

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Simona Vachatová

2020

Doktorský studijní program
Lékařská imunologie

Chronický zánět a metabolický syndrom u pacientů s psoriázou

Chronic inflammation and metabolic syndrome in patients with psoriasis

MUDr. Simona Vachatová

Školitel: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Školitel konzultant: doc. MUDr. Lenka Borská, Ph.D.

Hradec Králové, 2020

Prohlášení autora:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2020

MUDr. Simona Vachatová

Poděkování

Mé velké díky za pomoc při dokončení a napsání této práce patří velké spoustě lidí. Jmenovitě bych ráda poděkovala mému školiteli doc. MUDr. Karlovi Ettlerovi, CSc. za odborné vedení a cenné rady při psaní disertační práce. Velmi děkuji také prof. MUDr. Lence Borské, Ph.D. za pomoc a podporu. Prof. RNDr. Janu Krejskovi, CSc. za povzbuzování a motivaci k tvorbě práce. Prof. RNDr. Ctiradovi Andryšovi, Ph.D. děkuji za pomoc při získání potřebných informací o zánětlivých parametrech. Za pomoc při zpracování statistiky velmi děkuji RNDr. Evě Čermákové. Děkuji mému pracovnímu kolektivu kožní kliniky, jmenovitě MUDr. Květoslavě Hamákové a transfuznímu oddělení Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V neposlední řadě děkuji mé rodině, mému manželovi za trpělivost při psaní práce.

Obsah

Seznam použitých zkratek.....	10
Souhrn.....	14
Summary.....	16
1. Úvod.....	18
1.1. Psoriáza.....	18
1.1.1. Historie psoriázy.....	18
1.1.2. Prevalence.....	18
1.1.3. Etiopatogeneze.....	19
1.1.3.1. Genetické faktory.....	19
1.1.3.2. Faktory prostředí.....	20
1.1.3.3. Imunitní faktory.....	23
1.1.4. Klinický obraz.....	24
1.1.4.1. Typ I.....	24
1.1.4.2. Typ II.....	24
1.1.4.3. Ložisková lupénka.....	24
1.1.5. PASI (Psoriasis Area and Severity Index).....	25
1.1.6. Léčba lupénky.....	25
1.1.6.1. Lokální terapie lupénky.....	25
1.1.6.1.1. Cignolin (Anthralin).....	25
1.1.6.1.2. Kamenouhelný dehet.....	26
1.1.6.1.3. Topické kortikosteroidy (TCS).....	26
1.1.6.1.4. Analoga vitamínu D.....	27
1.1.6.1.5. Keratolytika- kyselina salicylová.....	27

1.1.6.2. Systémová terapie lupénky.....	28
1.1.6.2.1. Fototerapie.....	28
1.1.6.2.2. Systémová terapie 1. linie.....	28
1.1.6.2.2.1. Acitretin.....	28
1.1.6.2.2.2. Methotrexát.....	29
1.1.6.2.2.3. Cyklosporin.....	30
1.1.6.2.3.1. Systémová terapie 2. linie.....	30
1.1.6.2.3.1.1. Apremilast.....	30
1.1.6.2.3.2. Systémová terapie 2. linie – biologika.....	30
1.1.6.2.3.2.1. Adalimumab.....	31
1.1.6.2.3.2.2. Etanercept.....	31
1.1.6.2.3.2.3. Infliximab.....	31
1.1.6.2.3.2.4. Ustekinumab.....	32
1.1.6.2.3.2.5. Secukinumab.....	32
1.1.6.2.3.2.6. Ixekizumab.....	32
1.1.6.2.3.2.7. Brodalumab.....	32
1.1.6.2.3.2.8. Guselkumab.....	32
1.1.6.2.3.2.9. Risankizumab.....	33
1.2. Komorbidity u lupénky.....	34
1.2.1. Kouření a lupénka.....	34
1.2.1.1. Historie kouření.....	34
1.2.1.2. Prevalence kouření.....	35
1.2.1.3. Patofyziologie kouření v souvislosti s lupénkou.....	35
1.2.2. Metabolický syndrom a lupénka.....	36

1.2.2.1. Historie metabolického syndromu.....	36
1.2.2.2. Definice metabolického syndromu.....	37
1.2.2.3. Prevalence metabolického syndromu.....	37
1.2.2.4. Patofyziologie metabolického syndromu v souvislosti s lupénkou.....	38
1.2.2.5 Metabolický syndrom a kouření.....	39
1.2.2.5.1. Kouření a inzulínová rezistence.....	40
1.2.2.5.2. Kouření a dyslipidémie.....	40
1.2.2.5.3. Kouření a arteriální hypertenze.....	41
1.2.2.6. Složky metabolického syndromu.....	41
1.2.2.6.1. Diabetes mellitus.....	41
1.2.2.6.1.1. Definice diabetes mellitus.....	41
1.2.2.6.1.2. Prevalence diabetes mellitus.....	41
1.2.2.6.1.3. Patofyziologie diabetes mellitus v souvislosti s lupénkou.....	42
1.2.2.6.2. Arteriální hypertenze.....	43
1.2.2.6.2.1. Definice arteriální hypertenze.....	43
1.2.2.6.2.2. Prevalence arteriální hypertenze.....	43
1.2.2.6.2.3. Patofyziologie arteriální hypertenze v souvislosti s lupénkou.....	43
1.2.2.6.3. Obezita a dyslipidemie.....	44
1.2.2.6.3.1. Definice obezity a dyslipidemie.....	44
1.2.2.6.3.2. Prevalence obezity a dyslipidemie.....	44
1.2.2.6.3.3. Obezita v souvislosti s arteriální hypertenzí.....	45
1.2.2.6.3.4. Patofyziologie obezity v souvislosti s lupénkou.....	46
1.3. Adipokiny.....	47
1.3.1. Leptin.....	48

1.3.1.1. Vliv leptinu na metabolismus glukózy.....	49
1.3.1.2. Vliv leptinu na obezitu.....	49
1.3.1.3. Leptin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	50
1.3.2. Adiponektin.....	50
1.3.2.1. Vliv adiponektinu na metabolismus glukózy.....	52
1.3.2.2. Vliv adiponektinu na obezitu.....	53
1.3.2.3. Adiponektin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	53
1.3.3. Rezistin.....	53
1.3.3.1. Vliv rezistinu na metabolismus glukózy.....	54
1.3.3.2. Vliv rezistinu na obezitu.....	54
1.3.3.3. Rezistin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	55
1.4. C-reaktivní (CRP) protein.....	55
1.4.1. CRP v souvislosti s metabolismem glukózy.....	56
1.4.2. CRP v souvislosti s obezitou.....	56
1.4.3. CRP v souvislosti s lupénkou.....	57
1.5. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2).....	58
1.5.1. Lp-PLA2 v souvislosti s metabolismem glukózy.....	58
1.5.2. Lp-PLA2 v souvislosti s obezitou.....	59
1.5.3. Lp-PLA2 v souvislosti s lupénkou.....	59
2. Cíle disertační práce.....	61
3. Metody a soubor nemocných.....	62
3.1. Soubor nemocných.....	62
3.2. Odběr vzorků.....	62
3.3. Definice metabolického syndromu.....	62

3.4. Definice BMI (Body mass index).....	63
3.5. Definice PASI (Psoriasis area and severity index).....	63
3.6. Laboratorní metody.....	63
3.6.1. Imunonefelometrie.....	63
3.6.2. ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay).....	63
3.7. Statistická analýza.....	64
3.8. Etické aspekty.....	65
4. Výsledky.....	66
5. Diskuse.....	78
6. Závěry.....	86
7. Seznam citací použité literatury.....	89
8. Vlastní původní práce k tématu disertační práce.....	105

Seznam použitých zkratk

ACC	acetyl-CoA-karboxyláza
AMP	antimikrobiální peptidy a proteiny
AMPK	adenosinmonofosfát aktivovaná proteinová kináza
APC	antigen prezentující buňky
BMI	index tělesné hmotnosti, Body Mass Index
cAMP	cyklický adenosin 3', 5'-monofosfát
CD4+	T-pomocné lymfocyty
CD8+	cytotoxické T-lymfocyty
CRP	C-reaktivní protein
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Antigen 4
ČR	Česká republika
DAMP	Danger/damage Associated Molecular Patterns
DC	dendritické buňky
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DTK, DBP	diastolický tlak krve, diastolic blood pressure
EGFR	receptory epidermálního růstového faktoru
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPC	endoteliální progenitorové buňky
GM-CSF	granulocytární a makrofágy stimulující faktor
HAEC	endotelové buňky lidské aorty
HDL	lipoproteiny s vysokou hustotou, High Density Lipoproteins
HLA-CW6	Human Leucocyte Antigen
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1

IFN- γ	interferon gamma
IGF-II	inzulinu podobný růstový faktor II, insulin-like growth factor II
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-1, 2, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 20, 22, 23	interleukin 1, 2, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 20, 22, 23
IL-1 β	interleukin-1 beta
IMID	Immune Mediated Inflammatory Diseases
KF	Koebnerův izomorfní fenomén
KS, CG	kontrolní skupina, control group
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LC	Langerhansovy buňky
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou, Low Density Lipoprotein
LEPR	leptinový receptor
Lp(a)	lipoprotein (a)
Lp-PLA2	fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny
mDC	myeloidní dendritické buňky
MetS	metabolický syndrom
MHC	hlavní histokompatibilní komplex, Major Histocompatibility Complex
mRNA	messengerová RNA
MTX	methotrexát
NACHR	nikotinový acetylcholinový receptor
NCE/ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NEFA	neesterifikované mastné kyseliny
NGF	nervový růstový faktor
NK	natural killer cells, přirození zabíječi

NO	oxid dusnatý
NSAID	nesteroidní antiflogistika
NÚ	nežádoucí účinek
ob gen	gen pro obezitu
OR	odds ratio
p	hladina významnosti
PAF	faktor aktivující destičky
PAF-AH	acetylhydroláza destičkového aktivačního faktoru
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PASI	ukazovatel rozsahu a závažnosti psoriázy, Psoriasis Area and Severity Index
pDC	plazmocytoidní dendritické buňky
PDE4	fosfodiesteráza 4
PEPCK	fosfoenolpyruvát karboxykináza
PP	pacienti s psoriázou
PPAR	receptory aktivované proliferátory peroxizomů, peroxisome proliferator-activated
PRR	Pattern Recognition Receptors
PUVA	kombinace psoralenů a působení ultrafialového záření A
RIA	radioimunoanalýza
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	reaktivní kyslíkové částice, Reactive Oxygen Species
SNP	jednonukleotidový polymorfismus, Single Nucleotide Polymorphism
STK	systolický tlak krve
T2DM	diabetes mellitus 2. typu
TAG	triacylglycerol

Tc17	cytotoxické T lymfocyty polarizované do subsetu Tc17
TCS	topické kortikosteroidy
TGF-beta	transformující růstový faktor beta
Th0	funkčně nepolarizované pomocné Th lymfocyty
Th1, Th2, Th17, Th22	T lymfocyty polarizované do subsetu Th1, Th2, Th17, Th22
TK	krevní tlak
TLR 4	toll-like receptory 4
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α , tumor nekrotizující faktor alfa
T-reg	T-regulační lymfocyty
UV záření	ultrafialové záření
UV-A	ultrafialové záření vlnové délky 320-400 nm
UV-B	ultrafialové záření vlnové délky 280-320 nm
VEG-F	vaskulární endoteliální růstový faktor

Souhrn

Psoriáza je chronické recidivující zánětlivé onemocnění. Na jejím vzniku se podílejí genetické a imunologické faktory. Ústřední roli v patogenezi psoriázy hraje porucha regulace T-lymfocytů, zejména T-pomocných lymfocytů 1 (Th1, T-helper lymphocytes 1), T-pomocných lymfocytů 17 (Th17) a T-pomocných lymfocytů 22 (Th22), které následně produkují prozánětlivé mediátory – interferon gamma ($IFN\gamma$), tumor nekrotizující faktor alfa ($TNF-\alpha$), interleukin 6 (IL-6) a interleukin 22 (IL-22) (1). Lupénka není považována jen za onemocnění kůže, řadí se společně s revmatoidní artritidou, Crohnovou nemocí a dalšími ke skupině imunitně zprostředkovaných zánětlivých nemocí (Immune Mediated Inflammatory Diseases, IMID). Lupénka se váže s mnohými komorbiditami, mezi které patří metabolický syndrom (MetS), aterogenní dyslipidémie, arteriální hypertenze, abdominální obezita, diabetes mellitus a inzulínová rezistence (2). Do patogeneze lupénky mohou být zapojeny adipokiny produkované bílou tukovou tkání. Adipokiny by mohly sloužit jako chybějící článek v propojení lupénky s obezitou/MetS (3, 4). Mezi nejdůležitější adipokiny patří adiponektin, leptin a resistin. Adiponektin je exprimován adipocyty a má vysoký protizánětlivý potenciál. Nízké hladiny adiponektinu se pojí s cukrovkou, MetS, kardiovaskulárními nemocemi a s lupénkou (5). Leptin je protein tvořený tukovou tkání a je důležitou součástí v regulaci látkově energetického metabolismu. Má prozánětlivý efekt. Stimuluje monocyty a makrofágy, zvyšuje sekreci IL-6 and $TNF-\alpha$ (6). Polypeptid resistin je produkován makrofágy a monocyty viscerální tukové tkáně. Byl pojmenován pro svou schopnost indukovat inzulínovou rezistenci (5). Produktem makrofágů je i fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2), která může sloužit jako marker kardiovaskulárního rizika (7). Úzkost, deprese, alkoholismus a zvýšená míra kouření patří mezi další komorbidity, které souvisí se sníženou kvalitou života u lupénky (2). Kouření tabákových cigaret je navíc úzce spojeno s MetS: kuřáci mají zvýšené riziko MetS (8, 9, 10). Byla prokázána i přímá souvislost mezi lupénkou a kouřením (11, 12, 13, 14). Kouření je dobře známou příčinou zvýšené hladiny bílých krvinek, zejména neutrofilů a aktivuje zánětlivé biomarkery, včetně C-reaktivního proteinu (CRP) (15, 16). CRP je jedním z nejdůležitějších ukazatelů zánětu. Hladina CRP je u kuřáků zvýšená a pozitivně koreluje s obezitou (7, 17). Nikotin indukuje aktivaci dendritických buněk, makrofágů a keratinocytů, což vede k uvolnění cytokinů $TNF-\alpha$, IL-6. To stimuluje T-buňky a přispívá k chroničnosti psoriázy (18).

Cílem představené práce bylo zhodnotit chronický zánět, MetS a výskyt kouření u psoriatických pacientů. Porovnali jsme zánětlivé parametry – CRP, leptin, adiponektin,

resistin a Lp-PLA2 u pacientů s psoriázou (PP) a s kontrolní skupinou (KS) s ohledem na přítomnost MetS a na kuřáckou anamnézu.

Metabolický syndrom byl stanoven u 60,8 % pacientů s lupénkou a u 47,7 % jedinců z kontrolní skupiny. Ve studii jsme potvrdili dřívější zjištění, že pacienti s lupénkou mají vyšší sklon ke kouření. Ve skupině PP kouřilo 40,5 % pacientů a v kontrolní skupině 30,8 % jedinců. PASI bylo zvýšené u pacientů kuřáků v porovnání s pacienty nekuřáky ($p < 0,05$). Měřili jsme statisticky významně vyšší diastolický tlak (DTK) u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$). Spojitost lupénky a obezity potvrzuje statisticky významně vyšší BMI u psoriatických pacientů v porovnání s kontrolami ($p < 0,05$). Prozánětlivé CRP bylo signifikantně zvýšeno u skupiny pacientů v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$) a to nezávisle na kouření. Pro adiponektin vycházela významně interakce nemoci a MetS ($p < 0,001$). Hladiny adipokinů leptinu ($p < 0,01$) i resistinu ($p < 0,01$) byly významně ovlivněny lupénkou. Proaterogenní Lp-PLA2 bylo elevováno u psoriatických pacientů ve srovnání s kontrolami ($p < 0,001$). Zjistili jsme významně vyšší CRP ($p < 0,01$), leptin ($p < 0,01$), resistin ($p < 0,05$) a Lp-PLA2 ($p < 0,001$) u PP s MetS v porovnání s KS s MetS. Hladiny Lp-PLA2 ($p < 0,001$) byly vyšší i ve skupině PP bez MetS oproti KS bez MetS. Ve skupině PP s MetS ve srovnání s PP bez MetS byl významně elevován leptin ($p < 0,05$) a snížen adiponektin ($p < 0,001$). S ohledem na kuřáckou anamnézu jsme zjistili významně vyšší hladinu leptinu ($p < 0,01$) u PP nekuřáků v porovnání s PP kuřáky. PASI ($p < 0,05$) bylo významně vyšší u PP kuřáků nežli u nekuřáků PP.

Závěrem lze říct, že lupénka je zánětlivý stav, který jistě souvisí s obezitou nezávisle na kuřácké anamnéze. Nicméně kouření zhoršuje závažnost lupénky. Je důležité lupénku včas léčit a důrazně pacienty poučit o nutnosti zanechání kouření a o vhodných stravovacích návycích.

Summary

Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease. Genetic and immunological factors are involved in development of psoriasis. Dysregulation of T-cells plays an essential pathogenic role, notably dysregulation of Th1 (T-helper lymphocytes 1), (Th17 T-helper lymphocytes 17), and Th22 (T-helper lymphocytes 22) resulting in the production of the pro-inflammatory mediators – interferon- γ (IFN γ), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 22 (IL-22) (1). Psoriasis is not considered as just a skin condition, together with rheumatoid arthritis, Crohn's disease and others belongs to the group of Immune Mediated Inflammatory Diseases (IMID). Psoriasis is associated with numerous comorbidities including metabolic syndrome (MetS), atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus and insulin resistance (2). Adipocytokines produced by white adipose tissue may be involved in the pathogenesis of psoriasis. Adipocytokines could serve as a missing link in the association between psoriasis and obesity/MetS (3, 4). The most important adipokines include adiponectin, leptin and resistin. Adiponectin is expressed by adipocytes and has a high anti-inflammatory potential. Reduced adiponectin levels are associated with diabetes, MetS, cardiovascular disease and psoriasis (5). Leptin is a protein produced in adipose tissue and is an important part in regulating energy metabolism. It has a pro-inflammatory effect. It stimulates monocytes and macrophages, enhances the secretion of IL-6 and TNF- α (6). Polypeptide resistin is produced by macrophages and monocytes of the visceral adipose tissue. It was named for its ability to induce insulin resistance (5). Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is also product of macrophages, that can be served as a marker for cardiovascular risk (7). Anxiety, depression, alcoholism and increased smoking rates belong to other comorbidities associated with reduced quality of life in psoriasis (2). In addition, smoking of tobacco cigarettes is closely associated with MetS: smokers have an increased risk of MetS (8, 9, 10). Between psoriasis and smoking has also been demonstrated a direct link (11, 12, 13, 14). Smoking is a well-recognized cause of elevated white blood cell, notably neutrophils and activates inflammatory biomarkers, including C-reactive protein (CRP) (15, 16). CRP is one of the most important indicator of inflammation. CRP levels are elevated in smokers and positively correlates with obesity (7, 17). Nicotine induce to activation of dendritic cells, macrophages and keratinocytes, that leads to releasing the cytokines TNF- α , IL-6. This stimulates T-cells and contributes to the chronicity of psoriasis (18).

The aim of present study was to evaluate chronic inflammation, MetS and incidence of smoking in psoriatic patients. We compared the inflammatory parameters – CRP, leptin,

adiponectin, resistin and Lp-PLA2 in patients with psoriasis (PP) and in the control group (CG) with respect to presence of MetS and smoking.

Metabolic syndrome was diagnosed in 60.8 % of psoriatic patients and in 47.7 % subjects from the control group. In the study we confirmed earlier findings that psoriatic patients are more likely to smoke. In the PP group, 40.5 % of the patients smoked and in the control group 30.8 % of the subjects. PASI was higher in patients smokers than in non-smokers patients ($p<0.05$). We measured a statistically significantly higher diastolic blood pressure (DBP) in patients with psoriasis compared to control group ($p<0.05$). The link between psoriasis and obesity confirms a statistically significantly higher values of BMI in psoriatic patients compared to controls ($p<0.05$). Pro-inflammatory CRP was significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.001$), and that independently related to smoking. In adiponectin, there was a significant interaction between the disease and MetS ($p<0.001$). Psoriasis had significant impact on levels of adipokines leptin ($p<0.01$) and resistin ($p<0.01$). Pro-atherogenic Lp-PLA2 was elevated in psoriatic patients compared to controls ($p<0.001$). We measured significantly higher CRP ($p<0.01$), leptin ($p<0.01$), resistin ($p<0.05$) and Lp-PLA2 ($p<0.001$) in PP with MetS compared to CG with MetS. Levels of Lp-PLA2 ($p<0.001$) were also higher in the group of PP without MetS compared to CG without MetS. There was significant elevation of leptin ($p<0.05$) and lower adiponectin ($p<0.001$) in the group of PP with MetS compared to PP without MetS. Related to smoking habits, we detected a significantly higher leptin levels ($p<0.01$) in PP non-smokers compared to PP smokers. PASI ($p<0.05$) was significantly higher in PP smokers compared to PP non-smokers.

In conclusion, psoriasis is an inflammatory state that is certainly associated with obesity, regardless of smoking history. However, smoking makes the severity of psoriasis worse. It is important to treat psoriasis without delay and instruct patients that is necessary to quit smoking and improve their eating habits.

1. Úvod

1.1. Psoriáza

Lupénka je chronická systémová imunopatologická nemoc s převahou projevů v kůži. Psoriáza probíhá pod klinickým obrazem erytematózních ložisek se stříbrnými šupinami na povrchu kůže, někdy postihuje nehty a klouby (19). Psoriáza je charakterizována hyperproliferací epidermis, abnormální diferenciací keratinocytů, angiogenezí s dilatací cév a imunopatogenetickým zánětem, kde významnou úlohu sehrávají Th1, Th17 a Th22 lymfocyty (20). I mírná lupénka je spojena s poruchou kvality života a závažná forma dokonce vede ke zkrácení průměrné délky života až o 3,5 (muži), respektive 4,4 (ženy) roku (21).

1.1.1. Historie psoriázy

První známky lupénky se objevily před 4 tisíci lety, kdy vědci objevily na mumifikovaných tělech typické psoriatické ložiska. Přibližně před 2 tisíci lety byly vylíčené kožní projevy, které by mohly svědčit pro psoriázu. Jako první popsal lupénku starořecký lékař Hippokrates (460–377 př. n. l.). Označení choroby pochází z řeckého slova psóra a znamená „svrbění“ nebo též „šupina“. Dlouhá staletí se používalo pro většinu kožních nemocí. S velkou pravděpodobností tak docházelo k situacím, kdy se lupénka zaměňovala například za malomocenství. Její nositelé byli zcela zbytečně odsouzeni k životu na pokraji společnosti. Na počátku 19. století anglický lékař Robert Willan (1757–1812) spolehlivě popsal lupénku jako samostatné kožní onemocnění. Pojmenoval ji jako „Willanova lepra“. O několik desítek let později, vídeňský profesor Ferdinand von Hebra (1816–1880), rodák z Brna, popsal v roce 1841 různé formy lupénky a charakterizoval ji jako samostatnou nosologickou jednotku. V historii psoriázy jako takové došlo tedy zprvu k odlišení od jiných dermatóz, s rozvojem histopatologie pak k popisu jednotlivých forem (22, 23).

1.1.2. Prevalence

Globálně se s lupénkou léčí asi 125 miliónů lidí (24). Postižení pacientů lupénkou je celosvětově značně rozdílné. Prevalence psoriázy je 0,47 % v Číně a 3,2 % ve Spojených státech. V evropských zemích se zastoupení u dospělých pacientů liší od 1,2 % v Chorvatsku až po 11,43 % v Norsku. Data o prevalenci lupénky v jednotlivých zemích, včetně České

republiky, nejsou známa. Předpokládá se, že lupénka postihuje v těchto krajinách přibližně 2 % populace (25). V prevalenci lupénky existují geografické rozdíly. Lupénka je diagnostikována častěji v zemích s vyšší zeměpisnou šířkou a naopak ojediněle v zemích subtropického pásma (Afrika a Asie). Tento "ekvatoriální efekt", který je zřejmě důsledkem genetických a environmentálních faktorů, rozdílných hladin vitamínu D a expozice rozdílným patogenům, byl spatřen i u jiných autoimunitních chorob. V oblasti rovníku je populace více vystavena UV-B záření (ultrafialové záření vlnové délky 280–320 nm). Díky UV-B záření dochází ke štěpení 7-dehydrocholesterolu za vzniku cholekalciferolu, tedy vitamínu D. Vitamin D je hormon, který hraje významnou roli při léčbě lupénky. Reguluje maturaci dendritických buněk, inhibuje proliferaci a stimuluje diferenciaci keratinocytů a inhibuje proliferaci T buněk. Dále bylo vypořazováno, že u žen lupénka nastupuje v nižším věku (24).

1.1.3. Etiopatogeneze

Etiopatogeneze lupénky je komplexní a zahrnuje genetické a imunitní faktory a faktory prostředí.

1.1.3.1. Genetické faktory

Lupénka je geneticky podmíněno onemocnění. Svědčí pro to i fakt, že pokud jeden z rodičů trpí lupénkou, tak potomek má 16% riziko vzniku onemocnění. Tato šance se zvyšuje na 50 %, v případě, že se oba rodiče léčí s lupénkou. Genetický přenos lupénky je pravděpodobnější z mužské linie díky genomovému imprintingu (26). Doposud provedené genomické studie identifikovaly 44 lokusů, včetně HLAC*06:02, LCE3D, IL23R a CARD14, které jsou spojené se zvýšeným rizikem lupénky. Geny, umístěné v těchto lokusech, kódují proteiny, které jsou zapojeny do funkce kožní bariéry a signálních drah imunitních buněk (27). Genetická predispozice psoriázy je zřejmá také z vysokého výskytu lupénky u monozygotních dvojčat (20–73 %) a u dizygotních dvojčat (12–30 %) s odhadem heritability mezi 66 % a 90 %. Nicméně, neexistence 100% shody u monozygotních dvojčat a nejasný dědičný vzor v rodinách, naznačují multifaktoriální etiologii psoriázy. Studie v uplynulých letech ukázaly, že exprese psoriázy je významně ovlivněna epigenetickými vlivy, jednonukleotidovými polymorfismy (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), variacemi/variantami v počtu kopií DNA (28). Jako epigenetické jsou označovány vlivy prostředí, které regulují přepis genů

ve smyslu buď pozitivním (zesílení), nebo negativním (tlumení) (29). Doposud je známo 424 genů, které obsahují polymorfizmy SNP spojené s psoriázou (28). Polymorfizmy SNP byly nalezeny v genech, kódujících antimikrobiální peptidy tvořené keratinocyty, které jsou odpovědné za první obranné bariéry kůže (30). Byla prokázána asociace s polymorfizmy SNP v genech regulujících tvorbu cytokinů TNF- α , IL-1 β (interleukin-1 beta). Dále byly potvrzeny polymorfizmy SNP v genech kódujících osu IL-17/IL-22/IL-23 (interleukin 17, 22, 23). Polymorfizmy byly prokázány pro geny regulující aktivity subsetu Th1, konkrétně pro IFN- γ , IL-12, IL-2 (interleukin 12, 2), produkci antiinflamatorního cytokinu IL-10 (interleukin 10), inhibiční molekuly CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Antigen 4) a mnoho dalších. Souhrnem lze říct, že komplexnost genetické determinace pro rozvoj psoriázy je velmi významná (29).

1.1.3.2. Faktory prostředí

Kůže představuje za normálních okolností bariéru, která efektivně chrání před rozmanitým škodlivým působením vnějšího světa (30). Rozvoj zánětu u nemocných s lupénkou je iniciován přítomností signálů „poškozené/nebezpečné“ (DAMP – Danger/damage Associated Molecular Patterns/PAMP – Pathogen Associated Molecular Patterns). DAMP jsou molekuly, které rozpoznávají endogenní poškození. PAMP molekuly reagují na exogenní patogeny a oba molekulové vzory iniciují a zároveň udržují zánětlivou odpověď. Přítomnost signálů DAMP/PAMP identifikují všechny buňky těla prostřednictvím PRR (Pattern Recognition Receptors) receptorů (31). Environmentální faktory aktivují díky antigen prezentujícím buňkám (APC) (zejména Langerhansovým buňkám) T-lymfocyty. APC uvolňují cytokiny, jakými jsou IL-12 a IL-23, které podporují diferenciaci T-lymfocytů do prozánětlivých subsetů Th1 a Th17 (32). Normální kožní mikrobiota je důležitou součástí přirozených bariér. Kromě T-lymfocytů se uplatňují v patogenezi psoriázy keratinocyty přítomné v epidermis psoriatických plaků. Tyto keratinocyty fungují abnormálně, nadměrně produkují antimikrobiální peptidy a proteiny (AMP). AMP mají malou velikost (12–50 aminokyselinových zbytků), pozitivní náboj a amfipatickou strukturu. Nacházejí se ve všech živých organismech včetně savců, hmyzu, rostlin a bezobratlých. Peptidy jsou klasifikovány na základě jejich struktury do 4 skupin: β -list, α -helix, smyčka a rozvolněné peptidy, z nichž nejvíce zastoupeny jsou první dvě struktury. Tyto peptidy jsou nejvíce známé pro svoji antimikrobiální aktivitu proti patogenním mikroorganismům, jako jsou Gram-pozitivní a Gram-negativní bakterie, protozoa, mikroskopické houby a některé viry. U obratlovců se však také

předpokládá, že AMP modifikují zánětlivou odpověď různými mechanismy, včetně působení na chemotaxi, ovlivňují angiogenní faktory a regulátory proliferace buněk. AMP mohou aktivovat/inaktivovat specifické receptory buněk, stimulují uvolňování růstových faktorů, které se následně vážou na receptory s vysokou afinitou, jako jsou receptory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Je známo více než 1800 AMP a více než 20 AMP bylo nalezeno v kůži. Psoriatickými lézemi je hojně produkován cathelicidin, s jeho štěpným produktem LL-37, který není detekovatelný ve zdravé kůži a moduluje vývoj psoriázy. Kromě cathelicidinu jsou exprimované psoriatickou kůží psoriasin, koebnerisin, β -defenziny, RNáza 7, lysozym, elafin, lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů. Důsledkem poruchy tvorby antimikrobiálních peptidů je ztráta kontroly kožní mikrobioty a její přesmyknutí k patologickému osídlení. Následně dochází k poškození keratinocytů a k aktivaci a uvolnění prozánětlivých působků charakteru DAMP. Antimikrobiální peptidy slouží jako alarmíny, to znamená, že mají schopnost aktivovat dendritické buňky lokalizované v kůži (30, 33, 34).

Existuje mnoho důkazů, že kapkovité (gutátní) lupénce předchází infekce tonsil vyvolané *Streptococcus pyogenes* a exacerbace lupénky je spojená s kožní a/nebo střevní kolonizací patogeny *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* a *Candida albicans*. Za úzký vztah mezi lupénkou a streptokokovou infekcí a za následnou aktivaci lupénky mohou zodpovídat superantigeny zlatého stafylokoka, streptokoků a kandidy. Tyto superantigeny ale vyvolávají polyklonální aktivaci T-lymfocytů. Nicméně, pro psoriatická ložiska je charakteristická oligoklonální expanze T-lymfocytů, což svědčí pro antigen-specifickou odpověď. Tímto antigenem by mohl být streptokokový M protein pro jeho mimikry s keratinem typu 1. T-lymfocyty, aktivované skrze molekulární mimikry, jsou CD8⁺ a produkují IL-17. Se streptokokovými antigeny vykazují homologii i některé další autoantigeny jako jsou například peroxiredoxin 2 a protein tepelného šoku 27. Dalším z antigenů je peptidoglykan, který je silným prozánětlivým imunogenem a geny kódující receptory pro rozpoznávání peptidoglykanů jsou umístěné v blízkosti genů spojených s psoriázou. Tonsilektomie může zlepšit průběh chronické lupénky, protože snižuje počet efektorových T-lymfocytů, které se uplatňují při nadměrných obranných reakcích psoriatické kůže (19).

Kromě infekce, mohou ze zevních faktorů vyvolat lupénku léky, fyzické trauma a psychický stres. Mezi léky zhoršující lupénku patří lithium, beta-blokátory, antimalarika, nesteroidní

antiflogistika, tetracykliny, inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, interferony, digoxin, klonidin, karbamazepin, kyselina valproová, blokátory kalciových kanálů, faktor stimulující kolonie granulocytů, jodid draselný, ampicilin, penicilin, progesteron, morfin a acetazolamid (35). U lupénky byl podrobně prozkoumán a zdokumentován Koebnerův izomorfní fenomén (KF). Časový interval mezi zraněním a nástupem lupénky je různý a pohybuje se od 3 dní po 2 roky. Mezi faktory přispívající ke koebnerizaci patří roční období (výskyt je častější během zimy než v létě) a stupeň závažnosti onemocnění (častěji při exacerbaci lupénky). KF probíhá ve dvou krocích. Nejprve nastupuje nespecifický zánět, který iniciuje produkci zánětlivých cytokinů (hlavně IL-23), stresových proteinů (hlavně nervového růstového faktoru a fibroblastického růstového faktoru), adhesivních molekul a autoantigenů. Ve druhém kroku následuje specifická reakce T- a B-lymfocytů a autoprotilátek. Díky deleci genů LCE3B a LCE3C dochází k nekompletní opravě kožní bariéry po jejím poškození. To dále způsobuje penetraci různých antigenů a indukci zánětlivé odpovědi (19).

Jak již bylo zmíněno výše, v prevalenci lupénky existují geografické rozdíly. Hlavní příčinou je zřejmě nedostatek ultrafialového záření. Působením UV-B záření (ultrafialové záření vlnové délky 280–320 nm) se tvoří vitamín D v kůži. Vitamin D je hormon, který má zásadní význam při léčbě psoriázy. 25-hydroxyvitamin D reguluje dendritické buňky, moduluje keratinocyty a proliferaci T-lymfocytů (32). Omezuje schopnost dendritických buněk identifikovat signály DAMP/PAMP a brání rozvinutí obranné zánětlivé odpovědi (30). UV-B má pro-apoptický efekt. Potlačuje diferenciaci Th17 lymfocytů a inhibuje expresi IL-23/IL-17. Snižuje migraci imunitních buněk do kůže a redukuje produkci AMP keratinocyty, zvláště LL-37 a psoriasinu (32).

Aktivní i pasivní kouření je možným rizikovým faktorem lupénky. Navázání nikotinu na nikotinový acetylcholinový receptor (NACHR) vede k narušení signalizace normálního nervového systému. Transdukce zprostředkována NACHR může regulovat funkci keratinocytů. Aktivní NACHR je obsažen v mnoha imunitních buňkách, včetně T a B-lymfocytů. Vazba těchto receptorů s nikotinem interferuje s imunitní buněčnou signalizací. Navíc se předpokládá, že kouření zhoršuje průběh lupénky (32). Kouření, v souvislosti s lupenkou, se ještě budeme v práci věnovat.

Alkohol je rizikovým faktorem lupénky (36). Zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů a podporuje proliferaci lymfocytů, což vede k perzistentnímu systémovému zánětu. Kromě toho, alkohol a aceton zřejmě mohou přímo stimulovat proliferaci keratinocytů. Alkohol zhoršuje závažnost lupénky. Pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou mají vyšší incidenci nemocí a vyšší úmrtnost, které souvisí s nadměrným pitím alkoholu (32).

Závažnost lupénky pozitivně koreluje s výškou indexu tělesné hmotnosti (BMI). Redukce hmotnosti snižuje PASI skóre (Psoriasis Area Severity Index, t. j. ukazatel rozsahu a závažnosti psoriázy) (32). Riziko rozvoje lupénky je dvounásobně vyšší u obézních jedinců v porovnání s jedinci s normální hmotností (37). O spojení obezity a lupénky budeme ještě v práci pojednávat níže.

1.1.3.3. Imunitní faktory

Dendritické buňky (DC) jsou nejdůležitějšími buňkami schopnými prezentovat antigenní fragmenty T-lymfocytům. V kůži lze odlišit tři subtypy DC; epidermální Langerhansovy buňky (LC), dermální myeloidní buňky (mDC) a plazmocytoidní (pDC) dendritické buňky (29). Epidermální dendritické Langerhansovy buňky, aktivované signály poškozené/nebezpečné (DAMP/PAMP), následně migrují do příslušných lymfatických uzlin. Tam dojde v závislosti na TNF- α , transformujícím růstovým faktoru beta (TGF- β), IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23 ke klonální expanzi a konečné diferenciaci naivních CD4⁺ T-lymfocytů do jednotlivých imunoregulačních subsetů – Th1, Th17 a Th22. Psoriáza je považována za chorobu s imunitní reakcí 1. typu (38). Dermální myeloidní buňky jsou hlavním zdrojem TNF- α a IL-12, který reguluje vyzrávání naivních lymfocytů do subsetů Th1. Lymfocyty Th1 produkují cytokiny, včetně interferonu IFN- γ (interferonu gamma). Dermální mDC dále produkují IL-23, nezbytný pro úplnou diferenciaci do subsetu Th17 (29). Aktivované T-lymfocyty, za pomoci adhezivních molekul, migrují do místa zánětu v kůži (19). Tam rozpoznávají epidermální autoantigeny a případně se diferencují do tkáňových rezidentních paměťových T-lymfocytů charakterizovaných fenotypem CD69⁺CD103⁺CCR7⁻CD45RA⁻CD62L⁻. Rozpoznání epidermálních autoantigenů pomocí Th1/Th17 buněk indukuje sekreci cytokinů, především IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α včetně IL-17 a IL-22, které zprostředkovávají počáteční fázi epidermální hyperproliferační a aktivují keratinocyty. Keratinocyty dále vytvářejí chemokiny a AMP, které vedou k progresi zánětlivého procesu (39, 40). Keratinocyty také exprimují cytokin IL-8, který vede k chemotaxi neutrofilů z krevních cév do epidermis. Tím se dále zesiluje zánětlivá imunitní reakce a dochází

ke stálému poškozování oblasti zóny bazální membrány a spojů mezi keratinocyty (27, 38). IL-17 hraje ústřední roli v patogenezi psoriázy. Producenty cytokinů z rodiny IL-17 jsou hlavně Th17 lymfocyty, které se diferencují z naivních CD4+ lymfocytů v přítomnosti TGF- β , IL-6 a IL-1. Jejich přežití a aktivace jsou řízeny hlavně IL-23. Produkce IL-17 je úzce spojena a závisí na přítomnosti IL-23. Mezi ostatní buňky vytvářející IL-17 patří CD8+ cytotoxické lymfocyty 17 (Tc17), žírné buňky, neutrofilů a natural killer (NK) buňky (41).

1.1.4. Klinický obraz

Psoriáza se může poprvé objevit v jakémkoliv věku, avšak více než 50 % pacientů má příznaky lupénky před svým 40 rokem života. Dle začátku projevu onemocnění se lupénka dělí na typ I a typ II (42).

1.1.4.1. Typ I

Pro typ I je příznačný časný začátek onemocnění (obvykle do 40 let věku), pozitivní rodinná anamnéza a spojení s antigeny v MHC (hlavní histokompatibilní komplex, Major Histocompatibility Complex), nejsilněji s HLA-Cw6 (Human Leucocyte Antigen) (43).

1.1.4.2. Typ II

Typ II je charakterizován nástupem onemocnění v pozdějším věku (obvykle mezi 50. a 60. rokem věku), negativní rodinnou anamnézou a chybějící asociací s typickými antigeny MHC (43).

1.1.4.3. Ložisková lupénka

Nejvíce zastoupenou klinickou formou psoriázy je ložisková psoriáza, která je diagnostikována až u 80 % pacientů. Postihuje hlavně predilekční lokalizace (kštice, kolena, lokty, křížová oblast). Primární eflorescencí u ložiskové psoriázy je ostře ohraničená erytematoskvamózní makulopapula. U gutátní lupénky je velikost ložisek přirovnávána k velikosti kapky, u numulární (penízkovité) psoriázy nacházíme ložiska o velikosti větší než 1 cm, u geografické formy eflorescence splývají do mapovitých chorobných ploch. Inverzní psoriáza postihuje převážně intertriginózní oblasti kůže (podpaží, třísla, pod prsy, podbřišek, hýžd'ová rýha). Psoriatická erythrodermie je stav, kdy chorobné plochy zaujímají (převážně) celou plochu

těla (44). Psoriáza nehtů, přítomná u 50–80 % pacientů (45), je spojena s kožními symptomy a s psoriatickou artropatií, ale někdy se může jednat i o jediný projev onemocnění. Charakterizuje ji dolíčkované nehtů, žlutavě prosvítající skvrny nehtů (olejové skvrny) či podnehtová hyperkeratóza. Mezi další, méně časté klinické formy psoriázy, patří generalizovaná pustulózní psoriáza (Zumbusch), provázená generalizovaným výsevem pustul s horečkou a lymfadenopatií, a palmoplantární psoriáza (Barber) s pustulami v oblasti dlaní a plosek. Z hlediska průběhu onemocnění rozeznáváme 2 typy. Chronicky stacionární forma se během let pozvolna šíří v predilekčních lokalizacích a eruptivně exantematická forma, typická u dětí a adolescentů, se objevuje náhle, obvykle jako generalizovaný exantém (44).

1.1.5. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Existují tři stupně závažnosti psoriázy: mírná (PASI < 10), střední (PASI 10–50) a závažná (PASI 50–72) (23). PASI je nejpoužívanějším nástrojem pro měření aktivity lupénky. PASI v sobě spojuje posouzení závažnosti projevů, které se pak vyjadřuje ve stupnici v rozsahu od 0 (žádný rozsah) do 72 (maximální závažnost). PASI skóre bere v úvahu, mimo rozsahu postižené plochy, známky jako zčervenání, infiltraci léze a tvorbu šupin. PASI index je vhodným ukazatelem zlepšení příznaků psoriázy. V případě, že se jedná o 50% až 75% ústup projevů psoriázy hovoříme o PASI 50 a PASI 75, pro významné zlepšení je používáno označení PASI 90 a PASI 100 (46).

1.1.6. Léčba lupénky

U většiny pacientů je diagnostikována mírná až středně závažná lupénka. Lokální léčba je pro většinu těchto pacientů dostačující. Systémová léčba, včetně terapie biologiky, je využívána u středně těžkých až těžkých forem onemocnění a u psoriatické artritidy. Z lokální terapie máme k dispozici emoliencia, keratolytika, kortikoidní externa, analoga vitamínu D, cignolin (anthralin, ditranol), dehet, balneoterapii a fototerapii (47, 48).

1.1.6.1. Lokální terapie lupénky

1.1.6.1.1. Cignolin (Anthralin)

Je jedním z nejstarších a neúčinnějších preparátů, užívaných k terapii lupénky. Aplikuje se v koncentraci od 0,05 do 4 %. Cignolin může kůži podráždit, proto je vhodné zvyšovat koncentraci látky pozvolna. Obvykle se ponechá na ložisku po dobu 10 minut v první den,

následně se pokračují se zvyšováním až na 20 minut, dokud nevyvolá mírné podráždění. Barví kůži i oděv, proto je využíván v léčbě za hospitalizace. Cignolin snižuje proliferaci keratinocytů, zabraňuje aktivaci T-lymfocytů a obnovuje diferenciaci buněk (47, 48).

1.1.6.1.2. Kamenouhelný dehet

Dehet, neboli pix, je produktem suché destilace kamenného uhlí, hnědého uhlí, bituminózních břidlic nebo dřeva. Je často používán v rámci léčebného plánu za hospitalizace pacienta. Vysoký terapeutický efekt má jeho kombinace s UV-B zářením (Goeckermanova terapie). Dehet snižuje proliferaci keratinocytů pravděpodobně na základě potlačení syntézy DNA. Většina chronických lézí lupénky se hojí po 1 měsíci aplikace dehtu a remise lupénky je navozena po delší dobu v porovnání s jinou místní terapií. Mezi nežádoucí účinky dehtu patří nepříjemný zápach, barvení oděvů, iritační kontaktní dermatitida, podráždění ve formě erytému, folikulitida, tvorba keratoakantomů. Kamenouhelný dehet je suspektním karcinogenem, avšak doposud nejsou k dispozici žádné přesvědčivé studie, které by toto tvrzení prokázaly. Dehet se může používat s opatrností u dětských pacientů a u těhotných pacientek. Kombinace dehtu a fotochemoterapie PUVA (kombinace psoralenů a působení ultrafialového záření A) se nedoporučuje pro vysoké riziko vzniku nemelanomových kožních nádorů (47, 48).

1.1.6.1.3. Topické kortikosteroidy (TCS)

TCS jsou používány v léčbě všech druhů psoriázy. Používají se jak v monoterapii, tak v kombinaci se systémovou terapií. Mají vasokonstrikční, antiproliferační, protizánětlivý a imunosupresivní efekt. Váží se na intracelulární kortikosteroidní receptor a regulují transkripci genů, zejména těch, které kódují prozánětlivé cytokiny. Dle intenzity léčebného účinku dělíme TCS na slabě, středně, silně a velmi silně účinné. Při výběru síly TCS musíme brát v úvahu předpokládané místo aplikace TCS. Na dlaně a chodidla volíme velmi silně účinné TCS na rozdíl od obličeje, kde nanášíme slabě účinné TCS. Zpočátku indikujeme aplikaci TCS 1–2krát denně po dobu přibližně 2 týdnů, poté následuje intervalová aplikace. Mezi nežádoucí účinky TCS patří strie, atrofie kůže, telangiektázie, zhoršené hojení ran, sekundární infekce, glaukom. Systémové nežádoucí účinky se mohou vyskytnout při delší aplikaci. Dlouhodobé používání silných TCS může vést ke Cushingovu syndromu a k hyperglykémii. Při dlouhodobé terapii může dojít k tachyfylixi, to znamená k toleranci/vymizení účinků TCS. Dalším z obávaných je rebound fenomén, což je znovuvzplanutí lupénky po vysazení TCS. Během těhotenství a u dětské populace mohou být TCS použité, u dětí je nutná monitorace růstu (47, 48).

1.1.6.1.4. Analoga vitamínu D

Deriváty vitamínu D jsou účinné při léčbě chronické ložiskové psoriázy, u psoriázy nehtů (pod okluzí) a hlavy. Vážou se na intracelulární receptor vitamínu D v epidermálních buňkách, což následně vede k regulaci genů, podílejících se na epidermální proliferaci, zánětu a keratinizaci. Známa jsou tři analoga vitamínu D a to kalcipotriol, kalcitriol a takalcitol. Analoga vitamínu D jsou relativně bezpečná. Mezi nežádoucí účinky patří podráždění kůže. Systémové vedlejší účinky, jako je hyperkalcémie, hyperkalciurie a suprese hormonu parathormonu, jsou velmi vzácné, pokud není překročena maximální dávka: 100 g/týden pro kalcipotriol, 210 g/týden pro kalcitriol a 70 g/týden pro takalcitol. Deriváty vitamínu D jsou kontraindikovány u pacientů, kteří již trpí hyperkalcémií. Nutné je sledování pacientů s poruchou funkce ledvin. Kalcipotriol je relativně nestabilní molekula, rozkládá se při rozmíchání se 6% kyselinou salicylovou, 12% laktátem amonným nebo hydrokortizon-17 valerátem. Pro léčbu psoriázy u dětí je použití kalcipotriolu účinné, dávka by ale neměla překročit 50 g/týden (47, 48).

1.1.6.1.5. Keratolytika – kyselina salicylová

Kyselina salicylová se využívá v terapii lupénky již mnoho let. Může být použita v kombinaci s topickými kortikoidy a s kalcineurinovými inhibitory, čímž zvyšuje jejich absorpci. Kyselina salicylová snižuje pH stratum corneum a tím zvyšuje hydrataci a změkčení psoriatických ložisek. Dále snižuje soudržnost (adhezi) buněk, co vede ke zvýšenému odšupení lézí. Kombinace kortikoid – salicylová kyselina je často prvním lékem volby na tlusté hyperkeratotické plaky. Je často aplikována na palmoplantární oblast a do kštice. Neměla by se používat na oblast genitálií, sliznic a očí. Přidání kyseliny salicylové k cignolinu zlepšuje jeho klinickou účinnost kvůli antioxidačním vlastnostem kyseliny salicylové. Může být aplikována jako pasta nebo krém, mast a lotio v koncentraci 2% – 6%. Hlavním nežádoucím účinkem kyseliny salicylové je potenciální chronická nebo akutní systémová intoxikace, která se projevuje pálením ústní sliznice, bolestmi hlavy, metabolickou acidózou, tinitem, nauzeou a zvracením. Tyto symptomy se mohou vyskytnout při aplikaci kyseliny salicylové na ložiska pokrývající velký povrch těla, zejména u dětí. Byly dokonce zaznamenány i případy, kdy nadměrná aplikace vedla k úmrtí pacienta, proto koncentrace nad 10 % a aplikace na plochu těla větší než 20 % jsou kontraindikovány. Kombinace s kalcipotriolem není vhodná pro jeho inaktivaci kyselinou salicylovou. Kyselina salicylová blokuje UV záření, a proto by měla být aplikována až po fototerapii. Může být bezpečně použita u lokalizované psoriázy v těhotenství; avšak kvůli vyššímu riziku systémové absorpce a toxicity není doporučena u dětských pacientů (47, 48).

1.1.6.2. Systémová terapie lupénky

Vnitřní terapie se doporučuje k léčbě středně těžkých až těžkých forem lupénky, v případě, že lokální léčba selhala. V současnosti je v České republice (ČR), kromě fototerapie, k dispozici několik léčiv pro celkovou léčbu 1. linie: acitretin, cyclosporin A a methotrexát. Celkovou léčbou 2. linie jsou biologika, u nás jsou nyní registrovány adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, risankizumab, a zástupcem malých molekul je apremilast. Kromě léčby je nezbytné i dodržování správné životosprávy, přínosná bývá i psychoterapie (49).

1.1.6.2.1. Fototerapie

Fototerapie je účinnou léčebnou metodou, která je používána z doby egyptské. Klíčovým mechanismem účinku ultrafialového záření je indukce apoptózy T-lymfocytů a keratinocytů v epidermis. Fototerapie je jako terapeutické řešení rezervováno pro HIV pozitivní pacienty, pro pacienty léčící se s maligním onemocněním nebo pro těhotné s lupénkou. Terapie UV zářením je indikována u pacientů, u kterých je kontraindikována nebo u kterých selhala lokální léčba. Fototerapie má dobrý efekt na kapkovitou lupénku, kde je místní terapie neúčinná. Umělé zdroje záření jsou používány pro léčbu psoriázy od dvacátých let minulého století. V roce 1925 americký dermatolog William H. Goeckerman (1884–1954) popsal metodu, při které se aplikuje na psoriatická ložiska na noc 3 – 5% dehtová mast či pasta, ráno rozetře olejem, ozáří se UV a vykoupe. Tento postup je praktikován dodnes a je známý jako Goeckermanova terapie. Širokopásmové UV-B (vlnové délky 280–320 nm) se používá již od sedmdesátých let a úzkopásmové UV-B se zářivkou, která vydává světlo 311–313 nm, bylo zavedeno v roce 1988. Od 70. let je známá fotochemoterapie PUVA (psoralen + UV-A 320–400 nm). 8-methoxypsoralen je fotosenzibilizátorem rostlinného původu. Aplikuje se topicky nebo perorálně a následně se pacient vystaví UV-A záření, co způsobuje terapeutickou fototoxickou reakci v kůži. PUVA terapie má protizánětlivé a antiproliferativní účinky a je vysoce účinná při léčbě psoriázy. Fototerapie vede k ústupu projevů lupénky během 5 až 8 týdnů a PASI 75 je dosaženo u 70 % pacientů, kteří absolvovali UV-B fototerapii a u 80 % pacientů, kteří podstoupili fotochemoterapii PUVA (50).

1.1.6.2.2. Systémová terapie 1. linie

1.1.6.2.2.1. Acitretin

Acitretin patří do generace aromatických retinoidů. Na rozdíl od jiných typů systémové terapie lupénky se acitretin neřadí mezi imunosupresiva a cytostatika. Normalizuje proliferaci

a diferenciaci keratinocytů a moduluje zánětlivou odpověď. Acitretin je indikován u těžké refrakterní lupénky různých forem (49). Retinoidy inhibují oxidaci oxidu dusnatého v monocytomakrofágovém systému. Oxid dusnatý je důležitým mediátorem zánětlivých odpovědí a má významnou funkci v aktivaci keratinocytů. V jeho důsledku jsou uvolněné mnohé prozánětlivé mediátory (TNF- α , IL-6). Oxid dusnatý, TNF- α a cytokiny produkované keratinocyty (IL-1, IL-6, IL-8) dále aktivují lymfocyty, polymorfonukleární buňky a makrofágy (51). Léčbu začínáme obvykle v úvodní dávce 25–30 mg/den, resp. 0,3–0,5 mg/kg/den. V případě nedostatečné účinnosti je možné tuto dávku zvýšit až na 75 mg/den. Lék se užívá po jídle nebo se zapíjí mlékem. Účinek u pustulózní lupénky bývá rychlý, do 2–4 týdnů, u ložiskové pomalý (výraznější efekt lze pozorovat po 3 měsících). V případě zhojení či stabilizace lupénky je vhodné dávku snižovat až na nejnižší účinnou. Acitretin lze kombinovat s lokálními léčivy či s fototerapií 311 nm či fotochemoterapií PUVA. Většina nežádoucích účinků (NÚ) je závislá na dávce a je reverzibilní. K nejčastějším NÚ acitretinu patří projevy hypervitaminózy vitaminu A (xeróza kůže a sliznic, intolerance kontaktních čoček, cheilitida), vypadávání vlasů, fotosenzitivita, elevace jaterních testů, hyperlipidémie, porucha osifikace skeletu. Acitretin je vysoce teratogenní. Absolutní kontraindikacemi jsou závažná renální či hepatální insuficience, alkoholismus, těhotenství, kojení, těžká hyperlipidémie. Časté jsou změny v lipidovém metabolismu. Lékové interakce má acitretin s tetracyklinem (riziko vzniku intrakraniální hypertenze), methotrexátem či vitaminem A. Během léčby je nutné pravidelně monitorovat hladiny tuků a jaterních enzymů. U žen ve fertilním věku by měly být 1krát měsíčně kontrolovány těhotenské testy (49, 52).

1.1.6.2.2.2. Methotrexát

Methotrexát (MTX) byl prvním lékem v systémové terapii psoriázy (schválen k léčbě v roce 1971). MTX je antagonist (antifolát) kyseliny listové, který kompetitivně inhibuje dihydrofolátreduktázu. Potlačuje syntézu thymidinu, methioninu a purinu, což má za následek sníženou expresi DNA a RNA. Má antiproliferativní a imunomodulační efekt díky tlumení tvorby nukleových kyselin v aktivovaných T-lymfocytech a keratinocytech. Také inhibuje produkci IL-1, IL-6, TNF- α , leukotrienu B4, prostaglandinu E2, inhibuje migraci neutrofilů, indukuje apoptózu lymfocytů. Nejčastěji se používá u pacientů s psoriatickou artrózi. Existují dvě možnosti podávání, buď 1× týdně (anglická škola) nebo rozděleně do 3 dávek po 12 hodinách (americká škola). Obvyklá dávka je 5–15 mg týdně. Methotrexát má pozvolný nástup účinku. U většiny pacientů se efekt dostaví za 4–8 týdnů. Mezi nejčastější NÚ patří nevolnost, únava, výpad vlasů, elevace jaterních testů, změny v krevním obraze

či gastrointestinální vředy. Mezi závažné NÚ řadíme hepatotoxicitu, myelosupresi, intersticiální pneumonii. Methotrexát je kontraindikován u závažného poškození jater, při renálním selhávání, závažných infekcích, hematologických poruchách, imunodeficitu, alkoholismu, akutním peptickém vředu, u žen i mužů ve fertilním věku plánujících rodinu, u gravidních a kojících. Některým nežádoucím účinkům lze předcházet užíváním kyseliny listové 5–10 mg 1× týdně 24 hodin po podání poslední dávky. Kumulativní dávka nad 4–6 g zvyšuje riziko hepatotoxicity a jaterní fibrózy (49, 52).

1.1.6.2.2.3. Cyklosporin

Cyklosporin A je neutrální cyklický, lipofilní deka-peptid izolovaný z hub *Tolypocladium inflatum* a *Cylindrocarpon lucidum*. Lupénka se za pomoci tohoto imunosupresiva léčí od roku 1993. Využívá se hlavně ke krátkodobé terapii (3–6 měsíců), tyto léčebné cykly je možné opakovat. Dlouhodobější léčba trvá rok, nejvýš dva. Je poměrně selektivním imunosupresivem, nepůsobí myelotoxicky ani mutagenně, jeho účinek je reverzibilní. Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinového komplexu. Lék brání defosforylaci transkripčních faktorů, což vede k inhibici tvorby významných imunologických mediátorů, a to především v T-lymfocytech, a neovlivňuje funkci fagocytů. Počáteční dávka cyklosporinu je 2,5–3 mg/kg/den. Tuto dávku lze při nedostatečné odpovědi zvýšit na 5mg/kg/den. Účinek cyklosporinu je patrný za 2–4 týdny. Kontraindikací k nasazení jsou malignity, těžké poškození ledvin či jater, nekontrolovaná hypertenze, imunodeficit, gravidita, laktace a těžké infekce. Cyklosporin je obecně velmi dobře snášen a výskyt NÚ je přímo úměrný jeho dávce a většina NÚ dobře odpovídá na snížení dávky léku. Nejčastěji pozorovanými NÚ jsou porucha funkce ledvin, hypertenze, únava, bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky, parestezie, gingivální hyperplazie, hypertrichóza, třes, zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů a častější výskyt oportunních infekcí. Mezi nejzávažnější účinky patří hypertenze a nefropatie. Terapie cyklosporinem je provázená zvýšeným rizikem lymfoproliferativních onemocnění (T- a B-buněčné lymfomy), nemelanomových kožních nádorů. Cyklosporin interaguje s řadou léků, obecně s léky metabolizovanými přes cytochrom P450 (47, 49, 52)

1.1.6.2.3.1. Systémová terapie 2. linie

1.1.6.2.3.1.1. Apremilast

Apremilast patří mezi perorální inhibitory fosfodiesterázy 4 (PDE4) s malou molekulou, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů.

Fosfodiesteráza 4 (PDE4) se podílí na regulaci zánětlivé odpovědi tím, že degraduje cyklický adenosin 3', 5' monofosfát (cAMP), který je klíčovým druhým poslem. Inhibice PDE4 zvyšuje intracelulární hladinu cAMP, což má za následek snížení tvorby prozánětlivých cytokinů (interferonu- γ , TNF- α , IL-12, IL-17 a IL-23) a zvýšení protizánětlivých mediátorů. Doporučená dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denně perorálně. Léčba apremilastem je, všeobecně, u pacientů s lupénkou dobře tolerována. Mezi nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže. Lze jí použít i u nemocných s malignitami (53).

1.1.6.2.3.2. Systémová terapie 2. linie - biologika

Biologika jsou biotechnologicky vyrobené léky modifikující biologickou odpověď na molekulární úrovni. Zasahují cíleně do patogenetických pochodů psoriázy.

1.1.6.2.3.2.1. Adalimumab

Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti TNF- α . Je produkován ovariálními buňkami čínských křečků. Mechanismus účinku adalimumabu spočívá v tom, že váže solubilní TNF- α a blokuje jeho interakci s povrchovými receptory. Na začátku terapie se podává v dávce 80 mg podkožně, následuje aplikace 40 mg za týden a poté každý druhý týden (54).

1.1.6.2.3.2.2. Etanercept

Etanercept je lidský rekombinantní fúzní protein Fc fragmentu IgG1 receptoru a extracelulární domény receptoru tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Slouží jako kompetitivní inhibitor cirkulujícího TNF- α , brání jeho vazbě na receptor na povrchu buněčné membrány. Obvyklá dávka dosahuje 50 mg/týden podávána do podkoží bez ohledu na výšku tělesné hmotnosti. Během léčby etanerceptem je minimální riziko rebound fenoménu, proto je možné ho použít i pro intermitentní terapii (55).

1.1.6.2.3.2.3. Infliximab

Infliximab je chimérická (humánní-myší) monoklonální protilátka, která se pojí s vysokou afinitou specificky na solubilní a transmembránový TNF- α . Aplikuje se ve formě dvouhodinové infuze, intravenózně v dávce 5 mg/kg. Lék se podává v 0., 2. a 6. týdnu, dále pak v osmitýdenních intervalech. Infliximab prokázal terapeutický efekt i u velmi závažné psoriázy. Jeho podávání je spojeno se zvýšeným rizikem infuzních reakcí, proto by měla být terapie bez přerušování (47).

1.1.6.2.3.2.4. Ustekinumab

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na protein p40, který tvoří společnou podjednotku IL-12 a -23 a blokuje vazbu těchto interleukinů na jejich receptor IL-12Rβ1. Ustekinumab je schopen ovlivnit jen volné IL-12 a -23, pokud již došlo ke spojení s IL-12Rβ1, není schopen vazby na p40. IL-12 a -23 produkují antigen prezentující buňky (makrofágy, dendritické buňky) a hrají roli v aktivaci a diferenciaci dalších buněk imunitního systému. Úvodní dávka subkutánně aplikovaného ustekinumabu u pacientů s lupénkou je 45 mg v týdnu 0. a 4. Na to navazuje podávání 45 mg každých 12 týdnů. U pacientů s hmotností nad 100 kg je doporučeno zvýšení dávky na 90 mg. Při intermitentní léčbě nedochází k rebound fenoménu a podobná odpověď na terapii byla dosažena i opakovaně (56).

1.1.6.2.3.2.5. Secukinumab

Secukinumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1/κ blokující IL-17A. Je určena k léčbě středně těžké až těžké formy psoriázy a v Evropě je registrována od ledna 2015. Standardně se podává v dávce 300 mg podkožně jednou týdně (v týdnech 0, 1, 2, 3, 4) a následně 300 mg každé čtyři týdny. Hmotnost pacienta nemá vliv na výšku dávkování (41).

1.1.6.2.3.2.6. Ixekizumab

Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 proti IL-17A. Uplatňuje se v terapii středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, v Evropě byla registrována v dubnu 2016. Standardní dávkování pro ixekizumab je 160 mg v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, 4, 6, 8, 10 a 12 (41).

1.1.6.2.3.2.7. Brodalumab

Brodalumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka s vysokou afinitou k interleukinu (IL) -17RA. Je schválen pro léčbu středně těžké až těžké ložiskové psoriázy (57).

1.1.6.2.3.2.8. Guselkumab

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátkou blokující podjednotku p19 IL-23. Je schválen pro léčbu středně těžké až těžké ložiskové psoriázy (58).

1.1.6.2.3.2.9. Risankizumab

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG zacílená na podjednotku p19 IL-23. Je určena k terapii středně těžké až těžké ložiskové psoriázy (59). Přehled terapie lupénky znázorňuje tabulka 1.

Tabulka 1

Terapie chronické ložiskové lupénky

mírná lupénka	lokální terapie	cignolin (anthralin) kamenouhelný dehet analogy vitamínu D topické kortikosteroidy keratolytika- kyselina salicylová		
středně těžká až těžká lupénka	systémová terapie	→		klimatoterapie
		→		psychosocioterapie
		Fototerapie	UV-B	+ lokální léčba
			balneofototerapie	
	PUVA			
		acitretin cyklosporin methotrexát	→	apremilast adalimumab etanercept infiximab ustekinumab secukinumab ixekizumab brodalumab guselkumab risankizumab

1.2. Komorbidity u lupénky

Souvislost mezi diabetem a psoriázou byla popsána již v roce 1897. Mezi komorbidity lupénky zahrnujeme psoriatickou artritidu, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, dyslipidemii, obezitu, arteriální hypertenzi, metabolický syndrom (MetS), stenózu aortální chlopně, zánětlivé střevní onemocnění, nealkoholickou jaterní steatózu, onemocnění ledvin, chronickou obstrukční plicní nemoc, spánkovou apnoe, aterosklerózu periferních tepen, autoimunitní hepatitidu, uveitidu, periodontitidu, fibrilaci síní, nemoci ledvin, sexuální dysfunkce, roztroušenou sklerózu, osteoporózu, úzkost, deprese, lymfomy, nadměrnou konzumaci alkoholu. Kromě toho, nežádoucí účinky léků, využívaných k terapii lupénky, mohou posílit vznik některých komorbidit (60). Společným základem lupénky a kardiovaskulárních nemocí a metabolických poruch je chronický zánět, který udržuje ve stavu aktivity TNF- α , společně s dalšími zánětlivými mediátory. Chronický systémový zánět vede k inzulinové rezistenci a endoteliální dysfunkci, které následně indukují rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, metabolického syndromu, chronického onemocnění ledvin, gastrointestinálních onemocnění, deprese a malignit. Komorbidity, jakými jsou psoriatická artritida a Crohnova nemoc, vznikají u lupénky hlavně na genetickém podkladě (61, 62). Úzkost, alkoholismus a zvýšená míra kouření souvisí se sníženou kvalitou života u lupénky. Pro pacienty s lupénkou je typický nepříznivý životní styl (kouření, obezita, absence pravidelné fyzické aktivity a nezdravé stravování), který dále přispívá ke kardiovaskulárním obtížím (62). Navíc, díky autoreaktivním T-lymfocytům, je lupénka spojována i s jinými autoimunitními nemocemi, jakými jsou bulózní onemocnění, vitiligo, alopecie a thyreopatie (27). Ve studii se budeme zabývat lupénkou v souvislosti s kouřením, metabolickým syndromem a jeho jednotlivými složkami.

1.2.1. Kouření a lupénka

1.2.1.1. Historie kouření

Mezi domorodci v Americe bylo kouření tabáku nedílnou součástí nejrůznějších rituálů a obřadů. Do Evropy byl tabák dovezen koncem 16. století a největší popularitu si získal v 19. století díky automatizované výrobě cigaret. Míra spotřeby tabáku byla na vrcholu v roce 1960, od té doby popularita kouření v rozvinutých zemích klesá díky vzdělávacím kampaním a omezení kouření na veřejných místech. Bohužel, v rozvojových zemích má počet kuřáků stoupající tendence. Po odhalení zdravotních rizik komplikujících kouření začali

producenti tabáku na počátku šedesátých let vyrábět cigarety s nízkým obsahem dehtu a nikotinu. Tato skutečnost ale nemá vliv na celkovou morbiditu a mortalitu (63).

1.2.1.2. Prevalence kouření

Užívání tabáku patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům majícím za následek závažná onemocnění a předčasná úmrtí, kterým je možno účinně předcházet prevencí. Kouření lze nazvat epidemií, pro neustále rostoucí počet kuřáků a dalších uživatelů tabáků. Dle epidemiologických studií se kouření v ČR podílí na celkové roční úmrtnosti 17–19 procenty. V roce 2015 bylo v ČR kuřáků tabáku celkem 24,1 %. Rozdíl v kouření mezi pohlavím je patrný – žen, kuřaček je 21,1 % a muži kouří v 27,3 %. Z hlediska věku je největší zastoupení kuřáctví tabákových výrobků ve skupině 15–24 letých (35,3 %), poté prevalence klesá na 27,4 % ve skupině 25–44 letých, 23,1 % ve skupině 45–64 letých, až na 11,8 % u osob ve věku 65 let a více. Co se týče vzdělání, tak u skupiny vysokoškolsky vzdělaných respondentů je procento kuřáctví tabákových výrobků nižší v porovnání s respondenty se vzděláním základním a středním (64).

1.2.1.3. Patofyziologie kouření v souvislosti s lupénkou

Za závislost na tabáku je nejvíce zodpovědný jeho hlavní alkaloid - nikotin. Odhaduje se, že jeden ze tří lidí, který experimentoval s kouřením, se stal pravidelným kuřákem. Nikotin se rychle vstřebává nejen přes plicní alveoly, ale také přes kůži a sliznici střevní. Metabolizuje se dominantně v játrech. Nikotin působí na různé podtypy nikotinových acetylcholinových receptorů. Ty jsou přítomné nejen v nervovém systému a v nadledvinách, ale byly nalezené i v keratinocytech a v buňkách zprostředkovávající zánět – v monocytech a dendritických buňkách. Spojení nikotinu s nikotinovým acetylcholinovým receptorem vede přechodně k aktivaci gangliového přenosu, následně k jeho útlumu a rovněž dojde k uvolnění katecholaminů z dřeně nadledvin a postgangliových sympatických neuronů. Role nikotinu v kůži není známá, pojednává se o usnadnění adheze keratinocytů a o imunomodulačním efektu. Kuřáci tabáku jsou vystaveni více než 7 000 chemikáliím. Z nich lze jmenovat 1,3-butadien (má nejvyšší podíl na riziku rakoviny), akrolein a acetaldehyd (hlavní dráždivé látky dýchacích cest), arsen, kyanid a kresoly (riziko vzniku kardiovaskulárních obtíží). Kouření má negativní dopad na zánětlivé procesy. Chronická expozice benzo[a]pyrenu vede v závislosti na dávce

k redukci lymfoidní tkáně a zdá se, že aldehyd akrolein ovlivňuje funkci neutrofilů. Rozdíl v dopadu kouření mezi pohlavím je patrný. Ženy, kuřačky, mají vyšší riziko morbidity a mortality v souvislosti s kouřením než muži. Vznik závislosti na tabáku ovlivňuje řada environmentálních a genetických faktorů. Ve vyšším riziku jsou lidé s nižším socioekonomickým postavením, děti matek, které kouřily během těhotenství. Kouření cigaret je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění, chronické obstrukční plicní nemoci, peptického vředu a karcinomů (zejména dýchacího ústrojí). Kouření je spojeno s řadou chronických imunologicky zprostředkovaných zánětlivých onemocnění včetně psoriázy (63). Souvislost mezi kouřením a psoriázou je významná. Kouření spouští psoriázu, zhoršuje její průběh a snižuje odpověď lupénky na terapii. Škodlivý efekt kouření a souvislost s lupénkou se předpokládá cestou zvýšení oxidačního stresu (reaktivních kyslíkových částic (ROS – Reactive Oxygen Species)) a snížením antioxidačních schopností (65). Volné radikály mohou aktivovat signální dráhy, které se podílejí na vzniku psoriázy, jakými jsou mitogen aktivované protein kinázy, jaderný faktor kappa B a signální Janus kináza-STAT (66). Kromě toho, bylo dále prokázáno, že chronická inhalace kouře mění imunologické a zánětlivé procesy. Kouření cigaret ovlivňuje jak vrozenou, tak získanou imunitní odpověď. Cigaretový kouř zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů, jakými jsou TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, granulocytární a makrofágy stimulující faktor (GM-CSF) a snižuje hladiny protizánětlivých cytokinů, například IL-10. Tyto cytokiny mají ústřední roli v patogenezi lupénky. Také aktivuje makrofágy a dendritické buňky (67). Nikotinem stimulované antigen prezentující buňky mají větší schopnost stimulovat proliferaci T-lymfocytů. Nikotin, společně s dioxinem, aktivují T-lymfocyty, které produkují IL-12, IL-17 a IL-22. Protože je IL-17 jedním z hlavních cytokinů zapojených do patogeneze psoriázy, lze předpokládat, že kouření přispívá k rozvoji psoriázy (66). Kouření modifikuje morfologii a funkci psoriatických polymorfonukleárů. Nikotinové cholinergní receptory, obsažené v keratinocytech, mohou zvyšovat tok vápníku do buňky a urychlit tím diferenciaci buněk, což může být dalším možným mechanismem ve spuštění lupénky (68).

1.2.2. Metabolický syndrom a lupénka

1.2.2.1. Historie metabolického syndromu

Metabolický syndrom (MetS) je celosvětovým významným zdravotním problémem. První odborné fórum, které bylo zaměřeno na problematiku častého výskytu hyperglykemie

a vysokého krevního tlaku (TK), se uskutečnilo před 1. světovou válkou. Žádný syndrom ani nemoc neměly ve své historii tolik názvů a tolik různých definic jako právě MetS: civilizační syndrom, smrtelný kvartet, hypertonicko-metabolický syndrom, dyslipidemická hypertenze (69). Metabolický syndrom poprvé pojmenovali Haller a Hanefeld v roce 1975 (70).

1.2.2.2. Definice metabolického syndromu

Nejčastěji přijímaná diagnostická kritéria MetS jsou definována National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCE/ATPIII) (71). To znamená, že musejí být splněny tři nebo více z následujících pěti diagnostických kritérií: obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen, TAG (triacylglyceroly) > 1,7 mmol/l, HDL (lipoproteiny s vysokou hustotou, High Density Lipoproteins) < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen, krevní tlak (TK) > 130/85 mmHg (překročení v kterékoli z hodnot, překročení obou hodnot je počítáno jako jediné kritérium), glykémie nalačno > 5,6 mmol/l. Kritéria MetS zobrazuje tabulka číslo 2. MetS, společně se svými rizikovými faktory, vede k diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a ke kardiovaskulárním onemocněním (KVO), čímž stoupá riziko úmrtnosti přibližně 1,6 násobně (72).

Tabulka 2 Definice metabolického syndromu

Obvod pasu	> 102 cm (muži)	> 88 cm (ženy)
Triacylglyceroly	> 1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol	< 1,0 mmol/l (muži)	< 1,3 mmol/l (ženy)
Krevní tlak	> 130/> 85 mmHg	
Glykémie na lačno	> 5,6 mmol/l	

1.2.2.3. Prevalence metabolického syndromu

U české populace bylo zastoupení MetS v roce 2012 26,4 %. Z hlediska pohlaví trpělo MetS 22,9 % žen a 32,5 % mužů (73). Česká epidemiologická studie MONIKA provedená u naší populace ve věku 25–64 let toto zjištění potvrzuje – MetS se vyskytl u 24,4 % žen a u 32 % mužů (74). Pro porovnání, prevalence MetS v Evropě je 29,6 % (75) a ve Spojených státech 34,3 % (76). Riziko MetS stoupá s věkem. Zastoupení MetS ve Spojeném království je

ve věku 20–29 let je 6,7 %, ve věku 60–69 let 43,5 % a u probandů nad 70 let je prevalence 42 % (77). Obezita představuje rostoucí celosvětovou zdravotní zátěž a podle nedávné metaanalýzy se počet pacientů s obezitou za poslední tři desetiletí více než zdvojnásobil. Pacienti s obezitou a sdruženými komorbiditami, tj. diabetem typu 2, dyslipidemií a arteriální hypertenzí, mají zvýšenou úmrtnost a sníženou délku života (78, 79).

1.2.2.4. Patofyziologie metabolického syndromu v souvislosti s lupénkou

Spojení mezi psoriázou a metabolickým syndromem je důsledkem dysfunkce adipocytů, chronicky zvýšených hladin volných mastných kyselin a vzestupu hladin zánětlivých cytokinů Th-lymfocytů (např. TNF- α a IL-6), které mají systémové účinky na regulaci inzulínu a metabolismus lipidů (80). Psoriáza je definovaná jako Th1, Th17 a Th22 zprostředkované zánětlivé onemocnění, charakterizované nadprodukcí prozánětlivých mediátorů lymfocytů a keratinocytů v psoriatických léziích. Podobně důležitý je zánět zprostředkovaný Th-1 lymfocyty i v patofyziologii obezity, metabolického syndromu, diabetu, aterosklerózy a infarktu myokardu. Při psoriáze, obezitě a koronární nemoci jsou zvýšené hladiny cirkulujících mediátorů: TNF- α , interleukinů (IL) -6, IL-1, IL-17, IL-22 IL-23, VEG-F a interferonu- γ , adhezních molekul jakými jsou ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) a E-selektinu. Tyto mediátory mají pleiotropní efekt, uplatňují se v angiogenezi, inzulínové signalizaci, adipogenezi, metabolismu lipidů, epidermální proliferaci, hyperkoaguaci, zvyšují oxidativní stres. Z toho důvodu mají chronický zánět Th1, angiogeneze a epidermální hyperproliferace u lupénky vliv na vznik diabetu, aterosklerózy a trombózy. A naopak, zánětlivé molekuly a hormony produkované při obezitě, diabetu a ateroskleróze jsou spouštějícími faktory lupénky a zhoršují její závažnost. Mezi Th1 zánětlivé cytokiny patří TNF- α . U pacientů s lupénkou jsou zvýšené hladiny TNF- α v krvi a v psoriatických léziích, kde podporují angiogenezi a epidermální hyperproliferaci. TNF- α je také secernován tukovou tkání a je důležitou součástí chronického zánětu pozorovaného u obezity. Inzulínová rezistence, kterou společně nacházíme jak u psoriázy, tak u MetS, může být částečně zprostředkována zánětlivým cytokinem TNF- α . K inzulínové rezistenci TNF- α přispívá narušením inzulínové signalizace inhibicí aktivity tyrosinkinázy inzulínového receptoru. TNF- α také stimuluje receptory aktivované proliferátory peroxizomů (PPAR), které podporují epidermální proliferaci a modulují adipogenezi a metabolismus glukózy. TNF- α tlumí sekreci adiponektinu z adipocytů, který je důležitým protizánětlivým adipokinem a reguluje odpověď na inzulín. Zvýšená angiogeneze udržuje u lupénky chronický zánět a epidermální hyperproliferaci.

Imunocyty a keratinocyty produkují v psoriatických ložiscích angiogenní faktory, jakými jsou vaskulární endoteliální růstový faktor (VEG-F), které podporují angiogenezi a aktivaci endoteliálních buněk. VEG-F podněcuje zánět v keratinocytech prostřednictvím interakce s IL-17. Hodnoty VEG-F jsou v psoriatických placích vysoké a sérová koncentrace VEG-F koreluje se stupněm závažnosti onemocnění. Metabolická dysfunkce je spojena s hyperinzulinémií, během které dochází také ke zvýšené produkci VEG-F adipocyty, což znamená, že jeho vyšší hladiny nalezneme též u metabolického syndromu. Chronická angiogeneze, přítomná u lupénky, by mohla teoreticky souviset s kardiovaskulárními poruchami tím, že vyčerpá zásobu endoteliálních progenitorových buněk (EPC) v kostní dřeni, o nichž se předpokládá, že mají rozhodující vliv v udržování integrity a opravy endotelu. Chronický zánět vede ke zvýšení inzulinu podobnému růstovému faktoru II (IGF-II) v kůži a v krvi pacientů s psoriázou. IGF-II podporuje epidermální proliferaci a také se podílí na vzniku aterosklerózy, moduluje rozložení tělesného tuku a je spojen s diabetem a hyperlipidémií. S lupénkou se pojí také oxidační stres. Zánětlivá psoriatická ložiska jsou, mimo jiné, zdrojem reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS), jakým je superoxidový aniont. I pacienti s mírnou lupénkou vykazují na buněčné úrovni nerovnováhu mezi oxidativním stresem a antioxidanty. Oxidační stres může být u lupénky prohlubován sníženými hladinami kyseliny listové a zvýšenou hladinou homocysteinu. Genetika má také rozhodující vliv ve spojení psoriázy s metabolickými poruchami. Například lokusy PSORS2, PSORS3 a PSORS4, které jsou asociované s psoriázou, jsou také nalezeny u metabolického syndromu, diabetu II. typu, familiární hyperlipidemie a kardiovaskulárních onemocnění. Gen CDKAL1 asociován s diabetem 2. typu je také přítomen u lupénky (20, 81).

1.2.2.5 Metabolický syndrom a kouření

Kouření tabáku je spojeno se zvýšeným rizikem vývoje metabolického syndromu. Mezi počtem vykouřených cigaret a rizikem MetS existuje pozitivní asociace. Bylo prokázáno, že riziko vzniku MetS přetrvává až po dobu až 20 let po zanechání kouření (82). V národním průzkumu v USA bylo riziko vývoje MetS žen (odds ratio – OR 1,8) a mužů (OR 1,5), kteří byli současnými kuřáky zvýšené ve srovnání s těmi, kteří nikdy nekouřili (83). Etiopatogeneze MetS zahrnuje zvýšenou adipozitu, inzulinovou rezistenci, leptinovou rezistenci, chronický systémový zánět nízkého stupně, endoteliální dysfunkci a dysfunkci autonomního nervového systému. Kouření tabáku se pojí se všemi těmito kaskádami, a proto by mohlo přispět k rozvoji metabolického syndromu prostřednictvím několika mechanismů. Kouření souvisí se zvýšeným

obvodem pasu (a zvýšeným abdomino-gluteálním indexu – poměr pas-boky), se zvýšením hladin triglyceridů (TAG) a snížením HDL cholesterolu. Mezi abdomino-gluteálním indexem a počtem vykouřených cigaret je pozitivní asociace. Také, mezi počtem vykouřených cigaret a vysokou hladinou TAG a nízkou hladinou HDL existuje souvislost. Kouření je spojeno s endoteliální dysfunkcí a hyperkoagulačním stavem. Zajímavé je, že kouření není spojeno se zvýšenou prevalencí arteriální hypertenze ve srovnání s nekuřáky. Přestože je krevní tlak bezprostředně po kouření zvýšen, záznamy pořízené po několikahodinové pauzy mezi kouřením, již nepotvrzují zvýšený krevní tlak ve srovnání s nekuřáky (82).

1.2.2.5.1 Kouření a inzulinová rezistence

Zvýšená rezistence na inzulín může být podkladem pro metabolické a hemodynamické abnormality, které přispívají ke vzniku MetS. Kouření tabáku je spojeno se sníženou inzulinovou senzitivitou a rozvojem inzulinové rezistence. Kouření zvyšuje cirkulující hladiny hormonů, jakými jsou kortizol, katecholaminy a somatotropní hormon, které mají antagonistické účinky na inzulín. Vysoké oběhové hladiny volných mastných kyselin vedou k poklesu utilizace glukózy. Autonomní dysfunkce, manifestující se tachykardií, je také spojena s inzulinovou rezistencí. Navíc bylo zjištěno, že srdeční frekvence stoupá lineárně se zvýšeným rizikem MetS (82).

1.2.2.5.2. Kouření a dyslipidemie

Zvýšená aktivita sympatiku při kouření vede ke zvýšení hladin triglyceridů a snížení HDL cholesterolu. Kouření způsobuje vyšší koncentrace kortizolu v plazmě nalačno, což vede ke vzestupu viscerální tukové tkáně. Zesílení abdomino-gluteálního indexu je závislé na počtu vykouřených cigaret. Kuřáci mají, v porovnání s nekuřáky, tlustší pas a menší obvod hrudníku. Obvod pasu úzce souvisí s distribucí viscerální tukové tkáně. Distribuce viscerální tukové tkáně je ovlivněna sérovými koncentracemi kortizolu a pohlavních hormonů (nízkým estrogenem a testosteronem). Nízké hladiny celkového a volného testosteronu byly spojeny s vývojem viscerální obezity a metabolického syndromu. Testosteron usnadňuje lipolýzu a inhibuje tvorbu mastných kyselin (82).

1.2.2.5.3. Kouření a arteriální hypertenze

Výsledky studií, hodnotících vliv kouření na výšku krevního tlaku, nejsou konstantní. Předpokládá se, že bezprostředně po kouření jsou hodnoty krevního tlaku vyšší. Nikotin totiž působí jako adrenergní agonista, zprostředkovávající uvolňování katecholaminů lokálně a systémově. Dále podněcuje sekreci vazopresinu. Kouření také vede ke zvýšení srdeční frekvence. Tachykardie je nezávislým rizikovým faktorem pro hypertenzi (82). Na druhé straně, jiná studie potvrzuje, že samotné kouření má jen malý vliv na změnu výšky krevního tlaku. Po rozdělení sledované skupiny dle věku, BMI (Body Mass Index), užívání alkoholu a sociálního zabezpečení, byly zjištěné významně vyšší hodnoty systolického krevního tlaku jen u starších mužů, těžkých a středně těžkých kuřáků (84).

1.2.2.6. Složky metabolického syndromu

1.2.2.6.1. Diabetes mellitus

1.2.2.6.1.1. Definice diabetes mellitus

Diabetes mellitus je souhrnný název pro skupinu nemocí, které se vyznačují zejména zvýšenou hladinou glykémie. Příčinou vzniku je absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu. Za normálních okolností si organismus udržuje hladinu glykémie v rozmezí mezi 3,8 a 5,6 mmol/l (85).

1.2.2.6.1.2. Prevalence diabetes mellitus

Celosvětově se s cukrovkou léčí 422 milionů lidí. Předpokládá se, že do roku 2030 se stane diabetes mellitus celosvětově sedmou nejčastější příčinou úmrtí (86). Počet evidovaných pacientů s diabetes mellitus II. typu bylo v roce 2016 v České republice 787 324. Nejedná se o konečné číslo, protože asi jedna čtvrtina ze skutečného počtu diabetiků není diagnostikována. V důsledku komplikací cukrovky ročně zemře v ČR 22 tisíc pacientů. Počet nemocných s diabetem v české populaci patří v Evropě k nejvyšším. Průměrné náklady na léčbu diabetika se ročně pohybují kolem 26 tisíc korun. Za celou ČR se jedná o přibližně 20 miliard Kč, což představuje 10 % ročních zdravotních výdajů (85).

1.2.2.6.1.3. Patofyziologie diabetes mellitus v souvislosti s lupénkou

Mezi významné rizikové faktory incidence diabetu II. typu (T2DM) řadíme kromě věku, pohlaví a BMI také psoriázu. Nebezpečí rozvoje diabetu stoupá s narůstajícím postižením lupénkou (87). A naopak, T2DM pozitivně souvisí se zvýšeným rizikem vzniku lupénky. Existuje několik hypotéz pro vysvětlení společné etiopatogenetické dráhy pro psoriázu a diabetes. Společnými rizikovými faktory lupénky a diabetu jsou nadváha a obezita, které mohou spouštět jak lupénku, tak diabetes. Dále bylo zjištěno, že pacienti s T2DM trpí častěji úzkostí a depresemi ve srovnání s obecnou populací. A lidé trpící depresí mají větší pravděpodobnost vývoje lupénky. Diabetici vykazují větší riziko vzniku kožní infekce, která by mohla sloužit jako spouštěcí faktor lupénky. Všechny výše uvedené rizikové faktory poji systémový zánět, který je provázen nadměrnou sekrecí prozánětlivých cytokinů jakými jsou TNF- α (který je klíčovým pro angiogenezi), IL-1 a IL-6 (85). I nižší stupeň zánětu dokáže vyvolat inzulínovou rezistenci, proto se někdy setkáváme s případy, kdy pacienti i s mírnou formou lupénky, trpí také diabetem. Navíc kouření, konzumace alkoholu, zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu, nezdravé stravovací návyky a vyšší výskyt arteriální hypertenze, což jsou komorbidity často přítomné u psoriatiků, mohou vést také ke vzniku inzulínové rezistence (88). Inzulínová rezistence je stav, při němž normální plazmatické hladiny inzulínu vyvolávají nižší biologickou odpověď buněk tukové tkáně, svalů a jater. V tukové tkáni vede inzulínová rezistence ke zvýšené hydrolýze uložených triglyceridů, což způsobí zvýšení hladiny volných mastných kyselin v krvi. Zvýšené hladiny mastných kyselin v krvi dále přispívají k hyperglykémii, protože podporují tvorbu glukózy v játrech. Důsledkem inzulínové rezistence ve svalových buňkách je snížení vychytávání glukózy a ukládání glykogenu, zatímco v játrech je snížena syntéza a skladování glykogenu a zahájena tvorba glukózy, která je normálně potlačena. Zdá se, že mediátory zánětu se mohou podílet na vývoji inzulínové rezistence. Cytokiny a adipokiny, včetně TNF- α , IL-6, leptinu a adiponektinu, jsou důležitými regulátory inzulínové senzitivity a zánětu. TNF- α působí na adipocyty a svalové buňky. TNF- α oslabuje inzulínovou signalizaci několika způsoby. Inhibuje aktivitu tyrosinkinázy inzulínového receptoru, spouští receptory aktivované proliferátory peroxizomů, které podporují epidermální proliferaci a modulují adipogenezi a metabolismus glukózy a potlačuje sekreci adiponektinu z adipocytů, který působí při regulaci citlivosti na inzulín. Chronický zánět u lupénky, mimo jiné, vede ke zvýšení inzulínu podobnému růstového faktoru II (IGF-II). IGF-II podporuje epidermální proliferaci, aterosklerózu a je spojen s diabetem a hyperlipidemií. Imunocyty a keratinocyty u lupénky produkují angiogenní faktory, jako je VEG-F, které podporují

angiogenezi a aktivují endotelové buňky. Sérová koncentrace VEG-F koreluje s klinickou závažností onemocnění. VEG-F je také zvýšen u hyperinzulinemie, přítomné u MetS, kde jsou primárními zdroji VEG-F adipocyty. Předpokládá se, že hyperinzulinemické stavy, jakými jsou obezita a MetS, mohou podporovat vznik nebo exacerbaci psoriázy zvýšením hladin cirkulujícího VEG-F (89).

1.2.2.6.2. Arteriální hypertenze

1.2.2.6.2.1. Definice arteriální hypertenze

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mm Hg naměřené minimálně při 2 různých návštěvách. Ve studii byla arteriální hypertenze stanovena na základě diagnostických kritérií definovaných v rámci National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCE/ATPIII) (71). To znamená, že za hypertenzi jsme považovali TK $> 130/85$ mmHg. Arteriální hypertenze představuje ve vyspělých zemích závažný zdravotní problém. Hypertenze společně s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) přispívá k rozvoji infarktu myokardu, cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční (ICHS) a dalších projevů aterosklerózy a může vést až k úmrtí pacienta (90, 91).

1.2.2.6.2.2. Prevalence arteriální hypertenze

Prevalence hypertenze v ČR se pohybuje u populace ve věku 25–64 let kolem 40 %. Výskyt hypertenze zřetelně narůstá u lidí vyššího věku (v dekadě od 55 do 64 let trpí hypertenzí 72 % mužů a 65 % žen), přičemž téměř ¼ hypertoniků o své nemoci neví (90).

1.2.2.6.2.3. Patofyziologie arteriální hypertenze v souvislosti s lupénkou

Pacienti s psoriázou mají vyšší prevalenci arteriální hypertenze v porovnání s obecnou populací (91, 92, 93, 94). Přesný mechanismus pojící lupénku a hypertenzi není znám. I přes sdílení společných rizikových faktorů, jakými jsou obezita, kouření a nedostatek fyzické aktivity, většina studií potvrdila nezávislé sdružení lupénky a hypertenze. Pro vysvětlení této asociace existuje několik mechanismů. Pacienti s lupénkou mají alterovaný renin-angiotenzinový systém, který přispívá k nesprávnému řízení krevního tlaku (91). U pacientů s lupénkou byla

zaznamenána zvýšená aktivita reninu a angiotenzin konvertujícího enzymu a elevace endotelinu-1, jehož hladina koreluje se závažností psoriázy. Endotelin-1 je silným vazokonstriktorem, který je exprimován jak vaskulárním endotelem, tak keratinocyty. Mezi další faktory pojící psoriázou a hypertenzí patří zvýšený oxidační stres, který může zhoršit vasodilatační mechanismy endotelu a elevace cytokinů, jakými jsou TNF- α a IL-17 u pacientů s lupénkou (88, 91, 94). Vztah mezi psoriázou a hypertenzí mohou ovlivnit i léky podávané u psoriázy a psoriatické artropatii a to cyklosporin a nesteroidní antiflogistika (NSAID). Toto propojení je však méně pravděpodobné, protože cyklosporin není využíván v dlouhodobé terapii lupénky a na potvrzení vztahu mezi užíváním NSAID, hypertenzí a lupénkou chybí literární data (95).

1.2.2.6.3. Obezita a dyslipidemie

1.2.2.6.3.1. Definice obezity a dyslipidemie

Dyslipidemie je charakterizována abnormálním lipidovým profilem (96). Obezita je definována patologickým zmnožením tukové tkáně v organismu. Queteletův hmotnostní index, zvaný Body Mass Index (BMI) je běžně používaným nástrojem ke zhodnocení obezity. Nadváha je definována BMI v rozmezí 25 až 30. Od BMI 30,0 do 34,9 kg/m² hovoříme o 1. stupni obezity, dále BMI 35,0 až 39,9 kg/m² označujeme jako 2. stupeň obezity a BMI nad 40,0 kg/m² hodnotíme jako 3. stupeň obezity. BMI jedince je určen z podílu tělesné hmotnosti (kg) a čtverce tělesné výšky (m²). Významnějším faktorem rizika MetS a kardiovaskulárních onemocnění, než je hodnota BMI, je přítomnost viscerální (synonymem androidní či centrální) adipozity, kterou spolehlivě determinuje hodnota obvodu pasu nebo určení abdominogluceálního indexu (poměr pas-boky). Ženy s obvodem pasu nad 80 cm a muži nad 94 cm jsou mírně ohroženi rozvojem MetS. Významné riziko rozvoje MetS mají ženy s obvodem pasu nad 88 cm a muži nad 102 cm. Obezita je považována za základní složku metabolického syndromu (97, 98).

1.2.2.6.3.2. Prevalence obezity a dyslipidemie

V České republice je celkem 23 % dospělé populace s obezitou a 34 % osob s nadváhou. Tato zjištění vyplývají z výzkumu z let 2008–2009, který byl proveden na reprezentativním vzorku české populace (n = 2 058). Nemocných s obezitou stoupá, zatímco počet lidí s nadváhou

se prakticky nemění. Nejrizikovějším obdobím pro vzestup hmotnosti je mezi 50. a 59. rokem, kdy bývá i nejčastěji stanovena diagnóza hypertenze a diabetu. Více než 3/4 (77 %) těch, kteří v dětství trpěli nadváhou a obezitou, jsou obézní i v dospělosti (99). Pro srovnání, ve Spojených státech se prevalence obezity více než zdvojnásobila, z 15 obézních na 100 obyvatel v letech 1976–1980 na 34,9 obézních v letech 2011–2012. Rostoucí míra prevalence nadváhy a obezity v USA dosáhla epidemie. Obezita má mnoho komorbidit, včetně kardiovaskulárních onemocnění, mozkové mrtvice, diabetu II. typu, osteoartrózy a některých druhů rakoviny. V roce 2005, byly v USA náklady spojené s obezitou dospělých a komplikacemi s ní souvisejících, přibližně 190 miliard dolarů, což představuje 20,6 % ročních výdajů na zdravotní péči (100).

1.2.2.6.3.3. Obezita v souvislosti s arteriální hypertenzí

Nadváha a obezita jsou rizikovými faktory pro vznik hypertenze, dyslipidemii a diabetes mellitus 2. typu. Framinghamská studie prokázala, že jak muži, tak ženy s nadváhou měli zvýšený krevní tlak (101). Obezita a nadváha potlačují vylučování sodíku ledvinami u osob s chronickou hypertenzí. Obezita zvyšuje reabsorpci sodíku v ledvinách a narušuje tím renální renin-angiotenzinový a sympatický nervový systém. Chronická obezita vede ke strukturálním změnám ledvin, nefrony se stávají nefunkčními, což dále vede ke zvýšenému arteriálnímu tlaku. Vlivem redukce váhy dochází ke snížení krevního tlaku, což je pravděpodobně důsledkem zlepšení inzulinové senzitivity a snížené aktivity sympatického nervového systému (102). Tuková tkáň je hlavním extrahepatálním zdrojem angiotensinogenu, proto mohou být jeho plazmatické koncentrace u obézních jedinců vyšší. Angiotensinogen se účinkem reninu štěpí na angiotenzin I. Ten se dále štěpí účinkem angiotenzin konvertujícího enzymu na angiotenzin II, který má významnou roli v regulaci krevního tlaku. Angiotenzin II stimuluje pocit žízně, podporuje retenci soli ledvinami, způsobuje vazokonstrikci, zvyšuje uvolňování katecholaminů z nervového systému a nadledvin a stimuluje proliferaci T-buněk. Ukázalo se také, že angiotenzin II zvyšuje zánět a podporuje rozvoj aterosklerózy. Navíc, exprese mRNA angiotensinogenu je zvýšena ve viscerálním tuku, což může částečně vysvětlit pozitivní vztah mezi systémovou hypertenzí a obezitou. Angiotenzin II vylučovaný tukovou tkání přispívá k hypertenzi jednak hemodynamicky (vasokonstrikčně) a nehemodynamicky (stimulací exprese adhezních molekul, makrofágového chemoatraktantu a makrofágových kolonií stimulujícího faktoru v endoteliálních buňkách) (89).

1.2.2.6.3.4. Patofyziologie obezity v souvislosti s lupénkou

Výzkum lupénky v souvislosti s metabolismem lipidů začal na počátku 20. století. V etiopatogenezi psoriázy je abnormální metabolismus lipidů důležitým faktorem. U středně závažné až závažné psoriázy byl pozorován odlišný lipidový profil ve srovnání se zdravými kontrolami. Pacienti s lupénkou mají vyšší hodnoty LDL, TAG a významně snížené hladiny HDL. Funkce a složení HDL jsou změněné. HDL u lupénky má prozánětlivé vlastnosti. HDL má významně sníženou kapacitu pro vychytávání cholesterolu z makrofágů, což přispívá k akcelerované ateroskleróze u psoriatických pacientů (103). Předpokládá se, že strukturální a funkční změny v gastrointestinálním traktu pacienta s lupénkou způsobují zvýšenou absorpci lipidů ze stravy, což přispívá k hyperlipidemii (96). Souvislost mezi obezitou a lupénkou byla poprvé popsána v roce 1995 Henselerem a Christopherem (104). Pacienti s lupénkou mají významně vyšší riziko obezity. Metaanalýza studií případů a kontrol a průřezových studií z roku 2012 ukázala, že pacienti s psoriázou mají o 50 % vyšší pravděpodobnost, že budou obézní ve srovnání s běžnou populací (105). Nejčastěji uváděný mechanismus propojení lupénky a obezity je prostřednictvím systémového zánětu přítomného u psoriázy, který vede k nárůstu hmotnosti a redistribuci tuku (98). Cytokiny, jakými jsou TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-8 a IL-17, jednak udržují zánětlivý stav v psoriatických ložiskách a také jsou původcem obezity, inzulínové rezistence, dyslipidemie, endotelové dysfunkce a oxidativního stresu (96). Zjistilo se však, že samotná adipozita (hlavně viscerální) je spojena s vyšším rizikem psoriázy, což naznačuje, že tuková tkáň hraje významnou roli v příčině onemocnění (98). Tuková tkáň byla dlouhou dobu považována za pasivní místo ukládání energie ve formě triglyceridů. Nyní je známo, že neslouží pouze jako tepelná izolace a zásobárna energie, ale jedná se o metabolicky dynamický endokrinní orgán, který syntetizuje řadu biologicky aktivních látek, které regulují metabolickou homeostázu a imunitní funkce. Tuková tkáň se skládá z adipocytů a vysoce vaskularizované a inervované pojivové tkáně. Abdominální tuková tkáň také obsahuje prekurzorové buňky adipocytů, endoteliální buňky, fibroblasty, makrofágy, dendritické buňky a T-lymfocyty. Je regulována několika faktory, jako je inzulin, katecholaminy a autonomním nervovým systémem. Přibližně 90 % lipidů uložených v adipocytech jsou triacylglyceroly (106). Makrofágy jsou klíčovými imunitními buňkami, které udržují zánět v tukové tkáni. Aktivované makrofágy v tukové tkáni stimulují adipocyty k vylučování zánětlivých mediátorů, které vytvářejí a udržují zánětlivý stav v obezitě (105). Adipocyty, zejména viscerální tukové tkáně, pak vylučují nesčetné množství adipokinů a prozánětlivých molekul jakými jsou TNF- α , IL-6, leptin, resistin, chemerin, vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF,

Vascular Endothelial Growth Factor) a prokoagulační faktory. Tyto společně indukují chronický zánětlivý stav a vedou k rozvoji systémové inzulínové rezistence, dysglykémii, aterogenní dyslipidemii, vaskulární dysfunkci (107). Koexistence psoriázy a obezity je přinejmenším zčásti přičítána funkci adipokinů a jejich následným účinkům (105). Zánět v tukové tkáni, který je přítomen při obezitě, mění produkci adipokinů. Dochází k elevaci hladin prozánětlivého leptinu a snížení hladiny protizánětlivého adiponektinu (80). U lupénky také nacházíme zvýšené hladiny leptinu, visfatinu a resistinu a snížené hladiny adiponektinu (98). Tato dysregulace podporuje protrombotický stav a stimuluje uvolnění TNF- α , CRP, IL-6, fibrinogenu, inhibitoru aktivátoru plazminogenu a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEG-F). Lupénka, prostřednictvím IL-17, také posiluje produkci VEG-F. Vaskulární endoteliální růstový faktor, společně s adipokiny, spouští zánět, angiogenezi a endoteliální dysfunkci (80). Souvislost mezi lupénkou a psoriázou mohou, kromě imunologicky zprostředkovaných a genetických mechanismů, vysvětlovat také behaviorální faktory. Pacienti s lupénkou nevyhledávají fyzickou aktivitu pro stud z viditelného postižení kůže lupénkou. Kromě toho, léčba antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru může být spojena s nárůstem tělesné hmotnosti (105). Jak v experimentech u myší, tak i u lidí s psoriázou, zlepšuje redukce váhy závažnost onemocnění (108).

1.3. Adipokiny

Adipokiny jsou signální molekuly, které regulují řadu biologických procesů autokrinním, parakrinním a endokrinním působením. Adipokiny řídí příjem potravy, energetický metabolismus, inzulínovou senzitivitu, růst buněk, zánět, angiogenezi a reprodukci. Mezi cílové orgány adipokinů patří mozek, játra, kosterní svaly, srdce, pankreat, thymus, slezina a lymfatické uzliny. Cytokiny, uvolňované z tukové tkáně, mají lokální i systémový efekt, ale od adipokinů se liší. Mohou být totiž secernovány nejen tukovou tkání, ale i stromálními buňkami – preadipocyty, fibroblasty, makrofágy, dendritickými buňkami a T-lymfocyty a primárně se cytokiny podílejí na regulaci imunitních pochodů. Obezita je propojena s metabolickým syndromem díky zánětu probíhajícímu v tukové tkáni (109). Předpokládaným spouštějícím faktorem zánětu je hypoxie, kterou trpí hypertrofické adipocyty. Hypoxie vede k nekrotické nebo pyroptické smrti adipocytů a vede k uvolnění signálů nebezpečí DAMP (30). Následuje infiltrace tukové tkáně makrofágy subsetu M1, což způsobí nadprodukcii prozánětlivých adipokinů a cytokinů, jakými jsou leptin, resistin, adiponektin, TNF- α , IL-6 a CRP. Tyto adipokiny mají zásadní vliv při zprostředkování fyziologických procesů,

zahrnujících zánětlivé reakce, energetický metabolismus, inzulinovou senzitivitu a oxidační stres. Zdá se, že právě adipokiny představují patofyziologické spojení mezi zánětlivým procesem kůže a metabolickými změnami u pacientů s psoriázou (3, 110).

1.3.1. Leptin

Leptin je protein o 16 kilodaltonů, byl objeven v roce 1994 (111) a jeho koncentrace v plazmě souvisí s množstvím tělesného tuku (112). Je produktem ob genu (gen pro obezitu) a tvoří ho převážně adipocyty, v menší míře také jiné tkáně (žaludek, játra, placenta, ovaria, varlata, lymfatická tkáň, sval). Sekreci leptinu dominantně zajišťují adipocyty subkutánní tukové tkáně než adipocyty viscerálního tuku. Své působení uskutečňuje prostřednictvím ob receptorů (113). Leptinové receptory jsou transmembránové a strukturálně podobné cytokinovým receptorům I. třídy (které zahrnují receptory erythropoetinu, růstového hormonu, prolaktinu, faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 a IL-7) (111). Leptin reguluje příjem a výdej energie a ovlivňuje i jiné biologické funkce, jako například imunitní odpověď. Elevované hladiny leptinu mohou zvýšit proliferaci a antiapoptotické aktivity u řady buněk, včetně T-lymfocytů. Leptin stimuluje produkci prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-12 a TNF- α v makrofázích (113). Působením na dendritické buňky podporuje preferenční vyžrávání Th0 lymfocytů (T-pomocný lymfocyt 0) do subsetu Th1 (30). Paradoxně, leptin brání před nervovým poškozením vyvolaným hyperglykemií. V případě hyperglykémie, leptin u neuronů zvyšuje hladinu přirozených antioxidačních enzymů a snižuje expresi zánětlivých faktorů a tím inhibuje poškození buněk způsobené oxidačním stresem (112). Jeho hladiny poukazují na množství uložené energie (114). Zásadně se podílí na řízení tělesné hmotnosti. Má vliv na hypothalamická centra sytosti a způsobuje snížení příjmu potravy a současně stimuluje energetický výdej. Leptin potlačuje chuť k jídlu inhibicí účinku neuropeptidu Y (peptidu, který vyvolává pocit hladu) a stimulací produkce alfa-melanotropinu, který sám o sobě tlumí chuť k jídlu (111). Pacienti s prokázanou mutací v genu pro leptin nebo leptinový receptor se fenotypicky manifestují obezitou, dyslipidemií, inzulinovou rezistencí a hypogonadotropním hypogonadismem. Tento typ mutací je velmi vzácně příčinou obezity u lidí a léčí se suplementací leptinu. U naprosté většiny obézních je ale hladina plazmatického leptinu v normě nebo zvýšena, u těchto subjektů můžeme předpokládat vznik rezistence k účinku leptinu, což je stav obdobný inzulinové rezistenci (115). Hladiny leptinu jsou zvýšeny při nadměrném uvolňování glukokortikoidů, při akutní infekci a při elevaci prozánětlivých

cytokinů. Naopak růstový hormon, hormony štítné žlázy, melatonin, thiazolidindiony, expozice chladu, adrenergní stimulace, hladiny leptinu snižují (106).

1.3.1.1. Vliv leptinu na metabolismus glukózy

Existuje tzv. centrálně řízený glukoregulační systém, který je schopen snížit hladinu glukózy v krvi jak insulín-dependentní, tak inzulín-nezávislými mechanismy. Leptin působí na centrálně řízený glukoregulační systém. Upravuje hladinu glukózy v krvi prostřednictvím interakce se specifickými receptory v hypotalamu, kde reguluje apetit a tím i možnost vzniku obezity (116). Leptin zvyšuje inzulínovou senzitivitu aktivací adenosin monofosfátové proteinkinázy. Výsledkem je snížení intracelulárního malonyl-Co, což vede ke zvýšené β -oxidaci mastných kyselin a k poklesu lipogeneze (89). Bylo zjištěno, že hladina leptinu je nižší u diabetických pacientů než u zdravých lidí (112). Avšak u obézních jedinců jsou oběhové hladiny leptinu vysoké, což je důsledkem leptinové rezistence a podávání leptinu nemá žádný vliv na inzulínovou rezistenci (89).

1.3.1.2. Vliv leptinu na obezitu

Nezávisle na hodnotě BMI je koncentrace leptinu vyšší u žen než u mužů. Za tento rozdíl je zodpovědná odlišná distribuce tělesného tuku a jeho regulace pohlavními hormony. Produkce leptinu je přímo úměrná velikosti adipocytů. Jak u obézních, tak i u štíhlých jedinců je uvolňování leptinu podkožní tukovou tkání dva až třikrát vyšší než tukem omenta. Sekrece leptinu také závisí na nutričním stavu a hormonálních faktorech. Jeho hladina se po požití stravy zvýší až o 40 % a naopak, během hladovění jsou jeho hodnoty nízké. Patofyziologie leptinu v inzulínové rezistenci byla rozsáhle studována nejen na zvířecích modelech, ale také u lidí. U myši s deficiencí leptinu se prokázala hyperfagie, obezita, hyperkortizolemie, neplodnost a diabetes mellitus, které jsou po dodání leptinu reverzibilní. Vyšší hladiny leptinu u hlodavců se pojí s nižší chutí k jídlu, zvýšeným energetickým výdejem a s redukcí hmotnosti. Opačný jev byl pozorován u lidí, kdy mezi procentuálním zastoupením tělesného tuku a koncentrací leptinu byla shledána pozitivní korelace (110). Kromě toho, snížení tělesné hmotnosti o 7 % až 10 % je spojeno s významným poklesem sérových hladin leptinu. Důvodem je již výše zmíněná leptinová rezistence, kterou nacházíme u obézních jedinců společně s inzulínovou rezistencí. Leptin reguluje působení inzulínu (117). Dle nejnovějších poznatků je leptin

klíčovým faktorem v aktivaci T-lymfocytů u obézních subjektů. Leptin je zásadním hormonem regulujícím hmotnost jedince a sérové hladiny leptinu pozitivně korelují s MetS a jeho jednotlivými komponentami. Probíhající výzkumy zacílené na prevenci obezity se zaměřují na možnost ovlivnění leptinové rezistence. Mnoho z těchto nových slibných studií se zabývá obnovením nebo senzibilizací poškozené funkce leptinového receptoru (LEPR) za pomoci farmakologických prostředků. V patogenezi imunitních onemocnění souvisejících s obezitou, jakými jsou diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ateroskleróza, maligní onemocnění, systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, Crohnova choroba, roztroušená skleróza a psoriáza se uplatňuje hyperleptinemie společně s prozánětlivými cytokiny (89, 118).

1.3.1.3. Leptin v souvislosti s patogenezí lupénky

Leptin upravuje zánětlivou odpověď a imunitní systém. Reguluje produkci Th1 lymfocytů a proliferaci T-lymfocytů. Děti s nedostatkem leptinu jsou náchylnější ke vzniku infekce, tento stav se normalizuje po suplementaci leptinu. Typ Th2 imunitní odpovědi je dominantní u osob s nedostatkem leptinu. Po podání leptinu se odpověď přesmykne na Th1. To znamená, že nedostatek leptinu má protektivní efekt před autoimunitními nemocemi. Leptin zvyšuje sekreci zánětlivých mediátorů a stimuluje fagocytózu makrofágů a monocytů. Leptin zesiluje uvolňování kyslíkových radikálů, zvyšuje chemotaxi, cytotoxickou schopnost NK buněk a sekreci IL-2 (111). Leptinová rezistence podporuje tvorbu prozánětlivých mediátorů, jakými jsou TNF- α a IL-8, které se uplatňují v patogenezi lupénky (114). A naopak, prozánětlivé cytokiny, jakými jsou TNF- α , IL-1 a IL-6, zvyšují genovou expresi a cirkulující hladiny leptinu. Jak psoriáza, tak obezita/MetS jsou onemocnění charakterizovaná systémovým prozánětlivým stavem se zvýšenými hladinami zánětlivých mediátorů (jako TNF- α a IL-6). U pacientů s lupénkou nacházíme vyšší sérové hladiny leptinu v porovnání s kontrolami (3).

1.3.2. Adiponektin

Adiponektin byl objeven v roce 1995 v tukové tkáni u myši. U lidí byl adiponektin identifikován v tukové tkáni o rok později a byl nazván APM1. Zajímavostí je, že tento hormon byl nezávisle na sobě objeven několika vědeckými skupinami a proto byl pojmenován několika alternativními názvy – Acrp 30, AdipoQ, apM1, gelatin-binding protein 28. V současné době je však nejrozšířenější název adiponektin (119). Jedná se o protein o hmotnosti 30 kDa, kódován

genem AdipoQ. Adiponektin je adipokinem s nejvyšší cirkulující koncentrací v plazmě. Je produkován a secernován viscerální tukovou tkání a jeho molekula je podobná kolagenu (109). Struktura adiponektinu je blízká struktuře TNF- α , což poukazuje na společný evoluční původ adiponektinu a cytokinů z rodiny TNF- α (119). Jeho hodnoty se pohybují v rozmezí 3–10 $\mu\text{g/ml}$, což je přibližně 40 krát více než u cirkulujícího leptinu a tvoří 0,01 % z celkových proteinů v plazmě. Krevní hladiny jsou obvykle vyšší u žen než u mužů a negativně korelují s podílem tukové tkáně v organismu, u obézních nalézáme nižší koncentrace než u pacientů s normálními hodnotami BMI (109) Adiponektin působí ve tkáních prostřednictvím dvou receptorů, AdipoR1 a AdipoR2: mají podobnou formu a funkci, ale ve tkáních jsou diferenciallyně exprimovány. Oba receptory jsou složeny ze sedmi transmembránových domén, podobně jako je tomu u receptoru spřaženého s G proteinem. AdipoR1 je lokalizován především na vnější membráně myocytů kostního svalstva, zatímco AdipoR2 sídlí na vnější membráně jaterních hepatocytů. Navázání ligandu s receptorem spouští intracelulární signalizační kaskádu, dochází k aktivaci AMPK (adenosinmonofosfát aktivované proteinové kinázy) a receptorů aktivovaných proliferátorů peroxizomů α (PPAR α). Spuštěním těchto pochodů následně dojde k biogenezi mitochondrií a oxidací mastných kyselin. Stimulace adiponektinových receptorů aktivuje enzym ceramidázu, který štěpí ceramidy na sfingosin a mastné kyseliny a současně zvyšuje koncentraci sfingosin-1-fosfátu. Vysoká hladina ceramidů je pro buňky škodlivá, indukuje jejich apoptózu a blokuje jejich růst. Hormon adiponektin je unikátní pro svoji pozitivní korelaci s nízkou hmotností a jeho propojení s inzulínovou senzitivitou a lipoproteinem s vysokou hustotou (HDL). Jeho hladiny a receptory jsou sníženy u jedinců, kteří jsou buď obézní nebo normosteničtí, ale s prediabetem. Koncentrace adiponektinu jsou snižovány také působením glukokortikoidů, β -adrenergických agonistů a TNF- α (109). Adiponektin indukuje v monocytech a makrofázích protizánětlivou odpověď uvolňováním cytokinu IL-10 a inhibuje hladinu IL-6. Adiponektin tlumí produkci TNF- α a naopak, TNF- α brání tvorbě adiponektinu, to znamená, že se vzájemně antagonistují. Adiponektin rovněž inhibuje biologickou aktivitu TNF- α . Adiponektin redukuje expresi adhezních molekul (ICAM-1 a adhezních molekul vaskulárních buněk 1) v endotelových buňkách, čímž vykazuje protichůdný účinek s TNF- α . Plazmatické hladiny adiponektinu jsou sniženy u obezity, inzulínové rezistence a diabetu 2. typu. Nízké hladiny adiponektinu jsou nezávislým prediktorem zvýšeného rizika diabetu a hypoadiponektinemie je úzce spojena s metabolickým syndromem (89).

1.3.2.1. Vliv adiponektinu na metabolismus glukózy

Adiponektin je spojen s mnohými metabolickými procesy, včetně lipidové a glukózové homeostázy, z čeho lze odvodit, že zastává důležitou funkci v patogenezi inzulinové rezistence a cukrovky. Adiponektin má srovnatelné účinky s aktivní fyzickou zátěží, prostřednictvím stimulace AMPK zvyšuje vychytávání glukózy a inhibuje její tvorbu v hepatocytech, dále redukuje expresi klíčových glukoneogenních enzymů. Posiluje inzulinovou senzitivitu cestou zvýšené fosforylace v inzulinové signální kaskádě. Zvyšuje β -oxidaci mastných kyselin, čímž snižuje akumulaci triglyceridů ve svalích a v játrech. Studie, provedené na myších modelech, demonstrují inverzní vztah mezi koncentrací adiponektinu a lačnou glykémií. Injekční aplikace purifikovaného adiponektinu jak u obézních myší, tak u neobézních diabetických myší, snižuje cirkulující hladiny glukózy nalačno o přibližně 30 % a je spojena s poklesem jaterní syntézy glukózy. Nejnižší glykémie byla pozorována 4 hodiny po injekci a souvisela se zvýšenou inzulinovou senzitivitou. Dále bylo zjištěno, že po infuzi adiponektinu klesne produkce glukózy v játrech o 65 %. Předpokládá se, že je to v důsledku snížení klíčových enzymů v glukoneogenezi, a to glukóza-6-fosfatázy a fosfoenolpyruvát karboxykinázy (PEPCK). Negativní korelace mezi plazmatickými hladinami adiponektinu a endogenní tvorbou glukózy byla pozorována, stejně tak u hlodavců, jako u lidí. Adiponektin mění metabolismus glukózy a inzulinovou senzitivitu prostřednictvím fosforylace a aktivace AMPK jak v jaterním, tak v kosterním svalu. Tato reakce začíná aktivací adiponektinového receptoru, co následně spouští řadu fosforylačních procesů, které dále vedou ke zvýšené absorpci glukózy myocyty kosterních svalů nebo ke snížené tvorbě glukózy hepatocyty. Aktivovaná AMPK fosforyluje acetyl-CoA-karboxylázu (ACC), což následně indukuje oxidaci mastných kyselin. U myší na vysokotučné dietě, s nedostatkem adiponektinu, se rychle rozvíjí intolerance glukózy a dochází u nich k inhibici odpovědi na agonistu PPAR γ , který je významným stimulantem aktivity AMPK (109). Jiná studie poukazuje na spojení adiponektinu s inzulinovou signální dráhou. Pokud vyřadíme funkci adiponektinu, pozorujeme zhoršenou fosforylací substrátů inzulinového receptoru 1 a proteinkinázy B. Toto poškození alteruje inzulinovou odpověď, což má za následek snížení absorpce glukózy a rezistenci k jaternímu inzulinu (120). Zapojení adiponektinu v inzulinové signální dráze podporuje i fakt, že hladiny plazmatického adiponektinu nalačno pozitivně korelují s fosforylací inzulinových tyrosinkinásových receptorů, které jsou v této kaskádě klíčové (121).

1.3.2.2. Vliv adiponektinu na obezitu

Viscerální adipozita, vysoce rizikový faktor pro metabolické nemoci, je spojena s nízkými hladinami adiponektinu. Nedostatek adiponektinu společně s viscerální adipozitou zhoršuje, podporuje a udržuje chronický zánět. Není však jasné, jestli viscerální adipozita je příčinou nebo následkem zánětlivého stavu. Doposud není známo, jestli prozánětlivé faktory tlumí uvolňování adiponektinu nebo snížené hladiny adiponektinu aktivují zvýšené uvolňování zánětlivých cytokinů. Jisté je, že nízká koncentrace adiponektinu je spojena se zvýšením zánětlivých markerů v cirkulaci, jakými jsou TNF- α , CRP, IL-6 a s elevací reaktivních forem kyslíku (122). Souhrnem, adiponektin je molekula secernována adipocyty, která vykazuje protektivní efekt před nemocemi souvisejícími s obezitou, mezi které patří diabetes mellitus 2. typu. Je v inverzním spojení s inzulínovou rezistencí, viscerální adipozitou a zánětlivými markery. Koncentrace adiponektinu je významným ukazatelem glukózové tolerance a metabolické homeostázy (109, 117).

1.3.2.3. Adiponektin v souvislosti s patogenezí lupénky

Inhibicí adiponektinu dochází ke zvýšené produkci TNF- α z makrofágů nebo z adipocytů. Bylo prokázáno, že preparáty anti-TNF- α zvyšují hladiny adiponektinu u pacientů s lupénkou, což potvrzuje zapojení adiponektinu do patogeneze psoriázy (81). Experiment na myších modelech s deficitem adiponektinu, prokázal nadměrnou expresi TNF- α a cytokinů spojených s Th-17, konkrétně IL-17 a IL-22. Kromě toho, adiponektin přímo potlačuje produkci IL-17 z T-lymfocytů. Vzhledem k tomu, že IL-17 hraje ústřední roli v patogenezi psoriázy, lze usoudit, že nedostatek adiponektinu způsobuje psoriaziformní zánět (123). Hladina adiponektinu je u lupénky snížena (81).

1.3.3. Rezistin

Rezistin, protein s vysokým zastoupením cysteinu, byl objeven v roce 2001. Pojmenován byl na základě rozvoje inzulínové rezistence u myší, kterým byl rezistin aplikován. U myší je produkován a uvolňován adipocyty. Hladiny rezistinu v cirkulaci stoupají se zvyšující se obezitou v obou případech, jak u geneticky obézních myší, tak u modelu myší s dietou indukovanou obezitou. Obezita vede ke snížení mRNA pro rezistin. U lidí je kódován RETN genem, který je umístěn na chromozómu 19p13.3.6. Tak, jako u myší, i u lidí probíhá

produkce a exprese v tukové tkáni, ale nejen na úrovni adipocytů, ale dominantně je secernován z monocytů, makrofágů a epiteliálních buněk (109). Exprese genu pro rezistin v těchto imunokompetentních buňkách je regulována zejména prozánětlivými cytokiny IL-6 a TNF- α . Tyto cytokiny se účastní i v patogenezi psoriázy (124).

1.3.3.1. Vliv rezistinu na metabolismus glukózy

Rezistinu se připisuje hypoglykemizující a inzulín-senzitivní účinek. Reguluje citlivost na inzulín a metabolismus glukózy, je prostředníkem mezi cukrovkou a obezitou (125, 126). Jeho úloha u pacientů s diabetem typu 2 není dosud uspokojivě objasněna. Některé studie uvádějí zvýšené hladiny rezistinu u pacientů s diabetem 2. typu (127, 128, 129, 130), zatímco jiné studie nezjistily žádné rozdíly v hladinách rezistinu (131, 132). Další studie vyzkoumala, že cirkulující rezistin je zvýšen při obezitě, ale nemá vliv na stupeň inzulínové rezistence (133). Role rezistinu v patogenezi diabetu zůstává kontroverzní. Je možné, že produkce rezistinu je zvýšena sekundárně při obezitou indukovaném prozánětlivém stavu organismu (115). U myši jsou známy receptory s vazební afinitou pro rezistin. Díky těmto receptorům rezistin reguluje adipogenezi a homeostázu glukózy. U lidí, receptory specifické pro rezistin, nebyly nalezeny. Předpokládá se, že se rezistin váže na toll-like receptory 4 (TLR 4). To znamená, že nejen prostřednictvím monocytů, ale i díky TLR 4 hraje rezistin významnou roli v prozánětlivém stavu. Elevované hladiny rezistinu inhibují inzulínovou signální dráhu. Tento fakt je způsoben aktivací supresoru cytokinové signalizace 3, co vede k degradaci substrátu inzulínového receptoru 1/2 a k indukci inzulínové rezistence (134).

1.3.3.2. Vliv rezistinu na obezitu

Rezistin je již od svého objevu spájen s inzulínovou rezistencí, s obezitou a diabetem 2. typu. Sérové koncentrace rezistinu jsou u obézních myši vyšší a ovlivňují účinek inzulínu (130). Ačkoli rezistin zřejmě souvisí s obezitou, s inzulínovou rezistencí a s diabetem u myši, u lidí je jeho role spornější. Doposud není zcela jasné, zda obezita zvyšuje nebo snižuje produkci rezistinu u lidí. Na rozdíl od myši, není lidský rezistin dominantně produkován adipocyty, ale makrofágy a monocyty (135). Některé studie shledaly souvislost mezi sérovými hladinami rezistinu a indexem tělesné hmotnosti (BMI) u lidských subjektů (127, 136, 137). Další studie prokázala negativní korelaci mezi rezistinem a LDL aterogenním cholesterolem a pozitivní

korelaci mezi rezistinem a HDL cholesterolem (138). Zatímco jiné studie dokladují, že cirkulující hladiny rezistinu nejsou spojeny s obezitou nebo rezistencí na inzulín u lidí (132, 135, 139, 140, 141). Další studie prokázala signifikantně zvýšené hladiny rezistinu u obesity (134).

1.3.3.3. Rezistin v souvislosti s patogenezí lupénky

U lidí je rezistin produkován dominantně monocyty a makrofágy obsaženými v tukové tkáni a jeho exprese je stimulována prozánětlivými cytokiny jakými jsou TNF- α , IL-1 β , IL-6 a lipopolysacharidy, které tvoří zevní část buněčné stěny gramnegativních bakterií a jsou součástí endotoxinů. Naopak, rezistin je schopný aktivovat produkci TNF- α a IL-12 B-lymfocyty, což značí, že rezistin je součástí patogenetického cyklu, kdy jeho sekrece podporuje tvorbu zánětlivých cytokinů. V patofyziologii lupénky se uplatňuje indukce produkce IL-8 a TNF- α v monocytech periferní krve rezistinem (142). Právě díky TNF- α zprostředkovanému zánětu existuje mezi lupénkou a rezistinem úzká spojitost. TNF- α stimuluje proliferaci keratinocytů a migraci T-lymfocytů do kůže. Rezistin navíc může být příčinou nedostatku T-regulačních lymfocytů (T-reg) u psoriázy, protože inhibuje jejich infiltraci do kožních lézí (124). T-regulační lymfocyty tlumí autoimunitní odpověď tím, že indukují a udržují imunologickou toleranci (143). Souhrnem, rezistin hraje klíčovou roli ve vývoji psoriázy jednak prostřednictvím zánětlivých faktorů, jakým je TNF- α a sníženou funkcí populace T-regulačních lymfocytů. Spojitost mezi lupénkou a hladinami rezistinu díky TNF- α dokladuje i fakt, že hladiny rezistinu korelují s výškou PASI (144). Hodnoty rezistinu jsou u lupénky zvýšeny (3, 142).

1.4. C-reaktivní protein (CRP)

CRP byl poprvé popsán Tillem a Francisem v roce 1930. Patří do rodiny proteinů zvaných pentraxiny. Tyto proteiny cirkulují v plazmě a slouží jako solubilní receptory (pattern-recognition-receptors, PRR) rozpoznávající specifické molekulární struktury napadajících patogenů a poškozených buněk – PAMP (145). CRP je součástí vrozeného imunitního systému. Je schopný aktivovat komplementový systém a může se vázat na fagocyty. Dokáže iniciovat cílenou sekrecí buněk interakcí s humorálním i buněčným efektorovým systémem zánětu. Mezi jeho další funkce patří indukce cytokinů a tkáňového faktoru monocytů

(146). U některých imunopatologických stavů představuje CRP diagnostický i prognostický nástroj. Hodnota CRP je nezávislým prediktorem zvýšeného rizika ischemické choroby srdeční, myokardiálního infarktu, náhlé srdeční smrti, cévní mozkové příhody, arteriální hypertenze a ischemické choroby dolních končetin. Hodnoty CRP také pozitivně korelují s kardiovaskulárním rizikem, se stupněm endoteliální dysfunkce a s nedostatečnou syntézou oxidu dusnatého (NO) (145).

1.4.1. CRP v souvislosti s metabolismem glukózy

Diabetes II. typu je multifaktoriální onemocnění charakterizované poruchou metabolismu sacharidů, lipidů a bílkovin, které je způsobené inzulínovou rezistencí a relativně nedostatečnou sekrecí inzulínu beta-buňkami pankreatu. Inzulínová rezistence je úzce spojena s abdominální obezitou. Zmnožení viscerální tukové tkáně mění funkci adipocytů a makrofágů, které indukují subklinicky zánětlivý stav. Takto dysfunkční tuková tkáň produkuje velké množství volných mastných kyselin a navíc je schopna vylučovat prozánětlivé cytokiny, jakými jsou IL-6 a TNF- α . IL-6 reguluje expresi CRP v hepatocytech na transkripční úrovni. Aktivace toll-like receptoru-4 adipocytů volnými mastnými kyselinami dále zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů a také ovlivňuje intracelulární signalizační kaskádu inzulínu a indukuje inzulínovou rezistenci. Inzulínová rezistence je tedy přímým důsledkem dysfunkce a zánětu tukové tkáně a souvisí se zvýšeným rizikem diabetu 2. typu a aterosklerózy. Zánět, vyvolaný obezitou, podporuje vznik jak kardiovaskulárních onemocnění, tak diabetu 2. typu. Plazmatický C-reaktivní protein je protein akutní fáze, produkovaný hlavně hepatocyty. Jeho tvorba je indukována cytokiny, jakými jsou IL-1, IL-6 a TNF- α (147, 148). Adipocyty jsou také schopny vylučovat CRP. Diabetici mají vyšší koncentraci CRP v porovnání s nediabetiky a hladina CRP souvisí se zvýšeným rizikem diabetu 2. typu. Bylo dokonce zjištěno, že pacienti s diabetem s hodnotami CRP vyššími než 3 mg/l mají o 51 % vyšší riziko mortality a o 44 % vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin než diabetici podobného věku a pohlaví, nezávisle na ostatních rizikových faktorech (149).

1.4.2. CRP v souvislosti s obezitou

Obezita je systémovým subklinickým zánětlivým stavem a CRP koreluje se stupněm obezity. Hladiny CRP jsou silně asociovány s obezitou. Akumulace volných mastných kyselin

při obezitě aktivuje serin/threonin kinázy, jako je I κ B kináza a c-JunN-terminální kináza. Tato aktivace podporuje sekreci cytokinů, jako je IL-6 (150). Dále, jak již bylo zmíněno výše, je u obezity hypertrofická viscerální tuková tkáň infiltrována proaterogenními makrofágy fenotypu M1 a T-lymfocyty, které také produkují zánětlivé cytokiny (včetně IL-6 a TNF- α) a adipokiny. Syntéza CRP je v játrech regulována IL-6 a samotná tuková tkáň je schopna produkce CRP. Hladina CRP úzce souvisí se zánětem tukové tkáně (151, 152). U pacientů s obezitou a vysokým kardiovaskulárním rizikem predikuje zvýšená sérová hodnota CRP rozvoj diabetes mellitus 2. typu (145). CRP patří mezi nejdůležitější ukazatele zánětu a kromě své pozitivní korelace se stupněm obezity je aktivován kouřením (7).

1.4.3. CRP v souvislosti s lupénkou

U pacientů s psoriázou jsou jak keratinocyty, tak imunitní buňky infiltrující kožní léze, bohatým zdrojem cytokinů. Mezi tyto biologicky aktivní sloučeniny patří i pentraxiny. CRP patří do rodiny pentraxinů (153). Hladiny CRP jsou u psoriatických pacientů se středním až závažným postižením zvýšené (154). CRP je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění a je součástí framinghamského skórovacího systému, který určuje míru nebezpečí vzniku koronární příhody. Pacienti s psoriázou trpí vysokým výskytem onemocnění koronárních tepen. Vysoké hladiny CRP mohou být u pacientů s lupénkou jednak důsledkem subklinického zánětu, ale i důsledkem dysfunkce endotelu, která vede ke zvýšenému riziku subklinické aterosklerózy (154, 155, 156). Bylo prokázáno, že hladiny CRP jsou v případě aterosklerotických arterií desetkrát vyšší než u normálních tepen. CRP je sice převážně syntetizován v hepatocytech v játrech, ale i myocyty hladkého svalu a makrofágy v aterosklerotických lézích, endotelové buňky lidské aorty (HAEC), ledviny, neurony a alveolární makrofágy jsou schopny produkce CRP. Tvorba a sekrece CRP buňkami v aterosklerotických plátech vede k lokálně vyšším koncentracím CRP, které by mohly přispívat k prozánětlivým proaterogenním účinkům (156). Zvýšené hladiny CRP u pacientů s lupénkou mohou být také důsledkem silné asociace lupénky a obezity. V tukové tkáni byla nalezena mRNA pro expresi CRP. Viscerální tuková tkáň je zdrojem adipokinů, které také působí na výšku hladiny CRP. Adiponektin významně snižuje hladinu CRP, zatímco leptin díky IL-1 a IL-6 zvyšuje syntézu CRP v endotelových buňkách. Adiponektin je u lupénky snížen a adipokin leptin naopak zvýšen (156, 157).

1.5. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2)

Lp-PLA2 je enzym známý rovněž pod názvem acetylhydroláza destičkového aktivačního faktoru (PAF-AH). Jedná se o fosfolipázu nezávislou na kalciumu o molekulové hmotnosti 45 000 g/mol (45 kDa), do cirkulace je secernována v aktivní formě. Lp-PLA2 je jedním ze skupiny intracelulárních a sekrečních fosfolipidových enzymů. Je navázána cca z 80 % na lipoproteinové částice s nízkou hustotou (LDL), cca z 20 % na lipoproteinové částice s vysokou hustotou (HDL), v malé míře na lipoprotein (a) (Lp(a)) a ostatní lipoproteiny (158). Hydrolyzuje oxidované fosfolipidy v poloze sn-2. V případě štěpení oxidovaného LDL cholesterolu má tato reakce za následek vznik lyzofosfatidylcholinu a volných mastných kyselin, které jsou proaterogenní. V aterosklerotickém procesu odpovídají tyto dvě látky za chemoatrakci a aktivaci monocytů v cévní stěně. Lp-PLA2 je exprimována cirkulujícími monocyty, tkáňovými makrofágy a makrofágy aterosklerotického plátu, v menší míře také žírnými buňkami a T-lymfocyty přítomnými v aterosklerotických plácích (156). Většina Lp-PLA2 je in-vivo tvořena v subendoteliálním monocyto-makrofágovém systému a pěnových buňkách. Vyšší koncentrace Lp-PLA2 je přítomná v nestabilních ateromatózních plátech s tenkou fibrózní čepičkou a velkým tukovým jádrem (159). Snížení plazmatických hladin LDL cholesterolu pozitivně koreluje s plazmatickou aktivitou Lp-PLA2 (160). Zvýšené hladiny Lp-PLA2 poukazují na zvýšené riziko postižení koronárních arterií a ischemické cévní mozkové příhody a úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky 32 prospektivních studií se 79 036 účastníky potvrzují nepříznivý účinek Lp-PLA2 na kardiovaskulární systém (161). Vysoké sérové hladiny Lp-PLA2 zvyšují riziko mozkové příhody dvojnásobně (162).

1.5.1. Lp-PLA2 v souvislosti s metabolismem glukózy

Lp-PLA2 hydrolyzuje oxidované fosfolipidy. Tento proces podporuje zánětlivou aktivitu, která by mohla indukovat inzulínovou rezistenci a tím zvýšit riziko vzniku diabetu 2. typu. Další spojitost mezi Lp-PLA2 a diabetem by mohla být v chronickém zánětu tukové tkáně, který je předchůdcem inzulínové rezistence. Monocyty/makrofágy, které infiltrují adipocyty, mohou lokálně ve zvýšené míře produkovat Lp-PLA2. Za pomoci Lp-PLA2 vznikají oxidované produkty, které podporují inzulínovou rezistenci. V plazmě je nosičem Lp-PLA2 také HDL a na rozdíl od LDL-vázaného Lp-PLA2 se předpokládá, že má prospěšné (protizánětlivé) účinky, které by potenciálně mohly chránit před diabetem. Aktivita HDL-vázaného Lp-PLA2

negativně koreluje se stupněm inzulínové rezistence. U pacientů s diabetem tak převažuje LDL-vázaná Lp-PLA2, která má prozánětlivý efekt. Zajímavostí však je, že mezi hladinami CRP, jakožto markerem zánětu a Lp-PLA2 byla nalezena jen slabá asociace (163). Studie ukazují, že jedinci s diabetem mají zvýšené množství/aktivitu Lp-PLA2 v porovnání s jedinci bez diabetu (164, 165). Vyšší aktivita Lp-PLA2 je spojena s rizikem vzniku diabetu 2. typu nezávisle na ostatních faktorech, které se účastní v patogenezi diabetu, včetně zánětu (163).

1.5.2. Lp-PLA2 v souvislosti s obezitou

U pacientů s hypercholesterolémií, diabetem a metabolickým syndromem byla zjištěna zvýšená aktivita Lp-PLA2. Pacienty s metabolickým syndromem charakterizuje zvýšená celková plasmatická aktivita Lp-PLA2, zatímco enzymová aktivita HDL-vázané Lp-PLA2 je významně snížena v porovnání se subjekty bez metabolického syndromu (MetS). Pro MetS jsou příznačné vysoké sérové hladiny TAG, nízké hladiny HDL cholesterolu, zvýšené hladiny apolipoproteinu B a malých denzních LDL částic. Právě na tyto denzní LDL částice je dominantně distribuovaná LDL-vázaná Lp-PLA2. To by mohlo být jedním z důvodů zvýšené aktivity Lp-PLA2 u obezních jedinců. Denzní LDL částice zároveň představují nejvíce aterogenní složku LDL a jsou rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, nezávisle na sérových hladinách LDL. Dále, samotná elevace TAG u MetS, je dalším z faktorů zvýšené aktivity Lp-PLA2 (166).

1.5.3. Lp-PLA2 v souvislosti s lupénkou

Zánět u lupénky způsobuje změny v rozložení plasmatických lipidů a lipoproteinů. Vede k elevaci TAG, LDL (dochází také ke zvýšení denzních LDL částic) a k signifikantnímu snížení HDL cholesterolu (103, 167). Protože je LDL-vázaná Lp-PLA2 distribuována hlavně na denzní LDL částice a při zánětlivém stavu dochází k jejich vzestupu, lze předpokládat, že u lupénky bude množství/aktivita Lp-PLA2 také zvětšena. Psoriáza se pojí se zvýšeným rizikem aterosklerózy, ischemické choroby srdeční a mozkové mrtvice. Právě pro tyto komplikace mají pacienti s psoriázou v průměru o 5 let kratší délku života. Lp-PLA2 je prediktorem zvýšeného rizika postižení koronárních arterií a ischemické cévní mozkové příhody, proto by mohla být plasmatická hladina Lp-PLA2 u lupénky zvýšena (156). Izaki a kol. u pacientů s psoriázou zkoumali hladiny faktoru aktivujícího destičky (PAF), stejně jako aktivitu Lp-PLA2. Hladina

PAF byla u pacientů s lupénkou zvýšená v porovnání se zdravou skupinou jedinců, u Lp-PLA2 nebyly pozorovány žádné rozdíly (168). Holzer a kol. ve svých dvou studiích popisují zvýšenou aktivitu Lp-PLA2 u pacientů s lupénkou (103, 169).

2. Cíle disertační práce

Předkládaná práce zkoumá roli C-reaktivního proteinu (CRP), fosfolipázy A2 asociované s lipoproteiny (Lp-PLA2), adiponektinu, resistinu a leptinu v patogenezi lupénky s důrazem na úlohu poškozujícího zánětu a metabolického syndromu se zřetelem na kuřáckou anamnézu u pacientů a u kontrol. Dále byla zhodnocena přítomnost metabolického syndromu a jeho jednotlivých složek u pacientů a kontrol s ohledem na přítomnost kouření.

Hlavní cíle práce:

1. zjistit přítomnost metabolického syndromu u pacientů s psoriázou a výsledek porovnat s kontrolní skupinou zdravých dárců krve
2. zhodnotit vliv kouření na přítomnost metabolického syndromu u daných skupin
3. sledovat vybrané zánětlivé parametry, které se mohou podílet na patogenezi lupénky u pacientů a porovnat naměřené výsledky s kontrolní skupinou zdravých dárců krve
4. zhodnotit vliv kouření a metabolického syndromu na změřené hladiny zánětlivých parametrů
5. na základě výsledků podpořit teorii, že lupénka samotná je charakteristická aktivitou poškozujícího zánětu a bez ohledu na přítomnost metabolického syndromu a kuřácké anamnézy, nacházíme u nemocných změny hladin zkoumaných parametrů

3. Metody a soubor nemocných

3.1. Soubor nemocných

Do výzkumu bylo zařazeno 74 pacientů s psoriázou (PP) a 65 zdravých dárců krve (kontrolní skupina, KS). Skupinu PP tvořilo 33 žen a 41 mužů (s průměrným věkem 50,6 let; věkovým rozmezím 18–80 let; 30 kuřáků a 44 nekuřáků). PP byli hospitalizováni na Klinice nemocí kožních a pohlavních ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v letech 2012–2014, odběry všech vzorků byly provedeny před zahájením léčby (v rámci vstupního vyšetření), ráno (nalačno). PP s léčbou antidiabetiky, antihypertenzivy a hypolipidemiky nebyli do studie zařazeni. Pacienti s psoriatickou artritidou byli ze studie vyřazeni. KS se skládala z 32 žen a 33 mužů (s průměrným věkem 51,6 let; věkovým rozmezím 20–65 let; 20 kuřáků a 45 nekuřáků). KS tvořili zdraví dárce krve (Transfuzní oddělení, Fakultní nemocnici Hradec Králové). Do KS byli zařazeni dárce krve v letech 2012–2014, bez medikamentózní léčby inzulínové rezistence, cukrovky a kardiovaskulárních nemocí. Do KS nebyli zařazeni dárce krve s infekčním nebo jiným zánětlivým onemocněním.

3.2. Odběr vzorků

Pacientům a kontrolní skupině byla odebrána periferní žilní krev z kubitální žíly. Krevní sérum bylo izolováno centrifugací a až do analýzy skladováno při teplotě -70°C . Z krevních vzorků jsme stanovili lačnou glykémii, triacylglyceroly (TAG) a lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL).

3.3. Definice metabolického syndromu

Metabolický syndrom byl stanoven na základě diagnostických kritérií definovaných v rámci National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCE/ATPIII) (71). To znamená, že musela být splněna tři nebo více z následujících pěti diagnostických kritérií: obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen, TAG $> 1,7$ mmol/l, HDL < 1 mmol/l u mužů, $< 1,3$ mmol/l u žen, krevní tlak (TK) $> 130/85$ mmHg (překročení v kterékoli z hodnot; jako jedno kritérium bylo počítáno překročení obou hodnot), glykemie nalačno $> 5,6$ mmol/l.

3.4. Definice BMI (Body Mass Index)

Index tělesné hmotnosti (BMI, Body Mass Index) byl určen jako podíl tělesné hmotnosti a druhé mocniny výšky (170).

3.5. Definice PASI (Psoriasis area and severity index)

Psoriasis area and severity index (PASI) je ukazovatel rozsahu a závažnosti psoriázy. Je nejpoužívanějším nástrojem pro zhodnocení rozsahu a intenzity psoriázy. PASI v sobě spojuje posouzení závažnosti lézí a ploch, které se pak vyjadřuje ve stupnici od 0 (žádná choroba) do 72 (maximální choroba) (46).

3.6. Laboratorní metody

Z krevních vzorků jsme také detekovali hodnoty CRP, adiponektinu, leptinu, rezistinu a fosfolipázy A2 asociované s lipoproteiny (Lp-PLA2).

3.6.1. Imunonefelometrie

Imunonefelometrie je metoda založená na měření intenzity světla. Přes médium s dispergovanými částicemi prochází světlo, které je oslabeno rozptylem. Intenzita rozptýleného světla je měřena pod úhlem, který je odlišný od směru dopadajícího záření (obvykle 90°). Intenzitu světla měříme za pomoci spektrofotometru (171). Hladiny CRP byly určeny za pomoci imunonefelometrické analýzy na přístroji Immage 800 firmy Beckman (USA) s reagensy téže firmy.

3.6.2. ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay)

ELISA je široce používána imunologická metoda pro detekci a kvantifikaci specifických antigenů nebo protilátek v daném vzorku. Základní princip této metody je odvozen z radioimunoanalýzy (RIA). RIA poprvé popsali Solomon Berson a Rosalyn Yalow v roce 1960. Záslouhou za tuto činnost obdržela Rosalyn Sussman Yalow v roce 1977 Nobelovu cenu za medicínu. Následně byla RIA, z důvodu bezpečnostních opatření, modifikována a radioizotop byl nahrazen enzymem, čímž vznikly moderní EIA (angl. zkratka enzyme

immunoassay) a ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Tuto techniku poprvé popsali a vyvinuli Peter Perlmann a Eva Engvall na Stockholmské univerzitě ve Švédsku v roce 1971 (172). ELISA je založena na základní imunologické koncepci vázání antigenu na svou specifickou protilátku. To umožňuje detekci velmi malého množství antigenů, jakými jsou proteiny, peptidy, hormony nebo protilátky v tekutém vzorku. EIA a ELISA využívají enzymy značené antigeny a protilátky k detekci biologických molekul, nejčastěji používanými enzymy jsou alkalická fosfatáza a glukózooxidáza. Imobilizovaný antigen je umístěn v 96 jamkových polystyrénových mikrotitračních destičkách. Antigen se detekuje za pomoci specifické protilátky. Následuje vizualizace pomocí druhé protilátky značené enzymaticky. Díky enzymu vzniká chromogenní substrát- barevný produkt. Výsledné zbarvení je úměrné koncentraci stanovovaného proteinu. ELISA má řadu variant, mezi které řadíme přímou, nepřímou, kompetitivní a sendvičovou (173). Ke stanovení sérové koncentrace leptinu, adiponektinu a resistinu byly použity komerční ELISA soupravy (R&D Systems, USA), a to Quantikine ELISA Human Leptin Immunoassay, Quantikine Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay, Quantikine Human Resistin Immunoassay. Koncentrace s lipoproteiny asociované fosfolipázy A2 (Lp-PLA2) byla změřena pomocí soupravy ELISA Lp-PLA2 (Cloud-Clone Corp, USA). Ve všech případech se jednalo o ELISA metodiku. Při analýze jsme postupovali dle doporučení výrobce. Pro měření barevné změny (absorbance) byl použit u všech měřených parametrů ELISA reader Multiskan a software Genesis (Thermo Fisher Scientific, USA). Koncentrace všech měřených parametrů byly vypočteny z kalibračních křivek.

3.7. Statistická analýza

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software NCSS 10 (NCSS 10 Statistical Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss). Bylo vytvořeno osm skupin, které jsou rozdělené dle nemoci, kuřáctví a MetS. Byla použita neparametrická Kruskal-Wallisova jednofaktorová analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním Dunnovým testem s Bonferroni modifikací. Výsledky byly považovány za významné, pokud hladina významnosti (p) byla nižší než 0,05.

3.8. Etické aspekty

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové, všichni pacienti i z kontrolní skupiny byli seznámeni se studií a podepsali informovaný souhlas.

4. Výsledky

Zkoumaná skupina pozůstává ze 74 pacientů (PP), 41 mužů a 33 žen. Z toho 12 pacientů (16,2 %) trpělo mírnou psoriázou (PASI < 10), 44 pacientů (59,5 %) mělo střední (PASI 10–20) psoriázou a u 18 pacientů (24,3 %) byla diagnostikována závažná forma psoriázy (PASI > 20). Medián (dolní a horní kvartil) PASI skóre byl 15,3 (12–19,9).

Metabolický syndrom byl detekován u 61 % (n = 45) PP: u 25 mužů (56 %) a u 20 žen (44 %). V kontrolní skupině byl zjištěn MetS u 48 % (n = 31) probandů: u 17 mužů (55 %) a u 14 žen (45 %). Rozdíly v počtu mužů a žen byly mezi skupinami zanedbatelné. MetS byl analyzován u 50 % kuřáků s lupénkou a 35 % kuřáků kontrolní skupiny. Dále jsme MetS zjistili u 68,2 % nekuřáků PP a u 53,3 % nekuřáků KS. Výsledky práce jsou zobrazeny v tabulkách a grafech.

Tabulka 3

Shrnuje demografické a laboratorní nálezy u pacientů (PP) a kontrol (KS). Zjistili jsme významně vyšší hodnoty BMI ($p < 0,05$) a DTK ($p < 0,05$) u PP ve srovnání s KS. Obvod pasu ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,05$) a DTK ($p < 0,01$) u mužů s psoriázou byly významně vyšší než u mužů bez psoriázy. BMI – body mass index, DTK – diastolický tlak, STK – systolický tlak, HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Věk je uvedený v průměru, ostatní hodnoty jsou v mediánu. V závorce je dolní a horní kvartil.

	PP (n = 74)	KS (n = 65)	p
Věk	50,4 (18–80)	51,6 (20–65)	NS
Pohlaví (muži : ženy)	41 : 33	33 : 32	NS
BMI (kg/m²)	28,6 (24-32,9)	26,8 (24,5-29,8)	<0,05
BMI muži (kg/m²)	30,7 (24,8-37,7)	26,8 (24,5-30)	<0,05
BMI ženy (kg/m²)	27,5 (23,7-30,4)	26,8 (24,3-29,5)	NS
Obvod pasu muži (cm)	110 (93-128,5)	99 (93-107)	<0,05
Obvod pasu ženy (cm)	94 (80,5-103,5)	85,5 (80,2-101,2)	NS
DTK (mmHg)	90 (80-91)	84 (77-92)	<0,05
DTK muži (mmHg)	90 (80-97,5)	84 (77-89)	<0,01
DTK ženy (mmHg)	85 (80-90)	83,5 (77-94)	NS
STK (mmHg)	140 (129-150)	140 (127-148)	NS
STK muži (mmHg)	140 (120-150)	140 (129,5-148)	NS
STK ženy (mmHg)	135 (130-152,5)	140 (120,5-148,8)	NS
HDL muži (mmol/l)	1,1 (0,9-1,40)	1,0 (0,9-1,3)	NS
HDL ženy (mmol/l)	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (0,9-1,2)	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1,5 (1,0-2,2)	1,2 (0,9-1,7)	NS
Triglyceridy muži (mmol/l)	1,67 (1,12-2,53)	1,53 (1,07-2,11)	NS
Triglyceridy ženy (mmol/l)	1,36 (1,01-2,06)	1,23 (0,88-1,59)	NS
Glukóza (mmol/l)	5,8 (5,1-7,2)	5,6 (4,9-6,6)	NS
Glukóza muži (mmol/l)	6,1 (5,45-7,3)	5,78 (5,01-6,65)	NS
Glukóza ženy (mmol/l)	5,5 (4,8-6,7)	5,32 (4,53-6,71)	NS

Tabulka 4

Uvádí zánětlivé parametry u pacientů (PP) a kontrol (KS). Analyzovali jsme významně vyšší hladiny CRP ($p < 0,001$), leptinu ($p < 0,01$), rezistinu ($p < 0,01$) a Lp-PLA2 ($p < 0,001$) u PP v porovnání s KS. CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Hodnoty jsou v mediánu, v závorce je dolní a horní kvartil.

	PP (n = 74)	KS (n = 65)	p
CRP (mg/l)	6,1 (2,6-9,2)	2,2 (1,4-3,8)	<0,001
Adiponektin (mg/l)	9,3 (4,8-16,1)	10,8 (6,9-19,1)	NS
Leptin (ug/l)	20,7 (8,3-34,7)	10,4 (4,9-18,1)	<0,01
Rezistin (ng/ml)	11,7 (8,4-16,8)	9,6 (7,9-11,8)	<0,01
Lp-PLA2 (ng/ml)	999,7 (732,5-1244,5)	631,0 (424,0-790,5)	<0,001

Tabulka 5

Sumarizuje zánětlivé parametry u pacientů (PP) a kontrol (KS) s ohledem na metabolický syndrom (MetS). Měřili jsme významně vyšší CRP ($p < 0,01$), leptin ($p < 0,01$), rezistin ($p < 0,05$) a Lp-PLA2 ($p < 0,001$) u PP s MetS v porovnání s KS s MetS. Adiponektin ($p < 0,01$) byl nižší u PP s MetS v porovnání s KS s MetS. Hladiny Lp-PLA2 ($p < 0,001$) byly vyšší i ve skupině PP bez MetS v porovnání s KS bez MetS. Ve skupině PP s MetS v porovnání s PP bez MetS byl významně vyšší leptin ($p < 0,05$) a nižší adiponektin ($p < 0,001$). CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Hodnoty jsou v mediánu, v závorce je dolní a horní kvartil.

	PP s MetS (n = 45)	KS s MetS (n = 31)	p	PP bez MetS (n=29)	KS bez MetS (n=34)	p	PP s MetS (n = 45)	PP bez MetS (n = 29)	p
CRP (mg/l)	6,6 (2,9- 11,0)	2,4 (1,5- 5,4)	<0,01	3,9 (1,8- 7,4)	2,2 (1,4- 3,6)	NS	6,6 (2,9- 11,0)	3,9 (1,8- 7,4)	NS
Adiponektin (mg/l)	6,0 (4,1- 11,7)	12,9 (7,7- 19,5)	<0,01	13,4 (7,5- 23,8)	9,7 (4,7- 18,0)	NS	6,0 (4,1- 11,7)	13,4 (7,5- 23,8)	<0,001
Leptin (ug/l)	26,0 (12,4- 38,1)	10,5 (5,7- 20,6)	<0,01	12,1 (5,8- 26,5)	9,2 (3,9- 15,0)	NS	26,0 (12,4- 38,1)	12,1 (5,8- 26,5)	<0,05
Rezistin (ng/ml)	11,8 (8,4- 15,6)	9,5 (8,1- 10,8)	<0,05	11,4 (9,3- 20,3)	9,8 (7,9- 12,7)	NS	11,8 (8,4- 15,6)	11,4 (9,3- 20,3)	NS
Lp-PLA2 (ng/ml)	1007 (761- 1245)	636 (486- 887)	<0,001	942 (660- 1242)	579 (408- 719)	<0,001	1007 (761- 1245)	942 (660- 1242)	NS

Tabulka 6

Popisuje hodnoty parametrů MetS a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami s ohledem na kuřáckou anamnézu. Nalezli jsme významně vyšší BMI ($p < 0,01$), obvod pasu u mužů ($p < 0,01$) u nekuřáků PP v porovnání s nekuřáky KS. Kuřáci PP měli významně vyšší DTK ($p < 0,05$) a ženy HDL ($p < 0,05$) v porovnání s kuřáky KS. BMI – body mass index, DTK – diastolický tlak, STK – systolický tlak, HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Věk je udán jako průměr, ostatní hodnoty jsou uvedeny v mediánu. V závorce je dolní a horní kvartil.

	PP kuřáci (n=30)	KS kuřáci (n=20)	p	PP nekuřáci (n=44)	KS nekuřáci (n=45)	p
Věk	41,2	48,4		56,8	53	
Pohlaví (muži:ženy)	17:13	13:7		24:20	20:25	
BMI (kg/m²)	26,5 (22,23-30,08)	26,01 (23,43-28,76)	NS	30,85 (25-35,05)	27,2 (24,96-30,05)	<0,01
Obvod pasu muži (cm)	93 (81,5-109)	96 (89-105)	NS	116 (104-136)	101 (98-109,25)	<0,01
Obvod pasu ženy (cm)	88 (78-103)	82 (78-96)	NS	96 (87-104,75)	87 (81,5-102)	NS
DTK (mmHg)	85 (80-96,25)	79,5 (73,25-87,25)	<0,05	90 (80-90)	85 (78-93)	NS
STK (mmHg)	130 (120-150)	130,5 (112-140)	NS	140 (130-150)	144 (130,5-150)	NS
HDL muži (mmol/l)	1,25 (1-1,5)	0,99 (0,83-1,33)	NS	1,1 (0,92-1,25)	1,07 (0,98-1,4)	NS
HDL ženy (mmol/l)	1,2 (1,02-1,33)	0,98 (0,85-1,15)	<0,05	1,21 (1-1,69)	1,17 (1-1,31)	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1,62 (1,04-2,04)	1,45 (1,08-2,02)	NS	1,47 (1,1-2,42)	0,93 (1,26-1,69)	NS
Glukóza (mmol/l)	5,35 (4,8-6,75)	5,24 (4,56-6,64)	NS	6 (5,5-8,5)	5,75 (4,99-6,68)	NS

Tabulka 7

Zobrazuje hodnoty zánětlivých parametrů a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami s ohledem na kuřáckou anamnézu. Analyzovali jsme významně vyšší CRP ($p < 0,001$), leptin ($p < 0,001$), rezistin ($p < 0,01$) u PP nekuřáků v porovnání s nekuřáky KS. Lp-PLA2 ($p < 0,001$) je významně vyšší jak u kuřáků, tak u nekuřáků u PP v porovnání s kuřáky/nekuřáky KS. CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Hodnoty jsou v mediánu, v závorce je dolní a horní kvartil.

	PP kuřáci (n=30)	KS kuřáci (n=20)	p	PP nekuřáci (n=44)	KS nekuřáci (n=45)	p
CRP (mg/l)	3,75 (1,6-9,51)	2,28 (1,27-4,57)	NS	6,31 (3,15-9,62)	2,2 (1,51-3,55)	<0,001
Adiponektin (mg/l)	8,57 (4,89-17,08)	10,8 (5,05-19,63)	NS	9,51 (4,71-13,78)	11,1 (7,14-18,55)	NS
Leptin (ug/l)	13,2 (4,84-28,43)	6,04 (3,34-13,8)	NS	26,1 (12,23-38,13)	12,3 (6,05-19,5)	<0,001
Rezistin (ng/ml)	11,1 (8,25-15,15)	9,75 (7,95-12,55)	NS	12,2 (9,65-20,48)	9,5 (7,85-11,75)	<0,01
Lp-PLA2 (ng/ml)	983 (730,63-1223,13)	572 (408,25-693,5)	<0,001	1006,5 (712,5-1262,13)	659 (467-822,5)	<0,001

Tabulka 8

Uvádí hodnoty zánětlivých parametrů a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou a u kontrol s ohledem na kuřáckou anamnézu. Leptin ($p < 0,01$) je významně vyšší u PP nekuřáků v porovnání s PP kuřáky. PASI ($p < 0,05$) je významně vyšší u PP kuřáků v porovnání s nekuřáky PP. CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, PASI – psoriasis area and severity index, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Hodnoty jsou v mediánu, v závorce je dolní a horní kvartil.

	PP nekuřáci (n=44)	PP kuřáci (n=30)	p	KS nekuřáci (n=45)	KS kuřáci (n=20)	p
CRP (mg/l)	6,31 (3,15-9,62)	3,75 (1,6-9,51)	NS	2,2 (1,51-3,55)	2,28 (1,27-4,57)	NS
Adiponektin (mg/l)	9,51 (4,71-13,78)	8,57 (4,89-17,08)	NS	11,1 (7,14-18,55)	10,8 (5,05-19,63)	NS
Leptin (ug/l)	26,1 (12,23-38,13)	13,2 (4,84-28,43)	<0,01	12,3 (6,05-19,5)	6,04 (3,34-13,8)	NS
Rezistin (ng/ml)	12,2 (9,65-20,48)	11,1 (8,25-15,15)	NS	9,5 (7,85-11,75)	9,75 (7,95-12,55)	NS
Lp-PLA2 (ng/ml)	1006,5 (712,5-1262,13)	983 (730,63-1223,13)	NS	659 (467-822,5)	572 (408,25-693,5)	NS
PASI	14,2 (11,45-17,33)	17,7 (13,73-23,76)	<0,05			

Tabulka 9

Udává hodnoty parametrů MetS a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou s MetS a bez MetS v porovnání s kontrolami s MetS a bez MetS. Hodnoty jsou porovnávány u kuřáků a nekuřáků. BMI ($p < 0,05$) bylo významně vyšší u nekuřáků PP s MetS v porovnání s nekuřáky KS s MetS. BMI – body mass index, DTK – diastolický tlak, STK – systolický tlak, HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Věk je uvedený v průměru, ostatní hodnoty jsou v mediánu. V závorce je dolní a horní kvartil.

		PP s MetS	KS s MetS	p	PP bez MetS	KS bez MetS	p
Počet	Kuřáci	15 (50%)	7 (35%)		15 (50%)	13 (65%)	
	Nekuřáci	30 (68,2%)	24 (53,3%)		14 (31,8%)	21 (46,7%)	
Věk	Kuřáci	51 (37-61)	58 (51-60)	NS	33 (22-43)	52 (32-58)	NS
	Nekuřáci	62 (48-65,5)	57,5 (52-62,5)	NS	62,5 (38-67,8)	54 (50-58,5)	NS
Pohlaví (muži:ženy)	Kuřáci	(7:8)	(5:2)	NS	(10:5)	(8:5)	NS
	Nekuřáci	(18:12)	(12:12)	NS	(6:8)	(8:13)	NS
BMI (kg/m²)	Kuřáci	28,7 (27,2-30,9)	26,8 (24,9-32,1)	NS	22,9 (19,4-26,2)	25,1 (23,1-27,8)	NS
	Nekuřáci	32,2 (30,2-38,7)	28,6 (26,2-31,5)	<0,05	24,8 (23,8-28,5-)	25,6 (24,5-27,5)	NS
Obvod pasu muži (cm)	Kuřáci	109 (98-130)	103 (94-108)	NS	83 (77-93)	92 (75-99)	NS
	Nekuřáci	128 (112-137)	106 (101-122)	NS	93 (77-99)	98 (90-101)	NS

Obvod pasu ženy (cm)	Kuřáci	95 (80-103)	94 (84-103)	NS	79 (77-103)	81 (78-89)	NS
	Nekuřáci	102 (93-110)	91 (83-104)	NS	86 (79-99)	85 (80-99)	NS
DTK (mmHg)	Kuřáci	90 (80-100)	89 (79-96)	NS	80 (80-90)	74 (71-84)	NS
	Nekuřáci	90 (80-91)	89 (81-95)	NS	90 (80-91)	83 (76-90)	NS
STK (mmHg)	Kuřáci	150 (130-160)	140 (137-159)	NS	120 (120-130)	120 (111-131)	NS
	Nekuřáci	140 (130-151)	148 (136-157)	NS	148 (120-150)	138 (125-145)	NS
HDL muži (mmol/l)	Kuřáci	1,1 (1-1,4)	0,84 (0,81-1,21)	NS	1,43 (1,08-1,54)	1,11 (0,93-1,4)	NS
	Nekuřáci	1 (0,75-1,22)	1 (0,95-1,59)	NS	1,255 (1,1-1,6725)	1,075 (1,055-1,365)	NS
HDL ženy (mmol/l)	Kuřáci	1,14 (1,01-1,34)	0,96 (0,84-1,08)	NS	1,25 (1,1-1,4)	0,98 (0,86-1,28)	NS
	Nekuřáci	1,2 (0,86-1,4)	1,11 (0,96-1,25)	NS	1,6 (1,23-1,77)	1,23 (1,1-1,49)	NS
Triglyceridy (mmol/l)	Kuřáci	1,81 (1,48-2,43)	2,17 (1,14-3,09)	NS	1,05(0,69-1,41)	1,29 (0,7-1,62)	NS
	Nekuřáci	1,74 (1,33-2,79)	1,48 (1,06-2,12)	NS	1,19 (0,69-1,33)	1,14 (0,82-1,52)	NS
Glukóza (mmol/l)	Kuřáci	6,2 (4,8-6,9)	5,8 (5,3-7,9)	NS	5,3 (4,9-6,7)	4,89 (4,38-6,37)	NS
	Nekuřáci	6,5 (5,7-10,9)	6,31 (5,8-7)	NS	5,5 (4,88-6,03)	5,02 (4,28-5,69)	NS

Tabulka 10

Popisuje hodnoty parametrů zánětu a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou s MetS a bez MetS v porovnání s kontrolami s MetS a bez MetS. Hodnoty jsou porovnávány u kuřáků a nekuřáků. Hladiny CRP ($p < 0,01$), leptinu ($p < 0,05$) a Lp-PLA2 ($p < 0,01$) jsou významně vyšší u nekuřáků PP s MetS v porovnání s nekuřáky KS s MetS. Hladiny Lp-PLA2 ($p < 0,01$) jsou také významně zvýšené u kuřáků PP bez MetS v porovnání s kuřáky KS bez MetS. Významně vyšší bylo PASI ($p < 0,05$) u kuřáků PP bez MetS v porovnání s nekuřáky PP bez MetS. CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, PASI – psoriasis area and severity index, p – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní. Hodnoty jsou uvedeny v mediánu, v závorce je dolní a horní kvartil.

		PP s MetS	KS s MetS	p	PP bez MetS	KS bez MetS	p
CRP (mg/l)	Kuřáci	6,8 (2,1-11,2)	2,66 (1,19-8,39)	NS	2,65 (1,6-8,18)	1,98 (1,33-3,74)	NS
	Nekuřáci	6,47 (3,25-11,2)	2,17 (1,51-3,61)	<0,01	5,3 (2,54-7,08)	2,2 (1,62-3,59)	NS
Adiponektin (mg/l)	Kuřáci	5,13 (4,43-11,6)	16,8 (7,53-28,4)	NS	14,3 (7,04-23,9)	9,92 (4,68-18,35)	NS
	Nekuřáci	7,32 (3,63-12,08)	12,2 (7,78-18,83)	NS	13,15 (23,5-9,02)	9,39 (4,9-18,15)	NS
Leptin (ug/l)	Kuřáci	17,7 (8,3-34,3)	10,5 (3,65-6,02)	NS	6,65 (1,84-20,4)	6,05 (3,14-17,75)	NS
	Nekuřáci	29,7 (14,95-42,23)	11,9 (6,18-22,4)	<0,05	13,25 (9,5-33,85)	14,8 (5,5-12,6)	NS
Resistin	Kuřáci	11,4 (8,1-14,5)	9,8 (8,1-10,8)	NS	10,9 (8,4-15,3)	9,7 (7,6-13,4)	NS

(ng/ml)	Nekuřáci	12 (9,5-17,4)	9,3 (7,8-10,8)	NS	14,2 (9,7-21,8)	9,9 (7,9-12,2)	NS
Lp- PLA2 (ng/ml)	Kuřáci	938 (623-1149,5)	636 (415-819)	NS	1073 (755-1282)	431 (382-692)	<0,01
	Nekuřáci	1352 (777,9-1099,5)	645 (498,5-932,8)	<0,01	826 (615-1096)	679 (433-723)	NS
PASI	Kuřáci	14,4 (9,6-20,4)			20,2 (16,2-29,8)		PP bez Mets kuřáci vs nekuřáci <i>p</i> <0,05
	Nekuřáci	13,8 (10,2-18,1)			15 (11,9-17,1)		NS

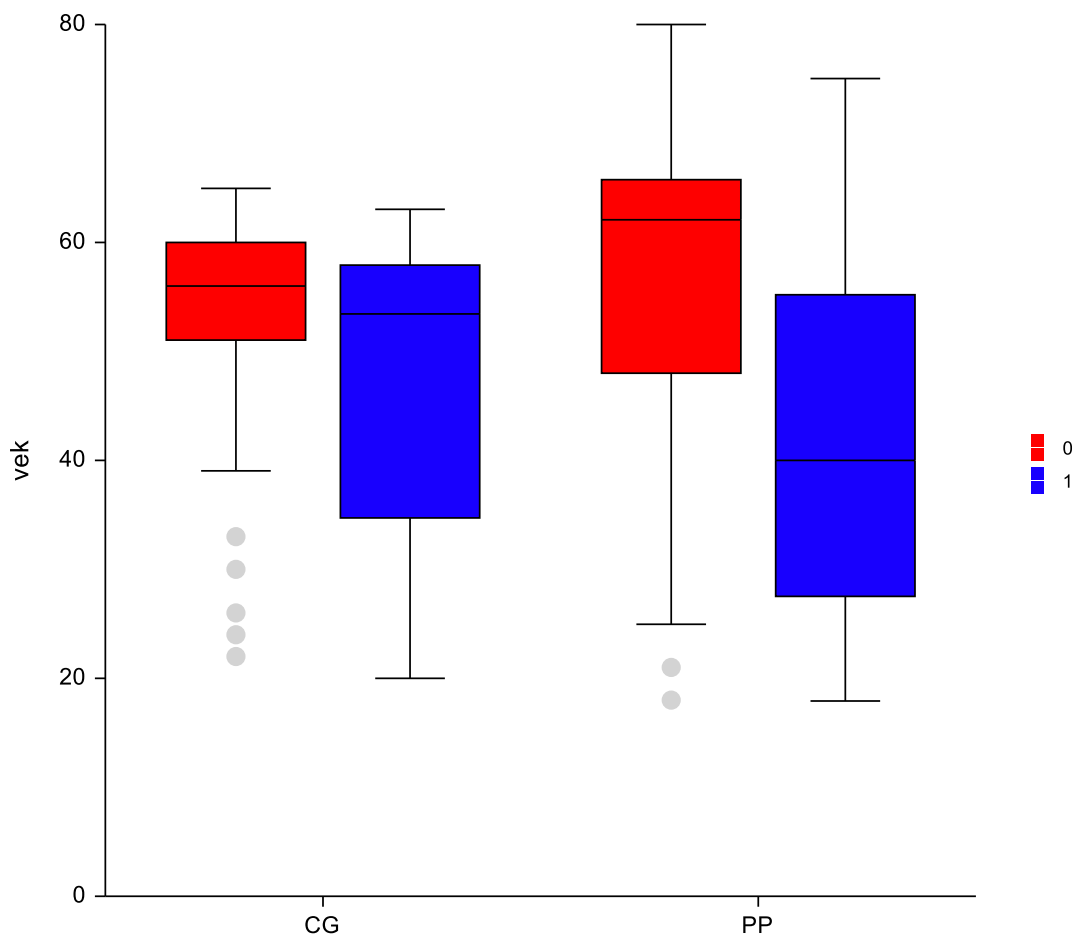
Tabulka 11

Statisticky signifikantní hladiny významnosti (*p*) MetS a zánětlivých parametrů v závislosti na nemoci, kouření a MetS. CRP – C-reaktivní protein, Lp-PLA2 – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny, *p* – hladina významnosti, NS – není statisticky signifikantní.

	Lupénka	MetS	Lupénka+ MetS	Kuřáctví	Lupénka+ kouření	MetS+kouření
Věk	NS	<i>p</i> <0,05	NS	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,05	NS
CRP	<i>p</i> <0,01	NS	NS	NS	NS	NS
LpPLA2	<i>p</i> <0,001	NS	NS	NS	NS	NS
Adiponektin	NS	NS	<i>p</i> <0,001	NS	NS	NS
Leptin	<i>p</i> <0,01	NS	NS	<i>p</i> <0,05	NS	NS
Resistin	<i>p</i> <0,01	NS	NS	NS	NS	NS

Krabičkový graf 1

S jedním dělením a se dvěma děleními, čára uvnitř krabičky je medián, krabička je v pozici 1. a 3. kvartilu. CG-kontrolní skupina, PP- pacienti s psoriázou.



5. Diskuse

Metabolický syndrom, kouření a lupénka

Prevalence MetS u české populace, v rámci epidemiologické studie post-MONICA (2006–2009, n = 3609, věk 25–64), byla stanovena na 37,6 % u mužů a 25,9 % u žen (174). Riziko vzniku MetS stoupá s věkem. Zastoupení MetS ve Spojeném království ve věku 20–29 let je 6,7 %, ve věku 60–69 let 43,5 % a u probandů nad 70 let je prevalence 42 % (77). Přítomnost MetS je vyšší u žen, které dosáhnou 50-ti let, což je způsobeno poklesem hladin estrogenu. Pod jeho vlivem jsou hladiny HDL-cholesterolu vyšší než u mužů. Tuk se hromadí převážně na úrovni gluteální a kyčelní kosti, než abdominálně (175). Dosavadní klinické studie zjistily, že pacienti s lupénkou mají, v porovnání s běžnou populací, větší predispozici trpět MetS a jeho komponentami (105, 176, 177, 178, 179, 180). Amstrong a kol. v systematickém přehledu posoudili 12 studií z období od roku 2006 do roku 2012, zabývajících se lupénkou ve spojení s MetS. Celkový počet účastníků byl 1,4 milionů, ze kterých bylo 41 853 postiženo lupénkou. Výsledkem je vyšší výskyt MetS u pacientů s lupénkou (OR 2,26) (105). V těchto studiích je nutné zaměřit se na průměrný věk sledované skupiny, protože riziko výskytu MetS stoupá s vyšším věkem. Navíc, pacienti se závažným průběhem lupénky jsou víc ohroženi MetS, než ti, s mírnou formou lupénky (5). Procentuální postižení pacientů s psoriázou MetS se ve studích liší. Danielsen a kol. sledovali skupinu s 1137 pacienty s převážně mírnou formou lupénky (557 žen průměrným věkem 57,3 let a 580 mužů s průměrným věkem 57,6 let). V této populační studii bylo statisticky významně vyšší zastoupení MetS u pacientů s psoriázou v porovnání s kontrolami (33 % vs 25 %, OR 1,43). Nicméně, nejsilnější souvislost mezi psoriázou a MetS byla zjištěna u mladých žen (176). Fernández-Armenteros a kol. vyzkoumali přítomnost MetS u 28,3 % pacientů s lupénkou v porovnání s 15,1 % u kontrolní skupiny. Sledovaných bylo 6868 pacientů s lupénkou s průměrným věkem 42 let. Z této skupiny 499 pacientů (7,29 %) trpělo závažnou formou lupénky (177). Love a kol. detekovali MetS u 40 % pacientů s psoriázou v porovnání s 23 % u kontrol (studie byla složena ze 6549 účastníků ve věku 20–59 let) (178). Z uvedených studií, Milčić a kol. zjistili procentuálně nejvyšší prevalenci MetS u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami. MetS byl zjištěn u 45,1 % psoriatiků v porovnání s 19,6 % u kontrolní skupiny. Průměrný věk pacientů však byl v této skupině signifikantně vyšší než průměrný věk kontrol (53,54 vs. 43,69) a počet mužů byl vyšší než počet žen. Také podíl kuřáků byl v hodnocené skupině pacientů statisticky významně vyšší než u kontrol (179). Zindanci a kol. našli statisticky významně vyšší zastoupení MetS u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou. Předmětem

studie byla skupina pacientů a kontrol starších než 40 let a počet kuřáků byl významně vyšší u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou. (35,7 % vs 24,3 %) (180). V naší studii trpělo MetS 60,8 % pacientů s lupénkou a 47,7 % jedinců z kontrolní skupiny. Průměrný věk u obou skupin byl vyšší než 50 let. To znamená, že zastoupení MetS u kontrolní skupiny přibližně odpovídá běžné starší populaci. Zastoupení MetS u pacientů s lupénkou je však vyšší, což potvrzuje dosavadní poznatky. Pacienti naší skupiny měli v 59,5 % středně závažný průběh lupénky (PASI 10–20) a závažným průběhem lupénky (PASI > 20) trpělo 24,3 % pacientů.

Kouření je modifikovatelným rizikovým faktorem MetS. Mezi kouřením a rizikem MetS existuje pozitivní vztah. Kouření ovlivňuje více složek MetS. Vede k okamžitému zvýšení krevního tlaku, srdeční frekvence a kontraktility myokardu. Tyto změny jsou z velké části důsledkem silných sympatomimetických účinků nikotinu (181). Navíc, nikotin zvyšuje pravděpodobnost inzulínové rezistence a vede k přebytku kortizolu, který se může podílet na vzniku abdominální obezity (182). Kouření více než 15 cigaret denně souvisí s rozvojem psoriázy (183). Kouření zvyšuje oxidační stres, mění funkci a morfologii neutrofilních granulocytů a také stimuluje produkci cytokinů (interleukinů, TNF- α), které mají vliv na závažnost psoriázy. Celosvětově je 1,1 miliardy kuřáků, což je přibližně třetina dospělé populace (182). V České republice bylo v roce 2015 celkem 24,1 % kuřáků tabáku (64). U pacientů s psoriázou byla prokázána vyšší prevalence kouření než u normální populace (108). Poměr kuřáků u pacientů s psoriázou je ve studiích různý. Zastoupení mužů, kuřáků s lupénkou, bylo v práci Danielsen a kol. 31 % a tento počet byl signifikantně vyšší než u kontrol a podíl žen, kuřáček s lupénkou, byl 22,8 % (176). Podobně – 29 % kuřáků s lupénkou bylo ve sledované skupině ve studii Milčić a kol. (179). Adışen a kol. zjistili, že podíl kuřáků s lupénkou je 50,3 % a 69,6 % subjektů kouřilo před stanovením diagnózy. Vysoký podíl kouření před určením psoriázy naznačuje vztah mezi kouřením a rizikem vzniku lupénky (108). Procentuální zastoupení kuřáků v naší studijní skupině bylo 40,5 %, což je vyšší než v běžné populaci a než u kontrolní skupiny (30,8 % kuřáků). Po zanechání kouření bylo pozorováno postupné snížení rizika onemocnění (68). V naší studii jsme zjistili statisticky významně vyšší hodnoty PASI ($p < 0,05$; tabulka 8) u pacientů kuřáků v porovnání s pacienty nekuřáky. Při porovnávání pacientů kuřáků a nekuřáků bez MetS se tento výsledek potvrdil ($p < 0,05$; tabulka 10). Proto se předpokládá, že samotné kouření je nezávislým faktorem vedoucím ke zhoršení závažnosti onemocnění. Větší množství studií hodnotilo spojení mezi psoriázou, MetS a kouřením. Gisondi a kol. zjistili, že ačkoli lidé s psoriázou kouří častěji, asociace mezi MetS a psoriázou

neměla spojitost s kouřením (107). V dalším výzkumu, který provedli Owczarczyk-Saconek a kol., nebyly zjištěny žádné rozdíly v prevalenci MetS, obezity, inzulínové rezistence a hypertenze mezi pacienty s lupénkou, kteří kouřili a mezi kontrolní skupinou. Prevalence MetS u pacientů kuřáků s lupénkou byla 27,58 % a u kontrolní skupiny 25,2 % (184). V naší studii jsme detekovali MetS u 50 % kuřáků s lupénkou a 35 % kuřáků kontrolní skupiny. Dále jsme MetS zjistili u 68,2 % nekuřáků PP a u 53,3 % nekuřáků KS. To znamená, že kouření, tak jako u výše popsaných studií, ani v naší práci, nemělo statisticky významný vliv na prevalenci MetS u pacientů ani u kontrol.

Arteriální hypertenze, kouření a lupénka

Spojitost mezi lupénkou a arteriální hypertenzí zmiňují vícere studie (91, 92, 93, 94). Předpokládá se, že ústřední roli ve zvýšení krevního tlaku hraje endotelin-1. Endotelin-1, autokrinní růstový faktor, je produkován keratinocyty psoriatických ložisek ve zvýšené míře. K hypertenzi vede prostřednictvím systémového vasokonstrikčního účinku (108). Jak již bylo zmíněno, prevalence hypertenze v ČR se pohybuje u populace ve věku 25–64 let kolem 40 % a její výskyt stoupá s věkem (90). Zastoupení hypertenze u pacientů s psoriázou bylo ve studii Adışen a kol. 14,3 % (108). Ve studii Fernández-Armenteros a kol. byla zjištěna prevalence hypertenze 31,2 % (177). V naší skupině byla detekována hypertenze u 79,7 % psoriatiků v porovnání se 70,8 % u kontrolní skupiny. Vysoké procentuální zastoupení arteriální hypertenze můžeme zřejmě přičítat vyššímu věku a vyššímu BMI u obou skupin. Queiro a kol. zjistili, že každý zvýšený bod indexu BMI prohlubuje riziko hypertenze o 13 % a také, že pokud se objeví lupénka u pacienta staršího než 40 let, tak se s každým dalším rokem života zvyšuje riziko hypertenze o 4 % (185). V naší studii jsme měřili statisticky významně vyšší diastolický tlak (DTK) u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$; tabulka 3). Po rozdělení dle pohlaví, byl DTK vyšší u mužů s lupénkou ($p < 0,01$; tabulka 3). Dopad kouření na hodnoty krevního tlaku je sporný. U kuřáků se popisuje zvýšené uvolňování tromboxanu A₂, který má významný vasokonstrikční efekt a vede k arteriální tuhosti u kuřáků. Inhibuje vznik oxidu dusnatého, což též způsobuje poškození endotelu s neschopností vasodilatace (186). V prezentované práci jsme zjistili statisticky významnou elevaci DTK ve skupině pacientů kuřáků v porovnání s kuřáky kontroly ($p < 0,05$; tabulka 6).

Diabetes mellitus, hladiny glykémie, kouření a lupénka

Spojení lupénky a cukrovky 2. typu bylo poprvé popsáno v roce 1966 Brownsteinem a kol. (187). Metaanalýza z roku 2013 prozkoumala 42 studií a odhalila, že riziko vzniku diabetu mellitu 2. typu je u pacientů s psoriázou a s psoriatickou artritidou zvýšeno 1,76 krát (188). Dle jiné metaanalýzy, srovnávající 22 studií, je riziko cukrovky 2. typu u pacientů s lupénkou zvýšeno 1,42 násobně (189). A naopak, mezi jedinci s diabetes mellitus byl zaznamenán vyšší počet psoriatiků. Obě nemoci, lupénka i cukrovka, jsou asociované s chronickým zánětem díky TNF- α a ostatním prozánětlivým cytokinům jakými jsou interleukin 1 β (IL-1 β) a IL-6. Nízký stupeň zánětu vede k inzulínové rezistenci (190). Ve studii Fernández-Armenteros a kol. byl počet pacientů s lupénkou a diabetem signifikantně vyšší v porovnání s kontrolní skupinou (177). Některé studie však spojení lupénky a diabetu nepotvrdily (176, 179). V naší práci nebyly hladiny glykémie u pacientů statisticky významně vyšší nežli u kontrol. Kouření snižuje inzulínovou senzitivitu a je rizikem pro vznik cukrovky 2. typu (191). Je dobře známo, že silní kuřáci (kouření 20 a více cigaret/den) mají dvojnásobně vyšší předpoklad pro vznik cukrovky 2. typu a že kouření vede ke snížení glukózové tolerance (192). Metaanalýza hodnotící data z 88 studií, zahrnujících téměř 6 milionů účastníků, prokázala, že jak aktivní, tak pasivní kouření zvyšuje riziko incidence cukrovky 2. typu (193). V naší studii jsme v závislosti na kouření nezjistili žádné statisticky významné rozdíly v hladinách glykémie mezi sledovanými skupinami.

Lipidový metabolismus, kouření a lupénka

Porucha funkce kůže byla ve třicátých letech spojovaná se střevní malabsorpcí tuků. Lupénka byla považována za formu lipoidózy. Melczer a kol. popsali v roce 1963 souvislost mezi stupněm závažnosti psoriázy a metabolismem lipidů (194). Dosavadní výzkum ukázal, že nejčastějšími abnormalitami lipidového metabolismu u pacientů s psoriázou jsou zvýšené sérové koncentrace cholesterolu, LDL a TAG. A naopak, koncentrace HDL jsou snižené (20, 195, 196). Silně aterogenní oxidované LDL částice byly nalezeny i v kůži pacientů s lupénkou. Za oxidaci lipidů, proteinů a LDL jsou zodpovědné reaktivní formy kyslíku (ROS). ROS jsou u pacientů s lupénkou produkovány proteolytickými enzymy a myeloperoxidázou nadměrně. Jsou příčinou oxidačního stresu, který je jedním z důvodů chronického zánětu u psoriázy (196). V představené práci jsme u pacientů s lupénkou (bez ohledu na kuřáckou anamnézu) nezjistili statisticky významné rozdíly v hodnotách HDL nebo TAG v porovnání

s kontrolní skupinou. U kuřáků byly zjištěny signifikantně vyšší sérové hladiny cholesterolu, TAG a LDL. Nižší hladiny HDL jsou následkem elevace TAG (197). Příčina rozdílných hodnot lipidů u kuřáků není známá, ale spojitost můžeme hledat v rozdílných stravovacích návycích u kuřáků a nekuřáků (198). V naší studii jsme detekovali významně vyšší hodnoty HDL u kuřáček s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou kuřáček ($p < 0,05$; tabulka 6).

Psoriáza je asociována s vyššími hladinami BMI. Doposud bylo publikovaných 56 studií, které sledovaly vztah mezi psoriázou a hodnotou BMI, obezitou nebo nadváhou. Z nich 35 porovnávalo BMI mezi pacienty s psoriázou a kontrolami. Průměrný rozdíl v hodnotě BMI byl u pacientů s psoriázou 1,26 kg/m² u dospělých (69 844 jedinců s psoriázou a 617 844 kontrol) a 1,55 kg/m² u dětí (5–18 let). Ostatních 21 studií uvádí pozitivní vztah mezi BMI a lupénkou (199). Mezi BMI a PASI byla nalezena statisticky významná asociace (200). Statisticky signifikantně vyšší BMI u psoriatiků v porovnání s kontrolami potvrdil i náš výzkum ($p < 0,05$; tabulka 3). Co se týče pohlaví, muži s lupénkou měli statisticky signifikantně vyšší BMI ($p < 0,05$; tabulka 3) i obvod pasu ($p < 0,05$; tabulka 3) v porovnání s muži kontrolní skupiny. U kuřáků jsou měřeny v porovnání s kontrolami s ohledem na věk a pohlaví nižší hodnoty BMI (201), které jsou pravděpodobně důsledkem zvýšeného energetického výdeje a nižšího příjmu kalorií. Kouření zvyšuje výdej energie přibližně o 10 % (202). I když kuřáci mají tendenci k nižšímu BMI oproti nekuřákům, trpí častěji závažnější formou obezity – abdominální. Poměr mezi obvodem pasu a obvodem boků byl u kuřáků mužů i žen vyšší ve srovnání s nekuřáky (203). V představené studii jsme měřili statisticky významně vyšší BMI jak ve skupině nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,01$; tabulka 6), tak ve skupině nekuřáků a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ($p < 0,05$; tabulka 9). Tento výsledek může znamenat, že obezita a kouření jsou nezávislými faktory pro lupénku.

Zánětlivé markery, adipokiny, kouření a lupénka

C-reaktivní protein

Pacienti se středně závažnou až závažnou lupénkou mají signifikantně vyšší hodnoty CRP než zdravé kontroly (154). Toto zjištění potvrdila i naše studie, CRP bylo signifikantně vyšší u skupiny pacientů v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$; tabulka 4). Medián PASI u pacientů byl 17,1; co značí středně závažnou až závažnou lupénku. S kouřením je spojeno vyšší CRP (204). V naší práci jsme u kuřáků s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou

kuřáků nezjistili statisticky významné rozdíly. Detekovali jsme ale statisticky významně vyšší CRP ve skupině nekuřáků s lupénkou ve srovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,001$; tabulka 7). Vyšší CRP jsme také našli u nekuřáků s lupénkou a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ($p < 0,01$; tabulka 10). Vadakayil a kol. v roce 2015 popsal zvýšené hladiny CRP u psoriatických pacientů s MetS ve srovnání s pacienty bez MetS (205). Také jsme zjistili vyšší, ale nevýznamně, hladinu CRP u pacientů s lupénkou s MetS ve srovnání s pacienty s psoriázou bez MetS (tabulka 5). Naši psoriatictí pacienti s MetS mají CRP významně vyšší než kontrolní skupina s MetS ($p < 0,01$; tabulka 5).

Adiponektin

Bylo prozkoumáno 25 studií, které porovnávají cirkulující koncentrace adiponektinu u pacientů s psoriázou. Zjistilo se, že pacienti s lupénkou mají v průměru o 1,87 $\mu\text{g/mL}$ nižší hladiny adiponektinu v porovnání s kontrolní skupinou (3). MetS a BMI jsou klíčovými determinanty hladin adiponektinu u pacientů s psoriázou. U pacientů s nižším BMI a bez MetS byly hladiny adiponektinu významně vyšší (206). Pro adiponektin v naší studii vycházela významně interakce nemoci a MetS ($p < 0,001$; tabulka 5). Při srovnání skupin, aniž bychom je rozdělili na základě přítomnosti MetS, byla hladina adiponektinu u PP nevýznamně snížena (tabulka 4). Také jsme zjistili signifikantně nižší hladinu adiponektinu ve skupině pacientů s MetS v porovnání s kontrolní skupinou s MetS ($p < 0,01$; tabulka 5). U kuřáků popisují studie hypoadiponektinémii (207, 208, 209). V naší práci jsme neměřili rozdíly v hodnotách adiponektinu po rozdělení skupin dle kouření.

Leptin

Hladinám leptinu u lupénky se věnovalo 26 studií. Vyhodnotily, že pacienti s lupénkou mají statisticky významně vyšší koncentraci sérového leptinu v porovnání s kontrolní skupinou v průměru o 5,64 ng/mL (3). V naší studii jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny leptinu u PP v porovnání s KS ($p < 0,01$; tabulka 4). Hladiny leptinu jsou zvýšené jak u pacientů s lupénkou, tak u obézních jedinců a pozitivně korelují se závažností lupénky i s BMI (208). V představeném výzkumu jsme měřili významně vyšší hladinu leptinu u PP s MetS ve srovnání s KS s MetS ($p < 0,01$; tabulka 5) a také u PP s MetS v porovnání s PP bez MetS ($p < 0,05$; tabulka 5). Sérové koncentrace leptinu jsou signifikantně vyšší u mužů kuřáků než

u nekuřáků (210). V naší studii jsme tento fakt nepotvrdili. Statisticky významně vyšší hladiny leptinu jsme našli u nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky KS ($p < 0,001$; tabulka 7) a ve skupině nekuřáků s lupénkou a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ($p < 0,05$; tabulka 10). Také pacienti nekuřáci měli významně vyšší hladiny leptinu v porovnání s pacienty kuřáky ($p < 0,01$; tabulka 8).

Resistin

Cirkulující resistin u pacientů s lupénkou studovalo 15 prací. Sérové koncentrace resistinu jsou v průměru o 4,66 ng/mL vyšší u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami (3). My jsme zjistili významně zvýšenou hladinu resistinu u PP ve srovnání s KS ($p < 0,01$; tabulka 4). Dosavadní vědecké poznatky prokazují, že zvýšené hladiny resistinu u pacientů s psoriázou nesouvisí s obezitou (5). V naší práci měli pacienti s lupénkou a s MetS významně vyšší hladiny resistinu ve srovnání s kontrolami s MetS ($p < 0,05$; tabulka 5). U mužů kuřáků jsou hladiny resistinu významně vyšší než u nekuřáků (210). Nikotin může zvyšovat sekreci resistinu prostřednictvím sodno-draselné pumpy v adipocytech (211). Tuto skutečnost jsme nepotvrdili. Analyzovali jsme, že hodnoty resistinu byly statisticky významně vyšší u nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,01$; tabulka 7).

Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2)

Toho času nejsou hladiny Lp-PLA2 dostatečně prozkoumané v souvislosti s lupénkou. Holzer a kol. ve svých dvou studiích popisují zvýšenou aktivitu Lp-PLA2 u PP (103, 169). Zvýšená aktivita Lp-PLA2 je spojena s MetS a výskytem fatálních a nefatálních kardiovaskulárních onemocnění (212). V souladu s těmito studiemi jsme pozorovali signifikantně zvýšenou hladinu Lp-PLA2 u psoriatických pacientů ve srovnání s kontrolami ($p < 0,001$; tabulka 4), u pacientů s MetS ve srovnání s kontrolami s MetS ($p < 0,001$; tabulka 5) a u pacientů bez MetS ve srovnání s kontrolami bez MetS ($p < 0,001$; tabulka 5). Je třeba poznamenat, že jsme zjistili nevýznamně vyšší hladinu Lp-PLA2 u pacientů s MetS ve srovnání s pacienty bez MetS (tabulka 6). Všechna tato fakta podporují předpoklad o přítomnosti subklinické aterosklerózy u pacientů s psoriázou, bez ohledu na přítomnost MetS. Aktivní i pasivní kouření je spojeno se zvýšením celkové plazmatické Lp-PLA2 (160). V naší studii nemělo kouření rozhodující vliv na výsledky. Měřili jsme statisticky významně vyšší hladiny

Lp-PLA2 jak ve skupině kuřáků s lupénkou v porovnání s kuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,001$; tabulka 7), tak u pacientů nekuřáků v porovnání nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,001$; tabulka 7). Také byly statisticky významné rozdíly Lp-PLA2 mezi skupinami psoriatiků nekuřáků s MetS a kontrolami nekuřáků s MetS ($p < 0,01$; tabulka 11) a kuřáků PP bez MetS v porovnání s kuřáky KS bez MetS ($p < 0,01$; tabulka 11). Lp-PLA2 by mohl sloužit jako ukazatel kardiovaskulárního rizika u psoriatiků.

6. Závěry

Cílem této disertační práce bylo zhodnotit přítomnost metabolického syndromu a porovnat vybrané zánětlivé parametry u pacientů s psoriázou a kontrolní skupinou s ohledem na kuřáckou anamnézu.

Soubor nemocných sestával z dospělých pacientů s diagnózou psoriázy, kteří byli hospitalizováni na Klinice nemocí kožních a pohlavních ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Všechny vzorky krve byly odebrány ráno (nalačno), v rámci vstupního vyšetření. Zároveň byly provedeny odběry vzorků krve i od zdravých dárců krve na Transfuzním oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové, kteří tvořili kontrolní skupinu. PP s léčbou antidiabetiky, antihypertenzivy a hypolipidemiky nebyli do studie zařazeni. Pacienti s psoriatickou artritidou byli ze studie vyřazeni.

Metabolický syndrom byl zjištěn u 60,8 % pacientů s lupénkou a u 47,7 % jedinců z kontrolní skupiny. Průměrný věk u obou skupin byl vyšší než 50 let. To znamená, že zastoupení MetS u kontrolní skupiny přibližně odpovídá běžné starší populaci. Počet pacientů s lupénkou a MetS je vyšší.

Ve studii jsme potvrdili dřívější zjištění, že pacienti s lupénkou mají vyšší sklon ke kouření. Ve skupině PP kouřilo 40,5 % pacientů a v kontrolní skupině 30,8 % jedinců. PASI bylo zvýšené u pacientů kuřáků v porovnání s pacienty nekuřáky ($p < 0,05$). Dále jsme detekovali elevaci hodnoty PASI u pacientů kuřáků bez MetS v porovnání s pacienty nekuřáky bez MetS ($p < 0,05$), což podporuje přímou souvislost mezi závažností lupénky a kouřením bez ohledu na přítomnost MetS.

Měřili jsme statisticky významně vyšší diastolický tlak (DTK) u pacientů s lupénkou ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$). Kuřáci pacienti muži měli také vyšší DTK nežli muži kuřáci kontrolní skupiny ($p < 0,05$).

Lupénka a obezita jsou dle naší studie spojeny, protože BMI byl statisticky významně zvýšený u psoriatiků v porovnání s kontrolami ($p < 0,05$). Významně vyšší byl BMI jak ve skupině nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,01$), tak ve skupině nekuřáků a s MetS ve srovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ($p < 0,05$). Tento výsledek může znamenat, že obezita a kouření jsou nezávislými faktory pro lupénku.

Na základě naší studie nelze spolehlivě určit, jestli komorbidity jsou důsledkem samotného zánětu asociovaného s lupénkou nebo obezity přítomné při psoriáze. Prozánětlivé CRP bylo

signifikantně vyšší u skupiny pacientů v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$). V naší studii je CRP nezávislé na kouření. Detekovali jsme statisticky významně vyšší CRP ve skupině nekuřáků s lupénkou nežli u nekuřáků kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Vyšší CRP jsme také našli u nekuřáků s lupénkou a s MetS ve srovnání s nekuřáky kontrolní skupiny a s MetS ($p < 0,01$). Naše skupina pacientů s lupénkou s MetS má CRP významně vyšší než kontrolní skupina s MetS ($p < 0,01$).

Pro adiponektin v naší studii vycházela významně interakce nemoci a MetS ($p < 0,001$). Také jsme zjistili signifikantně nižší hladinu adiponektinu ve skupině pacientů s MetS v porovnání s kontrolní skupinou s MetS ($p < 0,01$).

Přímá souvislost mezi lupénkou a obezitou může být vysvětlena zvýšenou expresí prozánětlivého adipokinu leptinu, jehož hladiny jsme detekovali statisticky významně vyšší u PP v porovnání s KS ($p < 0,01$). Také se nám podařilo prokázat významně vyšší hladinu leptinu u PP s MetS ve srovnání s KS s MetS ($p < 0,01$) a dále u PP s MetS v porovnání s PP bez MetS ($p < 0,05$). Statisticky významně vyšší hladiny leptinu jsme našli u nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky KS ($p < 0,001$). Také pacienti nekuřáci měli významně nižší hladiny leptinu v porovnání s pacienty kuřáky ($p < 0,01$).

Hladina resistinu byla významně ovlivněna lupénkou ($p < 0,01$). Pacienti s lupénkou a s MetS měli významně vyšší hodnoty resistinu ve srovnání s kontrolami s MetS ($p < 0,05$). Kouření nemělo na výsledky dopad. Analyzovali jsme, že hodnoty resistinu byly statisticky významně vyšší u nekuřáků s lupénkou v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,01$).

V souladu s dosavadními poznatky jsme pozorovali signifikantně zvýšenou hladinu proaterogenního Lp-PLA2 u psoriatických pacientů ve srovnání s kontrolami ($p < 0,001$), u pacientů s MetS ve srovnání s kontrolami s MetS ($p < 0,001$) a u pacientů bez MetS ve srovnání s kontrolami bez MetS ($p < 0,001$). Lp-PLA2 bylo vyšší jak ve skupině kuřáků s lupénkou v porovnání s kuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,001$), tak u pacientů nekuřáků v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Také byly statisticky významné rozdíly Lp-PLA2 mezi skupinami psoriatických nekuřáků s MetS a kontrolami nekuřáků s MetS ($p < 0,01$) a kuřáků PP s MetS v porovnání s kuřáky KS s MetS ($p < 0,01$). Všechna tato fakta podporují předpoklad o přítomnosti subklinické aterosklerózy u pacientů s psoriázou, bez ohledu na přítomnost MetS nebo kouření.

Závěrem lze říct, že lupénka je zánětlivý stav, který jistě souvisí s obezitou nezávisle na kuřácké anamnéze. Nicméně kouření zhoršuje závažnost lupénky. Je důležité lupénku včas

léčit, ale jednotlivé složky MetS se během systémové terapie můžou dokonce zhoršit. Například je známo, že blokátory TNF- α zvyšují BMI (jistě kvůli kachektizujícím vlastnostem TNF- α), zatímco acitretin může zvýšit hladinu triglyceridů a cholesterolu v krvi a cyklosporin A může indukovat hypertenzi. Proto bychom se měli zaměřit, kromě léčby pacientů, i na ovlivnitelné faktory zhoršující lupénku a důrazně pacienty poučít o nutnosti zanechání kouření a o vhodných stravovacích návycích.

7. Seznam citací použité literatury

1. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology* 2016; 232(2): 633-639.
2. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32(3): 343-50.
3. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology* 2017; 233(5): 378-389.
4. Romani J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafre V, et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(2): 105-112.
5. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(3): 1–13.
6. Chiricozzi A, Raimondo A, Lembo S, et al. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. *Expert Rev Clin. Immunol* 2016; 12(12): 1299–1308.
7. Moutzouri E, Tsimihodimos V, Tselepis AD. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk assessment. Current knowledge and future perspectives. *Curr Pharm Des* 2013; 19(21): 3827–3840.
8. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2005; 181(2): 381–388.
9. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(4): 395–404.
10. Park HS, Oh SW, Cho SI, Choi WH, Kim YS. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *Int J Epidemiol* 2004; 33(2): 328–336.
11. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010; 220(1): 38–43.
12. Herron M, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1527–1534.

13. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125(1): 61–67.
14. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002, 41(10): 659–662.
15. Loprinzi P, Walker JF. Combined association of physical activity and diet with C-reactive protein among smokers. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 51.
16. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(11): dju294. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200029/>
17. Litvinova L, Atochin D, Vasilenko M, et al. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): 137.
18. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1162–8.
19. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Lepro* 2013; 79(7): S1–9.
20. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(4): 416–22.
21. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population based study. *Arch Dermatol* 2007; 143(12): 1493–1499.
22. Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2007: 15.
23. Droženová H. LUPÉNKA. *Dermatol praxi* 2008; 2(3): 121–125.
24. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol* 2017; 177(1): e4–e7.
25. Kojanova M, Fialova J, Cetkovska P. Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. *Int J Dermatol* 2017; 56(4): 428–434.
26. Trembath RC, Clough TL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility gene locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci

- revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Human Mol Genet* 1997; 6(5): 813–20.
27. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune comorbidities in psoriasis. *Immunology* 2018; 154(1): 21–27.
 28. Singh S, Pradhan D, Puri P, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene* 2019; 683: 61–71.
 29. Krejsek J. Psoriáza – imunopatogeneze a modulace poškozujícího zánětu biologickou terapií. *Čes Dermatovenerol* 2014; 4(3): 165–173.
 30. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon s.r.o., 2016: 240, 286, 288, 372.
 31. Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(6): 469–78.
 32. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2017; 44(8): 863–872.
 33. Doležilková I, Macková M, Macek T. Antimikrobiální peptidy: vztah mezi jejich strukturou a antibakteriální aktivitou. *Chem Listy* 2011; 105: 346–355.
 34. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2012; 39(3): 225–30.
 35. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49(12): 1351–61.
 36. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3): 30–35.
 37. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(5): 492–497.
 38. Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. *Psoriáza nejen pro praxi*. Praha: Triton, 2007: 50–55.
 39. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol* 2018; 45(3): 264–272.
 40. Casciano F, Pigatto PD, Secchiero P, Gambari R, Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol* 2018; 9: 1390.

41. Machovcová A. Co je nového v biologické léčbě psoriázy. *Dermatol praxi* 2017; 11(2): 55–57.
42. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25(6): 510–8.
43. Hercogová J. Farmakoterapie psoriázy. *Remedia* 2006; 16(4): 408–411.
44. Fialová J, Hercogová J. Psoriáza. *Postgraduální medicína* 2010; 12(4): 435–442.
45. Zweegers J, de Jong, EM, Nijsten TE, et al. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. Dutch Society of Dermatology and Venereology. *Dermatol Online J* 2014; 20(3): doj_21769. Dostupné také z: <https://escholarship.org/uc/item/93n3j5s9>
46. Schmitt J, Gottfried W. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology* 2005; 210(3): 194–199.
47. Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M, Zima T, Doležal T, Olejárová M, Cetkovská P, a kol. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014: 310–314.
48. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8(4): 235–245.
49. Nevoralová Z. Celková léčba lupénky. *Dermatol Praxi* 2013; 7(4): 60–164.
50. Rácz E, Prens EP. Phototherapy of Psoriasis, a Chronic Inflammatory Skin Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017; 996: 287–294.
51. Bécherel PA, Mossalayi MD, LeGoff L, et al. Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* 1994; 344(8936): 1570–1.
52. Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, Fabiánová J. Přehled současných doporučených postupů pro systémovou “nebiologickou” léčbu psoriázy. *Čes-slov Derm* 2017; 92(1): 3–17.
53. Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. *BioDrugs* 2015; 29(5): 327–39.
54. Slonková V, Vašků V. Dlouhodobá bezpečnost adalimumabu a nové indikace pro dermatologii. *Dermatol Praxi* 2015; 9(2): 49–50.
55. Ettler K. Nové poznatky o biologické léčbě ložiskové psoriázy etanerceptem. *Dermatol Praxi* 2009; 3(1): 29–30.
56. Ciferská H, Štolfan J. Ustekinumab v terapii psoriatické artritidy. *Interní Med* 2016; 18(1): 19–23.

57. Pinter A, Bonnekoh B, Hadshiew IM, Zimmer S. Brodalumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: case series and literature review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12: 509–517.
58. Yang E, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther* 2019; 18(13): 1993–2000.
59. McKeage K, Duggan S. Risankizumab: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79(8): 893–900.
60. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(12): 2058–2073.
61. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 393–403.
62. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci* 2017; 19(1): 58.
63. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl)* 2016; 27(6): 65–71.
64. Sovinová H, Csémy L. Užívání tabáku v České republice 2015. Státní zdravotní ústav 2016. Dostupné také z: http://www.szu.cz/uploads/documents/czpz/zavislosti/Uzivani_tabaku_2015.pdf
65. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3): 370–5.
66. Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(3): 573–575.
67. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34(3): J258–65.
68. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175(5): 402–13.
69. Rosolová H. Metabolický, respektive kardiometabolický syndrom. *Interní Med* 2015; 17(2): 61–62.
70. Haller H, Hanefeld M. Synoptische Betrachtung Metabolischer Risikofaktoren. In: Haller H, Hanefeld M, Jaross W (eds). *Lipidstoffwechselstörungen*. Gustav Fischer Verlag: Jena 1975: 254–264.

71. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143–3421.
72. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013; 42(8): 524–527.
73. Vosátková M, Ceřovská J, Zamrazilová H, Hoskovcová P, Dvořáková M, Zamrazil V. Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Adult Population of Selected Regions of the Czech Republic. Relation to Eating Habits and Smoking. *Prague Medical Report* 2012; 113(3): 206–216.
74. Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003; 49: 900–906.
75. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health* 2007; 7: 220.
76. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol* 2018; 15(259): 216–219.
77. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
78. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, et al. Relationship between twelve adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(3): 1015–1023.
79. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev* 2015; 16(1): 1–12.
80. Krueger JG, Brunner PM. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Exp Dermatol* 2018; 27(2): 115–123.
81. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36(1): 21–28.
82. Balhara YP. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(1): 81–7.

83. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427–36.
84. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: Evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37(2): 187–93.
85. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2016; Dostupné z: <http://reporting.uzis.cz/cr>.
86. Jacob L, Kostev K. Psoriasis risk in patients with type 2 diabetes in German primary care practices. *Prim Care Diabetes* 2017; 11(1): 52–56.
87. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2): 315–322.
88. Gkalpakiotis S. Komorbidita psoriázy. *Čas Lék čes* 2017; 156: 119–122.
89. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010; 130(7): 1785–96.
90. Filipovský J, Widimský J, Ceral J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.
91. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013; 31(3): 433–42.
92. Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Cambor PM, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(6): 785–788.
93. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2014; 89(5): 735–44.
94. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015; 151(2): 161–9.

95. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009; 145(4): 885–892.
96. Ghafoor R, Rashid A, Anwar MI. Dyslipidemia and Psoriasis: A Case Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25(5): 324–7.
97. Zeman D. Obezita a metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 72–5.
98. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol* 2017; 137(12): 2484–2490.
99. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J. Výskyt obezity a jejích komplikací v České republice. *Vnitř Lék* 2010; 56(10): 1019–1027.
100. Koh K, Grady SC, Darden JT, Vojnovic I. Adult obesity prevalence at the county level in the United States, 2000-2010: Downscaling public health survey data using a spatial microsimulation approach. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2018; 26: 153–164.
101. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J 3rd. Hazards of obesity--the Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 23–36.
102. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med* 2017; 5(17): 350.
103. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J. Lipid Res* 2012; 53(8): 1618–1624.
104. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(6): 982–986.
105. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(4): 654–662.
106. Dedinská I, Máčková N, Kantárová D, et al. Leptin - A new marker for development of post-transplant diabetes mellitus? *J Diabetes Complications* 2018; 32(9): 863–869.
107. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157(1): 68–73.

108. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018; 93(2): 205–211.
109. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 26(1): 25–42.
110. Tseng PW, Wu DA, Hou JS, Hsu BG. Leptin is an independent marker of metabolic syndrome in elderly adults with type 2 diabetes. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2017; 29(2): 109–114.
111. Rehman K, Akash MSH, Alina Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2018; 119(7): 5016–5027.
112. Kaeidi A, Hajializadeh Z, Jahandari F, Fatemi I. Leptin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in hyperglycemic condition. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; 33(1): 75–83.
113. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(5): 478–83.
114. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159(2): 342–50.
115. Polák J, Klimčáková E, Kováčiková M, a kol. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní Med* 2006; 10: 443–446.
116. Kadota R, Sugita K, Uchida K, Yamada H, Yamashita M, Kimura H. A mathematical model of type 1 diabetes involving leptin effects on glucose metabolism. *J Theor Biol* 2018; 456: 213–223.
117. Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(1): 19–28.
118. Munikumar M, Krishna VS, Reddy VS, Rajeswari B, Sriram D, Rao MV. In silico design of small peptides antagonist against leptin receptor for the treatment of obesity and its associated immune-mediated diseases. *J Mol Graph Model* 2018; 82: 20–36.
119. Housová J, Housa D, Haluzík M. Adiponektin – nový adipocytární hormon se vztahem k obezitě a inzulinové rezistenci. *Vnitř Lék* 2005; 51: 2.
120. Yano W, Kubota N, Itoh S, et al. Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. *Endocr J* 2008; 55(3): 515–22.

121. Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in wholebody insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51(6): 1884–8.
122. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380(1-2): 24–30.
123. Shibata S, Tada Y, Hau CS, et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun* 2015; 6: 7687.
124. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(1): 66–70.
125. Maillard V, Froment P, Rame C, Uzbekova S, Elis S, Dupont J. Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation. *Reproduction* 2011; 141(4): 467–79.
126. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22(7): 259–65.
127. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans, *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5452–5455.
128. Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM, Radaideh A, Alhader AA, Khabour OF. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010; 36(6): 443–9.
129. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance., *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4): 331–335.
130. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312.
131. Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, et al. Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity. *Acta Diabetol* 2005; 42(2): 104–109.
132. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1844–1848.

133. Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Horm Metab Res* 2010; 42(4): 268–273.
134. Rathwa N, Patel R, Palit SP, Ramachandran AV, Begum R. Genetic variants of resistin and its plasma levels: Association with obesity and dyslipidemia related to type 2 diabetes susceptibility. *Genomics* 2018; 111(4): 980–985.
135. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(3): 161–5.
136. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11(8): 997–1001.
137. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339(1-2): 57–63.
138. Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum resistin is related to plasma HDL cholesterol and inversely correlated with LDL cholesterol in diabetic and obese humans. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(5): 673–8.
139. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross sectional and interventional studies in normal, insulin resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4848–4856.
140. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2407–2410.
141. Youn BS, Yu KY, Park HJ, et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 150–156.
142. Huang H, Shen E, Tang S, et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 44.
143. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 106–15.
144. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157(6): 1249–51.

145. Polák P, Matějovská-Kubešová H. Co je C-reaktivní protein a jak správně interpretovat jeho zvýšené hodnoty? *Interní Med* 2016; 18(1): 49–51.
146. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–54.
147. Ebrahimi M, Heidari-Bakavoli AR, Shoeibi S, et al. Association of serum hs-CRP levels with the presence of obesity, diabetes mellitus, and other cardiovascular risk factors. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(5): 672–6.
148. Verhagen SN, Wassink AM, van der Graaf Y, Visseren FL, SMART Study Group. C-reactive protein and incident diabetes in patients with arterial disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(10): 1052–9.
149. Bruno G, Fornengo P, Novelli G, et al. C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes* 2009; 58(4): 926–33.
150. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14(3): 232–44.
151. Olk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(3): 1–13.
152. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, et al. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(8): 1561–71.
153. Andrys C, Borska L, Pohl D. Goeckerman's therapy for psoriasis with special reference to serum pentraxin 3 level. *Int J Dermatol* 2008; 47(10): 1011–1014.
154. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6): 700–11.
155. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(20): E3576.
156. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I. Inflammation, Atherosclerosis, and Psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44(2): 194–204.
157. Kirby B, Lynch M. Adipokines and psoriasis: the obesity link. *Br J Dermatol* 2018; 179(2): 239.
158. Beňovská M, Babušíková L, Pařenica J, Tůmová J. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny – význam, metoda stanovení a klinické monitorování. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39) 2010: 38–44.

159. Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound to LDL and HDL. *Curr Pharm Des* 2014; 20(40): 6256–69.
160. Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A₂ as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J Biomed Res* 2018; 31(1): 13–22.
161. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9725): 1536–44.
162. Ashrafi-Asgarabad A, Safiri S. Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass for all-cause mortality and vascular events within one year after acute ischemic stroke: Methodological issues. *Atherosclerosis* 2018; 268: 231–232.
163. Nelson TL, Biggs ML, Kizer JR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and future risk of type 2 diabetes: results from the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1695–701.
164. Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Lack of an effect of pioglitazone or glipizide on lipoprotein-associated phospholipase A₂ in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2007; 13(2): 147–152.
165. Serban M, Tanaseanu C, Kosaka T, et al. Significance of platelet-activating factor acetylhydrolase in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Cell Mol Med* 2002; 6(4): 643–647.
166. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, Tselepis AD, Elisaf M. Lipoprotein-associated PAF- acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72(3): 203–9.
167. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(5): 521–30.
168. Izaki S, Yamamoto T, Goto Y, et al. Platelet-activating factor and arachidonic acid metabolites in psoriatic inflammation. *Br J Dermatol* 1996; 134(6): 1060–4.
169. Holzer M, Wolf P, Inzinger M, et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J Invest Dermatol* 2014; 134(3): 635–642.
170. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000. Dostupné také z:

https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/

171. Johnson AM. Nephelometric immunoassay. *J Pharm Biomed Anal* 1987; 5(8): 803–9.
172. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 1971; 8(9): 871–4.
173. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol* 2013; 133(9): e12.
174. Horáková D, Azeem K, Dumbrovská L, Vlčková J, Horák V, Kollárová H. Epidemiological significance of the metabolic syndrome. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2016; 65(4): 215–218.
175. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res* 2017; 120: 34–42.
176. Danielsen K, Wilsgaard T, Olsen AO, et al. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences. *Br J Dermatol* 2015; 172(2): 419–27.
177. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(1): 128–135.
178. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011; 147(4): 419–24.
179. Milčić D, Janković S, Vesić S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol* 2017; 92(1): 46–51.
180. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal* 2012: 312463. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654590/>
181. Pankova A, Kralikova E, Fraser K, Lajka J, Svacina S, Matoulek M. No difference in hypertension prevalence in smokers, former smokers and non-smokers after adjusting for body mass index and age: a cross-sectional study from the Czech Republic, 2010. *Tob Induc Dis* 2015; 13(1): 24.
182. Jia WP. The Impact of Cigarette Smoking on Metabolic Syndrome. *Biomed Environ Sci* 2013; 26(12): 947–52.

183. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption:evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135(12): 1479–1484.
184. 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. *Postępy Dermatol Alergol* 2015; 32(5): 331–336.
185. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, Pardo E, Coto P. Hypertension is associated with increased age at the onset of psoriasis and a higher body mass index in psoriatic disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38(8): 2063–2068.
186. Iida M, Iida H, Dohi S, Takenaka M, Fujiwara H. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo. *Stroke* 1998; 29(8): 1656–1665.
187. Brownstein MH. Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1966; 93(6): 654–5.
188. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013; 169(4): 783–793.
189. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(2): 119–125.
190. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatol* 2016; 152(7): 761–7.
191. Mizuno O, Okamoto K, Sawada M, Mimura M, Watanabe T, Morishita T. Obesity and smoking: relationship with waist circumference and obesity-related disorders in men undergoing a health screening. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(4): 199–204.
192. Carlsson S, Midthjell K, Grill V, Nord-Trøndelag study. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: an 11-year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trøndelag study. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1953–1956.
193. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12): 958–967.
194. Melczer N. Etiology and pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Cesk Dermatol* 1963; 38: 337–40.

195. Pereira RR, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* 2011; 56(5): 520–526.
196. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zalewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogová J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 160–73.
197. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298(6676): 784–788.
198. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: The key player between cigarette smoking and cardio-vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 1044–1047.
199. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med* 2019; 16(1): e1002739.
200. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2015; 19(5): 450–6.
201. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 1987; 77(4): 439–444.
202. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 314(2): 79–82.
203. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21, 828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005; 13(8): 1466–1475.
204. Navarro SL, Kantor ED, Song X, et al. Factors Associated with Multiple Biomarkers of Systemic Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(3): 521–31.
205. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, Ali NM. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal* 2015; 6(5): 322–325.
206. Gerdes S, Pinter A, Biermann M, Papavassilis C, Reinhardt M. Adiponectin levels in a large pooled plaque psoriasis study population. *J Dermatolog Treat* 2019; 9: 1–4.

207. Bergmann S, Siekmeier R. Influence of smoking and body weight on adipokines in middle aged women. *Eur J Med Res* 2009; 14(4): 21–26.
208. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 2005; 45(6): 1094–1100.
209. Won WY, Lee CU, Chae JH, Kim JJ, Lee C, Kim DJ. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. *Psychiatry Investig* 2014; 11(2): 173–178.
210. Stjernholm T, Ommen P, Langkilde A, et al. Leptin-deficiency in mice counteracts imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like skin inflammation while leptin stimulation induces inflammation in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2017; 26(4): 338–345.
211. Bai XJ, Fan LH, He Y, et al. Nicotine may affect the secretion of adipokines leptin, resistin, and visfatin through activation of KATP channel. *Nutrition* 2016; 32(6): 645–648.
212. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non- cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *European Heart Journal* 2009; 30(1): 107–115.

8. Vlastní původní práce k tématu disertační práce

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:

- **Vachatova S**, Andrys C, Krejsek J, Salavec M, Ettler K, Rehacek V, Cermakova E, Malkova A, Fiala Z, Borska L. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *J Immunol Res* [online] 2016; 2016:5380792. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097156> **IF 3.404**
- Kondelkova K, Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, **Rendarova S**, Rehacek V, Kremlacek J, Fiala Z. Selected Inflammatory and Metabolic Markers in Psoriatic Patients Treated with Goeckerman Therapy. *Mediators Inflamm* [online] 2015; 2015:979526. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166954> **IF 3.545**

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- **Vachatová S**, Ettler K, Borská L, Krejsek J, Andrýs C, Čermáková E, Řeháček V, Fiala Z. Vliv kouření na sérové hladiny vybraných adipokinů u pacientů s lupénkou. Čes-slov Derm 2017; 92(6): 264–274.
- **Rendárová S**, Ettler K, Borská L, Krejsek J, Andrýs C, Kremláček J, Řeháček V. Význam sérových hladin CRP, Lp-PLA2, leptinu a lipokalinu-2 u pacientů s lupénkou. Čes-slov Derm 2015; 90(4): 157–163.