

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Chronický zánět a metabolický syndrom u pacientů s psoriázou**

**Simona Vachatová**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program: *Lékařská imunologie***

**Hradec Králové**

**2020**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Lékařská imunologie na Ústavu klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Simona Vachatová  
Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.  
Klinika nemocí kožních a pohlavních  
Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel konzultant: doc. MUDr. Lenka Borská, Ph.D.  
Ústav patologické fyziologie  
Lékařské fakulty v Hradci Králové

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR ..... dne  
..... v ..... od ..... hod.  
(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

·  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Lékařská imunologie  
Garant studijního programu: prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

## **Obsah**

1. Souhrn.....	2
<b>Summary.....</b>	<b>3</b>
2. Úvod.....	4
2.1. Psoriáza.....	4
2.2. Komorbidity u lupénky.....	4
2.2.1. Kouření a lupénka.....	4
2.2.2. Metabolický syndrom.....	5
2.2.2.1. Metabolický syndrom a lupénka.....	5
2.2.2.2. Metabolický syndrom a kouření.....	5
2.2.2.3. Složky metabolického syndromu.....	5
2.2.2.3.1. Diabetes mellitus.....	5
2.2.2.3.2. Arteriální hypertenze.....	6
2.2.2.3.3. Obezita a dyslipidemie.....	6
2.3. Adipokiny.....	7
2.3.1. Leptin.....	7
2.3.1.1. Leptin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	7
2.3.2. Adiponektin.....	8
2.3.2.1. Adiponektin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	8
2.3.3. Rezistin.....	8
2.3.3.1. Rezistin v souvislosti s patogenezí lupénky.....	9
2.3.4. C-reaktivní protein (CRP).....	9
2.3.4.1. CRP v souvislosti s lupénkou.....	9
2.3.5. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2).....	9
2.3.5.1. Lp-PLA2 v souvislosti s lupénkou.....	10
3. Cíle disertační práce.....	10
4. Materiál a metodika.....	11
4.1. Soubor nemocných.....	11
4.2. Odběr vzorků.....	11
4.3. Definice metabolického syndromu.....	11
4.4. Definice BMI (Body Mass Index).....	11
4.5. Definice PASI (Psoriasis area and severity index).....	12
4.6. Laboratorní metody.....	12
4.7. Statistická analýza.....	12
5. Výsledky.....	12
6. Diskuse.....	16
7. Závěry.....	20
8. Použitá literatura.....	22
9. Přehled publikační činnosti autora.....	29
10. Přednášky na odborných setkáních.....	29

## **1. Souhrn**

Psoriáza je chronické recidivující zánětlivé onemocnění. Na jejím vzniku se podílejí genetické a imunologické faktory. Lupénka se váže s mnohými komorbiditami, mezi které patří metabolický syndrom (MetS). Do patogeneze lupénky mohou být zapojeny adipokiny produkované bílou tukovou tkání. Adipokiny by mohly sloužit jako chybějící článek v propojení lupénky s obezitou/MetS. Mezi nejdůležitější adipokiny patří adiponektin, leptin a resistin. Adiponektin je exprimován adipocyty a má vysoký protizánětlivý potenciál. Leptin je protein tvořený tukovou tkání a je důležitou součástí v regulaci látkové energetického metabolismu. Má prozánětlivý efekt. Polypeptid resistin je produkován makrofágy a monocyty viscerální tukové tkáně. Byl pojmenován pro svou schopnost indukovat inzulínovou rezistenci. Produktem makrofágů je i fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2), která může sloužit jako marker kardiovaskulárního rizika. Zvýšená míra kouření u pacientů s lupénkou souvisí s jejich sníženou kvalitou života. Kouření tabákových cigaret je navíc úzce spojeno s MetS: kuřáci mají zvýšené riziko MetS. Byla prokázána i přímá souvislost mezi lupénkou a kouřením. Kouření je dobře známou příčinou zvýšené hladiny neutrofilů a aktivuje zánětlivé biomarkery, včetně C-reaktivního proteinu (CRP). CRP je jedním z nejdůležitějších ukazatelů zánětu. Hladina CRP je u kuřáků zvýšená a pozitivně koreluje s obezitou.

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 KS 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 PP v porovnání s KS ( $p < 0,05$ ). Spojitost lupénky a obezity potvrzuje statisticky významně vyšší BMI u psoriatických v porovnání s kontrolami ( $p < 0,05$ ). Prozánětlivé CRP bylo signifikantně vyšší 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. Hladina proaterogenního Lp-PLA2 byla vyšší 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 zvýšenou 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.

# Chronic inflammation and metabolic syndrome in patients with psoriasis

## 1. Summary

Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease. Genetic and immunological factors are involved in development of psoriasis. Psoriasis is associated with numerous comorbidities including metabolic syndrome (MetS). 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. The most important adipokines include adiponectin, leptin and resistin. Adiponectin is expressed by adipocytes and has a high anti-inflammatory potential. Leptin is a protein produced in adipose tissue and is an important part in regulating energy metabolism. It has a pro-inflammatory effect. Polypeptide resistin is produced by macrophages and monocytes of the visceral adipose tissue. It was named for its ability to induce insulin resistance. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is also product of macrophages, that can be served as a marker for cardiovascular risk. Increased smoking rates in patients with psoriasis is associated with their reduced quality of life. In addition, smoking of tobacco cigarettes is closely associated with MetS: smokers have an increased risk of MetS. Between psoriasis and smoking has also been demonstrated a direct link. Smoking is a well-recognized cause of elevated neutrophils and activates inflammatory biomarkers, including C-reactive protein (CRP). CRP is one of the most important indicator of inflammation. CRP levels are elevated in smokers and positively correlates with obesity.

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 PP compared to CG ( $p < 0.05$ ). The link between psoriasis and obesity confirms a statistically significantly higher values of BMI in psoriatic patients compared to controls ( $p < 0.05$ ). Proinflammatory 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 ( $p < 0.01$ ). Level of pro-atherogenic Lp-PLA2 was higher 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.

## **2. Úvod**

### **2.1. Psoriáza**

Lupénka je chronická systémová imunopatologická nemoc s převahou projevů v kůži (1). Globálně se s lupénkou léčí asi 125 miliónů lidí (2). Prevalence psoriázy v České republice je přibližně 2 % (3). Etiopatogeneze lupénky je komplexní a zahrnuje genetické a imunitní faktory a faktory prostředí. Doposud provedené genomické studie identifikovaly 44 lokusů, včetně HLAC\*06:02, LCE3D, IL23R a CARD14, které jsou spojené se zvýšeným rizikem lupénky (4). 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. Doposud je známo 424 genů, které obsahují polymorfizmy SNP spojené s psoriázou (5). Rozvoj zánětu u nemocných s lupénkou je iniciován přítomností signálů „poškozené/nebezpečné“ (DAMP – Danger/damage Associated Molecular Patterns/PAMP – Pathogen Associated Molecular Patterns). Díky přítomnosti těchto signálů antigen prezentující buňky (APC), zejména Langerhansovy buňky, aktivují T-lymfocyty. APC uvolňují cytokiny, jakými jsou interleukin 12 (IL-12) a interleukin 23 (IL-23), které podporují diferenciaci T-lymfocytů do prozánětlivých subsetů Th1 a Th17 (T-pomocný lymfocyt 1, 17) (6). Aktivované T-lymfocyty, za pomoci adhezivních molekul, migrují do místa zánětu v kůži (1). Tam dochází k sekreci cytokinů, především interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 8 (IL-8), interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ), tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) včetně interleukinu 17 (IL-17) a interleukinu 22 (IL-22), které zprostředkovávají epidermální hyperproliferaci a aktivují keratinocyty (7, 8).

### **2.2. Komorbidity u lupénky**

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 (9). Společným základem lupénky a kardiovaskulárních nemocí a metabolických poruch je chronický zánět, který udržuje ve stavu aktivity TNF- $\alpha$ , 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 (10, 11). Pro pacienty s lupénkou je typický nepříznivý životní styl (kouření, obezita, absence pravidelné fyzické aktivity a nezdravé stravování), který dále přispívá ke kardiovaskulárním obtížím (11). Ve studii se budeme zabývat lupénkou v souvislosti s kouřením, metabolickým syndromem a jeho jednotlivými složkami.

#### **2.2.1. Kouření a lupénka**

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 % (12). 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 (13). Nikotinem aktivované 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 (14). Kouření modifikuje morfolonii 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 (15).

## **2.2.2. Metabolický syndrom**

### **2.2.2.1. Metabolický syndrom a lupénka**

Nejčastěji přijímaná diagnostická kritéria MetS jsou definována National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCE/ATPIII). 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), glykemie nalačno > 5,6 mmol/l (16). 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 (17). U české populace bylo zastoupení MetS v roce 2012 26,4 % (18). 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 % (19). 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- $\alpha$  a IL-6), které mají systémové účinky na regulaci inzulínu a metabolismus lipidů (20).

### **2.2.2.2. Metabolický syndrom a kouření**

Kouření tabáku je spojeno se zvýšeným rizikem vývoje metabolického syndromu. Mezi počtem vykouřených cigaret a rizikem MetS existuje pozitivní asociace. Etiopatogeneze MetS zahrnuje zvýšenou adipozitu, inzulínovou 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, se zvýšením hladin triglyceridů (TAG) a snížením HDL cholesterolu. Mezi počtem vykouřených cigaret a vysokou hladinou TAG a nízkou hladinou HDL existuje souvislost. Zajímavé je, že kouření není spojeno se zvýšenou prevalencí arteriální hypertenze ve srovnání s nekuřáky. Přestože je krevní tlak bezprostředně po kouření vyšší, záznamy pořízené po několikahodinové pauze mezi kouřením, již nepotvrzují zvýšený krevní tlak ve srovnání s nekuřáky (21).

### **2.2.2.3. Složky metabolického syndromu**

#### **2.2.2.3.1. Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus je souhrnný název pro skupinu nemocí, které se vyznačují zejména zvýšenou hladinou glykémie (22). Počet evidovaných pacientů s diabetes mellitus II. typu bylo

v roce 2016 v České republice 787 324. Avšak, asi jedna čtvrtina ze skutečného počtu diabetiků není diagnostikována (23). Mezi významné rizikové faktory incidence diabetu II. typu (T2DM) radíme kromě věku, pohlaví a BMI také psoriázu (24). A naopak, T2DM pozitivně souvisí se zvýšeným rizikem vzniku lupénky. Společnými rizikovými faktory lupénky a diabetu jsou nadváha a obezita, které mohou aktivovat jak lupénku, tak diabetes. Diabetici vykazují větší riziko vzniku kožní infekce, která by mohla sloužit jako spouštěcí faktor lupénky. Všechny výše uvedené rizikové faktory pojí systémový zánět, který je provázen nadměrnou sekrecí prozánětlivých cytokinů jakými jsou TNF- $\alpha$ , interleukin 1 (IL-1) a IL-6 (22). 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 inzulinové rezistence (25).

#### **2.2.2.3.2. Arteriální hypertenze**

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK  $\geq 140/90$  mm Hg naměřené minimálně při 2 různých návštěvách. Prevalence hypertenze v ČR se pohybuje u populace ve věku 25–64 let kolem 40 %. Výskyt hypertenze zřetelně narůstá u lidí vyššího věku (v dekádě od 55 do 64 let trpí hypertenzií 72 % mužů a 65 % žen), přičemž téměř ¼ hyperteniků o své nemoci neví (26). Pacienti s psoriázou mají vyšší prevalenci arteriální hypertenze v porovnání s obecnou populací (27, 28, 29, 30). Pacienti s lupénkou mají alterovaný renin-angiotenzinový systém, který přispívá k nesprávnému řízení krevního tlaku (27). 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 psoriázu a hypertenzi patří zvýšený oxidační stres, který může zhoršit vasodilatační mechanismy endotelu a spouští zvýšenou produkci cytokinů, jakými jsou TNF- $\alpha$  a IL-17 u pacientů s lupénkou (25, 27, 30).

#### **2.2.2.3.3. Obezita a dyslipidemie**

Dyslipidemie je charakterizována abnormálním lipidovým profilem (31). Významné riziko rozvoje MetS mají ženy s obvodem pasu nad 88 cm a muži nad 102 cm (32, 33). V České republice je celkem 23 % dospělé populace s obezitou a 34 % osob s nadváhou (34). U středně závažné až závažné psoriázy byl pozorován odlišný lipidový profil ve srovnání se zdravými kontrolami. Pacienti s lupénkou mají vyšší hodnoty LDL (lipoprotein s nízkou hustotou, Low Density Lipoprotein), TAG a významně snížené hladiny HDL. Navíc, funkce a složení HDL jsou změněné. HDL u lupénky má prozánětlivé vlastnosti (35). Pacienti s lupénkou mají významně vyšší riziko obezity. Metaanalýza z roku 2012 ukázala, že pacienti s psoriázou mají o 50 % vyšší pravděpodobnost, že budou obézní ve srovnání s běžnou populací (36). Nejčastěji uváděný mechanismus propojení lupénky a obezity je prostřednictvím systémového zánětu přítomného u psoriázy, který vede k nárůstu hmotnosti a redistribuci tuku (33). Cytokiny, jakými jsou TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8 a IL-17, jednak udržují zánětlivý stav v psoriatických ložiskách a také jsou původcem obezity, inzulinové rezistence, dyslipidemie, endotelové dysfunkce a oxidativního stresu (31). A naopak, samotná adipozita (hlavně viscerální) je spojena s vyšším rizikem psoriázy, co naznačuje, že tuková tkáň hraje významnou roli v příčině onemocnění (33). Tuková tkáň byla dlouhou dobu považována za pasivní místo ukládání energie ve formě triglyceridů. Nyní je známo, že se jedná se o metabolicky dynamický endokrinní orgán, který syntetizuje řadu biologicky aktivních látek, které regulují metabolickou homeostázu a imunitní funkce (37). 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 (36). Adipocyty pak vylučují nesčetné množství adipokinů a prozánětlivých molekul jakými jsou TNF- $\alpha$ , 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 dyslipidémii, vaskulární dysfunkci (38). Koexistence psoriázy a obezity je přinejmenším zčásti přičítána funkci adipokinů a jejich následným účinkům (36).

## 2.3. 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. Obezita je propojena s metabolickým syndromem díky zánětu probíhajícímu v tukové tkáni (39). Předpokládaným spouštějícím faktorem zánětu je hypoxie, kterou trpí hypertrofické adipocyty. Důsledkem hypoxie je nekrotická nebo pyroptická smrt adipocytů, která vede k uvolnění signálů nebezpečí DAMP (40). Následuje infiltrace tukové tkáně makrofágy subsetu M1, což způsobí nadprodukcii prozánětlivých adipokinů a cytokinů. Tyto adipokiny mají zásadní vliv při zprostředkování fyziologických procesů, zahrnujících zánětlivé reakce, energetický metabolismus, inzulínovou senzitivitu a oxidační stres. Zdá se, že právě adipokiny představují patofyziologické spojení mezi zánětlivým procesem kůže a metabolickými změnami u pacientů s psoriázou (41, 42).

### 2.3.1. Leptin

Leptin je protein o 16 kilodaltonů, byl objeven v roce 1994 (43) a jeho koncentrace v plazmě souvisí s množstvím tělesného tuku (44). Je produktem ob (obézní) genu 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. Leptin reguluje příjem a výdej energie a ovlivňuje i jiné biologické funkce, jako například imunitní odpověď. Leptin stimuluje produkci prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-12 a TNF- $\alpha$  v makrofázích (45). Působením na dendritické buňky podporuje preferenční vyžívání Th0 lymfocytů (T-pomocný lymfocyt 0) do subsetu Th1 (40). Zásadně se podílí na řízení tělesné hmotnosti. 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 (43). U naprosté většiny obézních je hladina plazmatického leptinu v normě nebo zvýšena, u těchto subjektů můžeme předpokládat vznik rezistence k účinku leptinu, což je stav obdobný inzulínové rezistenci (46). 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 (37).

#### 2.3.1.1. Leptin v souvislosti s patogenezí lupénky

Leptin upravuje zánětlivou odpověď a imunitní systém. 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 (natural killer cells, přirození zabíječi) a sekreci IL-2 (43). Leptinová rezistence podporuje tvorbu prozánětlivých mediátorů, jakými jsou TNF- $\alpha$  a IL-8, které se uplatňují v patogenezi lupénky (47). A naopak, prozánětlivé cytokiny, jakými jsou TNF- $\alpha$ , 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- $\alpha$  a IL-6). U pacientů s lupenkou nacházíme vyšší sérové hladiny leptinu v porovnání s kontrolami (41).

### **2.3.2. 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 (48). 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. Jeho hladiny a receptory jsou sníženy u jedinců, kteří jsou buď obézní nebo normosteničtí, ale s prediabetem. Koncentrace adiponektinu jsou snižovány také působením glukokortikoidů,  $\beta$ -adrenergních agonistů a TNF- $\alpha$  (39). Adiponektin indukuje v monocytech a makrofázích protizánětlivou odpověď uvolňováním cytokinu interleukinu 10 (IL-10) a inhibuje hladinu IL-6. Adiponektin tlumí produkci TNF- $\alpha$  a naopak, TNF- $\alpha$  brání tvorbě adiponektinu, to znamená, že se vzájemně antagonistují. Adiponektin rovněž inhibuje biologickou aktivitu TNF- $\alpha$ . 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 (49).

#### **2.3.2.1. Adiponektin v souvislosti s patogenezi lupénky**

Inhibicí adiponektinu dochází ke zvýšené produkci TNF- $\alpha$  z makrofágů nebo z adipocytů. Bylo prokázáno, že preparáty anti-TNF- $\alpha$  zvyšují hladiny adiponektinu u pacientů s lupenkou, což potvrzuje zapojení adiponektinu do patogeneze psoriázy (50). Experiment na myších modelech s deficitem adiponektinu, prokázal nadměrnou expresi TNF- $\alpha$  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 (51). Hladina adiponektinu je u lupénky snížena (50).

### **2.3.3. Rezistin**

Rezistin, protein s vysokým zastoupením cysteinu, byl objeven v roce 2001. Pojmenován byl na základě rozvoje inzulínové rezistence u myši, kterým byl rezistin aplikován. U lidí je kódován RETN genem, který je umístěn na chromozómu 19p13.3.6. Jeho produkce a exprese probíhá v tukové tkáni, nejen na úrovni adipocytů, ale dominantně je secernován z monocytů, makrofágů a epiteliálních buněk (39). Exprese genu pro rezistin v těchto imunokompetentních buňkách je regulována zejména prozánětlivými cytokiny IL-6 a TNF- $\alpha$ . Tyto cytokiny se účastní i v patogenezi psoriázy (52).

### 2.3.3.1. Rezistin v souvislosti s patogenezí lupénky

Rezistin je dominantně produktem monocytů a makrofágů obsažených v tukové tkáni a jeho exprese je stimulována prozánětlivými cytokiny jakými jsou TNF- $\alpha$ , interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6 a lipopolysacharidy, které tvoří zevní část buněčné stěny gramnegativních bakterií a jsou součástí endotoxinů. Naopak, rezistin je schopný aktivovat produkci TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  v monocytech periferní krve rezistinem (53). Právě díky TNF- $\alpha$  zprostředkovanému zánětu existuje mezi lupénkou a rezistinem úzká spojitost. TNF- $\alpha$  stimuluje proliferaci keratinocytů a migraci T-lymfocytů do kůže. Rezistin navíc může být příčinou nedostatku T-regulačních lymfocytů (T-reg), protože inhibuje jejich infiltraci do kožních lézí u pacientů s psoriázou (52). T-regulační lymfocyty tlumí autoimunitní odpověď tím, že indukují a udržují imunologickou toleranci (54). Spojitost mezi lupénkou a hladinami rezistinu díky TNF- $\alpha$  dokladuje i fakt, že hladiny rezistinu korelují s výškou PASI (55). Hodnoty rezistinu jsou u lupénky zvýšeny (41, 53).

### 2.3.4. 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 (56). CRP je součástí vrozeného imunitního systému. Je schopný aktivovat komplementový systém a může se vázat na fagocyty. Mezi jeho další funkce patří indukce cytokinů a tkáňového faktoru monocytů (57). U některých imunopatologických stavů představuje CRP diagnostický i prognostický nástroj (56).

#### 2.3.4.1. 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 (58). Hladiny CRP jsou u psoriatických pacientů se středním až závažným postižením zvýšené (59). CRP je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. 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 (59, 60, 61). Příčinou zvýšené hladiny CRP u pacientů s lupénkou může být také silná 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 (61, 62).

### 2.3.5. 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 (63). 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 aterogenním 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 placích (61). Většina Lp-PLA2 je in-vivo tvořena v subendoteliálním monocyto-makrofágovém systému a pěnových buňkách (64). Zvýšené hladiny Lp-PLA2 poukazují na zvýšené riziko poškození koronárních arterií a ischemické cévní mozkové příhody a úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění (65). Vysoké sérové hladiny Lp-PLA2 zvyšují riziko mozkové příhody dvojnásobně (66).

### **2.3.5.1. 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 (35, 67). 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 poškození koronárních arterií a ischemické cévní mozkové příhody, proto by mohla být plasmatická hladina Lp-PLA2 u lupénky zvýšena (61). 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 (68). Holzer a kol. ve svých dvou studiích popisují zvýšenou aktivitu Lp-PLA2 u pacientů s lupénkou (35, 69).

## **3. 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

## **4. Materiál a metodika**

### **4.1. Soubor nemocných**

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové, všichni pacienti i z kontrolní skupiny byli seznámeni se studií a podepsali informovaný souhlas. 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 inzulinové rezistence, cukrovky a kardiovaskulárních nemocí. Do KS nebyli zařazeni dárce krve s infekčním nebo jiným zánětlivým onemocněním.

### **4.2. 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  $-70^{\circ}\text{C}$ . Z krevních vzorků jsme stanovili glykémii nalačno, triacylglyceroly (TAG) a lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL).

### **4.3. Definice metabolického syndromu**

Metabolický syndrom byl stanoven na základě diagnostických kritérií definovaných v rámci National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCE/ATPIII). 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 (16).

### **4.4. Definice BMI (Body Mass Index)**

Index tělesné hmotnosti (BMI, Body Mass Index) byl určen jako podíl tělesné hmotnosti a druhé mocniny výšky (70).

#### 4.5. 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) (71).

#### 4.6. Laboratorní metody

Z krevních vzorků jsme také detekovali hodnoty CRP, adiponektinu, leptinu, rezistinu a fosfolipázy A2 asociované s lipoproteiny (Lp-PLA2). Hladiny CRP byly určeny za pomoci imunonefelogrické analýzy na přístroji Immage 800 firmy Beckman (USA) s reagensiemi téže firmy. Ke stanovení sérové koncentrace leptinu, adiponektinu a, rezistinu 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.

#### 4.7. 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](http://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.

### 5. 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.

Při porovnávání skupin dle přítomnosti kouření a metabolického syndromu, byly statisticky významné rozdíly v následujících parametrech: BMI, CRP, leptin, Lp-PLA2, PASI. BMI ( $p < 0,05$ ) bylo významně vyšší u nekuřáků pacientů s psoriázou (PP) s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny (KS) s MetS. Hladiny CRP ( $p < 0,01$ ), leptinu ( $p < 0,05$ ) a Lp-PLA2 ( $p < 0,01$ ) byly významně vyšší u nekuřáků PP s MetS v porovnání s nekuřáky KS s MetS. Hladiny Lp-PLA2 ( $p < 0,01$ ) byly 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. Ostatní výsledky práce jsou zobrazeny v tabulkách 1–6.

**Tabulka 1**

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/m <sup>2</sup> )	28,6 (24-32,9)	26,8 (24,5-29,8)	<0,05
BMI muži (kg/m <sup>2</sup> )	30,7 (24,8-37,7)	26,8 (24,5-30)	<0,05
BMI ženy (kg/m <sup>2</sup> )	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 2**

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 3**

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
<b>CRP (mg/l)</b>	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
<b>Adiponektin (mg/l)</b>	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
<b>Leptin (ug/l)</b>	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
<b>Rezistin (ng/ml)</b>	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
<b>Lp-PLA2 (ng/ml)</b>	1007 (761- 1245)	636 (486- 887)	<0,001	942 (660- 1242)	579 (408- 719)	<0,001	1007 (761- 1245)	942 (660- 1242)	NS

**Tabulka 4**

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 (n=30)	kuřáci	KS (n=20)	kuřáci	p	PP nekuřáci (n=44)	KS (n=45)	nekuřáci	p
<b>Věk</b>	41,2		48,4			56,8	53		
<b>Pohlaví (muži:ženy)</b>	17:13		13:7			24:20	20:25		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	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



<b>Obvod pasu muži (cm)</b>	93 (81,5-109)	96 (89-105)	NS	116 (104-136)	101 (98-109,25)	<0,01
<b>Obvod pasu ženy (cm)</b>	88 (78-103)	82 (78-96)	NS	96 (87-104,75)	87 (81,5-102)	NS
<b>DTK (mmHg)</b>	85 (80-96,25)	79,5 (73,25-87,25)	<0,05	90 (80-90)	85 (78-93)	NS
<b>STK (mmHg)</b>	130 (120-150)	130,5 (112-140)	NS	140 (130-150)	144 (130,5-150)	NS
<b>HDL muži (mmol/l)</b>	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
<b>HDL ženy (mmol/l)</b>	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
<b>Triglyceridy (mmol/l)</b>	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
<b>Glukóza (mmol/l)</b>	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 5**

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.

	<b>PP kuřáci (n=30)</b>	<b>KS kuřáci (n=20)</b>	<b>p</b>	<b>PP nekuřáci (n=44)</b>	<b>KS nekuřáci (n=45)</b>	<b>p</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	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
<b>Adiponektin (mg/l)</b>	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
<b>Leptin (ug/l)</b>	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
<b>Rezistin (ng/ml)</b>	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
<b>Lp-PLA2 (ng/ml)</b>	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 6**

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
<b>CRP (mg/l)</b>	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
<b>Adiponektin (mg/l)</b>	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
<b>Leptin (ug/l)</b>	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
<b>Rezistin (ng/ml)</b>	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
<b>Lp-PLA2 (ng/ml)</b>	1006,5 (712,5-1262,13)	983 (730,63-1223,13)	NS	659 (467-822,5)	572 (408,25-693,5)	NS
<b>PASI</b>	14,2 (11,45-17,33)	17,7 (13,73-23,76)	<0,05			

## **6. 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 (72). 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 % (19). Dosavadní klinické studie zjistily, že pacienti s lupénkou mají, v porovnání s běžnou populací, větší predispozici trpět MetS a jeho komponentami (36, 73, 74, 75, 76, 77). 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 (78). Procentuální postižení pacientů s psoriázou MetS se ve studích liší. Některé studie zjistily 28,3% (73), 33% (74), 40% (75) zastoupení MetS u pacientů s psoriázou v porovnání s kontrolami (15,1% (73), 25% (74), 23% (75)). Milčič a kol. popsali procentuálně nejvyšší prevalenci MetS u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami. MetS byl zjištěn u 45,1 % psoriatických 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). Také podíl kuřáků byl v hodnocené skupině pacientů statisticky významně vyšší než u kontrol (76). 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 (79). Kouření více než 15 cigaret denně souvisí s rozvojem psoriázy (80). Celosvětově je 1,1 miliardy kuřáků, což je přibližně třetina dospělé populace (81). V České republice bylo v roce 2015 celkem 24,1 % kuřáků tabáku (12). U pacientů s psoriázou byla prokázána vyšší prevalence kouření než u normální populace (82). 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 % (74). Podobně – 29 % kuřáků s lupénkou bylo ve sledované skupině ve studii Milčić a kol. (76). Adışen a kol. vyhodnotili, že podíl kuřáků s lupénkou je 50,3 % a 69,6 % subjektů kouřilo před stanovením diagnózy. Vysoký podíl kuřáků před určením psoriázy naznačuje vztah mezi kouřením a rizikem vzniku lupénky (82). Procentuální zastoupení kuřáků v naší studijní skupině bylo 40,5 %, co je vyšší než v běžné populaci a než u kontrolní skupiny (30,8 % kuřáků). V naší studii jsme zjistili statisticky významně vyšší hodnoty PASI ( $p < 0,05$ ; tabulka 6) u pacientů kuřáků v porovnání s pacienty nekuřáky. Při porovnávání pacientů kuřáků a nekuřáků bez MetS se tento výsledek potvrdil ( $p < 0,05$ ). 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. pozorovali, že ačkoli lidé s psoriázou kouří častěji, asociace mezi MetS a psoriázou neměla spojitost s kouřením (38). V dalším výzkumu, který provedli Owczarczyk- Saconek a kol., nebyly zjištěny žádné rozdíly v prevalenci MetS, obezity, inzulinové 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 % (83). 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 studiích, 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 popisují víceré studie (27, 28, 29, 30). 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 (26). Zastoupení hypertenze u pacientů s psoriázou bylo ve studii Adışen a kol. 14,3 % (82). Ve studii Fernández-Armenteros a kol. byla zjištěna prevalence hypertenze 31,2 % (73). V naší skupině byla detekována hypertenze u 79,7 % psoriaticků 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 % (84). V naší studii jsme měřili statisticky významně vyšší diastolický tlak (DTK) u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ ; tabulka 1). Po rozdělení dle pohlaví, byl DTK vyšší u mužů s lupénkou ( $p < 0,01$ ; tabulka 1). Dopad kouření na hodnoty krevního tlaku je sporný (85). V prezentované práci jsme zjistili statisticky významnou elevaci DTK ve skupině pacientů kuřáků v porovnání s kuřáky kontroly ( $p < 0,05$ ; tabulka 4).

### **Diabetes mellitus, hladiny glykémie, kouření a lupénka**

Spojení lupénky a cukrovky 2. typu bylo poprvé popsáno v roce 1966 Brownsteinem a kol. (86). 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 1,76krát (87).

Dle jiné metaanalýzy, srovnávající 22 studií, je riziko cukrovky 2. typu u pacientů s lupénkou zvýšeno 1,42 násobně (88). A naopak, mezi jedinci s diabetes mellitus byl zaznamenán vyšší počet psoriatických (89). Ve studii Fernández-Armenteros a kol. byl počet pacientů s lupénkou a diabetem signifikantně vyšší v porovnání s kontrolní skupinou (73). Některé studie však spojení lupénky a diabetu nepotvrdily (74, 76). 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 (90). 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 (91). Metaanalýza hodnotící data z 88 studií, zahrnujících téměř 6 milionů účastníků, prokázala, že jak aktivní, tak pasivní kouření zvyšuje riziko incidence cukrovky 2. typu (92). 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 (93). Dosavadní výzkum ukázal, že nejčastější abnormalitami lipidového metabolismu u pacientů s psoriázou jsou zvýšené sérové koncentrace cholesterolu, LDL a TAG. A naopak, koncentrace HDL jsou sniženy (94, 95, 96). V představené práci jsme u pacientů s lupénkou (bez ohledu na kuřáckou anamnézu) nepozorovali 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 (97). Příčina rozdílných hodnot lipidů u kuřáků není známá, ale spojitost můžeme hledat v rozdílných stravovacích návycích u kuřáků a nekuřáků (98). V naší studii jsme detekovali významně vyšší hodnoty HDL u kuřáček s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou kuřáček ( $p < 0,05$ ; tabulka 4). 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/m<sup>2</sup> u dospělých (69 844 jedinců s psoriázou a 617 844 kontrol) a 1,55 kg/m<sup>2</sup> u dětí (5–18 let). Ostatních 21 studií uvádí pozitivní vztah mezi BMI a lupénkou (99–114). Mezi BMI a PASI byla nalezena statisticky významná asociace (100). Statisticky signifikantně vyšší BMI u psoriatických v porovnání s kontrolami potvrdil i náš výzkum ( $p < 0,05$ ; tabulka 1). Co se týče pohlaví, muži s lupénkou měli statisticky významně vyšší BMI ( $p < 0,05$ ; tabulka 1) i obvod pasu ( $p < 0,05$ ; tabulka 1) v porovnání s muži kontrolní skupiny. U kuřáků jsou měřeny v porovnání s kontrolami s ohledem na věk a pohlaví nižší hodnoty BMI (101), které jsou pravděpodobně důsledkem zvýšeného energetického výdeje a nižšího příjmu kalorií (102). I když kuřáci mají tendenci k nižšímu BMI oproti nekuřákům, trpí častěji závažnější formou obezity – abdominální (103). 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 4), tak ve skupině nekuřáků a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ( $p < 0,05$ ). 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 (59). Toto zjištění potvrdila i naše studie, CRP bylo signifikantně vyšší u skupiny pacientů v porovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ ; tabulka 2). Medián PASI u pacientů byl 17,1; co značí středně závažnou až závažnou lupénku. S kouřením je spojeno vyšší CRP (104). 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 5). Vyšší CRP jsme také našli u nekuřáků s lupénkou a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ( $p < 0,01$ ). Vadakayil a kol. v roce 2015 popsal zvýšené hladiny CRP u psoriatických pacientů s MetS ve srovnání s pacienty bez MetS (105). Také jsme zjistili vyšší, ale nevýznamně, hladinu CRP u pacientů s lupénkou s MetS ve srovnání s pacienty s psoriázou bez MetS (tabulka 3). Naši psoriatictí pacienti s MetS mají CRP významně vyšší než kontrolní skupina s MetS ( $p < 0,01$ ; tabulka 3).

### **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 (41). 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 (106). Pro adiponektin v naší studii vycházela významně interakce nemoci a MetS ( $p < 0,001$ ; tabulka 3). Také jsme zjistili signifikantně nižší hladinu adiponektinu ve skupině pacientů s MetS v porovnání s kontrolní skupinou s MetS ( $p < 0,01$ ; tabulka 3). U kuřáků popisují studie hypoadiponektinémii (107, 108, 109). 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  $\text{ng/mL}$  (41). V naší studii jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny leptinu u PP v porovnání s KS ( $p < 0,01$ ; tabulka 2). Hladiny leptinu jsou zvýšené jak u pacientů s lupénkou, tak u obézních jedinců a pozitivně korelují se závažností lupénky i s BMI (108). V představeném výzkumu jsme měřili významně vyšší hladinu leptinu u PP s MetS ve srovnání s KS s MetS ( $p < 0,01$ ; tabulka 3) a také u PP s MetS v porovnání s PP bez MetS ( $p < 0,05$ ; tabulka 3). Sérové koncentrace leptinu jsou signifikantně vyšší u mužů kuřáků než u nekuřáků (110). 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 5) a ve skupině nekuřáků s lupénkou a s MetS v porovnání s nekuřáky kontrolní skupiny s MetS ( $p < 0,05$ ). Také pacienti nekuřáci měli významně vyšší hladiny leptinu v porovnání s pacienty kuřáky ( $p < 0,01$ ; tabulka 6).

## 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 (41). My jsme zjistili významně zvýšenou hladinu resistinu u PP ve srovnání s KS ( $p < 0,01$ ; tabulka 2). Dosavadní vědecké poznatky prokazují, že zvýšené hladiny resistinu u pacientů s psoriázou nesouvisí s obezitou (78). V naší práci měli pacienti s lupénkou a s MetS významně vyšší hladiny resistinu ve srovnání s kontrolami s MetS ( $p < 0,05$ ; tabulka 3). U mužů kuřáků jsou hladiny resistinu významně vyšší než u nekuřáků (110). Nikotin může zvyšovat sekreci resistinu prostřednictvím sodno-draselné pumpy v adipocytech (111). 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 5).

## 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 (35, 69). V souladu s těmito studiemi jsme pozorovali signifikantně zvýšenou hladinu Lp-PLA2 u psoriatických pacientů ve srovnání s kontrolami ( $p < 0,001$ ; tabulka 2), u pacientů s MetS ve srovnání s kontrolami s MetS ( $p < 0,001$ ; tabulka 3) a u pacientů bez MetS ve srovnání s kontrolami bez MetS ( $p < 0,001$ ; tabulka 3). Tato fakta podporují předpoklad o přítomnosti subklinické aterosklerózy u pacientů s psoriázou. Aktivní i pasivní kouření je spojeno se zvýšením celkové plazmatické Lp-PLA2 (112). 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 5), tak u pacientů nekuřáků v porovnání nekuřáky kontrolní skupiny ( $p < 0,001$ ; tabulka 5). Také byly statisticky významné rozdíly Lp-PLA2 mezi skupinami psoriatických nekuřáků s MetS a kontrolami nekuřáků s MetS ( $p < 0,01$ ) a kuřáků PP bez MetS v porovnání s kuřáky KS bez MetS ( $p < 0,01$ ). Lp-PLA2 by mohl sloužit jako ukazatel kardiovaskulárního rizika u psoriatických.

## 7. 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 oproti pacientům nekuřákům 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 v porovnání 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 psoriatických pacientů v porovnání s kontrolami ( $p < 0,05$ ). Významně vyšší byl BMI jak ve skupině nekuřáků s lupénkou ve srovnání s nekuřáky kontrolní skupiny ( $p < 0,01$ ), tak ve skupině nekuřáků a s MetS v porovnání 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 komorbidita 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 v porovnání s nekuřáky 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 oproti kontrolní skupině 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 mohou dokonce zhoršit. Například je známo, že blokátory TNF- $\alpha$  zvyšují BMI (jistě kvůli kachektizujícím vlastnostem TNF- $\alpha$ ), 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 poučit o nutnosti zanechání kouření a o vhodných stravovacích návycích.

## **8. Použitá literatura**

1. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Lepro* 2013; 79(7): S1–9.
2. 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.
3. 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.
4. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune comorbidities in psoriasis. *Immunology* 2018; 154(1): 21–27.
5. Singh S, Pradhan D, Puri P, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene* 2019; 683: 61–71.
6. 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.
7. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol* 2018; 45(3): 264–272.
8. 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.
9. 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.
10. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 393–403.
11. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci* 2017; 19(1): pii: E58.
12. Sovinová H, Csémy L. Užívání tabáku v České republice 2015. Státní zdravotní ústav 2016. Dostupné také z: [http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/zavislosti/Uzivani\\_tabaku\\_2015.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/zavislosti/Uzivani_tabaku_2015.pdf)
13. 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.
14. 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.



15. 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.
16. 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.
17. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013; 42(8): 524–527.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Balhara YP. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(1): 81–7.
22. 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.
23. 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>.
24. 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.
25. Gkalpakiotis S. Komorbidity psoriázy. *Čas Lék čes* 2017; 156: 119-122.
26. 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.
27. 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.
28. Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Camblor PM, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(6): 785–788.
29. 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.
30. 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.

31. Ghafoor R, Rashid A, Anwar MI. Dyslipidemia and Psoriasis: A Case Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25(5): 324–7.
32. Zeman D. Obezita a metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 72–5.
33. 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.
34. Matoulek M, Svačina Š, Lajka J. Výskyt obezity a jejích komplikací v České republice. *Vnitř Lék* 2010; 56(10): 1019–1027.
35. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J. Lipid Res* 2012; 53(8): 1618–1624.
36. 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.
37. Dedinská I, Mäčková N, Kantárová D, et al. Leptin - A new marker for development of post-transplant diabetes mellitus? *J Diabetes Complications* 2018; 32(9): 863–869.
38. 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.
39. 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.
40. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon s.r.o., 2016: 240, 286, 288, 372.
41. 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.
42. 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.
43. Rehman K, Akash MSH, Alina Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2018; 119(7): 5016–5027.
44. Kaeidi A, Hajjalizadeh Z, Jahandari F, Fatemi I. Leptin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in hyperglycemic condition. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; 33(1): 75–83.
45. 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.
46. Polák J, Klimčáková E, Kováčiková M, a kol. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní Med* 2006; 10: 443–446.
47. 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.
48. Housová J, Housa D, Haluzík M. Adiponektin – nový adipocytární hormon se vztahem k obezitě a inzulinové rezistenci. *Vnitř Lék* 2005; 51: 2.

49. 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.
50. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36(1): 21–28.
51. 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.
52. 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.
53. Huang H, Shen E, Tang S, et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 44.
54. 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.
55. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157(6): 1249–51.
56. Polák P, Matějovská-Kubešová H. Co je C-reaktivní protein a jak správně interpretovat jeho zvýšené hodnoty? *Interní Med* 2016; 18(1): 49–51.
57. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–54.
58. 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.
59. 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.
60. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(20): E3576.
61. 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.
62. Kirby B, Lynch M. Adipokines and psoriasis: the obesity link. *Br J Dermatol* 2018; 179(2): 239.
63. 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.
64. Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) bound to LDL and HDL. *Curr Pharm Des* 2014; 20(40): 6256–69.
65. 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.

66. 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.
67. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(5): 521–30.
68. 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.
69. 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.
70. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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/>
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Jia WP. The Impact of Cigarette Smoking on Metabolic Syndrome. *Biomed Environ Sci* 2013; 26(12): 947–52.

82. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Güreler MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018; 93(2): 205–211.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Brownstein MH. Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1966; 93(6): 654–5.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Melczer N. Etiology and pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Cesk Dermatol* 1963; 38: 337–40.
94. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(4): 416–22.
95. 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.
96. 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.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 2005; 45(6): 1094–1100.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.

## **9. Přehled publikační činnosti autora**

### **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.

### **Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise**

- **Vachatová S**, Salavec M, Krejčí L. Rothmundův-Thomsonův syndrom sdružený s anaplastickým velkobuněčným T lymfomem – popis případu. Čes-slov Derm 2018; 93(1): 20–26.

## **10. Přednášky na odborných setkáních**

- Přednesena prezentace s názvem "Hladiny některých zánětlivých parametrů v souvislosti s metabolickým syndromem u lupénky" na Regionálním setkání dermatovenerologů v Hradci Králové, který se konal dne 15. 02. 2017.
- Přednesena prezentace s názvem „Chronický zánět u lupénky- náš soubor“ na Regionálním setkání dermatovenerologů v Hradci Králové, který se konal dne 24. 09. 2014.