ratio
PGI_2 – prosatglandin I_2
PSA- psoriasis area and severity index
PsA – psoriatická artritida
PUVA – 8 metoxypsoralen + UVA záření
QoL- health-related quality of life
TAG - triacylglyceroly
TK – tlak krve
USG - ultrasonografie
WHO – world health organisation

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 psoriatiků 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 a PASI. V subsetu 116 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 TAG, celkového cholesterolu, hladina HDL a LDL cholesterolu, tlak krve (systolický i diastolický) a CRP.

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.

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 cardiovascular comorbidities 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 analyze 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 measuring of c IMT 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 and PASI. Furthermore, in the subset of 116 cases and controls (matched 1:2) we evaluated the cIMT.

Results: The comparison of cases and controls revealed statistically significant differences in terms of several observed parameters: waist circumference and BMI, level of TAG, HDL, LDL cholesterol, total cholesterol, blood pressure (systolic and diastolic) and CRP.

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.

1 Úvod

Psoriáza je chronické často se vyskytující onemocnění, jehož prevalence se v evropských zemích pohybuje mezi 2-5%. V současné době 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 psoriatická artritida, zánětlivé gastrointestinální choroby a psychologicko-psychiatrické obtíže (2,3,4). Již proběhlé studie v zahraničí naznačují vyšší prevalenci metabolického syndromu u psoriatických pacientů se všemi jeho aspekty - dyslipidémie, hypertenze, centrální obezita a porucha 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 kardiovaskulárních komorbidit 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. Na základě výsledků naší práce předkládáme preventivní screeningový program, který by měl být součástí péče o pacienty s psoriázou. Snahou projektu je pomoci zajistit včasnou a účinnou pomoc při vyhledávání pacientů s vyššími rizikovými faktory kardiovaskulárních komorbidit.

2 Pracovní hypotéza a cíle práce

2.1 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.

2.2 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 +- 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/zjištěn:

1. krevní tlak (mm/Hg)
2. obvod pasu (cm)
3. výška pacienta (m)
4. váha pacienta (kg)
5. BMI (body mass index)
6. přítomnost kouření
7. věk pacienta
8. pohlaví pacienta

dále bylo provedeno **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

Ultrasonografické vyšetření a. carotis communis

U části subjektů – 38 případů a 78 kontrol bylo provedeno ultrasonografické vyšetření šíře intima – medie a. carotis communis. Tato neinvazivní vyšetřovací metoda je vhodná k detekci časných stadií aterosklerózy.

U případů jsme zaznamenávali tíži psoriázy pomocí PASI (psoriatic area severity index) a BSA (body surface area).

PASI - 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).

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.

4 Výsledky

Celkem bylo do studie v letech 2010-2015 zařazeno 195 případů a 400 kontrol. 98 případů bylo léčeno lokání 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), hladina triacylglycerolů (Tab. 2), hladina HDL cholesterolu, rovněž respektující pohlavní rozdíly (Tab.3) a tlak krve (systolický i diastolický) (Tab. 4,5). Proti očekávání rozdíly hodnot glykémie nedosáhly hladiny statistické významnosti (Tab. 6).

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

Studie rovněž ukázala nepřehlédnutelné rozdíly mezi kontrolami a případy i v případě kouření, jako nezávislého rizikového faktoru pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. 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.

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. 7 a č. 8. Výsledky prezentované v tabulce č. 7 byly pořízeny pomocí výběrové strategie „forward selection“, zatímco výsledky prezentované v tabulce č. 8 byly pořízeny 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. 1: obvod pasu (cm)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	400	82,72	82,00	58	117	11,899	0,000	0,000
Případ	195	88,24	88,00	53	121	13,453		
Total	595	84,53	85,00	53	121	12,687		

Tab. 2: TAG (mmol/l)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	399	1,3300	1,1500	,36	7,57	,78847	0,008	0,010
Případ	193	1,5256	1,2700	,45	5,76	,94108		
Total	592	1,3938	1,1900	,36	7,57	,84546		

Tab. 3: HDL (mmol/l)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	399	1,5209	1,4900	,65	2,63	,38312	0,310	0,000
Případ	193	1,8541	1,3300	,78	92,00	6,53154		
Total	592	1,6295	1,4300	,65	92,00	3,73934		

Tab. 4: TK syst. (mmHg)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	400	120,58	120,00	90	170	13,531	0,000	0,000
Případ	195	126,91	130,00	95	180	15,290		
Total	595	122,65	120,00	90	180	14,429		

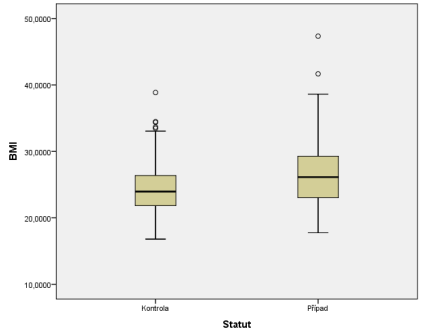
Tab. 5: TK diast. (mmHg)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. Odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	399	78,07	80,00	50	118	9,233	0,000	0,000
Případ	195	83,05	80,00	60	120	11,384		
Total	594	79,71	80,00	50	120	10,251		

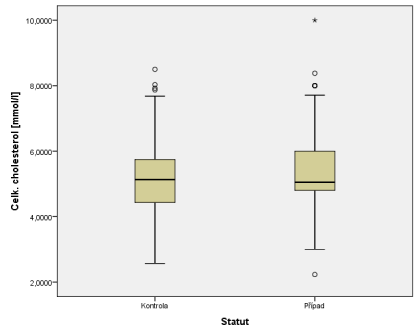
Tab. 6: glykémie (mmol/l)

Statut	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodat. odchylka	ANOVA	Mann-Whitney U-Test
Kontrola	399	4,8203	4,8000	2,60	9,40	,72877	0,480	0,793
Případ	194	4,8706	4,8000	2,80	14,90	1,00819		
Total	593	4,8367	4,8000	2,60	14,90	,83006		

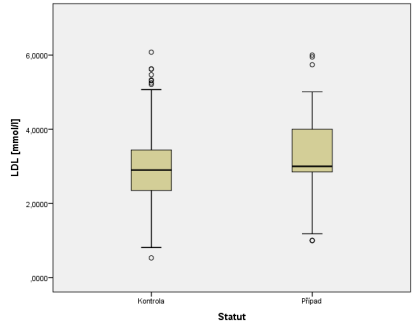
Obr. 7: Rozdíly v hodnotách BMI u případů a kontrol



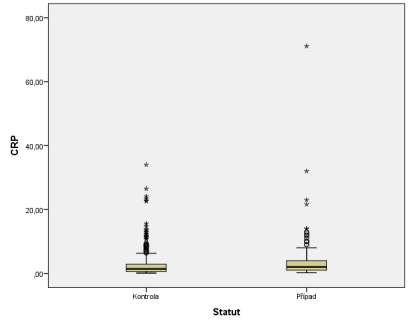
Obr. 8: Rozdíly v hladinách celkového cholesterolu u případů a kontrol



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



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



Tab. 7: 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. 8: 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		

5 Diskuze

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.

Prevalence MS u pacientů s těžkou formou psoriázy se pohybuje v rozmezí 26 % (5) a 44 % (6), u mírné formy lupénky okolo 16 % (7). 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 (8, 9).

Demonstrované 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.

U blíže nespecifikované závažnosti psoriázy se prevalence obezity pohybuje od 11 % (10) do 34 % (11). Jestliže je brána v úvahu závažnost psoriázy, potom se prevalence obezity u mírné formy psoriázy pohybuje od 14 % (12) do 17 % (13), u středně těžké až těžké formy nemoci od 20 % (12) do 42 % (13). 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 (5), u pacientů s těžkou formou psoriázy bylo zaznamenáno OR = 5,5 (3,1-9,7) (5). Rovněž nedávná studie Duarta 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)(14).

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

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 (15, 16).

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 (17-19) a také o zvýšených hodnotách LDL a VLDL cholesterolu u těchto pacientů (17-21). Prevalence dyslipidémie u psoriatiků se u jednotlivých publikací velmi liší a pohybuje se v rozmezí od 6,4 % (22) až po 50,9 % (23) u pacientů s blíže nespecifikovanou závažností kožního onemocnění. Nejsilnější asociace u blíže nespecifikované tíže lupénky byla shledána ve studii Prodanoviche et al.(24), 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) (5) a u těžké psoriázy potom OR = 5,6 (3,5-8,8).

Námi demonstrované výsledky jsou tedy konzistentní s dosud publikovanými studiemi. 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.

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 regresi. Statisticky významná korelace mezi tíží lupénky a systolickým či diastolickým krevním tlakem nebyla shledána. Tyto nálezy jsou ve shodě s většinou dosud publikovaných studií (25-27). Prevalence hypertenze ve spojitosti se závažností psoriázy je udávána rozmezí 15,1 % (11) – 32 % (24) u mírné formy a 19 % (11) – 40,3 % (10) u středně těžké až těžké psoriázy. Nejsilnější asociace nalezená u mírné formy psoriázy byla OR = 3,6 (3,0 - 4,3) (5), u těžké formy psoriázy OR=5,2 (3,5 - 7,6) (5).

Na základě zahraničních publikací (28-30) jsme předpokládali u pacientů s psoriázou nálezy vyšších hodnot glykémie. Prevalence diebetes mellitus 2. typu u psoriatiků se podle různých studií pohybuje v širokém rozmezí od 2,4 % (10) až po 37,4 % (5) (při nespecifikované závažnosti psoriázy) a od 7,5 % (31) do 41,9 % (5) při postižení těžkou l formou psoriázy. Nejsilnější asociace (při nespecifikované závažnosti psoriázy) dosáhla OR = 3,1 (2,7-3,7) (5) a u těžké formy nemoci OR = 3,8 (2,6 - 5,5) (5).

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 inzulinové rezistence souvisí.

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 psoriatiků 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% (32).

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.

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 psoriatiků ve srovnání s kontrolami (33). 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 (34). 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 (35).

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 ± 0,18 mm u pacientů s psoriázou a 1,02 ± 0,16 mm u kontrol. Dle této studie tedy není signifikantní rozdíl mezi případy a kontrolami (36).

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 (35).

Výsledky, které prezentujeme, jsou v rozporu s několika studiemi 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.

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 staisické významnosti (37).

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 (38). V naší studii jsme neshledali souvislost mezi tíží psoriázy a hodnotou CRP.

Do metaanalýzy současných publikací, kterou nedávno provedl Beygi et al. bylo zahrnuto celkem 32 publikací srovnávajících hladinu CRP u psoriatiků a zdravých kontrol. Beygi et al. se rovněž zabýval metaanalýzou publikací srovnávajích tíži psoriázy a hladinu CRP u pacientů s lupénkou. Z 28 publikací 24 shledalo statisticky významný rozdíl mezi hladinou CRP u psoriatiků 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 (39).

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.

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 prostření, 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 mutlivariátního modelování.

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

6 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. 9) a ná základě rešerše zahraničních publikací doporučení screeningových intervalů (Tab. 10).

Tab. 9: 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 (m2)]
Ateroskleróza		CRP	
Kouření			

Tab. 10: 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 zlepší 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 Použitá literatura

1.Gilitzer R. Lokaltherapie 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. 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.
6. Arias S, Ruiz JC, Giro´n MS et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis. Actual Med 2009; 94: 12–17.
7. Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr;23(2):152-4.
8. Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome, Tufts Medical Center, Boston, MA 02111-1533, USA.
9. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 2008 Jul; 20 (4):416-2.
10. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol 2007;143: 1559-1565.
11. 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.
12. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk o myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006; 296: 1735-41.
13. 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.
14. Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro 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.
15. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol 2005;141:1527-1534.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. Am J Med 2009;122:1150 e1-9.
21. Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid disturbances in psoriasis: an update.Mediators Inflamm 2010;2010.
22. 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
23. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. Acta Derm Venereol 2007; 87: 506-509.

24. 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.
25. 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
26. 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
27. 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.
28. Tseng HW, Lin HS, Lam HC. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Nov 8.
29. 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.
30 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.
31.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.
32. 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.
33. 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]
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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 publikací doktoranda

1. publikace *in extenso,* které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

1) Votrubova J., Juzlova K., Smerhovsky Z., Gopfertova D., Fialova J., Hercogova J. Risk Factors of Comorbidities in Czech Psoriatic Patients: Results of the Hospital-based Case-control Study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Jun;158(2):288-94. doi: 10.5507/bp.2013.062. Epub 2013 Sep 27.. (IF 1,66)
2) Juzlova K., Votrubova J., Dzambova M., Gopfertova D., Hercogova J., Smerhovsky Z. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriasis in the Czech Republic: The results of 189 patients with psoriasis and 378 controls. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015 Oct 21. doi: 10.5507/bp.2015.048. [Epub ahead of print](IF 1,66)
3) Votrubova J., Juzlova K., Krasova M., Hercogova J., Gopfertova D., Smerhovsky Z. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriasis; risk profile including carotide ultrasonography assessed in hospital-based case control study. Acta Dermatovenerol Croat. Článek přijat k publikaci (IF 0,431)

b) bez IF

1) Juzlova K., Stranska J., Hercogova J. Co-morbidities of Psoriasis: A Pilot study on 100 Czech Patiens, J Invest Dermatol., Sept. 2010, vol. 130, 73.
2) Stranska J., Juzlova K., Hercogova J., Smerhovsky Z, Goepfertova D. Co-morbidities of Psoriasis:Consequential study on 250 Czech Patients, J Invest Dermatol., Sept. 2011, vol. 131, 51.
3) Jůzlová K., Stránská J., Jiráková A. 41. kongres European Society for Dermatological Research. Čes dermatoven 2011, roč. 1, č. 2, s. 56.
4) Juzlova K., Stranska J. Co-morbidities of Psoriasis:Consequential study on 350 Czech Patients, J Invest Dermatol., Sept. 2012, vol. 132, 73.
5) Jůzlová K.,Votrubová J., Šmerhovský Z., Fialová J.,Vojáčková N., Göpfertová D., Hercogová J. Prevalence komorbidit psoriázy s doporučením sekundárně preventivních postupů. Čes dermatoven 2013, roč. 3, č. 1, s. 27-32.
6) Jůzlová K., Votrubová J., Fialová J., Hercogová J. Kožní projevy gastrointestinálních chorob. Postgraduální medicína 2013, 15, příloha č. 3, s. 34-37.
7) Juzlova K., Dzambova M., Votrubova J., Smerhovsky Z., Fialova J., Gopfertova D., Hercogova J Comorbidities in Patients with Psoriasis:New Results -Study on 400 Czech Patiens., J Invest Dermatol., Sept. 2014, vol. 134, 40.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

1) Juzlova K., Votrubova J.,Kacerovska D., Lukas M., Bortlik M., Rohacova H., Nohynkova E., Vojackova N., Fialova J., Hercogova J. Visceral leishmaniasis with cutaneous symptoms in a patient treated with infliximab followed by fatal consequences. Dermatol Ther. 2014 May-Jun;27(3):131-4. doi: 10.1111/dth.12083. Epub 2013 Aug 19. (IF 1,963).

b) bez IF

1) Jůzlová K.,Vaňousová D., Votrubová J., Hercogová J. Febrilie nejasné etiologie. Čes dermatoven 2012, roč. 2, č. 4, s. 257-259.
2) Stránská J., Vaňousová D., Jůzlová K., Vojáčková N., Hercogová J. Morbus Reiter. Čes dermatoven 2012, roč. 2, č. 1, s. 53-54.
3) Fialová J., Vojáčková N., Stránská J., Jůzlová K., Hercogová J. Kožní projevy Crohnovy choroby. Čes dermatoven 2012, roč. 2, č. 3, s. 168-172.

4)Votrubová J., Fialová J., Hercogová J. Požadavky na vybavení a provoz operačního sálu, sterilizace, dezinfekce. Čes dermatoven 2013, roč. 3, č. 3, s. 160-162. ISSN: 1805-0611.