

Psoriáza jako rizikový faktor metabolických onemocnění

MUDr. Iva Lomicová, prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika FN Plzeň a LF UK

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které se často sdružuje s dalšími zánětlivými nemocemi. U více než třetiny pacientů je přítomna psoriatická artritida, pacienti bývají častěji postiženi metabolickým syndromem a kardiovaskulárními příhodami, které následně vedou ke zkrácení délky jejich života. Z tohoto vyplývá nutnost pravidelných vyšetřování pro kardiovaskulární rizika ve spolupráci s praktickým lékařem a příslušnými specialisty. Včasná detekce a léčba metabolického syndromu zabrání nejen rozvoji kardiovaskulárních nemocí, ale může zlepšit i závažnost lupénky.

Klíčová slova: psoriáza, komorbidita, metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění.

Psoriasis as a risk factor of metabolic diseases

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, often associated with other comorbidities. Over one third of patients suffer from psoriatic arthritis, patients more frequently develop metabolic syndrome and cardiovascular events, which subsequently lead to life-shortening. Therefore, it is necessary to regularly monitor patients for cardiovascular risk factors in cooperation with general practitioner and corresponding specialists. Early detection and treatment of metabolic syndrome might prevent development of cardiovascular diseases as well as improve the psoriasis severity.

Key words: psoriasis, comorbidities, metabolic syndrome, cardiovascular disease.

Úvod

Psoriáza patří mezi nejčastější chronická onemocnění kůže, vyskytuje se stejně u obou pohlaví a postihuje kolem 2–3 % populace evropských zemí (1).

Jedná se o imunitně-zprostředkované zánětlivé onemocnění s dysregulací imunitního systému, v jehož patofyziologii hrají nejdůležitější roli faktor nekrotizující tumory (TNF), IL-23 a IL-17 (2).

V posledních desetiletích se ukazuje, že lupénka výrazně omezuje kvalitu života pacienta a sdružuje se s řadou dalších komorbidit (1, 2).

Patogeneze vzniku přidružených onemocnění u psoriázy zůstává dosud neobjasněna, předpokládanými mechanismy jsou aktivace prozánětlivé kaskády, sdílené zánětlivé procesy, genetická predispozice a společné rizikové faktory (1, 3). Hovoří se také o tzv. kožně-systémové

vé expanzi zánětlivého procesu „psoriatického pochodu“ (4).

Kardiometabolická onemocnění

Vzhledem k vyššímu výskytu kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů u pacientů s lupénkou se dá očekávat zvýšené riziko vzniku KV příhod (1). V roce 2006 velká britská studie prokázala, že psoriáza je asociována se zvýšeným rizikem infarktu myokardu (IM) nezávisle na tradičních rizikových faktorech jako jsou kouření, hypertenze, diabetes, dyslipidemie a obezita, především u mladých (relativní riziko 1,29 u 30letého pacienta s mírnou psoriázou a 3,1 se závažnou psoriázou) (5). Následně řada dalších studií potvrdila, že je lupénka nezávislým rizikovým faktorem pro vznik velké kardiovaskulární přího-

dy (MACE), kam řadíme úmrtí z KV příčin, cévní mozkovou příhodu a IM (6, 7). Riziko MACE roste s délkou onemocnění a závažností lupénky (8). Práce z roku 2010 uvádí, že pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou mají zkrácenou délku života až o 5 let, přičemž nejčastější příčinou úmrtí jsou právě KV nemoci (9).

Bylo prokázáno, že obezita je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj psoriázy, který se zvyšuje s rostoucím body mass indexem (BMI) pacienta (10). Poslední práce uvádějí, že obezita a zvýšená hmotnost abdominálního tuku 2x zvyšuje riziko psoriázy (11).

Psoriatici mají také častěji hypertenzi, jejíž riziko koreluje se závažností lupénky nezávisle na BMI a dalších rizikových faktorech (1). Patofyziologicky se předpokládá alterace systému renin-angiotensin, neboť tuková tkáň je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Iva Lomicová, lomicoval@fnplzen.cz
Dermatovenerologická klinika FN Plzeň a LF UK
Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Převzato z: Med. praxi 2019; 16(5): v tisku
Článek přijat redakcí: 31. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 16. 6. 2019

hlavní extrahepatální zdroj angiotensinogenu. Zvýšený oxidativní stres u psoriázy může narušit vazodilatační mechanismy endotelií.

Nově se ukazuje, že hypertenze u pacientů s lupénkou bývá častěji těžká a nedostatečně kontrolovaná (1, 12).

Lupénka je asociována se zvýšeným rizikem vzniku diabetu, opět nezávisle na tradičních rizikových faktorech, přičemž pravděpodobnost rozvoje inzulinové rezistence, diabetu a diabetických komplikací se zvyšuje se závažností onemocnění. Studie prokazují, že diabetici s lupénkou více potřebují farmakologickou léčbu a častěji trpí mikro- a makrovaskulárními komplikacemi v porovnání s populací diabetiků bez psoriázy (1, 13).

Ukazuje se, že v populaci psoriatiků je častější výskyt poruchy metabolismu lipidů (14) a podle některých prací je dyslipidemie rizikovým faktorem pro vznik psoriázy (1, 14). Přesný charakter vztahu mezi oběma jednotkami dosud nebyl objasněn (14). Předpokládá se, že adipocyty ovlivní profil lipidů zvýšením hladin TNF- α a IL-6, což může mít vliv na hladiny volných mastných kyselin, cholesterolu a lipidů. U pacientů s lupénkou byl prokázán více aterogenní lipidový profil a snížené hodnoty high density lipoprotein (HDL) cholesterolu, které opět negativně korelovaly s tíží onemocnění (1).

Bylo prokázáno, že metabolický syndrom, stejně jako jeho dílčí složky (centrální obezita, hypertenze, inzulinová rezistence, dyslipidemie) je častější u dospělých i dětských pacientů s lupénkou v porovnání se zdravou populací (15). Výskyt metabolického syndromu přímo koreluje s rozsahem postižení u psoriázy (1, 15).

Lupénka je asociována s vyšším výskytem jaterního postižení, jako je chronická hepatitida, alkoholická steatohepatitida a nealkoholická steatohepatitida (1).

Chronické onemocnění ledvin

Ukazuje se, že středně těžká až těžká lupénka by mohla být nezávislým rizikovým faktorem pro vznik chronického onemocnění ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin. Studie uvádějí, že u pacientů s těžkou lupénkou je až čtyřnásobně vyšší riziko úmrtí na onemocnění ledvin (1, 9), u pacientů s lehkou lupénkou je toto riziko dvojnásobné (1). Ledvina může být poškozena několika způsoby – jedná se o cílový orgán kardiovaskulárních rizikových faktorů, au-

toimunitní poruchy mohou způsobit postižení glomerulů, tzv. „psoriatická nefropatie“ a nakonec – některé systémové léky pro léčbu psoriázy jsou potenciálně nefrotoxicke (16).

Psoriatická artritida

Výskyt psoriatické artritidy (PsA) u pacientů s lupénkou se podle dostupné literatury udává 6–42 %, jedná se o nejdéle známou komorbiditu psoriázy. Pravděpodobnost vzniku PsA je vyšší u pacientů s těžší formou psoriázy a pozitivně koreluje s trváním lupénky, obecně však není přímý vztah mezi tíží kožních a kloubních projevů (1). PsA se obvykle (až v 75 % případů) objevuje až po vzniku psoriázy, a to v průměru za 10 let od prvních kožních příznaků (1, 17). Naopak přibližně u 10–20 % případů artritida předchází psoriázu a zpoždění manifestace lupénky trvá měsíce až roky. U 11–15 % pacientů se obě jednotky objevují současně, tedy v průběhu jednoho roku (17). Psoriatická artritida se častěji vyskytuje u pacientů s postižením nehtů, křtice, intergluteální a perianální oblasti (1). Postižení nehtů má až 80 % pacientů s PsA, nehtová psoriáza bývá spojena s postižením příslušného distálního interfalangeálního kloubu. PsA může vyústit v permanentní kloubní postižení, což vysvětluje nutnost včasné léčby. Přesto se ukazuje, že asi u 15,5 % psoriatiků zůstává PsA nediagnostikována (1, 17).

S lupénkou se sdružuje řada dalších komorbidit, jako jsou nespecifické střevní záněty, oční záněty, úzkosti, deprese, malignity atd. Jejich podrobnější rozbor však není obsahem sdělení tohoto článku.

Doporučení pro léčbu

U pacientů s psoriázou je vyšší výskyt kardio-metabolických onemocnění, podle dostupných dat se ukazuje, že screening příslušných rizikových faktorů (hodnota krevního tlaku, hladina glukózy, cholesterolu a BMI) není dostatečný (1, 18). V současné době chybí přesně stanovená doporučení pro pravidelné sledování a léčbu těchto komorbidit, doporučuje se pacienty s psoriázou sledovat minimálně podle platných doporučení pro běžnou populaci.

Dosud není zcela zřejmé, zda by úspěšná léčba lupénky mohla do budoucna snížit riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, ale podle některých studií se toto riziko snižuje při léčbě

methotrexátem a biologickými léky ze skupiny inhibitorů TNF (18).

U všech pacientů s lupénkou by měla být pravidelně kontrolována tělesná hmotnost, měřeno BMI a obvod pasu. Při nadváze (BMI $\geq$ 25 a obvod pasu $\geq$ 80 cm u ženy a $\geq$ 95 u muže), obezitě (BMI $\geq$ 30) nebo abdominální obezitě (obvod pasu $\geq$ 88 cm u žen a $\geq$ 102 cm u mužů) by pacienti měli být odesláni k praktickému lékaři (16). Tito pacienti by měli být edukováni ohledně úpravy životního stylu, recentní data ukazují, že úprava hmotnosti má vliv na snížení rozsahu psoriázy (18). Současně se ukazuje, že pacienti se zvýšenou hmotností hůře odpovídají na celkovou léčbu cyklosporinem a biologiky, u kterých je fixní dávkování (adalimumab, etanercept, ustekinumab 45 mg), zatímco účinnost léčby u pacientů, kteří dostávají biologický preparát podle hmotnosti (infliximab) s hodnotou jejich BMI nekoreluje (18). Dále ze studií vyplývá, že obezní pacienti mají vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků při celkové léčbě methotrexátem, jako je nealkoholická steatohepatitida či jaterní fibróza. Proto se u těchto pacientů doporučuje častější sledování, podobně jako u psoriatiků s již existující nealkoholickou steatohepatitidou při současné léčbě methotrexátem (18).

Publikace udávají, že až jedna třetina pacientů se středně těžkou a těžkou lupénkou nadměrně konzumuje alkohol (16), což může vést ke zvýšení jejich mortality. Nedávná studie dokonce prokázala, že psoriatici mají asi 60% vyšší riziko úmrtí na příčiny spojené s alkoholem ve srovnání s běžnou populací. Z tohoto důvodu by všichni pacienti s lupénkou měli být dotazováni na konzumaci alkoholu a případně edukováni stran jeho odvykání, zejména ti, u kterých je zvažována celková, potenciálně hepatotoxická, léčba lupénky (methotrexát, acitretin) (16, 18).

Screening hypertenze u pacientů s psoriázou by měl vycházet z doporučení platných pro zdravou populaci (18). Podle České společnosti pro hypertenzi se doporučuje u zdravých jedinců s optimální hodnotou tlaku krve (TK) v ordinaci (< 120/80 mmHg) měření TK minimálně každých pět let, u osob s normálním TK (120–129/80–84 mmHg) minimálně každé tři roky a u pacientů s vysokým normálním TK (130–139/85–89 mmHg) měření každý rok, protože je u nich velká pravděpodobnost rozvoje trvalé hypertenze; vzhledem k vyššímu výskytu maskované hypertenze je vhodné u nich provádět

děť 24hodinovou monitoraci TK nebo měření TK v domácích podmínkách. Každý psoriatik, u kterého je ve dvou měřeních po sobě naměřen systolický TK ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mmHg by měl být odkázán ke svému praktikovi (16). Vzhledem k tomu, že hypertenze je známým nežádoucím účinkem cyklosporinu, je třeba vysoké obezřetnosti při jeho použití u psoriaticů s preexistující hypertenzí (18).

Podle doporučení České diabetologické společnosti by screening diabetu a hodnocení glykemie měly být prováděny jednou za dva roky u nerizikových jedinců, zejména ve věku nad 40 let. U rizikových pacientů pak jednou ročně a okamžitě u osob se zjevnými příznaky. U pacientů s lupénkou by dle obecných doporučení mělo sledování probíhat ve stejném rozsahu, poslední výzkumy však upozorňují, že by mohlo být přínosné tyto pacienty sledovat častěji (18). Léčba cyklosporinem a adalimumabem může vést k hyperglykemii, naopak u léčených diabetiků může zahájení léčby etanerceptem vyvolat hypoglykemii a dávky anti-diabetik tak musí být sníženy (16).

Preventivní vyšetření krevních lipidů je podle České společnosti pro aterosklerózu doporučováno u dospělých mužů ≥ 40 let, u žen ≥ 50 let (nebo u časně postmenopauzálních žen i v mladším věku) a dále u skupin populace se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemoc-

nění. Z posledních studií roku 2018 však vyplývá, že i relativně mladí pacienti s psoriázou mají již zvýšené klinické symptomy pro pokročilé onemocnění koronárních tepen, což znamená i vyšší riziko hroziícího srdečního selhání. Screening lipidů by se měl tedy provést dříve u pacientů s psoriázou než u zdravé populace (19).

Pravidelnější monitorace sérových lipidů je nutná u pacientů s psoriázou užívajících celkově acitretin či cyklosporin, kde je hyperlipidemie možným nežádoucím účinkem léčby (18).

Práce z posledních let ukazují významnou asociaci kouření nejen se vznikem lupénky, ale také s její závažností a odpovědí na léčbu (20). Navíc se jedná o důležitý kardiovaskulární rizikový faktor (16). Proto by všichni kuřáci měli být vedeni k odvykání kouření (4, 20).

Postižení ledvin je relativně nově známou komorbiditou u psoriázy, vzhledem k tomu, že v raných fázích může být asymptomatické, doporučuje se u všech pacientů s lupénkou vyšetřovat sérový kreatinin, glomerulární filtraci (GFR), albuminurii a poměr albumin/kreatinin (ACR). Pokud je tento poměr ≥ 30 mg/g, měl by být pacient odeslán ke svému praktikovi. Hodnoty ACR ≥ 300 mg/g nebo GFR < 60 ml/min/1,73 m² již vyžadují vyšetření nefrologem (16).

U každého pacienta s lupénkou je třeba myslet na PsA. Vážné podezření na souběž-

nou psoriatickou artritidu by mělo vzniknout u psoriaticů, kteří si stěžují na kloubní bolest, otok, ranní ztuhlost, zánětlivou bolest zad a únavu. Recidivující oční záněty u pacienta s lupénkou by měly vést ošetřujícího lékaře k pátrání po subklinicky nebo klinicky němě probíhající sakroilitidě nebo spondylitidě (17). Přítomnost PsA je vždy indikací k systémové léčbě (18), neboť u více než poloviny neléčených pacientů se vyvíjí progresivní erozivní artritida a mnoho nemocných má závažná funkční omezení. Časné rozpoznání PsA a blížká spolupráce s revmatologem (do jehož péče v České republice léčba PsA spadá) mohou významně ovlivnit prognózu onemocnění i kvalitu života pacientů (17).

Závěr

Chápání lupénky jako systémového onemocnění s četnými komorbiditami významným způsobem ovlivňuje léčebnou strategii, ve které je spolupráce praktického lékaře velmi cenná, až nezastupitelná. Ať už v pravidelných screeningových vyšetřeních, jako je měření obvodu pasu, měření TK, hladiny glukózy či lipidů, výzvě ke zdravému životnímu stylu a zapojování pacientů do programů v rámci odvykání kouření, snížení konzumace alkoholu či redukce hmotnosti, tak také při léčbě již vzniklých přidružených nemocí.

LITERATURA

1. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 377–390.
2. Furue M, Tsuji G, Chiba T, et al. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*. 2017; 56(13): 1613–1619.
3. Vašků, V. Komorbidita u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění. *Dermatol. Praxi*. 2009; 3(2): 63–66.
4. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011; 20(4): 303–307.
5. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296(14): 1735–1741.
6. Gaeta M, Castelvécchio S, Ricci C, et al. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3): 2282–2288.
7. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6): 1014–1024.
8. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and

- major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(2): e000062.
9. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U. K. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3): 586–592.
10. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012; 2: e54.
11. 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. Investig. Dermatol*. 2017; 137: 2484–2490.
12. 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): 161–169.
13. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012; 148(9): 995–1000.

14. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013; 168(3): 486–495.
15. 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.
16. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 2058–2073.
17. Šedová, L. Psoriatická artritida v ambulanci praktického lékaře. *Med. Pro Praxi*. 2007; 3: 109–112.
18. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 393–403.
19. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017; 19(1): 58.
20. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6: 65–71.