

Doktorský studijní program

Hygiena a preventivní lékařství

**Vliv metabolického syndromu na expresi parametrů  
zánětu a buněčného poškození ve vazbě na  
přítomnost psoriázy**

**The impact of metabolic syndrome on the expression  
of inflammation and cellular damage parameters in  
relation to the presence of psoriasis**

**MUDr. Drahomíra Holmannová, Ph.D.**

Školitel: prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Lenka Borská, Ph.D.

Hradec Králové 2023

## **Prohlášení autora**

---

### **Prohlášení:**

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

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

**Hradec Králové, 2023**

**Drahomíra Holmannová**

## Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem kolegům z Ústavu preventivního lékařství, kteří mi poskytli nejen odborné, ale také přátelské zázemí a podporu (doc. Lenka Hodačová, Ph.D., doc. Jindra Šmejkalová, CSc., MUDr. Lenka Kotingová, MUDr. Pavel Borský, Ph.D., MUDr. Andrea Málková, Ph.D., Bc. Martina Zemanová). Speciální poděkování patří **prof. Ing. Zdeňku Fialovi** a **prof. MUDr. Lence Borské**, kteří se z pozice školitele a školitele konzultanta nejvíce podíleli na všech krocích, které vedly k ukončení této práce a celého mého studia. Poskytli mi možnost se studie účastnit, odborné vedení, cenné rady, sdíleli své zkušenosti i praktické dovednosti, a hlavně jim nikdy nedošla trpělivost a slova povzbuzení.

Dále bych chtěla poděkovat kolegům, kteří byli zapojeni do různých kroků realizace studie. Jsou to kolegové z Kliniky nemocí pohlavních a kožních (MUDr. Květoslava Hamáková), Transfuzního oddělení (MUDr. Vít Řeháček), Ústavu klinické alergologie a imunologie (prof. RNDr. Ctirad Andrýs, CSc., Ph.D., prof. RNDr. Jan Krejsek CSc., Mgr. Tereza Švadláková), Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (prof. PharmDr. Martin Beránek, Ph.D., Mgr. Marcela Chmelařová, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.), III. interní gerontometabolické kliniky (prof. MUDr. Vladimír Blaha CSc.), Ústavu lékařské biofyziky (prof. Ing. Jan Kremláček, Ph.D., RNDr. Eva Čermáková). Díky patří také všem dobrovolníkům, kteří se do studie zapojili.

Experimentální práce byly finančně podpořeny projekty specifického výzkumu SVV-260397/2017 a SVV-260543/2020 a projekty Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové PROGRES Q40-09, Q40-10 a Q40-11.

## Obsah

<b>1. SOUHRN/ SUMMARY .....</b>	<b>8</b>
<b>2. METABOLICKÝ SYNDROM.....</b>	<b>12</b>
2.1 Diagnostika a diagnostická kritéria metabolického syndromu .....	13
2.2 Epidemiologie metabolického syndromu.....	14
2.3 Faktory podílející se na vzniku metabolického syndromu.....	22
2.3.1 Věk a pohlaví .....	22
2.3.2 Genetické faktory .....	24
2.3.3 Epigenetické vlivy.....	26
2.3.4 Socioekonomické a behaviorální faktory .....	28
2.3.5 Fetální metabolické formování a postnatální stravování dítěte.....	30
2.3.6 Příjem potravy a její regulace.....	31
2.3.7 Environmentální škodliviny .....	35
2.3.8 Infekce.....	36
2.4 Chronický zánět, příčina i důsledek metabolického syndromu.....	37
2.4.1 Podíl tukové tkáně na chronickém zánětu u metabolického syndromu .....	37
2.4.2 Dysbióza a inzulínorezistence příčina i následek zánětu .....	47
2.4.3 Role imunitního systému v chronickém zánětu u metabolického syndromu.....	49
2.5 Komorbidity s akcentací na zánětlivé a autoimunitní procesy spojené s metabolickým syndromem.....	61
2.6 Léčba metabolického syndromu a jeho komorbidit (sekundární prevence).....	66
2.7 Socio-ekonomické dopady metabolického syndromu a primární prevence.....	68
<b>3. PSORIÁZA.....</b>	<b>73</b>
3.1 Epidemiologie psoriázy .....	73
3.2 Faktory podílející se na vzniku psoriázy .....	76
3.3 Patogeneze psoriázy a přesahy s patogenezí metabolického syndromu.....	77
3.4 Typy, projevy a diagnostika psoriázy .....	80
3.5 Komorbidity psoriázy.....	81
3.6 Psoriáza a metabolický syndrom.....	82

<b>4.</b>	<b>VYBRANÉ PARAMETRY ZÁNĚTU A BUNĚČNÉHO POŠKOZENÍ .....</b>	<b>83</b>
4.1	Kalprotektin.....	83
4.2	Angiopietin like protein 8 (betatrofin, lipasin).....	86
4.3	Oxidační stres .....	89
4.3.1	Zdroje volných radikálů .....	89
4.4	Vitamín D.....	92
4.5	CRP .....	94
4.6	Clusterin, apolipoprotein J (APOJ) .....	95
4.7	Elafin .....	97
4.8	Chromozomální aberace.....	99
<b>5.</b>	<b>CÍLE.....</b>	<b>102</b>
<b>6.</b>	<b>METODY .....</b>	<b>103</b>
6.1	Výběr účastníků studií.....	103
6.2	Diagnostická kritéria metabolického syndromu a definice BMI.....	103
6.3	Určení tíže psoriázy PASI skóre .....	104
6.4	Odběr a zpracování krevních vzorků .....	104
6.5	Analýza krevních vzorků .....	104
6.5.1	CRP .....	104
6.5.2	Kalprotektin.....	104
6.5.3	ANGPTL8 .....	104
6.5.4	Poškození DNA/RNA .....	105
6.5.5	Vitamín D.....	105
6.5.6	Clusterin .....	105
6.5.7	Elafin .....	105
6.5.8	Chromozomální aberace.....	106
6.6	Statistická analýza .....	106
<b>7.</b>	<b>VÝSLEDKY .....</b>	<b>108</b>
7.1	Studie 1.....	108
7.1.1	Koncentrace kalprotektinu v séru.....	110

7.1.2	Koncentrace ANGPTL 8 v séru .....	114
7.1.3	DNA/RNA poškození .....	115
7.1.4	Koncentrace vitamínu D v séru .....	117
7.1.5	Koncentrace CRP v séru .....	118
7.1.6	Korelace mezi měřenými parametry ve skupinách osob.....	119
7.2	Studie 2.....	121
7.2.1	Koncentrace clusterinu v séru .....	123
7.2.2	Koncentrace elafinu v séru .....	126
7.2.3	Korelace mezi hodnocenými parametry .....	127
7.3	Studie 3.....	128
7.3.1	DNA/RNA poškození .....	130
7.3.2	Chromozomální aberace.....	130
7.3.3	Korelace mezi sledovanými parametry a aberacemi .....	133
<b>8.</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>134</b>
8.1.1	Studie 1.....	135
8.1.2	Studie 2.....	141
8.1.3	Studie 3.....	145
<b>9.</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>149</b>
<b>10.</b>	<b>LIMITACE.....</b>	<b>151</b>
<b>11.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>152</b>

## **Použité zkratky**

AgRP – agouti-related peptid

ANGPTL8 – angiopoietin-like 8

BMI – index tělesné hmotnosti

DM II – diabetes mellitus typ II

EV – extracelulární vezikuly

HDAC – histonová deacetyláza

HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou

IGF-1 – inzulínu podobný růstový faktor 1

IZR – inzulínorezistence

LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou

LPL – lipidová lipáza

MAPK – mitogenem aktivovaná proteinová kináza

MetS – metabolický syndrom

MK – mastné kyseliny

MMP – metaloproteináza

NCRE/ATPIII – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

PASI – Psoriasis Area Severity Index

PI3K – fosfatidylinositol 3 kináza

POMC – proopiomelanokortin

ROS – volné kyslíkové radikály

SCFA – mastné kyseliny s krátkým řetězcem

TAG – triacylglycerol

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

VLDL – lipoproteiny s velmi nízkou hustotou

## 1. Souhrn/ summary

Metabolický syndrom je chronické metabolické a systémové zánětlivé onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou. Rostoucí prevalence metabolického syndromu akcentuje nutnost hlubšího poznání patofyziologických mechanismů a jejich provázanosti s častými komorbiditami, mezi které je řazena i psoriáza. Cestou analýzy změn hladin vybraných parametrů zánětu a buněčného poškození lze rozšířit znalosti patogeneze zánětlivého procesu obou onemocnění i jejich kombinace. Výsledky mohou přispět k účinným intervencím sekundární prevence a primární péče a usnadňovat modifikaci terapií.

Data pro disertační práci byla získána ze tří samostatných studií, pro jejichž cíle byl vybrán soubor parametrů odrážejících metabolický stav, zánětlivé procesy a buněčné poškození organismu (oxidační poškození DNA/RNA, kalprotektin, angiopoietin-like protein 8 /ANGPTL8/, clusterin, elafin, chromozomální aberace, CRP a vitamín D). Do studií byly zařazeny skupiny osob s metabolickým syndromem, osoby s psoriázou, osoby s psoriázou a metabolickým syndromem a osoby zdravé. Celkově se výzkumu účastnilo 248 osob ve třech studiích (122, 85 a 41 osob). Laboratorní stanovení vybraných parametrů bylo prováděno metodami ELISA, EIA, nefelometrií a mikroskopickou analýzou (testem chromozomálních aberací). Následně bylo provedeno porovnání jejich hodnot mezi jednotlivými skupinami a byla provedena analýza vztahů (potenciálních závislostí) mezi parametry skupin osob a analýza vztahů mezi parametry metabolického syndromu a psoriázy. Posouzen byl charakter zánětu u metabolického syndromu a u psoriázy a zároveň byla zhodnocena úroveň genotoxického rizika (souvisejícího s chronickým zánětem) u osob s metabolickým syndromem a u osob s metabolickým syndromem a psoriázou.

U osob s metabolickým syndromem a u osob s psoriázou byly nalezeny (v porovnání se zdravými osobami) významně vyšší hladiny kalprotektinu, oxidačního poškození DNA/RNA, CRP, clusterinu a elafinu. Hladiny parametrů u osob s psoriázou byly vyšší než hladiny parametrů u osob s metabolickým syndromem. Obdobný trend (nárůst hladin u obou onemocnění s akcentací nárůstu u jejich kombinace) byl pozorován i u parametrů buněčného poškození (chromozomálních aberací).



Prezentované výsledky potvrdily, že metabolický syndrom a jeho komorbidita psoriáza jsou úzce spjaty s poškozujícím zánětem. Kombinace obou onemocnění může hladinu zdravotních rizik dále zvyšovat cestou nárůstu intenzity zánětu a míry genotoxického poškození. Ráda bych zdůraznila, že některým z vybraných parametrů (prezentovaných v disertační práci) dosud nebyla při studiu patofyziologie metabolického syndromu a/nebo psoriázy věnována odpovídající pozornost. Uvedená data tak rozšiřují znalosti patogeneze zánětlivého procesu obou onemocnění (i jejich kombinace) a dokládají související riziko nádorového onemocnění. Z tohoto pohledu se jedná o data unikátní, podtrhující význam sekundární prevence a primární péče. Osoby s metabolickým syndromem a psoriázou se nacházejí ve zvýšeném riziku zdravotních komplikací a je nutné je pravidelně sledovat a správné modifikovat terapeutické postupy.

V pokračujícím výzkumu se budeme orientovat na další funkce (role) parametrů zánětlivého procesu v patofyziologických mechanismech frekventovaných onemocnění a na využití výsledků pro účely intervencí v oblastech primární i sekundární prevence a primární péče.

## Summary

Metabolic syndrome is a chronic metabolic and systemic inflammatory disease that is associated with high morbidity and mortality. The increasing prevalence of metabolic syndrome highlights the need for a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms and their interrelationship with common comorbidities, including psoriasis. By analysing changes in the levels of selected parameters of inflammation and cellular damage, the knowledge of the pathogenesis of the inflammatory process of both diseases and their combination can be expanded. The results may contribute to effective secondary prevention and primary care interventions and facilitate modification of therapies.

Data for the doctoral thesis were obtained from three separate studies, for which a set of parameters reflecting metabolic status, inflammatory processes, and cell damage (oxidative DNA/RNA damage, calprotectin, angiotensin-like protein 8 /ANGPTL8/, clusterin, elafin, chromosomal aberrations, CRP, and vitamin D) were selected. The studies included groups of people with metabolic syndrome, persons with psoriasis, persons with psoriasis and metabolic syndrome, and healthy subjects. A total of 248 subjects participated in the study in three studies (122, 85 and 41 subjects). Laboratory determination of parameters was performed by ELISA, EIA, nephelometry, and microscopic analysis (chromosomal aberration test). The levels of the parameters were determined and compared between the groups. The analysis of relationships (potential dependencies) between selected parameters of groups of people and the analysis of relationships between metabolic syndrome and psoriasis were performed. The nature of inflammation in metabolic syndrome and psoriasis was compared and the level of genotoxic risk associated with chronic inflammation in people with metabolic syndrome and in persons with metabolic syndrome and psoriasis was evaluated.

Significantly higher levels of calprotectin, oxidative DNA/RNA damage, CRP, clusterin, and elafin were found in people with metabolic syndrome and in people with psoriasis (compared to healthy subjects). The levels of parameters in persons with psoriasis were higher than in persons with metabolic syndrome. A similar trend (increase in levels in both diseases with accentuation of the increase in their combination) was observed for the parameters of cellular damage (chromosomal aberrations).

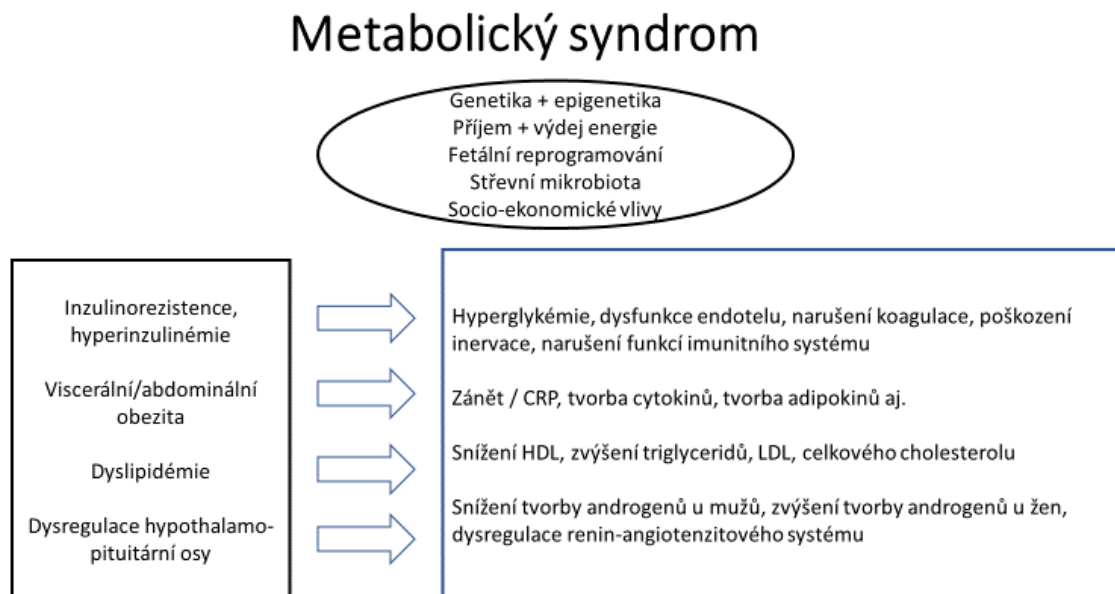
The presented results confirmed that metabolic syndrome and its comorbidity psoriasis are closely associated with damaging inflammation. The combination of both diseases may further increase the level of health risks by increasing the intensity of inflammation and the degree of genotoxic damage. I would like to emphasize that some of the selected parameters (presented in the thesis) have not yet received adequate attention in the study of the pathophysiology of metabolic syndrome and/or psoriasis. Thus, the presented data expand the knowledge of the pathogenesis of the inflammatory process of both diseases (and their combination) and demonstrate the associated cancer risk. From this perspective, these data are unique, underlining the importance of secondary prevention and primary care. Individuals with metabolic syndrome and psoriasis are at increased risk of health complications and need to be regularly monitored and therapeutic modification is necessary.

In ongoing research, we will focus on other functions (roles) of inflammatory process parameters in the pathophysiological mechanisms of common diseases and on the use of the results for the purpose of interventions in the areas of primary and secondary prevention and primary care.

## 2. Metabolický syndrom

Termín metabolický syndrom byl poprvé použit v NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III (Adult Treatment Panel III) v roce 2001 a definován jako současný výskyt nadváhy/obezity, dyslipidémie, hypertenze a narušeného glukózového metabolismu. Ovšem již v předešlých letech se diskutovalo o souvislosti mezi poruchou metabolismu cukrů a tuků a kardiovaskulárními nemocemi. Tuto teorii uvedl v roce 1988 ve své přednášce Gerald M. Reaven, který poukázal na spojitost mezi inzulinovou rezistencí a dalšími patofyziologickými jednotkami, tj. dyslipidemií a hypertenzí. Soubor těchto symptomů byl označen jako Reavenův syndrom, též syndrom X.<sup>1</sup>

Metabolický syndrom zvyšuje morbiditu i mortalitu. Je spojen hlavně s kardiovaskulárními nemocemi, diabetem typu II, nealkoholovou jaterní steatózou, nádorovými a zánětlivými onemocněními, včetně autoimunitních. Připojují se změny v krevní srážlivosti, chronická onemocnění ledvin, neurodegenerativní onemocnění, poruchy endokrinního systému a plodnosti, psychické poruchy a celkově dochází k urychlení biologického stárnutí (Obr. 1).<sup>2,3</sup>



Obr. 1. Faktory, patologické procesy a důsledky metabolického syndromu

## 2.1 Diagnostika a diagnostická kritéria metabolického syndromu

První diagnostická kritéria metabolického syndromu byla definovaná WHO v roce 1998 (v roce 2008 došlo k modifikaci).<sup>4,5</sup> Později se kritéria dále měnila, jak do hodnot, tak do vybraných parametrů. V ČR se využívá definice dle Českého institutu metabolického syndromu od roku 2010. Nutná je přítomnost 3 a více vybraných faktorů.<sup>6</sup> Mezi faktory definující přítomnost metabolického syndromu patří nadváha/obezita, dyslipidémie, narušení metabolismu glukózy (glukózová intolerance, inzulinorezistence, DM typu II) a zvýšený krevní tlak (Tab. 1).

	WHO (1998)	WHO (2008)	NCEP-ATP III (2001)	IDF (2005)	ČR (2010)
BMI	pas/boky	pas/ boky	OB	OB	OB
OP (cm)	M $\geq$ 0,9 Ž $\geq$ 0,85	M $\geq$ 0,9 Ž $\geq$ 0,85	M > 102 Ž > 88	M > 90 Ž > 80	M > 94 Ž > 80
TAG	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7
HDL (mmol/l)	M $\leq$ 0,91 Ž < 1,00	M < 0,9 Ž < 1,0	M $\leq$ 1,03 Ž < 1,29	M $\leq$ 1,03 Ž < 1,29	M < 1,0 Ž < 1,3
Krevní tlak (mmHg)	$\geq$ 140/90 AHP	$\geq$ 140/90	$\geq$ 130/ $\geq$ 85	$\geq$ 130/ $\geq$ 85	$\geq$ 130/ $\geq$ 85 AHP
GLN (mmol/l)	↓ GT DM 2. typu IZR	$\geq$ 6,1	$\geq$ 5,6	$\geq$ 5,6	$\geq$ 5 ↓ GT DM 2. typu
Přítěžující faktory	alb / krea $\geq$ 30 mg/g albuminurie				

Tab. 1. Diagnostická kritéria metabolického syndromu

**Vysvětlivky:** OP: obvod pasu; HPLD: hypolipidemia; AHP: antihypertenziva, GT: glukózová tolerance; alb/krea: albumin / kreatinin, IZR: inzulinorezistence

Je nutné zdůraznit, že existence více možností diagnostiky (rozdíly v hodnotách, které jsou považovány za patologické) vede k rozdílnému zachytu pacientů s metabolickým syndromem. V tomto ohledu je přínosná studie Asato a kol., kteří využili více diagnostických postupů, dle NCEP-ATPII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), IDF (International Diabetes Federation) a WHO. Prevalence ve vybrané populaci (běloši, Filipínci, rodilí Havajané, Japonci) se dle použitých metodik/definicí metabolického syndromu pohybovala od 22,31 % do 39,05 %. Nejvyšší prevalence bylo dosaženo při použití IDF hodnocení. Navíc se prevalence lišila i mezi jednotlivými národnostními skupinami. Nejnižší zachyt byl, nezávisle na použité metodě, mezi bělochy a nejvyšší mezi Havajany. Diagnostikování metabolického syndromu je tedy i záležitostí použité metodiky. Další studie zmíníme v následující kapitole.<sup>7</sup>

Je tedy snaha najít kritéria, které by přesněji definovala metabolický syndrom, tj. optimalizovat diagnostiku. Hledají se jak krevní ukazatele, tak antropometrické parametry. Může se jednat např. o BMI / obvod pasu, obvod pasu / výška.<sup>8</sup> Dle některých studií by mohl být vhodným diagnostickým kritériem také obvod krku.<sup>9</sup> V jedné ze studií byla odhalena pozitivní korelace mezi BMI, obvodem pasu, poměrem pasu a boků, systolickým a diastolickým krevním tlakem, sérovými triglyceridy (TG) a negativní korelace s HDL.<sup>10</sup> Zajímavou možností by mohly být také poměr TG/HDL-C dle studií velmi dobře identifikuje pacienty s metabolickým syndromem, inzulinorezistencí a rozvinutou aterosklerózou.<sup>11,12</sup> Diagnostickou variantou by mohlo být také použití měření tuku v kostní dřeni. Nověji se vědci také zaměřují na využití nekódujících RNA. Metabolický syndrom je např. úzce spjat s nárůstem miR-421 v séru.<sup>13</sup>

## **2.2 Epidemiologie metabolického syndromu**

Prevalence metabolického syndromu se celosvětově zvyšuje, a to jak u dospělých, tak u dětí. Krom metabolického syndromu coby souboru patologií, roste prevalence jednotlivých patologií, které slouží k diagnostice, i komorbidit, které metabolický syndrom provázejí. Komorbidity budou rozebrány v dalším textu. Studií, které sledují prevalenci metabolického syndromu není mnoho a problematické je jejich vzájemné porovnávání, neboť autoři volí jiná diagnostická kritéria pro metabolický syndrom. To jsme zmínili již výše a potvrzuje to také studie z Finska z roku 2021. Haverinen a kol. v ní poukázali na fakt, že rozdílná metodika diagnostikování metabolického syndromu poskytuje jiná čísla ohledně prevalence, i proto se

častěji volí prevalence jednotlivých parametrů metabolického syndromu. Při použití diagnostických kritérií WHO byla ve finské studii prevalence 17,7 %, NCEP-ATP III 33,3 %, IDF 41,5 %.<sup>14</sup> Podobou studii ve stejném roce vytvořili také v Iránu. Dle NCEP-ATP III byla prevalence 38,3 %, dle IDF 43,5 %.<sup>15</sup> V metaanalýze z Mexika se prevalence v roce 2018 pohybovala dle NCEP-ATP III 36 %, IDF 54 % a WHO 31 %.<sup>16</sup> S těmito dvěma studii můžeme srovnat etiopskou studii hodnotící data z roku 2015 dle IDF. Prevalence metabolického syndromu byla 4,8 % (ženy 8,6 a muži 1,8 %). Je tedy mnohem nižší než v již zmíněných studiích.<sup>17</sup> Prevalence metabolického syndromu v USA dle Liang a kol. byla mezi lety 2017–2018 dle hodnocení NCEP-ATP III 38,4 %.<sup>18</sup> Pro doplnění, u nás je zjištěná prevalence uvedená v příručce pro praktické lékaře o metabolickém syndromu z roku 2019 32 % u mužů a 24 % u žen. Vychází samozřejmě z norem pro ČR, které jsou uvedeny v tabulce 1.<sup>19</sup>

Zajímavé jsou studie, které se zaměřují na rozdíly v prevalenci mezi městy a venkovem. Huang a kol. zaznamenali, že celková prevalence v Číně mezi 734.511 osobami byla v roce 2018 22 %. Vyšší byla v urbanizovaných oblastech než ve vesnických (23,5 a 20,3 %). Překvapivý je však nárůst prevalence, v letech 1991–1995 byla 8,8 %.<sup>20</sup> Rozdíly v městech a venkovem popsali také Sundarakuram a kol., kteří pracovali s daty osob nad 45 let. V Indických městech je prevalence dle NCEP-ATP III 54,8 % a na vesnici 46,2 %.<sup>21</sup>

Znepokojivá data o prevalenci metabolického syndromu přicházejí také ze studií, jichž se účastní děti a adolescenti. Studie Noubiap a kol. vyhodnocovala prevalenci metabolického syndromu v dětské populaci ze 44 zemí a 13 regionů. U dětí (6 až 12 let) byla celková prevalence 2,8 %, u adolescentů (13 až 18 let) 4,8 %. Prevalence u dětí a adolescentů z vysokopříjmových zemí 2,2 a 5,5 % a u nízkopříjmových 3,1 a 7 %. Zatímco prevalence v severozápadní Evropě byla 1,4 % v centrální Střední Americe 8,2 %. Nejvyšší prevalence byla u dětí z Nikaraguy 5,2 %, Iránu 8,8 % a Mexika, a to 12,3 %. U adolescentů to byly Irán 8,8 %, Spojené arabské emiráty 9,8 % a Španělsko 9,9 %.<sup>22</sup>

Již bylo zmíněno, že se mnoho studií věnuje prevalenci jednotlivých kritérií metabolického syndromu či jeho komplikací. Jedná se hlavně o nadváhu, obezitu a diabetes II. typu. Jelikož existuje úzká spojitost mezi nadváhou a obezitou a metabolickým syndromem, je možné říct, že nárůst počtu lidí s vyšší hmotností bude provázen i nárůstem počtu lidí s metabolickým syndromem, čemuž nasvědčuje studie Yang a kol., kteří sledovali prevalenci metabolického

syndromu v populaci amerických dospělých. Během let 1999 až 2018 došlo k nárůstu z 28,23 na 37,09 %. Autoři dále zkoumali jednotlivé složky metabolického syndromu. Ukázalo se, že nejvíce narostla hmotnost a glykémie, zatímco další parametry používané k diagnostice metabolického syndromu se měnily nevýznamně. Autoři také sledovali intervenci a kontroly pacientů s metabolickým syndromem (Obr. 2).<sup>23</sup>

	glykémie	HDL	Triglyceridy	Obezita	Krevní tlak
Prevalence komponentů metabolického syndromu					
Trend léčby u metabolického syndromu	antidiabetika 	hypolipidemika 	hypolipidemika 	fyzická aktivita 	antihypertenziva 
Trend kontrol u metabolického syndromu	HbA1c < 7 % glykémie na lačno < 5,6 mmol/l 	HDL ≥ 1,3 mmol/l 	triglyceridy < 1,7 mmol/l 	normální BMI 18,5–24,9 	krevní tlak < 130/80 mm/Hg 

zvyšující se trend     
 snižující se trend     
 stabilní trend

Obr. 2. Prevalence metabolického syndromu, intervence a kontroly<sup>23</sup>

**Komentář k obrázku:** 1. řádek: z komponent metabolického syndromu roste hlavně počet lidí s hyperglykémií a obezitou. 2. řádek: v rámci intervence je vyšší zaměření na hyperglykémii a dyslipidémii, na snížení hmotnosti se důraz neklade. 3. řádek: v rámci kontrol se zvyšuje kontrola triglyceridů a krevního tlaku, zatímco hodnoty glykovaného hemoglobinu, glykémie a hmotnosti méně.

Ve studii Hai a kol. autoři zjišťovali prevalenci metabolického syndromu u osob s BMI nad 23 ve věku 18 a starších (392 osob). Ta činila 95,7 %. V Pákistánu, jak autoři uvádí, se prevalence v populaci pohybuje od 18 do 49 % v městských oblastech.<sup>24</sup> Nguyen a kol. analyzovali data 10746 osob ve věku 50 až 65 let s nadváhou. Prevalence v této vietnamské studii byla 41,6 %. Autoři toto číslo považují za vysoké v rámci celé populace, v níž dosahuje 20 až 25%.<sup>25</sup>

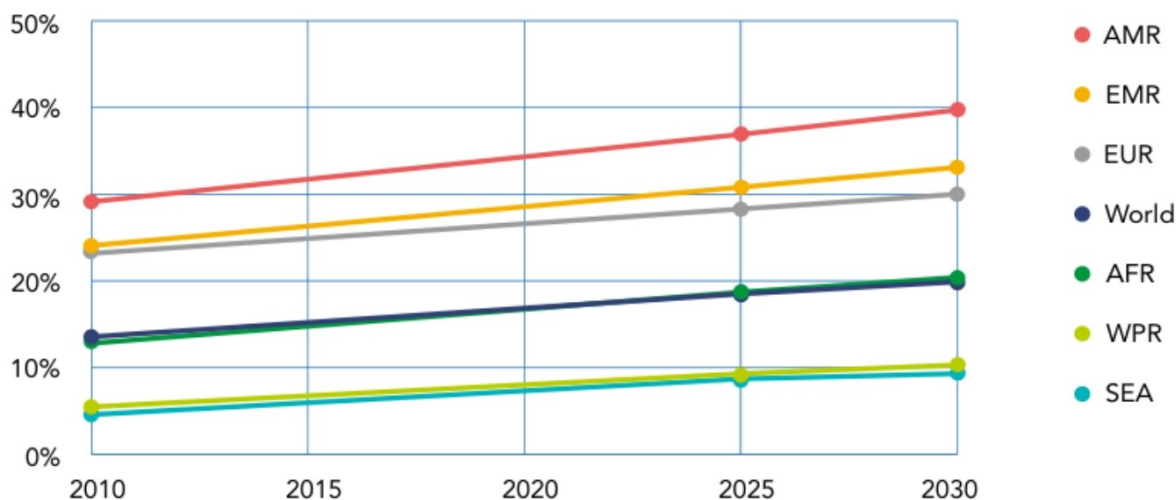
Mnoho dalších studií dokládá, že mezi lidmi s nadváhou a obezitou je prevalence metabolického syndromu vyšší. Stejně tak je tomu v případě diabetu typu II. V ghanské studii



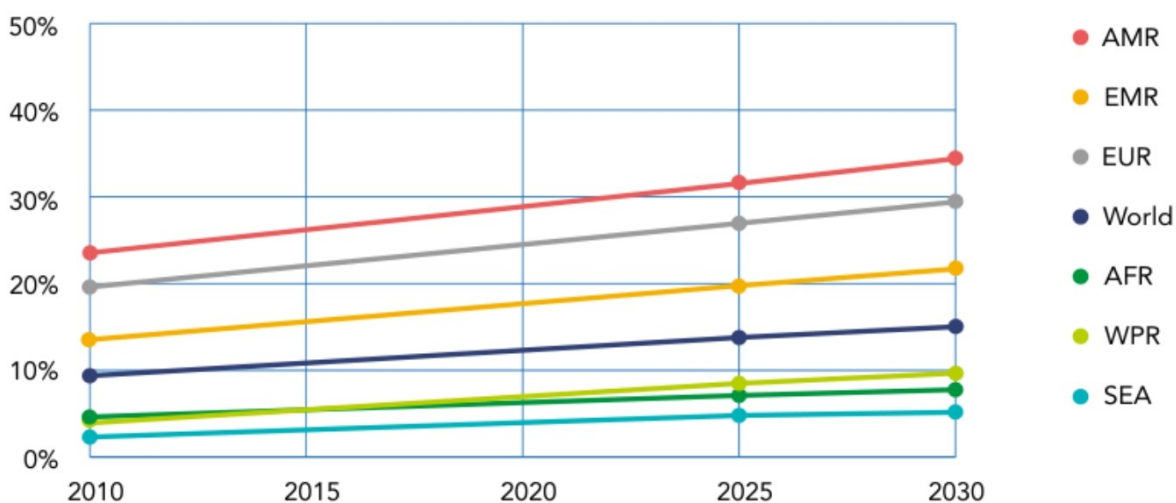
autoři pracovali se 150 pacienty s diabetem a prevalence metabolického syndromu byla 58 %, přičemž prevalence v běžné populaci se pohybuje 23 až 38 %.<sup>26</sup> V brazilské studii Neto a kol. vyšetřovali 201 pacientů s diabetem, z nichž 50,7 % splnilo diagnostická kritéria pro metabolický syndrom a 92 % mělo alespoň jednu komponentu metabolického syndromu.<sup>27</sup> V nepálské studii dotahovala prevalence metabolického syndromu mezi osobami s diabetem typu II 68,5 %. V běžné populaci je dle stejné diagnostické metody 15 %.<sup>28,29</sup> Z nárůstu počtu osob s nadváhou, obezitou a diabetem typu II je tedy možné usuzovat také na zvýšení počtu osob s metabolickým syndromem. Blíže se proto podíváme na celosvětový výskyt obezity a predikce do roku 2030 a na počty osob s diabetem typu II v České republice.

Ve World Atlas of Obesity 2022 (<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>) je popsán nárůst prevalence od roku 2010 s predikcí do roku 2030 v jednotlivých částech světa i státech a existuje také predikční model pro českou republiku. Oba modely jsou na obrázcích 3 a 4. Na obrázku 3 je jasně vidět trend celosvětového zvyšování prevalence nadváhy a obezity u obou pohlaví. Obrázek 4 ukazuje, že se v Česká republika očekává jak nárůst nadváhy a obezity u dospělých, tak u dětí a adolescentů.

### Prevalence BMI $\geq 30$ žen mezi lety 2010–2030



### Prevalence BMI $\geq 30$ mužů mezi lety 2010–2030



Obr. 3. Prevalence a vyhlídka prevalence obezity (BMI 30 a vyšší) u dospělých žen a mužů

**Vysvětlivky:** AMR: Amerika; AFR: Afrika; EMR: Blízký východ; EUR: Evropa; SEA: jihovýchodní Asie, WPR: západní Pacifik (<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>).



# Česká republika

Obezita dospělých  
2030  
31,2 %

velmi vysoká

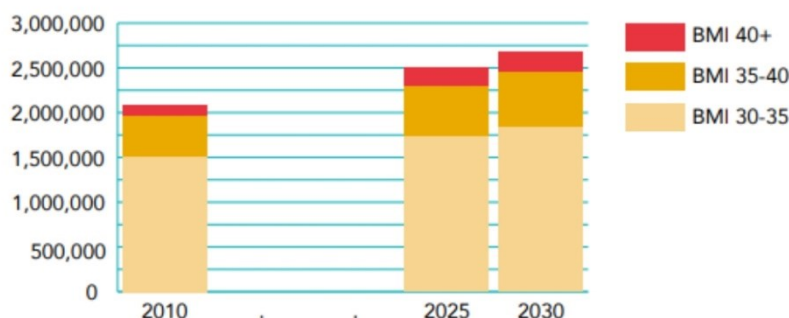
## Obezita u dospělých, predikce 2030

		BMI ≥30	BMI ≥35	BMI ≥40
muži	Prevalence (%)	33.36	8.50	2.06
	Celkem	1,401,612	357,216	86,488
ženy	Prevalence (%)	29.15	11.31	3.32
	Celkem	1,281,150	497,099	145,775

Globální  
připravenost  
21/183

dobrá

## Počet dospělých s obezitou



Roční nárůst  
obezity dospělí  
2010–2030  
1,2 %

střední

## Obezita u dětí, predikce 2030

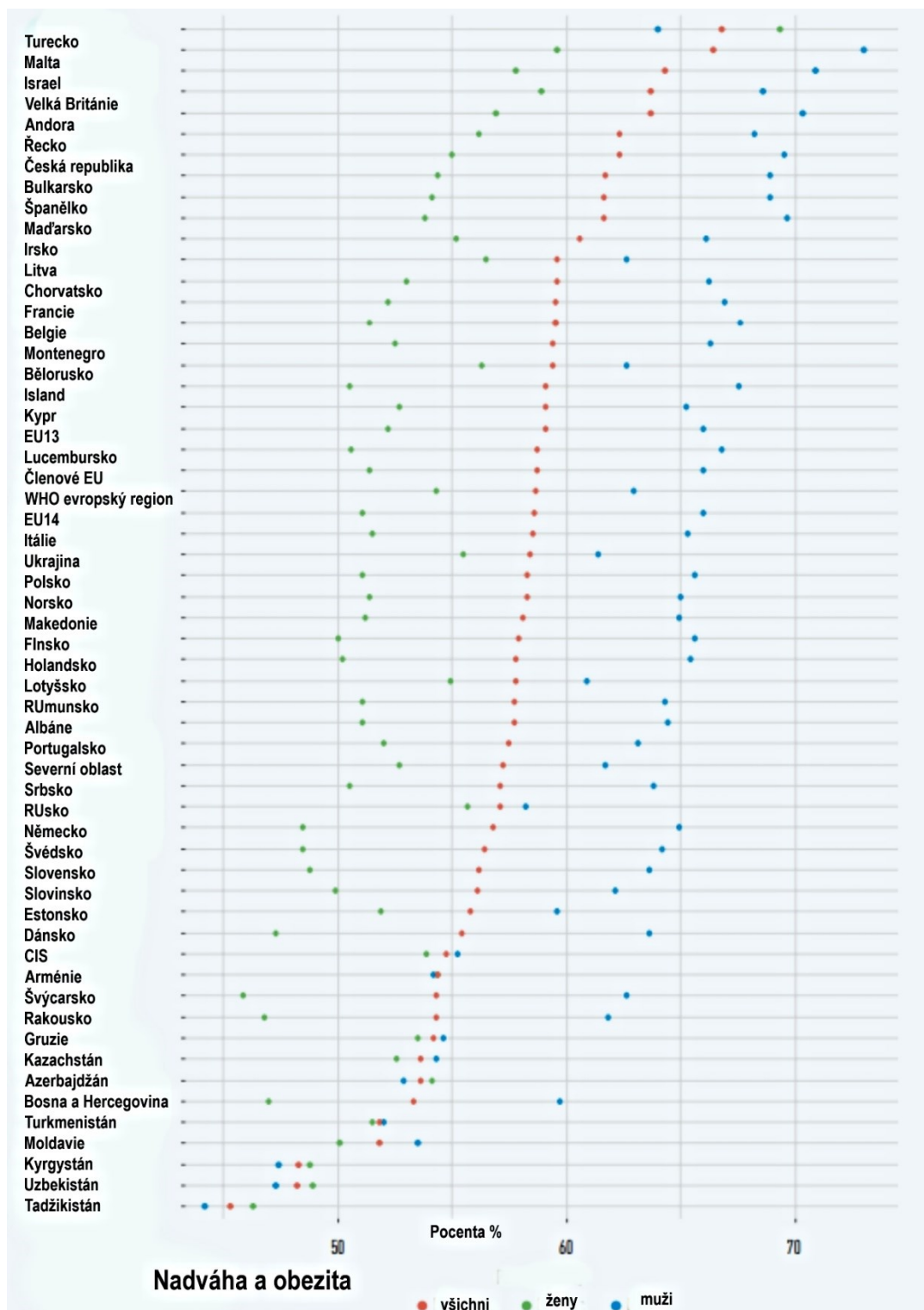
Age	5–9	10–19
Prevalence (%)	19.13	13.96
Total number	101,020	157,795

Roční nárůst  
obezity dětí  
2010–2030  
3,9 %

velmi vysoký

Obr. 4. Prevalence nadváhy a obezity u dospělých a dětí v České republice s výhledem do roku 2030 (<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>)

V nejnovější zprávě WHO z roku 2022 se uvádí, že v evropském regionu je prevalence nadváhy a obezity 59 %. Výrazně se liší mezi státy. Nejhorší je situace v Turecku, následuje Malta, Izrael a Velká Británie. ČR je na 7. místě z 53 států. Nejlépe jsou na tom Kyrgyzstán, Uzbekistán a Tádžikistán (Obr. 5).<sup>30</sup>



Obr. 5. Prevalence nadváhy a obezity v procentech v evropském regionu dle zprávy WHO 2022 (červené body obě pohlaví, zelené body ženy, modré body muži) <sup>30</sup>

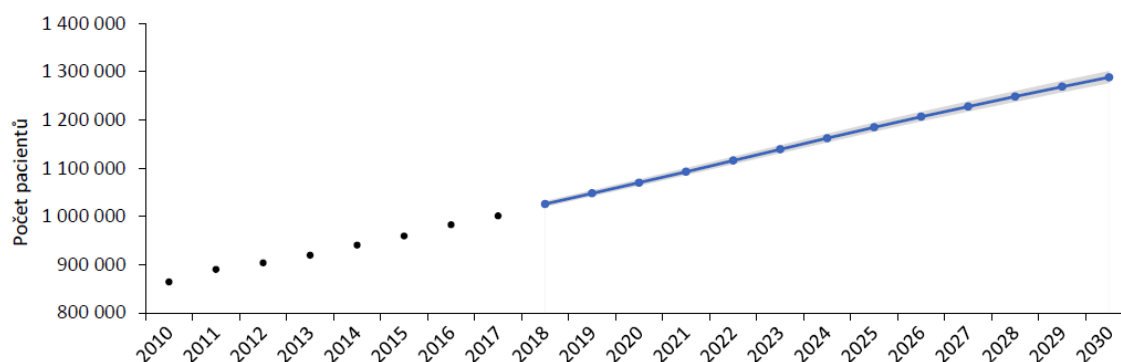
Alarmující je hlavně nárůst prevalence obezity a nadváhy. Od roku 1975 do roku 2016 se udává nárůst 138 %.

V rámci publikací spadajících pod strategický rámec rozvoje péče o zdraví v České republice do roku 2030 (<https://zdravi2030.mzcr.cz/>) byly publikovány i predikce prevalence diabetu, který je s metabolickým syndromem úzce spjat. Metabolický syndrom a s ním spojená inzulinorezistence je rizikovým faktorem pro vznik diabetu typu II. (Obr. 6).<sup>31</sup>

Zdroj dat: NRHZS 2010–2017, pacienti s DM; Český statistický úřad – Projekce obyvatelstva ČR

Metodika: Poissonův zobecněný lineární model, predikční báze 2010–2017

Pozorovaná prevalence	Predikce prevalence (včetně 95% intervalů spolehlivosti)		
	Rok 2020	Rok 2025	Rok 2030
Rok 2017 1 001 301	1 070 075 (1 063 090 - 1 077 060)	1 184 812 (1 175 186 - 1 194 439)	1 288 600 (1 275 757 - 1 301 442)



\* 95% interval spolehlivosti, na grafu znázorněn šedou plochou, interval spolehlivosti je důsledkem statistické neurčitosti odhadu věkově-specifické prevalence

Obr. 6. Statistická predikce prevalence diabetu v ČR do roku 2030.<sup>31</sup>

**Komentář k obrázku:** model ukazuje, že je počítáno s nárůstem prevalence osob s diabetem z cca 1 milionů v roce 2020 až do téměř 1,3 milionu v roce 2030.

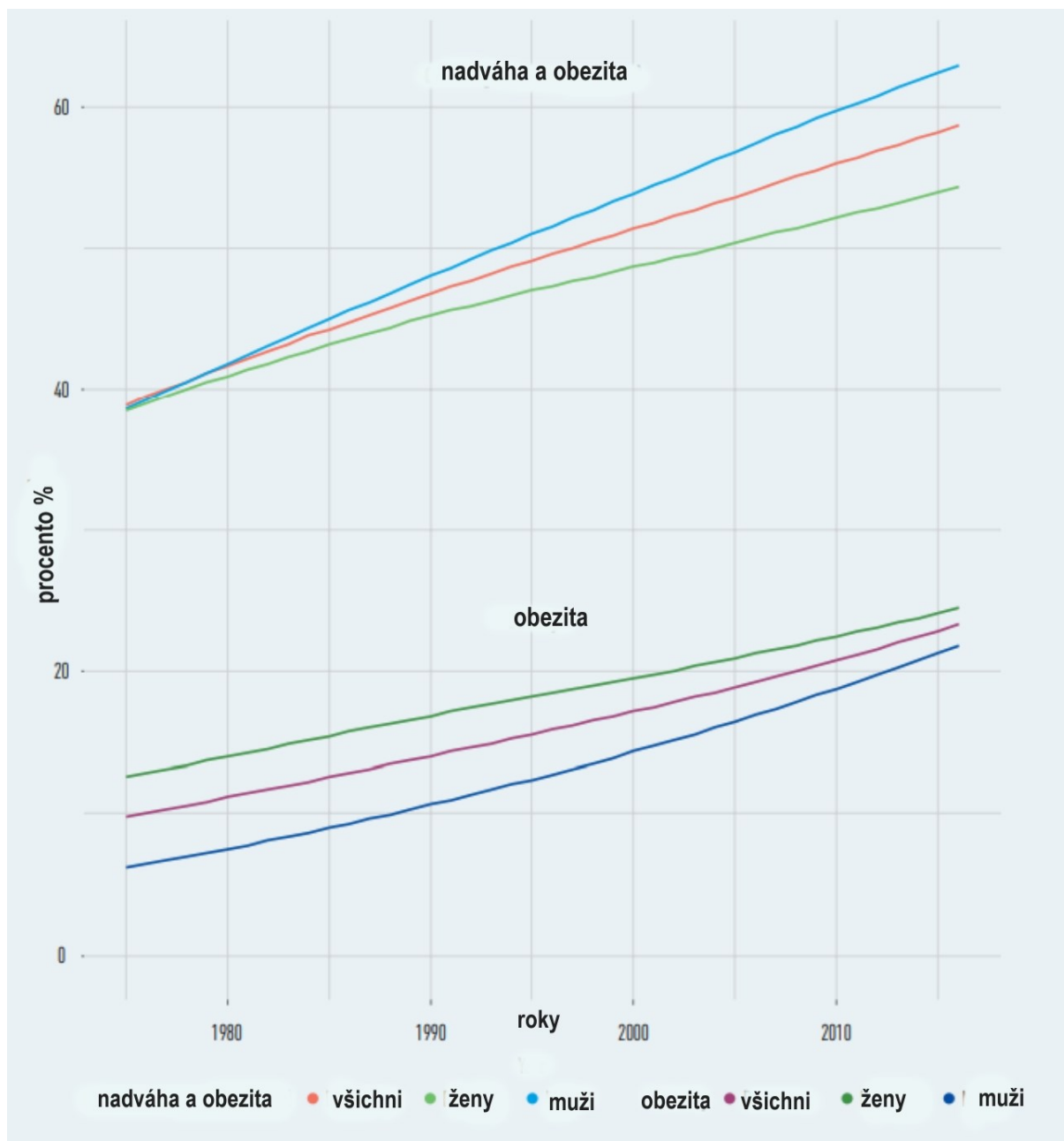
## 2.3 Faktory podílející se na vzniku metabolického syndromu

Na vzniku metabolického syndromu se podílí velké množství faktorů. Ty je možné rozdělit na ovlivnitelné (např. socioekonomické faktory, fetální reprogramování, epigenetika, příjem potravy a výdej energie, vystavení environmentálním polutantům) a neovlivnitelné (např. věk, pohlaví, genetika). Právě na faktory ovlivnitelné je potřeba upřít pozornost a zapojit je do preventivních programů. V následujícím textu probereme některé z důležitých rizikových faktorů.<sup>32,33</sup>

### 2.3.1 Věk a pohlaví

Z biologických, neovlivnitelných faktorů hraje roli ve vzniku metabolického syndromu věk a pohlaví. Co se pohlaví týká, v mladších věkových skupinách často převažují muži, s přibývajícím věkem převyšuje prevalence metabolického syndromu u žen.<sup>34</sup> Mezi pohlavími jsou rozdíly také v prevalence nadváhy a obezity. Zpráva WHO z roku 2022 popisuje prevalenci nadváhy a obezity mezi muži a ženami v evropském regionu a jejich změny v průběhu desetiletí. Prevalence roste jak mezi muži, tak mezi ženami. Zajímavé je, že mezi muži je vyšší výskyt nadváhy, zatímco u žen se častěji vyskytuje obezita (Obr. 7). Zpráva potvrzuje existenci vlivu pohlaví na výskyt metabolických nemocí.<sup>30</sup>

Důležitý je věk jako takový, nezávisle na pohlaví. Výskyt metabolického syndromu se v současnosti přenáší do nižších věkových skupin. Není již výsadou lidí nad 50 let, objevují se i děti s metabolickým syndromem. To samozřejmě souvisí hlavně s životním stylem, příjmem potravy a také pohybovou aktivitou, která se u starších lidí snižuje. Stejný trend, tedy snižování pohybové aktivity a zvyšování příjmu potravy je patrný také u dětí.<sup>35,36</sup> Studie Vaduganathan a kol., která hodnotila prevalenci metabolického syndromu u občanů USA, zjistila, že prevalence u osob mezi 20–39 let je 19,5 % a u osob nad 60 % již činí 48,6 %.<sup>37</sup> V čínské studii jsou výsledky podobné, tj. u lidí nad 40 let je prevalence 27,6 %, u mladších pak 8,3 %.<sup>20</sup>

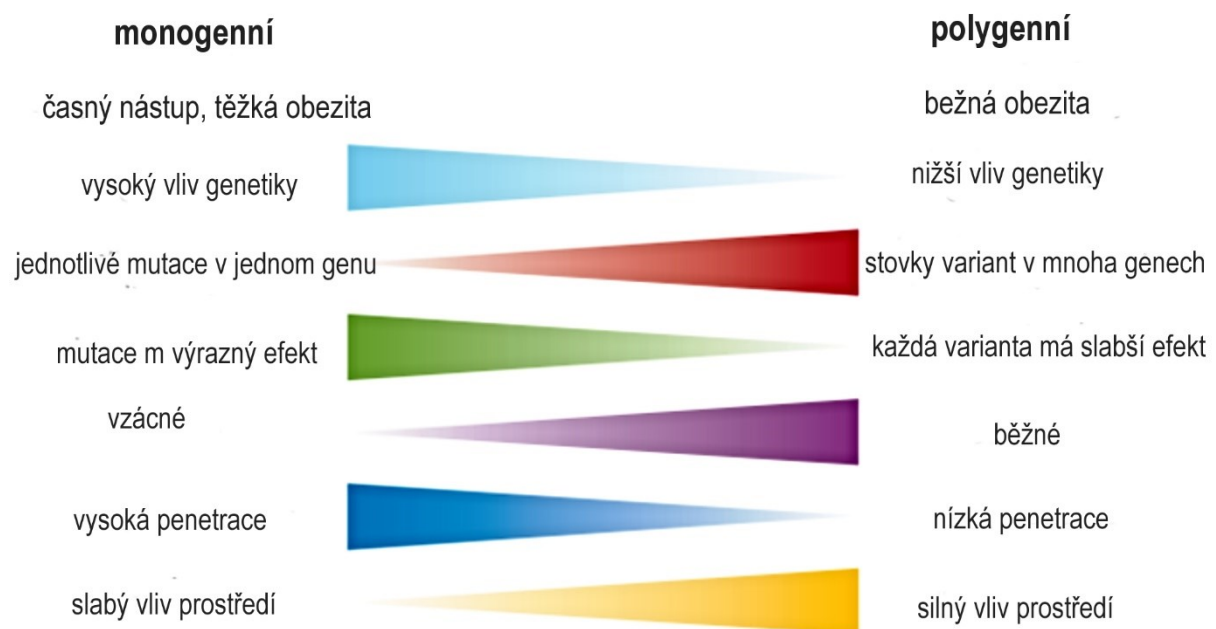


Obr. 7. Prevalence nadváhy a obezity u mužů a žen<sup>30</sup>

**Komentář k obrázku:** prevalence nadváhy u mužů i žen v Evropě postupně roste. Nadváha se více vyskytuje u mužů, kde dosahuje až 60 %, zatímco v případě obezity je vyšší prevalence mezi ženami, byť je rozdíl velmi malý.

### 2.3.2 Genetické faktory

Ačkoli hraje podstatnou roli v rozvoji metabolického syndromu chování postižené osoby, je nesporné, že existuje i genetický podklad, predispozice pro vznik metabolického syndromu. Během posledních desetiletí byly nalezeny geny, které jsou spojené s obezitou, rizikem kardiovaskulárních nemocí a diabetu. Genetické predispozice zahrnují jak monogenní příčiny, tak častěji ty polygenní. Monogenní dědičnost obezity je založená na vlivu jednoho genu a má vysokou penetranci s malým ohledem na vliv prostředí. Nástup nadváhy a obezity je již u mladých osob. Polygenní dědičnost má nižší genetický vliv, existují stovky variant v mnoha genech, jednotlivé varianty mají malý efekt (nižší penetraci) a velkou roli na projevy mají vliv vnější stimuly (Obr. 8).<sup>38</sup>



Obr. 8. Klíčové znaky monogenní a polygenní formy obezity<sup>38</sup>

Mezi genetické změny, které jsou dlouhou dobu známé a úzce spojené s metabolickým syndromem, řadíme např. mutace v genech pro leptinové receptory, receptor pro melanocortin (MC4R), proopiomelanokortin (POMPC), prohormon konvertáza 1 (PCSK1).

Obezita může být též součástí určitých syndromů, např. Praderova-Williho, který je dán delecí 15q11.2–q12 a má souvislost také s genomovým imprintingem. U osob s dyslipidemií,



nadváhou/obezitou se často setkáváme s mutacemi v genech lipidového metabolismu, ať už syntézy, receptorů, transportérů.<sup>39,40</sup>

S rozvojem celogenomových sekvenování se podařilo odhalit různé varianty genů, SNPs (single nucleotidy polymorphisms), které se podílí na metabolismu živin a které svého nositele predisponují k vzniku metabolických onemocnění, obezity, dyslipidémie a diabetu. V databázi GWAS catalog je uvedeno 312 asociací, které byly popsány ve 26 studiích ([https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO\\_0000195](https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000195)). Mezi variantami genů, které jsou rizikové pro vznik metabolického syndromu jsou např. i geny regulující hladiny PUFA v krvi, tj. gen *FADS 1–3* (fatty acid desaturase).

V korejské studii, která zahrnovala 1362 osob s metabolickým syndromem a 6061 kontrol, bylo odhaleno velké množství SNPs. Jednalo se např. o SNP v *APOA5* (apolipoprotein 5) genu, který byl silně asociován s metabolickým syndromem, tj. rs662799. Krom tohoto SNP byly odhaleny další SNPs, např. 15 SNPs v genech *GCKR* (Glucokinase (hexokinase 4 regulatory protein)), *APOE*, *C2orf16* (chromosome 2 open reading frame 16), *ZPR1* (*ZPR1* Zinc Finger) a *BUD13* (*BUD13* Homolog / Functional Spliceosome-Associated Protein 71), které byly spojené s vyšší hladinou triglyceridů, 14 SNPs v *APOA5*, *ALDH1A2* (aldehyde dehydrogenase 1 family member A2), *LIPC* (lipase C, hepatic type), *HERPUD1* (homocysteine inducible ER protein with ubiquitin like domain) a *CETP* (cholesteryl ester transfer protein) a 2 SNPs v *MTNR1B* (melatonin receptor 1B), které byly spojené s hodnotami HDL-C a glykemií nalačno.<sup>41</sup> Nepřekvapí ani souvislost mezi variantami v genech pro leptin, leptinový receptor a již zmíněnými *POMC* a *PCSK1*. Heterozygotní varianty jsou často nalézány u obézních osob, včetně dětí. Osoby s homozygotními variantami měly vyšší BMI a časnější nástup obezity. Zde byly zachycena také souvislost s kompulzivním příjmem potravy a endokrinními dysbalancemi.<sup>42</sup>

Ve studii z Velké Británie bylo popsáno 93 nezávislých genetických lokusů, jež byly dány do souvislosti s metabolickým syndromem. Studie využila data z UK biobank od 291107 subjektů. Jednalo se o SNPs v genech *WDR48* (WD repeat domain 48), *KLF14* (Kruppel like factor 14; represses expression of the receptor TGFβ II), *GADD45G* (growth arrest and DNA damage inducible gamma, aktivace při environmentálním stresu zprostředkovává aktivaci cest p38/JNK přes *MTK1/MEKK4* kinázy), *OR5R1* (olfactory receptor family 5 subfamily R member 1), *SNX10* (sorting nexin 10, zapojen do intracelulárního přesunu materiálu) a *C5orf67*

(chromosome 5 putative open reading frame 67). Z těchto výsledků je vidět, že metabolický syndrom není spjat jen s polyporfismy genů kódujících proteiny, které jsou zapojené do metabolismu, ale také genů ovlivňujících imunitní systém, a tedy i zánětlivou odpověď.<sup>43</sup>

Je nutné zmínit také fakt, že i v případě genetických vlivů hrají důležitou roli pohlavně specifické rozdíly, nikoli tedy přímo mutace, ale i jejich nositel. Počty mitochondrií a mitochondriální funkce v tukových buňkách ženského pohlaví jsou zvýšené a silně asociované s adipozitou, inzulinorezistencí a hodnotami plazmatických lipidů. Tento efekt je závislý na lokusu na chromozomu 17, kde je gen *Ndufv2*, který reguluje expresi minimálně 89 mitochondriálních genů.<sup>44</sup> Rozmach genomového sekvenování tedy přinesl jasné důkazy o souvislosti mezi zvýšeným rizikem metabolického syndromu a geny.

### 2.3.3 Epigenetické vlivy

Kromě čistě genetických faktorů je patogeneze metabolického syndromu závislá také na epigenetických změnách, které můžeme ovlivnit svým chováním. Problematika epigenetiky, stejně jako genetiky, je velmi široká a není cílem této disertační práce, takže bude probrána pouze stručně. Jsou prokázány souvislosti mezi DNA metylací, histonovou modifikací, remodelací chromatinu i nekódujícími RNA a metabolickým syndromem. Epigenetické vzorce jsou děděny a z velké části fixovány během embryonálního vývoje, kdy dochází ke globální demethylaci v období vývoje blastocysty a následnou remethylací v období implantace dle maternálního či paternálního imprintingu, tj. určité alely jsou aktivní/expimované pouze dle pohlaví rodiče. I v dospělosti však probíhají epigenetické změny, které vznikají na základě vlivu prostředí, v němž žijeme, a našeho životního stylu, včetně typu stravování.<sup>45</sup> Epigenetické změny jsou zodpovědné za aktivaci, či naopak inhibici exprese genů, a to i genů zapojených do metabolismu sacharidů a tuků.

Jsou důkazy o tom, že se epigenetické znaky dědí a tyto znaky závisí na životním stylu našich předků, což má vliv na vývoj gamet. Je možné zdědit fenotyp předka. Během spermatogeneze a oogeneze dochází ke změnám metylace DNA a některé epigenetické znaky se fixují a přenášejí, existují tzv. rizikové epialely. Nejznámější je v tomto ohledu švédská studie Overkalix, která sledovala rizika vzniku kardiovaskulárních nemocí a diabetu u mužských potomků, a odhalila souvislost mezi příjmem potravy prarodiče v období prepuberity a časného dospělého věku a

kardiovaskulárními nemocemi potomka.<sup>46</sup> Zajímavé výsledky přináší studie Soubryho a kol. V jedné jeho studii byla analyzována spojitost mezi paternální prekoncepční obezitou a metylací DNA potomků. U potomků obézních mužů byla detekována hypometylace genu *IGF2*, což zvyšuje koncentraci IGF2, porodní hmotnost a riziko obezity v dalších letech.

Další Soubryho studie odhalila změny v metylaci dalších genů a nezkoumala jen paternální, ale také maternální změny. Byla snižená metylace těchto paternálních genů: MEG3 (maternally expressed gene 3), MEST (mesoderm-specific transcript), PEG3 (paternally expressed gene 3), PLAGL1 (pleiomorphic adenoma gene-like 1), SGCE/PEG10 (epsilon sarcoglycan and paternally expressed gene 10), NNAT (neuronatin). U obézních matek je pak snižená metylace u potomků v genech PLAGL1 a MEG3. Roli v dědění fenotypů se sklony k metabolickým nemocem hraje také vystavení rodičů a prarodičů škodlivinám v prostředí, např. polycyklickým aromatickým uhlovodíkům, poškození mitochondrií i extracelulární vezikuly.<sup>47-49</sup>

Nyní bude uvedeno pár příkladů získaných epigenetických změn. Důležitá je histonová modifikace, ať už s jedná o (de)acetylaci či (de)metylací. Ukazuje se, že dlouhodobý zvýšený příjem tuků je spojený s nárůstem exprese histonových deacetyláz HDAC5 a HDAC8 v hypotalamu. V myších modelech diabetu a obezity vede inhibice HDAC k zmírnění kardiovaskulárních příznaků, zánětu, snížení hmotnosti a sérové glukózy a inzulínu. Již výše jsme zmínili i efekt SCFA v ovlivnění HDAC, a tedy i histonové modifikace.<sup>50-52</sup> Krom (de)acetyláz se na histonové modifikaci podílí také histonové demetylázy. Studie prokázaly, že hyperglykémie a hyperinzulinémie jsou spojené s narušením metylace v adipocytech v lokusech zodpovědných za inzulínovou signalizaci. Histonová demetyláza JMJD1C je důležitá pro transkripci genů zapojených do lipogeneze. Její aktivita se zvyšuje příjmem potravy a zvýšenou hladinou inzulínu, dochází k lipogenezi *de novo*, zvýšení triglyceridů, hepatosteatóze a inzulínorezistenci.<sup>52,53</sup>

Mezi osobami s a bez metabolického syndromu jsou rozdílné DNA metylační vzory. Velmi podrobně tyto změny rozebírá studie Wahl a kol. Popisuje vliv zvýšeného objemu tukové tkáně, tedy i nárůstu BMI, se změnami metylace, které se objevují napříč genomem. Bylo nalezeno mnoho lokusů se změnou metylace, a to hlavně těch zapojených do lipidového metabolismu, transportu substrátů a imunitní odpovědi. Specifické změny v metylaci mohou také predikovat vývoj diabetu typu II. Autoři udávají, že změny nejsou příčinou, ale následkem obezity. Ke stejnému závěru dospěly i další studie.<sup>54-56</sup>

Nekódující RNA sice nemají roli jako nositelé genetické informace, ale silně zasahují do exprese genů, k nimž mají afinitu, ať už se jedná o miRNA, piRNA, lncRNA. LncRNA je zapojena také do imprintingu, je zodpovědná za inaktivaci X chromozomu během embryonálního vývoje, tj. XIST. Velmi podrobný náhled to této problematiky ve vztahu k metabolickým nemocem přináší review z roku 2016.<sup>57</sup> lncRNA ASMER-1 a ASMER-2 (adipocyte-specific metabolic related lncRNAs) jsou exprimovány v adipocytech a míra exprese je regulována obezitou a inzulinorezistencí, stojí za adipogenezi, mobilizací lipidů a sekrecí adiponektinu.<sup>58</sup> S metabolickým syndromem jsou spjaté také mnohé miRNA, miR-34a, která negativně ovlivňuje glykémii.<sup>59</sup> Za rizikové pro metabolický syndrom se považují rodiny miRNA: miR-17/20/93, miR-21/590-5p, miR-200b/c, miR-221/222, let-7/miR-98 a miR-203. Zasahují do adipogeneze, lipogeneze, tvorby adipokinů atd.<sup>60</sup>

#### **2.3.4 Socioekonomické a behaviorální faktory**

Socioekonomické a behaviorální faktory hrají významnou roli v prevalenci i incidenci metabolického syndromu. Jsou úzce navázány na výši příjmu, vzdělání (Obr. 9), typ zaměstnání, lokalitu a kvalitu bydlení, dostupnost zdravotní péče, etnicitu či vyznání. Výskyt metabolického syndromu je tedy odrazem životního stylu a chování osob.<sup>30,61</sup>

Nižší socioekonomický status je spojen s nižší vzdělaností, což se může projevit jako deficit v edukaci o preventabilních onemocněních, včetně metabolického syndromu.<sup>62</sup> Příjem a lokalita, v níž člověk žije, hraje velkou roli ve výběru potravin a jejich dostupnosti. Na oba zmíněné faktory je také navázána zdravotní péče. Zdravotnická síť nemusí být v místě bydliště dostatečně hustá a pro mnohé může být finančně nedostupná.<sup>63</sup>

Roli hraje také typ zaměstnání. Stále větší část populace má sedavé zaměstnání, v němž tráví mnohdy i více než 8 hodin, a nedostatek pohybu pak není dostatečně kompenzován po práci. Tento způsob práce je také často provázen nesprávnými stravovacími návyky.<sup>64</sup> Wu a kol. vytvořili metaanalýzu, která se zaměřila na souvislost mezi „prosezenou“ dobou a vznikem metabolického syndromu. Vyhodnotili 22 cross-sectional studií, v nichž bylo více než 100,000 účastníků, z nichž přes 16,000 bylo osob s metabolickým syndromem. Sezení dobu delší než 4 hodiny denně bylo spojené se zvýšením rizika metabolického syndromu. Zajímavé pak je, že s metabolickým syndromem je spojená také doba trávená před obrazovkami, zde se riziko

zvyšuje již při více než 2 hodinách. Asociace je výraznější u žen. Tyto výsledky jsou nezávislé na další pohybové aktivitě.<sup>65</sup>



Obr. 9. Prevalence nadváhy a obezity v závislosti na vzdělání<sup>30</sup>

**Komentář k obrázku:** zpráva WHO (2022) ukazuje, že vzdělání má vliv na výskyt metabolického syndromu. Vyšší vzdělání je spojené s nižším výskytem metabolického syndromu, byť v některých zemích na Evropském kontinentu vidíme opačný trend.

Další problematickou kapitolou je složení stravy. Nejde tedy jen o regulaci příjmu a výdeje potravy, které zmíníme v dalším textu, ale o výběr složení stravy. Ta je samozřejmě vázaná také na příjem domácnosti, dostupnost potravin či zvyklosti, které jsou v rodinách a jsou předávány z rodičů na potomky. Do souvislosti s metabolickým syndromem jsou dávány potraviny, které jsou odpovědné také za vznik nadváhy a obezity. Velmi často se v posledních letech zmiňují „ultrazpracované“ potraviny. Steel a kol. zjistili, že jsou velmi úzce spjaté se vznikem metabolického syndromu.<sup>66</sup> Ke stejnému závěru dospěli, a navíc spojili „ultrazpracované“ potraviny s nealkoholickou hepatosteatózou. Negativní potenciál „ultrazpracovaných“ potravin dále zvyšuje kouření.<sup>67</sup> Martinez-Perez a kol. se zabývali i vlivem „ultrazpracované“ potravy na jednotlivé složky metabolického syndromu. Nalezli asociaci s BMI, systolickým a diastolickým tlakem.<sup>68</sup> Konieczna a kol. potvrdili, že konzumace „ultrazpracovaných“ potravin (alespoň 10 % z denního příjmu) zvyšuje objem viscerální tukové tkáně, tedy i obvod pasu, jenž je jedním z kritérií v diagnostice metabolického syndromu.<sup>69</sup> Asociaci mezi stravováním a metabolickým syndromem se věnovala také studie Kardiovizie Brno 2030, v níž bylo 1934 účastníků, z nichž 739 mělo metabolický syndrom. Autoři vytvořili dotazníky na stravovací návyky. Jednalo o míru adherence k tzv. západní dietě, která je typická nadbytkem cukrů, tuků, soli atd. Čím blíže měl účastník k západní dietě, tím vyšší byla pravděpodobnost, že u něj budou nalezeny patologie související s metabolickým syndromem, tj. nadváha a obezita s kumulací viscerálního tuku, dyslipidémie, hyperglykémie a zvýšení krevního tlaku.<sup>70</sup>

### **2.3.5 Fetální metabolické formování a postnatální stravování dítěte**

Na vzniku metabolického syndromu se podílí také prenatální a časné postnatální faktory. Zajímavá jsou data o formování metabolického stavu dítěte již během intrauterinního a časného věku. Nastavení fungování metabolismu živin se propisuje do dalších let, tj. do dospělosti a může zvýšit riziko metabolických onemocnění, včetně metabolického syndromu.

Rizikovým faktorem pro vznik metabolického syndromu potomka je zvýšené BMI matky, a to jak pregestačně, tak během gravidity matky. Dalším rizikovým faktorem je přítomnost gestačního diabetu. U dětí těchto matek dochází k rychlejšímu růstu, a to do té míry, že již v časném věku trpí obezitou.<sup>71–73</sup>

Obzvláště u matek s gestačním diabetem či diabetem typu I či II vidíme zvýšenou růstovou trajektorii již intrauterinně a děti se rodí větší a těžší, jsou makrosomatické a mají také více tukové tkáně. V placentě diabetických žen jsou mimo jiné zvýšeně exprimovány geny enzymů zapojených do lipidového metabolismu.<sup>74,75</sup> V jedné studii bylo zjištěné, že diabetes gravidní ženy zvyšuje krevní tok hypotalamem dětí, tj. jeho aktivaci, jako odpověď na glukózu. Zajímavé je, že výraznější odpověď hypotalamu na glukózu je také spojená s vyšším nárůstem BMI během prvního roku dítěte.<sup>76</sup>

Rizikovým faktorem pro vznik obezity a metabolického syndromu u dětí může být též umělá výživa. Zatímco složení mateřského mléka přesně odráží potřeby dítěte a dítě si samo reguluje příjem (četnost i množství), jsou děti umělou výživou častěji „překrmované“. Matky dbají na to, aby dítě přijmulo přesně odměřené množství potravy. U dětí krmených umělou výživou bývá patrné rychlejší přibývání na váze a metabolismus se nastavuje na zvýšený příjem potravy a energie, tedy odlišně od dětí kojených. Byla popsána souvislost mezi vysokou koncentrací proteinů v umělé výživě a zvýšenou lipogenezi a vývojem adipocytů a také prolongované zvýšení postprandiálního inzulínu a také IGF-1. Příjem potravy je regulován leptinem, který se nachází také v mateřském mléce, a odráží koncentraci v těle matky, přičemž koncentrace je závislá také na jejím BMI.<sup>77-80</sup>

### 2.3.6 Příjem potravy a její regulace

Není pochyb o tom, že příjem potravy, její množství, složení i přijatá energie, jsou důležitými faktory, které se podílejí na vzniku nadváhy, obezity, inzulínorezistence, a tedy i metabolického syndromu. Již dříve jsme uvedli studie, které potvrzují asociaci mezi nadváhou a metabolickým syndromem. Zde doplníme ještě jednu, v níž Zhang a kol. tuto asociaci potvrdili a doplnili, že vyšší riziko metabolického syndromu je u lidí s nadváhou a obezitou, u nichž je výrazněji vyjádřena viscerální lokalizace tuku než subkutánní uložení tuku (odds ratio, OR: 9,78).<sup>81</sup>

Příjem potravy je regulován centrálně na základě informací z periferie (Tab. 2). Klíčovým orgánem regulace příjmu potravy je hypotalamus. Nejdůležitější roli hrají hypotalamická jádra *nucleus arcuatus*, *nucleus paraventricularis*, dorsomediální a ventromediální hypotalamus a laterální hypotalamická oblast, jež jsou funkčními okruhy spojené s mozkovým kmenem i vyššími mozkovými centry.<sup>82,83</sup>

V *nucleus arcuatus* se nacházejí dvě důležité neuronální populace, které mají opačný efekt na příjem a výdej energie, a to NPY/AgRP, které produkují orexigenní neuropeptid Y AgRP (agouti-related peptide), a neurony POMC (proopiomelanokortin) a CART (cocaine and amphetamine regulated transkript). POMC/ CART produkují anorexigenní působky.<sup>84</sup>

Krom regulace příjmu potravy na základě potřeb organismus existuje také okruh odměny, uspokojení, tj. hedonický systém, jehož stimulace nezávisí na energetickém stavu organismus. Není aktivován nedostatkem energie. Je do něj zapojen dopaminový, endokanabinoidní a opioidní systém. Dobře je prozkoumán dopaminergní systém a aktivace receptorů D2, která souvisí s pozitivními emocemi a uspokojením.<sup>85,86</sup>

Hypotalamus získává informace ohledně příjmu potravy a výdeje energie z periferie, tj. z tukové tkáně, trávicího traktu, kosterního svalstva, slinivky atd. (Tab. 2) a zpětně reguluje periferní tkáně. Oba procesy se dějí cestou sympatiku a parasympatiku, např. aktivace sympatiku je spojená s glukoneogenezí a glykogenogenezí v játrech a reguluje také aktivitu tukové tkáně.<sup>87</sup> Jeho vlivem dochází k uvolnění mastných kyselin z adipocytů a produkci mnoha působků, jejichž receptory exprimují buňky hypotalamu. Mezi působky produkované tukovou tkání, které mohou přímo regulovat i centrální nervovou soustavu patří např. leptin, adiponektin, resistin, apelin. Leptin je odpovědný za snížení chuti k jídlu a zvýšení výdeje energie, zlepšuje také lipidový metabolismus.<sup>88</sup> Ačkoli je u metabolického syndromu hladina zvýšená, tkáně na něj nereagují, tj. je přítomná leptinorezistence, která jeho účinky výrazně limituje. Není tedy tlumena chuť k jídlu na centrální úrovni. Adiponektin negativně koreluje s obezitou a je zapojen do energetické homeostázy, výdeje energie. Působí synergicky s leptinem.<sup>89</sup> Regulace příjmu potravy tedy probíhá ve zpětnovazebné smyčce a může být narušena jak změnami v periférii, tak v centrálním nervovém systému.



Žaludek / střeva	Pankreas	Tuková tkáň	Játra
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distenze</li> <li>• Ghrelin</li> <li>• Endokanabinoidy</li> <li>• Cholecystokinin</li> <li>• GLP-1</li> <li>• Oxyntomodulin</li> <li>• Gastrický leptin</li> <li>• Apolipoprotein IV</li> <li>• PYY</li> <li>• Nesfatin-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzulin</li> <li>• Glukagon</li> <li>• Amylin</li> <li>• Pankreatické polypeptidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptin</li> <li>• Adiponektin</li> <li>• Resistin</li> <li>• Apelin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FGF21</li> <li>• FGF19</li> </ul>

Tab. 2. Periferní mechanismy ovlivňující příjem potravy

**Komentář k tabulce:** v tabulce jsou uvedeny hlavní působky, které jsou vybranými tkáněmi produkovány. Tyto působky mají přímý vliv na příjem potravy. U žaludku a střev hraje roli i nehumorální faktor, tj. distenze. **Vysvětlivky:** PYY: peptide tyrosine tyrosine; FGF21: fibroblast growth factor 21; FGF19: fibroblast growth factor 19

### 2.3.6.1 Osa mozek-gastrointestinální trakt-mikrobiota

Signály do center spojených s příjmem potravy přicházejí nejen z tukové tkáně, ale také z gastrointestinálního traktu. Mohou být mechanické, např. distenze žaludku, či chemické, tj. produkce působků, které mají dvojitou povahu, orexigenní a anorexigenní. Mezi orexigenní patří např. signalizace ghrelinem a endokanabinoidy, opačný efekt mají cholecystokininy, glukagon-like peptid 1 (GLP-1), oxyntomodulin, leptin tvořený v žaludku, neurotesin, sekretin, apolipoprotein IV atd.<sup>90</sup>

Do trávicího traktu patří také slinivka a jí produkován inzulín, který má jak periferní, tak centrální vliv. Receptory pro inzulín jsou exprimovány v hypotalamických centrech spojených s příjmem potravy. Inzulín snižuje příjem potravy, inhibuje orexigenní NPY/AgPR a stimuluje POMC/CART.<sup>91</sup> Centrální reakce na inzulín reguluje také periferii, např. jaterní vagální

aktivace přes  $\alpha 7$ -nAChR ( $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor) redukuje produkci glukózy. Sympatická inervace ovlivňuje uptake glukózy kosternímu svaly atd. Centrální aktivita inzulinu je tedy hypoglykemická.<sup>92,93</sup> Problémem je již krátce zmíněná centrální inzulinorezistence. Inzulin má mimo jiné neuroprotektivní roli, chrání před apoptózou podporuje neurogenезi, udržení a tvorbu synapsí, proto je také diabetes II, i metabolický syndrom rizikovým faktorem pro rozvoj neurodegenerativních nemocí (Alzheimerova a Parkinsonova nemoc).<sup>94,95</sup>

Dalším hormonem slinivky je glukagon tvořící se při snížení hodnot glykémie. Glukagon stimuluje mediobazální hypotalamus a dorzální vagální komplex. Stimulace těchto nervových struktur glukagonem vede ke snížení produkce glukózy játrech.<sup>96</sup> Centra odpovědná za vnímání hladu a sytosti ovlivňuje také mikrobiota.

Symbiotické bakterie jsou zdrojem SCFA (short chained fatty acids), které pronikají skrz hematoencefalickou bariéru. Receptory pro SCFA FFAR2 a FFAR3 jsou exprimovány např. v hypotalamu či mozkové kůře a hypofýze.<sup>97</sup> FFAR2 a jejich aktivita reguluje propustnost hematoencefalické bariéry, maturaci a funkce mikroglíí. FFAR3 ovlivňují neurony sympatického nervového systému a regulují celotělovou metabolickou homeostázu. Jejich působení je však daleko širší a tyto receptory se mohou stát terapeutickými cíli při léčbě metabolického syndromu, diabetu typu II a obezity.<sup>97</sup> V pokusech se zvířaty se prokázalo, že acetát snižuje chuť k jídlu, a to díky zvýšení exprese POMC.<sup>98</sup>

Centrální nervový systém může ovlivnit také mikrobiota, která produkuje neurotransmitery, které jsou také zapojeny do regulace příjmu potravy, jako jsou dopamin, noradrenalin, GABA, acetylcholin či serotonin.

- **Dopamin:** *E. coli*, *Bacillus subtilis* a *B. cereus*, *Proteus vulgaris*
- **Serotonin:** *E. coli*, *Lactobacillus plantarum* a *L. lactis* sup. *cremonis*, *Streptococcus thermophiles*
- **Noradrenalin:** *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*...
- **GABA:** *Bifidobacterium infantis* a *B. dentium*, *Lactobacillus brevis*, *L. buchneri*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*
- **Acetylcholin:** *Lactobacillus plantarum*.<sup>99,100</sup>

### 2.3.6.2 Zánět hypotalamu

Regulace příjmu potravy může být ovlivněna také přítomností zánětu v hypotalamu. Ten může být různého původu, např. indukovaný stravou (vysokotučná strava je spojená s indukcí produkce prozánětlivých cytokinů), autoimunitní, postinfekční aj.<sup>101,102</sup> Vlivem zánětu dochází k dysfunkci hypotalamu a poruchám regulace příjmu a výdeje potravy i deregulaci periferie, což vede k poruchám metabolismu sacharidů a tuků.<sup>42</sup> Změny v hypotalamu se navíc projeví také na sekreci hormonů hypofýzou, tj. na celé hypotalamus-hypofýza-adrenální ose, kde může dojít ke zvýšené stimulaci.<sup>103</sup> Glukokortikoidy vedou ke kumulaci viscerálního tuku a inzulinové rezistenci, stimulují chuť k jídlu, neboť zvyšují NPY a AgRP, stojí také za centrální inzulinorezistencí, ale také leptinorezistencí, ačkoli zvyšují produkci leptinu.<sup>104–106</sup> Jsou zdokumentovány případy, které jsou označovány jako hypotalamická obezita.<sup>107</sup>

### 2.3.7 Environmentální škodliviny

Krom vlivů vnitřních mohou riziko metabolického syndromu zvýšit také externí vlivy. Vzhledem ke zvyšujícímu se znečištění prostředí, je nutné neopomíjet ani tyto faktory. Jejich přítomnost zvyšuje riziko metabolického syndromu u dospělých, dětí a také u dětí, které byly škodlivinám exponovány prenatálně.<sup>108</sup> Tyto sloučeniny mohou zasahovat do funkcí endokrinního i imunitního systému a vyvolávají zánětlivou odpověď, často v podobě mírného chronického destruktivního zánětu, zasahují do metabolismu tuků, zvyšují oxidační stres, poškozují mitochondrie a genetický materiál buněk.

Lamat a kol. ve svém review a metaanalýze shrnují data o negativním vlivu pesticidů. Expozice pesticidům jako celku zvyšuje riziko metabolického syndromu o 30 %. Nejzásadnější vliv má hexachlorocyklohexan, u nějž je riziko vyšší průměrně o 53 %.<sup>109</sup> Studie též poukazují na negativní vliv znečištění vzduchu, např. PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>1</sub>, PM<sub>10</sub> a NO<sub>2</sub>, které jsou spojovány s poškozením cév a inzulinorezistencí a metabolickým syndromem u dětí.<sup>110,111</sup> Jako rizikové se též ukazují endokrinní disruptory, které zasahují nejen do tvorby a funkce hormonů, ale také do metabolismu. Bisfenol A je dáván do souvislosti s obezitou u dětí i dospělých, diabetem typu II, stejně tak perfluorované a polyfluorované sloučeniny.

Dalšími ve vztahu k metabolickému syndromu problematickými sloučeninami jsou ftaláty, polychlorované bifenyly a polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH). Mohou narušit glukózovou toleranci, produkci inzulínu, jsou spojovány se zvýšením BMI atd.<sup>112</sup> V krossekční studii Li a kol. pracující s daty 827 amerických adolescentů byly nalezeny vyšší hodnoty některých typů PAH (1-hydroxyperen, 2-hydroxynaftalen, 2-hydroxyfluoren aj.) u jedinců s metabolickým syndromem v porovnání s jedinci bez metabolického syndromu. Pozitivní korelace byla mezi vyšší koncentrací 2-hydroxynaftalenu a 2-hydroxyfluorenu a metabolickým syndromem.<sup>113</sup>

Obzvláště znepokojivé je, že se na metabolickém syndromu mohou podílet také parabeny, které se běžně využívají jako konzervační látky v produktech osobní hygieny a v kosmetice a také ve farmaceutickém průmyslu. Ve studii Zamora a kol. je popsáno zvýšené riziko vzniku hypertenze při vystavení metyl a propylparagebům.<sup>114</sup> Není možné opominout také těžké kovy, např. arsen, rtuť a kadmium. Chronická expozice vede i u dětí ke zvýšení krevního tlaku, snížení hladin HDL a zvýšení LDL, inzulínové rezistenci atd.<sup>115</sup> Zvýšené hladiny olova jsou také dávány do souvislosti s kardiovaskulárními nemocemi a metabolickým syndromem. Hernández-Mendoza a kol. ve své studii zaznamenali souvislost mezi hladinami olova a BMI u účastníků studie, jejichž věk byl  $20,3 \pm 1,9$  roků.<sup>113</sup>

### 2.3.8 Infekce

Na vzniku metabolických poruch, včetně metabolického syndromu. V rámci pandemie covidu proběhlo velké množství studií. Některé se zaměřovali také na postinfekční riziko metabolických nemocí. Ba a kol. vyhodnotili po jednom roce od infekce data 51919 osob, které měly pozitivní PCR test a přežily minimálně 30 dní od akutního infektu, a srovnávali je s 2647654 neinfikovanými kontrolami. U osob, které prodělaly covid, byla vyšší riziko rozvoje i reálné incidence dyslipidémie. Došlo k nárůstu celkového cholesterolu, triglyceridů a snížení HDL. Více osob z postinfekční skupiny užívala hypolipidemika.<sup>116</sup> SARS-CoV-2 navíc infikuje také tukové buňky. V tukové tkáni dochází k výraznému zánětu, který jistě bude mít chronický charakter, což je rizikové hlavně u osob, které již před infekcí nadváhou či obezitou trpí.<sup>117,118</sup> Další důležitou otázkou je možnost perzistence viru, která je potvrzená u jiných druhů tkání, např. nervové, lymfatické či střevní.<sup>116,117</sup> Je možné, že podobný efekt mají i jiné viry, jejichž působení je však zkoumáno v mnohem menším rozsahu, než je tomu u SARS-CoV-2.

## 2.4 Chronický zánět, příčina i důsledek metabolického syndromu

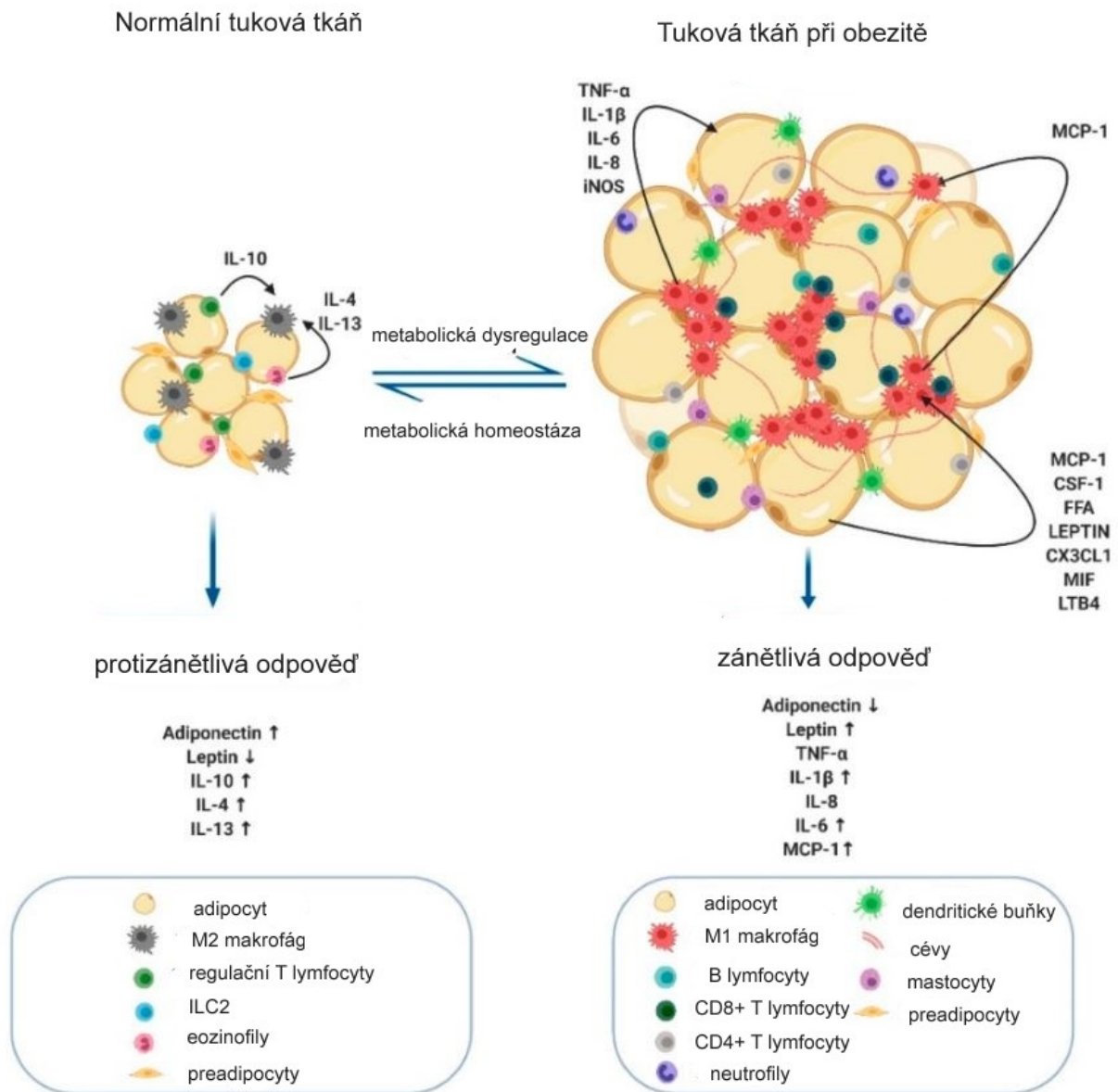
Metabolický syndrom je spojený s nadváhou, inzulínorezistencí, leptinorezistencí, sníženou citlivostí k hormonům štítné žlázy a low-grade zánětem. Tento je systémový, ve velké míře postihuje tukovou tkáň, nervovou tkáň (zánět hypotalamu, který řídí příjem potravy a obsahuje centra sytosti a hladu), cévy (ateroskleróza), jaterní tkáň (steatóza) atd.<sup>119,120</sup> Všechny tyto patologie jsou úzce provázané. Existuje pozitivní feedback, kdy je zánět potencován a udržován existujícím zánětem.

Za zánět zodpovídá nejen nadměrná či dlouhodobá aktivace imunitního systému, ale také snížení aktivity kompenzačních mechanismů, což se děje i v případě metabolického syndromu. Společně s vyšší aktivitou imunitního systému dochází k poklesu protizánětlivých a prorezolučních faktorů, včetně produktů z polynenasycených mastných  $\omega$ -3 kyselin DHA a EPA jako resolvinů, protektinů či maresinů.<sup>121,122</sup> Velkou roli v zánětu hraje oxidační stres, který je jednak jeho hnacím motorem, a jednak je zánětem dále prohlubován. Oxidační stres je navíc spojen s rizikem poškození makromolekul, včetně lipidů a genetického materiálu. Systémový zánět je možné detekovat pomocí ukazatelů v krvi. U pacientů s metabolickým syndromem je časté zvýšení CRP, pentraxin, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  aj.<sup>123</sup> Stále se však hledají nové ukazatele, které by byly schopné podat ucelenější obraz pochodů, které v těle probíhají. Další text přiblíží příčiny vzniku a udržení zánětu u metabolického syndromu.

### 2.4.1 Podíl tukové tkáně na chronickém zánětu u metabolického syndromu

Tuková tkáň je druh pojivové tkáně, která je složená z mnoha druhů buněk. Nejvyšší podíl mají adipocyty, a to 50 až 70 %. Velkou populací buněk v tukové tkáni jsou stromální buňky. Ty zahrnují mezenchymální kmenové buňky, preadipocyty, fibroblasty, imunitní buňky, krevní cévy, erytroblasty, lymfatické cévy a nervová vlákna. Zastoupení jednotlivých buněk se liší dle lokalizace tukové tkáně, pohlaví a také BMI.<sup>124</sup>

Existuje více typů tukové tkáně, resp. tukových buněk. Největší podíl tukové tkáně u člověka připadá na bílou tukovou tkáň, jejíž hlavní funkcí je uskladnění tuků a jejich metabolismus. Hraje výraznou roli v metabolickém syndromu. Hnědá a béžová tuková tkáň jsou zapojeny hlavně do termogeneze a slouží jako ochrana před vznikem metabolického syndromu.<sup>125</sup>



Obr. 10. Imunitní reakce v normální tukové tkáni a v hypertrofované tukové tkáni u nadváhy a obezity (obrázek převzat a modifikován)<sup>126</sup>

**Komentář k obrázku:** normální tuková tkáň vykazuje nižší infiltraci imunitními buňkami a jiné typy imunitních buněk s protizánětlivým nastavením. Hypertrofovaná tuková tkáň je výrazně infiltrovaná prozánětlivými imunitními buňkami, s čímž souvisí i spektrum produkovaných cytokinů. Produkované cytokiny parakrinně/lokálně ovlivňují tukové buňky, imunitní buňky, působí však i systémově.

Zdravá tuková tkáň obsahuje nižší počty imunitních buněk s převahou tlumivých fenotypů, např. M2 makrofágy, Treg, ILC2, eozinofily. Produkují cytokiny modulující imunitní odpověď do protizánětlivého charakteru. V hypertrofované tukové tkáni se kumulují imunitní buňky s prozánětlivým potenciálem, tj. M1 makrofágy, lymfocyty, neutrofilny, mastocyty, dendritické buňky, které navíc produkují prozánětlivé cytokiny (Obr. 10).

#### 2.4.1.1 Druhy tukových buněk

Hypertrofie tukové tkáně je častým doprovodným znakem metabolického syndromu. Tuková tkáň není jen zásobárnou tuku, je metabolicky aktivní, produkuje řadu hormonů a cytokinů atd. Existuje více typů tukových buněk, tj. hnědé, béžové, růžové a bílé. Adipocyty jsou velmi plastické a v rámci různých podmínek se mohou měnit, např. při chronickém vystavení chladu se mohou měnit bílé adipocyty do hnědých a v případě nadbytku kalorií se mění hnědé na bílé, aby se zvýšila kapacity skladování tuků (Obr. 11, 12).

Zatímco hnědé tukové tkáně je v organismu dospělého člověka zanedbatelné množství, objem bílé tukové tkáně se s věkem zvyšuje. Objem hnědé tukové tkáně je mírně vyšší u žen v porovnání s muži a je závislý také na věku a tělesné hmotnosti. V dospělosti zůstává hlavně v oblasti trachey, supraklavikulárně, paravertebrálně a supra a perirenálně.<sup>127,128</sup>

Buňky hnědé tukové tkáně obsahují mnohočetné lipidové kapky a mají elipsoidní tvar a také vyšší počty mitochondrií na rozdíl od bílých sférických adipocytů obsahujících jedinou velkou lipidovou kapku a má potenciál expandovat i do průměru 100  $\mu\text{m}$  (hnědý adipocyt 15–50  $\mu\text{m}$ ). Hnědá tuková tkáň je zapojená do metabolismu glukózy, lipidů a termogeneze, produkuje teplo metabolizací mastných kyselin. Tento proces je zprostředkován UCP1 (uncoupling protein) exprimovaným mitochondriemi. UCP1 stimuluje uptake lipidů a také glukózy z cirkulace a jejich přeměnu na teplo. Důležitá je také sekreční funkce adipocytů hnědé tukové tkáně. Hnědá tuková tkáň produkuje tzv. batokiny, Ty můžeme rozdělit podle jejich funkcí, např. působky ovlivňující imunitní systém (Mtrnl /meteorin-like, IGF-1, IL-6, CXCL-14, prostaglandiny), zapojené do termogeneze a její aktivace (FGF21 /fibroblast growth factor, T3 (trijodtyronin), adenosin, Slit2-C, follistatin) a její inhibice (endokanabinoidy, sLR11 /soluble form of low-density lipoprotein receptor relative LR11/, ANGPTL8, endotelinu-1), mající vliv na

vaskularizaci (VEGF-A, NO, NRG4 /neuregulin 4/), hrající rol v lipidovém katabolismu (EPDR1) a mnoho dalších.<sup>129–132</sup>

Béžová tuková tkáň má charakteristiky jak hnědé, tak bílé tukové tkáně, má jedinečný fenotyp, který je od obou typů tkání odlišuje. Může vzniknout transdiferenciací existujících bílých a hnědých adipocytů či z určitého subsetu preadipocytů. Mají multilokulární tukové kapky, vyšší počty mitochondrií a exprimují geny typické pro hnědé adipocyty, tj. pro UCP-1, CIDEA a PGC-1 $\alpha$ .<sup>133</sup> V případě, že dojde ke vzniku hnědých adipocytů v bílé tukové tkáni, hovoříme o „brite“ adipocytech. Ty jsou disperzně umístěny mezi bílými adipocyty. Také exprimují UCP-1.<sup>134</sup> Přeměna bílých adipocytů do jiných typů je závislá na druhu stimulace. Agonisté PPAR zajišťují přeměnu do „brite“, stejně tak může zafungovat chlad nebo agonisté  $\beta$ 3 adrenergních receptorů.<sup>135,136</sup>

Růžové adipocyty byly poprvé popsány v roce 2014 u gravidních a kojících myší. Vznikají z podkožních bílých adipocytů, které se mění do mléko produkujících žlázek. Jedná se o reverzibilní konverzi. Růžové adipocyty mají kompartmentalizované lipidové kapky a zvýšené množství peroxizomů, endoplazmatického retikula (oba typy) a mitochondrií v porovnání s bílými adipocyty.<sup>137,138</sup>

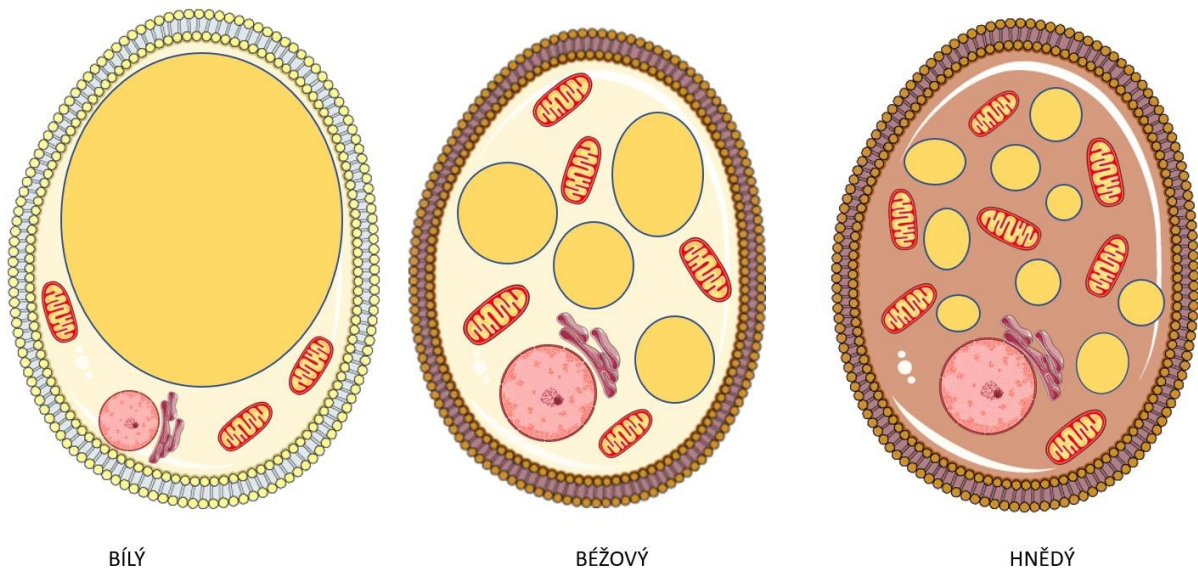
Specifickým typem tukových buněk jsou adipocyty v kostní dřeni, které se označují jako žluté. U zdravých neobézních lidí představují cca 10 % celkového objemu tukové tkáně. Podobají se bílým adipocytům, mají však jistá specifika, co se genové exprese, lipidového profilu a metabolismu týká, např. během restrikce kalorií zvyšují svůj objem, tj. skladují tukové částice a nedochází k lipolýze, jak to vidíme u bílých adipocytů.<sup>139</sup>

Pro vznik a progresi symptomů metabolického syndromu je nejpodstatnější bílá tuková tkáň. Ta se nachází hlavně subkutánně, intraabdominálně, intermuskulárně, v kostní dřeni či prsní žláze.<sup>140</sup> Typ distribuce tukové tkáně je v přímé souvislosti s metabolickým syndromem. Za rizikový se považuje intraabdominální hypertrofie tukové tkáně. Bílá tuková tkáň má velmi důležité fyziologické funkce, a to hlavně „skladovací“, metabolické, tj. lipogeneze a lipolýza, syntéze triglyceridů, uptake volných mastných kyselin, a endokrinní. Nejdůležitějšími produkovanými působky jsou leptin, adiponektin, RBP4, resistin, TNF- $\alpha$ , který má přímou spojitost s inzulinorezistencí a jeho produkce adipocyty se zvyšuje v případě obezity, stejně tak IL-6. Dalšími významnými adipokiny jsou např. vaspin, chemerin, visfatin, omentin, sérový



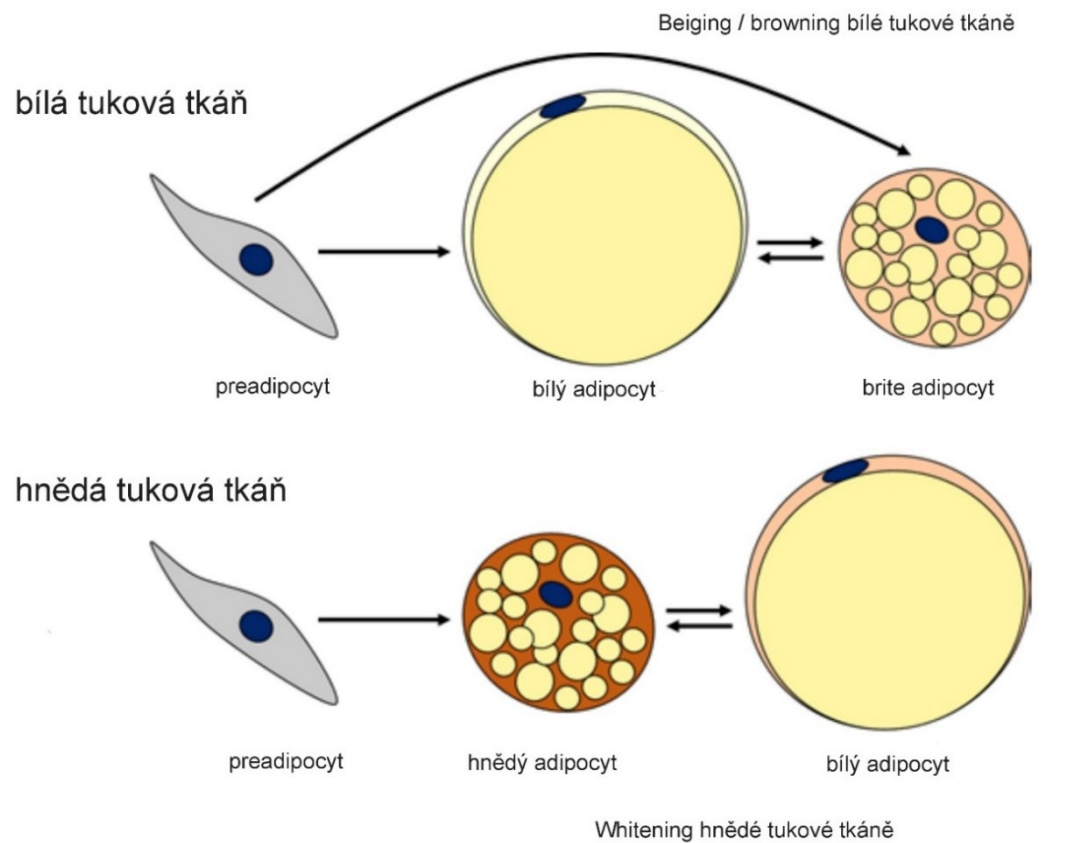
amyloid A, IGF-1, prostaglandiny, estrogen, glukokortikoidy, apelinu a mnoho dalších.<sup>132</sup> Mnohé z nich se podílejí na vzniku metabolického syndromu a inzulinoresistenci. Nově se mezi adipokiny řadí také krátké nekódující RNA (miRNA) a extracelulární vezikuly (exozomy). Obzvláště díky exozomům se může obezitní nastavení šířit po celém organismu.

## ADIPOCYTY



Obr. 11. Základní typy tukových buněk

**Komentář k obrázku:** jednotlivé typy adipocytů se výrazně liší hlavně velikostí, počtem a velikostí tukových kapének, stejně tak počtem mitochondrií a dalších organel.



Obr. 12. Přeměny buněk tukové tkáně do jiného typu (obrázek přejet a upraven)<sup>141</sup>

**Komentář k obrázku:** adipocyty se vyvíjejí z preadipocytů, které se mohou diferencovat do různých typů adipocytů, a to dle vnějších stimulů. Je však možné i rediferenciace zralých adipocytů, např. bílého na brite/běžový nebo hnědého na bílý.

#### 2.4.1.2 Adiposopatie

Metabolický syndrom je spojený s adiposopatií, tj. s funkčními i strukturálními změnami bílé tukové tkáně. Nadváha a obezita vedou ke kumulaci tuků v adipocytech. Ty mají obrovskou schopnost zvětšit svůj objem, ale i to má své limity a rozpínající se adipocyty se vzájemně utlačují, dochází k jejich zániku, zvýšení oxidačního stresu, aktivaci imunitního systému a fibrotizační procesy v tukové tkáni. Těmito procesy je nejvýrazněji viscerální a perivaskulární tkáň.

Dalším znakem adiposopatie je také zvýšené uvolňování mastných kyselin. Hromadění lipidů v adipocytech vede k postupnému snižování skladovací kapacity a ve spojení

s inzulinorezistencí dochází ke zvýšení lipolýzy. Inzulin má antilipolytický efekt. Uvolněné mastné kyseliny se kumulují v dalších tkáních a stimulují buňky imunitního systému. Nejvíce bývá postižena tkáň jaterní (nealkoholická jaterní steatóza), srdeční (epikardiální a perikardiální kumulace tuků), pankreatická (nealkoholická steatóza slinivky), cévní (perivaskulární tuk, depozita tuků v cévních stěnách) a svalová (intramyocelulární kumulace tuků, IMCL). Navíc mohou cirkulující volné mastné kyseliny indukovat zánět stejně jako bakteriální lipopolysacharidy skrz vazbu na receptor TLR4 a 2 a CD36, který může sloužit i jako transportér mastných kyselin do netukových buněk. Exprese CD36 koreluje např. s IMCL.<sup>142–145</sup>

Krom zvýšené lipolýzy a uvolňování mastných kyselin zbytnělými adipocyty dochází v tukové tkáni k hypoxii a oxidačnímu stresu. To může být dáno útlakem cév ve hypertrofované tukové tkáni, ale také vyšší konzumpcí kyslíku adipocyty a jejich poškozením. Tento stav je provázen expresí HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ) s profibrotickým potenciálem, zvýšením mitochondriálního i endoplazmaticko-retikulárního stresu, což výrazně zvyšuje produkci volných kyslíkových radikálů.<sup>146,147</sup> V hypertrofované tukové tkáni dochází na základě popsaných mechanismů k apoptózám, nekrotózám, sekundárním nekrotózám (neodklizená apoptotická tělíška podléhají nekrotóze) a často také k pyroptózám. Buněčná smrt je spojená s uvolněním intracelulárního obsahu do okolí. Intracelulární složky jsou označovány jako alarminy (DAMP; danger-associated molecular pattern) a atrahují a aktivují imunitní buňky a indukují zánět.

Vysoce imunogenní druh buněčné smrti je již zmíněná pyroptóza. Ta je ve stresu vystaveném adipocytu spuštěna hromadícími se krystaly vápníku a postupnou degradací cytoplazmy. Krystaly vápníku jsou totiž induktorem sestavení inflamazomu NLRP3, který aktivuje kaspázu odpovědnou za aktivaci IL-18 a IL-1 $\beta$ , tedy dva hlavní interleukiny zapojené do pyroptózy a zánětu.<sup>148</sup> K aktivaci sestavení inflamazomu také přispívají volné mastné kyseliny a modifikované LDL.<sup>149</sup> Pyroptóza vede k rozpadu adipocytů a tvorbě buněčné debris, která je fagocytována, odstraňována makrofágy.<sup>150</sup> V tukové tkáni se okolo rozpadlých buněk vytváří shluky fagocytů, tj. crown-like struktury, tento proces může vyústit až ve tvorbu makrofágových syncytií.<sup>151</sup> Tyto struktury připomínají cysty v tukové tkáni. Adipocytární debris je z velké části fagocytována exofagií, tj. procesem, při němž makrofág vytvoří

extracelulární hydrolytické útvary, které jsou v kontaktu s pyroptotickými adipocyty. V těchto útvarech je nízké pH a lysozomální enzymy. Útvary jsou poté internalizovány.<sup>152</sup>

Adiposopatie a její progresse je ovlivněna také tím, že adipocyty jsou tvořeny z velké části tukovými kapénkami, a to je hlavní materiál, který makrofágy internalizují po rozpadu adipocytů, což vede k jejich transformaci na pěnové buňky. Poškození tukové tkáně a udržování zánětu v ní je posilováno také poškozením lymfatických cév. Tuková tkáň je v úzkém kontaktu s lymfatickými cévami a uzlinami. Studie dokládají, že je nadváha a obezita spojená s dysfunkcí mezenterických lymfatických cév. Vyšší příjem tuků stimuluje růst lymfatických cév, což vede k jejich větvení, a navíc k vyšší permeabilitě. To má za následek průnik lymfy s vysokým podílem tuků do bílé tukové tkáně. To samozřejmě posiluje zánět, a jednat snížení citlivosti k inzulinu.<sup>153</sup>

Důležitým faktorem, který přispívá k dysfunkci tukové tkáně, je fibrotizace. Extracelulární proteiny poskytují podporu buňkám, fyzikální i funkční. Narušení rovnováhy mezi odbouráváním a novotvorbou složek extracelulární matrix vede k nárůstu rigidity matrix, což negativně ovlivňuje i na ni navázané buňky. Fibrotické procesy v tukové tkáni jsou podpořeny hypoxií a HIF-1 $\alpha$ . Jsou indukovány geny pro kolagen typu I a enzym lysyl oxidáza která stojí za cross-linky kolagenních vláken.<sup>154</sup>

#### 2.4.1.3 Adipokiny

Stejně tak jako zaniklé adipocyty mohou atrahovat a posilovat zánětlivou reakci také působky produkované stresovanými adipocyty, tj. adipokiny, které jsme krátce zmínili již výše. Jednotlivé působky, které jsou produkovány adipocyty a produkty buněčné smrti, atrahují do tukové tkáně a aktivují rezidentní imunitní buňky. Adipokiny jsou také zapojeny do metabolismu tuků, sacharidů, inzulinorezistence a samozřejmě do modulace imunitní odpovědi. Zaměříme se hlavně na modulaci aktivity imunitního systému u nejzkoumanějších adipokinů, které jsou vypsány v tabulce 3.<sup>88,155–157</sup>

Adipokin	Koncentrace	Funkce
Leptin	Zvýšená	<p>Stimulace proliferace a produkce prozánětlivých cytokinů monocyťů</p> <p>Oddálená apoptóza neutrofilů, chemotaxe</p> <p>Snížení proliferace Treg,</p> <p>Zvýšená proliferace Th17</p> <p>Aktivace eozinofilů a dendritických buněk</p> <p>Zvýšení produkce volných radikálů</p>
Adiponektin	Snížená	<p>Inhibice NF-<math>\kappa</math>B, snížení TNF-<math>\alpha</math>, IL-6 a zvýšení IL-10</p> <p>Inzulinosenzitivita</p>
Adipsin	Snížená	<p>Aktivita jako komplement faktor D, štěpení faktoru B ve vazbě na C3</p>
Chemerin	Zvýšená	<p>Indukce migrace buněk vrozené imunity do tkání</p> <p>Zvýšení produkce prozánět. produkce cytokinů</p> <p>Exprimován M1 makrofágy, nikoli M2, M1 jsou pak rekrutovány do místa zánětu</p> <p>Inzulinoresistence</p>
Resistin	Zvýšená	<p>Stimulace monocyťů</p> <p>Aktivace NF-<math>\kappa</math>B</p> <p>Zvýšení produkce prozánět. cytokinů</p> <p>Inzulinoresistence</p>
PGRN, progranulin	Zvýšená	<p>Regulace bb. cyklu</p> <p>Proliferace</p>

		Indukce sekrece IL-8, IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$
Visfatin	Zvýšená	Indukce produkce IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 monocyty Zvýšení exprese kostimulačních molekul CD54, CD40, and CD80 Inzulinoresistence
Apeliny	Zvýšená	Protizánětlivý efekt inhibice NF- $\kappa$ B
Vaspin/seprin A12	Zvýšená	Protizánětlivý efekt Inzulinosenzitivita
LCN2, lipocalin 2	Snížená	Prozánětlivý
Omentin-1	Snížená	Protizánětlivý efekt Inzulinosenzitivita
Nestatin-1	Snížená	Protizánětlivý a antiapoptotický efekt
Asprosin	Zvýšená	Stimulace jater k uvolnění glukózy
RBP4	Zvýšená	Prozánětlivý efekt
PAI-1	Zvýšená	Prozánětlivý efekt
TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1	Zvýšená	Prozánětlivý efekt

Tab. 3. Působky produkované adipocyty a jejich základní funkce

**Vysvětlivky:** RBP4: retinol binding protein 4; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1;

MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1

Výčet adipokinů v tabulce není ani zdaleka kompletní a adipocyty produkují široké spektrum působků, tj. cytokinů a chemokinů (CXCL2, CXCL8, CCL5, IL-10, IL-33), růstových faktorů (TGF $\beta$ , VEGF, IGF-1), neurofinů (nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), prostaglandiny a steroidní hormony.<sup>158</sup>

Mezi adipokiny se nově řadí také extracelulární vezikuly.<sup>159</sup> Jedná se váčky s dvojitou membránou, které obsahují velké množství různých molekul, cytokinů, chemokinů, nekódujících RNA, RNA, DNA, receptorů, růstových faktorů, mastných kyselin i enzymů (např. metaproteináz) atd. EV se nacházejí v každé tělní tekutině a mají tedy systémový dopad. EV ovlivňují buňky jednak reakcí s jejich povrchovými molekulami, např. i prezentace antigenu, nebo po endocytóze.<sup>160</sup>

Dle složení EV je možné určit původ, zdroj EV. V adipocytech, dle míry jejich postižení (inzulinorezistence, hypertrofie), se tvoří odpovídající EV.<sup>161</sup> Jako EV ukazatele viscerální obezity a s ní spojené inzulinorezistence mohou sloužit např. mimecan, FABP4 (fatty binding protein 4), perilipin-1 a TGFBI (transforming growth factor-beta-induced protein ig-h3).<sup>162</sup> Velmi důležitými složkami EV jsou také miRNA, exozomální miRNA může ovlivnit mnoho procesů v cílové buňce. Byl zachycen významný rozdíl v expresi exozomálních miRNA mezi štíhlými a obézními osobami. Zvyšuje se exprese miR-23b, miR-4429 či miR122 a miR222, a naopak dochází ke snížení exprese miR-148b a miR-4269.<sup>163</sup> Tyto miRNA jsou z velké části zapojeny do signálních cest TGF $\beta$  a Wnt/ $\beta$  katenin. miR122 je zapojena také do jaterní lipogeneze a  $\beta$  oxidace a miR222 je prvek chránící zdraví kardiovaskulární soustavy.<sup>164</sup>

#### **2.4.2 Dysbióza a inzulinorezistence příčina i následek zánětu**

Mikrobiota je souhrn mikroorganismů, které se nacházejí v organismu, nejedná se jen o bakterie, ale také o viry, houby a parazity. Krom toho, že moduluje aktivitu nervové soustavy, jak jsme si popsali výše, ovlivňuje také aktivitu imunitního systému. U osob s nadváhou, obezitou, diabetem typu II a dalšími patologiemi se setkáváme s typickými změnami ve složení mikrobioty, a to nejen ve střevě, ale i dalších tkáních. Mikrobiota je totiž velmi zásadně ovlivněná složením stravy. Negativně na ni působí např. nadbytek tuků, jednoduchých cukrů či soli a nedostatek vlákniny, ale také přítomností zánětu, což jsou atributy námi zkoumaných patologií.<sup>165,166</sup> Imunitní buňky exprimují receptory pro mastné kyseliny s krátkým řetězcem

(SCFA) FFAR2 a FFAR3, jejichž hlavním ligandem je propionát a acetát.<sup>167</sup> Tyto SCFA jsou produkty např. *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.* a *Firmicutes*, *Roseburia spp.*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus spp.*, *Clostridiales*.<sup>168</sup>

Aktivace receptorů FFAR2 je spojená s protizánětlivou aktivitou, a to i v případě metabolických nemocí. Zvyšuje produkci IgA, antimikrobiálních peptidů, např. katelicidinu a jeho inaktivace v myších modelech vede k rozvoji kolitid, artritid a zánětů dýchacích cest. FFAR3 po vazbě s ligandy snižuje produkci TNF- $\alpha$  a zvyšuje produkci protizánětlivých chemokinů CXCL-1 a CXCL-2. Exprese FFAR3 je zvyšována v přítomnosti solubilní vlákniny.<sup>169</sup> Do modulace imunitní odpovědi vstupuje mikrobiota i ochranou před přemnožením patogenních organismů a podporou regenerace a bariérových funkcí střevního epitelu. Metabolický syndrom je často spjat s jeho poškozením a tzv. leaky syndromem.<sup>170</sup> Přes poškozenou střevní bariéru mohou do organismu pronikat škodliviny, včetně patogenů, což dále stimuluje imunitní odpověď.<sup>171</sup>

Některé změny ve střevní mikrobiotě jsou dávány také do souvislosti s inzulinorezistencí, což může být dáno také podporou vzniku a udržení zánětu. Probíhající low-grade zánět je jedním z faktorů zodpovědných, společně s přebytkem nutrientů (mastné kyseliny, cukry, ceramidy) a lipotoxicitou, za vznik inzulinorezistence, která je pro metabolický syndrom typická. Inzulinorezistence je spojená se snížením exprese receptorů pro inzulin a také desenzitizace receptorů k působení inzulinu, a to jak v periférii (v tukové, jaterní, svalové tkáni atd.), tak na centrální úrovni (hypotalamus). Jedná se tedy i selhání vlivu inzulinu na cílové buňky, snížení kapacity inzulinu stimulovat utilizaci glukózy. Periferní inzulinorezistence je také spojená se zvýšením sekrece inzulinu, tj. hyperinzulinémií. Přítomnost inzulinorezistence navíc podporuje udržení zánětu a rozvoj komorbidit, včetně diabetu typu II.<sup>172,173</sup>

Centrální inzulinorezistence provázejí také změny v centrální nervové soustavě, neboť inzulin se podílí také na přenosu vzruchů a vývoji mozku, chrání nervové buňky před poškozením a podporuje regeneraci nervové tkáně, tj. stimuluje růst neuritů, je zapojen do vytváření a udržení synapsí, aktivuje neurální kmenové buňky atd. Je zajímavé, že uchování centrální inzulinorezistence má zásadní vliv na zachování celotělové citlivosti k inzulinu.<sup>174-176</sup>



Periferní inzulinorezistence se odráží na funkcích všech tkání, včetně jaterní, svalové a také tukové. V tomto případě ovlivňuje velmi negativně subkutánní tukovou tkáň, kdy podporuje hypertrofii adipocytů, ale také senescenci, která je spojená s produkcí velkého množství cytokinů, které podporují zánět, např. včetně IL-6, CXCL8, IL1- $\beta$ , CXCL-10 a CXCL-2. Jedná se o SASP fenotyp (senescence-associated secretory phenotype).<sup>177</sup> Dochází také k endoreduplikace, což je duplikace genomové DNA bez segregace chromozomů během mitózy. To umožňuje růst aktivně metabolických buněk a také podporuje jejich regeneraci a udržení funkcí, včetně produkce prozánětlivých adipokinů.<sup>178</sup>

### 2.4.3 Role imunitního systému v chronickém zánětu u metabolického syndromu

Imunitní systém je v přítomnosti patologií provázejících metabolický syndrom aktivován, a to hlavně změnami v tukové tkáni, oxidačním stresem, adipokiny, alarminy, cytokiny, myokiny, lipokiny, EV aj. Rozvíjí se tedy zánět, který, ač má mírnější intenzitu, má destrukční charakter. Je nutné zdůraznit, že už samotné zvýšení koncentrace volných mastných kyselin je prozánětlivým impulzem. V prostředí metabolického syndromu, který je spojený se zvýšeným příjmem tuků, se modifikuje i metabolismus imunitních buněk, což vede k funkčním změnám směrem k zánětlivé reaktivitě, tzv. metainflamaci.

Zánět u metabolického syndromu není pouze lokalizovaný, ale systémový, a jsou do něj zapojeny nejen imunitní buňky, ale také aktivované tělní buňky, např. fibroblasty, endotelové či svalové buňky.<sup>179</sup> Nejzásadnější je, jak jsme již uvedli, zánět probíhající v tukové tkáni. Ta je osídlena rezidentními imunitními buňkami, a navíc do ní migrují buňky z periferie na základě chemoatraktivních vlastností adipokinů a lipokinů. Ty imunitní buňky nejen atrahují, ale také aktivují a zvyšují jejich reaktivitu, např. makrofágy aktivované lipopolysacharidy v přítomnosti lipokinů (kyselina palmitoolejová, LDL) výrazně podporuje sekreci prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-1 $\beta$ .<sup>180</sup>

Pokud se porovná množství a funkce imunitních buněk v tukové tkáni osob s nadváhou a obezitou a štíhlými lidmi, je tuková tkáň štíhlých lidí méně infiltrovaná imunitními buňkami, a navíc mají buňky spíše tlumivý fenotyp, např. převažují makrofágy M2.<sup>181</sup> Zánětlivé změny, jak již bylo řečeno, nejsou omezeny pouze na tukovou tkáň, ale můžeme je najít také v játrech,

slinivce, svalové hmotě, cévních stěnách atd. To předurčuje osoby s metabolickým syndromem k mnoho zdravotním komplikacím.

Na zánětu se podílejí složky vrozené i získané imunity, jejichž funkce jsou dysregulované. Dysregulace imunitního systému, která provází metabolický syndrom, snižuje obranyschopnost proti infekcím i nádorovým buňkám, na druhou stranu však zvyšuje riziko prolomení imunitní tolerance a rozvoji autoimunitních onemocnění. V patogenezi autoimunitních onemocnění u metabolického syndromu je zapojen např. leptin, jehož produkce je zvýšená. Aktivuje imunitní systém, polarizuje T lymfocyty do subsetů Th1 a Th17, zároveň dochází k oslabení kontraregulačních mechanismů, např. počet a aktivita T regulačních lymfocytů (Treg).<sup>182</sup> Zajímavým faktem je, že u pacientů s SLE, revmatoidní artritidou bývá zvýšená hodnota leptinu, ačkoli netrpí metabolickým syndromem či nadváhou a obezitou.<sup>183,184</sup> Dalším faktorem v rozvoji autoimunitní reakce provázející metabolický syndrom může být také adiponektin, jehož hodnoty klesají. Leptin je však jen jeden z mnoha faktorů, které mohou vést k prolomení tolerance. Imunitně mediovaná je též psoriáza, kterou dále rozebíráme v naší studii, která je dle meta-analýzy spojená s vyššími hladinami leptinu a rezistinu, zatímco koncentrace adiponektinu je nižší. To dává tušit, že existuje propojení mezi psoriázou a metabolickým syndromem na bázi adipokinů.<sup>185</sup>

V následujícím textu se blíže podíváme na jednotlivé imunitní buňky zapojené do zánětu v probíhajícího v přítomnosti metabolického syndromu.

#### *2.4.3.1 Buňky vrozené imunity*

Do systémového zánětu, který probíhá v rámci metabolického syndromu, se intenzivně zapojují buňky vrozené imunity, které jsou zdrojem velkého množství cytokinů. Jsou tedy zodpovědné jak za zvýšení, tak i udržení zánětlivé reakce, vyvolání inzulínorezistence, zvýšení oxidačního stresu atd.

##### *2.4.3.1.1 Makrofágy v tukové tkáni, pankreatu, játrech a cévách u nadváhy a obezity*

Mezi hlavní buňky vrozené imunity zapojené do zánětu tukové a dalších tkání v přítomnosti nadváhy a obezity patří monocyty/makrofágy. Jejich funkce je v patogenezi metabolického syndromu snad nejlépe popsána, a to jak v tukové tkáni, tak mimo ni.<sup>38</sup>

Makrofágy mají mnoho fenotypů. V tukové tkáni jsou jednak makrofágy rezidentní, které se mohou rediferencovat do jiného fenotypu, nebo migrující, vznikající z monocytů z krevního oběhu, které jsou do tukové tkáně na základě chemotaxe atrahovány a infiltrují ji. Diferenciace makrofágů do různých subsetů závisí na metabolickém reprogramování a metabolická adaptaci (M1 makrofágy závisí hlavně na aerobní glykolýze, která pokrývá jejich zvýšenou potřebu ATP, zatímco alternativně aktivované M2 závisí na mitochondriální oxidaci mastných kyselin).<sup>186</sup>

Tuková tkáň štíhlých lidí obsahuje cca 10 % makrofágů, a to hlavně fenotypu M2, tj. protizánětlivých sekretujících hlavně IL-4 nebo IL-10, zatímco u lidí s nadváhou a obezitou je to 40 %, a jedná se o prozánětlivé fenotypy, např. M1, který je aktivován LPS a/nebo INF- $\gamma$ . M1 makrofágy produkují značné množství prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- $\alpha$ , IL1, IL-1, MCP-1, na druhou stranu také produkují působky podporující remodelaci a fibrotizaci tukové tkáně, např. TGF- $\beta$ . Makrofágy v hypertrofované tkáni mají také charakter pěnových buněk, neboť pohlcují uvolněné tukové kapky z nekrotických adipocytů. Ty jsou typické expresí CD36 a FATP-1 (fatty acid transporter protein 1), který zajišťuje uptake lipidů, a lipoproteinových lipáz.<sup>187</sup> O tom, že jsou určité fenotypy makrofágů spojené s patologiemi provázejícími metabolický syndrom svědčí i studie, které přináší data o tom, že zastoupení M1 exprimujících CD11c<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> koreluje s inzulinorezistencí a CD11c<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> s BMI.<sup>188,189</sup>

S obezitou se v tukové tkáni objevují také CD9<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> makrofágy (z monocytů z cirkulace). Jedná se o specifický fenotyp, který vzniká po stimulaci volnými mastnými kyselinami. Označuje se také jako metabolicky aktivované makrofágy (MMe) či lipid laden.<sup>190</sup> Tento fenotyp je prozánětlivý a produkuje IL-1, IL-6 a MCP-1. S volnými mastnými kyselinami se makrofágy dostávají do styku při digesci pyroptotických adipocytů, s nimiž také vytváření hydrolytické synapse (crown-like struktury), které jsme již zmínili výše.<sup>191</sup>

Důležitou skupinou makrofágů v metabolicky změněné tukové tkáni jsou také s lipidy asociované makrofágy (LAM), které exprimují Trem2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2). Trem2 působí jako prevence před hypertrofií adipocytů a ztrátou systémové metabolické homeostázy. Jedná se tedy o kompenzační mechanismus.<sup>192</sup>

Pro doplnění ještě zmíníme ještě tři subsety. Jedná se např. o MFe makrofágy, které jsou bohaté na železo. Dokážou ho vychytávat při nadbytečném přísunu potravou, což se u obezity může

dít, tj. dojít k overloadu železa v dysfunkční tukové tkáni. Makrofágy Mox, tj. makrofágy aktivované oxidovaným fosfolipidem, mají antioxidační vlastnosti, produkují antioxidační enzymy a glutation.<sup>193</sup> Zajímavou skupinou je též makrofágové subpopulace v tukové tkáni, která je zapojená do cholinergní signalizace nezávislé na nervové soustavě. Tyto makrofágy exprimují cholinacetyltransferázu a syntetizují acetylcholin. Makrofágy tam mohou interagovat s adipocyty exprimujícími CHRNA2 (cholinergic receptor nicotinic alpha 2 subunit), čímž je indukována adaptivní termogeneze. Nejčastěji je tento efekt patrný v běžových adipocytech. Makrofágy tedy nejsou zapojeny jen do imunoregulace, ale také do metabolických procesů probíhajících v tukové tkáni.<sup>194</sup>

Výčet subpopulací samozřejmě není kompletní a stále jsou objevovány nové fenotypy makrofágů. V ovlivnění makrofágů a celkové reaktivity imunitní odpovědi hrají důležitou roli volné mastné kyseliny, např. palmitová, která sice snižuje fagocytózu, ale může aktivovat tvorbu prozánětlivých cytokinů po vazbě na TLR2/4. Za tvorbou prozánětlivých cytokinů stojí aktivace transkripčních faktorů AP-1 (cestou přes fosforylaci TAK1, JNK, p38 a c-Jun) a NF- $\kappa$ B díky fosforylaci I $\kappa$ B $\alpha$ .<sup>195</sup> Výše jsme zmínili problematiku inzulinorezistence a diabetu typu II v souvislosti s metabolickým syndromem. Volné mastné kyseliny stimulují právě přes TLR4 novotvorbu ceramidů, které podporují vznik inzulinorezistence. Navíc stimulace receptorů pro mastné kyseliny (FFARs) nejenže stimuluje tvorbu IL-6, ale také apoptózou  $\beta$  buněk pankreatu.<sup>196</sup> Volné MK také aktivují inflamazom NLRP3, což vede ke zvýšení produkce IL-1 $\beta$  a IL-18.<sup>197</sup>

#### 2.4.3.1.2 Pankreas, játra, kardiovaskulární soustava

Dopady nadváhy a obezity spojené s aktivací makrofágů a jejich ekvivalentů v tkáních se neodráží jen na tukové tkáni a zánětu v ní, ale také na ostatních tkáních. V pankreatu taktéž dochází ke změnám fenotypů makrofágů, a to do prozánětlivého M1-like. Zánět pankreatu je spojen s výskytem diabetu typu II a inzulinorezistencí. Na rozdíl od diabetu typu I, který je podmíněn autoimunitní reakcí, zde hrají důležitou roli právě makrofágy, jejichž počet během obezity výrazně roste. Jimi produkované působky pak vedou např. k hyperplazii  $\beta$  buněk a narušení sekrece inzulinu.<sup>198</sup>

Podobná situace panuje také v játrech, v nichž dochází ke kumulaci tuků a rozvíjí se nealkoholická steatóza. Zde jsou rezidentními imunitními buňkami Kupfferovy buňky (KB),

kteře mají tolerogenní charakter a udržují homeostázu v játrech, ovšem po stimulaci může dojít k jejich aktivaci. Stimulace může být zprostředkována lipokiny. Vinou poškození jater, narušení střevní mikrobioty a zvýšené propustnosti cév, jsou KB také vystaveny bakteriálním antigenům, např. lipopolysacharidům. Deplece KB zmírňuje steatózu a inzulínovou rezistenci v játrech. Játra jsou krom rezidentních makrofágových buněk také infiltrována monocyty z krevního oběhu. K tomu přispívá zvýšená exprese adhezních molekul (např. VCAM-1) endotelem.<sup>199</sup>

Kardiovaskulární systém je velmi negativně zasažen zvýšeným množstvím tuků. Ateroskleróza je spojená se zánětem, v němž důležitou roli hrají makrofágy.<sup>200</sup> V aterosklerotických placích se nachází různé fenotypy makrofágů, které mají prozánětlivý charakter. Podobně jako ty v tukové tkáni často nesou znaky CD206 a CD163 společně s CD11b. Makrofágy nesou další znaky, které ukazují na jejich aktivaci, např. HLA-DRA, CD74. Byly nalezeny také protizánětlivé pěnové makrofágy exprimující perilipin2, jehož exprese je zahájena po pohlcení lipidů makrofágem. I v aterosklerotických lézích se nacházejí CD9<sup>+</sup> makrofágy s vysokým intracelulárním lipidovým nákladem. V případě aterosklerózy často dochází k intraplakovým hemoragiím, aby nedošlo k destabilizaci plaků, jsou aktivovány makrofágy, které reagují na přítomnost hemu a hemoglobinu, tj. Mhem makrofágy, které exprimují hemoxigenázu1.<sup>201</sup> Dalším subsetem, který je zapojen v patogenezi aterosklerózy, jsou Mox makrofágy, které jsou stimulovány oxidovanými fosfolipidy a pomocí CXCL-4, tj. aktivované M4.<sup>202</sup>

Důležitou signalizační roli mají také extracelulární vezikuly (EV) uvolněné z makrofágů v tukové tkáni. Jimi neregulují pouze lokální mikroprostředí, ale celý organismus. Pokusy prokazují, že některé miRNA (např. miRNA-155) v EV makrofágů obézních myší mohou vyvolat po podání štíhlým myším inzulínorezistanci, a naopak. EV štíhlých myší mohou zvýšit inzulínosenzitivitu.<sup>203</sup>

Pokud hovoříme o srdečně cévní soustavě, nemůžeme vynechat ani srdce samotné. U osob, které mají nadváhu, trpí obezitou či nějakým typem chronického zánětu, dochází ke zvětšení objemu epikardiální tukové tkáně. Byla zachycena pozitivní korelace mezi BMI a její tloušťkou (u obézních byla tloušťka epikardiální tukové tkáně o 58,7 % větší než u pacientů s normální vahou), stejně tak je větší množství epikardiální tukové tkáně spojené s metabolickým syndromem.<sup>204-206</sup>

Zvětšení objemu epikardiálního tuku má negativní dopad jak na strukturu, tak funkce srdečního svalu. Může se vyvinout hypertrofie levé komory (vyšší zátěž srdečního svalu) a také arytmie, neboť epikardiální tuková tkáň produkuje velké množství adipokinů TNF- $\alpha$  a IL-6, které narušují elektricko-mechanické vlastnosti srdce. Zvýšený objem tuků v epikardiální tukové tkáni působí na kardiomyocyty lipotoxicky a může dojít k remodelaci srdeční tkáně. Epikardiální tuková tkáň atrahuje imunitní buňky (např. produkcí MCP-1), které jsou dalším zdrojem prozánětlivých působků.

Hypertrofie epikardiální tukové tkáně je provázána také kumulací triglyceridů v kardiomyocytech. Tato tuková tkáň totiž velmi dobře přijímá a uvolňuje volné mastné kyseliny, jelikož jsou potřebné pro funkce kardiomyocytů, které si vytvářejí až 70 % ATP z oxidace mastných kyselin. Vyšší koncentrace mastných kyselin v epikardiální tukové tkáni může vést až k srdeční steatóze, rozvoji a zhoršení aterosklerózy věnčitých tepen a také posílení systémového zánětu.<sup>207–209</sup>

#### 2.4.3.2 Další buňky vrozené imunity

Makrofágy jsou sice považovány za hlavní hráče v zánětu způsobeného nadváhou a obezitou, není však možné opominout ani další buňky vrozené imunity. Jejich role není zanedbatelná. Aspoň v krátkosti se podíváme na neutrofile, eozinofily, mastocyty, NK buňky, dendritické buňky, ILC (innate lymphoid cells) atd. Jejich zastoupení i fenotypy se mění v tukové tkáni, ale také v systémové cirkulaci a tkáních, ve kterých se nacházejí. Je zde tedy podobnost s makrofágy.

##### 2.4.3.2.1 Neutrofile

Vzhledem ke změněným poměrům ve tkáních způsobených nadváhou a obezitou dochází k infiltraci tkání granulocyty. U štíhlých osob je v tukové tkáni pouze malé množství neutrofilů. Do tkáně jsou atrahovány na základě změn v tukové tkáni, aktivaci endotelu a ostatních imunitních buněk, jež produkují chemotaktické působky, tj. cytokiny, chemokiny a adipokiny.

Velmi silné chemotaktické účinky na neutrofile má leptin, jehož koncentrace se u osob s metabolickým syndromem zvyšuje. Leptin navíc chrání neutrofile před apoptózou, umožňuje tak zvýšení kumulace v tkáni, oddaluje totiž štěpení proapoptotických faktorů Bid a Bax a

omezuje uvolnění cytochromu C z mitochondrií, je také prevencí aktivace kaspáz 3 a 8. Vlivem leptinu se také z neutrofilů uvolňuje více kyslíkových radikálů, což posiluje zánět a atrahuje další imunitní buňky.<sup>210,211</sup>

Aktivované neutrofilů v tukové tkáni produkují značné množství TNF- $\alpha$ , MCP-1 a enzymů. Jedná se např. o elastázu, která štěpí extracelulární matrix a usnadňuje tak průnik dalších imunitních buněk do tukové tkáně, navíc snižuje expresi receptorů pro inzulin, čímž vede k narušení glukózové tolerance. Dalším důležitým neutrofilním enzymem je myeloperoxidáza. Ta intracelulárně podporuje zabíjení patogenů, jelikož katalyzuje reakci H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> s chloridovým iontem a výsledným produktem je HOCl. V případě, že se myeloperoxidáza nachází extracelulárně vznikající HOCl poškozuje tkáně a urychluje degenerativní procesy. Aktivované neutrofilů také zvyšují produkci extracelulárních sítí (pastí; neutrophils extracellular traps / NETs). Jejich koncentrace stoupá s mírou nadváhy/obezity. NETs jako ostatní zmíněné produkty neutrofilů mají prozánětlivý efekt.<sup>212,213</sup> Počty neutrofilů stoupají nejen v orgánech, ale také v krevním oběhu. Je potvrzeno, stejně jako v případě NETs, že obezita koreluje s neutrofilii.<sup>214</sup>

#### 2.4.3.2.2 Eozinofily

Opačný trend než u makrofágů a neutrofilů vidíme u eozinofilů. V tukové tkáni obézních lidí je nižší zastoupení eozinofilů. Ty mají v tomto případě spíš protizánětlivý efekt, přestože např. u alergických onemocnění jsou hnacím motorem chronického zánětu. Produkují IL-4, jímž je možné indukovat M2 makrofágy, navíc mohou pomoci rediferencovat bílé adipocyty na hnědé, tj. dochází k procesu „beiging / browning“.<sup>215</sup>

Na eozinofilech můžeme najít také receptory pro leptin. Po vazbě dochází k uvolnění protizánětlivých cytokinů a expresi adhezních molekul, např. ICAM-1. Leptin také oddaluje apoptózu. Naopak u bazofilů může mít stimulace leptinem méně příznivý efekt, tj. může zvýšit reaktivitu a degranulaci v odpovědi na vazbu IgE s receptory.<sup>210</sup>

#### 2.4.3.2.3 Mastocyty

Mastocyty jsou velmi důležité buňky, nejsou jen součástí hypersenzitivních reakcí. V případě obezity dochází ke kumulaci mastocytů v tukové tkáni, kde podporují vznik a udržení zánětu.<sup>216</sup> Granula mastocytů obsahují velké množství působků, včetně histaminu, chymázy, tryptázy,

cytokinů a chemokinů. Jejich aktivita atrahuje další imunitní buňky a působí na remodelaci tkáně, což usnadňuje průnik dalších imunitních buněk do tukové tkáně.<sup>217</sup>

#### 2.4.3.2.4 NK buňky

Svou roli v dysfunkci tukové tkáně mají také NK buňky. Kumulují se ve viscerální i subkutánní tukové tkáni, produkují velké množství IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a MCP-1. V krvi obézních lidí se také setkáváme se zvýšením cirkulujících NK nesoucích  $\alpha$  podjednotku receptoru pro IL-6. Jedná se o subpopulaci, která koreluje s obezitou a low-grade systémovým zánětem.<sup>218</sup>

Výrazné jsou také změny v zastoupení jednotlivých NK buněčných subpopulací.<sup>219</sup> NK buňky jsou do tukové tkáně atrahovány chemokiny rezidentních makrofágů, CCL-3, CCL-4 a CXCL-10, IL-15 pak stimuluje jejich proliferaci a aktivaci. Vzhledem k cytokinové produkci NK buněk je jasné, že budou atrahovat do tukové tkáně makrofágy z cirkulace a polarizovat je do subsetu M1.<sup>220</sup>

NK buňky na svém povrchu nesou receptory pro leptin, který i je chrání před apoptózou, a to díky zvýšení exprese Bcl-2 a snížením Bax, navíc zvyšuje cytotoxicitu s produkcí perforinu a granzymu B. Pokud jsou však hladiny leptinu dlouhodobě zvýšené, dochází k u funkční desenzitizaci a k poklesu funkcí. Ty mohou být obnoveny s úpravou hmotnosti.<sup>210</sup> NK buňky také exprimují receptor pro adiponektin, jehož hladiny s obezitou klesají, stejně jako exprese tohoto receptoru. Právě adiponektin podporuje cytotoxické funkce NK buněk, což může mít za následek snížení protimikrobiální aktivity.<sup>221</sup>

#### 2.4.3.2.5 iNKT (invariantní NK buňky)

iNKT buňky exprimují povrchové molekuly T lymfocytů (invariantní  $\alpha\beta$  TCR; CD4, CD8) i NK buněk. CD4 NK1.1 produkují IL-4 a IL-10, mají tedy protizánětlivou aktivitou. Produkují také IL-2, který podporuje kumulaci tlumivých CD25<sup>+</sup> Treg. V tukové tkáni štíhlých lidí jsou větší počty těchto buněk a klesají a narůstající dysfunkcí tukové tkáně.<sup>222,223</sup> Tyto buňky také navíc eliminují hypertrofické prozánětlivé Fas-pozitivní adipocyty, zajišťují tedy obrat adipocytů.<sup>224</sup>



#### 2.4.3.2.6 ILC vrozené lymfoidní buňky

ILC buňky jsou vrozené lymfoidní buňky, kterou se nejčastěji dělí do tří subsetů, někteří autoři uvádějí dokonce subsetů 5, a to dle cytokinové profilu: NK buňky a ILC1 produkující hlavně IFN- $\gamma$ , ILC2 jsou zdrojem IL-5 a IL-13, LT $\alpha$  (lymphoid tissue inducer) a ILC3 syntetizující IL-17 a IL-22. I tyto buňky jsou zapojeny do patologií souvisejících s metabolickým syndromem.

Zatímco ILC1 podporují prozánětlivý stav a indukují fibrotizaci tukové tkáně, stejně jako NK buňky, ILC2 mají spíše tlumivé vlastnosti. Po stimulaci IL-33 (jeho exprese je snížena u obezity a diabetu) jsou zapojeny do „hnědnutí“ bílé tukové tkáně. IL-33 také zvyšuje kalorický výdej aktivací UCP1 (uncoupling protein 1) v adipocytech.<sup>225</sup> Zajímavé je, že zatímco ILC2 v tukové tkáni působí proti obezitě, ILC2 v tenkém střevě, naopak podporují vznik obezity, mají rozdílný fenotyp, střevní ILC2 produkují vyšší množství IL-2.<sup>226,227</sup>

IL-5 produkovaný ILC2 je důležitý pro funkce a přežití eozinofilů, které mají v tukové tkáni protektivní a protizánětlivý efekt. Sekrece IL-13 společně s IL-4 z Th2 lymfocytů v tukové tkáni podporuje diferenciaci makrofágů do M2 fenotypu.<sup>223</sup> ILC2 také exprimují ICOSL, čímž ovlivňují nejen T lymfocyty, ale také B lymfocyty.<sup>228</sup> V metabolicky změněné tukové tkáni se zvýšenou koncentrací IFN- $\gamma$  může dojít ke konverzi ILC2 na ILC1.<sup>229</sup> Navíc také dochází ke zvýšení exprese PD-1 (programed cell death 1) na ILC2 působením TNF- $\alpha$ , což umožní vazbu s PD-L1 na M1 makrofázích, a navodí buněčnou smrt ICL2, čímž se inhibují protektivní funkce ILC2.<sup>230</sup>

#### 2.4.3.2.7 Dendritické buňky

Dendritické buňky (DC) jsou jedny z neúspěšnějších prezentérů antigenu s aktivací naivních i efektorových T lymfocytů. I ony jsou u metabolického syndromu atrahovány do dysfunkční tukové tkáně a aktivovány i v jiných tělních oddílech. Do tukové tkáně jsou přitahovány jak působky jiných imunitních buněk, tak adipokiny. Zvýšení hladiny leptinu a chemerinu jsou hnacím motorem pro vstup DC do tukové tkáně.<sup>210,231</sup>

K patologiím probíhajícím v tukové tkáně přispívají hlavně plazmocytoidní DC (pDC), které sice prezentují antigen, ale jejich hlavní síla spočívá v produkci širokého spektra cytokinů, které dále modulují prostředí tukové tkáně. Pod vlivem leptinu produkují vyšší množství IL-1 $\beta$ , IL-

6, IL-12, TNF- $\alpha$  a MIP-1 $\alpha$ . Deplece pDC v pokusech na zvířatech je prevencí před metabolickými komplikacemi indukovanými dietou.<sup>232</sup>

Avšak pDC se mohou po aktivaci  $\beta$  kateninem a přes PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) změnit v tolerogenní a působit protizánětlivě.<sup>233</sup> Obezita je spojená s kumulací myeloidních DC se znaky CD11cCD1c, jejich hodnoty korelují s BMI a také s elevací Th17 lymfocytů. Mnoho zánětlivých patologií, včetně autoimunitních nemocí, je spojeno právě s elevací Th17.<sup>234</sup>

Není možné opominout ani subset konvenčních DC, které exprimují perforiny a granzymy. Tyto buňky působí ochranně, jejich deficit vede v myším modelu k metabolickému syndromu. Na rozvoji metabolického syndromu se podílejí také T lymfocyty, přičemž tento typ DC cílí na CD8<sup>+</sup>, dochází k jejich delecii.<sup>235</sup>

#### 2.4.3.3 *Adaptivní imunita a metabolický syndrom*

Adaptivní, získaná, specifická imunita se také zapojuje do patologií souvisejících s metabolickým syndromem, a to jak T, tak B lymfocyty.

##### 2.4.3.3.1 T lymfocyty

T lymfocyty mají velký podíl na progresi patologických procesů spojených s metabolickým syndromem. U štíhlých tvoří T lymfocyty cca 10 % stromálních buněk; 2/3 jsou CD4<sup>+</sup>, z nichž velká část připadá na T regulační lymfocyty (Treg). Během nárůstu hmotnosti a objemu tukové tkáně dochází ke zvýšení počtu i zastoupení dalších T lymfocytárních subsetů. T lymfocyty jsou do tukové tkáně rekrutovány díky cytokinům produkovaným adipocyty a dalšími stromálními buňkami.<sup>236</sup>

Je potřeba si uvědomit, že reagují, stejně jako jiné imunitní buňky, na prostředí, v němž se nacházejí. K aktivaci T lymfocytů je nutné více stimulů, tj. antigenní stimulace, kostimulace přes povrchové molekuly a cytokinová stimulace. Aktivaci mohou zajistit např. DC, makrofágy, B lymfocyty, ale také adipocyty.

Adipocyty exprimují jak MHC I, tak MHC II (major histocompatibility complex I, II), čímž mohou aktivovat jak CD8<sup>+</sup>, tak CD4<sup>+</sup> T lymfocyty. Expresí MHC II hypertrofickými adipocyty

se zvyšuje, stejně exprese kostimulačních molekul (např. CD80, CD86, CD40) a produkce cytokinů. Adipocyty mají potenciál aktivovat rezidentní CD4<sup>+</sup> T lymfocyty.<sup>237–239</sup>

Další výrazná modulace T lymfocytů adipocyty závisí na působcích, které produkují. Leptin reguluje proliferaci a diferenciaci, inhibuje však aktivitu FoxP3, a tedy i proliferaci T regulačních lymfocytů.<sup>240</sup>

Se zvyšováním tělesné hmotnosti narůstají počty T lymfocytů, CD8<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>. V subpopulaci CD4<sup>+</sup> vidíme také výrazné posuny mezi jednotlivými subsety, tj. od Th2 a Treg k Th1 a Th17. Pokles protizánětlivých subsetů, hlavně Treg, a nárůst prozánětlivých je jedním z faktorů, který stojí za chronickým zánětem a inzulinorezistencí. Jak CD8<sup>+</sup>, tak prozánětlivé CD4<sup>+</sup>, produkují značné množství IFN- $\gamma$ , který narušuje inzulinovou signalizaci, inhibuje inzulinem zprostředkovanou zvýšenou aktivitu FAS (fatty acid synthase) a lipoproteinové lipázy, indukuje vznik M1 makrofágů atd.<sup>241</sup>

K v tukové tkáni rezidentním T lymfocytům patří také  $\gamma\delta$  lymfocyty (tvoří cca 5–15 % všech T lymfocytů). I jejich počet narůstá při nadbytku energie. Jejich role v chronickém zánětu spojeným s nadváhou a obezitou není zcela jednoznačná. Zdá se však, že mají více protizánětlivý efekt, neboť mimo jiné také podporují udržení populace Treg v tukové tkáni. Produkují IL-17A, který podporuje produkci IL-33 stromálními buňkami.<sup>242</sup> Jsou také zapojeny do termogeneze a sympatické inervace tukové tkáně, mohou tedy pomoci se snižováním hmotnosti a udržením homeostázy v tukové tkáni.<sup>243–245</sup> Krom aktivovaných fenotypů lymfocytů jsou v tukové tkáni zastoupeny také exhaustované lymfocyty, které charakterizuje horší či nulová reakce na stimuly, tj. nižší aktivita a produkce cytokinů. Na jejich povrchu je ve vyšší míře exprimována molekula PD-1 a nesou znaky senescence, kterou je možné „předávat“ pomocí se senescencí spojeného sekrečního fenotypu (SASP). Může tak dojít k rychlejšímu stárnutí imunitního systému a k další dysregulaci v jeho aktivitě.<sup>246,247</sup> Znamky exhausce byly nalezeny jak na CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T lymfocytech, tak na Treg, Na nich byla také zachycená zvýšená exprese proapoptického receptoru a snížení CD127 (receptor pro IL-7, který působí antiapoptoticky). U Treg tedy dochází nejen k narušení tlumivých funkcí, ale i snížení počtu.<sup>248</sup>

#### 2.4.3.3.2 MAIT (mucosal-associated invariant T cell)

MAIT jsou invariantní T lymfocyty asociované se sliznicí. U lidí s metabolickým syndromem, obezitou a diabetem typu II vykazují výrazné změny. Jejich počty v cirkulaci klesají, u obézních lidí jsou téměř nedetekovatelné a korelují s BMI a inzulinorezistencí. Za tímto jevem může stát glukotoxicita. Zvýšená koncentrace glukózy může indukovat apoptózu MAIT.<sup>249</sup> V cirkulaci i tukové tkáni jsou aktivovány a mají Th17 a prozánětlivý fenotyp a ve zvýšené míře produkují IL-17. Naopak ve střevě vede jejich produkce IL-17 a IL-22 ke zlepšení bariérových funkcí. Jejich deplece pak souvisí s narušením bariérových funkcí, zvýšení permeability (snížení exprese okludinu a mucinu 2) a endotoxicitě.<sup>250,251</sup>

#### 2.4.3.3.3 B lymfocyty

Změny v zastoupení, a hlavně aktivitě se nevyhýbají ani B lymfocytům. Jednak jsou s tukovou tkání asociované B lymfocyty, a jednak jsou do hypertrofované tukové tkáně atrahovány již mnohokrát zmíněnými mechanismy. V tukové tkáni se vyskytují 3 hlavní subtypy B lymfocytů, a to B2 produkují IgG, B1 (v omentální tukové tkáni) produkující IgM a B regulační lymfocyty. Zajímavé je, že B lymfocyty se kumulují v blízkosti makrofágů a vytvářejí clustery. Dále je velké množství B lymfocytů lokalizováno v perivaskulárním prostoru.<sup>252</sup> Tyto B lymfocyty zvýšeně exprimují mRNA B220, což je izoforma CD45.<sup>253</sup> B lymfocyty jsou také důležité pro aktivitu CD8<sup>+</sup> T lymfocytů. V myších pokusech vedla deplece B lymfocytů ke snížení produkce IFN- $\gamma$  o 30 %, což může svědčit pro snížení protimikrobiální i prozánětlivé aktivity. Dále pod jejich taktovkou dochází k expanzi senescentní subpopulace CD4<sup>+</sup>CD153<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> T lymfocytů ve viscerální tukové tkáni myši. Senescentní T lymfocyty sekretují osteopontin, který zvyšuje produkci IgG a suprimuje syntézu IL-10, působí tedy prozánětlivě a dysreguluje imunitní funkce a interakce.<sup>254,255</sup>

IgG produkované B lymfocyty v tukové tkáni mohou mít i autoreaktivní charakter a podílet se na lokálním zánětu. Protilátky jsou zvýšené nejen v tukové tkáni, ale také v plazmě. Studie potvrdily přítomnost IgG proti specifickým antigenům adipocytů. Jedná se hlavně o intracelulární antigeny, které jsou však odhalovány při zániku tukových buněk, např. ubiquitin specifická peptidáza 4, tyrozinová proteinkináza Fyn, sterol-C5 desaturáza, histon H2A. Je zde korelace mezi koncentrací Ig v tukové tkáni a plazmě obézních osob.<sup>256</sup>

Ve spojitosti s rozvojem a progresí metabolického syndromu se často zmiňují B lymfocyty exprimující transkripční faktor T-bet, jejichž aktivita závisí na přítomnosti iNKT buněk. Počty a aktivita těchto B lymfocytů koreluje s nárůstem hmotnosti. Produkují prozánětlivé cytokiny a IgG2, což podporuje migraci makrofágů do tukové tkáně a posiluje zánět.<sup>257</sup>

Zatímco B2 lymfocyty mají prozánětlivé vlastnosti, B1 a B regulační chrání před zánětem, udržují inzulinosenzitivitu atd. U B1 lymfocytů je zajímavá jejich fagocytární aktivita (macrophage-like), která je zvýšená v případě obezity. Může tak zprostředkovávat nezánnětlivé odstraňování senescentních buněk. Navíc produkují IgM, které vyvazují oxidované LDL, což je prevencí vzniku aterosklerózy.<sup>258,259</sup> V tukové tkáni i plazmě osob s nadváhou a obezitou je menší počet B regulačních lymfocytů v porovnání se štíhlými, a to včetně subsetu produkujícího IL-10.<sup>260</sup>

#### 2.4.3.3.4 Adipocyty jako imunitní buňky

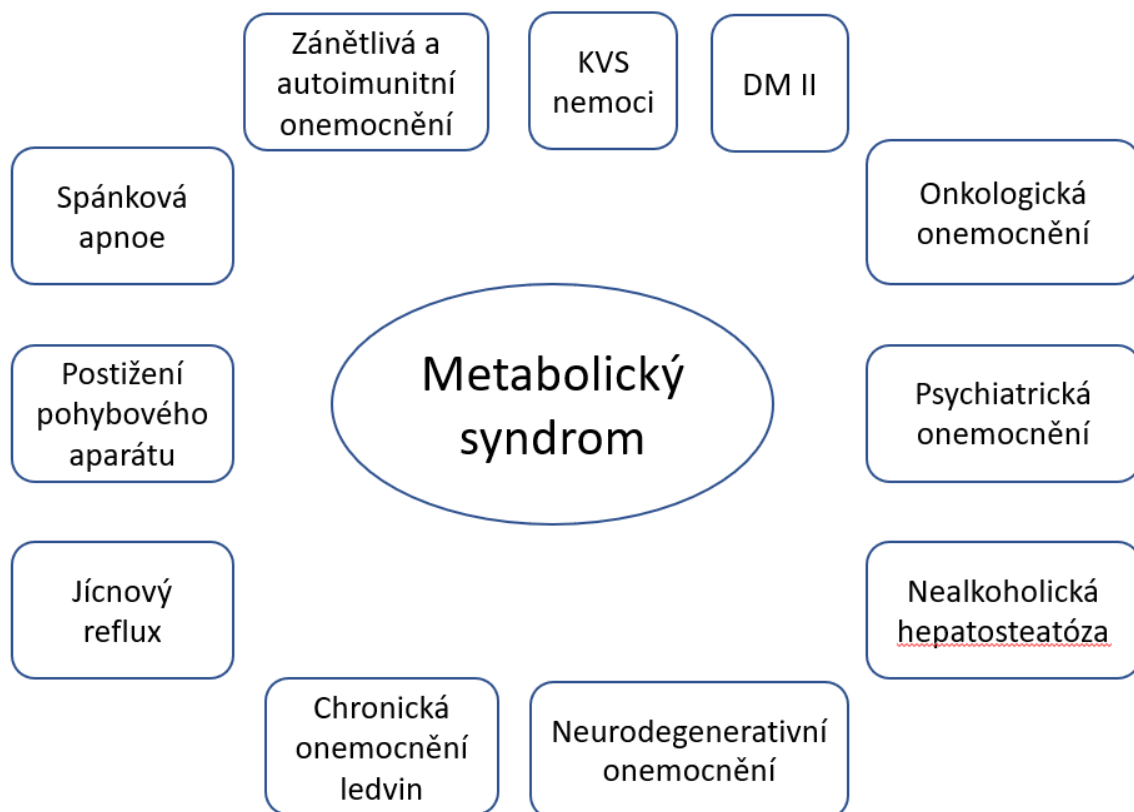
Dle nových studií mohou i adipocyty získat funkce imunitních buněk. Adipocyty v tukové tkáni v okolí lymfatických uzlin, která je u nadváhy a obezity spojené s metabolickým syndromem také zmnožená, může dojít ke změnám ve funkci adipocytů. Pod vlivem INF $\gamma$  produkovaného NKT a NK buňkami dochází k indukci exprese NOS2 (nitric oxide synthase 2), NOD1 (intracelulární receptor rozpoznávající bakteriální antigeny) a produkci oxidu dusnatého společně se zvýšením exprese kostimulačních molekul CD80/86 a neklasického MHC proteinu prezentujícího antigen CD1d, který umožňuje prezentovat lipidy. Tento jev může vést k zapojení adipocytů do protibakteriální obrany, ale také k aktivaci imunitního systému a zánětlivé odpovědi.<sup>261</sup>

## **2.5 Komorbidity s akcentací na zánětlivé a autoimunitní procesy spojené s metabolickým syndromem**

Metabolický syndrom negativně postihuje všechny orgánové soustavy (Obr. 13). Souvislost mezi metabolickým syndromem a kardiovaskulárními patologiemi je zcela zřejmá a mnoha studiemi potvrzená.<sup>262</sup> Nejde však jen o aterosklerózu a komplikace s ní spojenými, ale také o remodelaci srdečního svalu a navození senescence endotelových buněk. K té dochází v prostředí se zvýšenou koncentrací glukózy. Senescence endotelových buněk je spojená

s vaskulární dysfunkcí, endotelopatiemi, včetně endotelitid, zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy, trombotických komplikací, propustnosti cév atd.<sup>263</sup>

Velmi zásadní a problematické je také poškození jater. Novější data udávají, že je u pacientů s metabolickým syndromem v porovnání se zdravými kontrolami je 4,12x vyšší riziko vzniku steatózy a 3,34x vyšší riziko vzniku jakékoli fibrózy jater.<sup>264</sup> Steatózou spojenou s metabolickým syndromem může být postižena také slinivka (DM II tento efekt nemá), může dojít k steatopankreatitidám a úbytku funkční tkáně.<sup>265</sup> Metabolický syndrom však postihuje také nervový systém, je spojen s vyšším výskytem neurodegenerativních onemocnění, s plicními onemocněními i poruchami reprodukce a muskuloskeletálního systému.<sup>266</sup>



Obr. 13. Komorbidity spojené s nadváhou a obezitou

**Vysvětlivky:** KVS, kardiovaskulární nemoci; DM II, diabetes typu II

V souvislosti s metabolickým syndromem je nutné zdůraznit zvýšení rizika nádorových onemocnění. Velká studie z Katalánie (více než 183 tisíc účastníků) odhalila souvislost mezi metabolickým syndromem a 11 typy nádorových onemocnění. Čím více znaků metabolického syndromu sledovaní měli, tím vyšší bylo riziko nádorových onemocnění.<sup>267</sup>

- post-menopauzální endometriální karcinom (odds ratio; OR: 2,46)
- pre-menopauzální endometriální karcinom (OR: 2,14)
- jaterní karcinom (OR: 1,93)
- karcinom ledvin (OR: 1,84)
- karcinom slinivky (OR: 1,79)
- karcinomy štítné žlázy (OR: 1,71)
- leukémie (OR: 1,42)
- karcinom močového měchýře (OR: 1,41)
- kolorektální karcinom (OR: 1,28)
- nonHodgkin lymfom (OR: 1,23)
- karcinomy plic (OR: 1,11)
- post-menopauzální karcinom prsu (OR: 1,10)

Málo se též myslí na problematiku zvýšené propustnosti střeva v souvislosti s metabolickým syndromem. Tento patologický stav je spojený s translokací různých metabolitů a bakteriálních toxinů do organismu a zároveň se snížením zpracováním a vstřebáváním potřebných živin. Dle dostupných informací se na leaky gut syndromu podílí zánět spojený s metabolickým syndromem, narušená homeostáza lipidů a sacharidů a také narušení mikrobioty.<sup>170</sup>

Občas je opomíjen také protrombogenní potenciál metabolického syndromu. V průřezové studii Khunger a kol. byly hodnoty vybraných koagulačních parametrů u pacientů s metabolickým syndromem v porovnání s kontrolami vyšší. Jednalo se hladiny fibrinogenu, faktoru VIII a

inhibitoru aktivátoru plazminogenu. Bylo zachyceno zkrácení protromboplastinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času. Hodnoty korelovaly s komponenty metabolického syndromu.<sup>268</sup> V nedávné době se zjistila také možná souvislost metabolického syndromu a katarakty. Chang a kol. analyzovali data 121380 osob a zjistili, že osoby s metabolickým syndromem mají vyšší riziko vzniku katarakty, stejně tak osoby s nízkým HDL a zvýšenou glykemií, což jsou komponenty metabolického syndromu.<sup>269</sup>

Důležitým orgánovým systémem, na který má metabolický syndrom negativní vliv je i respirační systém, což se projeví hlavně jako poruchy funkce plic. Fang a kol. ve své metaanalýze vyhodnotili výsledky 15 studií, které se týkaly vlivu metabolického syndromu na FVC (usilovná vitální kapacita). Autoři pracovali s daty 10285 osob s metabolickým syndromem a 25416 zdravých kontrol. Metabolický syndrom byl spojený s poklesem FVC, ale také FEV1 (usilovně vydechnutý objem/1 sekunda).<sup>270</sup> S plicními a kardiovaskulárními funkcemi souvisí také kardiopulmonální reakce na fyzickou zátěž. Rodriguez a kol. pracovali se skupinou 3181 účastníků, z nichž 774 mělo metabolický syndrom. CRF (cardiorespiratory fitness) byl hodnocený pomocí těchto veličin maximální objem přijatého kyslíku ( $VO_{2max}$ ), ventilační práh, OUES (oxygen uptake efficiency slope), poměr ventilace a  $VO_2$  při vrcholové zátěži (peak VE/ $VO_2$ ) a VE/ $VCO_{2slope}$ . Osoby s metabolickým syndromem měly nižší  $VO_{2max}$ , ventilační práh a OUES a vyšší VE/ $VCO_{2slope}$ . Autoři tyto výsledky reprodukuje jako narušení kardiopulmonálních funkcí u osob s metabolickým syndromem.<sup>271</sup>

Pro naši studii byly nejdůležitější komorbidity ukazující na souvislost mezi metabolickým syndromem a dysfunkcí imunitního systému. Z již výše napsaného jasně vyplývá, že metabolický syndrom je spojený jak s lokální, tak systémovou změnou ve fungování imunitního systému, který pracuje v prozánětlivém módu. Pokud se více soustředíme na průniky mezi poruchami funkce imunitního systému u metabolického syndromu a zánětlivých onemocnění (autoimunitní, chronická zánětlivá onemocnění kůže) nalezneme mnoho společných znaků. Mnohé bylo zmíněno výše. Jedná se např. o systémový zánět, zvýšení běžných ukazatelů zánětu, např. CRP. U obou typů patologií dochází ke zvýšení počtu Th17 a Th1 subsetu, který je následován poklesem Treg. Stejný trend je patrný také v populaci B lymfocytů, kdy dochází ke snížení zastoupení Breg. Pokud se podíváme na cytokinové prostředí, jsou zvýšené cytokiny jako TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  a klesá např. IL-10. Právě TNF- $\alpha$  je cílem biologické terapie u mnoha



autoimunitních onemocnění.<sup>272,273</sup> Metabolický syndrom stejně jako autoimunitní onemocnění jsou spojené se snížením proresolvujících faktorů, tj. např. resolvinů či maresinů.<sup>274,275</sup>

Dalším problémem, které je shodný u metabolického syndromu a autoimunit je zvýšená apoptóza, což samo o sobě nemusí být problematické. Může však dojít k převýšení fagocytární kapacity. Apoptotická tělíčka nejsou odstraňována a propadají sekundární nekróze. Dochází tak k vystavení nitrobuněčných antigenů, které mohou být spouštěčem či posilovačem autoimunitních reakcí. Jak již bylo zmíněno, u metabolického syndromu se také setkáváme s autoprotilátkami proti antigenům adipocytů. Není výjimkou, že prolomení tolerance je spojené s rozšiřováním molekulárních terčů, tj. imunitní systém reaguje se stále větším množstvím vlastních antigenů.<sup>148,152,276</sup>

Zde je nutné připomenout také změny v mikrobiotě, která je také důležitým hráčem v udržení tolerance a omezování zánětů. Autoimunitní a zánětlivé nemoci jsou také spojené s dysbiózou.<sup>277,278</sup>

V neposlední řadě je nutné zmínit zapojení adipokinů do zánětlivých a autoimunitních procesů, např. leptin a rezistin působí prozánětlivě, často jejich hodnoty korelují s intenzitou zánětu. Oba zmíněné adipokiny jsou zvýšené také u metabolického syndromu.<sup>279,280</sup>

Mnoho studií potvrdilo souběh příznaků metabolického syndromu a autoimunitních nemocí. Velká dánská studie hodnotila data 75 008 žen (the Danish National Birth Cohort), které byly sledovány v mediánu 11 let. Během sledování se u 2430 žen rozvinulo 2607 různých autoimunitních nemocí. Riziko vzniku autoimunitní nemocí bylo vyšší u žen s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (hazard ratio /HR/1,27). Nejvyšší riziko bylo v případě sarkoidózy (HR 3,59), dále diabetes mellitus typ I, dermatitis herpetiformis, psoriáza, revmatoidní artritida, Crohnova nemoc.<sup>281</sup>

Díky dalším studiím byla potvrzena souvislost mezi systémovým lupusem (a to i v případě časného nástupu u dětí), idiopatickými střevními záněty, Sjögrenův syndrom, vaskulitidy.<sup>282–284</sup> Výrazně se metabolický syndrom propisuje do autoimunitních a zánětlivých onemocnění pokožky, např. vitiligo, lichen planus, chronická urtika či psoriáza.<sup>285</sup>

## 2.6 Léčba metabolického syndromu a jeho komorbidit (sekundární prevence)

V případě, že selhává primární prevence (o níž si povíme více v dalším textu), která má za úkol zamezit rozvoji metabolického syndromu a poruch s ním souvisejících, nastupuje nutnost včasné a správně diagnostikovat metabolický syndrom. S tím souvisí i další kroky, tedy léčebný zásah, monitorování účinnosti léčby, snahy předejít vzniku komplikací a léčba komplikací a komorbidit. Léčba je často multidisciplinární a vyžaduje dobrou komunikaci mezi zdravotnickým personálem a pacientem a jeho motivování k dodržování léčebného plánu.

Velký důraz v léčbě metabolického syndromu se klade na nefarmakologický přístup založený na změně životního stylu. Účinné se ukazují programy jako např. IGOBE. Tento program je založený na edukaci, změně jídelníčku a pohybových návyků a psychické podpoře osob s metabolickým syndromem. 12měsíční dodržování IGOBE programu vedlo u účastníků s metabolickým syndromem ve studii Tejera a kol. ke snížení prevalence o 13,4 %. U pacientů, kteří tento program nedodržovali, došlo během roku ke snížení prevalence o 2,1 %. Výsledky tedy svědčí pro to, že dobře strukturovaný podpůrný a edukační program může vést k „vyléčení“ metabolického syndromu.<sup>286</sup> Podobný efekt měl také program pro prevenci diabetu, který je také založen hlavně na edukaci o stravování a zvýšení pohybové aktivity. Manum a kol. ve své studii pracovali s 221 dospělými osobami. Prevalence metabolického syndromu byla 42,08 %, po 16týdenní intervenci klesla na 31,22 %. U 25,81 % osob došlo k poklesu patologických hodnot, např. cholesterolu, triglyceridů, glukózy na lačno atd.<sup>287</sup>

Nejefektivnější jsou samozřejmě kombinované programy, tj. změna životního stylu (stravování a pohybové aktivity). Mnohé studie se věnují i jednotlivým faktorům, které mohou vést ke zlepšení, a je velmi zajímavé zjistit, jak výrazný mají na zdraví osob s metabolickým syndromem vliv a mnohdy změna v životním stylu nemusí být výrazná, aby bylo dosaženo zlepšení. Studie ukazují, že i suplementace vitamínem D může pomoci snížit riziko komplikací. Dávky 1500 IU snižují i osob s metabolickým syndromem počty neutrofilů, lymfocytů, trombocytů, což omezí zánětlivé procesy a sníží riziko trombotických komplikací.<sup>288</sup>

Hojně je též zkoumán vliv  $\omega$ -3 polynenasycených mastných kyselin. Jejich dlouhodobé podávání může vést u pacientů s metabolickým syndromem a nealkoholickou jaterní steatózou

ke snížení aktivity  $\gamma$  glutamyl transferázy a pozitivním změnám v plazmatickém lipidomu.<sup>289</sup> Zajímavá je metaanalýza, která přinesla porovnání vlivu EPA (kyselina eikosapentaenová) a DHA (kyselina dokosahexaenová) na pacienty s metabolickým syndromem. EPA snížila hodnoty celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL, zatímco DHA zvýšila hladiny celkového cholesterolu, LDL a HDL.<sup>290</sup> Pozitivní efekt má také zvýšení příjmu antioxidantů. Jejich pomocí je možné zmírnit peroxidaci lipidů, hodnoty oxidovaného LDL, systolický i diastolický tlak, lipidový profil atd.<sup>291</sup>

Již v předchozím textu byl několikrát zmíněna důležitost mikrobiomu v patogenezi metabolického syndromu. Skrze modulaci mikrobiomu je možné parametry metabolického syndromu zlepšovat. Správně zvolené probiotikum v kombinaci s prebiotikem může snížit prevalenci metabolického syndromu u seniorů, obvod pasu, BMI, hodnoty triglyceridů, celkového cholesterolu, LDL, glykémie i zánětlivých ukazatelů a zvýšení HDL. Pozitivní vliv mají např. kombinace *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* či *Bifidobacterium lactis*.<sup>292–294</sup>

Je možné říct, že např. středomořská dieta spojuje výše zmíněné složky stravy, které mírní projevy a patologie metabolického syndromu. Není tedy překvapivé, že výsledky studií ukazují, že tento typ stravování může vést k poklesu tělesné hmotnosti, snížení hodnot triglyceridů, LDL, krevního tlaku, glukózy na lačno, zlepšení inzulinosenzitivity aj., a to jak u dospělých, tak i dětí.<sup>295,296</sup>

Výrazným podpůrným prvkem je pohybová aktivita, která musí být správně zvolená, typ, intenzita i délka cvičení. Je však možné říci, že jakýkoli pohyb přináší zlepšení. Výsledky studie Zhou a kol. porovnávali vliv 5 různých typů fyzické aktivity s kontrolní skupinou u seniorů s metabolickým syndromem. Je. U všech intervenčních skupin došlo k výraznému snížení systolického krevního tlaku, glukózy na lačno i postprandiální glykémie, zvýšila síly úchopu a zlepšila kvalita spánku. Hodnoty diastolického tlaku, HDL, triglyceridů a BMI se zlepšilo nejvíce ve skupinách s odporovým tréninkem.<sup>297</sup>

Intenzivnější pohybová aktivita, byť nevede ke snížení hmotnosti, může výrazně modulovat rozložení tukové tkáně, např. snížit viscerální objem tukové tkáně a zvýšit podíl netukové tkáně.<sup>298</sup> U těžších případů či u těch, u nichž nedošlo ke zlepšení po nefarmakologické intervenci, se volí cesta kombinované léčby, tj. změna životního stylu a podpůrné

farmakoterapie, která je namířená na významné příznaky metabolického syndromu (hypolipidemika, antihypertenziva, antidiabetika, popř. léky pomáhající snižovat hmotnost). Terapeutické zásahy mohou výrazně snížit výskyt komplikací, např. akutních kardiovaskulárních komplikací, výskyt nádorových onemocnění atd.<sup>299</sup> Z farmak jsou ve středu zájmu metformin a liraglutid (antidiabetika). Randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie ukazují, že podávání metforminu vede ke snížení obvodu pasu a poměru pasu k bokům, snižuje BMI, upravuje dyslipidémii a krevní tlak. Samozřejmá je regulace hladin glukózy v krvi.<sup>300,301</sup> Podobné výsledky jsou také s liraglutidem. U osob s nadváhou, obezitou a vysokým kardiovaskulárním rizikem snižuje objem viscerální a ektopické tukové tkáně, snižuje BMI, hodnoty glykémie, LDL a triglyceridů.<sup>302,303</sup>

I z těchto pár předložených studií je patrné, že je možné v rámci sekundární prevence pomocí nefarmakologických a farmakologických postupů snižovat zdravotní zátěž a výskyt komorbidit u osob s metabolickým syndromem.

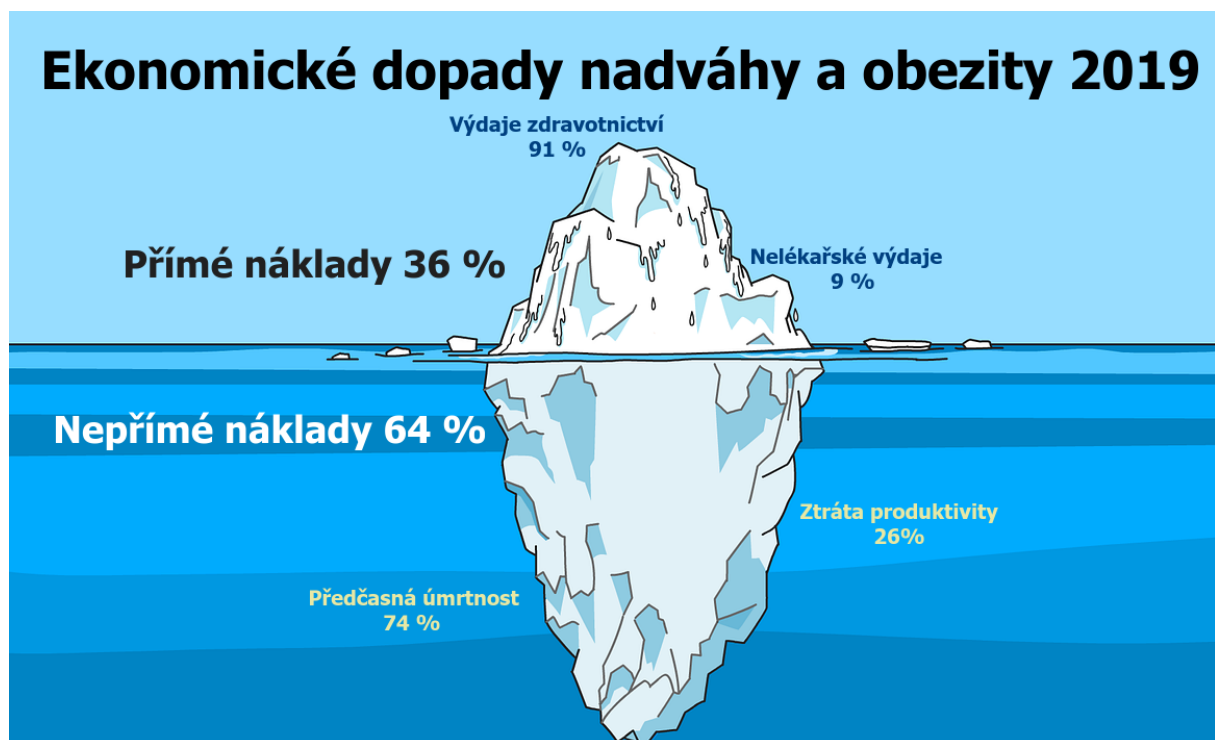
## **2.7 Socio-ekonomické dopady metabolického syndromu a primární prevence**

Metabolický syndrom je spjat s mnoha komplikacemi, které se negativně projeví i v oblasti socio-ekonomické. Studie ukazují, že osoby s metabolickým syndromem jsou zatíženy výraznou morbiditou i mortalitou v porovnání se zdravou populací. Obzvláště přítomnost komorbidit, která vyžaduje lékařskou péči je velkou ekonomickou i personální zátěží na zdravotnický systém.<sup>304</sup> Udává se, že člověk s obezitou či nadváhou, které jsou hlavními složkami metabolického syndromu, čerpá až o 40 % více financí ze zdravotního pojištění než osoba štíhlá. Výdaje za léčbu osob s nadváhou a obezitou byly v USA v roce 2014 cca 976 miliard, zatímco v roce 2020 se již výdaje pohybovaly na hodnotě 1,4 bilionu dolarů. Náklady porostou ve všech zemích. Existují predikce i pro rok 2060 (Obr. 14). Dále je také zdokumentované, že počet DALYs (disability adjusted life years) činil v roce 2020 120 milionů DALYs, což je 5 % DALYs ze všech příčin.<sup>305</sup>

Nelze pominout ani ekonomické aspekty metabolického syndromu. Není to jen zátěž zdravotnického systému, ale také sociálního. Negativní vliv má také na oblast pracovní. Osoby s metabolickým syndromem trpí častěji nemocemi, které vyžadují pracovní neschopnost, tj.

absenci v práci a pobírání dávek v nemoci. Jejich pracovní výkon je nižší a hůře si nacházejí pracovní uplatnění, čímž se snižuje jejich výdělek a často nutnost pobírat sociální dávky. Pro člověka s nadváhou, obezitou či jinou nemocí může být složitější najít si práci.

Dále tu může hrát roli i sociální vyčlenění, které je patrné hlavně v dětských kolektivech, ale nevyhýbá se ani dospělým.<sup>306,307</sup> Odborníci různých specializací se shodují na nutnosti prevence, monitorace a správné léčby osob s metabolickým syndromem. Investice do těchto položek jsou nižší než řešení následků.

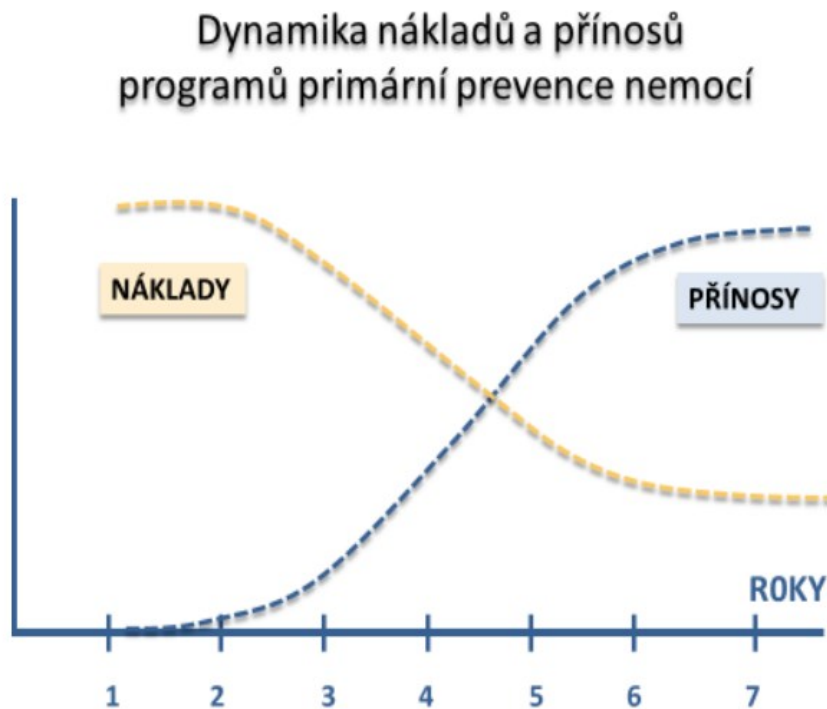




Obr. 14. Ekonomické dopady nadváhy a obezity + predikce výdajů na léčbu nadváhy a obezity do roku 2060 (The Economic Impact of Overweight & Obesity in 8 Countries Summary repor; <https://data.worldobesity.org/>, převzata a změněno)

**Komentář k obrázku:** výdaje, ať už přímé, spojené s léčbou osob s nadváhou a metabolickým syndromem, nebo nepřímé, spojené s dopadem na ekonomiku, produktivitu, budou, pokud nedojde k většímu zacílení na prevenci, růst. Dle obrázků se mohou v některých zemích i více než zdvojnásobit.

Primární prevence cílená na metabolický syndrom je shodná s postupy, které vidíme u prevence diabetu typu II, obezity, vysokého krevního tlaku a dyslipidemií. V dokumentu Zdraví 2030 je popsána dynamika nákladů a přínosů programů primární prevence nemocí. Vstupní náklady mohou být vysoké, ale během následujících let výrazně převažují přínosy (Obr. 15).



Obr. 15. Náklady vs. přínosy primární prevence (<https://epoz.szu.cz/ekonomicke-aspekty/>)

**Komentář k obrázku:** náklady na prevenci nebývají malé a jejich návratnost je několikaletá, ale z dlouhodobého hlediska výrazně převyšuje náklady.

Je nutné zapojit osoby individuálně, připravit lokální, ale i celostátní programy prevence, které se zaměří na níže zmíněné body.

Základními kameny prevence jsou:

- Edukace o problematice „civilizačních“ nemocí
- Nutrice
- Pohybová aktivita

- Lékařská péče a její dostupnost ve formě preventivních prohlídek a identifikování osob v riziku

Velmi dobře jsou programy, resp. postupy popsány ve Zdraví 2020. Hlavními cíli je výživa a pohybová aktivita. V případě produkce potravin je cíleno na snižování obsahu soli, cukru a nasycených a transmastných kyselin v produktech a správné označení potravin. Omezování reklam na nezdravé produkty, a naopak propagování zdravého životního stylu. Vyzdvihnuta je nutnost upravit stravování ve vzdělávacích zařízeních i v pracovních podmínkách. Zavedení výchovných programů na školy, zvýšení příjmu ovoce a zeleniny. Důležité jsou též programy zaměřené na pohybovou aktivitu u všech věkových kategorií.

Nutné je též zvýšit zdravotní gramotnost a posílení sítě poraden, které pomohou se zdravým životním stylem, radící v oblasti nutriční i pohybové aktivity. Důležitá je též motivace lékařů, hlavně praktických, aby se zapojili do preventivních programů a pacienty v rámci prevencí edukovali a zároveň podchytili osoby, které jsou v riziku rozvoje metabolického syndromu či jeho složek.

Problémem též mohou být bariéry, které znemožňují žít v souladu se správnými stravovacími a pohybovými návyky a je potřeba zaměřit se na minority a socioekonomicky znevýhodněné skupiny obyvatelstva. Jejich vyčlenění, nižší příjem i vzdělání bývá spojené s vyšším výskytem civilizačních onemocnění. Další možností, jak snížit zájem o potraviny s prokazatelně negativním vlivem na lidské zdraví, je zvýšení spotřebních daní na dané produkty. Známé jsou např. soda tax. Ta vedla ke snížení příjmu slazených nápojů o více než 20 %.<sup>308</sup>



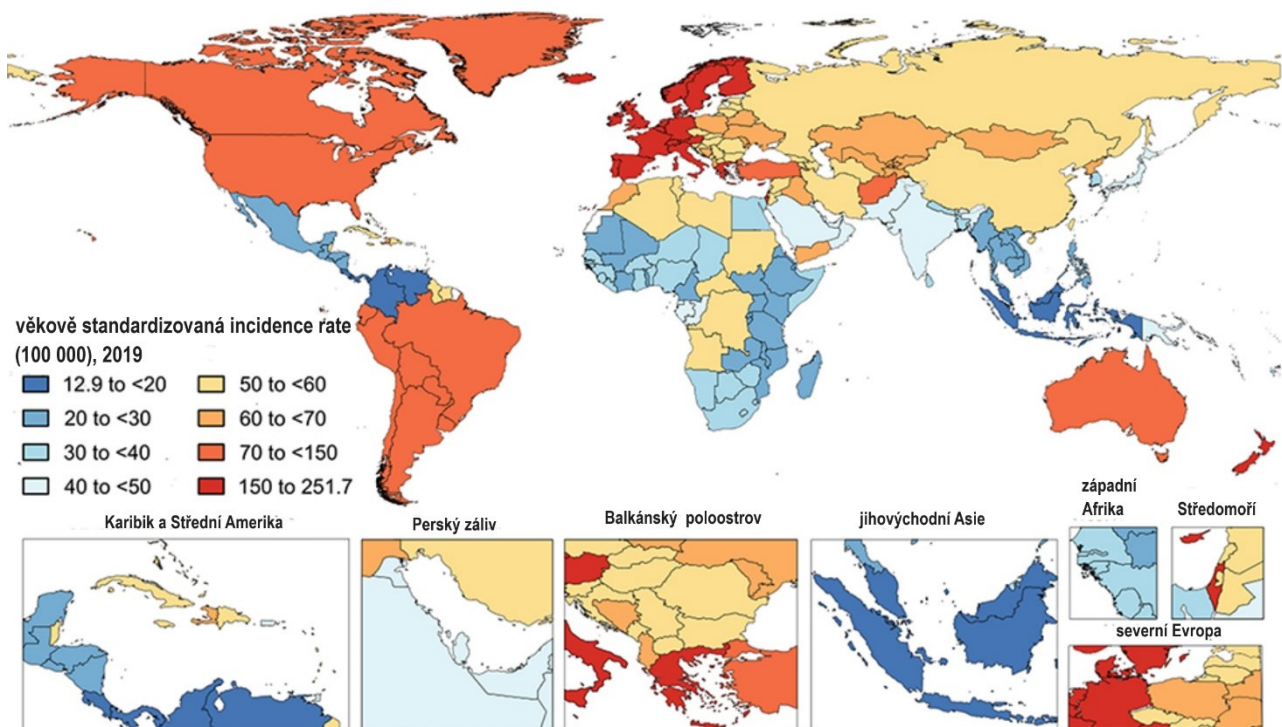
### 3. Psoriáza

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, které má genetický podklad a k indukci dochází vlivem vnějších či vnitřních spouštěčů. Může se jednat o mikrobiální vliv, stres, stravu, chemické a fyzikální faktory. Psoriáza byla dříve brána jako lokalizovaný zánět, který postihuje hlavně pokožku, nehty či v případě těžkého průběhu také klouby, tj. psoriatická artritida. Dnes je již psoriáza považována za zánět systémový a přítomný zánět poškozuje celý organismus.<sup>309</sup> Krom čistě fyzických obtíží, které negativně dopadají na kvalitu života, je kvalita života poznamenána také ve sféře psychické, sociální a pracovní. Nemocní jsou často stigmatizováni a diskriminováni, mají horší uplatnění na trhu práce a hůře navazují blízké vztahy.<sup>310</sup>

#### 3.1 Epidemiologie psoriázy

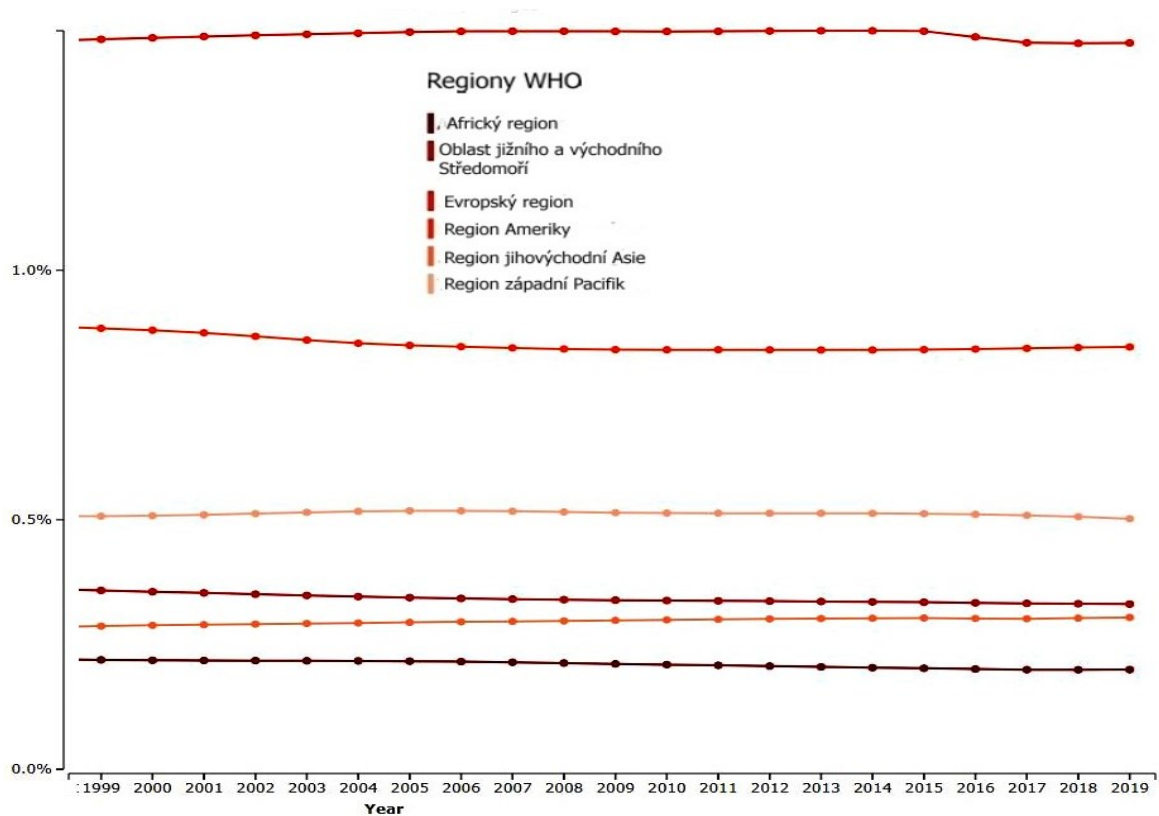
Prevalence psoriázy se udává v rozmezí 1 až 5 %. Ve většině zemí nedochází k nárůstu prevalence. V prevalenci jsou velké rozdíly mezi vysoko a nízkopříjmovými zeměmi. Vyšší je v Evropě a USA v porovnání s Afrikou a Asií. Incidence je nejvyšší kolem 40. roku a pak kolem po 60. roce.<sup>311,312</sup>

V současné době chybí nejnovější data o prevalenci psoriázy a musíme se opřít o informace z roku 2019. Dokument GBD (Global Burden of Disease) popisuje jak celosvětovou incidenci, tak prevalenci psoriázy. Udává se, že došlo k identifikaci 4 622 594 nových případů. Nejvyšší incidence byla v západní Evropě. To platí také pro prevalenci, je nejvyšší v západní a jižní Evropě (Obr. 16). Nejnižší počty osob s psoriázou jsou na africkém kontinentu, ale i tam jsou patrné rozdíly mezi jednotlivými státy.<sup>313</sup>



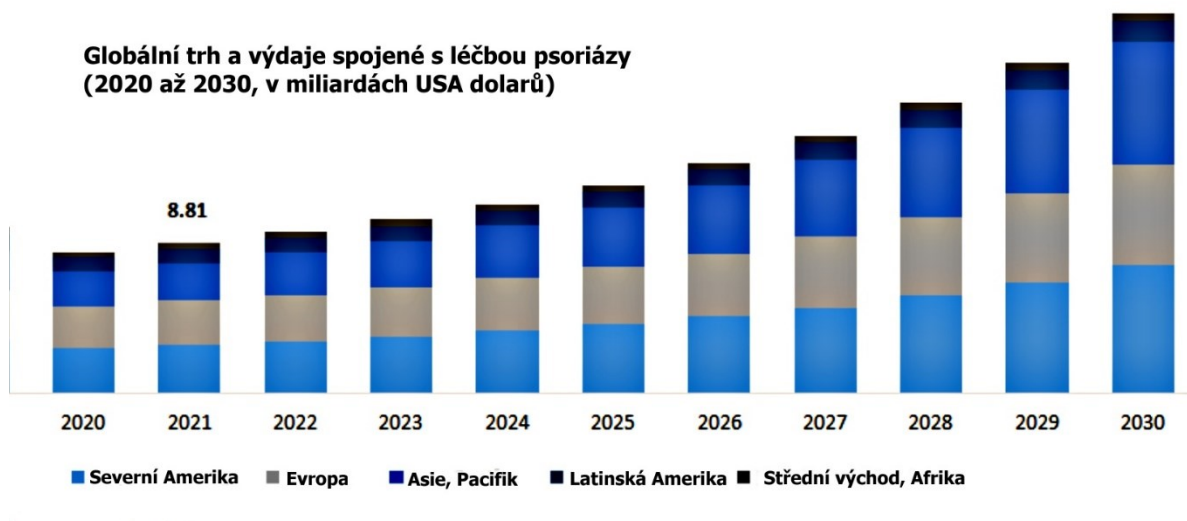
Obr. 16. Celosvětová věkově standardizovaná míra prevalence psoriázy (na 100 000 osob) v roce 2019

Pokud bychom chtěli sledovat trend prevalence, je možné využít data z vizhub, která přinášejí informace pouze do roku 2018, ale i tak je možné, pokud si zadáme dostatečně široký interval, např. od 1992 do roku 2018, sledovat vývoj prevalence (Obr. 17). Pro náš účel jsme se soustředili hlavně na evropské státy, USA jako celku a přidali jsme asijskou zemi. V Asii obecně bývá jedna z nejnižších prevalencí. Z trendů je možné vyčíst, že se prevalence skutečně nezvyšuje a v mnoha zemích může mít i sestupný charakter. Je otázkou, zda a jak se změnila prevalence v posledních čtyřech letech, z nichž data chybí.



Obr. 18. Prevalence psoriázy u obou pohlaví, všechny věkové skupiny (%) 1990–2019 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>)

Zajímavé je v případě psoriázy to, že ačkoli prevalence dle dat neroste, zvyšují se náklady na léčbu a investice do farmaceutického průmyslu na výzkum nových léčebných postupů (Obr. 19). To je dáno novými trendy v léčbě, která je stále více cílená a zaměřená na ovlivnění imunitního systému, a tedy i zánětu. Jsou vyvíjena a do praxe uváděna nová léčiva, která spadají hlavně do kategorie biologické léčby. Zcela se upustilo od levné léčby obsahující dehet, např. Goeckermanovy terapie. Je tedy důležité primárně ze zdravotního, ale také finančního hlediska počty osob s psoriázou snižovat, popř. omezit výskyt exacerbací s nutností léčby, a hlavně předejít komplikacím a vzniku komorbidit. Toho je možné dosáhnout edukací rizikových pacientů o spouštěcích faktorech nejen nemoci samotné, ale také jejích exacerbací.



Obr. 19. Rostoucí náklady spojené s léčbou psoriáz (Polaris research market model)

V Italské metaanalýze vypracované Gainfredi a kol. z roku 2022 bylo hodnoceno také finanční hledisko nemoci. A autoři popisují progresivní nárůst ceny. Zatímco v roce 1994 se náklady na léčbu generalizované psoriázy pohybovaly okolo 905 € /rok, v roce 2006 to již bylo 8,372 € / rok.<sup>314</sup> V případě biologik se dle výsledků německé studie dostáváme u pacientů s PASI 90 na ceny přesahující 40000 € / 52 týdnů dle použitého biologika. Nejdražší etanercept vychází na 70 363 €.<sup>315</sup> Je tedy důležité zaměřit se na rizikové faktory, spouštěče a léčbu pacientů, aby se předešlo progresi nemoci a vzniku komorbidit, o nichž se zmíníme v dalších kapitolách.

### 3.2 Faktory podílející se na vzniku psoriázy

Psoriáza je multifaktoriální onemocnění, nejzásadnější roli hraje genetická predispozice a působení vnitřních a vnějších vlivů. Mezi tyto vlivy patří např. infekční onemocnění, dysbióza, vystavení škodlivinám, léky, strava, kouření, psychický či fyzický stres, existující onemocnění, včetně metabolického syndromu, i socioekonomické faktory.<sup>316</sup>

V rámci genetické zátěže zvyšující riziko vzniku psoriázy byly identifikovány regiony související s psoriázou, které jsou označeny jako *PSORS* 1 až 15 (psoriasis susceptibility). Například *PSORS1* se nachází v regionu MHC a je spojený s alelou HLA-C\*06:02, která je považována za jednu z nejrizikovějších ve vztahu k psoriáze, psoriatické artritidě a časnému nástupu nemoci. HLA-C je povrchová molekula zapojená do prezentace antigenů CD8<sup>+</sup> T

lymfocytům. Přítomnost této alely je detekována také u autoimunitních onemocnění kůže mediovaných T lymfocyty. Dalšími geny, resp. změny v nich, které jsou rizikové pro psoriázu, jsou odpovědné za expresi proteinů zapojených do modulace imunitní odpovědi, tedy i zánětu. Jedná se např. o IL-12B, IL-23R, IL28RA, TYK 2 (tyrozinová kináza 2).<sup>317,318</sup>

Zajímavá je také spojitost mezi psoriázou a metabolickým syndromem na úrovni genetické. Pomocí celogenomového sekvenování Kisielnicka a kol. odhalili SNPs (single nucleotide polymorphisms) zapojené do obezity u pacientů s psoriázou. Jednalo se o polymorfismy v genech *FTO* (fat mass and obesity-associated protein; rs1558902), *CALCRL* (calcitonin receptor-like receptor; rs10968110, rs4551082, rs4609724, rs9320269, rs2338833). Naopak specifické polymorfismy v genech *ITLN2* (intelectin 2; rs1556519), *AC003006.7* (rs12972098) jsou spojené s nižším BMI u psoriaticů.<sup>319</sup>

Stejně jako u metabolického syndromu jsou i u psoriázy velmi výrazné změny v mikrobiotě, a to jak kožní, tak střevní.<sup>320</sup> Dei-Cas a kol. vytvořili Psoriasis-Microbiome Index. Jedná se o index odrážející změny ve střevní mikrobiotě, které odpovídají závažnosti průběhu psoriázy. U tohoto indexu vypočítali senzitivitu 0,78 a specificitu 0,79.<sup>321</sup> Stejně jako u metabolického syndromu, jsou rizikovým faktorem i socioekonomické podmínky. Bardazzi a kol. zjistili, že např. nižší vzdělání či nižší příjem mají spojitost s tíží psoriázy. Tito lidé častěji mívají středně těžkou až těžkou formu. To je samozřejmě dáno nižším povědomím o rizikových faktorech nemoci či spouštěčích.<sup>322</sup>

### **3.3 Patogeneze psoriázy a přesahy s patogenezí metabolického syndromu**

Výše zmíněné faktory mohou zvýšit riziko psoriázy nebo onemocnění exacerbovat, tj. zvýšit aktivitu imunitního systému a indukovat zánět. Do zánětlivé odpovědi typické pro psoriázu zapojena jak vrozená, tak získaná imunita. Zánětlivé mikroprostředí podporuje hyperproliferaci keratinocytů a neoangiogenezi. Stručně popíšeme zásadní charakteristiky zánětu u psoriázy.

Důležitou roli hraje T lymfocyty zprostředkovaná reakce. Externí spouštěč indukuje expresi LL-37 a uvolnění DNA z poškozených keratinocytů, což stimuluje dendritické buňky (DC) v kožních lézích. Myeloidní dendritické buňky (DC) exprimují TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-12 a plazmocytoidní DC IFN- $\alpha$ .<sup>323</sup> Samotné keratinocyty produkují TNF- $\alpha$ , IL-6 a IL-36.<sup>324</sup> Všechny tyto faktory vytvářejí vhodné prostředí pro aktivaci rezidentních imunitních buněk

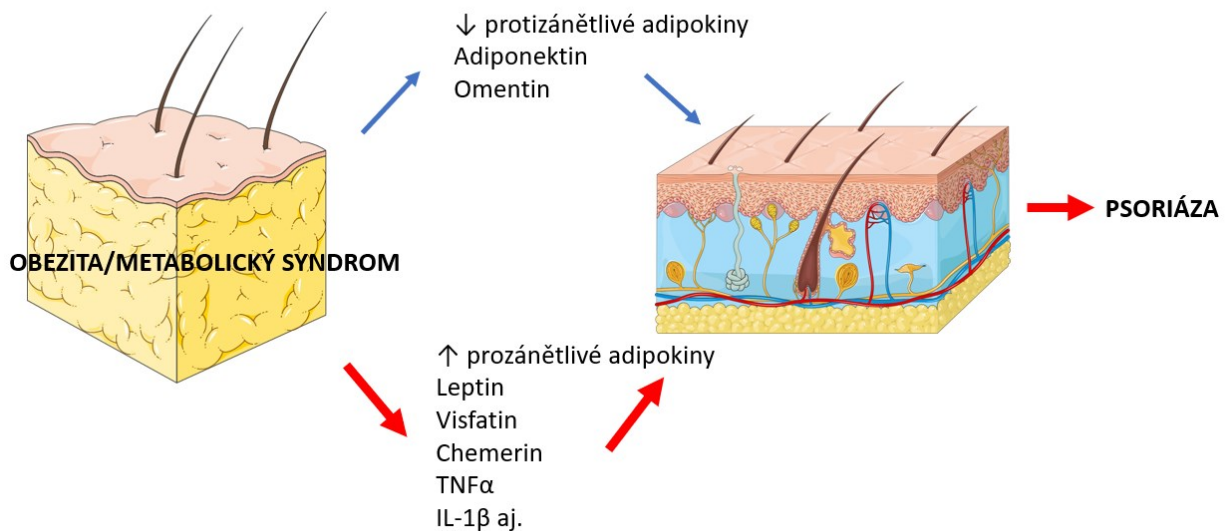
(DC, mastocyty, T, B lymfocyty...), a navíc podporují migraci dalších imunitních buněk do lézí (makrofágy, neutrofilů, eozinofilů). Mikroprostředí v lézi aktivuje naivní T lymfocyty a přednostně podporuje jejich polarizaci do reaktivních subsetů Th1 a Th17.<sup>325</sup> Právě produkt Th17, tj. IL-17, je zcela zásadní pro rozvoj a udržení psoriatického zánětu.

Musíme však zmínit, že produkce IL-17 nezávisí pouze na Th17 lymfocytech, ale je produkován také  $\gamma\delta$  T lymfocyty a NKT17 a NK buňkami, jejichž počet je v psoriatických lézích významně zvýšen. Dalšími přirozenými producenty IL-17 jsou také vrozené lymfoidní buňky (ILC3). Zajímavé je, že v kožních lézích, na rozdíl od zdravé pokožky, se nacházejí NCR<sup>+</sup>ILC3 (známé také jako NK-22), které produkují převážně IL-22, nikoli IL-17, přičemž IL-22 je dalším podstatným cytokinem v patogenezi psoriázy.<sup>326</sup> IL-22 je produkován také Th22 či Th17/22 lymfocyty. Receptory pro IL-22 (heterodimer IL-22R1/IL-10R2) jsou hojně exprimovány keratinocyty. Po aktivaci receptorů dochází k proliferaci keratinocytů a hyperplazii v lézích. Studie dokládají, že výše IL-22, stejně jako IL-17, může odrážet aktivitu nemoci.<sup>327</sup>

Za zmínku stojí i další ukazatel, který odráží tíži psoriázy, a to CCL20. CCL20 je produkován keratinocyty aktivovanými IL-17. Zároveň plní CCL20 funkci chemoatraktantu pro Th17/23 lymfocyty, které produkují také významné množství TNF- $\alpha$ . Posiluje se tedy osa typická pro psoriázu TNF- $\alpha$ /IL-17/IL-23, na které je cílená i biologická léčba. Zajímavé je, že zvýšení produkce CCL20 může být indukováno také fyzikálními a chemickými podněty působícími na pokožku.<sup>328,329</sup> V přítomnosti zánětu dochází ke stresu, poškození i zániku buněk. To je spojené s produkcí a uvolněním alarminů, které mají podobu DAMP (damage-associated molecular patterns). Jejich přítomnost je detekována imunitními buňkami a posiluje prozánětlivé reakce. Mezi alarminy, které se výrazně podílejí na psoriáze patří např. antimikrobiální peptidy (katelicidiny, defensiny) či S100 proteiny.<sup>330</sup> Produkce S100 proteinů je navíc stimulována i rostoucími hodnotami IL-17A. Mezi S100 proteiny patří i námi měřený kalprotektin (S100A8/9).<sup>331</sup> Dalším z významných hráčů v udržení a posilování zánětu jsou inflamazomy. Jejich aktivita je u psoriázy zvýšená. Inflamazomy jsou odpovědné za produkci funkčních IL-1 $\beta$  and IL-18.<sup>332</sup>

Stejně jako u metabolického syndromu jsou omezené tlumivé reakce, včetně Treg.<sup>333</sup> Patogeneze je však mnohem komplexnější a složitější. Jsou zde však patrné změny ve funkcích imunitního systému shodné s metabolickým syndromem. Do patogeneze psoriázy a ovlivnění

imunitního systému také významně zasahují adipokiny, jejichž produkce je výrazně ovlivněna přítomností metabolického syndromu (obr. 20).<sup>334</sup>



Obr. 20. Vliv adipokinů produkovaných adipocyty na kůži.

**Komentář k obrázku:** zvýšené množství tukové tkáně ve vyšší míře produkuje prozánětlivé působky, které působí na pokožku a může dojít k indukci či exacerbaci psoriázy; Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Jako příklad můžeme uvést leptin. Jeho hladiny bývají u pacientů s psoriázou zvýšené, a to hlavně u osob s nadváhou. Leptin navíc posiluje diferenciaci T lymfocytů do subsetu Th17 a produkci IL-17.<sup>335</sup> Kiryakou a kol. ve své meta-analýze observačních studií popisují zvýšení hodnot leptinu, rezistinu a snížení hodnot adiponektinu u pacientů s psoriázou.<sup>336</sup>

Další spojnicí mezi psoriázou a metabolickým syndromem je oxidační stres. Je potvrzeno, že oxidační stres koreluje s PASI. Hao a kol. ve svém přehledovém článku akcentují oxidační stres jako rizikový faktor pro vznik metabolického syndromu u psoriatiků.<sup>334</sup> Můžeme najít shody také ve změnách lipidového profilu. Salihbegovic a kol. popisuje přítomnost dyslipémie, hlavně triglyceridémie a snížení hodnot HDL u pacientů s psoriázou. V jeho 70členné skupině byl výskyt dyslipidémie 62,85 % a tato korelovala s PASI.<sup>337</sup> Nackhwa a kol. zachytili také negativní korelaci mezi PASI a hodnotami HDL.<sup>338</sup> Studie tedy naznačují, že psoriáza může

příspěvat ke vzniku metabolického syndromu, a naopak metabolický syndrom může indukovat a významně zasahovat do patogeneze a průběhu psoriázy.

### 3.4 Typy, projevy a diagnostika psoriázy

Psoriáza je co do projevů velmi pestré onemocnění. Ty se odvíjejí od typu psoriázy a toho, zda je pacient ve fázi remise či exacerbace.

Nejčastějšími typy psoriázy jsou:

- **Plaková psoriáza** je nejčastějším typem psoriázy (až 80 % případů psoriázy) a projevuje se zarudlými kožními ložisky, která jsou pokrytá stříbřitými olupujícími se šupinkami kůže. Ložiska se vyskytují hlavně v oblasti kolen, loktů, skalpu a beder. Onemocnění může provázet svědění, bolestivost a vyšší riziko infikování pokožky. Histopatologické změny v ložiscích zahrnují kompaktní ortokeratózu, parakeratózu, spongiformní pustuly, mikroabscesy s kolekcí neutrofilů v horní epidermis, akantózu, dilatované papilární kapiláry, proliferaci keratinocytů atd.
- **Kapkovitá psoriáza** se častěji vyskytuje u dětí a mladých dospělých. Jedná se o drobná (do 1 cm v průměru) zarudlá hmatná ložiska, která se nacházejí na torzu a končetinách. V časných stádiích může být přítomné i šupení. Spouštěčem bývá respirační infekce, např. streptokoková.
- **Pustulární psoriáza** je typická hlavně pro dospělé. Na postižené pokožce se objevují bílé puchýře, které jsou naplněné neinfekčním hnisem. V okolí pustul je zarudnutí.
- **Inverzní psoriáza** se projevuje jako hladké a lesklé červené léze, které se objevují hlavně v kožních záhybech. Mohou to být např. třísla, oblast pod prsy či podpaží.
- **Erythrodermická psoriáza** je sice vzácná, ale těžká forma psoriázy, která je spojená s velmi rozsáhlým výsevem zánětlivých lézí (pokrývají většinu těla), které jsou jasně červené a dochází k šupení, to vede k velkému diskomfortu a bolesti. Nejčastějšími spouštěči tohoto typu jsou spálení na slunci či užívání kortikoidů.
- **Palmoplantární psoriáza** je typická tím, že postihuje hlavně dlaně a plosky.
- **Psoriatická artritida** je artropatie spojená s psoriázou. Její prevalence je 0,1 až 1 %. K vzniku psoriatické artritidy může dojít kdykoli v průběhu nemoci. Nejčastěji se objevuje ve věku 30 až 50 let. Je spojená s trvalým progresivním zánětem kloubů, což



vede ke kloubnímu poškození a omezení pohyblivosti. Může mít charakter monoartritidy s mírnými projevy, ale také polyartridy s destrukcí kloubů.<sup>339–341</sup>

Typické projevy a lokalizace psoriázy usnadňují její diagnostiku. Pro konečné potvrzení diagnózy je možné provést také histologické vyšetření vzorku kůže, která onemocnění jednoznačně potvrdí. Tíže psoriázy se hodnotí dle PASI (Psoriasis Area and Severity Index). PASI posuzuje psoriázou postiženou plochu a tíži projevů. Určuje se na 4 oblastech těla (hlava, trup, horní a dolní končetiny) a vždy se hodnotí intenzity erytému, indurace a deskvamace. Bodové hodnocení je 0 až 4 pro každou postiženou oblast. Vyšší hodnoty znamenají vyšší aktivitu nemoci.<sup>342</sup>

### **3.5 Komorbidity psoriázy**

Psoriáza, jelikož je systémovým zánětlivým onemocněním, je spojená s řadou komorbidit, podobně jako metabolický syndrom. Dokonce i výčet komorbidit se mezi oběma zkoumanými patologiemi překrývá. Osoby s psoriázou častěji trpí metabolickým syndromem, jak jsme již dříve uvedli. To je samozřejmě spojené s dyslipidémií, nadváhou či obezitou a vysokým krevním tlakem. Proto nepřekvapí, že dalšími závažnými komorbiditami jsou kardiovaskulární onemocnění, ať už v podobě akutních či chronických, a diabetes mellitus druhého typu. Psoriáza je spojená také s dalšími zánětlivými a autoimunitními onemocněními. Častěji se např. vyskytují zánětlivá onemocnění střev. V neposlední řadě je u osob s psoriázou také vyšší výskyt nádorů.<sup>343,344</sup> Jedná se např. o nádory kůže, což s poškozením pokožky psoriázou úzce souvisí, ústní dutiny, jícnu, jater, hrtanu, ledvin, tlustého střeva a lymfomů. Studie ukazují, že výskyt nádorů u psoriázy se odvíjí od její tíže.<sup>345</sup>

V souvislosti s komorbiditami je velmi zajímavá studie z roku 2023 od autorů Armstrong a kol., kteří vyhodnocovali data online dotazníku, který měl téměř 5000 respondentů s psoriázou z 20 zemí světa, a 4 kontinentů. 69 % respondentů si bylo vědomo, že jejich nemoc je systémová, nikoli jen kožní. I přes toto povědomí o systémovosti nemoci však respondenti měli velmi nízký přehled o komorbiditách psoriázy a jejich projevech.<sup>310</sup> V tomto ohledu je velký prostor pro edukaci pacientů.

### 3.6 Psoriáza a metabolický syndrom

V kapitole patogeneze psoriázy byl popsán imunopatologický přesah mezi psoriázou a metabolickým syndromem. Prevalence metabolického syndromu u osob s psoriázou se pohybuje mezi 20 až 50 %, je tedy vyšší než v populaci bez psoriázy.<sup>346</sup> Loganathan a kol. porovnávali výskyt metabolického syndromu mezi pacienty s psoriatickou artritidou, psoriázou a revmatoidní artritidou. Nejvyšší prevalence byla u pacientů s psoriatickou artritidou, což ukazuje na souvislost mezi tíží psoriázy a metabolickým syndromem.<sup>347</sup>

Zajímavá je studie Lee a kol., kteří hodnotili výskyt metabolického syndromu jako rizikového faktoru pro vznik psoriázy. Kalkulovali riziko vzniku psoriázy ve 4 skupinách, tj. kontrolní, pre-metabolický syndrom, post-metabolický syndrom a přítomný metabolický syndrom. Výsledky ukazují, že v kontrolní a pre-metabolický syndrom skupině bylo riziko shodné, ale vyšší bylo v post-metabolické skupině a skupině s metabolickým syndromem v porovnání s kontrolní skupinou. Při vyhodnocení jednotlivých parametrů metabolického syndromu byla nejvyšší asociace s obvodem pasu, dále pak s hodnotami HDL a triglyceridů.<sup>348</sup>

Vzhledem k tomu, že je metabolický syndrom velmi častou komorbiditou psoriázy a prevalence významně roste, jak u osob bez, tak u osob s psoriázou, je nutné u psoriatiků tento problém včas podchytit, stejně tak u osob s metabolickým syndromem počítat se zvýšením rizikem vzniku psoriázy.

Je vhodné zasáhnout preventivně i léčebně. Souběžná přítomnost obou onemocnění dále snižuje kvalitu života, zvyšuje morbiditu a mortalitu. Ikeda a kol. zjistili, že přítomnost obezity a dyslipidémie, popř. jejich kombinace exacerbuje psoriázu.<sup>349</sup> Teklu a kol. prokázali, že u psoriatiků s metabolickým syndromem je vyšší riziko vzniku srdečně-cévních komplikací a nekalcifikujícího poškození cév.<sup>350</sup> S včasnou diagnostikou, vyhledávání osob, které jsou v riziku metabolického syndromu může pomoci nalezení specifických ukazatelů, které by mohly pomoci s vytipováním osob ve zvýšeném riziku metabolického syndromu a osoby s metabolickým syndromem.

Souhrnně lze konstatovat, že metabolický syndrom je chronické metabolické a systémové zánětlivé onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou. Komorbidity související s metabolickým syndromem zahrnují např. diabetes mellitus, kardiovaskulární,

neurodegenerativní, nádorová či další zánětlivá onemocnění. Vědecké výzkumy dokládají existenci úzké spojitosti mezi metabolickým syndromem a psoriázou. Pochopení mechanismů stojících za zánětlivými procesy a zdravotními riziky spojenými s metabolickým syndromem a psoriázou umožní lépe zacílit nejen léčbu, ale také preventivní programy.

## **4. Vybrané parametry zánětu a buněčného poškození**

Data použitá v disertační práci byla získána ze tří samostatných studií, které na sebe navazují, doplňují se a vytvářejí ucelenější pohled na metabolický syndrom a jeho případné modulace vlivem přítomnosti komorbidity psoriázy. Vybrané parametry odrážejí zánětlivé, metabolické a genetické charakteristiky metabolického syndromu a naznačují vazby mezi metabolickým syndromem a psoriázou.

### **4.1 Kalprotektin**

Kalprotektin je proteinový komplex dvou alarminů S100A8 a S100A9. Je exprimován hlavně aktivovanými buňkami vrozené imunity, tj. neutrofilů, makrofágů a monocytů, které jej v menší míře produkují konstitučně. Je tedy vhodným ukazatelem probíhajícího zánětu, včetně chronického, který může navíc sám posilovat. Váže se totiž také na TLR4 a receptor pro konečné produkty glykace RAGE, které jsou spojeny s aktivací signálních drah vedoucích ke zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů (AP-1, NF- $\kappa$ B, IRF3 a NFAT5). Zvýšené hodnoty jsou detekovány u revmatoidní artritidy, nespecifických střevních zánětů, chronických plicních onemocnění, nádorových onemocnění, infekčních onemocnění, odmítnutí alograftu po transplantaci, periodontitidy, ale také u diabetu typu II a srdečně-cévních nemocí. Obě tyto patologie jsou úzce spjaté s metabolickým syndromem. K jeho přechodnému zvýšení může dojít také vlivem extrémní fyzické námahy i u zdravých lidí.<sup>351–355</sup>

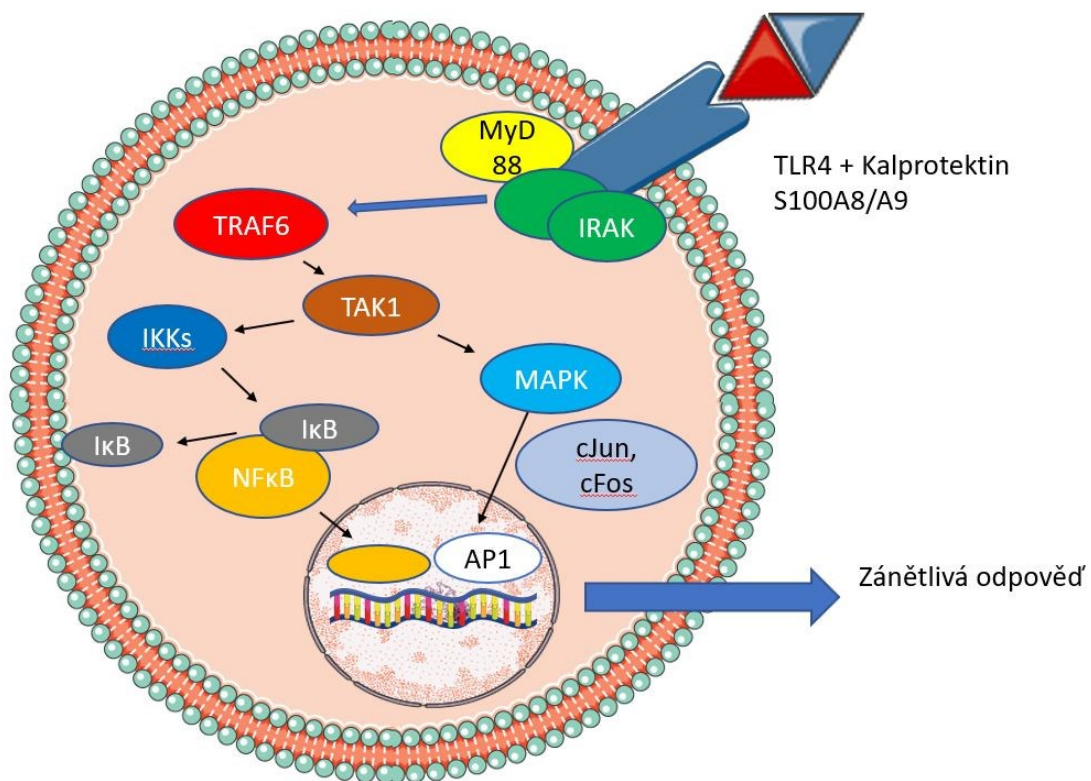
Intracelulárně je kalprotektin zapojen do změny buněčného cytoskeletu, což usnadňuje migraci/rekrutování imunitních buněk, moduluje také transkripci prozánětlivých cytokinů a podílí se na tumorigenezi. Byl rozpoznán jako koaktivátor buněčné transformace u karcinomu prsu.<sup>356,357</sup> Zajímavá také je, že kalprotektin váže mastné kyseliny. Vytváří např. komplex s kyselinou arachidonovou, která je prekurzorem mnoha prozánětlivých působků (prostaglandinů, leukotrienů, váže se také na kyselinu linolovou a olejovou.<sup>358</sup>

Někteří autoři se domnívají, že kalprotektin transportuje mastné kyseliny do míst zánětu, kde jsou využity v rámci imunitní odpovědi, tj. jsou z nich vytvořeny různé působky modulující imunitní odpověď.<sup>359</sup> Kalprotektin je také spojován s expresí komplementového faktoru C3. V případech psoriázy byla zaznamenána korelace mezi kalprotektinem a C3. Kalprotektin se váže na chromatin v oblasti genu pro C3.<sup>360</sup>

Již výše byly naznačeny mechanismy extracelulárního působení kalprotektinu. Krom TLR4 a RAGE, které jsou hlavními receptory interagujícími s kalprotektinem, se kalprotektin ve vazbě s volnými mastnými kyselinami váže také na CD36, což aktivuje prozánětlivé a proaterogenní signální dráhy. Byla zaznamenána také interakce s CD33, jehož aktivace blokuje fagocytózu, a s TLR2/3, což aktivuje prozánětlivé dráhy.<sup>361–363</sup> Jeho schopnost vázat se na mnoho typů receptorů vysvětluje široké spektrum vlastností, které má. Jedná se např. o zvýšení efektivity imunitní odpovědi při infekci či zánětu, který má hojivý charakter.<sup>364</sup>

Má též přímou protimikrobiální aktivitu, navíc dokáže chelatovat mnohé kovové ionty, např. železo, zinek, které potřebují bakterie pro svůj růst. Velmi výrazný efekt má kalprotektin i proti odolným patogenům, jakým je např. *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>365</sup> Kalprotektin také zvyšuje expresi prozánětlivých cytokinů, proliferaci buněk, naneštěstí včetně nádorových.<sup>366</sup>

Ačkoli je kalprotektin považován za prozánětlivý cytokin, je nezbytný pro diferenciaci Treg, má tedy i určité protizánětlivé účinky.<sup>367</sup> I proto je efekt kalprotektinu silně navázány na jeho koncentraci. Zatímco nižší hladiny jsou nezbytné k udržení správných funkcí imunitního systému, vyšší působí destruktivně. Tento jev byl dobře popsán na lidských epidermálních keratinocytech vytavených různých dávkám kalprotektinu. Zatímco nižší dávky podporovaly přežití, vyšší dávky indukovaly apoptózu.<sup>368</sup> Přehled vlivu kalprotektinu na buňky je zdokumentován také na obrázku 21.



Obr. 21. Aktivita a funkce kalprotektinu

**Komentář k obrázku:** po vazbě na receptor dochází k aktivaci MyD88 (myeloid differentiation primary response 88) a IRAK (IL-1 receptor–associated kinase), následně k aktivaci TRAF6 (Tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor 6), TAK1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1), MAPK (mitogen activated kinase) a transkripčního faktoru AP1, druhá signální dráha zahrnuje aktivace NF- $\kappa$ B poté, co TAK1 aktivuje IKKs (inhibitory  $\kappa$ B kinases), což vede k odštěpení I $\kappa$ B a translokaci NF- $\kappa$ B do jádra a posílení transkripce prozánětlivých cytokinů jako v případě AP1. Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

## 4.2 Angiopoietin like protein 8 (betatropin, lipasin)

ANGPTL8 patří do angioproteinové rodiny ANGPTL 1–8. Jeho nejvýznamnější funkce zahrnují inhibici lipidové lipázy, a to v kooperaci s ANGPTL3 (v tkáních) a ANGPTL4 (v tukové tkáni). Je tedy v plazmě detekovatelný jako volný či v komplexu s ANGPTL3/4-8.<sup>369</sup> Jeho zvýšení bylo zdokumentováno u diabetu mellitu (včetně těhotenského), metabolického syndromu, obezity, nealkoholové jaterní steatózy, psoriázy a hypofunkce štítné žlázy.<sup>370</sup> V případě metabolického syndromu je možné najít také asociaci s hodnotami HsCRP.<sup>371</sup>

Exprese ANGPTL8 je omezena hlavně na jaterní tkáň, exprimuje jej také tuková (u obézních jedinců je ANGPTL8 zvýšeně exprimován subkutánní tukovou tkání) a mozková tkáň a tkáň rekta.<sup>372</sup> Jeho exprese je regulována příjmem potravy a také se řídí cirkadiálním rytmem. Výzkumy ukazují, že vysoce kalorická, vysokotučná dieta zvyšuje produkci ANGPTL8, ve studii na myších vzrostla hodnota ANGPTL8 až o 80 %<sup>373</sup> Vyšší hodnoty ANGPTL8 pak zvyšují objem tukové tkáně, neboť podporují diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk do adipocytů.<sup>374</sup>

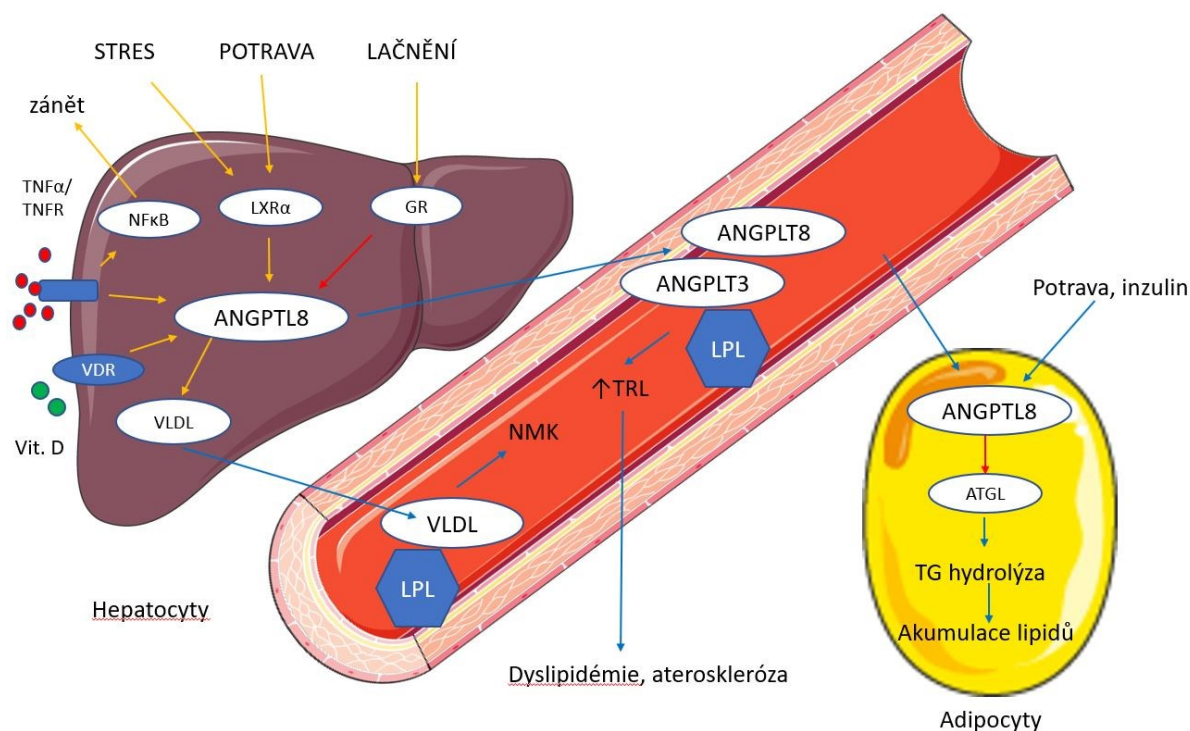
Vliv nutriční na hodnoty ANGPTL8 byl potvrzen také v klinických studiích. U obézních osob s metabolickým syndromem s hypokalorickou dietou byla inverzní korelace mezi příjmem živočišných proteinů a ANGPTL8. Přirozené snížení hmotnosti je také spojeno s poklesem hodnot ANGPTL8.<sup>375</sup> Kromě stravy je exprese modulována také prozánětlivými cytokiny, např. TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , které zvyšují expresi ANGPTL8.

Nejprve se budeme věnovat zapojení ANGPTL8 do zánětlivé reakce, v níž převažuje protizánětlivé působení. ANGPTL8 snižuje aktivaci NF- $\kappa$ B po aktivaci signálních drah TNF- $\alpha$ . Zprostředkovává totiž interakci IKK $\gamma$  s p62, což vytváří komplex, jež podléhá autofagickému procesu. Tím je IKK $\gamma$  degradován a nemůže dojít k aktivaci IKK komplexu a následné aktivaci NF- $\kappa$ B.<sup>376</sup> ANGPTL8 také redukuje tvorbu MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) a IL-1 $\beta$ , a naopak zvyšuje expresi protizánětlivého adiponektinu v bílé tukové tkáni. To může vést i ke zmírnění inzulínové rezistence.<sup>377</sup> Na druhou stranu však byl popsán také prozánětlivý a tkáň degradující účinek. Zvýšená exprese ANGPTL8 totiž posiluje expresi MMP-3, MMP-9 (matrixové metaloproteinázy) a IL-6.<sup>378</sup>

Důležité je však zapojení ANGPTL8 do lipidového metabolismu, v němž působí jako inhibitor lipoproteinové lipázy (LPL), která je klíčovým enzymem v triglyceridovém metabolismu v plazmě. Na její inaktivaci spolupracuje s ANGPTL3 či ANGPL4, s nimiž vytváří komplex. Dochází k disociaci aktivní dimerické LPL na monomery, tedy k její inhibici.<sup>379</sup> To je důležité hlavně v srdeční a kosterní svalovině, neboť nedochází k nárůstu volných mastných kyselin, které by přijímaly svalové buňky a cirkulující triglyceridy (TAG) jsou uloženy do adipocytů, které mají u štíhlých lidí dostatečnou skladovací kapacitu.

Ve studiích *in vivo* i klinických se prokázalo, že koncentrace ANGPTL8 negativně koreluje s HDL a pozitivně s TAG a LDL.<sup>380</sup> Ve studiích na myších bylo popsáno, že zvýšená exprese ANGPTL8 zvyšuje hladiny triglyceridů i více než pětinašobně, zatímco deficit redukuje TAG téměř dvojnásobně.<sup>381</sup> ANGPTL8 také snižuje aktivitu intracelulární ATGL (adipose triglyceride lipase), což vede k další kumulaci TAG v buňkách.<sup>382</sup> Deficit ANGPTL8 kromě snížení hladin TAG může vést k ektopickému ukládání volných mastných kyselin, např. do srdeční svaloviny, která pak podléhá remodelaci.

Tento jev byl potvrzen ve studii Wang a kol. s 551 mladými účastníky s vysokým kardiometabolickým rizikem. ANGPTL8 byl identifikován jako protektivní faktor v remodelaci srdeční svaloviny. Tento efekt byl podpořen interakcí s leptinem. ANGPTL8 snižuje tvorbu lipotoxických volných mastných kyselin a leptin zvyšuje  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin, tedy využití mastných kyselin.<sup>383</sup> ANGPTL8 je dále zapojen také do glukózového metabolismu. Podporuje proliferaci  $\beta$  buněk slinivky a produkci inzulinu.<sup>384</sup> Přehled aktivity ANGPTL8 v metabolismu tuků je zachycen na obrázku 22.



Obr. 22. Role ANGPTL8 v lipidovém metabolismu a imunitní odpovědi

**Komentář k obrázku + vysvětlivky:** ANGPTL8 je syntetizován ve stresových situacích, v přítomnosti zánětu, po příjmu potravy a v přítomnosti vitamínu D v hepatocytech, v přítomnosti potravy a inzulinu v adipocytech. V hepatocytech zvyšuje produkci VLDL, v adipocytech blokuje ATGL a v cévách LPL. V krevním oběhu dochází k dyslipidémii a riziku aterosklerózy, v tukových buňkách je omezena hydrolýza TG. Lačnění naopak blokuje syntézu ANGPTL8. LXR $\alpha$ , jaterní X receptor  $\alpha$ ; GR, glukokortikoidový receptor; ANGPTL8, angiopoietin-like protein 8; VLDL, very low-density lipoprotein, NMK, neesterifikované mastné kyseliny; ANGPTL3, angiopoietin-like protein 3; ATGL, triglyceridová lipáza; TG, triglyceridy; TRL, na TG bohaté lipoproteiny; LPL, lipoproteinová lipáza; VDR, receptor pro vitamín D; červená šipka blokáda cesty. Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)



## 4.3 Oxidační stres

U chronických zánětlivých onemocnění, jimiž metabolický syndrom a psoriáza bezesporu jsou, dochází k nárůstu produkce volných radikálů různého typu, např. kyslíkové či dusíkové. Přímou souvislost s oxidačním stresem má např. hypertrofie tukové tkáně, poškození buněk a jejich organel, volné mastné kyseliny a samozřejmě také zánět. Zvýšení oxidačního stresu pak prohlubuje změny, které jej vyvolaly, tj. dále zhoršuje poškození tkání, posiluje a udržuje zánět atd.<sup>385</sup> Volné radikály mají nejen cytotoxický, ale také genotoxický efekt. Poškozují DNA a omezují její reparaci.

### 4.3.1 Zdroje volných radikálů

Nejdůležitějším zdrojem intracelulárních kyslíkových radikálů (ROS) jsou mitochondrie, které je produkují i v klidovém stavu a produkce se zvyšuje, dochází-li k jejich poškození či poškození buňky. Na tvorbě ROS se podílí enzymy dýchacího řetězce (komplex I – NADH ubichinon reductáza, komplex II – sukcinát dehydrogenáza, komplex III – cytochrom bc<sub>1</sub> komplex atd.) i enzymy z jiných kompartmentů organely, tj. komplex pyruvát a  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenáza, monoaminoxidáza, dihydroorotátdehydrogenáza aj. Nejčastěji jsou těmito enzymy tvořeny superoxidové radikály ( $O_2^{\cdot-}$ ) či peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ). Do cytoplazmy buňky pronikají v mitochondriích vzniklé ROS přes akvaporiny, peroxiporiny a nejspíš i další kanály. Ačkoli jsou mitochondrie zdrojem volných radikálů, mají také kapacitu je eliminovat, a to aktivitou superoxidodismutázy (SOD), katalázy a glutationperoxidázy.<sup>386–389</sup>

Dalšími organelami, které produkují ve větší míře ROS, jsou endoplazmatické retikulum (ER) a peroxizomy a společně s mitochondriemi vytvářejí tzv. redoxní trojúhelník. Všechny 3 organely jsou citlivé na redoxní stav buňky a vzájemně se ovlivňují.

V ER je produkce ROS závislá na aktivitě několika enzymů, a to hlavně ER oxidoreduktázy ER $\alpha$  a  $\beta$ , NADPH oxidázy 4 (nikotinamidadeninukleotidfosfát) a quiescinsulphhydroxidázy.<sup>390–392</sup>

V případě peroxisomů jsou zdroji ROS převážně tyto enzymy acyl-coA-oxidáza, xantinoxidáza, polyaminoxidáza, urátová oxidáza, oxidáza D-amino kyselin, oxidáza kyseliny pipekolové, NOS (syntáza oxidu dusíku) aj. Hlavními produkty těchto enzymů jsou  $H_2O_2$ , oxid

dusnatý (NO) a  $O_2^{\cdot-}$ . Stejně jako mitochondrie mají i další dvě zmíněné orgány aparát, který oxidační stres snižuje. Jedná se o enzymy jako SOD, kataláza, glutathionperoxidáza, popř. epoxidhydroláza.<sup>393–395</sup>

Důležitým zdrojem ROS jsou také buňky vrozené imunity, které tvorbou volných radikálů naplňují i svou obrannou funkci. Do produkce volných radikálů se zapojuje aktivace NADPH oxidáza, NOS, včetně inducibilní (iNOS), myeloperoxidáza (MPO) či EPO (eosinofilní peroxidáza). U aktivovaných imunitních buněk (makrofágy, neutrofilny, eozinofily aj.) vstupují do produkce volných radikálů membránově vázané NADPH oxidázy, jejichž produktem je vysoce reaktivní superoxidový radikál  $O_2^{\cdot-}$ , který reaguje jednak s NO za vzniku peroxinitritu ( $OONO^{\cdot-}$ ), a jednak je procesován SOD za vzniku  $H_2O_2$ . Tato toxická molekula je schopná procházet buněčnou membránou, a to cestou akvaporinů, včetně peroxiporinů.<sup>396</sup> Ačkoli je relativně stabilní, v přítomnosti donorů elektronů dochází k její redukci a štěpení vazby O-O, tj. např. v přítomnosti  $Cu^+$  nebo  $Fe^{2+}$ . Reakce s  $Fe^{2+}$  se nazývá Fentonova a z  $H_2O_2$  vzniká hydroxylový radikál  $OH^{\cdot}$  a  $Fe^{3+}$ .  $OH^{\cdot}$  radikály vznikající při Fentonově reakci jsou vysoce reaktivní a brzy „zanikají“. Reagují s biomolekulami buňky, např. nukleovými kyselinami, proteiny, lipidy, z čehož vznikají organické radikály. Poškození biologických molekul může vyústit v indukci buněčné smrti, ať už se jedná o apoptózu, nekrózu, autofagii či ETózu (typ buněčné smrti s uvolněním intracelulárního obsahu do extracelulárního prostoru).  $OH^{\cdot}$  také ochotně reaguje s elektrony za vzniku vody, která vzniká také z  $H_2O_2$  působením glutathion peroxidázy či katalázy.<sup>397–400</sup>

Do přeměny  $H_2O_2$  se zapojuje také další enzym, a to MPO. Konečným produktem je kyselina chlorná (HOCl). HOCl může reagovat s  $H_2O_2$  za vzniku vody a singletového kyslíku.<sup>401–403</sup> NO vznikají vlivem aktivity indukované iNOS, kdy se z L-argininu vytváří NO a citrulin. Jak již bylo zmíněné,  $NO^{\cdot}$  reagují s  $O_2^{\cdot-}$  za vzniku  $OONO^{\cdot-}$ , z něhož v průběhu reakce s  $H^+$  vzniká OONOH (kyselina peroxynitridová). Z  $NO^{\cdot}$  však vznikají i další reaktivní intermediáty dusíku, např.  $NO_2^{\cdot}$ ,  $NO_2$ ,  $NO_3^{\cdot-}$ .  $NO^{\cdot}$  může reagovat také s redukovanými thioly a vytvořit nitrosothioly.<sup>404,405</sup>

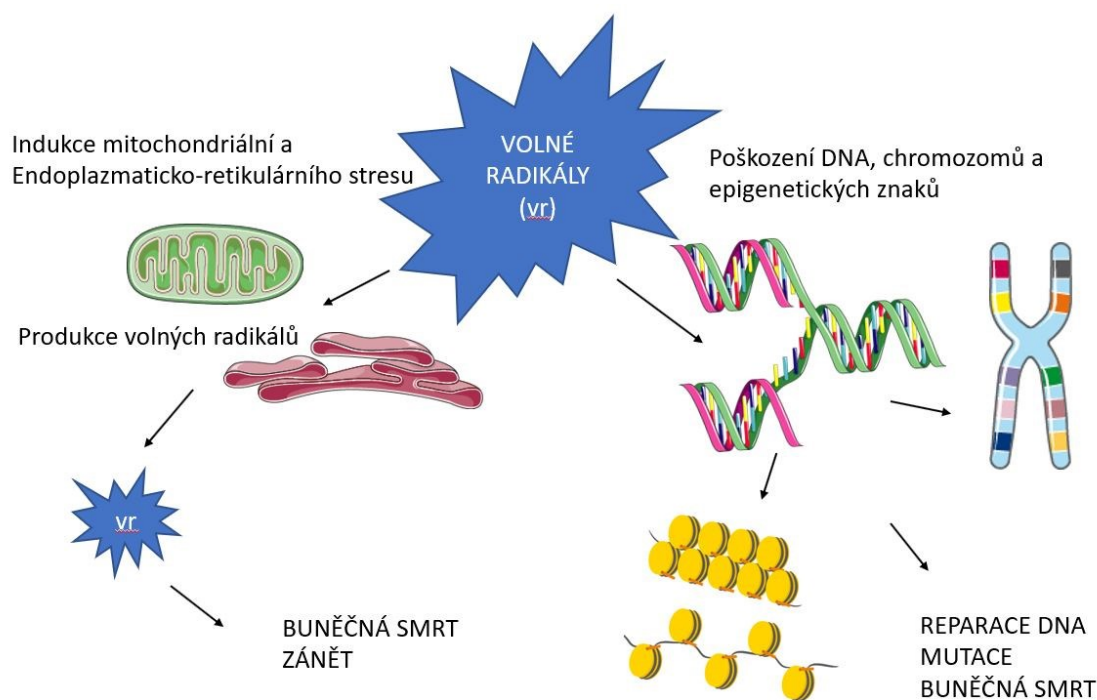
Již bylo zmíněné, že vznikající radikály poškozují životně důležité molekuly a tím i buněčné orgány, ale zároveň dále stimulují imunitní systém a zasahují do metabolismu živin. Volné radikály a produkty oxidačního stresu jsou rozpoznávány imunitním systémem jako DAMP/PAMP (damage-associated molecular pattern/pathogen-associated molecular patterns).

Oxidační stres aktivuje signální cesty spojené s aktivací transkripčních faktorů NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B/I $\kappa$ B kinase), Nrf2/Keap1 (nuclear erythroid-derived 2-like / Kelch-like ECH-associated protein 1), p53 či AP-1 (activator protein 1). To samozřejmě vede ke zvýšené produkci mnohých prozánětlivých cytokinů. NF- $\kappa$ B krom prozánětlivých cytokinů reguluje gen pro thioredoxin, což je oxidoreduktáza, která spolupracuje s glutationovým systémem a pomáhá snižovat oxidační stres. Dalším genem závislým na NF- $\kappa$ B je peroxiredoxin, HO-1 (heme oxygenase-1), mnSOD (manganese SOD) atd.<sup>406,407</sup> Nrf2 také cílí na geny, jejichž produkty mají antioxidační charakter, a to ve spolupráci s ARE (antioxidant response element).<sup>408</sup> Stejná situace je také u p53, jehož cílovými geny jsou např. sestrin, glutationperoxidáza atd.<sup>409</sup>

Prostředí s volnými radikály také stimuluje expresi adhezních molekul, a to jak expresi již preformovaných intracelulárně skladovaných molekul, jako je selektin-P, tak *de novo* produkci integrinů a imunoglobulinových adhezních molekul. Zvýšená exprese těchto molekul podporuje adhezi imunitních buněk k endotelu, pohyb po endotelu (rolling) a také transmigraci a aktivaci.<sup>410</sup> Dochází také ke zvýšení exprese Toll like receptorů, hlavně TLR2 a 4.<sup>411</sup>

V souvislosti s oxidačním stresem a zánětem je důležitý i fakt, že oxidační stres, resp. volné radikály modifikují cílové molekuly, mnohdy i jejich funkci, stabilitu a imunogenicitu. Buňky imunitního systému citlivě reagují na produkty oxidace lipidů, tj. např. oxLDL, oxPL (fosfolipidy), které jsou rozpoznávány jako DAMP, a to např. přes molekulu CD36.<sup>412</sup> Tato vazba vede k aktivaci efektorové imunitní buňky. Asi nejznámější jsou pěnové buňky, které se nacházejí v aterosklerotických placích. Zajímavé také je, že oxidované lipoproteiny také mohou vyvolat produkci IgM B1 a lymfocyty.<sup>413,414</sup>

Zánět navíc zasahuje také do reparačních procesů poškozené DNA, což může dále zvyšovat poškození, které vyvolává. Důležité je, že také enzymy zapojené do reparace DNA regulují zánět, např. Ogg1 (8-oxoguanine glycosylase) snižuje tvorbu inflamazomů NLRP3, na druhou stranu však může aktivovat NF- $\kappa$ B a posilovat zánět.<sup>415-417</sup> S poškozenou DNA v buňce reaguje IL-1 $\alpha$ , váže se k místu poškození DNA, přičemž se jedná o výrazný alarmin indukující zánětlivou odpověď.<sup>418,419</sup> Z výše zmíněných poznatků vyplývá, že oxidační stres je jednak příčinou, a jednak důsledkem zánětlivých onemocnění, včetně metabolického syndromu. Principy buněčného poškození jsou zachyceny v obrázku 23.



Obr. 23. Vliv oxidačního stresu na buňku

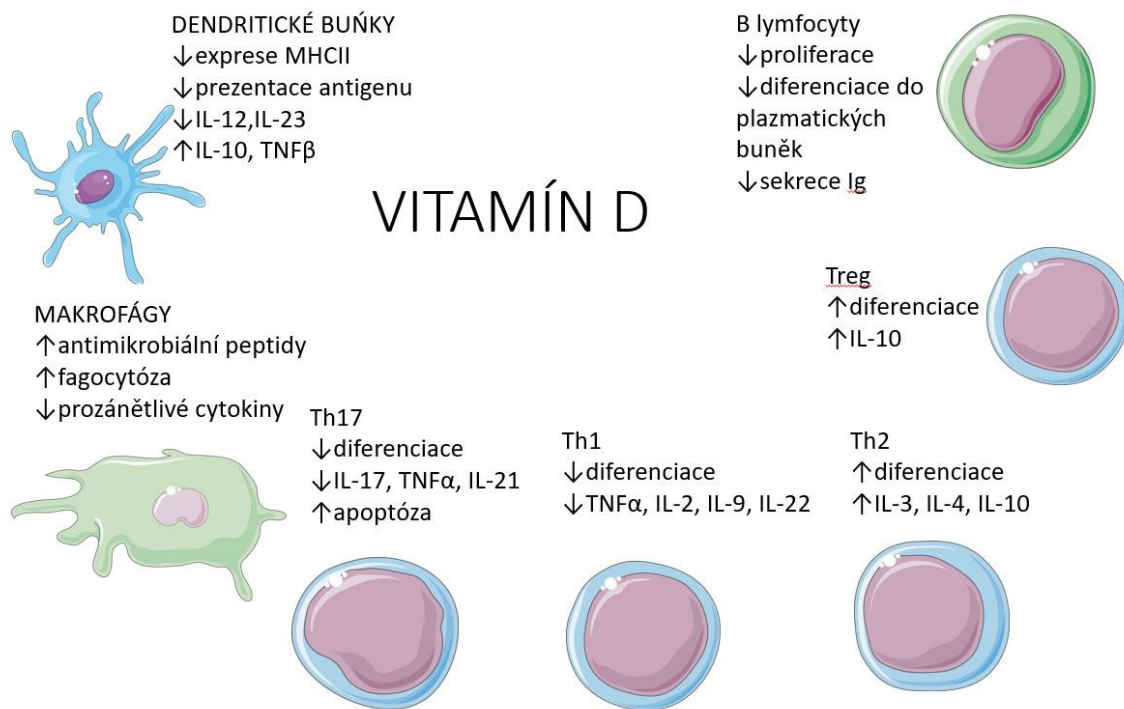
**Komentář k obrázku:** volné radikály poškozují DNA, dochází ke zlomům, poškození chromozomů i epigenetických prvků, např. histonů. Po poškození může dojít buď k reparaci, mutacím, či buněčné smrti. Volné radikály také poškozují mitochondrie a endoplazmatické retikulum, což dále zvyšuje oxidační stres a může vést k buněčné smrti či zánětu.

Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

#### 4.4 Vitamín D

Vitamín D má v organismu mnoho rolí, které spíše odpovídají hormonům než vitamínům. To je dáno i jeho povahou, tj. má steroidní jádro. Z pohledu naší studie je důležité zapojení vitamínu D do fungování imunitního systému a metabolismu hlavních živin. Existuje mnoho studií, které zdokumentovaly sníženou hladinu vitamínu D u metabolického syndromu, obezity, diabetu typu II či autoimunitních a zánětlivých onemocnění, včetně psoriázy. Dokonce byla odhalena i negativní korelace mezi iktem a vitamínem D.<sup>420,421</sup>

Suplementace vitamínem D může vést ke zvýšení senzitivity k inzulinu, snížení hodnot glykovaného hemoglobinu, ale také ke zmírnění zánětu i u psoriázy.<sup>422</sup> Efekt vitamínu D je zprostředkován vazbou na intracelulární receptor VDR, který dále interaguje s RXR (retinoic acid receptor) a vytvořený heterodimer aktivuje signální cesty, které vedou k modulaci aktivity specifických genů, cílí na více než 1000 genů. Důležité je, že inhibuje aktivitu transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B a aktivaci inflamazomu NLRP3, který je zodpovědný za aktivaci prozánětlivých IL-1 $\beta$  a IL-18.<sup>423,424</sup>



Obr. 24. Vliv vitamínu D na buňky vrozené a získané imunity

**Komentář k obrázku + vysvětlivky:** obrázek zachycuje změny exprese a aktivity vybraných imunitních buněk v přítomnosti vitamínu D. ↑ zvýšení / ↓ snížení dané skutečnosti, tj. exprese cytokinů či diferenciace buněk do určitého subsetu. Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Studie dokazují, že vitamín D redukuje produkty cytokinů typu I, tj. IL-12, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , a naopak zvyšuje produkci cytokinů typu II, které mají protizánětlivý účinek, tj. IL-4, IL-5 a IL-10. Krom toho se vitamín D podílí také na udržení homeostázy v trávicím traktu, posílení střevních bariérových funkcí a suprimuje aktivitu Th1/Th17 lymfocytů.<sup>425</sup> Vitamín D je tedy nezbytným pro udržení správné reaktivity imunitního systému, zmírnění zánětu a regulaci průběhu a zabránění progresi metabolických a zánětlivých onemocnění (Obr. 24).

## 4.5 CRP

C reaktivní protein je nespecifickým parametrem přítomnosti akutního či chronického zánětu v organismu. Byl objeven v roce 1930 Tillem a Francism. Rozlišujeme dvě základní izoformy, pentamerní (nativní) a monomerní. CPR se řadí do rodiny pentraxinů, tj. receptorů rozpoznávající nebezpečné vzory, specificky mezi opsoninové receptory. CRP je syntetizován hlavně hepatocyty, mohou jej však produkovat také buňky hladké svaloviny, leukocyty a endotelové buňky, ovšem v omezeném množství.

Hlavními ligandy CRP jsou fosforylcholiny a lipopolysacharidy nacházející se hlavně ve stěnách patogenů (bakterií, hub), dále se váže na fosfocholin, který se může objevit na povrchu poškozených nebo apoptických/nekrotických buněk, a oxidované LDL, čímž zvyšuje jeho uptake makrofágy. Pentamerní forma CRP se skládá z 5 shodných monomerů, od této formy se odvozují další dvě známé izoformy, a to non-nativní CRP a monomerní CRP.<sup>426</sup> Pentamerní forma má krom prozánětlivých také protizánětlivé účinky, zvyšuje fagocytózu a clearance apoptotických či nekrotických buněk, chrání buňky před lýzou inhibicí komplementového komplexu (complement membrane attack complex), zvyšuje produkci komplement inhibujícího faktoru H, inhibuje tedy komplement ve fázi C3b, inhibuje produkci NO, redukuje adhezi neutrofilů a jejich migraci do tkání. Váže se také na inhibiční Fc $\gamma$ RIIb. Na druhou stranu se váže také na Fc $\gamma$ RIIa (CD32) a Fc $\gamma$ RI (CD64) na polymorfonukleárech a monocytomakrofágové linii, čímž zvyšuje fagocytózu a uvolnění prozánětlivých cytokinů.<sup>427</sup> Nativní pentamerní CPR se disociuje po expozici teplu, uree či kyselému prostředí na monomerní struktury. Vzniklý monomerní CRP má čistě prozánětlivý efekt. Stimuluje chemotaxi leukocytů, oddaluje apoptózu, zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů a NO atd. Non-nativní forma CRP vzniká disociací pentamerního na membránu vázaného CRP.<sup>427</sup>

CRP je tedy nejen pasivním parametrem zánětu, ale je do něj aktivně zapojen. Jeho hladiny často korelují s tíží zánětu. Ke zvýšení dochází, jak jsme již zmínili, i v přítomnosti chronických zánětlivých onemocnění, včetně psoriázy, kde jsou hodnoty nižší než u akutních stavů, ale vyšší než u zdravých jedinců.<sup>428</sup> Normální hodnoty jsou mezi 0 až 5 mg/l (mohou se lišit dle použité metodiky). Zajímavé je, že hodnoty CPR jsou dobrým parametrem pro určení metabolického syndromu u osob s centrální obezitou, tj. jsou u pacientů s přítomností metabolického syndromu a centrální obezity vyšší než u osob trpících pouze centrální obezitou. Vyšší hodnoty CRP u metabolického syndromu jsou spojené s vyšším rizikem kardiovaskulárních nemocí.<sup>429,430</sup>

#### 4.6 Clusterin, apolipoprotein J (APOJ)

Clusterin je vysoce konzervovaný heterodimerní glykoprotein, který se skládá ze dvou řetězců, tj.  $\alpha$  a  $\beta$  řetězec. Jeho mezidruhová podobnost mezi savci je 70 až 80 %, v případě např. ptáků se jedná o podobnost 45 %. Clusterin je exprimován velkým množstvím buněk a tkání a jeho exprese se zvyšuje v průběhu věku, v přítomnosti zánětu, chronických onemocnění atd.<sup>431</sup> V klinických studiích byla nalezena zvýšená hodnota u osob s vyšším objemem tělesného tuku s chronickým zánětem. U zdravých mladých lidí byla nalezena korelace s celkovým cholesterolem a LDL.<sup>432</sup> Dále pak korelace s inzulinorezistencí a zvýšených hodnot glykémie na lačno.<sup>433,434</sup>

Clusterin má mnoho funkcí, dokáže inhibovat komplement, regulovat zánět, transport lipidů, apoptózu a přežití buněk, diferenciaci buněk, reguluje také chuť k jídlu. Bylo také prokázáno, že moduluje aktivitu leptinu a ghrelin ve zvířecích modelech působil jako anorexigenní faktor. Je také spojován s mnoha typy nádorových onemocnění, podporuje růst nádorů a metastazování.<sup>435,436</sup> Clusterin se nachází intracelulárně a je také uvolňován do extracelulárního prostoru.

Intracelulárně se nachází neglykosylovaná jaderně-cytosolová forma. V jádře má clusterin proapoptotický efekt. Důležité je, že se váže na promotorovou oblast SREBP-1C (sterol regulatory element binding protein-1C), což je hlavní regulátor lipidových metabolických cest. Jeho inhibicí se např. sníží akumulaci tuků v játrech.<sup>437</sup> Deficit clusterinu je spojený s akumulací lipidů v tkáních a fibrotizací, např. zvýšené ukládání triglyceridů a cholesterolu v ledvinách.<sup>438</sup> Clusterin v cytosolu vykazuje chaperonovou aktivitu a pomáhá odstraňovat

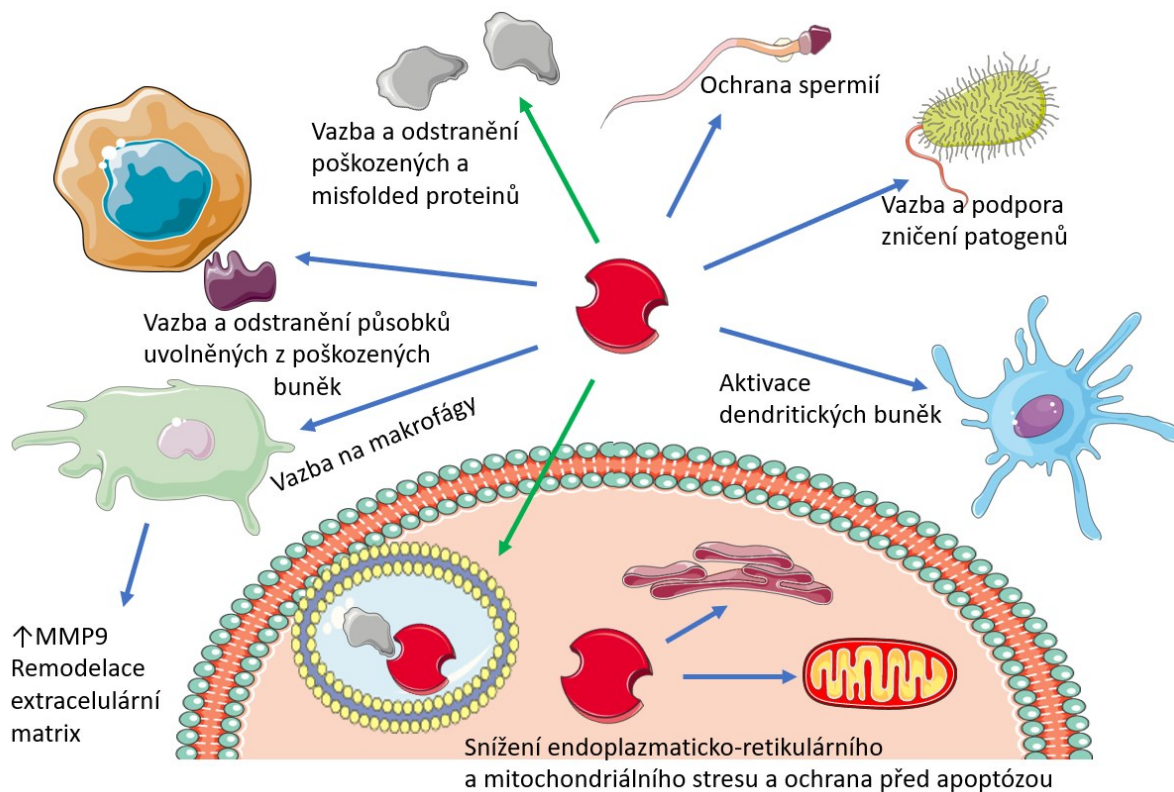
misfolded proteiny. Po vazbě na Bip (endoplazmaticko-retikulární chaperon GRP78) může být translokován do mitochondrií, kde dokáže sekvestrovat Bax (proapoptotický protein) a omezit jeho interakci s Bak. Bax-Bak komplex spouští další děje vedoucí k apoptóze. Mitochondriální clusterin také podporuje respiraci a syntézu ATP.<sup>439,440</sup>

Sekretovaný clusterin je proteolyticky štěpený a podporuje clearance denaturovaných proteinů a zabraňuje tvorbě proteinových agregátů, dokonce podporuje degradaci  $\beta$  amyloidu.<sup>441</sup> Dále má schopnost vázat se na lipoproteinové částice např. VLDL, LDL. V případě vazby na LDL zabraňuje jejich agregaci indukovanou proteolýzou nebo lipolýzou. Může tak působit jako prevence aterosklerózy.<sup>442,443</sup>

Existují však i studie s opačnými výsledky, tedy že clusterin má proaterogenní potenciál, neboť je zde možné spojení s narušením struktury a funkce HDL frakce, obzvláště pak subtypu HDL<sub>3</sub>. Podílí se na oxidaci a navázání konečných produktů glykace (AGE). Tím se snižuje protizánětlivý efekt HDL, a naopak se HDL stává prozánětlivým faktorem.<sup>444</sup> Cílovými receptory clusterinu na buněčných membránách jsou např. megalin, VLDL receptor, ApoER2 (apolipoprotein E receptor 2), plexin A4 a scavengerové receptory.<sup>445</sup>

Clusterin také moduluje aktivitu imunitního systému a stimuluje proliferaci imunitních buněk. Vykazuje jak proti-, tak prozánětlivé účinky. Stabilizuje IKK- $\beta$ , čímž inhibuje translokaci transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B do jádra. Tento transkripční faktor kontroluje transkripci velkého množství prozánětlivých cytokinů.<sup>446</sup> Na druhou stranu však clusterin dokáže zvyšovat chemotaktickou migraci makrofágů a stimulovat produkci TNF- $\alpha$  aktivací ERK, JNK a PI3K/Akt signálních cest.<sup>447,448</sup> Přes aktivaci ERK1/2 and PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B indukuje clusterin produkci MMP-9 v makrofázích, což je spojené se zánětem a remodelací tkání (Obr. 25).<sup>449,450</sup>





Obr. 25. Aktivita a funkce clusterinu

**Komentář k obrázku a vysvětlivka:** clusterin je zapojen do mnoha intra- i extracelulárních dějů, viz šipky. MMP9, matrixová metaloproteináza 9; Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

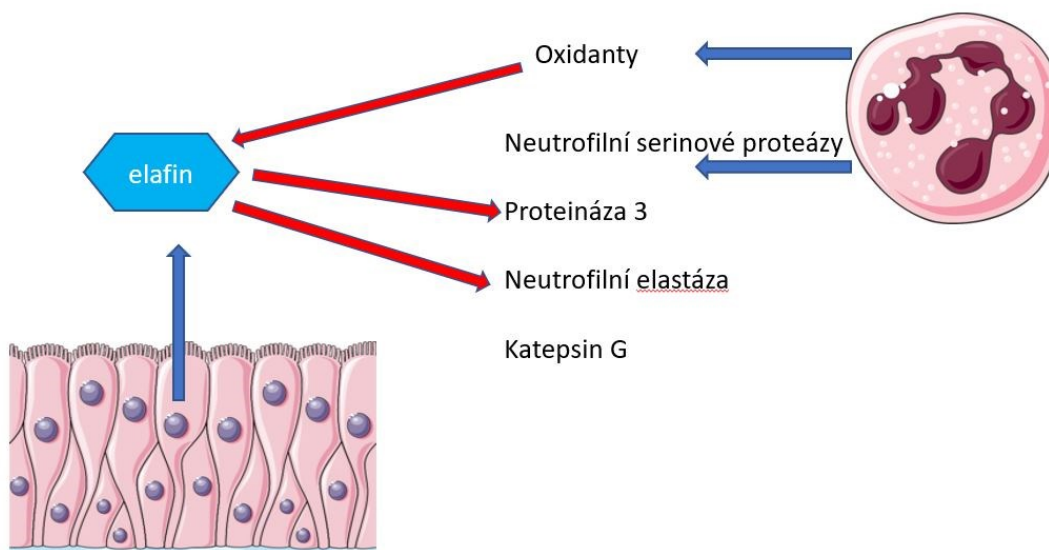
## 4.7 Elafin

Elafin je inhibitor endogenní serinové proteázy a chrání tak před zvýšenou aktivitou neutrofilní elastázy. Elastáza neutrofilů, skladovaná v azurofilních granulích, slouží primárně jako zbraň v boji proti patogenům, tj. dokáže je destruovat poté, co jsou fagocytovány. Aktivace neutrofilů vede k jejímu uvolnění do extracelulárního prostředí, kde může také poškozovat patogeny, ale vést i k poškození extracelulární matrix, může zvýšit proliferaci pohárkových buněk v epitelu a zvýšit produkci hlenu, a v dýchacích cestách navíc poškozují pohyblivost řasinek.<sup>451</sup> Je tedy důležité omezit extracelulární aktivitu této proteázy, za což je odpovědný právě elafin a další proteázové inhibitory (Obr. 26).<sup>452</sup> Snížení aktivity elafinu je spojována s mnoha typy zánětlivých nemocí a jejich progresí, ať už se jedná o nemoci plicní, kardiovaskulární, či

střevní. V myším modelu např. elafin chrání před vznikem indukované kolitidy.<sup>453</sup> Dokáže též snížit produkci prozánětlivých cytokinů v lipopolysacharidem aktivovaných buňkách.<sup>454</sup>

Elafin má tedy výrazný protizánětlivý efekt. Jeho nízké hodnoty jsou spojeny s rozvojem poškozujícího zánětu a zhoršenou prognózou. Klinické studie ukazují, že u pacientů s cystickou fibrózou a infekcí *Pseudomonas aeruginosa* je nízká hodnota elafinu spojená s vyšší zánětlivou odpovědí.<sup>455</sup> Snížení elafinu bylo zachyceno také u pacientů s vážnou pulmonální arteriální hypertenzí, kde souviselo se zhoršenou prognózou a progresí nemoci.<sup>456</sup> Negativní korelace elafinu a dalších proteázových inhibitorů s hodnotami FEV1 byla odhalena u pacientů s astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí. Dle autorů by mohly být hodnoty proteázových inhibitorů, mezi něž elafin patří, ukazatele poklesu plicních funkcí.<sup>457</sup> Zatímco u zánětlivých stavů vidíme pokles v hodnotách elafinu, v případě nádorových onemocnění, zcela logicky, jsou hodnoty elafinu zvýšené a korelují se špatnou prognózou. Snížení aktivity imunitního systému je spojené se zhoršenou kontrolou růstu a diseminace nádoru.<sup>458</sup>

Ve studiích se potvrdil vliv elafin na metabolický syndrom. Byla popsána negativní korelace mezi sérovým elafinem a hodnotami glukózy na lačno a glykovaným hemoglobinem u mužů. Na modelu myši krmených vysokotučnou dietou se ukázalo, že elafin zvyšuje expresi leptinu v mezenterické tukové tkáni, snižuje množství zkonsumované potravy, a tak chrání před vznikem obezity, hyperglykemií a jaterní steatózou.<sup>459</sup> Elafin tedy zasahuje do velkého množství procesů v organismu.



Obr. 26. Funkce a aktivita elafinu

**Komentář k obrázku:** elafin produkovaný epitelem neutralizuje účinky neutrofilních serinových proteáz, zároveň je jeho aktivita tlumená oxidanty uvolňovanými z aktivovaných neutrofilů; Holmannová 2023; Servier Medical Art. Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

## 4.8 Chromozomální aberace

Integrita a stabilita genomu je nezbytná pro přežití a normálního fungování nejen jednotlivých buněk, ale celého organismu. Stabilita genomu je nepřetržitě ohrožována vnějšími i vnitřními faktory. Poškození genetické informace může být spontánní (endogenní; poruchy replikace, mismatch bazí aj.) či exogenní, vyvolané vnějšími faktory (radiace, UV záření, oxidační stres, zánět, chemické látky). Tato poškození se objevují úrovni bází, tj. např. oxidace, alkylace, depurinace, záměna, inzerci či delecí bází, tvorba pyrimidinových dimerů či aduktů i na úrovni DNA řetězců, tj. zlomy postihující jeden či oba řetězce.<sup>460</sup> Ne všechna poškození genetické informace se projeví na fenotypu, neboť buňka disponuje mechanismy, které mohou poškození opravit, popř. spustit apoptózu, aby došlo ke zničení buňky s poškozenou DNA a nemohla dále proliferovat a kupit další poškození. Nejlépe zmapovanými reparačními procesy jsou NER

(nucleotide excision repair), BER (base excision repair), MMR (mismatch repair) a v případě dvouřetězcových zlomů NHEJ (nonhomologous end-joining repair). Poslední zmíněný proces se uplatňuje také ve fyziologických procesech, jako jsou rekombinace hlavního receptoru T lymfocytů TCR a tvorba protilátek, které jsou založeny na vzniku a dvouřetězcových zlomů, rekombinace a obnovení kontinuity řetězců DNA.<sup>461</sup>

Pokud dojde k výraznému nakupení či výraznému poškození DNA či narušení reparační, jsou poškození trvalá a genom se stává nestabilním, což je spojeno s mnoha patologickými stavy, např. neurodegenerativními nemocemi, urychlením stárnutí, imunodeficiencemi a nádorovými onemocněními.<sup>460</sup>

Chromozomální aberace jsou poškození a nestabilita genetické informace na úrovni chromozomů. Ačkoli existují vrozené chromozomální poruchy, častěji se setkáváme se získanými aberacemi, které vznikají v důsledku působení genotoxických stimulů s tvorbou zlomů obou řetězců DNA či spontánně, kdy dochází v průběhu buněčného dělení k chybám v rekombinaci během meiózy.<sup>462,463</sup> Základní dělení chromozomálních aberací je na strukturální a numerické.<sup>464</sup> Strukturální aberace jsou odchylky ve struktuře chromozomu (chromatidové změny vyvolané klastogenem), kdy často dochází ke zlomům DNA a narušení reparačních procesů, čímž dochází k rekonfiguraci chromozomů. Dále je můžeme dělit na balancované, které nebývají provázeny změnami fenotypu, a nebalancované, které mívají i klinicky významné projevy. Příklady strukturálních balancovaných a nebalancovaných aberací jsou např. translokace, inverze, delece, duplikace.<sup>465</sup>

Numerické aberace jsou abnormality v počtech chromozomů (chromozomální změny), ať už ve smyslu chybění, či naopak zvýšení počtu chromozomů. K těmto aberacím může docházet jako následek defektu segregace chromozomů během buněčného dělení, které jsou vyvolány aneugeny, tj. chemickými látkami schopnými vyvolat aneuploidii. Numerické aberace jsou častěji přítomné ve stárnoucích a nádorových buňkách, tedy buňkách, které byly vystaveny genotoxickým vlivům.<sup>466</sup>

Testování přítomnosti chromozomálních aberací je jedním z mnoha testů genotoxicity. K analýze se nejčastěji využívají leukocyty periferní krve a je možné odhalit četnost aberací v testovaných buňkách. Metodika detekce chromozomálních aberací je blíže popsána v kapitole Metody.

Testy chromozomových aberací jsou i přes pokroky v molekulárních metodikách stále používány. Mají své místo např. při testování *in vitro* genotoxicity vybraných chemických látek či fyzikálních stimulů, kdy se používají hlavně na savčích buněčných liniích, včetně lidských, v závislosti na tom, s jakými tkáněmi má látka možnost přijít do kontaktu (inhalační, dermální atd.).<sup>467</sup> Dále se testy provádějí při zjišťování genotoxických rizik v životním a pracovním prostředí. Může se jednat o sledování výskytu aberací u živočichů a osob žijících v lokalitách s vyšší mírou znečištění ovzduší, vody či půdy. Mnoho lidí je v rámci pracoviště vystaveno potenciálně nebezpečným podmínkám, např. prachovým částicích, chemickým látkám, antineoplastickým léčivům, ionizačnímu záření atd., je tedy vhodné sledovat, jaké dopady na zdraví těchto osob pracovní prostředí má.<sup>468–470</sup> Testy chromozomálních aberací se využívají také u sledování rizik léčby u pacientům např. u pacientů s protinádorovou nebo imunosupresivní léčbou.<sup>471,472</sup> V předešlých letech se chromozomální aberace často testovali u osob s psoriázou léčených Geockermanovou terapií, která obsahovala dehet, který má genotoxický potenciál.<sup>473</sup> Jelikož má zánět genotoxický potenciál, rozhodli jsme se i my poškození chromozomů sledovat.

## 5. Cíle

Rostoucí prevalence metabolického syndromu akcentuje nutnost hlubšího poznání patofyziologických mechanismů a jejich provázanosti s častými komorbiditami, mezi které je řazena i psoriáza. Cestou analýzy změn hladin vybraných parametrů zánětu a buněčného poškození lze rozšířit znalosti patogeneze zánětlivého procesu obou onemocnění i jejich kombinace. V návaznosti na výše uvedené byly cíle disertační práce specifikovány do následujících čtyř bodů:

1. Stanovit hladiny vybraných parametrů u skupin osob s metabolickým syndromem a bez metabolického syndromu a u skupin osob s psoriázou a bez psoriázy. Porovnat hladiny parametrů mezi jednotlivými skupinami a provést analýzu vztahů (potenciálních závislostí) mezi vybranými parametry.
2. Porovnat charakter zánětu (intenzitu a typ) u metabolického syndromu a psoriázy a následně provést analýzu potenciálních vazeb mezi těmito dvěma onemocněními.
3. Zhodnotit úroveň genotoxického rizika spojeného s chronickým zánětem u osob s metabolickým syndromem a u osob s metabolickým syndromem a psoriázou.
4. Zhodnotit přínos výsledků studií pro účely sekundární prevence a primární péče ve smyslu snižování morbidity a mortality.

## 6. Metody

Data pro disertační práci byla získána ze tří samostatných studií. V jedné byly hodnoceny parametry kalprotektin, ANGPTL8, oxidační stres a hodnoty vitamínu D. Ve druhé části byly hodnoceny parametry clusterin a elafin. Ve třetí části jsme se zaměřili na zkoumání genotoxicity sledovaných patologií pomocí určování chromozomálních aberací.

### 6.1 Výběr účastníků studií

Studie byly schváleny etickou komisí Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Každý účastník byl seznámen s obsahem studie, postupech a podepsal informovaný souhlas. Ve všech třech studiích bylo sledováno celkem 248 osob. Jednalo se o osoby s metabolickým syndromem (OM), osoby s psoriázou (OP), osoby s psoriázou a metabolickým syndromem (OPM) a zdravé jedince bez psoriázy a metabolického syndromu (OZ). Podrobnější data jsou uvedena ve výsledcích jednotlivých studií. Ze studie byly vyloučeny osoby s akutním zánětem, léčení protizánětlivou terapií, onkologickým onemocněním a těhotné.

### 6.2 Diagnostická kritéria metabolického syndromu a definice BMI

Přítomnost metabolického syndromu byla ve všech studiích potvrzena dle NCRE/ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel). Pro určení diagnózy MetS musel účastník splnit alespoň tři z těchto kritérií:

1. Zvýšený obvod pasu či abdominální obezita. U mužů musel být obvod pasu  $\geq 102$  cm, u žen  $\geq 88$  cm.
2. Glukózová intolerance, glukóza na lačno musela být  $\geq 5,6$  mmol/l, či přítomnost diabetu
3. Zvýšené hodnoty triglyceridů  $\geq 1,7$  mmol/l
4. Snížené hodnoty HDL (high density lipoprotein), u žen pod 1,3 a u mužů pod 1,0 mmol/l
5. Zvýšený krevní tlak  $> 130/85$  mmHg

BMI bylo spočítáno dle standardního postupu, tj. poměr váhy a výšky v metrech ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### **6.3 Určení tíže psoriázy PASI skóre**

Přítomnost psoriázy byla potvrzena standardním klinickým vyšetřením a její tíže byla vyhodnocena dle PASI (Psoriasis Area Severity Index), jehož určení je založené na přítomnosti a rozsahu erytému, deskvamaci a kožní infiltraci.

### **6.4 Odběr a zpracování krevních vzorků**

Periferní krev byla odebírána z loketní žíly do uzavřeného vakuového systému (BD Vacutainer plastic tubes). Pomocí centrifugace bylo izolováno krevní sérum a uloženo v  $-70$  °C. Důraz byl kladen na zamezení opětovného zmrazování a rozmrazování.

### **6.5 Analýza krevních vzorků**

#### **6.5.1 CRP**

Koncentrace CRP byla měřena imunonefelometricky na analyzátoru Immage 800 od firmy Beckman Coulter s použitím diagnostik stejného výrobce.

#### **6.5.2 Kalprotektin**

Koncentrace kalprotektinu byla zjišťována pomocí komerčně dostupného kitu. ELISA kit S100A8/A9 (BioVendor, Czech Republic) dle instrukcí výrobce. Senzitivita kitu byla 0,22 ng/ml. Vzorky byly 200x naředěny. Výsledky byly odečítány pomocí Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při 450 nm.

#### **6.5.3 ANGPTL8**

Koncentrace ANGPTL8 byla měřena pomocí komerčního ANGPTL8 ELISA kitu (Cloud-Clone Corp., TX, USA) dle instrukcí výrobce. Detekční limit kitu byl 0,056 ng/ml. Vzorky byly ředěny 30x. Výsledky byly odečítány pomocí Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při 450 nm.



#### **6.5.4 Poškození DNA/RNA**

Pro určení oxidačního stresu, míry poškození DNA/RNA byl využit EIA kit (Enzyme Immunoassay, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA), který detekuje oxidativní poškození nukleových kyselin. Hodnocenými parametry byly tři typy oxidovaného guaninu: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin uvolněný z DNA, 8-hydroxyguanosin z RNA a 8-hydroxyguanin z DNA nebo RNA. Hodnoty byly udávány pg/ml. Detekční limit byl 33 pg/ml séra.

#### **6.5.5 Vitamín D**

Analýza koncentrace vitamínu D proběhla s využitím komerčního ELISA kitu 25(OH) Vitamin D ELISA kit (Abcam, UK) dle instrukcí výrobce. Senzitivita kitu byla 1,98 ng/ml, rozmezí detekovatelných hodnot 0,5–1010 ng/ml. Výsledky byly odečítány pomocí Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při 450 nm.

#### **6.5.6 Clusterin**

Koncentrace clusterinu v séru byla měřena pomocí komerčního ELISA kitu Quantikine Human Clusterin (R&D Systems, MN, USA) dle instrukcí výrobce. Rozmezí detekovatelných hodnot clusterinu bylo 0,064-1,050 ng/ml. Vzorky byly zředěny 2000x. Výsledky byly odečítány pomocí Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při 450 nm.

#### **6.5.7 Elafin**

Koncentrace elafinu byla měřena komerčním kitem ELISA kit Elafin/Skalp Human ELISA Kit (Abcam, UK) dle instrukcí výrobce. Senzitivita kitu byla 5 ng/ml. Vzorky byly zředěné 150x. Výsledky byly odečítány pomocí Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) při 450 nm.

### 6.5.8 Chromozomální aberace

Krevní vzorky byly odebrány do heparinovaného systému (VACUETTE® TUBE, 4 ml LH Lithium Heparin, Greiner Bio-One GmbH, Austria). Vzorky byly skladovány v lednici v teplotě mezi +4 až +7 °C do 24 hodin po odebrání. Aberace byly provedeny podle protokolu <https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.mjgc4jw> (Malkova, Tichy). V každém vzorku bylo vyhodnoceno 100 mitotických buněk, a to na počet celkových aberací, počet numerických a strukturálních aberací (AHEM 2007).

#### Skupinová analýza

< 2 % celkový počet buněk s aberacemi (ABB) je považováno za spontánní aberace, které se běžně vyskytují ve zdravé populaci

2–4 % ABB indikuje expozici genotoxickým faktorům

> 4 % ABB indikuje vysokou expozici genotoxickým faktorům

>5 % ABB indikuje vysokou expozici genotoxickým substancím nebo narušení mechanismus reparace genetického materiálu.

Dále byla provedena individuální analýza u všech účastníků zaměřená na výskyt aberací, celkový počet, počet strukturálních a chromozomálních aberací.

### 6.6 Statistická analýza

Získaná data z první studie byla statisticky zpracována pomocí R softwaru verze 3.6.1; “nortest,” “compute.es,” a “ggplot2”. Na základě vyhodnocení normality rozdělení (Andersonův-Darlingův test) byly použity parametrické nebo neparametrické testy. Vztah mezi parametry byl hodnocen buď Pearsonovým, nebo Spearmanovým korelačním testem. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny pomocí Studentova t nebo Wilcoxonova rank-sum testu. Nulová hypotéza byla zamítnuta, pokud hladina pravděpodobnosti (p) dosáhla hodnoty nižší než 0,05 (hladina  $\alpha$ ).

Data získaná z druhé studie byla statisticky zpracována pomocí programu Statistica verze 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA 94304 USA). Použili jsme parametrický nebo

neparametrický test založený na Shapiro-Wilkově testu pro rozdělení dat, abychom zajistili správnou citlivost testu. Meziskupinové rozdíly byly hodnoceny pomocí Studentova t-testu nebo Mannova-Whitneyho U testu. Rozdíly byly považovány za statisticky významné, pokud byla hladina pravděpodobnosti ( $p$ ) nižší než hladina alfa 0,05. Asociace mezi parametry byly hodnoceny Spearmanovým korelačním testem.

Ve třetí studii byly kvantitativní údaje prezentovány mediánem, 1. a 3. kvartilem, minimem a maximem. K porovnání skupin byl použit dvouvýběrový t-test a neparametrické testy Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov. K hodnocení vztahu mezi parametry byly použity Spearmanovy-rank korelace. Kvalitativní údaje jsou prezentovány počty a procenty, byl použit Fisherův přesný test. Graficky jsou data prezentována pomocí krabicových a rozptylových grafů.

Hladina významnosti  $\alpha=0,05$  byla považována za statisticky významnou. Statistická analýza byla provedena pomocí statistického softwaru NCSS 2021 Statistical Software (2021). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](http://ncss.com/software/ncss).

## 7. Výsledky

### 7.1 Studie 1

V první studii bylo celkem 122 osob: 36 osob pouze s metabolickým syndromem (MetS, OM), 44 osob zdravých, bez MetS a psoriáza (OZ), 22 osob pouze s psoriázou (OP) a 20 osob s psoriázou a MetS (OPM) (Tab. 4). Ve všech skupinách byly zastoupeny muži i ženy. Celkem se zúčastnilo studie 60 žen a 62 mužů (Tab. 5).

Věk účastníků se mezi skupinami nelišil. Medián věku osob bez psoriázy byl 45,43, a medián věku osob s psoriázou 43,25 (min.–max.: 18–84 vs. 18–80 let). Závažnost psoriázy bylo hodnoceno dle PASI. Rozdíly v PASI nebyly mezi skupinami statisticky signifikantní (Tab. 6). Metabolické ukazatele metabolického syndromu jsou popsány v tabulce 7. Všechny osoby s MetS splňují kritéria pro MetS. Ostatní skupiny mají hodnoty v referenčních mezích.

	<b>non-Mets</b>	<b>MetS</b>	<b>p value</b>
<b>OP all (všechny osoby s psoriázou)</b>	22 (52 %)	20 (48 %)	NS
<b>ObP all (všechny osoby bez psoriázy)</b>	44 (55 %)	36 (45 %)	

Tab. 4. Zastoupení jednotlivých skupin ve studii 1 dle přítomnosti psoriázy a metabolického syndromu

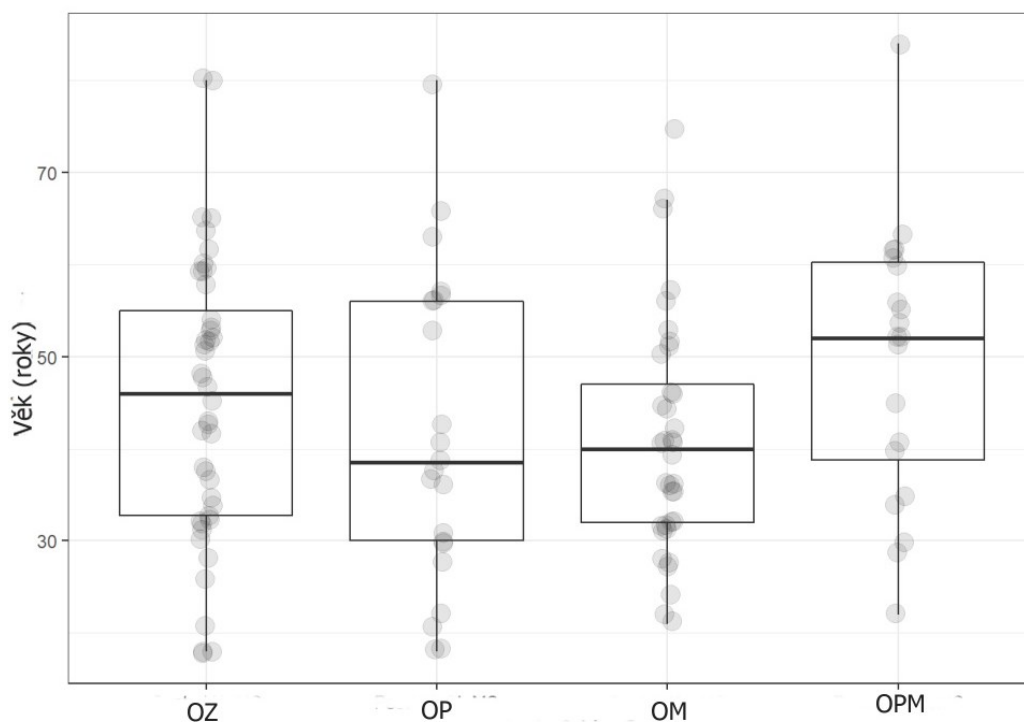
**Vysvětlivky:** non-Mets, bez metabolického syndromu, MetS, s metabolickým syndromem

	non-MetS	MetS
<b>Osoby bez psoriázy (ObP all)</b>	20 ženy/24 muži	15 /21
<b>Osoby s psoriázou (OP all)</b>	14/8	11/9

Tab. 5. Zastoupení žen a mužů v jednotlivých skupinách účastníků

	medián	průměr	min.	max.
<b>OP</b>	19,70	23,57	12,60	45,00
<b>OPM</b>	13,38	25,20	4,00	44,00

Tab. 6. PASI skóre u osob s psoriázou (OP) a osob s psoriázou a metabolickým syndromem. (OPM)



Graf 1. Věkové rozdělení mezi skupinami účastníků, osobami zdravými, s psoriázou, MetS a psoriázou a MetS

**Vysvětlivky:** box zachycuje interkvartilové rozpětí hodnot, hodnotu mediánu (linka v boxu) a odlehle hodnoty (stejný systém využit u dalších grafů).

	OP			OPM			OZ			OM		
	Q2	Q1	Q3	Q2	Q1	Q3	Q2	Q1	Q3	Q2	Q1	Q3
<b>BMI</b>	24,55	20,5	27,6	33	29,9	34,7	25,44	23,1	27	26,68	23,88	30,3
<b>OP</b>	81	72	95	104	99,5	110	89,5	79	100	95,5	88,5	103
<b>sTK</b>	120	110	127,5	140	130	150	125	120	135	143,4	136,5	157
<b>dTK</b>	80	70	80	90	90	100	80	74,8	85	87,5	83	93
<b>TAG</b>	1,08	0,78	1,38	2,58	1,44	3,1	1,35	0,9	1,5	1,72	0,79	2,15
<b>HDL</b>	1,59	1,28	1,7	1,27	1,07	1,5	1,4	1,15	1,55	1,11	0,95	1,25
<b>GNL</b>	5,55	4,9	5,58	5,9	5,2	6,45	5,23	4,41	6,2	5,26	4,4	5,85

Tab. 7. Metabolické parametry v jednotlivých skupinách ve studii 1

**Vysvětlivky:** OP: obvod pasu, sTK: systolický krevní tlak; dTK: diastolický krevní tlak;

GNL: glukóza na lačno; Q1–3, kvartily 1–3

### 7.1.1 Koncentrace kalprotektinu v séru

Koncentrace kalprotektinu v séru byla analyzována u všech účastníků studie. U OP all byla hodnoty signifikantně vyšší než u ObP all ( $p < 0,001$ ). Podskupinová analýza odhalila, že v porovnání s OZ měly všechny ostatní skupiny hladiny kalprotektinu vyšší. Nejvyšší hodnoty byly naměřeny ve skupině OPM. Signifikantní rozdíl byl mezi OP a OZ ( $p < 0,001$ ), což naznačuje, že psoriáza samotná zvyšuje hodnoty kalprotektinu v porovnání se zánětem nezatíženými osobami. A dokonce významněji než OM, tj. porovnání hodnot kalprotektinu u OM vs. OP ( $p < 0,001$ ). Stejně tak byly významné rozdíly mezi OPM a OM ( $p < 0,001$ ), kdy kombinace obou zánětlivých procesů významně zvýšila hodnoty kalprotektinu (tab. 8, 9, graf 2, 3).

Parametry	medián (Q1–Q3)	p value
<b>Kalprotektin (pg/ml)</b>		
ObP all	1943,0 (1260,0–2488,0)	p<0,001
OP all	5231,0 (4159,0–8041,0)	
<b>ANGPTL8 (ng/ml)</b>		
ObP all	11,97 (9,63–15,10)	NS
OP all	13,80 (10,8–14,72)	
<b>Oxidační poškození DNA/RNA (pg/ml)</b>		
ObP all	1730,0 (981,0–2643,4)	p<0,001
OP all	3269,3 (2 004,4–4505,9)	
<b>Vitamín D (ng/ml)</b>		
ObP all	20,45 (16,50–28,52)	NS
OP all	19,35(15,45–25,88)	
<b>CRP</b>		
ObP all	2,65 (0,57–6,43)	NS
OP all	3,77 (1,22–9,38)	

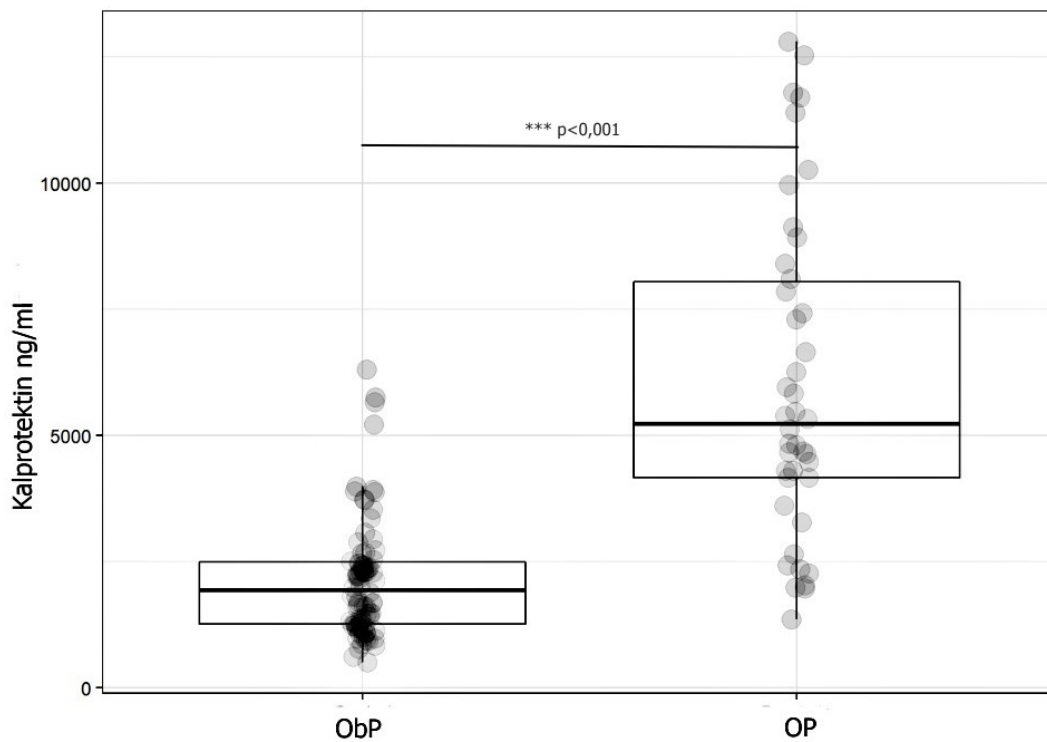
Tab. 8. Hodnoty kalprotektinu, ANGPTL8, DNA/RNA poškození u osob bez psoriázy a osob s psoriázou bez ohledu na přítomnost MetS

**Vysvětlivky:** Q1 (1. kvartil), Q3 (3. kvartil)

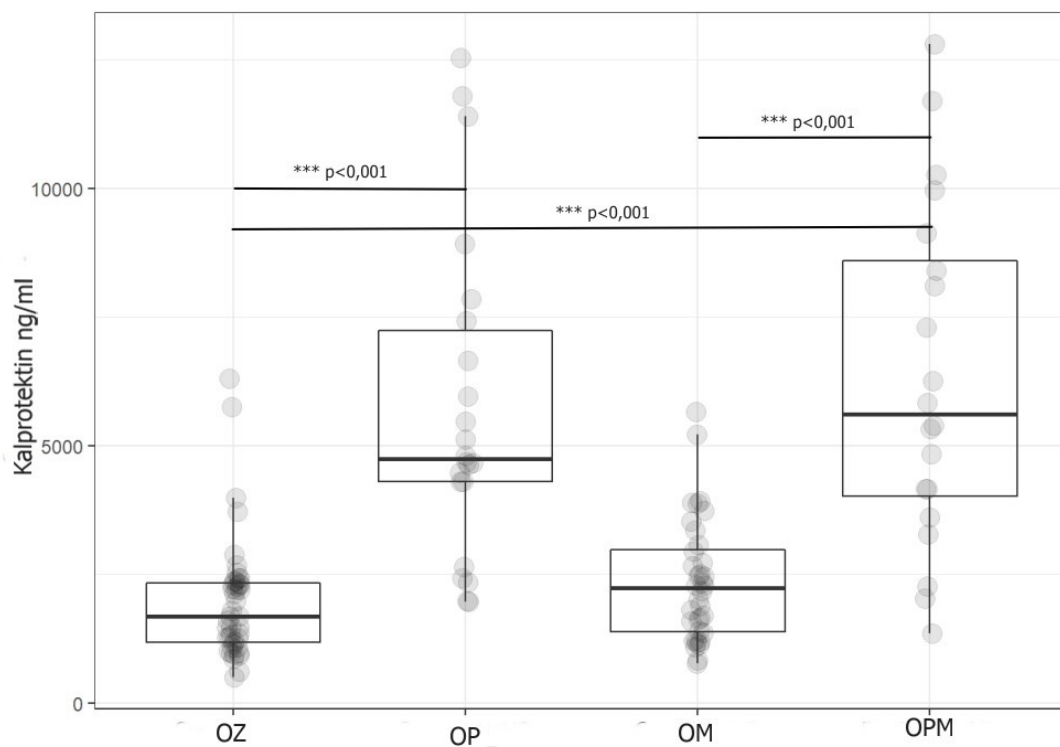
Parametry	Q1	medián	Q3	průměr	min.	max.	p value
<b>Kalprotektin (pg/ml)</b>							
OP	4298	4746	7233,8	5746	1976	12538	p<0,001
OPM	1185,8	1690,5	2334	1964,5	497	6299	
OZ	4020,3	5612,5	8590,8	6310,3	1360	12800	p<0,001
OM	1389,3	2232,5	2984,5	2358,7	779	5659	
<b>ANGPTL8 (ng/ml)</b>							
OP	10,78	13,8	19	14,7	5,78	25,5	NS
OPM	10,02	12,2	15,09	12,63	2,3	25,4	
OZ	10,98	13,92	19,98	14,74	4,6	24,3	NS
OM	9,47	11,75	15,6	12,98	2,1	32,8	
<b>Oxidační poškození DNA/RNA (pg/ml)</b>							
OP	2004,38	2931,5	4505,88	3414,67	699,5	8150	p<0,05
OPM	1250,25	1805	32161,13	2664,97	191	16100	
OZ	2270,25	3516,5	4523,25	3651,05	500	13050	p<0,01
OM	785,75	1465,25	2337,5	1897,22	128	7800	
<b>Vitamín D (ng/ml)</b>							
OP	13,62	19	24,15	18,63	5,9	30,3	NS
OPM	16,65	20,3	27,65	22,58	5,2	57,9	
OZ	16,45	20,75	28,2	21,9	9,3	37,8	NS
OM	16,4	20,95	30,58	23,04	8,71	42,1	
<b>CRP</b>							
OP	1,86	2,51	3,47	2,73	1,51	9,43	p<0,05
OPM	3,32	4,63	6,11	5,22	2,14	10,7	
OZ	1,92	2,32	2,91	2,51	0,92	5,02	NS
OM	2,12	2,59	4,05	2,74	1,67	14,3	

Tab. 9. Hladiny kalprotektinu, ANGPTL8, oxidačního poškození DNA/RNA u jednotlivých skupin účastníků





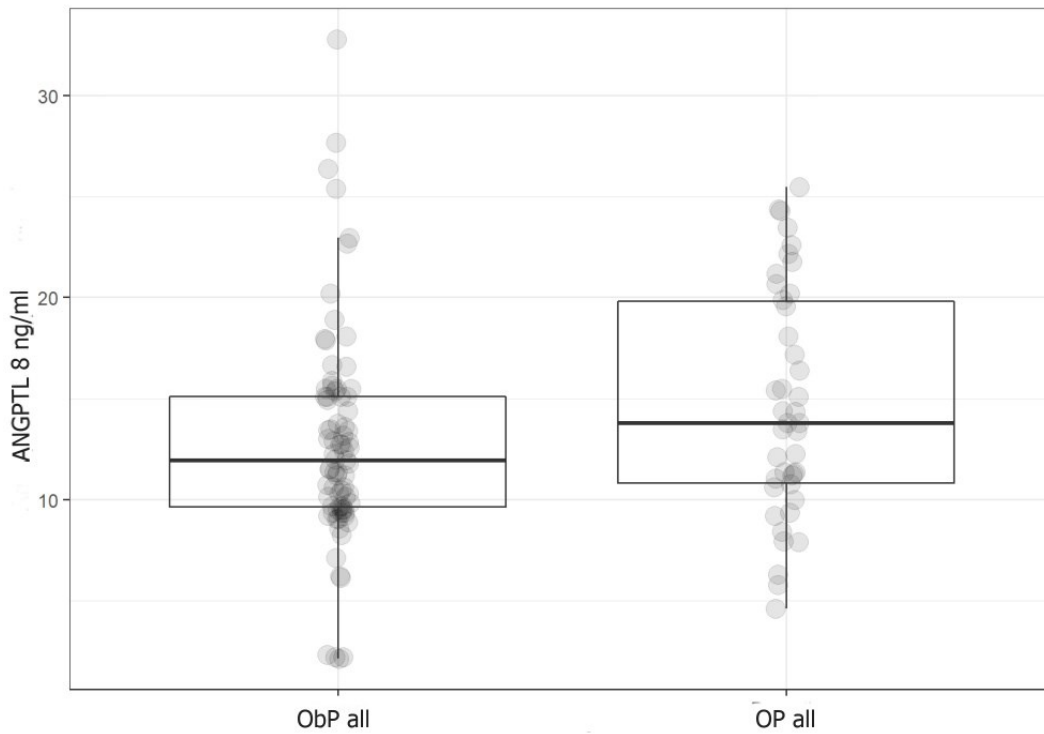
Graf 2. Hodnoty kalprotektinu v séru u ObP all a OP all



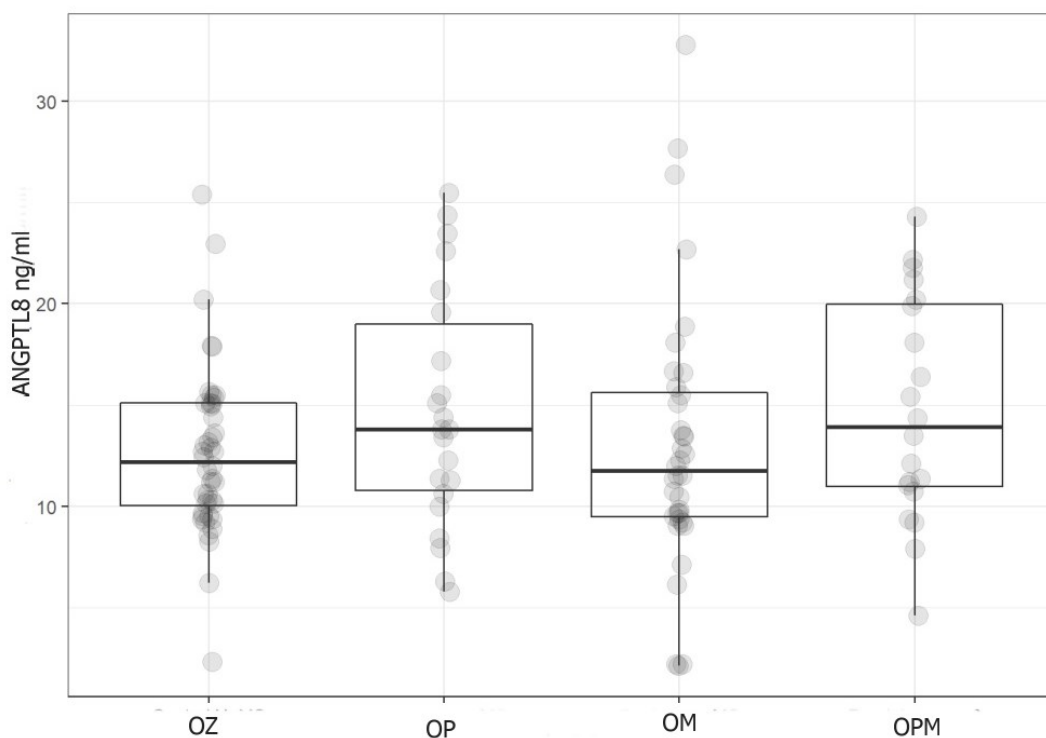
Graf 3. Hodnoty kalprotektinu v séru u podskupin dle přítomnosti MetS

### 7.1.2 Koncentrace ANGPTL 8 v séru

Hladiny ANGPTL8 v séru OP all a ObP all se vzájemně statisticky významně nelišily. Byly však mírně vyšší u skupiny OP all. Přítomnost metabolického syndromu u OZ ani u OP nevyšila hodnoty ANGPTL8, aby rozdíly dosáhly statistické signifikance. U obou podskupin OP a OPM byly mírně vyšší než u obou podskupin OZ (tab. 8, 9; graf 4, 5).



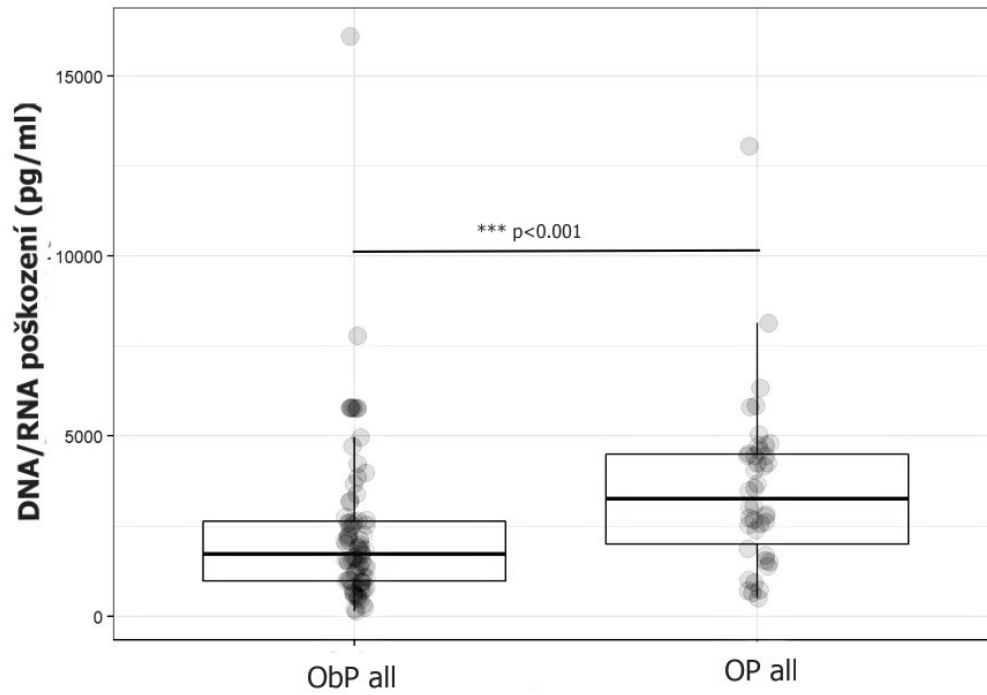
Graf 4. Hodnoty ANGPTL8 v séru u ObP all a OP all



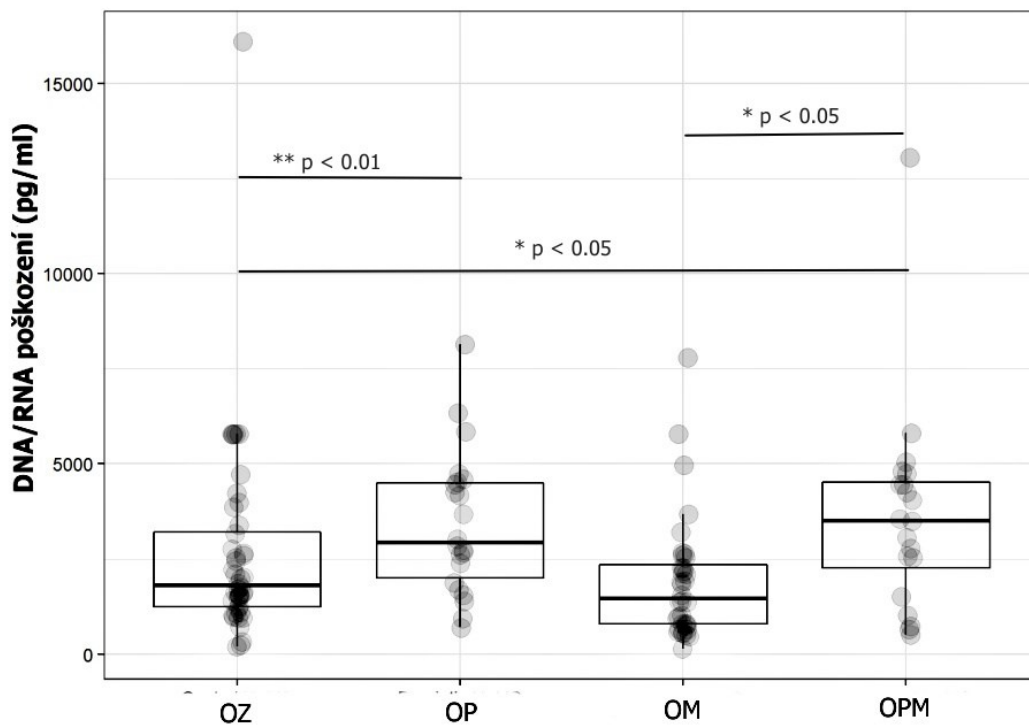
Graf 5. Hodnoty ANGPTL8v séru v podskupinách dle přítomnosti MetS

### 7.1.3 DNA/RNA poškození

DNA/RNA poškození bylo výrazně vyšší u OP all v porovnání se ObP all ( $p < 0,001$ ). Při podskupinové analýze se potvrdilo, že je DNA/RNA poškození vyšší u OPM v porovnání s OM ( $p < 0,01$ ). V případě porovnání OZ a OP bylo poškození vyšší u OP, tj. přítomnost zánětlivého stavu zvyšuje poškození ( $p < 0,05$ ). Zajímavý je také rozdíl hodnot mezi OM a OP, kdy jsou hodnoty výrazně vyšší u OP než u OM ( $p < 0,05$ ) (tab. 8, 9; graf 6, 7).



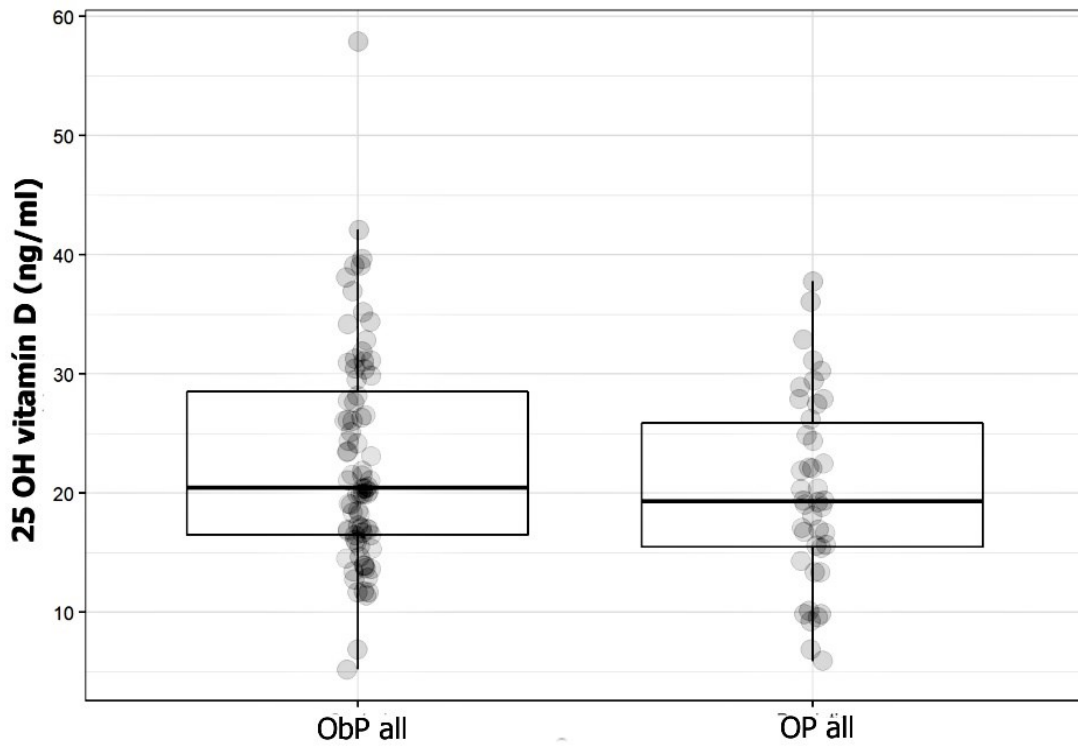
Graf 6. Hodnoty DNA/RNA poškození v séru ve skupině ObP all a OP all



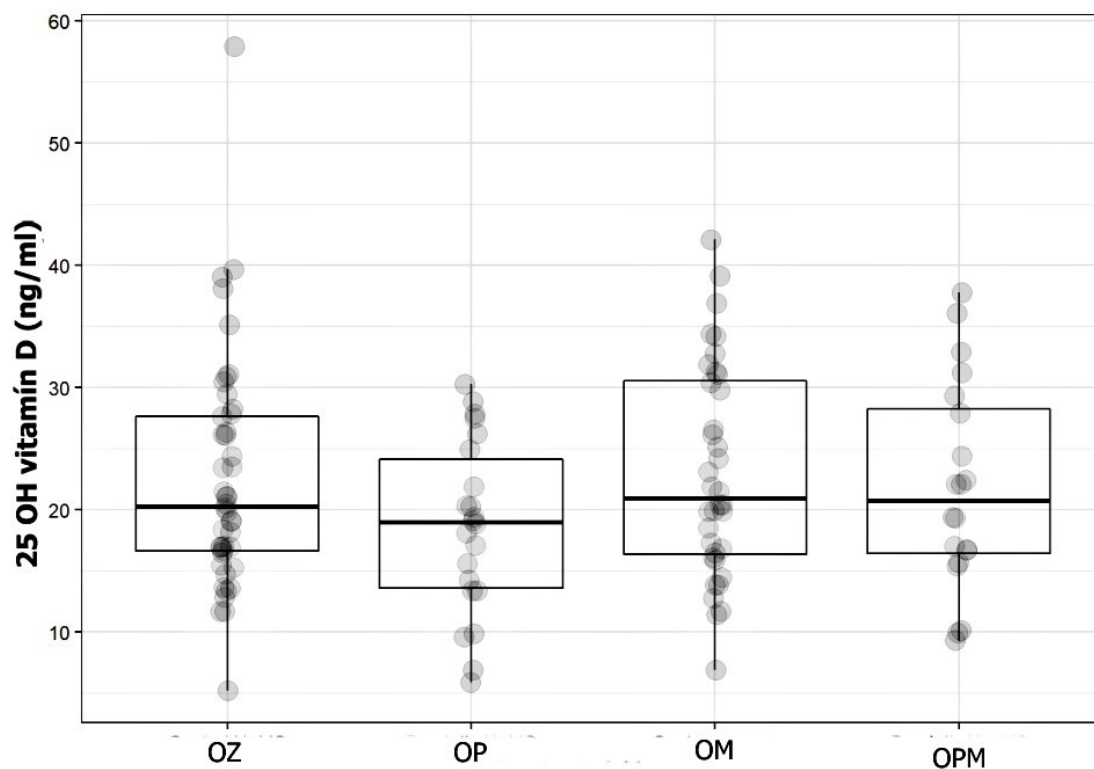
Graf 7. Hodnoty DNA/RNA poškození v séru v podskupinách dle přítomnosti MetS

#### 7.1.4 Koncentrace vitamínu D v séru

V koncentracích vitamínu D mezi skupinou osob s psoriázou a bez psoriázy nebyl statisticky významný rozdíl, stejně tak mezi podskupinami účastníků studie (tab. 7, 8; graf 8, 9).



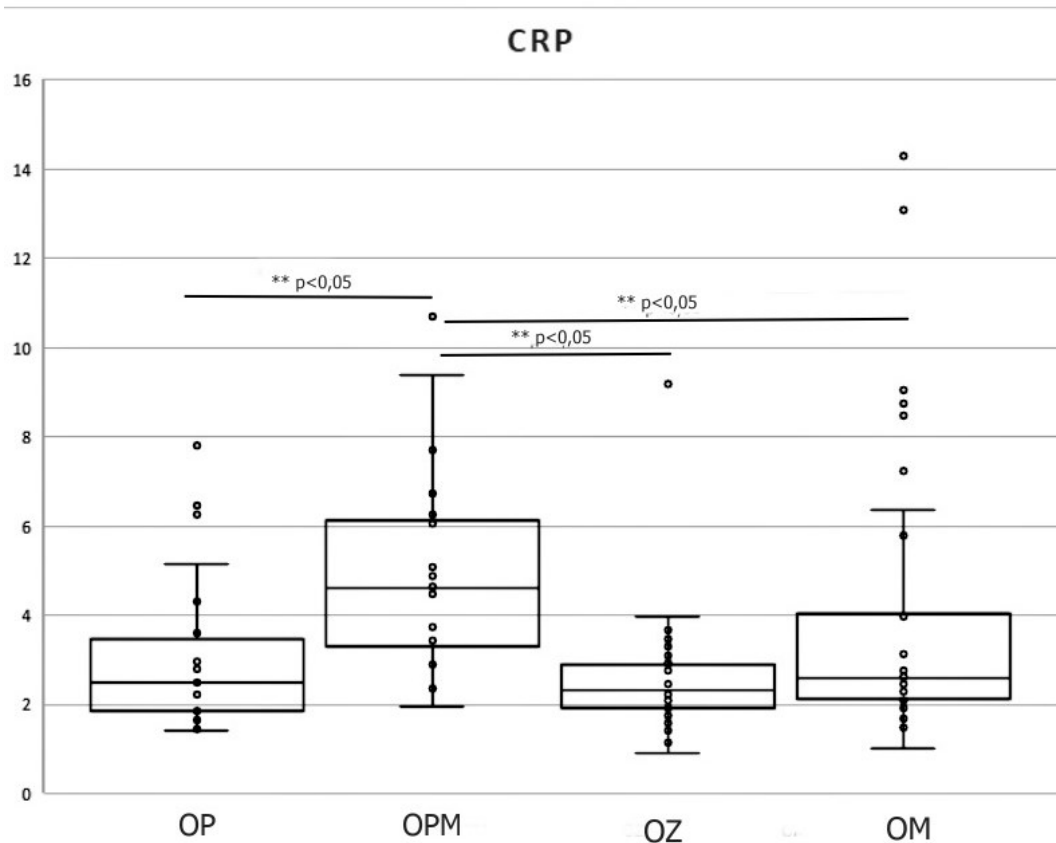
Graf 8. Hodnoty vitamínu D u ObP all a OP all



Graf 9. Hodnoty vitamínu D v séru v podskupinách dle přítomnosti MetS

### 7.1.5 Koncentrace CRP v séru

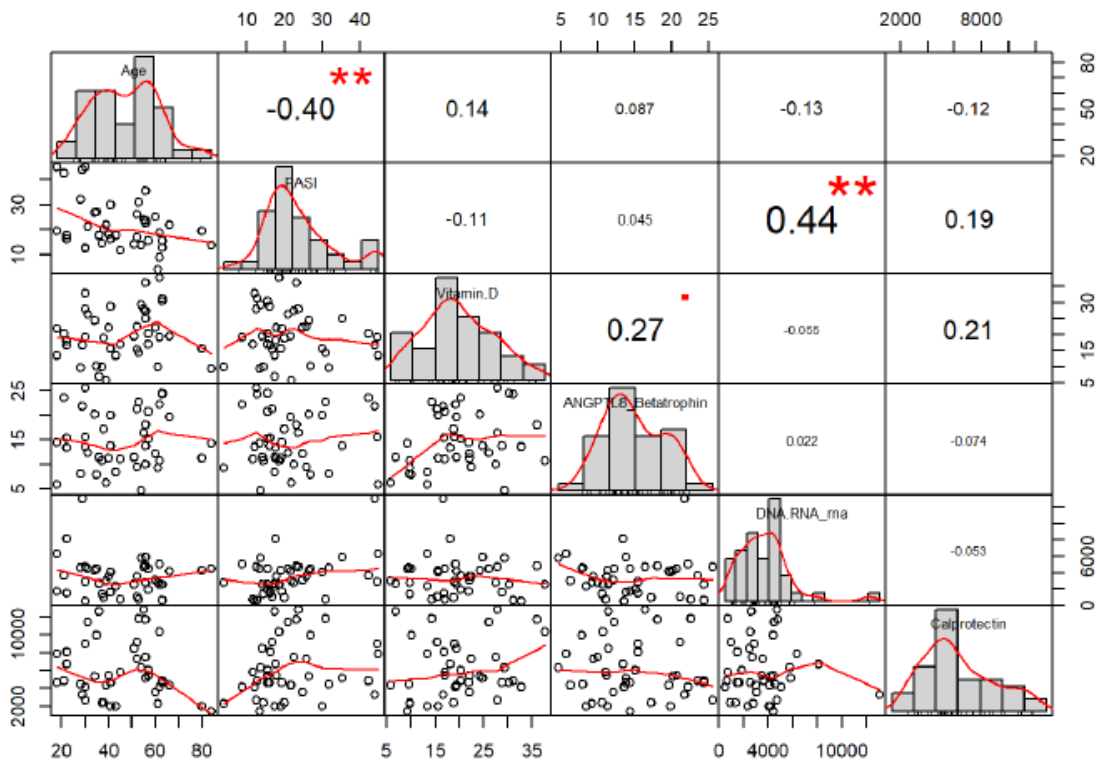
Hodnoty CRP se nelišily mezi hlavními skupinami OP all a Ob Pall, ale statisticky lišily mezi skupina účastníků. Mezi OP a OPM, OPM a OZ a OPM a OM ( $p < 0,01$ ). Mezi OM a OZ sice rozdíl byl, ale ne statisticky významný. Nižší hodnoty byly u OZ (tab. 8, 9; graf 10).



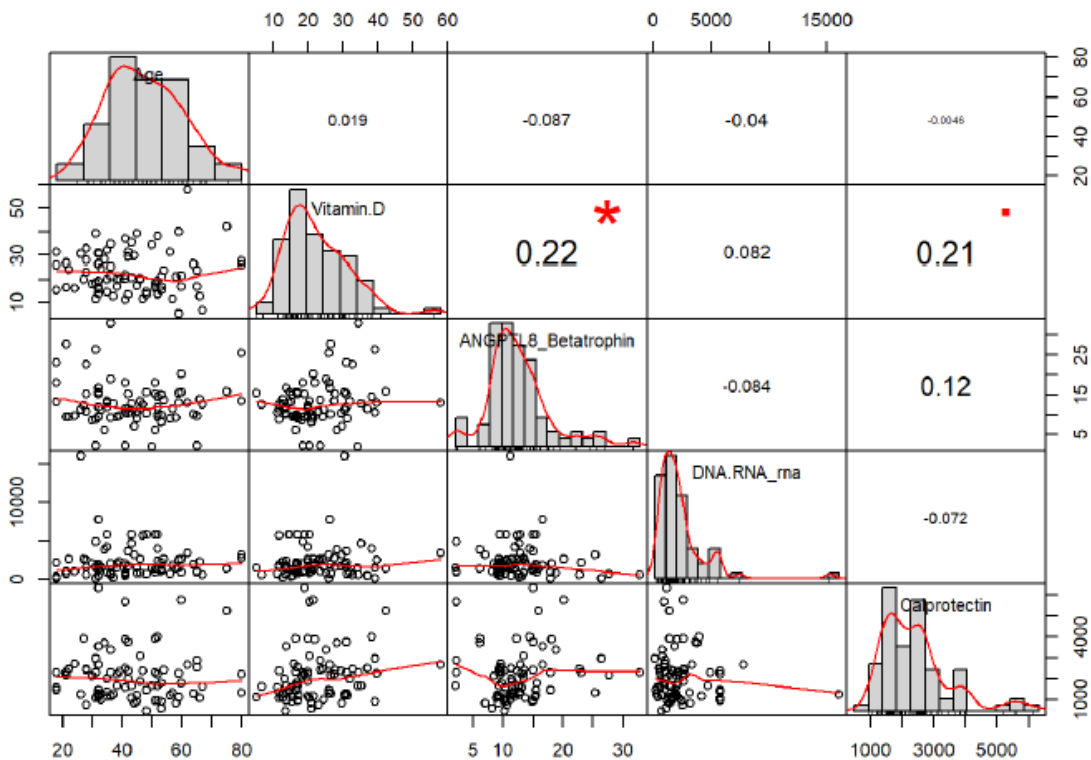
Graf 10. Hodnoty CRP u skupin účastníků v závislosti na přítomnosti MetS

### 7.1.6 Korelace mezi měřenými parametry ve skupinách osob

Při zjišťování vztahů mezi jednotlivými měřeními parametry bylo odhaleno několik korelací. Ve skupině OP all byla statisticky významná korelace mezi PASI a DNA/RNA poškozením (0,44;  $p < 0,01$ ). Byla odhalena také negativní korelace s PASI a věkem (-0,40;  $p < 0,01$ ). Statisticky významná korelace byla také mezi vitamínem D a ANGPTL8, a to v obou skupinách, OP all a ObP all (graf 11, 12).



Graf 11. Korelace parametru u OP all



Graf 12. Korelace parametru u osob ObP all



## 7.2 Studie 2

Ve druhé studii bylo celkem 85 osob: 45 osob s psoriázou (OP all), z nichž 24 mělo MetS a 21 bylo bez MetS (OPM a OP). Ve skupině osob bez psoriázy (ObP all) bylo 40 osob, z nichž 33 netrpělo MetS a pouze 7 mělo metabolický syndrom (OZ a OM). Výskyt MetS byl jednoznačně vyšší mezi PO all ( $p < 0,01$ ). Věkové rozložení OP all a ObP all se mezi skupinami nelišilo. Stejně tak nebyl rozdíl v PASI mezi OP a OPM (Tab. 10–13; graf 15).

	non-MetS	MetS
<b>Osoby bez psoriázy (Ob Pall)</b>	33	7
<b>Osoby s psoriázou (OP all)</b>	21	24

Tab. 10. Struktura účastníků studie 2

	non-MetS	MetS	p value
<b>OP all</b>	24 (53 %)	21 (47 %)	p<0.01
<b>ObP all</b>	33 (83 %)	7 (18 %)	

Tab. 11. Zastoupení osob s metabolickým syndromem ve skupinách OP all a ObP all

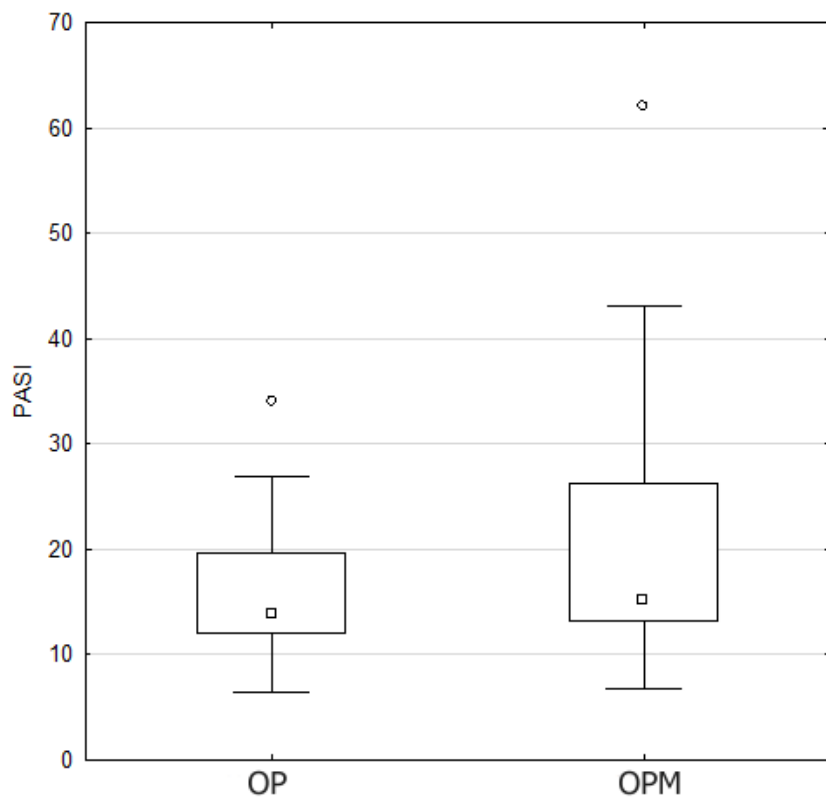
Věk	medián	Q1	Q3
<b>OP all</b>	52,87	40,45	67,58
<b>ObP all</b>	50,45	36,92	57,42

Tab. 12. Věkové složení skupiny OP all a ObP all

	ObP all			OP all		
	medián	Q1	Q3	medián	Q1	Q3
<b>BMI</b>	24,0	32,1	27,5	28,0	24,8	30,4
<b>GLN</b>	4,26	3,63	4,66	4,77	4,40	5,46
<b>TAG</b>	1,23	0,84	1,64	1,57	0,98	2,02
<b>HDL</b>	1,30	1,16	1,52	1,08	0,91	1,28
<b>OP</b>	88	80	99	98	87	103
<b>sTK</b>	130	120	140	130	125	140
<b>dTK</b>	80	75	85	90	80	95

Tab. 13. Metabolické ukazatele všech účastníků studie

**Vysvětlivky:** GLN: glukóza na lačno; OP: obvod pasu, sTK: systolický krevní tlak, dTK: diastolický krevní tlak



Graf 13. PASI u osob s psoriázou non-MetS a MetS

**Vysvětlivky:** Box zachycuje interkvartilové rozpětí hodnot, hodnotu mediánu (bod v boxu) a odlehle hodnoty (stejný systém využit u dalších grafů).

### 7.2.1 Koncentrace clusterinu v séru

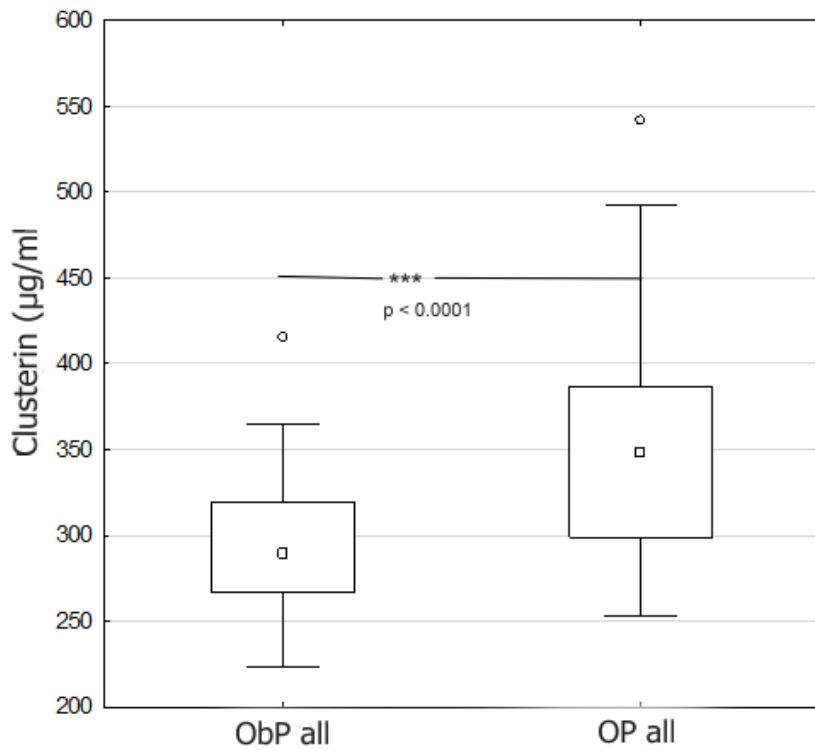
Koncentrace clusterinu v séru byla výrazně vyšší u OP all v porovnání se ObP all ( $p < 0,0001$ ). U OPM byly hodnoty clusterinu nižší než u OP ( $p < 0,05$ ). Při porovnání hodnot clusterinu mezi OP a OZ byly hodnoty zvýšené u OP ( $p < 0,0001$ ). Psoriáza sama tedy zvyšuje hodnoty clusterinu (tab. 14, 15; graf 14, 15).

<b>Clusterin (µg/ml)</b>				
	<b>medián</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>p value</b>
<b>OP all</b>	348	299	387	p<0,0001
<b>ObP all</b>	289	267	319	
<b>Elafin (pg/ml)</b>				
<b>OP all</b>	309000	18800	79400	p<0,05
<b>ObP all</b>	22250	14700	40400	

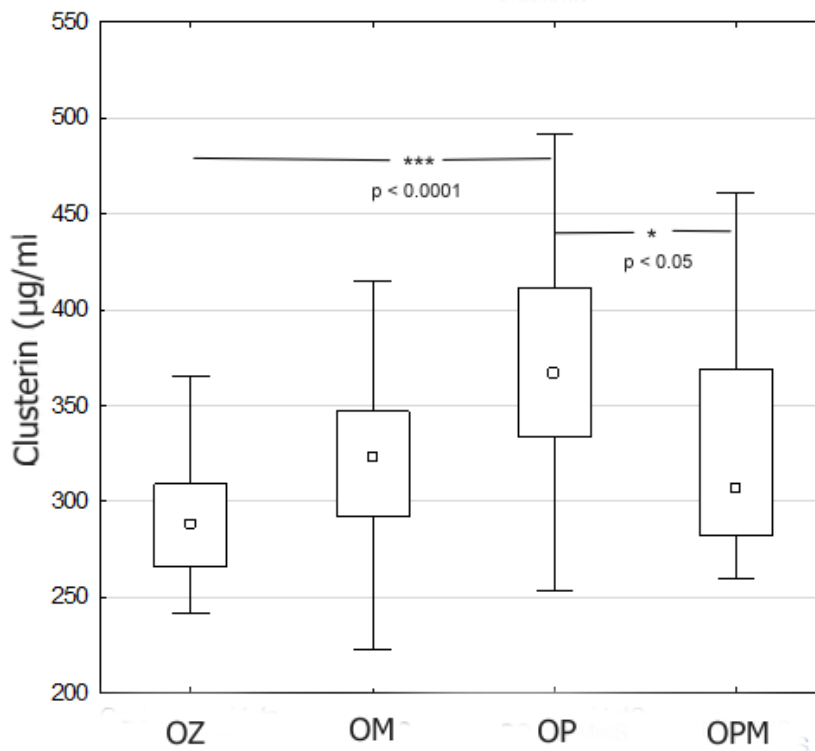
Tab. 14. Hodnoty clusterinu a elafinu ve skupinách OP all a ObP all

<b>Clusterin (µg/ml)</b>				
	<b>medián</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>p value</b>
<b>OM</b>	323	306	337	NS
<b>OZ</b>	288	266	309	
<b>OPM</b>	307	282	369	p<0,05
<b>OP</b>	367	344	441	
<b>Elafin (pg/ml)</b>				
<b>OM</b>	25100	14700	33150	NS
<b>OZ</b>	21000	14800	42400	
<b>OPM</b>	27300	19325	149000	NS
<b>OP</b>	33900	18725	95500	

Tab. 15. Hodnoty clusterinu a elafinu v podskupinách dle přítomnosti MetS



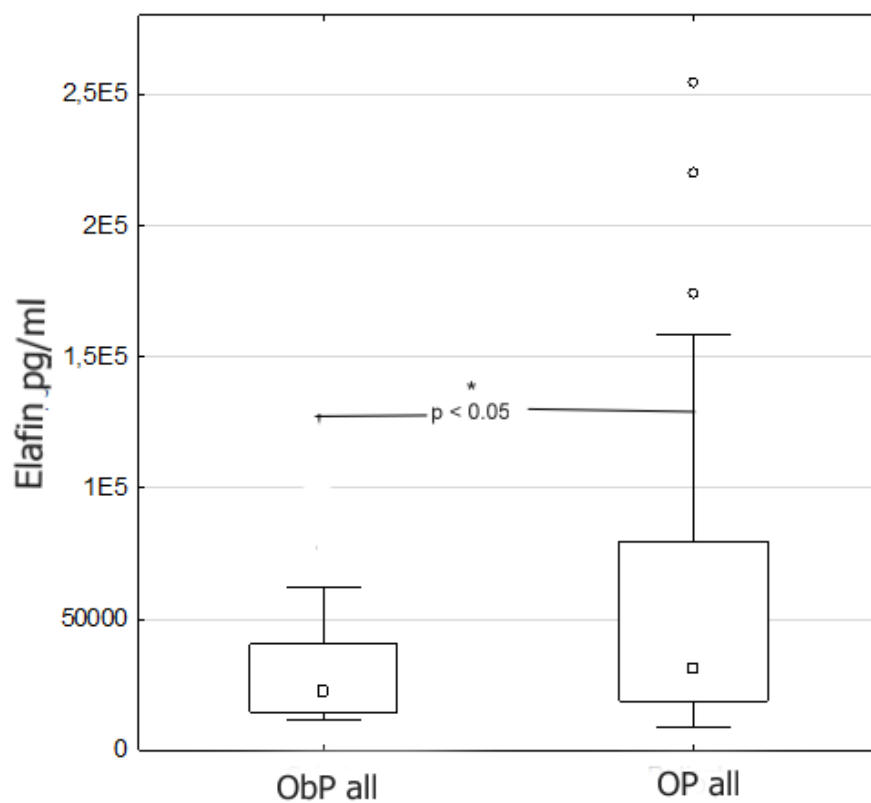
Graf 14. Hodnoty sérového clusterinu u ObP all a OP all



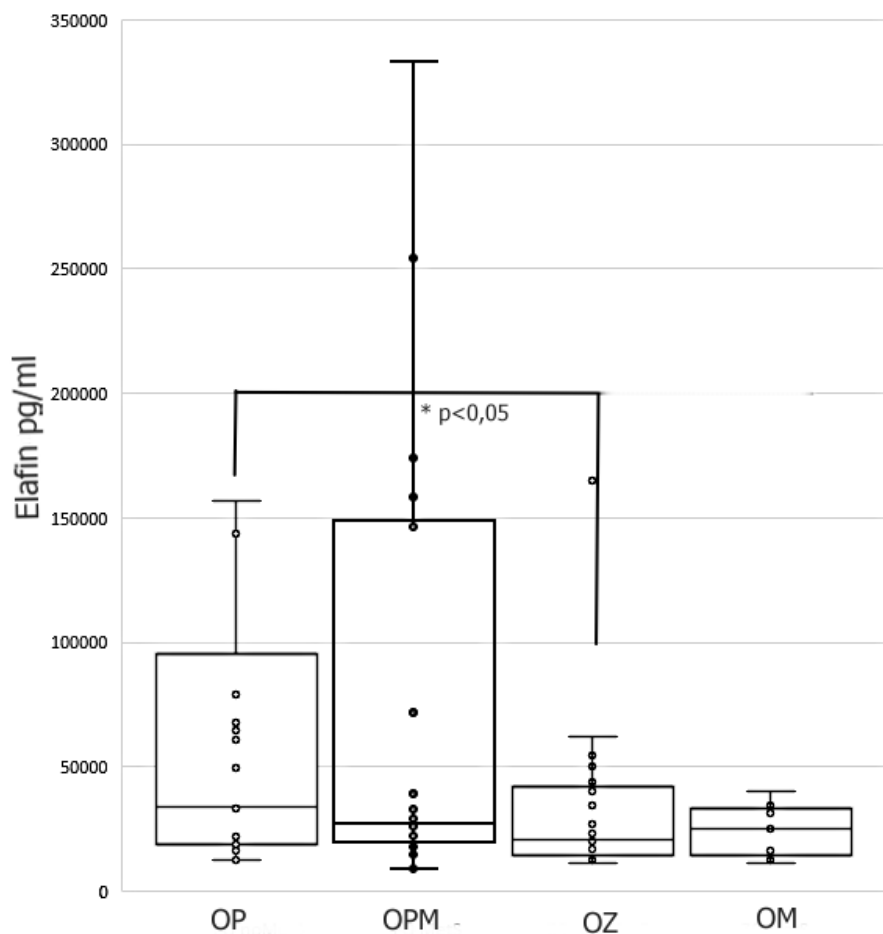
Graf 15. Hodnoty sérového clusterinu v podskupinách dle přítomnosti MetS

## 7.2.2 Koncentrace elafinu v séru

Sérový elafin byl výrazně zvýšený u OP all v porovnání s ObP all ( $p < 0,05$ ). Podskupinová analýza odhalila pouze rozdíl mezi hodnotami elafinu u OZ a OPM ( $p < 0,05$ ) (tab. 15, 16; graf 16, 17).



Graf 16. Hodnoty sérového elafinu u ObP all a OP all



Graf 17. Hodnoty sérového elafinu u podskupin dle přítomnosti MetS

### 7.2.3 Korelace mezi hodnocenými parametry

V obou skupinách a podskupinách jsme vyhodnocovali možné závislosti mezi všemi parametry, tj. vzájemné korelace mezi clusterinem, elafinem, věkem, BMI, PASI, obvodem pasu. Statisticky signifikantní korelace byla nalezena pouze mezi clusterinem a obvodem pasu u OP ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,01$ ). Ve skupině OZ byla nalezena korelace blíží se statistické významnosti mezi elafinem a věkem ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,059$ ).

### 7.3 Studie 3

Ve třetí studii bylo celkem 41 osob s psoriázou, z nichž 21 mělo MetS (OPM) a 20 mělo pouze psoriázu bez MetS (OP). Věk, pohlaví a výskyt kuřáků se mezi skupinami nelišil (tab. 16). Parametry, které jsou typické pro diagnostiku MetS, byly vyšší u účastníků s OPM v porovnání s OP: glukóza nalačno, HDL, TAG, BMI, obvod pasu a systolický krevní tlak ( $p < 0,02$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,01$ ; Tab. 17).

	<b>Věk; medián, Q1-Q3</b>	<b>Nekuřáci / kuřáci</b>	<b>Pohlaví</b>
<b>OPM</b>	55 (45,4–68,6)	12 / 9	10 žen; 11 mužů
<b>OP</b>	51,9 (33,6–66,5)	13 / 7	9 žen; 11 mužů

Tab. 16. Demografická data účastníků studie 3



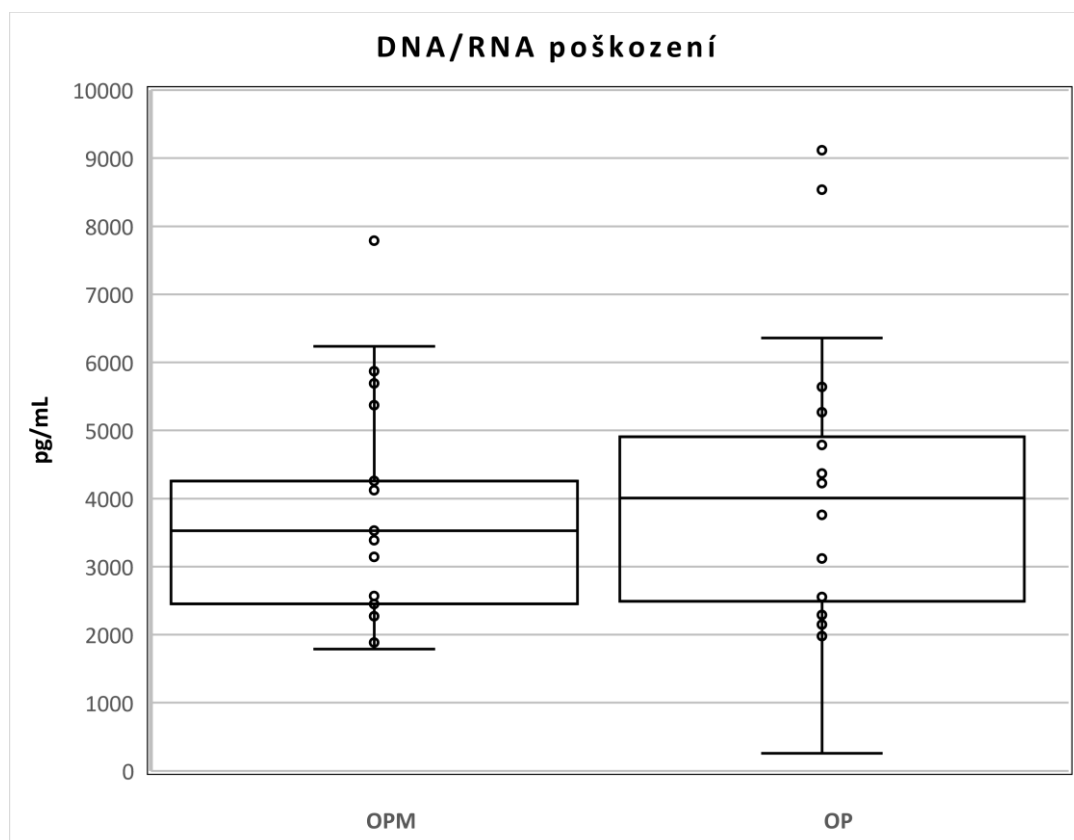
		medián	Q1	Q3	min.	max.	p value
<b>Glu mmol/l</b>	OPM	5,1	4,53	6,91	2,79	9,64	p<0,02
	OP	4,48	3,7	4,97	0,77	12,59	
<b>Chol mmol/l</b>	OPM	4,7	4,23	5,49	2,61	6,95	NS
	OP	4,77	4,2	5,45	2,58	5,93	
<b>HDL mmol/l</b>	OPM	0,91	0,83	01.05	0,66	1,46	p<0,001
	OP	1,27	1,09	1,46	0,9	2,08	
<b>TAG mmol/l</b>	OPM	1,92	1,75	2,66	0,65	6,01	p<0001
	OP	1,01	0,9	1,46	0,57	2,35	
<b>LDL mmol/l</b>	OPM	2,64	2,24	3,47	1,13	4,79	NS
	OP	2,92	2,17	3,5	1,2	4,22	
<b>BMI</b>	OPM	30,5	28,1	32,2	25,4	44,7	p<0,001
	OP	24,75	24,3	28,45	20,5	30,8	
<b>Obvod pasu cm</b>	OPM	103	98	111	92	132	p<0,001
	OP	88,5	84	98	68	110	
<b>sTK mmHg</b>	OPM	140	130	150	115	185	< 0.01
	OP	130	121	140	100	155	
<b>dTK mmHg</b>	OPM	90	88	100	70	110	NS
	OP	90	81	95	70	110	
<b>PASI</b>	OPM	15,6	13,2	30,5	6,8	62,1	NS
	OP	14,7	12,15	20,15	6,4	34	
<b>DoI roky</b>	OPM	8	4,5	22	0	61	NS
	OP	10	6,25	19,5	0	38	

Tab. 17. Biochemické parametry u OP a OPM

**Vysvětlivky:** Glu, glukóza nalačno; Chol, celkový cholesterol; nonHDL, non-high-density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein, BMI, body mass index; sTK, systolický krevní tlak; dTK, diastolický krevní tlak; DoI, doba trvání nemoci; NS: statisticky nesignifikantní

### 7.3.1 DNA/RNA poškození

Míra oxidačního poškození DNA/RNA se mezi skupinami účastníků nelišila (OPM; medián 3528, Q1–Q3 2451–4814; OPP, medián 4009, Q1–Q3 2356–5148; pg/ml;  $p = 0.611$ ) (graf 18).



Graf 18. Hodnoty oxidačního poškození DNA/RNA u OP a OPM

**Vysvětlivky:** Box zachycuje interkvartilové rozpětí hodnot, hodnotu mediánu (linka v boxu) a odlehlé hodnoty (stejný systém využit u dalších grafů).

### 7.3.2 Chromozomální aberace

Mezi skupinami OP a OPM nebyl statisticky významný rozdíl mezi celkovým počtem aberací, strukturálními a numerickými aberacemi (Tab. 18, 19). V obou skupinách však byl výrazně vyšší výskyt aberací než u zdravé populace, kde je limit (2 % vs. >5 %). Celkově jsme našli 120 aberací v 2100 buňkách (5,7 %) u OPM a 105 aberací ve 2000 buňkách (5,3 %) u OP. Počet strukturálních aberací byl 116 a 105 (5,5 % a 5,3 %) počet numerických aberací (NAB) byl 4 a 0 (0,2 % a 0 %) (Tab. 20). Pokud se podíváme na individuální analýzu, je patrné, že vyšší výskyt

strukturálních i numerických aberací je mezi OPM, kde měly dvě osoby počet aberací  $\geq 10\%$  celkový počet buněk s aberacemi (ABB) a v této skupině se objevily také 4 numerické aberace.

Výskyt aberací byl překvapivě vyšší ve skupině kuřáků OPM ( $p < 0,05$ ; graf 19). Kouření u OP nezvyšovalo výskyt aberací.

	<b>ABB</b>	<b>SAB</b>	<b>NAB</b>
<b>OPM (2100 buněk)</b>	120 (5,7 %)	116 (5,5 %)	4 (0,2 %)
<b>OP (2000 buněk)</b>	105 (5,3 %)	105 (5,3 %)	0

Tab. 18. Četnost aberací, celkový počet aberovaných buněk, počet buněk se strukturálními a numerickými aberacemi

**Vysvětlivky:** ABB celkový počet buněk s aberacemi; SAB, strukturální aberace, NAB, numerické aberace

	<b>ABB</b> medián; Q1, Q3, min., max.	<b>SAB</b>	<b>NAB</b> (celkem)	<b>p value</b>
<b>OPM</b>	6; 4; 7; 2; 11	5; 4; 7; 2; 11	4	NS
<b>OP</b>	5; 4; 6; 0; 9	5; 4; 6; 0; 9	0	

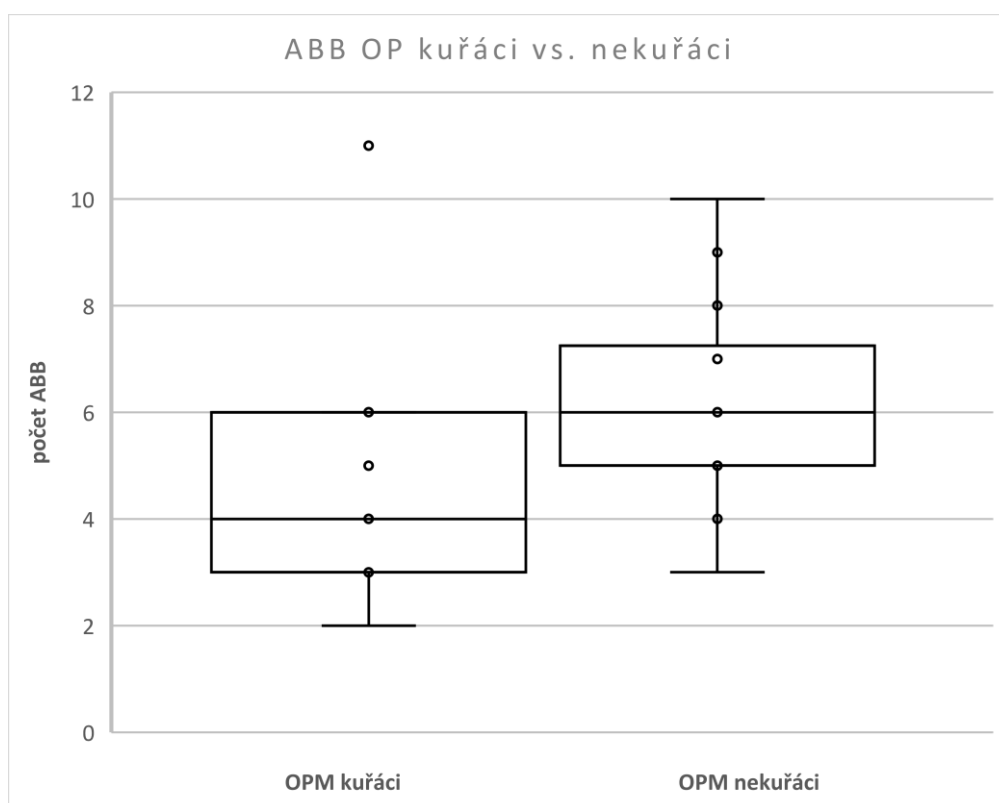
Tab. 19. Výskyt aberací ve skupinách účastníků s a bez MetS

**Vysvětlivky:** ABB celkový počet buněk s aberacemi; SAB, strukturální aberace, NAB, numerické aberace

	OP	OPM
>5 % ABB	8 (40 %)	11 (52,4 %)
≥ 10 % ABB	0 (0 %)	2 (9,5 %)
NAB	0 (0 %)	4 (19 %)

Tab. 20. Individuální analýza, počty osob s aberacemi v obou skupinách

**Vysvětlivky:** ABB celkový počet buněk s aberacemi; SAB, strukturální aberace, NAB, numerické aberace

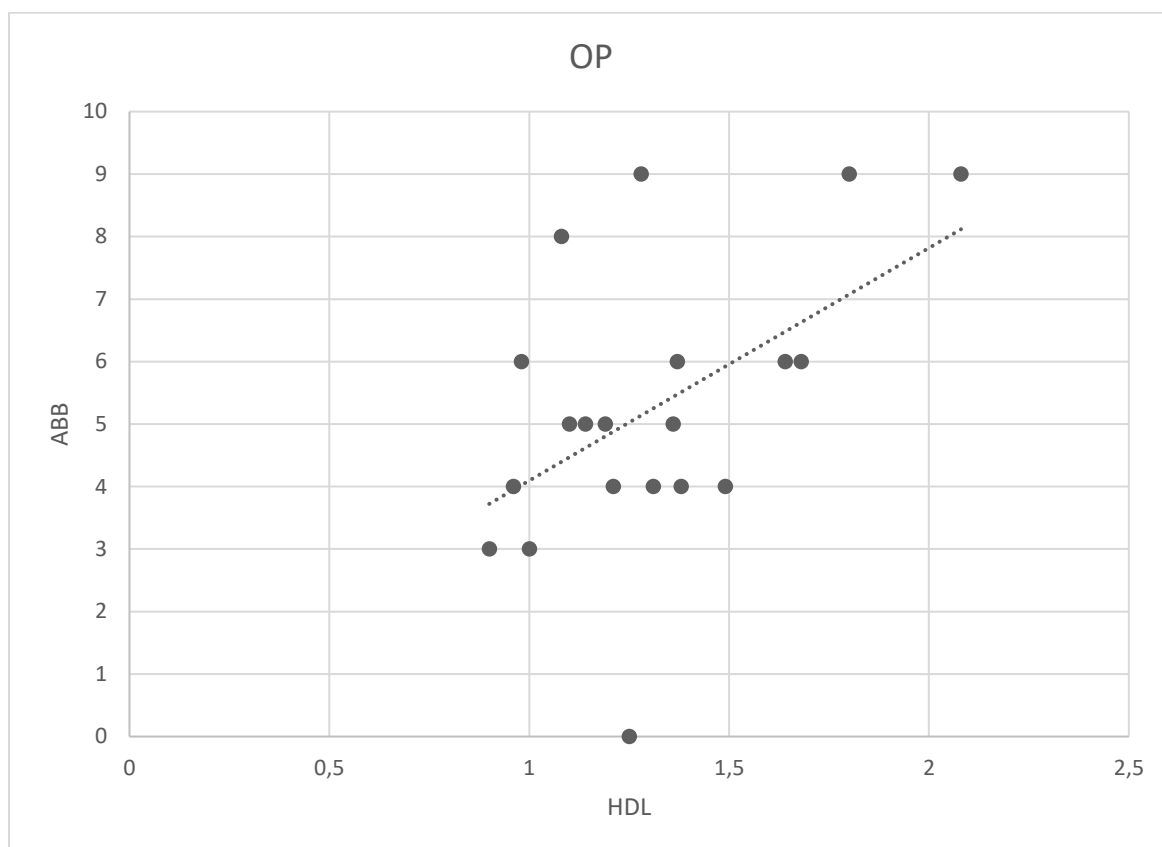


Graf 19. Celkový počet aberovaných buněk u OPM dle kouření

**Vysvětlivky:** Horizontální linie boxů určují medián, jejich konce 25. a 75. percentil, linie mimo boxy 10. a 90. percentil.

### 7.3.3 Korelace mezi sledovanými parametry a aberacemi

Korelační analýza odhalila pouze pozitivní korelaci mezi ABB a HDL u OP (Spearman correlation 0,44;  $p < 0,02$ , graf 20).



Graf 20. Korelace mezi počtem ABB a HDL u OP

**Vysvětlivky:** Scatter plot ukazuje vztah mezi počtem ABB a HDL. Jednotlivé body jsou hodnoty každého účastníka. Protínající linie odráží korelaci.

## 8. Diskuse

Metabolický syndrom je chronický zánětlivý stav zvyšující morbiditu i mortalitu osob, které jím trpí. Dysregulace metabolismu tuků a glukózy a fungování imunitního systému se negativně podepisuje na celém organismu. Mezi komorbiditami spojenými s metabolickým syndromem dominují kardiovaskulární nemoci, inzulinorezistence či diabetes mellitus typu II, poškození jater a jiné typy zánětlivých onemocnění, mezi něž patří také psoriáza. Již v úvodu jsme nastínili, že existují překryvy v patologické imunoreaktivitě mezi těmito dvěma chorobami. Zmíníme např. důležitou aktivitu Th17, která je zvýšená.<sup>474</sup>

V naší studii se ukázalo, že metabolický syndrom je častější u osob s psoriázou v porovnání s osobami bez ní. Obzvláště ve druhé studii byl rozdíl statisticky signifikantní (45 % vs. 48 % a 18 % vs. 47 %;  $p < 0,05$ ). Vyšší prevalence psoriázy u metabolického syndromu byla potvrzena v dalších studiích. Metabolický syndrom vytváří vhodné prostředí vznik a udržování aktivity psoriázy.<sup>475,476</sup> Xiao a kol. zjistili, že dyslipidémie zvyšuje riziko vzniku psoriázy. Zaměřili se však také na specifické lipidy, nejen obecné konstatování, a potvrdili, že hlavní roli hraje nižší hladina HDL a vyšší hladiny triglyceridů. To zvyšuje riziko psoriázy o 16,6 a 10,6 %. U žen je riziko ještě patrnější a nižší hladiny HDL a vyšší triglyceridy zvyšují riziko psoriázy o 16,9 a 19,7 %.<sup>477</sup> U osob s metabolickým syndromem, v jehož diagnostice hrají roli oba zmíněné lipidové parametry, je tedy důležité snížit hodnoty triglyceridů a zvýšit HDL, aby se riziko vzniku psoriázy snížilo.

Námi vybrané parametry jsou úzce spjaté s patologickými pochody u metabolického syndromu i psoriázy. To nám umožnilo nejen zhodnotit koncentrace parametrů, ale také porovnat parametry mezi osobami a psoriázou bez metabolického syndromu a osobami bez psoriázy s metabolickým syndromem. Nejprve jsme vybrali tři hlavní parametry reflektující zánětlivé procesy, a to kalprotektin, angiopoietin like protein 8 a DNA/RNA poškození. K těmto parametrům jsme přidali také vitamín D, který aktivitu imunitního systému a průběh zánětu moduluje. Vzhledem k tomu, že se nám podařilo získat kvalitní výsledky v první studii a byla možnost sestavit druhou dostatečně velkou skupinu dobrovolníků, jsme se rozhodli doplnit trojici parametrů o další dva, a to clusterin, který je velmi úzce spjatý s metabolickým syndromem, a elafin, jenž je spojený se zánětem. Oba vykazují na rozdíl od parametrů v první části studie tlumivé účinky a jejich zvýšení může představovat kompenzační mechanismus,

který může vést ke snížení následků zánětlivých procesů v přítomnosti metabolického syndromu a psoriázy.<sup>478,479</sup> Jelikož se nám v obou částech studií podařilo potvrdit, že u osob s metabolickým syndromem a psoriázou a jejich kombinací probíhají zánětlivé procesy, rozhodli jsme se zjistit, zda je zde také genotoxické riziko. Zvolili jsme osoby s psoriázou a s bez metabolického syndromu, jelikož taková studie doposud nebyla vytvořená. Je známo, že právě zánět a s ním související oxidační stres mohou narušit stabilitu genomu a vést k rozvoji mnoha patologií, včetně nádorových onemocnění.<sup>480</sup>

### 8.1.1 Studie 1

CRP jsme hodnotili pouze v první studii, neboť je velké množství studií, které potvrzují zvýšení hladiny u osob s psoriázou a metabolickým syndromem, což jsme viděli i v naší studii.<sup>481,482</sup>

Kalprotektin je známý hlavně v souvislosti s nespecifickými střevními záněty. Jeho využití coby ukazatel zánětu je však mnohem širší. V naší studii jsme zaznamenali nejvyšší hodnoty u osob s psoriázou v porovnání se skupinou osob bez psoriázy nezávisle na přítomnosti metabolického syndromu. Zvýšené hodnoty kalprotektinu jsou opakovaně zaznamenávány u osob s metabolickým syndromem a osob s psoriázou. V některých studiích byla potvrzena korelace mezi tíží psoriázy a kalprotektinem. V naší studii jsme také tuto našli korelaci, ta však nebyla statisticky významná.<sup>483–485</sup>

U osob s psoriázou, metabolickým syndromem a kombinací obou nemocí byly hodnoty kalprotektinu v naší studii vyšší než u zdravých osob. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány u osob s psoriázou a metabolickým syndromem. Kombinace psoriázy a metabolického syndromu tedy zvyšuje hodnoty kalprotektinu více než obě patologie samostatně. Jednalo se však o nestatisticky významný rozdíl. K podobným výsledkům dospěli např. Cheng a kol., kteří zjistili, že u psoriatických s kardiovaskulárním postižením, které je typické také pro metabolický syndrom, tj. přítomnost aterosklerotických plaků v karotidě, byla vyšší koncentrace kalprotektinu než u osob s psoriázou, které cévní poškození neměly. V jejich studii je tedy kombinace obou patologií (psoriázy a kardiovaskulárního onemocnění) zodpovědná za vyšší hodnoty kalprotektinu než psoriáza samotná.<sup>486</sup> V novější studii Cheng a kol. potvrdili, že hodnoty sérového kalprotektinu jsou nezávislé spojené s plaky v karotidách u pacientů s psoriatickou artritidou bez diagnózy kardiovaskulárního onemocnění.<sup>487</sup> Berg a kol. sledovali

vliv více typu S100 proteinů, včetně kalprotektinu na velikost na lipidy bohatého nekrotického jádra v ateromových plátech v karotických tepnách osob s psoriázou. Je známé, že tvorba těchto jader je závislá na tíži psoriázy. Autoři zjistili, že je to právě koncentrace kalprotektinu, která stojí za vznikem a progresí nekrotických jader v plátech. Snížení exprese kalprotektinu pomocí biologické léčby vedle také ke zmenšení plochy nekrotických jader.<sup>488</sup> Psoriáza je tedy úzce spjatá s kalprotektinem, který je asociován s poškozením kardiovaskulárního systému.

Pokud se v naší studii podíváme na hodnoty kalprotektinu ve skupině osob bez psoriázy (osoby zdravé a osoby s metabolickým syndromem), bylo zjištěno, že hodnoty kalprotektinu byly nepatrně vyšší u osob, které měly metabolický syndrom. Rozdíl nebyl statisticky významný. Metabolický syndrom samotný tedy nemá potenciál výrazně zvyšovat hladiny kalprotektinu v porovnání s psoriázou samotnou. Naše výsledky odpovídají dalším studiím, které také zachytily zvýšení hodnot u osob s metabolickým syndromem, byť výraznější než my.

Byla popsána také asociace mezi hodnotami kalprotektinu a komplikacemi, které metabolický syndrom provázejí, např. diabetem typu II. Pedersen a kol. zdokumentovali zvýšení hladin kalprotektinu u osob s diabetem typu II a metabolickým syndromem a korelaci s BMI, váhou, obvodem pasu a boků a negativní korelaci s CRP, glukózou na lačno a HDL.<sup>489</sup> Souvislost mezi hodnotami kalprotektinu byla odhalena Calceterra a kol. dokonce u dětí. Děti a nadváhou a obezitou mají vyšší hodnoty kalprotektinu, které byly také spojeny s přítomností inzulinorezistence a hyperglykémie.<sup>490</sup> V naší studii jsme však tyto korelace mezi BMI, hodnotami krevního cukru atd. neodhalili. Saenz-Pipao a kol. také prokázali, že jsou vyšší u osob s periferní arteriální nemocí. Poškození cév provází jak metabolický syndrom, tak psoriázu.<sup>491</sup>

Zajímavé výsledky zaměřující se na zánětlivou odpověď u pacientů s obezitou a diabetem přinesli Catalán a kol. V jejich studii korelovaly hodnoty kalprotektinu s expresí mRNA CD68, tj. molekula exprimovaná monocyto-makrofágovou řadou, MCP1 (monocyte chemotactic protein 1), integrinu  $\alpha$ -M (CD11B) a NADPH oxidázy 2. Tyto korelace byly znatelná hlavně v případě kombinace obezity a diabetu.<sup>492</sup> V naší studii jsme v rámci základního zjištění systémového zánětu použili CRP. To bylo nejvyšší u osob s psoriázou a metabolickým syndromem, následovali psoriatici a osoby s metabolickým syndromem. Statisticky významné však byly rozdíly v hodnotách osob s psoriázou a metabolickým syndromem vs. osoby s psoriázou a osoby s metabolickým syndromem vs. osoby zdravé. Dle CRP je možné vyvodit,



že v organismu psoriaticků i osob s metabolickým syndromem a jejich kombinacemi jsou rozdíly v intenzitě zánětu, byť nenasvědčují tomu, že jde o zánět akutní. Metabolický syndrom samotný je spojen s nižšími hodnotami CRP, stejně tak kalprotektinu, v porovnání s osobami s psoriázou. Psoriáza samotná je silnějším zánětlivým impulzem než metabolický syndrom.

Pokud se podíváme na pochody v imunitním systému, které mohou vést ke zvýšení obou těchto parametrů obzvláště, pokud jsou patologie v kombinaci, můžeme zmínit např. aktivaci signálních cest spojených se zvýšením počtu Th17 lymfocytů a produkce IL-17. Jeho produkce roste u psoriázy i u metabolického syndromu a aterosklerózy. Je tedy přítomná duplikované zapojení IL-17.<sup>493</sup> Pirowska a kol. se věnovali hladinám IL-17, IL-23 a TNF- $\alpha$  u osob s psoriázou, psoriatickou artritidou v kombinaci s metabolickým syndromem. Nejvyšší hladiny sledovaných parametrů byly zaznamenány u pacientů s psoriázou a metabolickým syndromem či artritidou. Tedy u kombinace zánětlivých onemocnění či těžkého průběhu jednotlivých onemocnění.<sup>494</sup> Do intenzity zánětu zasahují i další faktory, mezi něž nepochybně patří i oxidační stres. Jeho zvýšení je potvrzeno u všech zánětlivých onemocnění, psoriázu a metabolický syndrom nevyjímaje. Oxidační stres je silně poškozuje a prozánětlivý. Jeho vlivem dochází také k poškození DNA, tj. oxidaci bází. To může vyvolat nevratné změny, tj. oxidační stres působí genotoxicky a mutagenně. Studie přinesly důkazy, že oxidační stres u metabolického syndromu je spojený se zvýšením výskytu poškození DNA.<sup>495,496</sup> Babakr a kol. publikovali v tomto roce studii, v níž popsali korelaci mezi hypercholesterolemií, hypertriglyceridemií, vysokými hodnotami LDLA a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinem, což je známka oxidace, a tedy i poškození DNA.<sup>497</sup> Se stejnou situací se setkáváme také u psoriázy. Zvyšuje se oxidační stres (např. hodnoty malondialdehydu a pokles aktivity antioxidačních enzymů) a výskyt poškození DNA/RNA.<sup>498,499</sup>

Výsledky naší studie jsou v souladu s předešlými studiemi. Míra poškození DNA/RNA byla vyšší u všech osob s psoriázou, tj. bez i s metabolickým syndromem, v porovnání se všemi osobami bez psoriázy. Kombinace psoriázy a metabolického syndromu byla nejvíce DNA/RNA poškozující. Tyto osoby měly výrazně vyšší hodnoty než osoby ze zbylých sledovaných skupin. I psoriáza samotná vyvolala větší poškození než metabolický syndrom u osob bez psoriázy. Míra oxidačního poškození nukleových kyselin pozitivně korelovala s PASI, což je také v souladu s předešlými studiemi.

Do modulace zánětlivých procesů se může zapojit také angiopoietin-like protein 8, který je však nejvíce znám jako faktor ovlivňující metabolismus tuků a sacharidů. Jeho exprese roste v zánětlivém prostředí (např. vlivem TNF- $\alpha$ , jehož koncentrace je vyšší u psoriázy i metabolického syndromu), je stimulována příjmem potravy, hladinou glukózy a inzuliny, jež jsou vyšší u osob s metabolickým syndromem. Ve studii na hlodavcích zpracovanou Zhang a kol. se potvrdilo zapojení ANGPTL8 do akcelerace fibrotických procesů v játrech v závislosti na vysokém příjmu tuků, kdy ANGPTL funguje jako prozánětlivý faktor. Delece ANGPTL8 vede k omezení zánětu i poškození jater navzdory konzumaci vysokotučné diety.<sup>257</sup>

Klinické studie potvrzují, že hodnoty ANGPTL8 jsou v porovnání se zdravými jedinci vyšší u osob, u nichž je diagnostikována dyslipidémie, kardiovaskulární nemoci, diabetes mellitus, systémový zánětlivý syndrom (SIRS), hepatosteatóza, hypotyreóza, polycystická ovaria atd. V těchto studiích hladiny ANGPTL8 negativně korelují s HDL a LPL a pozitivně s TAG a VEGF (vascular endothelila growth factor).<sup>500–505</sup> Je zde tedy jasná souvislost mezi hladinami ANGPTL8 a metabolickým syndromem, zatímco s psoriázou je v předešlých studiích spojuje pouze zvýšená hladina VEGF.

Není možné nezmínit také studie s výsledky, které výše uvedeným závěrům odporují. Ty prezentovali např. Gómez-Ambrosi a kol. a Wang a kol. V jejich textech byla hodnota ANGPTL8 nižší u osob s obezitou a diabetem typu II.<sup>506,507</sup> Kaewkrasasin a kol. detekovali vyšší hodnoty u pacientů s hyperfaloalbuminemií, zatímco triglyceridémie hodnoty nezvyšovala.<sup>508</sup> Výsledky jsou tedy poněkud konfliktní. Uvažovali jsme o možnosti, že využití rozdílných kitů k hodnocení ANGPTL8 může stát za rozdílnými výsledky. Některé hodnotí štěpné produkty, jiné plnou délku či oboje. Gómez-Ambrosi a kol. však využili pro confirmaci svých výsledků druhý kit jiného výrobce. Analyzoval jak štěpné produkty, tak ANGPTL8 v plné délce. Důvody rozdílných výsledků tedy nemusí být způsobeny použitím různých kitů.

ANGPTL8 není zapojen pouze do metabolismu, ale také zánětu. Ve studii Zanga a kol. jsou popsány imunomodulační účinky ANGPTL8. Jeho aktivace negativně reguluje NF- $\kappa$ B, a snižuje tedy expresi prozánětlivých cytokinů, čímž může limitovat vznik i udržení zánětu.<sup>509</sup> Existují však také studie, které tento imunotlumivý efekt negují. Liao a kol. popsali zapojení ANGPTL8 do degeneračních a degradačních procesů, které jsou spojené se zánětem. Zvyšuje

totiž expresi IL-6, MMP-3 a MMP-9. Tento efekt je možné vysvětlit aktivací různých receptorů a různých signálních cest, a to např. v závislosti na dávce a dalších podmínkách v organismu.<sup>510</sup>

Z dat studií, které jsme zmínili, jsme předpokládali, že hodnoty ANGPTL8 budou zvýšené u osob s metabolickým syndromem a osob s psoriázou. V současné době nejsou studie, které by hodnotily ANGPTL8 u psoriatiků.

Ačkoli jsou metabolický syndrom a psoriáza zánětlivými patologiemi, nebyly hodnoty ANGPTL8 signifikantně vyšší u osob s psoriázou a osob s metabolickým syndromem v porovnání s osobami zdravými. Je však možné říci, že mírné zvýšení bylo patrné u osob s psoriázou s metabolickým syndromem a osob s psoriázou v porovnání s osobami v podskupinách bez psoriázy. V naší studii tedy přítomnost metabolického syndromu samotného nezvyšuje hladiny ANGPTL8, zatímco psoriáza i v kombinaci s metabolickým syndromem je schopná hodnoty navýšit. Tyto výsledky kopírují výsledky ostatních hodnocených parametrů.

Je otázkou, proč nedošlo k signifikantním nárůstům, jak jsme očekávali. Vzhledem ke komplexnosti patologií provázejících metabolický syndrom a psoriázu a multifunkčnosti ANGPTL8 se vysvětlení hledá velmi složitě. Je možné, že existují, i doposud neobjevené, faktory, které inhibují nebo narušují syntézu ANGPTL8 či s tím interagují, podporují jeho eliminaci atd. Ve prospěch nárůstu ANGPTL8 u osob s metabolickým syndromem svědčí např. studie Stefanska a kol., v níž je prokázána pozitivní korelace s hodnotami triglyceridů a autoři označili ANGPTL8 za časný prediktor nárůstu triglyceridů. Studie probíhala za účasti pre- a postmenopauzálních žen.<sup>511</sup> Zvýšení hladin ANGPTL8 bylo zachyceno Wu a kol. také u žen s gestačním diabetem. Autoři dále v pokusu na myších zjistili, že snížení aktivity ANGPTL8 může zlepšit narušený lipidový metabolismus a inzulinorezistenci.<sup>512</sup>

Jiné studie však poukazují na negativní korelace s dalšími faktory, jež jsou spojené s metabolickým syndromem. Gómez-Ambrosi a kol. a Wang a kol. zachytili snížení v hodnotách ANGPTL8. Guo a kol. a Tuhan a kol. popsali negativní korelaci mezi hyperglykemií a inzulinovou rezistencí a hodnotami ANGPTL8. Obě tyto patologie mohou provázet metabolický syndrom a mohly by snížit či zabránit nárůstu ANGPTL8.<sup>513,514</sup> Tyto negativní korelace by mohly být vysvětleny výsledky z pokusů na myších. Zhao a kol.

prokázali, že u diabetických myší ANGPTL8 snižuje glukoneogenezi v játrech, snižuje glykémii nalačno a zvyšuje inzulinosenzitivitu.<sup>515</sup>

K nezvýšení hodnot ANGPTL8 v naší studii by dle studií mohl přispět i vitamín D.

Fu a kol. našli pozitivní korelaci mezi vitamínem D a ANGPTL8. Deficit vitamínu D je tedy spojený s nižšími hodnotami ANGPTL8. To je v naprostém souladu s výsledky naší studie. Hodnoty vitamínu D se nelišily mezi jednotlivými skupinami, ale korelovaly s hodnotou ANGPTL8. V populaci v ČR je vysoká prevalence deficitu vitamínu D. Některé zdroje udávají i hodnoty přes 90 %, obecně se však hovoří o cca 30–60 % Čechů.<sup>516,517</sup> To mohlo v naší studii také sehrát roli a limitovat nárůst ANGPTL8.

Dále je nutné vzít v potaz tvorbu komplexů ANGPTL8 s ANGPTL3 a 4, jejichž exprese roste u osob s obezitou a DMII a je spojen se zánětlivými afekcemi, např. aterosklerózou.<sup>518–520</sup> Je možné, že sekrece ANGPTL8 nepřevyší sekreci ANGPTL3 a 4 dojde k vyvážení volného ANGPTL8 a jeho nezvýšení v plazmě navzdory zvýšené produkci. Je tedy mnoho známých faktorů, které mohly zasáhnout do produkce ANGPTL8 a ovlivnit naše výsledky, které se neshodují s většinovými.

V první části studie jsme tedy zjistili, že psoriáza zvyšuje hodnoty kalprotektinu (indikátor systémového zánětu) a oxidačního stresu. Metabolický syndrom je s nimi také spojen, nikoli však tak významně, jako psoriáza či kombinace psoriázy s metabolickým syndromem. Obě patologie jsou tedy provázané systémovým zánětem. Poněkud konfliktní jsou pak výsledky týkající se ANGPTL8, u nichž jsme nezaznamenali statisticky významné rozdíly mezi podskupinami účastníků studie. Nejnížší hodnoty byly zachyceny u osob s psoriázou bez metabolického syndromu.

Pokud se ještě vrátíme k letmo zmíněnému vitamínu D, tak rozdíly v naměřených hodnotách nebyly statisticky významné, přesto zde byl vidět trend nižších hodnot všech osob se sledovanými patologiemi v porovnání s se všemi osobami bez psoriázy. Tyto výsledky potvrzuje i řada studií, např. Patil a kol., kteří zachytili deficit vitamínu D u osob s psoriázou a metabolickým syndromem. Hodnoty byly statisticky významně nižší u všech osob v porovnání se všemi osobami bez psoriázy.<sup>521</sup> Ke stejnému výsledku v souvislosti s metabolickým syndromem dospěl i Wang a kol., v jejichž studii je snížení koncentrace vitamínu D rizikovým faktorem vzniku metabolického syndromu u starších lidí.<sup>522</sup> Zajímavé ovšem je, že

suplementace vitamínem D nemusí mít pro osoby s metabolickým syndromem a deficitem tohoto vitamínu žádný benefit, ve smyslu zlepšení parametrů metabolického syndromu, jak ukázali Aquino a kol. 20týdenní podávání 50000 IU/týden (8týdnů) a poté 7000IU/týden (12 týdnů) pouze velmi mírně redukovalo glykovaný hemoglobin, ale hodnoty triglyceridů, HDL cholesterolu, glykémie na lačno, krevního tlaku či obvodu pasu se nezměnily.<sup>523</sup>

Když se zaměříme na vitamín D a psoriázu tak např. Filoni a kol. ve své observační studii případů a kontrol popsali snížení hladin vitamínu D v porovnání s kontrolami. Navíc se jim podařila zachytit negativní korelace mezi délkou nemoci a koncentrací vitamínu D.<sup>524</sup> Zajímavá je studie provedená Alhetheli a kol., kteří zjistili, že určité genové polymorfismy (genotyp ApaI; polymorfismus rs7975232) v receptoru pro vitamín D mohou mít spojitost s psoriázou a hladinami vitamínu D.<sup>525</sup>

### 8.1.2 Studie 2

Druhá část studie se snažila doplnit poznatky z první části studie o další parametry, které mají souvislost se zánětlivými stavy a metabolickým syndromem a mohou být jejich ukazateli. Clusterin je představitelem působků, které mají jak prozánětlivou, tak protizánětlivou funkci. Záleží na vazbě na specifické receptory a aktivaci rozdílných signálních cest, to je samozřejmě dáno mikroprostředím. Jeho deficit může být spojený s horšími průběhy alergií a jiných zánětlivých nemocí. Jeho přítomnost snižuje aktivitu NF- $\kappa$ B a jeho chaperonová aktivita zajišťuje odstranění poškozených či špatně nasyntetizovaných proteinů, které mají negativní dopad na fungování a životaschopnost buněk. Navíc se spolupodílí na transportu lipoproteinů.<sup>526–528</sup>

V naší studii bylo zachyceno zvýšení clusterinu ve skupině všech osob s psoriázou v porovnání s osobami bez psoriázy. Při podskupinové analýze jsme zjistili, že hodnoty clusterinu jsou vyšší u osob s psoriázou bez metabolického syndromu v porovnání s osobami bez psoriázy a metabolickým syndromem. Rozdíl byl také mezi skupinami psoriatiků s a bez metabolického syndromu, kdy vyšší hodnoty clusterinu byly u osob s psoriázou bez metabolického syndromu. Zajímavé také bylo, že koncentrace clusterinu v obou podskupinách s metabolickým syndromem byla téměř shodná, nezávisle na přítomnosti psoriázy. Shrňme-li výsledky, nejvyšších hodnoty byly naměřeny u osob s psoriázou bez metabolického syndromu a

metabolický syndromu byl příčinou zvýšení clusterinu, byť nesignifikantně v porovnání se zdravými osobami.

Ohledně zvýšení hodnot u psoriatiků naše výsledky souhlasí s výsledky Buquichio a kol., kteří porovnávali hodnoty u 15 pacientů a 10 kontrol a vyšší hodnoty zachytili i pacientů s psoriázou.<sup>529</sup> K rozdílnému výsledku dospěli Atasevan a kol. V jejich studii nebyly rozdíly v hodnotách clusterinu mezi psoriatiky (56 osob) a kontrolami (30 osob) a nebyla prokázána korelace mezi clusterinem a BMI a PASI.<sup>530</sup> García-Rodríguez a kol. dokonce popsali pokles clusterinu u 21 psoriatiků v porovnání s 10 kontrolami. Zajímavé je, přítomnost ateroskových plaků byla spojená se zvýšením clusterinu.<sup>531</sup> Zhu a kol. ve své studii se 627 osobami potvrdil spojitost mezi zvýšenými hodnotami clusterinu a onemocněním koronárních cév.<sup>532</sup> Ateroskleróza, včetně postižení koronárních cév, běžně provází i metabolický syndrom. U nás však byla přítomnost metabolického syndromu u osob s psoriázou spojená s nižšími hodnotami než jeho nepřítomnost. Výsledky dostupných studií a naše jsou tedy rozdílné. Je nutné zmínit, že není příliš mnoho studií, které by hodnotily hladinu clusterinu u pacientů s psoriázou. Častěji se objevují výsledky, které hodnotí clusterin u jiných zánětlivých onemocnění a jejich komplikací.

Pokud vezmeme v potaz protizánětlivou funkci clusterinu, mohou mít jeho zvýšené hodnoty protektivní charakter. Námi sledované v předchozím textu probrané parametry ukazují, že u osob s psoriázou i metabolickým syndromem je přítomen chronický zánět, který má potenciál zvyšovat clusterin, jenž může být jakýmsi kompenzačním mechanismem těchto patologických stavů. Existují studie jiných zánětlivých onemocnění, v nichž byla protektivní role clusterinu potvrzena, a to např. u revmatoidní artritidy, atopické dermatitidy, Alzheimerově a Parkinsonově nemoci.<sup>533,534</sup>

Z výše popsaných charakteristik clusterinu vyplývá, že existuje přímá vazba mezi clusterinem a metabolickým syndromem, což může vysvětlit vyšší hodnoty u psoriázy samotné než při kombinaci psoriázy a metabolického syndromu. Tento jev může být dán např. možnou vazbou clusterinu na lipoproteinové částice a jejich vyvázání. Metabolický syndrom je spojen s vyšší koncentrací tuků, a tedy i nutností jejich transportu. Takto vyvázaný clusterin pak není detekován. Navíc se komplexy lipoproteinů a clusterinu váží na receptory, např. megalin, ApoER2, VLDLR, které komplex internalizují a degradují v lysozomech nebo v proteozomech. Není překvapením, že inhibice lysozomální a proteozomové aktivity je spojená s nárůstem

hodnot intracelulárního clusterinu, a to i přesto to, že expresem mRNA nestoupá. Jsou také důkazy o akumulaci clusterinu ve stěnách cév postižených aterosklerózou.<sup>535,536</sup>

Clusterin hraje důležitou roli také v endoplazmaticko-retikulárním (ER) stresu, který je indukován jak zánětem, tak hyperlipidemií. Za fyziologických podmínek je clusterin translokován z ER do Golgiho aparátu a uvolněn z buňky do extracelulárního prostoru. Za patologických podmínek však dochází k retranslokaci clusterinu do cytosolu nebo mitochondrií, tj. nedochází k jeho uvolnění.<sup>537</sup> To vede ke snížení hodnot v séru, ačkoli je clusterin v buňkách kumulován. Je také znám mechanismus, jímž je clusterin v buňkách kumulován. Je za něj odpovědná s ER asociovaná ubiquitinová ligáza HRD1 a chaperon GRP78. HRD1 je známá svým zapojením do kontroly tělesné hmotnosti, její deplece či suprese aktivity chrání před obezitou, hyperlipidemií a inzulinorezistencí. V myších modelech byla také prokázána její zvýšená exprese u zvířat trpících obezitou v porovnání se zvířaty normální hmotnosti.<sup>538–540</sup>

Zajímavá je role GRP78, který kontroluje stabilitu, retranslokaci a mitochondriální lokalizaci clusterinu. Simoura a kol. vytvořili myší model psoriatiformního zánětu v kombinaci s metabolickým syndromem a bez metabolického syndromu. Exprese GRP78 byla výrazně vyšší v kůži myší, které krom psoriázy trpěly také obezitou a cukrovkou.<sup>541</sup> K podobnému zjištění dospěl také Sukuira, který zdokumentoval jak GRP78, tak HRD1 v keratinocytech. Zajímavé je, že exprese obou molekul byla vyšší v proliferujících keratinocytech zdravé lidské kůže v porovnání s proliferujícími keratinocyty z psoriatických lézí.<sup>542</sup>

Tyto výsledky ukazují, na to, že u psoriázy nedochází k tak výrazné intracelulární kumulaci clusterinu jako v případě metabolického syndromu. Zvýšení produkce clusterinu u metabolického syndromu se tedy jeví jako kompenzační s tím, že je clusterin odstraňován z cirkulace či do ní méně uvolňován, zatímco u psoriázy tento efekt chybí. Hodnoty clusterinu tedy mohou být vyšší, neboť jeho exprese je vázána na zánět a oxidační stres, což jsou parametry, které psoriáza splňuje. Zvýšené hodnoty v porovnání s kontrolami byly zjištěny i u jiných zánětlivých onemocnění např. u pacientů s revmatoidní artritidou, dětí s lupusem a renálními komplikacemi či pacientů se závažnějšími formami astmatu. Ve studiích autoři uzavírají, že clusterin má potenciál fungovat jako ukazatel odrážející závažnost nemoci či míru poškození orgánů a také odpověď na léčbu.<sup>543–545</sup>

Náš předpoklad o zvýšení hodnot clusterinu u všech skupin účastníků v porovnání se zdravými osobami. Překvapilo nás však, že nebyla přítomná korelace mezi clusterinem a BMI v žádné ze skupin. Tato korelace se dala očekávat vzhledem k zapojení clusterinu do energetické homeostázy a metabolismu tuků. Je však pravdou, že ke stejnému výsledku došel také Arnold a kol. Výchozí hodnoty clusterinu se nelišily mezi obézními a štíhlými účastníky studie. Ačkoli došlo k poklesu clusterinu při snížení hmotnosti u obézních osob, nebyla korelace s BMI. Autoři studie své výsledky vysvětlili tím, že hladiny clusterinu nezávisí na BMI, ale jsou dány hlavně příjmem energie, tj. snížení příjmu energie vyvolá jeho pokles.<sup>546</sup> K podobnému závěru dospěla také Kloučková a kol. Ani zde nebyla hodnota clusterinu závislá na tělesném konstituci, ale byla ovlivněná kalorickým příjmem.<sup>547</sup>

Ačkoli jsme nezachytili korelacemi mezi BMI u žádné skupiny, byla zdokumentována kolace mezi clusterinem a obvodem pasu u osob ve skupině všech osob s psoriázou. Obvod pasu ukazuje na intraabdominální kumulaci tuků, která může být výrazná i u osob s nižším BMI. Tento výsledek byl tedy očekávaný vzhledem k úzkému propojení clusterinu a metabolismu tuků. Společně s clusterinem jsme hodnotili hladiny elafinu, jenž má také protizánětlivé vlastnosti, a navíc pozitivně moduluje metabolická onemocnění. Hodnoty elafinu v naší studii byly vyšší u obou skupin osob s psoriázou v porovnání s oběma skupinami bez psoriázy. Dalším statisticky významný rozdíl v koncentracích elafinu byl zaznamenán mezi skupinou osob bez psoriázy s metabolickým syndromem a osob s psoriázou bez metabolického syndromu, které měly hodnoty vyšší. Osoby s psoriázou a metabolickým syndromem měly hodnoty shodné s osobami bez psoriázy s metabolickým syndromem. Nejnížší hodnoty byly zdokumentovány u zdravých osob bez metabolického syndromu. Jako u předešlého parametru, i zde je tedy nejvyšší hodnota u osob s psoriázou bez metabolického syndromu a nejnížší u osob zdravých.

Zvýšení elafinu u všech osob s psoriázou v porovnání se všemi osobami bez psoriázy zachytili také Elgharib a kol. Nalezli také korelaci mezi elafinem a PASI, kterou jsme my v naší studii nezachytili. Autoři se tedy domnívají, že elafin by mohl být dobrým parametrem zachycujícím tíži psoriázy.<sup>548</sup> Alkemade a kol. měřili hodnoty elafinu v moči pacientů před a po imunosupresivní léčbě cyklosporinem. Léčba výrazně snížila jak PASI, tak hladinu elafinu.<sup>549</sup> Tuto korelaci zaznamenali také Fathi a kol., kteří sledovali hladiny elafinu a PASI před a po



lčbě UV zářením. Ti dokonce píší, že by elafin mohl být diagnostickým a prognostickým parametrem.<sup>550</sup> To se u nás ve skupině psoriaticů nepotvrdilo.

Pokud se podíváme na hodnoty elafinu u osob s metabolickým syndromem Wang a kol. zjistili, že hodnoty elastinu u prediabetických osob je vyšší v porovnání s kontrolami a podobně jako u clusterinu byl zachycen pokles hodnot společně s redukcí hmotnosti, glykemií nalačno.<sup>551</sup> Tyto výsledky jsou tedy ve shodě s našimi. Jen v našich výsledcích se opět neobjevila korelace, v tomto případě s BMI.

Opět vyvstává otázka, proč psoriáza indukuje vyšší zvýšení elafinu než metabolický syndrom samotný, byť jsme očekávali opačnou situaci. I zde je možné počítat s tím, že elafin může být spotřebováván na zmírnění závažnosti patologií spojených s metabolickým syndromem. Již zmíněný Wang a kol. provedli také studii s myšmi. Zjistili, že indukce zvýšení exprese elafinu inhibuje vznik obezity, hyperglykémie a jaterní steatózy u zvířat, která byla krmená vysokotučnou dietou. Vysoké hladiny elafinu zvýšily produkci leptinu. Když se transplantovaly splenocyty a sérové exozomy myši zvýšeně exprimujících elafin do vysokotučnou dietou krmených myši exprimujících normální hodnoty elafinu, došlo k redukcii příjmu potravy a tukové tkáně a nárůstu sekrece leptinu a snížení leptinorezistence. Stejný efekt mělo i subkutánní a orální podání elafinu. Můžeme jen spekulovat, zda je naše teorie správná, ale je jasné, že elafin má protektivní roli v patogenezi metabolického syndromu i psoriázy, neboť výrazně omezuje také aktivitu imunitního systému.

### 8.1.3 Studie 3

Ve třetí části studie jsme sledovali výskyt chromozomálních aberací u osob s psoriázou s nebo bez metabolického syndromu. Mezi skupinami byly výrazné rozdíly v hodnotách vybraných parametrů, které jsou spojené s metabolickým syndromem. Osoby s psoriázou s metabolickým syndromem měly vyšší hodnoty glykémie na lačno, HDL, TAG, BMI, obvod pasu, krevní tlak. Kromě hodnot HDL nekoreloval žádný parametr s chromozomálními aberacemi. Korelace chromozomálních aberací s HDL byla zaznamenána u osob s psoriázou bez metabolického syndromu, což je překvapivý výsledek. Obecně je přijímáno, že HDL je kardioprotektivní a protizánětlivý faktor. V podmínkách zánětu se však mohou jeho funkce změnit na prozánětlivé a proaterogenní.<sup>552,553</sup> Tento výsledek by mohl být vysvětlen tím, že u pacientů s psoriázou se

často setkáváme s dyslipidemií a zánětem a hodnoty HDL byly vyšší než u metabolického syndromu. Opačný stav je u pacientů s diagnostikovaným metabolickým syndromem. Mají hodnoty HDL nižší, navíc užívají hypolipidemika a antihypertenziva, která modulují zánět. Mají protizánětlivý efekt, čímž mohou limitovat dysfunkci HDL.<sup>554,555</sup>

Oxidační poškození DNA/RNA v případě třetí studie byla v obou skupinách shodná, mírně vyšší u osob bez metabolického syndromu, což by mohlo být způsobeno i výše popsáním mechanismem. V mnoha studiích, včetně našich bylo potvrzeno, že psoriáza a metabolický syndrom zvyšují DNA/RNA poškození. To je dáno hlavně přítomností chronického zánětu, který je spojen s nárůstem oxidačního stresu. Toto poškození je také navíc spojené s genomovou instabilitou, poruchami reparační DNA, a tedy i případným vznikem chromozomálních aberací.<sup>556-558</sup> Nenalezli jsme ani korelaci mezi DNA/RNA poškozením a výskytem chromozomálních aberací, byť v jiných studiích byla tato korelace zachycená. Usman a kol. potvrdil, že oxidační poškození DNA u obézních dětí je prediktorem genomové nestability.<sup>559</sup>

Pokud se podíváme na chromozomální aberace, tak jsme neodhalili statisticky významný rozdíl v celkovém počtu aberovaných buněk mezi osobami s a bez metabolického syndromu. Je však důležité zdůraznit, že výskyt aberací byl vyšší u obou skupin, než je norma v běžné populaci (2 % vs. >5 %). Mnohem zajímavější přinesla individuální analýza, v níž se ukázalo, že se mezi osobami s psoriázou a metabolickým syndromem vyskytují osoby, které měly míru aberací 10 % či vyšší. Ve skupině bez metabolického syndromu žádný takový účastník nebyl. Míra aberací byla nižší. Stejně tak se ve skupině s metabolickým syndromem objevily 4 numerické aberace, zatímco ve skupině bez metabolického syndromu žádná. To dává tušit, že přítomnost chronického zánětu zvyšuje riziko vzniku chromozomálních aberací a toto riziko může dále růst, pokud jsou přítomné kombinace zánětlivých onemocnění, jak je tomu v našem případě, tj. psoriázy a metabolického syndromu. Je mnoho studií, které dokládají, že psoriáza samotná, jakožto i metabolický syndrom zvyšují riziko genomové nestability a riziko nádorových onemocnění.

Molès a kol. zjistili, že u pacientů s psoriázou se v buněčném cytosolu keratinocytů nachází volná DNA. Přítomnost cytosolové DNA je dána poškozením, zlomy jaderné DNA. Podařilo se jim také nalézt cytosolové duplexy RNA:DNA.<sup>560</sup> Rodríguez-Jiménez a kol. popsali sníženou expresi GADD45a v porovnání se zdravými kontrolami. Je známé, že GADD45a je důležitým hráčem v reparaci DNA.<sup>561</sup> Tyto výsledky naznačují, stejně jako naše, že psoriáza

má potenciál způsobit chromozomální aberace a nestabilitu genomu. Na druhou stranu existují také studie, které tento efekt nepotvrdily. Ranna a kol. a Malkova a kol. nedetekovali, či jen v malém množství, chromozomové aberace u psoriatiků.<sup>562,563</sup>

Podobně jako psoriáza je i metabolický syndrom, který je naším hlavním tématem, spojené s poškozením DNA. V naší studii měly pouze osoby s kombinací metabolického syndromu a psoriázy také závažnější numerické aberace a dvě osoby navíc více než 10 % aberovaných buněk. Výsledky, které ukazují na to, že metabolický syndrom má DNA poškozující vliv, přinesla analýza a přehledový článek od Dasouki a kol. kteří popisují, že u osob s metabolickým syndromem, diabetem a obezitou je přítomno poškození DNA.<sup>564</sup> Ke stejným výsledkům ve své meta-analýze dospěli také Franzke a kol.<sup>565</sup> Anand a kol. pak poukazuje na to, že diabetes (častá komplikace metabolického syndromu) je rizikovým faktorem nádorových onemocnění a to z důvodů zvýšené incidence chromozomálních aberací.<sup>566</sup> Obezitu, která je často přítomná u metabolického syndromu, také provází, dle studie Bankoglu a kol., poškození DNA, a bariatrická operace, která vede ke snížení hmotnosti, snižuje také výskyt poškození DNA.<sup>567</sup>

Zajímavý pak byl vyšší výskyt aberací u nekuřáků bez metabolického syndromu. Kouření obecně je spojováno s vyšším výskytem poškození DNA a vznikem chromozomových aberací, což samozřejmě také zvyšuje riziko vzniku různých typů nádorových onemocnění, nejen rakoviny plic.<sup>568,569</sup> V našem případě se však jedná o osoby s psoriázou, tj. zánětlivým procesem, který výrazně přispívá k poškození DNA. Kombinace metabolického syndromu a psoriázy by tedy měla vést k vyššímu výskytu aberací. Je známé, že nikotin dokáže tlumit imunitní odpověď a má potenciál mírnit zánětlivé procesy v organismu.<sup>570</sup> Je tedy možné, že v tomto případě by mohlo efekt nikotinu sehrát ochrannou roli přes poškozením DNA, a to hlavně u osob, u nichž je potenciálně vyšší intenzita zánětlivé odpovědi. Lakhan a kol. popsali, že nikotin může redukovat s obezitou spojený zánět a obnovit glukózovou homeostázu a inzulinovou senzitivitu.<sup>571</sup> Ovšem kouření jako takové může indukovat a zhoršovat metabolický syndrom, stejně jako to vidíme v případě psoriázy, kterou může exacerbovat.<sup>572,573</sup>

Je také nutné podotknout, že nebyla nalezena korelace mezi kouřením a výskytem aberací. Je tedy otázkou, jak vysvětlit náš výsledek, že nekuřící psoriatici bez metabolického syndromu mají vyšší výskyt aberací. Krom role nikotinu, která se neukazuje být v tomto případě důležitá, je možné, že přítomnost vyšší míry zánětu v případě kombinace psoriázy a metabolického syndromu a psoriázy a koření, neboť víme, že kouření má poškozující efekt a kombinace

psoriázy a metabolického syndromu zvyšuje CRP (viz příloha), může ovlivnit reparační procesy DNA. V tomto případě by mohlo jít o kompenzační zvýšení aktivity těchto procesů, popř. může docházet k aktivaci jiných kompenzačních mechanismů. Zde se však pohybujeme pouze na poli hypotéz. Navíc je potřeba mít na mysli, že i přes tento výsledek, je celkový výskyt aberací u psoriatiků a psoriatiků s metabolickým syndromem nezávisle na kouření vyšší než v běžné populaci.

Pokud se podíváme na naše výsledky a výsledky studií dalších vědeckých týmů, není možné využít jednotlivé sledované parametry jako ukazatele přítomnosti nemoci ani jako ukazatele tíže onemocnění. Jejich kombinace však dává ucelenější přehled o patogenezi. Obzvláště pokud se jedná o čistě prozánětlivé parametry, jakými jsou CRP, oxidační poškození DNA/RNA a kalprotektin. Výsledky týkající se clusterinu, elafinu a ANGPTL8 jsou značně sporné, avšak mohou pomoci dokreslit situaci týkající se zdravotního stavu pacienta. Je nutné vyzdvihnout také fakt, že prokázaná přítomnost zánětu a DNA/RNA poškození, které je často intenzivnější u osob s psoriázou a metabolickým syndromem, je také spojená se zvýšeným výskytem chromozomálních aberací, který je vyšší než v běžné populaci a osoby s psoriázou a metabolickým syndromem mohou mít změny chromozomů závažnější. Je tedy důležité zaměřit se u pacientů s metabolickým syndromem na přítomnost psoriázy, a naopak u pacientů s psoriázou časně diagnostikovat a řešit metabolický syndrom. Bylo by tam možné předejít komplikacím ve zdravotním stavu.

Domníváme se, že ačkoli jsou jednotlivé výsledky důležité, důležitější je vzorec, který zde vidíme, tj. metabolický syndrom je chronickým zánětlivým onemocněním, které je provázeno poškozujícím zánětem, který má potenciál poškozovat DNA, a že kombinace s dalšími zánětlivým onemocněním může tento negativní efekt dále prohlubovat.

## 9. Závěr

V souladu s deklarovanými cíli disertační práce byly stanoveny hladiny vybraných parametrů u skupin osob s metabolickým syndromem a bez metabolického syndromu a u skupin osob s psoriázou a bez psoriázy. Byly porovnány hladiny parametrů mezi jednotlivými skupinami a provedeny analýzy vztahů mezi vybranými parametry. Byl zhodnocen charakter zánětu u metabolického syndromu a psoriázy a byla provedena analýza potenciálních vazeb mezi těmito dvěma onemocněními. Byla posouzena úroveň genotoxického rizika spojeného s chronickým zánětem u osob s metabolickým syndromem a u osob s metabolickým syndromem a psoriázou.

Data pro disertační práci byla získána ze tří samostatných studií, pro jejichž cíle byl vybrán soubor parametrů odrážejících metabolický stav, zánětlivé procesy a buněčné poškození organismu (oxidační poškození DNA/RNA, kalprotektin, angiopoietin-like protein 8 /ANGPTL8/, clusterin, elafin, chromozomální aberace, CRP a vitamín D). Do studií byly zařazeny skupiny osob s metabolickým syndromem, osoby s psoriázou, osoby s psoriázou a metabolickým syndromem a osoby zdravé. Celkově se výzkumu účastnilo 248 osob ve třech studiích (122, 85 a 41 osob). Laboratorní stanovení vybraných parametrů bylo prováděno metodami ELISA, EIA, nefelometrií a mikroskopickou analýzou (testem chromozomálních aberací). Následně bylo provedeno porovnání jejich hodnot mezi jednotlivými skupinami a byla provedena analýza vztahů (potenciálních závislostí) mezi parametry skupin osob a analýza vztahů mezi parametry metabolického syndromu a psoriázy. Posouzen byl charakter zánětu u metabolického syndromu a u psoriázy a zároveň byla zhodnocena úroveň genotoxického rizika (souvisejícího s chronickým zánětem) u osob s metabolickým syndromem a u osob s metabolickým syndromem a psoriázou.

U osob s metabolickým syndromem a u osob s psoriázou byly nalezeny (v porovnání se zdravými osobami) významně vyšší hladiny kalprotektinu, oxidačního poškození DNA/RNA, CRP, clusterinu a elafinu. Hladiny parametrů u osob s psoriázou byly vyšší než hladiny parametrů u osob s metabolickým syndromem. Obdobný trend (nárůst hladin u obou onemocnění s akcentací nárůstu u jejich kombinace) byl pozorován i u parametrů buněčného poškození (chromozomálních aberací).

Prezentované výsledky potvrdily, že metabolický syndrom a jeho komorbidita psoriáza jsou úzce spjaty s poškozujícím zánětem. Je zřejmé, že kombinace obou onemocnění může hladinu zdravotních rizik dále zvyšovat cestou nárůstu intenzity zánětu a míry genotoxického poškození. Ráda bych zdůraznila, že některým z vybraných parametrů (prezentovaných v disertační práci) dosud nebyla při studiu patofyziologie metabolického syndromu a/nebo psoriázy věnována odpovídající pozornost. Prezentovaná data tak rozšiřují znalosti patogeneze zánětlivého procesu obou onemocnění (i jejich kombinace) a dokládají související riziko nádorového onemocnění. Z tohoto pohledu se jedná o data unikátní, podtrhující význam sekundární prevence a primární péče. Osoby s metabolickým syndromem a psoriázou se nacházejí ve zvýšeném riziku zdravotních komplikací a je nutné je sledovat a správně modifikovat terapeutické postupy.

Lze uzavřít, že disertační práce naplnila deklarované cíle a přinesla nové poznatky, které přispívají k rozvoji oboru. V pokračujícím výzkumu se budeme orientovat na další funkce (role) parametrů zánětlivého procesu v patofyziologických mechanismech frekventovaných onemocnění a na využití výsledků pro účely intervencí v oblastech primární i sekundární prevence a primární péče.

## 10. Limitace

Celkový počet účastníků v jednotlivých studiích (122, 85 a 41), stejně jako počet účastníků v hlavních skupinách (všechny osoby bez psoriázy a všechny osoby s psoriázou v první a druhé studii) a podskupinách (v případě první a druhé studie osoby s psoriázou, osoby s metabolickým syndromem, osoby s psoriázou a metabolickým syndromem a osoby zdravé, v případě třetí studie osoby s psoriázou a osoby s psoriázou a metabolickým syndromem) byl dostatečný pro zajištění potřebné síly studie. Na druhou stranu však ve druhé a třetí studii mohlo v podskupinových analýzách dojít k jejímu omezení/oslabení z důvodu nižšího zastoupení osob v jednotlivých podskupinách (studie 2: osoby s psoriázou a metabolickým syndromem  $n = 24$ , bez metabolického syndromu  $n = 21$ ; osoby bez psoriázy s metabolickým syndromem  $n = 7$ , osoby bez psoriázy bez metabolického syndromu  $n = 30$ ; studie 3: nižší počet účastníků v hlavních skupinách osoby s psoriázou a osoby s psoriázou a metabolickým syndromem  $n = 20$  a  $21$ , a hlavně pak v podskupinových analýzách, např. počty kuřáků ve skupinách osob s psoriázou bez a s metabolickým syndromem). Dalším limitujícím faktorem je nedostatek podobných výzkumů, s nimiž bychom mohli srovnat naše výsledky a vytvořit relevantní závěr.

## 11. Literatura

1. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi:10.2337/DIAB.37.12.1595
2. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015;6(2):109-120. doi:10.14336/AD.2014.0305
3. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018;162(1):36-42. doi:10.1093/toxsci/kfx233
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1999;16(5):442-443. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x
5. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. In: *Circulation*. Vol 109. Lippincott Williams & Wilkins; 2004:433-438. doi:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
6. Zainuddin LRM, Isa NF, Wan Muda WM, Mohamed HJ. The prevalence of metabolic syndrome according to various definitions and hypertriglyceridemic-waist in Malaysian adults. *Int J Prev Med*. 2011;2(4):229-237.
7. Asato CBH, Nelson-Hurwitz DC, Lee T, Grandinetti A. Comparative Analysis of Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria and Its Effects on Prevalence in a Multiethnic Population. *Metab Syndr Relat Disord*. Published online March 1, 2021. doi:10.1089/met.2020.0090
8. Wu Y, Li H, Tao X, Fan Y, Gao Q, Yang J. Optimised anthropometric indices as predictive screening tools for metabolic syndrome in adults: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(1):43952. doi:10.1136/bmjopen-2020-043952
9. Ebrahimi H, Mahmoudi P, Zamani F, Moradi S. Neck circumference and metabolic syndrome: A cross-sectional population-based study. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3). doi:10.1016/j.pcd.2021.02.002
10. He Y, Chen J, Cao J, Hu Y, Li H, Lu J. Neck Circumference is Associated with Metabolic Syndrome Components in Chinese Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:2781-2787. doi:10.2147/DMSO.S379221
11. Azarpazhooh MR, Najafi F, Darbandi M, Kiarasi S, Oduyemi T, Spence JD. Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio: A Clue to Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Severe Atherosclerosis. *Lipids*. 2021;56(4):405-412. doi:10.1002/lipd.12302



12. Moriyama K, Urata N, Masuda Y, et al. Usefulness of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio and Alanine Aminotransferase for Predicting Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in the Japanese Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(4):225-232. doi:10.1089/met.2020.0121
13. Braga AA, Bortolin RH, Graciano-Saldarriaga ME, et al. High serum miR-421 is associated with metabolic dysregulation and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Epigenomics*. 2021;13(6):423-436. doi:10.2217/epi-2020-0247
14. Haverinen E, Paalanen L, Palmieri L, et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions – a population-based study in Finland. *Archives of Public Health*. 2021;79(1):1-9. doi:10.1186/S13690-021-00749-3/TABLES/6
15. Tabatabaei-Malazy O, Moghaddam SS, Rezaei N, et al. A nationwide study of metabolic syndrome prevalence in Iran; a comparative analysis of six definitions. *PLoS One*. 2021;16(3):e0241926. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0241926
16. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):395-405. doi:10.1089/met.2017.0157
17. Gebreyes YF, Goshu DY, Geletew TK, et al. Prevalence of high bloodpressure, hyperglycemia, dyslipidemia, metabolic syndrome and their determinants in Ethiopia: Evidences from the National NCDs STEPS Survey, 2015. *PLoS One*. 2018;13(5):e0194819. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0194819
18. Liang XP, Or CY, Tsoi MF, Cheung CL, Cheung BMY, Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics D of MTU of HKHK. Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey (nhanes) 2011–2018. *Eur Heart J*. 2021;42(Supplement\_1). doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB724.2420
19. METABOLICKÝ SYNDROM Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře.
20. Huang J, Huang JL, Withers M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese women and men: a systematic review and meta-analysis of data from 734 511 individuals. *The Lancet*. 2018;392:S14. doi:10.1016/s0140-6736(18)32643-6
21. Sundarakumar JS, Stezin A, Menesgere AL, Ravindranath V. Rural-urban and gender differences in metabolic syndrome in the aging population from southern India: Two parallel, prospective cohort studies. *EClinicalMedicine*. 2022;47. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101395
22. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6

23. Yang C, Jia X, Wang Y, et al. Trends and influence factors in the prevalence, intervention, and control of metabolic syndrome among US adults, 1999–2018. *BMC Geriatr.* 2022;22(1). doi:10.1186/s12877-022-03672-6
24. Hai AA, Iftikhar S, Latif S, Herekar FF, Javed S, Patel MJ. Prevalence of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Patients and Their Measurement of Neck Circumference: A Cross-sectional Study. *Cureus.* 2019;11(11). doi:10.7759/CUREUS.6114
25. Nguyen SN, Tran VD, Mai Le TT, Nga HT, Thi Thi Tho N. High prevalence of metabolic syndrome among overweight adults in Vietnam based on different criteria: Results from a community-based study. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;12:100852. doi:10.1016/j.cegh.2021.100852
26. Nsiah K, Shang Vo, Boateng Ka, Mensah F. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(2):133. doi:10.4103/2229-516X.157170
27. Cláudio Garcia Lira Neto JI, de Almeida Xavier MI, Wicto Pereira Borges JI, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(2):265-270. doi:10.1590/0034-7167-2016-0145
28. Uprety T, Kunwar S, Rai A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *International Journal of Scientific Reports.* 2021;7(8):416-421. doi:10.18203/ISSN.2454-2156.INTJSCIREP20212834
29. Mehata S, Shrestha N, Mehta RK, Bista B, Pandey AR, Mishra SR. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its determinants among Nepalese adults: Findings from a nationally representative cross-sectional study. *Scientific Reports 2018 8:1.* 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-018-33177-5
30. WHO Regional office for Europe. *WHO European Regional Obesity Report 2022.*; 2022. Accessed November 9, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>
31. “ZDRAVÍ 2030” analytická studie Zdravotní stav obyvatelstva: Vybraná chronická neinfekční onemocnění.
32. Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Albert A, Guillaume M. Dietary, behavioural and socio-economic determinants of the metabolic syndrome among adults in Luxembourg: Findings from the ORISCAV-LUX study. *Public Health Nutr.* 2012;15(5):849-859. doi:10.1017/S1368980011002278
33. Colombet Z, Perignon M, Salanave B, et al. Socioeconomic inequalities in metabolic syndrome in the French West Indies. *BMC Public Health.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12889-019-7970-z
34. Jiang B, Zheng Y, Chen Y, et al. Age and gender-specific distribution of metabolic syndrome components in East China: role of hypertriglyceridemia in the SPECT-China study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1). doi:10.1186/S12944-018-0747-Z

35. Cho KI, Kim BH, Je HG, Jang JS, Park YH. Gender-specific associations between socioeconomic status and psychological factors and metabolic syndrome in the Korean population: Findings from the 2013 Korean national health and nutrition examination survey. *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3973197
36. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: The Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007;7:220. doi:10.1186/1471-2458-7-220
37. Vaduganathan M, Van Meijgaard J, Mehra MR, Joseph J, O'donnell CJ, Warraich HJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-2528. doi:10.1001/JAMA.2020.4501
38. Nance SA, Muir L, Lumeng C. Adipose Tissue Macrophages: Regulators of Adipose Tissue Immunometabolism during Obesity. *Mol Metab*. Published online November 17, 2022:101642. doi:10.1016/J.MOLMET.2022.101642
39. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*. 2012;94(10):2111-2115. doi:10.1016/j.biochi.2012.05.010
40. Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides (NY)*. 2005;26(10):1909-1919. doi:10.1016/j.peptides.2004.11.042
41. Jeong SW, Chung M, Park SJ, Cho SB, Hong KW. Genome-Wide Association Study of Metabolic Syndrome in Koreans. *Genomics Inform*. 2014;12(4):187. doi:10.5808/gi.2014.12.4.187
42. Courbage S, Poitou C, Le Beyec - Le Bihan J, et al. Implication of heterozygous variants in genes of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online June 7, 2021. doi:10.1210/clinem/dgab404
43. Lind L. Genome-Wide Association Study of the Metabolic Syndrome in UK Biobank. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(10):505-511. doi:10.1089/met.2019.0070
44. Chella Krishnan K, Vergnes L, Acín-Pérez R, et al. Sex-Specific Genetic Regulation of Adipose Mitochondria and Their Relationship to Metabolic Syndrome. *The FASEB Journal*. 2021;35(S1):1-17. doi:10.1096/fasebj.2021.35.s1.05287
45. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science (1979)*. 2001;293(5532):1089-1093. doi:10.1126/science.1063443
46. Pembrey M, Saffery R, Bygren LO lov. Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J Med Genet*. 2014;51(9):563-572. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102577
47. Soubry A, Murphy SK, Wang F, et al. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes*. 2015;39(4):650-657. doi:10.1038/ijo.2013.193

48. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: Results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med.* 2013;11(1):29. doi:10.1186/1741-7015-11-29
49. Jaeger K, Saben JL, Moley KH. Transmission of metabolic dysfunction across generations. *Physiology.* 2017;32(1):51-59. doi:10.1152/physiol.00017.2016
50. Funato H, Oda S, Yokofujita J, Igarashi H, Kuroda M. Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS One.* 2011;6(4):18950. doi:10.1371/journal.pone.0018950
51. Galmozzi A, Mitro N, Ferrari A, et al. Inhibition of class i histone deacetylases unveils a mitochondrial signature and enhances oxidative metabolism in skeletal muscle and adipose tissue. *Diabetes.* 2013;62(3):732-742. doi:10.2337/db12-0548
52. Ooi JYY, Tuano NK, Rafehi H, et al. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics.* 2015;10(5):418-430. doi:10.1080/15592294.2015.1024406
53. Viscarra JA, Wang Y, Nguyen HP, Choi YG, Sul HS. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis. *Nat Commun.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-14617-1
54. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature.* 2017;541(7635):81-86. doi:10.1038/nature20784
55. Geach T. Obesity: Methylation a consequence not a cause. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(3):127. doi:10.1038/nrendo.2016.223
56. Sun D, Zhang T, Su S, et al. Body mass index drives changes in DNA methylation: A longitudinal study. *Circ Res.* 2019;125(9):824-833. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315397
57. Losko M, Kotlinowski J, Jura J. Long noncoding RNAs in metabolic syndrome related disorders. *Mediators Inflamm.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/5365209
58. Gao H, Kerr A, Jiao H, et al. Long Non-Coding RNAs Associated with Metabolic Traits in Human White Adipose Tissue. *EBioMedicine.* 2018;30:248-260. doi:10.1016/j.ebiom.2018.03.010
59. Fu T, Seok S, Choi S, et al. MicroRNA 34a Inhibits Beige and Brown Fat Formation in Obesity in Part by Suppressing Adipocyte Fibroblast Growth Factor 21 Signaling and SIRT1 Function. *Mol Cell Biol.* 2014;34(22):4130-4142. doi:10.1128/mcb.00596-14
60. Landrier JF, Derghal A, Mounien L. MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells.* 2019;8(8). doi:10.3390/cells8080859

61. Kim JY, Kim SH, Cho YJ. Socioeconomic status in association with metabolic syndrome and coronary heart disease risk. *Korean J Fam Med*. 2013;34(2):131-138. doi:10.4082/kjfm.2013.34.2.131
62. Kim I, Song YM, Ko H, et al. Educational Disparities in Risk for Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):416-424. doi:10.1089/met.2017.0170
63. Colombet Z, Perignon M, Salanave B, et al. Socioeconomic inequalities in metabolic syndrome in the French West Indies. *BMC Public Health*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12889-019-7970-z
64. Nair C V. Metabolic syndrome: an occupational perspective. *Indian J Community Med*. 2010;35(1):122-124. doi:10.4103/0970-0218.62569
65. Wu J, Zhang H, Yang L, et al. Sedentary time and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Obesity Reviews*. Published online October 19, 2022:e13510. doi:10.1111/OBR.13510
66. Martínez Steele E, Juul F, Neri D, Rauber F, Monteiro CA. Dietary share of ultra-processed foods and metabolic syndrome in the US adult population. *Prev Med (Baltim)*. 2019;125:40-48. doi:10.1016/J.YPMED.2019.05.004
67. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Webb M, et al. Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2021;41(11):2635-2645. doi:10.1111/LIV.14996
68. Martinez-Perez C, San-Cristobal R, Guallar-Castillon P, et al. Use of Different Food Classification Systems to Assess the Association between Ultra-Processed Food Consumption and Cardiometabolic Health in an Elderly Population with Metabolic Syndrome (PREDIMED-Plus Cohort). *Nutrients*. 2021;13(7). doi:10.3390/NU13072471
69. Konieczna J, Morey M, Abete I, et al. Contribution of ultra-processed foods in visceral fat deposition and other adiposity indicators: Prospective analysis nested in the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4290-4300. doi:10.1016/J.CLNU.2021.01.019
70. Agodi A, Maugeri A, Kunzova S, et al. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the Kardiovize Brno 2030 Study. *Nutrients* 2018, Vol 10, Page 898. 2018;10(7):898. doi:10.3390/NU10070898
71. Hu Z, Tylavsky FA, Han JC, et al. Maternal metabolic factors during pregnancy predict early childhood growth trajectories and obesity risk: the CANDLE Study. *Int J Obes*. 2019;43(10):1914-1922. doi:10.1038/s41366-019-0326-z
72. Hu Z, Tylavsky FA, Kocak M, et al. Effects of maternal dietary patterns during pregnancy on early childhood growth trajectories and obesity risk: The CANDLE study. *Nutrients*. 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020465

73. Zhou B, Yuan Y, Wang K, Niu W, Zhang Z. Interaction effects of significant risk factors on overweight or obesity among 7222 preschool-aged children from Beijing. *Aging*. 2020;12(15):15462-15477. doi:10.18632/AGING.103701
74. Catalano PM. The impact of gestational diabetes and maternal obesity on the mother and her offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(4):208-215. doi:10.1017/S2040174410000115
75. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3). doi:10.1542/peds.2004-1808
76. Page KA, Luo S, Wang X, et al. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. Published online 2019. doi:10.2337/dc18-2581
77. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017. *Obes Facts*. 2019;12(2):226-243. doi:10.1159/000500425
78. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: A meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2458-14-1267
79. Uwaezuoke SN, Eneh CI, Ndu IK. Relationship Between Exclusive Breastfeeding and Lower Risk of Childhood Obesity: A Narrative Review of Published Evidence. *Clin Med Insights Pediatr*. 2017;11:117955651769019. doi:10.1177/1179556517690196
80. Miralles O, Sánchez J, Palou A, Picó C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity*. 2006;14(8):1371-1377. doi:10.1038/oby.2006.155
81. Zhang C, Fang S, Wang H, Shan Z, Lai Y. Factors Related to Metabolic Syndrome Development and Recovery in Chinese Adults: A Prospective Longitudinal Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1178. doi:10.3389/FENDO.2022.923650/BIBTEX
82. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med*. 2016;48(3). doi:10.1038/emm.2016.4
83. Abdalla MMI. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul*. 2017;51(1):52-70. doi:10.1515/enr-2017-0006
84. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JCG. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology*. 2012;63(1):3-17. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.01.007
85. Yu YH, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R. Metabolic vs. hedonic obesity: A conceptual distinction and its clinical implications. *Obesity Reviews*. 2015;16(3):234-247. doi:10.1111/obr.12246

86. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1728-1738. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.050
87. Bartness TJ, Liu Y, Shrestha YB, Ryu V. Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):473-493. doi:10.1016/j.yfrne.2014.04.001
88. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1431. doi:10.3389/fphys.2020.578966
89. Forny-Germano L, De Felice FG, Do Nascimento Vieira MN. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019;13(JAN). doi:10.3389/fnins.2018.01027
90. Petersen PS, Moran TH. Anorexigenic and Orexigenic Gut Peptides. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2013:115-119. doi:10.1016/B978-0-12-378630-2.00045-1
91. Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep*. 2012;13(12):1079-1086. doi:10.1038/embor.2012.174
92. Kimura K, Tanida M, Nagata N, et al. Central Insulin Action Activates Kupffer Cells by Suppressing Hepatic Vagal Activation via the Nicotinic Alpha 7 Acetylcholine Receptor. *Cell Rep*. 2016;14(10):2362-2374. doi:10.1016/j.celrep.2016.02.032
93. Ruud J, Steculorum SM, Bruning JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-12. doi:10.1038/ncomms15259
94. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(OCT):161. doi:10.3389/fendo.2014.00161
95. Chen W, Balland E, Cowley MA. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):364-381. doi:10.1159/000455865
96. Abraham MA, Lam TKT. Glucagon action in the brain. *Diabetologia*. 2016;59(7):1367-1371. doi:10.1007/s00125-016-3950-3
97. Mishra SP, Karunakar P, Taraphder S, Yadav H. Free fatty acid receptors 2 and 3 as microbial metabolite sensors to shape host health: Pharmacophysiological view. *Biomedicines*. 2020;8(6). doi:10.3390/BIOMEDICINES8060154

98. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5(1):1-11. doi:10.1038/ncomms4611
99. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128-133. doi:10.1016/j.brainres.2018.03.015
100. Wijdeveld M, Nieuwdorp M, IJzerman R. The interaction between microbiome and host central nervous system: the gut-brain axis as a potential new therapeutic target in the treatment of obesity and cardiometabolic disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(7):639-653. doi:10.1080/14728222.2020.1761958
101. Sonnefeld L, Rohmann N, Geisler C, Laudes M. Is human obesity an inflammatory disease of the hypothalamus? *Eur J Endocrinol.* 2023;188(3):R37-R45. doi:10.1093/EJENDO/LVAD030
102. Velloso LA, Araújo EP, De Souza CT. Diet-Induced Inflammation of the Hypothalamus in Obesity. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(3):189-193. doi:10.1159/000153423
103. Kassi E. HPA axis abnormalities and metabolic syndrome. *Endocrine Abstracts.* 2016;41. doi:10.1530/endoabs.41.s4.1
104. Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. Fat cells may be the obesity-hypertension link: Human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. In: *Endocrine Research.* Vol 30. ; 2004:865-870. doi:10.1081/ERC-200044122
105. Hagimoto S, Arima H, Adachi K, et al. Expression of neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA stimulated by glucocorticoids is attenuated via NF- $\kappa$ B p65 under ER stress in mouse hypothalamic cultures. *Neurosci Lett.* 2013;553:165-169. doi:10.1016/j.neulet.2013.08.040
106. Werdermann M, Berger I, Scriba LD, et al. Insulin and obesity transform hypothalamic-pituitary-adrenal axis stemness and function in a hyperactive state. *Mol Metab.* 2021;43:101112. doi:10.1016/j.molmet.2020.101112
107. Fjalldal S, Stenberg L, Gabery S, Karlsson S, Erfurth E V. Hypothalamic Inflammation and Hypothalamic Obesity: Case Report and Mini-Review. *J Endocrinol Sci.* 2022(1):176024.
108. González MC. Prenatal exposure to persistent organic pollutants as a risk factor of offspring metabolic syndrome development during childhood. *Rev Environ Health.* 2022;37(1):61-70. doi:10.1515/reveh-2020-0113
109. Lamat H, Sauvant-Rochat MP, Tauveron I, et al. Metabolic syndrome and pesticides: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution.* Published online April 16, 2022:119288. doi:10.1016/J.ENVPOL.2022.119288



110. Clementi EA, Talusan A, Vaidyanathan S, et al. Metabolic Syndrome and Air Pollution: A Narrative Review of Their Cardiopulmonary Effects. *Toxics*. 2019;7(1). doi:10.3390/TOXICS7010006
111. Zhang JS, Gui ZH, Zou ZY, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and metabolic syndrome in children and adolescents: A national cross-sectional study in China. *Environ Int*. 2021;148:106383. doi:10.1016/J.ENVINT.2021.106383
112. Aminov Z, Carpenter DO. Serum concentrations of persistent organic pollutants and the metabolic syndrome in Akwesasne Mohawks, a Native American community. *Environmental Pollution*. 2020;260. doi:10.1016/J.ENVPOL.2020.114004
113. Li K, Yin R, Wang Y, Zhao D. Associations between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metabolic syndrome in U.S. adolescents: Cross-sectional results from the National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2016) data. *Environ Res*. 2021;202:111747. doi:10.1016/J.ENVRES.2021.111747
114. Zamora AN, Jansen EC, Tamayo-Ortiz M, et al. Exposure to Phenols, Phthalates, and Parabens and Development of Metabolic Syndrome Among Mexican Women in Midlife. *Front Public Health*. 2021;9:130. doi:10.3389/fpubh.2021.620769
115. Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 13047. 2021;18(24):13047. doi:10.3390/IJERPH182413047
116. Ba X, Xie Y, Al-Aly Z, et al. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(22)00355-2
117. Martínez-Colón GJ, Ratnasiri K, Chen H, et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci Transl Med*. Published online December 7, 2022. doi:10.1126/SCITRANSLMED.ABM9151
118. Zickler M, Stanelle-Bertram S, Ehret S, et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab*. 2022;34:1-2. doi:10.1016/j.cmet.2021.12.002
119. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(2):303-310. doi:10.2337/dc18-1410
120. Könnér AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab*. 2012;16(2):144-152. doi:10.1016/j.cmet.2012.07.004
121. Pal A, Gowdy KM, Oestreich KJ, Beck M, Shaikh SR. Obesity-Driven Deficiencies of Specialized Pro-resolving Mediators May Drive Adverse Outcomes During SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01997

122. Holmannová D, Koláčková M, Krejsek J. Resolvins, maresins and 14, 21-dihydroxyDHA ··· Lipid mediators with antiinflammatory and reparation activities derived by enzymatic conversion from  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *Alergie*. 2012;14(4).
123. Zlibut A, Agoston-Coldea L, Mocan T, Corina Bocsan I, Mocan L. Biomarkers in Metabolic Syndrome. In: *Ultimate Guide to Insulin*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.79427
124. Lenz M, Arts ICW, Peeters RLM, de Kok TM, Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-14. doi:10.1038/s41598-020-67177-1
125. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. *Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction*. MDText.com, Inc.; 2000.
126. Sudhakaran M, Doseff AI. The Targeted Impact of Flavones on Obesity-Induced Inflammation and the Potential Synergistic Role in Cancer and the Gut Microbiota. *Molecules*. 2020;25(11). doi:10.3390/MOLECULES25112477
127. Boon MR, van Marken Lichtenbelt WD. Brown adipose tissue: A human perspective. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 233. Springer New York LLC; 2016:301-319. doi:10.1007/164\_2015\_11
128. Enerbäck S. Human Brown Adipose Tissue. *Cell Metab*. 2010;11(4):248-252. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.008
129. Villarroya J, Cereijo R n., Gavald -Navarro A, Peyrou M, Giralt M, Villarroya F. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *Journal of Endocrinology*. 2019;243(2):R19-R27. doi:10.1530/JOE-19-0295
130. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):26-35. doi:10.1038/nrendo.2016.136
131. Deshmukh AS, Peijs L, Beaudry JL, et al. Proteomics-Based Comparative Mapping of the Secretomes of Human Brown and White Adipocytes Reveals EPDR1 as a Novel Adokine. *Cell Metab*. 2019;30(5):963-975.e7. doi:10.1016/j.cmet.2019.10.001
132. Lee MW, Lee M, Oh KJ. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Adokines and MicroRNAs. *J Clin Med*. 2019;8(6):854. doi:10.3390/jcm8060854
133. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252-1263. doi:10.1038/nm.3361
134. Chu DT, Gawronska-Kozak B. Brown and beige adipocytes: Same function, but different origin and response. *Biochimie*. 2017;138:102-105. doi:10.1016/j.biochi.2017.04.017

135. Barquissau V, Beuzelin D, Pisani DF, et al. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Mol Metab.* 2016;5(5):352-365. doi:10.1016/j.molmet.2016.03.002
136. Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol.* 2013;15(6):659-667. doi:10.1038/ncb2740
137. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: The extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5). doi:10.1530/EJE-13-0945
138. Cinti S. Pink Adipocytes. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2018;29(9):651-666. doi:10.1016/j.tem.2018.05.007
139. Zinngrebe J, Debatin KM, Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia* 2020 34:9. 2020;34(9):2305-2316. doi:10.1038/s41375-020-0886-x
140. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. *Cell.* 2007;131(2):242-256. doi:10.1016/j.cell.2007.10.004
141. Maurer S, Harms M, Boucher J. The colorful versatility of adipocytes: white-to-brown transdifferentiation and its therapeutic potential in humans. *FEBS J.* 2021;288(12):3628-3646. doi:10.1111/FEBS.15470
142. Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 960. Springer New York LLC; 2017:277-304. doi:10.1007/978-3-319-48382-5\_12
143. Montgomery MK, De Nardo W, Watt MJ. Impact of lipotoxicity on tissue “cross talk” and metabolic regulation. *Physiology.* 2019;34(2):134-149. doi:10.1152/physiol.00037.2018
144. Aguer C, Mercier J, Yong Wai Man C, et al. Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation ex vivo and in vitro of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients. *Diabetologia.* 2010;53(6):1151-1163. doi:10.1007/s00125-010-1708-x
145. Snel M, Jonker JT, Schoones J, et al. Ectopic fat and insulin resistance: Pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/983814
146. Lee YS, Kim JW, Osborne O, et al. Increased adipocyte O<sub>2</sub> consumption triggers HIF-1 $\alpha$ , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell.* 2014;157(6):1339-1352. doi:10.1016/j.cell.2014.05.012
147. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes.* 2009;33(1):54-66. doi:10.1038/ijo.2008.229

148. Giordano A, Murano I, Mondini E, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2423-2436. doi:10.1194/jlr.M038638
149. Youk H, Kim M, Lee CJ, et al. Nlrp3, Csf3, and Edn1 in macrophage response to saturated fatty acids and modified low-density lipoprotein. *Korean Circ J.* 2021;51(1). doi:10.4070/KCJ.2020.0117
150. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007;56(12):2910-2918. doi:10.2337/db07-0767
151. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008;49(7):1562-1568. doi:10.1194/jlr.M800019-JLR200
152. Haka AS, Barbosa-Lorenzi VC, Lee HJ, et al. Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation. *J Lipid Res.* 2016;57(6):980-992. doi:10.1194/jlr.M064089
153. Cao E, Watt MJ, Nowell CJ, et al. Mesenteric lymphatic dysfunction promotes insulin resistance and represents a potential treatment target in obesity. *Nat Metab.* 2021;3(9):1175-1188. doi:10.1038/s42255-021-00457-w
154. Buechler C, Krautbauer S, Eisinger K. Adipose tissue fibrosis. *World J Diabetes.* 2015;6(4):548. doi:10.4239/wjd.v6.i4.548
155. Su X, Peng D. Adipokines as novel biomarkers of cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta.* 2020;507:31-38. doi:10.1016/j.cca.2020.04.009
156. Isler K. Adipose tissue in evolution. In: *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease: Second Edition.* Humana Press Inc.; 2014:3-13. doi:10.1007/978-1-62703-770-9\_1
157. Pond CM. The evolution of mammalian adipose tissues. *Adipose Tissue Biology: Second Edition.* Published online April 3, 2017:1-59. doi:10.1007/978-3-319-52031-5\_1
158. Awad AB, Bradford PG. *Adipose Tissue and Inflammation.* CRC Press; 2009. doi:10.5772/intechopen.74227
159. Zhang B, Yang Y, Xiang L, Zhao Z, Ye R. Adipose-derived exosomes: A novel adipokine in obesity-associated diabetes. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16692-16702. doi:10.1002/jcp.28354
160. Lei LM, Lin X, Xu F, et al. Exosomes and Obesity-Related Insulin Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:588. doi:10.3389/fcell.2021.651996
161. Li CJ, Fang QH, Liu ML, Lin JN. Current understanding of the role of adipose-derived extracellular vesicles in metabolic homeostasis and diseases: Communication from the

- distance between cells/tissues. *Theranostics*. 2020;10(16):7422-7435.  
doi:10.7150/thno.42167
162. Camino T, Lago-Baameiro N, Martis-Sueiro A, et al. Deciphering adipose tissue extracellular vesicles protein cargo and its role in obesity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):1-16. doi:10.3390/ijms21249366
  163. Kim Y, Kim OK. Potential Roles of Adipocyte Extracellular Vesicle-Derived miRNAs in Obesity-Mediated Insulin Resistance. *Adv Nutr*. 2021;12(2):566-574. doi:10.1093/advances/nmaa105
  164. Ding S, Huang H, Xu Y, Zhu H, Zhong C. MiR-222 in Cardiovascular Diseases: Physiology and Pathology. *Biomed Res Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/4962426
  165. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short chain fatty acids and fecal microbiota abundance in humans with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/nu11102512
  166. Anhe FF, Jensen BAH, Varin T V., et al. Type 2 diabetes influences bacterial tissue compartmentalisation in human obesity. *Nat Metab*. 2020;2(3):233-242. doi:10.1038/s42255-020-0178-9
  167. Mishra SP, Karunakar P, Taraphder S, Yadav H. Free fatty acid receptors 2 and 3 as microbial metabolite sensors to shape host health: Pharmacophysiological view. *Biomedicines*. 2020;8(6). doi:10.3390/BIOMEDICINES8060154
  168. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-1345. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041
  169. Basson A, Trotter A, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Mucosal interactions between genetics, diet, and microbiome in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2016;7(AUG):290. doi:10.3389/fimmu.2016.00290
  170. Tolloto GHV, Saragiotto L. Relationship of leaky gut syndrome and metabolic syndrome. *Health and Society*. 2022;2(01). doi:10.51249/hs.v2i01.661
  171. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/nu11102277
  172. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. Published online 2020:1549-1564. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
  173. Chopra AK. Metabolic Syndrome or Insulin Resistance: Evolution, Controversies and Association With Cardiovascular Disease Risk. *Indian Journal of Clinical Cardiology*. 2020;1(2):77-85. doi:10.1177/2632463620935030
  174. Ruud J, Steculorum SM, Bruning JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-12. doi:10.1038/ncomms15259

175. Grillo CA, Woodruff J, Macht VA, Reagan LP. Insulin resistance and hippocampal dysfunction: Disentangling peripheral and brain causes from consequences. *Exp Neurol*. doi:10.1016/j.expneurol.2019.04.012
176. Brain insulin resistance as a mechanistic mediator links peripheral metabolic disorders with declining cognition. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2022.102468
177. Li Q, Hagberg CE, Silva Cascales H, et al. Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senesce. *Nat Med*. 2021;27(11):1941-1953. doi:10.1038/s41591-021-01501-8
178. Øvrebø JI, Edgar BA. Polyploidy in tissue homeostasis and regeneration. *Development*. 2018;145(14). doi:10.1242/DEV.156034
179. Mastrocola R, Aragno M, Alloatti G, Collino M, Penna C, Pagliaro P. Metaflammation: Tissue-Specific Alterations of the NLRP3 Inflammasome Platform in Metabolic Syndrome. *Curr Med Chem*. 2017;25(11):1294-1310. doi:10.2174/0929867324666170407123522
180. Riera-Borrull M, Cuevas VD, Alonso B, et al. Palmitate Conditions Macrophages for Enhanced Responses toward Inflammatory Stimuli via JNK Activation. *The Journal of Immunology*. 2017;199(11):3858-3869. doi:10.4049/jimmunol.1700845
181. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Archives of Medical Science*. 2017;13(4):851-863. doi:10.5114/aoms.2016.58928
182. Batra A, Okur B, Glauben R, et al. Leptin: A critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology*. 2010;151(1):56-62. doi:10.1210/en.2009-0565
183. Diaz-Rizo V, Bonilla-Lara D, Gonzalez-Lopez L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin as biomarkers of proteinuria in lupus nephritis. *PLoS One*. 2017;12(9). doi:10.1371/journal.pone.0184056
184. Targońska-Stępnia B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int*. 2008;28(6):585-591. doi:10.1007/s00296-007-0480-9
185. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2018;233(5):378-389. doi:10.1159/000481882
186. Liu Y, Xu R, Gu H, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses. *Biomark Res*. 2021;9(1):1-17. doi:10.1186/s40364-020-00251-y
187. Prieur X, Mok CYL, Velagapudi VR, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes*. 2011;60(3):797-809. doi:10.2337/db10-0705

188. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010;59(7):1648-1656. doi:10.2337/db09-0287
189. Nakajima S, Koh V, Kua LF, et al. Accumulation of CD11c + CD163 + Adipose Tissue Macrophages through Upregulation of Intracellular 11 $\beta$ -HSD1 in Human Obesity . *The Journal of Immunology*. 2016;197(9):3735-3745. doi:10.4049/jimmunol.1600895
190. van Eijk M, Aerts JMFG. The unique phenotype of lipid-laden macrophages. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22084039
191. Hill DA, Lim HW, Kim YH, et al. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(22):E5096-E5105. doi:10.1073/pnas.1802611115
192. Jaitin DA, Adlung L, Thaiss CA, et al. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell*. 2019;178(3):686-698.e14. doi:10.1016/j.cell.2019.05.054
193. Li Y, Yun K, Mu R. A review on the biology and properties of adipose tissue macrophages involved in adipose tissue physiological and pathophysiological processes. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):1-9. doi:10.1186/s12944-020-01342-3
194. Ma Y, Jun H, Wu J. Immune cell cholinergic signaling in adipose thermoregulation and immunometabolism. *Trends Immunol*. 2022;43(9):718-727. doi:10.1016/j.it.2022.07.006
195. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflammation Research*. 2019;68(11):915-932. doi:10.1007/s00011-019-01273-5
196. Impact of Dietary Fatty Acids on Macrophage Lipid Metabolism, Signaling and Function. *Immunometabolism*. Published online 2020. doi:10.20900/immunometab20200008
197. Gianfrancesco MA, Dehairs J, L'homme L, et al. Saturated fatty acids induce NLRP3 activation in human macrophages through K<sup>+</sup> efflux resulting from phospholipid saturation and Na, K-ATPase disruption. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(7):1017-1030. doi:10.1016/j.bbalip.2019.04.001
198. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):81-90. doi:10.1038/s41574-019-0286-3
199. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Reports*. 2019;1(1):30-43. doi:10.1016/j.jhepr.2019.02.004

200. Willemsen L, de Winther MPJ. Macrophage subsets in atherosclerosis as defined by single-cell technologies. *Journal of Pathology*. 2020;250(5):705-714. doi:10.1002/path.5392
201. Flynn MC, Pernes G, Lee MKS, Nagareddy PR, Murphy AJ. Monocytes, macrophages, and metabolic disease in atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2019;10(JUN):666. doi:10.3389/fphar.2019.00666
202. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1120-1126. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300173
203. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate in Vivo and in Vitro Insulin Sensitivity. *Cell*. 2017;171(2):372-384.e12. doi:10.1016/j.cell.2017.08.035
204. Aitken-Buck HM, Moharram M, Babakr AA, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. *Adipocyte*. 2019;8(1):412-420. doi:10.1080/21623945.2019.1701387
205. Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(10):570-576. doi:10.1016/j.endoen.2013.12.007
206. Prakaschandra RD, Naidoo DP. The association of epicardial adipose tissue and the metabolic syndrome in community participants in South Africa. *J Cardiovasc Echogr*. 2018;28(3):166-170. doi:10.4103/jcecho.jcecho\_71\_17
207. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-2372. doi:10.1016/J.JACC.2018.03.509
208. Lu Z, Jiang Z, Tang J, Lin C, Zhang H. Functions and origins of cardiac fat. *FEBS J*. Published online February 3, 2022. doi:10.1111/FEBS.16388
209. Lima-Martínez MM, Blandenier C, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: More than a simple fat deposit? *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(6):320-328. doi:10.1016/j.endoen.2012.08.013
210. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front Physiol*. 2018;9(JUN):640. doi:10.3389/fphys.2018.00640
211. Brotfain E, Hadad N, Shapira Y, et al. Neutrophil functions in morbidly obese subjects. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(1):156-163. doi:10.1111/cei.12631
212. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells*. 2020;9(1). doi:10.3390/cells9010231



213. D'Abbondanza M, Martorelli EE, Ricci MA, et al. Increased plasmatic NETs by-products in patients in severe obesity. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-10. doi:10.1038/s41598-019-51220-x
214. Sait S. Obesity Correlates with Neutrophilia. *Hematology & Transfusion International Journal.* 2016;3(2). doi:10.15406/htij.2016.03.00062
215. Calco GN, Fryer AD, Nie Z. Unraveling the connection between eosinophils and obesity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):123-128. doi:10.1002/JLB.5MR0120-377R
216. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607
217. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Christian M. Crosstalk Between Mast Cells and Adipocytes in Physiologic and Pathologic Conditions. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):388-400. doi:10.1007/s12016-020-08785-7
218. Theurich S, Tsaousidou E, Hanssen R, et al. IL-6/Stat3-Dependent Induction of a Distinct, Obesity-Associated NK Cell Subpopulation Deteriorates Energy and Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* 2017;26(1):171-184.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.018
219. Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:245. doi:10.3389/fimmu.2020.00245
220. O'Shea D, Hogan AE. Dysregulation of natural killer cells in obesity. *Cancers (Basel).* 2019;11(4). doi:10.3390/cancers11040573
221. Keustermans G, Van Der Heijden LB, Boer B, et al. Differential adipokine receptor expression on circulating leukocyte subsets in lean and obese children. *PLoS One.* 2017;12(10). doi:10.1371/journal.pone.0187068
222. Trim W, Turner JE, Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity. *Front Immunol.* 2018;9(FEB):169. doi:10.3389/fimmu.2018.00169
223. Kane H, Lynch L. Innate Immune Control of Adipose Tissue Homeostasis. *Trends Immunol.* 2019;40(9):857-872. doi:10.1016/j.it.2019.07.006
224. Park J, Huh JY, Oh J, et al. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity. *Genes Dev.* 2019;33(23-24):1657-1672. doi:10.1101/gad.329557.119
225. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature.* 2015;519(7542):242-246. doi:10.1038/nature14115
226. Sasaki T, Moro K, Kubota T, Nakae S, Saito H, Koyasu S. Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity. *Cell Rep.* 2019;28:202-217. doi:10.1016/j.celrep.2019.06.016

227. Wang H, Shen L, Sun X, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi:10.1038/s41467-019-11270-1
228. Bénézech C, Jackson-Jones LH. ILC2 orchestration of local immune function in adipose tissue. *Front Immunol.* 2019;10(FEB):171. doi:10.3389/fimmu.2019.00171
229. Lim AI, Di Santo JP. ILC-poiesis: Ensuring tissue ILC differentiation at the right place and time. *Eur J Immunol.* 2019;49(1):11-18. doi:10.1002/EJI.201747294
230. Oldenhove G, Boucquey E, Taquin A, et al. PD-1 Is Involved in the Dysregulation of Type 2 Innate Lymphoid Cells in a Murine Model of Obesity. *Cell Rep.* 2018;25(8):2053-2060.e4. doi:10.1016/j.celrep.2018.10.091
231. Ghosh AR, Bhattacharya R, Bhattacharya S, et al. Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation. *Diabetes.* 2016;65(11):3440-3452. doi:10.2337/db16-0331
232. Hannibal TD, Schmidt-Christensen A, Nilsson J, Fransén-Pettersson N, Hansen L, Holmberg D. Deficiency in plasmacytoid dendritic cells and type I interferon signalling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2017;60(10):2033-2041. doi:10.1007/s00125-017-4341-0
233. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):633-643. doi:10.1038/nrendo.2017.90
234. Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes.* 2012;61(9):2238-2247. doi:10.2337/db11-1274
235. Orgad R, Nathansohn-Levi B, Kagan S, Zlotnikov Klionsky Y, Reisner Y. Novel immunoregulatory role of perforin-positive dendritic cells. *Semin Immunopathol.* 2017;39(2):121-133. doi:10.1007/s00281-016-0589-6
236. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: A primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1304-1310. doi:10.1161/ATVBAHA.108.165100
237. Xiao L, Yang X, Lin Y, et al. Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4 + T cells via upregulating MHCII in obesity. *Int J Obes.* 2016;40(1):112-120. doi:10.1038/ijo.2015.145
238. Sindhu S, Thomas R. Changes in the Adipose Tissue Expression of CD86 Costimulatory Ligand and CD163 Scavenger Receptor in Obesity and Type-2 Diabetes: Implication for Metabolic Disease. *J Glycomics Lipidomics.* 2015;05(04):4. doi:10.4172/2153-0637.1000135

239. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*. 2014;37(5):365-371. doi:10.14348/molcells.2014.0074
240. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, et al. A Key Role of Leptin in the Control of Regulatory T Cell Proliferation. *Immunity*. 2007;26(2):241-255. doi:10.1016/j.immuni.2007.01.011
241. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1608-1614. doi:10.1161/ATVBAHA.109.192583
242. Kohlgruber AC, Gal-Oz ST, Lamarche NM, et al.  $\gamma\delta$  T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis. *Nat Immunol*. 2018;19(5):464-474. doi:10.1038/s41590-018-0094-2
243. LaMarche NM, Kohlgruber AC, Brenner MB. Innate T Cells Govern Adipose Tissue Biology. *The Journal of Immunology*. 2018;201(7):1827-1834. doi:10.4049/jimmunol.1800556
244. Hu B, Jin C, Zeng X, et al.  $\gamma\delta$  T cells and adipocyte IL-17RC control fat innervation and thermogenesis. *Nature*. 2020;578(7796):610-614. doi:10.1038/s41586-020-2028-z
245. Menn G Le, Sibille B, Murdaca J, et al. Decrease in  $\alpha\beta/\gamma\delta$  T-cell ratio is accompanied by a reduction in high-fat diet-induced weight gain, insulin resistance, and inflammation. *FASEB Journal*. 2019;33(2):2553-2562. doi:10.1096/fj.201800696RR
246. Porsche CE, Delproposto JB, Geletka L, O'Rourke R, Lumeng CN. Obesity results in adipose tissue T cell exhaustion. *JCI Insight*. 2021;6(8). doi:10.1172/jci.insight.139793
247. Ohtani N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? *Inflamm Regen*. 2022;42(1):1-8. doi:10.1186/S41232-022-00197-8/FIGURES/3
248. Smith AJ, Liu J, Yilmaz A, Wright V, Bradley D, Hsueh WA. Obesity contributes to a dysfunctional regulatory T Cell phenotype within adipose tissue. *The Journal of Immunology*. 2020;204(1 Supplement).
249. Touch S, Assmann KE, Aron-Wisnewsky J, et al. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are depleted and prone to apoptosis in cardiometabolic disorders. *FASEB Journal*. 2018;32(9):5078-5089. doi:10.1096/fj.201800052RR
250. Bertrand L, Lehuen A. MAIT cells in metabolic diseases. *Mol Metab*. 2019;27:S114-S121. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.025
251. Toubal A, Kiaf B, Beaudoin L, et al. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-20. doi:10.1038/s41467-020-17307-0

252. McDonnell ME, Ganley-Leal LM, Mehta A, et al. B lymphocytes in human subcutaneous adipose crown-like structures. *Obesity*. 2012;20(7):1372-1378. doi:10.1038/oby.2012.54
253. Sears DD, Hsiao G, Hsiao A, et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18745-18750. doi:10.1073/pnas.0903032106
254. Stromnes IM, Goverman JM. Osteopontin-induced survival of T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(1):19-20. doi:10.1038/ni0107-19
255. Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, et al. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(12):4626-4639. doi:10.1172/JCI88606
256. Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Identification and Characterization of Adipose Tissue-Derived Human Antibodies With “Anti-self” Specificity. *Front Immunol*. 2020;11:392. doi:10.3389/fimmu.2020.00392
257. Zhang Z, Yuan Y, Hu L, et al. ANGPTL8 accelerates liver fibrosis mediated by HFD-induced inflammatory activity via LILRB2/ERK signaling pathways. *J Adv Res*. Published online August 27, 2022. doi:10.1016/j.jare.2022.08.006
258. Harmon DB, Srikakulapu P, Kaplan JL, et al. Protective Role for B-1b B Cells and IgM in Obesity-Associated Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(4):682-691. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307166
259. Vo H, Chiu J, Allaimo D, et al. High fat diet deviates ptc-specific b1 b cell phagocytosis in obese mice. *Immun Inflamm Dis*. 2014;2(4):254. doi:10.1002/iid3.41
260. García-Hernández MH, Rodríguez-Varela E, García-Jacobo RE, et al. Frequency of regulatory B cells in adipose tissue and peripheral blood from individuals with overweight, obesity and normal-weight. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(6):513-519. doi:10.1016/j.orcp.2018.07.001
261. Caputa G, Matsushita M, Sanin DE, et al. Intracellular infection and immune system cues rewire adipocytes to acquire immune function. *Cell Metab*. 2022;34(5):747-760.e6. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.008
262. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: From the bench to the clinic. *Toxicological Sciences*. 2018;162(1):36-42. doi:10.1093/toxsci/kfx233
263. Wan Y, Liu Z, Wu A, et al. Hyperglycemia Promotes Endothelial Cell Senescence through AQR/PLAU Signaling Axis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2879. doi:10.3390/IJMS23052879

264. Gangireddy VGR, Pilkerton C, Xiang J, Tinajero R, Ashcraft AM. Hepatic Fibrosis and Steatosis in Metabolic Syndrome. *J Obes Metab Syndr*. Published online March 14, 2022. doi:10.7570/JOMES21062
265. Pezzilli R. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2014;5(4):415. doi:10.4239/wjd.v5.i4.415
266. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med*. 2022;386(8):768-779. doi:10.1056/NEJMRA2032804/SUPPL\_FILE/NEJMRA2032804\_DISCLOSURES.PDF
267. Ló Pez-Jimé Nez Id T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puenteid D. Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study. Luque RM, ed. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264634. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0264634
268. Khunger JM, Kumar N, Punia VPS, Malhotra MK. Study of Prothrombotic Changes in Metabolic Syndrome. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2020;36(4):695-699. doi:10.1007/s12288-020-01291-y
269. Chang JH, Chen IH, Geng JH, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Cataract in a Large Taiwanese Population Study. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 1684. 2022;14(9):1684. doi:10.3390/NU14091684
270. Fang N ning, Wang Z hao, Li S hua, Ge Y yan, Liu X, Sui D xin. Pulmonary Function in Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. Published online September 20, 2022. doi:10.1089/met.2022.0045
271. Rodriguez JC, Peterman JE, Fleenor BS, Whaley MH, Kaminsky LA, Harber MP. Cardiopulmonary Exercise Responses in Individuals with Metabolic Syndrome: The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. <https://home.liebertpub.com/met>. 2022;20(7):414-420. doi:10.1089/MET.2021.0130
272. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:125-168. doi:10.1016/bs.ircmb.2018.05.008
273. Sabatino JJ, Pröbstel AK, Zamvil SS. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(12):728-745. doi:10.1038/s41583-019-0233-2
274. Kwon Y. Immuno-Resolving Ability of Resolvins, Protectins, and Maresins Derived from Omega-3 Fatty Acids in Metabolic Syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(4):1900824. doi:10.1002/mnfr.201900824
275. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging Players in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):82-91. doi:10.1007/s12016-019-08754-9
276. Mahoney JA, Rosen A. Apoptosis and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(6):583-588. doi:10.1016/j.coi.2005.09.018

277. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021;26(3). doi:10.3390/molecules26030682
278. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut–liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):595-609. doi:10.1038/cmi.2018.7
279. Cojocaru M, Cojocaru IM, Siloși I, Rogoz S. Role of leptin in autoimmune diseases. *Maedica (Bucur)*. 2013;8(1):68-74.
280. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS Journal*. 2020;287(15):3141-3149. doi:10.1111/febs.15322
281. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: A study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):843-855. doi:10.1093/ije/dyu045
282. Gigante A, Iannazzo F, Navarini L, et al. Metabolic syndrome and adipokine levels in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. Published online April 11, 2021:1-6. doi:10.1007/s10067-021-05731-6
283. Sinicato NA, Postal M, de Oliveira Peliçari K, Rittner L, Marini R, Appenzeller S. Prevalence and features of metabolic syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1527-1535. doi:10.1007/s10067-017-3602-0
284. Dragasevic S, Stankovic B, Kotur N, et al. Metabolic Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Association with Genetic Markers of Obesity and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(1):31-38. doi:10.1089/met.2019.0090
285. Ünlü B, Türsen Ü. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):67-71. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.012
286. Tejera C, Porca C, Rodriguez-Carnero G, et al. Reducing Metabolic Syndrome through a Group Educational Intervention Program in Adults with Obesity: IGOBE Program. *Nutrients*. 2022;14(5):1066. doi:10.3390/nu14051066
287. Mamun A, Kitzman H, Dodgen L. Reducing metabolic syndrome through a community-based lifestyle intervention in African American women. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(10):1785-1794. doi:10.1016/j.numecd.2020.06.005
288. Sharifan P, Rashidmayvan M, Khorasanchi Z, et al. Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with vitamin D3 on systemic inflammation in adults with abdominal obesity. *J Health Popul Nutr*. 2022;41(1). doi:10.1186/s41043-022-00283-0
289. Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;0(0):2022. doi:10.1002/hep4.1906

290. Zhang HJ, Gao X, Guo XF, et al. Effects of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of data from 33 randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2021;40(7):4538-4550. doi:10.1016/j.clnu.2021.05.025
291. Chung HK, Kim JH, Choi A, Ahn CW, Kim YS, Nam JS. Antioxidant-Rich Dietary Intervention Improves Cardiometabolic Profiles and Arterial Stiffness in Elderly Koreans with Metabolic Syndrome. *Yonsei Med J*. 2022;63(1):26-33. doi:10.3349/ymj.2022.63.1.26
292. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2021;60(2):655-663. doi:10.1007/s00394-020-02271-8
293. Pan B, Liu X, Shi J, et al. A Meta-Analysis of Microbial Therapy Against Metabolic Syndrome: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2021;8. doi:10.3389/fnut.2021.775216
294. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, et al. Lactobacillus reuteri v3401 reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR study. *Nutrients*. 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081761
295. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020;12(11):1-21. doi:10.3390/nu12113342
296. Velázquez-López L, Santiago-Díaz G, Nava-Hernández J, Muñoz-Torres A V., Medina-Bravo P, Torres-Tamayo M. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1-10. doi:10.1186/1471-2431-14-175
297. Zhou Y, Wu W, Zou Y, et al. Benefits of different combinations of aerobic and resistance exercise for improving plasma glucose and lipid metabolism and sleep quality among elderly patients with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Endocr J*. Published online 2022. doi:10.1507/endocrj.ej21-0589
298. Aristizabal JC, Montoya E, Sánchez YL, et al. Effects of Low-Volume, High-Intensity Interval Training Compared with Continuous Training on Regional and Global Body Composition in Adults with Metabolic Syndrome: A post hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(5):279-288. doi:10.1159/000518909
299. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018;320(11):1172-1191. doi:10.1001/jama.2018.7777

300. Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*. 2020;34(1):30-37. doi:10.1080/13102818.2019.1711184
301. Tapia E, Villa-Guillen DE, Chalasani P, et al. A randomized controlled trial of metformin in women with components of metabolic syndrome: intervention feasibility and effects on adiposity and breast density. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;190(1):69-78. doi:10.1007/s10549-021-06355-9
302. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):595-605. doi:10.1016/S2213-8587(21)00179-0
303. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: An 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):162. doi:10.1186/s12933-016-0480-8
304. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4). doi:10.3390/IJERPH14040435
305. Lopez C, Bendix J, Sagynbekov B. Weighing Down America: 2020 Update | Milken Institute. *Milken Institute*. Published online 2020.
306. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for eight countries. *BMJ Glob Health*. 2021;6(10):e006351. doi:10.1136/BMJGH-2021-006351
307. Omer T. The health and economic impacts of obesity. *Adv Obes Weight Manag Control*. 2020;Volume 10(Issue 4):96-98. doi:10.15406/AOWMC.2020.10.00313
308. Lee MM, Falbe J, Schillinger D, Basu S, McCulloch CE, Madsen KA. Sugar-sweetened beverage consumption 3 years after the Berkeley, California, sugar-sweetened beverage tax. *Am J Public Health*. 2019;109(4):637-639. doi:10.2105/AJPH.2019.304971
309. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(5):496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595
310. Armstrong AW, Bohannon B, Mburu S, et al. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. *Dermatology*. Published online April 19, 2023. doi:10.1159/000528945
311. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/BMJ.M1590



312. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/FMED.2021.743180/FULL
313. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:2518. doi:10.3389/FMED.2021.743180/BIBTEX
314. Gianfredi V, Casu G, Bricchi L, Kacerik E, Rongioletti F, Signorelli C. Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities and patients' satisfaction. A systematic review. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*. 2022;93(6):2022332. doi:10.23750/ABM.V93I6.13177
315. Augustin M, McBride D, Gilloteau I, O'Neill C, Neidhardt K, Graham CN. Cost-effectiveness of secukinumab as first biologic treatment, compared with other biologics, for moderate to severe psoriasis in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2191-2199. doi:10.1111/JDV.15047
316. Nath A, Udayashankar C, Lakshmi S. Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(2):132. doi:10.4103/2229-5178.131080
317. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2-8. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2020.05.008
318. Ran D, Cai M, Zhang X. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine. *Precis Clin Med*. 2019;2(2):120-130. doi:10.1093/pcmedi/pbz011
319. Kisielnicka A, Sobalska-Kwapis M, Purzycka-Bohdan D, et al. The Analysis of a Genome-Wide Association Study (GWAS) of Overweight and Obesity in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7396. doi:10.3390/IJMS23137396/S1
320. Chen L, Li J, Zhu W, et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:3201. doi:10.3389/FMICB.2020.589726/BIBTEX
321. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, Dopazo H, Penas-Steinhardt A. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Scientific Reports 2020 10:1*. 2020;10(1):1-11. doi:10.1038/s41598-020-69537-3
322. Bardazzi F, Tengattini V, Rucci P, et al. Socio-economic status and severity of plaque psoriasis: a cross-sectional study in the metropolitan city of Bologna. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):197-202. doi:10.1684/EJD.2019.3524
323. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564-569. doi:10.1038/nature06116

324. Hernández-Santana YE, Leon G, Leger DS, Fallon PG, Walsh PT. Keratinocyte interleukin-36 receptor expression orchestrates psoriasiform inflammation in mice. *Life Sci Alliance*. 2020;3(4). doi:10.26508/LSA.201900586
325. Khasawneh A, Baráth S, Medgyesi B, et al. Myeloid but not plasmacytoid blood DCs possess Th1 polarizing and Th1/Th17 recruiting capacity in psoriasis. *Immunol Lett*. 2017;189:109-113. doi:10.1016/j.imlet.2017.04.005
326. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-17. doi:10.3390/IJMS21186604
327. Wawrzycki B, Pietrzak A, Grywalska E, Krasowska D, Chodorowska G, Roliński J. Interleukin-22 and Its Correlation with Disease Activity in Plaque Psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(2):103-108. doi:10.1007/S00005-018-0527-5/TABLES/1
328. Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;91(3):e12846. doi:10.1111/SJI.12846
329. Elnabawi YA, Garshick MS, Tawil M, et al. CCL20 in psoriasis: A potential biomarker of disease severity, inflammation, and impaired vascular health. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):913. doi:10.1016/J.JAAD.2020.10.094
330. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-17. doi:10.3390/ijms21186791
331. Christmann C, Zenker S, Martens L, et al. Interleukin 17 Promotes Expression of Alarmins S100A8 and S100A9 During the Inflammatory Response of Keratinocytes. *Front Immunol*. 2021;11:3831. doi:10.3389/fimmu.2020.599947
332. Verma D, Fekri SZ, Sigurdardottir G, Bivik Eding C, Sandin C, Enerbäck C. Enhanced Inflammasome Activity in Patients with Psoriasis Promotes Systemic Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(3):586-595.e5. doi:10.1016/j.jid.2020.07.012
333. Shi Y, Chen Z, Zhao Z, et al. IL-21 induces an imbalance of Th17/treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients. *Front Immunol*. 2019;10(AUG):1865. doi:10.3389/fimmu.2019.01865
334. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol*. 2021;12:2951. doi:10.3389/fimmu.2021.711060
335. Su X, Cheng Y, Chang D. The Important Role of Leptin in Modulating the Risk of Dermatological Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:3684. doi:10.3389/fimmu.2020.593564
336. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology*. 2018;233(5):378-389. doi:10.1159/000481882

337. Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Suljagic E, et al. Psoriasis and Dyslipidemia. *Materia Socio Medica*. 2015;27(1):15. doi:10.5455/msm.2014.27.15-17
338. Nakhwa YC, Rashmi R, Basavaraj KH. Dyslipidemia in Psoriasis: A Case Controlled Study. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:1-5. doi:10.1155/2014/729157
339. Hioki T, Komine M, Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2022;11(7):2051. doi:10.3390/jcm11072051
340. Schön MP, Wilsmann-Theis D. Current developments and perspectives in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(4). doi:10.1111/DDG.15033
341. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21). doi:10.3390/IJMS222111574
342. Cabrera S, Chinniah N, Lock N, Cains GD, Woods J. Inter-observer reliability of the PASI in a clinical setting. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(2):100-102. doi:10.1111/ajd.12280
343. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9. doi:10.1590/ABD1806-4841.20153038
344. Mosca M, Hong J, Haderler E, et al. Psoriasis and Cardiometabolic Comorbidities: An Evaluation of the Impact of Systemic Treatments in Randomized Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1497-1520. doi:10.1007/s13555-021-00590-0
345. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis With the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(12):1390-1403. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2019.3056
346. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-28. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.005
347. Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(9):1112-1120. doi:10.1111/1756-185X.14147
348. Lee HJ, Han K Do, Park HE, et al. Changes in metabolic syndrome and risk of psoriasis: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-7. doi:10.1038/s41598-021-03174-2
349. Ikeda K, Morizane S, Akagi T, et al. Obesity and Dyslipidemia Synergistically Exacerbate Psoriatic Skin Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4312. doi:10.3390/ijms23084312
350. Teklu M, Zhou W, Kapoor P, et al. Metabolic syndrome and its factors are associated with noncalcified coronary burden in psoriasis: An observational cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1329-1338. doi:10.1016/j.jaad.2020.12.044

351. Pedersen L, Nybo M, Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Rasmussen LM. Plasma calprotectin and its association with cardiovascular disease manifestations, obesity and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2261-14-196
352. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, et al. Serum calprotectin: A promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1-11. doi:10.1186/s13075-020-02190-3
353. Kopi TA, Shahrokh S, Mirzaei A, Aghdaei HA, Kadijani AA. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: A review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(3):183-189. doi:10.22037/ghfbb.v12i3.1591
354. Niemelä M, Niemelä O, Bloigu R, Bloigu A, Kangastupa P, Juvonen T. Serum calprotectin, a marker of neutrophil activation, and other mediators of inflammation in response to various types of extreme physical exertion in healthy volunteers. *J Inflamm Res.* 2020;13:223-231. doi:10.2147/JIR.S250675
355. Gao HY, Meng HX, Hou JX, Huang BX, Li W. [Expression and distribution of calprotectin in healthy and inflamed periodontal tissues]. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences.* 2021;53(4):744-749. doi:10.19723/J.ISSN.1671-167X.2021.04.021
356. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol.* 2018;9(JUN):1298. doi:10.3389/fimmu.2018.01298
357. Song R, Struhl K. S100A8/S100A9 cytokine acts as a transcriptional coactivator during breast cellular transformation. *Sci Adv.* 2021;7(1). doi:10.1126/sciadv.abe5357
358. Gheibi N, Ghorbani M, Shariatifar H, Farasat A. Effects of unsaturated fatty acids (Arachidonic/Oleic Acids) on stability and structural properties of Calprotectin using molecular docking and molecular dynamics simulation approach. *PLoS One.* 2020;15(3). doi:10.1371/journal.pone.0230780
359. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut.* 2021;70(10):1978-1988. doi:10.1136/GUTJNL-2021-324855
360. Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Wculek SK, et al. S100A8-S100A9 Protein Complex Mediates Psoriasis by Regulating the Expression of Complement Factor C3. *Immunity.* 2013;39(6):1171-1181. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.011
361. Chen X, Eksioglu EA, Zhou J, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *Journal of Clinical Investigation.* 2013;123(11):4595-4611. doi:10.1172/JCI67580
362. Moles A, Murphy L, Wilson CL, et al. A TLR2/S100A9/CXCL-2 signaling network is necessary for neutrophil recruitment in acute and chronic liver injury in the mouse. *J Hepatol.* 2014;60(4):782-791. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.005

363. Tsai SY, Segovia JA, Chang TH, et al. Regulation of TLR3 Activation by S100A9. *The Journal of Immunology*. 2015;195(9):4426-4437. doi:10.4049/jimmunol.1500378
364. De Filippo K, Neill DR, Mathies M, et al. A new protective role for S100A9 in regulation of neutrophil recruitment during invasive pneumococcal pneumonia. *FASEB Journal*. 2014;28(8):3600-3608. doi:10.1096/fj.13-247460
365. Nelson CE, Huang W, Zygiel EM, Nolan EM, Kane MA, Oglesby AG. The Human Innate Immune Protein Calprotectin Elicits a Multimetal Starvation Response in *Pseudomonas aeruginosa*. Kumar A, ed. *Microbiol Spectr*. Published online September 22, 2021. doi:10.1128/spectrum.00519-21
366. Ghavami S, Rashedi I, Dattilo BM, et al. S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *J Leukoc Biol*. 2008;83(6):1484-1492. doi:10.1189/jlb.0607397
367. Lin CR, Wei TYW, Tsai HY, Wu YT, Wu PY, Chen ST. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB Journal*. 2015;29(12):5006-5017. doi:10.1096/fj.15-273987
368. Sakaguchi M, Murata H, Aoyama Y, et al. DNAX-Activating protein 10 (DAP10) membrane adaptor associates with receptor for advanced glycation end products (RAGE) and modulates the RAGE-triggered signaling pathway in human keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(34):23389-23402. doi:10.1074/jbc.M114.573071
369. Zhang R, Zhang K. An updated ANGPTL3-4-8 model as a mechanism of triglyceride partitioning between fat and oxidative tissues. *Prog Lipid Res*. 2022;85. doi:10.1016/j.plipres.2021.101140
370. Navaeian M, Asadian S, Ahmadpour Yazdi H, Gheibi N. ANGPTL8 roles in proliferation, metabolic diseases, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, and signaling pathways. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3719-3731. doi:10.1007/s11033-021-06270-8
371. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):1-8. doi:10.1186/s12933-016-0346-0
372. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23640-23657. doi:10.3390/ijms151223640
373. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(4):786-792. doi:10.1016/j.bbrc.2012.07.038
374. Tang J, Ma S, Gao Y, et al. ANGPTL8 promotes adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells: potential role in ectopic lipid deposition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1874. doi:10.3389/FENDO.2022.927763/BIBTEX

375. Crujeiras AB, Zulet MA, Abete I, et al. Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obese-metabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. *Int J Obes*. 2016;40(3):403-410. doi:10.1038/ijo.2015.206
376. Zhang Y, Guo X, Yan W, et al. ANGPTL8 negatively regulates NF- $\kappa$ B activation by facilitating selective autophagic degradation of IKK $\gamma$ . *Nat Commun*. 2017;8(1). doi:10.1038/s41467-017-02355-w
377. Luo D, Chen X, Yang W, Ran W, Wen Z. Angiopoietin-like 8 Improves Insulin Resistance and Attenuates Adipose Tissue Inflammation in Diet-Induced Obese Mice. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2020;128(5):290-296. doi:10.1055/a-0725-7897
378. Liao Z, Wu X, Song Y, et al. Angiopoietin-like protein 8 expression and association with extracellular matrix metabolism and inflammation during intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2019;23(8):5737-5750. doi:10.1111/jcmm.14488
379. Kovrov O, Kristensen KK, Larsson E, Ploug M, Olivecrona G. On the mechanism of angiopoietin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res*. 2019;60(4):783-793. doi:10.1194/jlr.M088807
380. Luo M, Peng D. ANGPTL8: An important regulator in metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR). doi:10.3389/fendo.2018.00169
381. Luo M, Peng D. ANGPTL8: An important regulator in metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR):169. doi:10.3389/FENDO.2018.00169/BIBTEX
382. Zhang Y, Li S, Donelan W, et al. Angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2016;1861(2):130-137. doi:10.1016/j.bbalip.2015.11.003
383. Wang D, Feng D, Wang Y, et al. Angiopoietin-Like Protein 8/Leptin Crosstalk Influences Cardiac Mass in Youths With Cardiometabolic Risk: The BCAMS Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:1. doi:10.3389/fendo.2021.788549
384. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23640-23657. doi:10.3390/ijms151223640
385. Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(9):445-461. doi:10.1089/ars.2016.6756
386. Larosa V, Remacle C. Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Biosci Rep*. 2018;38(5). doi:10.1042/BSR20171492
387. Edmondson D. Hydrogen Peroxide Produced by Mitochondrial Monoamine Oxidase Catalysis: Biological Implications. *Curr Pharm Des*. 2014;20(2):155-160. doi:10.2174/13816128113190990406

388. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:14-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
389. Cadenas E, Davies KJA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(3-4):222-230. doi:10.1016/S0891-5849(00)00317-8
390. Chaube R, Werstuck GH. Mitochondrial ROS versus ER ROS: Which Comes First in Myocardial Calcium Dysregulation? *Front Cardiovasc Med.* 2016;3. doi:10.3389/fcvm.2016.00036
391. Yoboue ED, Sitia R, Simmen T. Redox crosstalk at endoplasmic reticulum (ER) membrane contact sites (MCS) uses toxic waste to deliver messages. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):1-14. doi:10.1038/s41419-017-0033-4
392. Zeeshan HMA, Lee GH, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3). doi:10.3390/ijms17030327
393. Bonekamp NA, Völkl A, Fahimi HD, Schrader M. Reactive oxygen species and peroxisomes: Struggling for balance. *BioFactors.* 2009;35(4):346-355. doi:10.1002/biof.48
394. Walker CL, Pomatto LCD, Tripathi DN, Davies KJA. Redox regulation of homeostasis and proteostasis in peroxisomes. *Physiol Rev.* 2018;98(1):89-115. doi:10.1152/physrev.00033.2016
395. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2006;1763(12):1755-1766. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.09.006
396. Bienert GP, Møller ALB, Kristiansen KA, et al. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(2):1183-1192. doi:10.1074/jbc.M603761200
397. Sikka SC, Hellstrom WJG. Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):353-360. doi:10.1038/sj.ijir.3900880
398. Rastogi R, Geng X, Li F, Ding Y. NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease. *Front Cell Neurosci.* 2017;10. doi:10.3389/fncel.2016.00301
399. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem.* 2016;85(1):765-792. doi:10.1146/annurev-biochem-060815-014442
400. Robinson JM. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol.* 2009;131(4):465-469. doi:10.1007/s00418-009-0565-5
401. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 2005;77(5):598-625. doi:10.1189/jlb.1204697

402. Maiocchi SL, Morris JC, Rees MD, Thomas SR. Regulation of the nitric oxide oxidase activity of myeloperoxidase by pharmacological agents. *Biochem Pharmacol.* 2017;135:90-115. doi:10.1016/j.bcp.2017.03.016
403. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: Form and function. *Journal of Biological Chemistry.* 2014;289(25):17406-17415. doi:10.1074/jbc.R113.546218
404. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
405. Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. *Free Radic Biol Med.* Published online October 2019. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411
406. Lingappan K. NF- $\kappa$ B in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol.* 2018;7:81-86. doi:10.1016/j.cotox.2017.11.002
407. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-115. doi:10.1038/cr.2010.178
408. Ma Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53(1):401-426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320
409. Liu D, Xu Y. P53, oxidative stress, and aging. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1669-1678. doi:10.1089/ars.2010.3644
410. Książek K, Mikuła-Pietrasik J, Catar R, et al. Oxidative stress-dependent increase in ICAM-1 expression promotes adhesion of colorectal and pancreatic cancers to the senescent peritoneal mesothelium. *Int J Cancer.* Published online 2010:NA-NA. doi:10.1002/ijc.25036
411. Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, et al. Oxidative stress induces expression of the toll-like receptors (TLRs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: Implications for metabolic inflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2019;53(1):1-18. doi:10.33594/000000117
412. Jay AG, Chen AN, Paz MA, Hung JP, Hamilton JA. CD36 binds oxidized low density lipoprotein (LDL) in a mechanism dependent upon fatty acid binding. *Journal of Biological Chemistry.* 2015;290(8):4590-4603. doi:10.1074/jbc.M114.627026
413. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.* 2011;108(2):235-248. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
414. Chou MY, Fogelstrand L, Hartvigsen K, et al. Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation.* 2009;119(5):1335-1349. doi:10.1172/JCI36800
415. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res.* 2000;60(1):184-190.



416. Tumorhhu G, Shimada K, Dagvadorj J, et al. Ogg1-dependent DNA repair regulates NLRP3 inflammasome and prevents atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;119(6):e76-e90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308362
417. Ba X, Bacsı A, Luo J, et al. 8-Oxoguanine DNA Glycosylase-1 Augments Proinflammatory Gene Expression by Facilitating the Recruitment of Site-Specific Transcription Factors. *The Journal of Immunology*. 2014;192(5):2384-2394. doi:10.4049/jimmunol.1302472
418. Cohen I. DNA damage talks to inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;33:35-39. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.11.002
419. Idan C, Peleg R, Elena V, et al. IL-1 $\alpha$  is a DNA damage sensor linking genotoxic stress signaling to sterile inflammation and innate immunity. *Sci Rep*. 2015;5. doi:10.1038/srep14756
420. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):1-12. doi:10.1007/s11892-019-1201-y
421. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:177-189. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
422. Megna M, Ferrillo M, Barrea L, et al. Vitamin D and psoriasis: an update for dermatologists and nutritionists. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(2):138-147. doi:10.23736/S0391-1977.20.03190-9
423. Surdu AM, Pınzariu O, Ciobanu DM, et al. Vitamin D and its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;9(2):1-16. doi:10.3390/biomedicines9020172
424. Huang J, An Q, Ju B miao, et al. Role of vitamin D/VDR nuclear translocation in down-regulation of NF- $\kappa$ B/NLRP3/caspase-1 axis in lupus nephritis. *Int Immunopharmacol*. 2021;100:108131. doi:10.1016/j.intimp.2021.108131
425. Fakhoury HMA, Kvietyš PR, AlKattan W, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;200:105663. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105663
426. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9(APR). doi:10.3389/FIMMU.2018.00754/FULL
427. Labarrere CA, Kassab GS. Pattern Recognition Proteins: First Line of Defense Against Coronaviruses. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/FIMMU.2021.652252
428. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):700-711. doi:10.1111/JDV.12257

429. den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: A cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11(1):1-7. doi:10.1186/1475-2840-11-25
430. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-397. doi:10.1161/01.CIR.0000055014.62083.05
431. Michel D, Chatelain G, North S, Brun G. Stress-induced transcription of the clusterin/apoJ gene. *Biochemical Journal*. 1997;328(1):45-50. doi:10.1042/bj3280045
432. Aronis KN, Vamvini MT, Chamberland JP, Mantzoros CS. Circulating clusterin (apolipoprotein J) levels do not have any day/night variability and are positively associated with total and LDL cholesterol levels in young healthy individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(11):E1871. doi:10.1210/jc.2011-1555
433. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma Clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014;9(7):e103351. doi:10.1371/journal.pone.0103351
434. Seo JA, Kang MC, Ciaraldi TP, et al. Circulating ApoJ is closely associated with insulin resistance in human subjects. *Metabolism*. 2018;78:155-166. doi:10.1016/j.metabol.2017.09.014
435. Matukumalli SR, Tangirala R, Rao CM. Clusterin: Full-length protein and one of its chains show opposing effects on cellular lipid accumulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-13. doi:10.1038/srep41235
436. Bajari TM, Strasser V, Nimpf J, Schneider WJ. A model for modulation of leptin activity by association with clusterin. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(11):1505-1507. doi:10.1096/fj.02-1106fje
437. Seo HY, Kim MK, Jung YA, et al. Clusterin decreases hepatic SREBP-1c expression and lipid accumulation. *Endocrinology*. 2013;154(5):1722-1730. doi:10.1210/en.2012-2009
438. Heo JY, Kim JE, Dan Y, et al. Clusterin deficiency induces lipid accumulation and tissue damage in kidney. *Journal of Endocrinology*. 2018;237(2):175-191. doi:10.1530/JOE-17-0453
439. Zhang H, Kim JK, Edwards CA, Xu Z, Taichman R, Wang CY. Clusterin inhibits apoptosis by interacting with activated Bax. *Nat Cell Biol*. 2005;7(9):909-915. doi:10.1038/ncb1291
440. Herring SK, Moon HJ, Rawal P, Chhibber A, Zhao L. Brain clusterin protein isoforms and mitochondrial localization. *Elife*. 2019;8. doi:10.7554/eLife.48255

441. Chen F, Swartzlander DB, Ghosh A, Fryer JD, Wang B, Zheng H. Clusterin secreted from astrocyte promotes excitatory synaptic transmission and ameliorates Alzheimer's disease neuropathology. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):1-16. doi:10.1186/s13024-021-00426-7
442. Martínez-Bujidos M, Rull A, González-Cura B, et al. Clusterin/apolipoprotein J binds to aggregated LDL in human plasma and plays a protective role against LDL aggregation. *FASEB Journal.* 2015;29(5):1688-1700. doi:10.1096/fj.14-264036
443. Rull A, Martínez-Bujidos M, Pérez-Cuellar M, Pérez A, Ordóñez-Llanos J, Sánchez-Quesada JL. Increased concentration of clusterin/apolipoprotein J (apoJ) in hyperlipemic serum is paradoxically associated with decreased apoJ content in lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):463-470. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.003
444. Sanda GM, Toma L, Barbalata T, et al. Clusterin, paraoxonase 1, and myeloperoxidase alterations induce high-density lipoproteins dysfunction and contribute to peripheral artery disease; aggravation by type 2 diabetes mellitus. *Biofactors.* Published online 2021. doi:10.1002/BIOF.1800
445. Satapathy S, Wilson MR. The Dual Roles of Clusterin in Extracellular and Intracellular Proteostasis. *Trends Biochem Sci.* 2021;46(8):652-660. doi:10.1016/j.tibs.2021.01.005
446. Essabbani A, Margottin-Goguet F, Chiochia G. Identification of clusterin domain involved in NF- $\kappa$ B pathway regulation. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285(7):4273-4277. doi:10.1074/jbc.C109.057133
447. Kang BH, Shim YJ, Tae YK, et al. Clusterin stimulates the chemotactic migration of macrophages through a pertussis toxin sensitive G-protein-coupled receptor and G $\beta\gamma$ -dependent pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445(3):645-650. doi:10.1016/j.bbrc.2014.02.071
448. Shim YJ, Kang BH, Choi BK, Park IS, Min BH. Clusterin induces the secretion of TNF- $\alpha$  and the chemotactic migration of macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;422(1):200-205. doi:10.1016/j.bbrc.2012.04.162
449. Shim YJ, Kang BH, Jeon HS, et al. Clusterin induces matrix metalloproteinase-9 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathways in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol.* 2011;90(4):761-769. doi:10.1189/jlb.0311110
450. Rohne P, Prochnow H, Koch-Brandt C. The CLU-files: Disentanglement of a mystery. *Biomol Concepts.* 2016;7(1):1-15. doi:10.1515/BMC-2015-0026/ASSET/GRAPHIC/J\_BMC-2015-0026\_FIG\_003.JPG
451. Gramegna A, Amati F, Terranova L, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respir Res.* 2017;18(1):1-13. doi:10.1186/s12931-017-0691-x
452. Caruso JA, Akli S, Pigeon L, Hunt KK, Keyomarsi K. The serine protease inhibitor elafin maintains normal growth control by opposing the mitogenic effects of neutrophil elastase. *Oncogene.* 2015;34(27):3556-3567. doi:10.1038/onc.2014.284

453. Liu ZL, Wang WH, Liu Y, Wu T, Teng GG. [Elafin-expressing probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 protects against experimental colitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101(46):3819-3824. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20210318-00689
454. Douglas TC, Hannila SS. Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes. *Biochemistry and Cell Biology*. 2022;100(1):1-8. doi:10.1139/bcb-2021-0284
455. Thomassen JC, Trojan T, Walz M, et al. Reduced neutrophil elastase inhibitor elafin and elevated transforming growth factor- $\beta$ 1 are linked to inflammatory response in sputum of cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *ERJ Open Res*. 2021;7(3). doi:10.1183/23120541.00636-2020
456. Sweatt AJ, Miyagawa K, Rhodes CJ, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension Is Characterized by Increased Neutrophil Elastase and Relative Elafin Deficiency. *Chest*. 2021;160(4):1442-1458. doi:10.1016/j.chest.2021.06.028
457. Cane J, Tregidgo L, Thulborn S, Finch D, Bafadhel M. Antimicrobial peptides slpi and beta defensin-1 in sputum are negatively correlated with fev1. *International Journal of COPD*. 2021;16:1437-1447. doi:10.2147/COPD.S301622
458. Wu IC, Wang YK, Chen YH, et al. High serum elafin prediction of poor prognosis of locoregional esophageal squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12). doi:10.3390/cancers13123082
459. Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. Elafin inhibits obesity, hyperglycemia, and liver steatosis in high-fat diet-treated male mice. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-69634-3
460. Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers 2020, Vol 12, Page 1050*. 2020;12(4):1050. doi:10.3390/CANCERS12041050
461. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235-263. doi:10.1002/EM.22087
462. Iarovaia O V., Rubtsov M, Ioudinkova E, Tsfasman T, Razin S V., Vassetzky YS. Dynamics of double strand breaks and chromosomal translocations. *Mol Cancer*. 2014;13(1). doi:10.1186/1476-4598-13-249
463. Ensminger M, Iloff L, Ebel C, Nikolova T, Kaina B, Löbrich M. DNA breaks and chromosomal aberrations arise when replication meets base excision repair. *Journal of Cell Biology*. 2014;206(1):29-43. doi:10.1083/JCB.201312078
464. Holmannova D, Borsky P, Andrys C, et al. Chromosomal Aberrations and Oxidative Stress in Psoriatic Patients with and without Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022;12(8):688. doi:10.3390/METABO12080688

465. Ferguson-Smith MA. Human Chromosome Aberrations. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*. Published online January 1, 2013:546-549. doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00237-0
466. Storchova Z. Chromosomal Numerical Aberrations. In: *ELS*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016:1-10. doi:10.1002/9780470015902.a0001451.pub3
467. Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test. *OECD Publishing, Paris*. Published online July 29, 2016. doi:10.1787/9789264264649-EN
468. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor TH. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2019;781:207-217. doi:10.1016/J.MRREV.2017.08.002
469. Liu Q, Cao J, Li KQ, et al. Chromosomal aberrations and DNA damage in human populations exposed to the processing of electronics waste. *Environmental Science and Pollution Research*. 2009;16(3):329-338. doi:10.1007/S11356-008-0087-Z/METRICS
470. Bueno AMS, Agostini JMS, Gaidzinski K, Moreira J, Brognoli I. Frequencies of chromosomal aberrations in rodents collected in the coal-field and tobacco culture region of criciúma, south brazil. <http://dx.doi.org/101080/15287399209531627>. 2009;36(2):91-102. doi:10.1080/15287399209531627
471. Frias S, Ramos S, Salas C, Molina B, Sánchez S, Rivera-Luna R. Nonclonal Chromosome Aberrations and Genome Chaos in Somatic and Germ Cells from Patients and Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Genes (Basel)*. 2019;10(1). doi:10.3390/GENES10010037
472. Shahin AA, Ismail MM, Saleh AM, Moustafa HA, Aboul-Ella AA, Gabr HM. Protective effect of folic acid on low-dose methotrexate genotoxicity. *Z Rheumatol*. 2001;60(2):63-68. doi:10.1007/S003930170075
473. Borska L, Andrys C, Krejsek J, et al. Oxidative damage to nucleic acids and benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts and chromosomal aberration in children with psoriasis repeatedly exposed to crude coal tar ointment and UV radiation. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/302528
474. Winer S, Paltser G, Chan Y, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol*. 2009;39(9):2629-2635. doi:10.1002/eji.200838893
475. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3 PART 1):556-562. doi:10.1038/jid.2011.365
476. Milčić D, Vesić S, Marinković J, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):46-51. doi:10.1590/abd1806-4841.20175178

477. Xiao Y, Jing D, Tang Z, et al. Serum lipids and risk of incident psoriasis: a prospective cohort study from the UK Biobank study and Mendelian randomization analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(12):3192-3199.e12. doi:10.1016/j.jid.2022.06.015
478. Rodríguez-Rivera C, Garcia MM, Molina-Álvarez M, González-Martín C, Goicoechea C. Clusterin: Always protecting. Synthesis, function and potential issues. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;134:111174. doi:10.1016/J.BIOPHA.2020.111174
479. Small DM, Zani ML, Quinn DJ, et al. A functional variant of elafin with improved anti-inflammatory activity for pulmonary inflammation. *Mol Ther*. 2015;23(1):24-31. doi:10.1038/MT.2014.162
480. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M. Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8). doi:10.3390/IJMS18081808
481. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: A review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(6):700-711. doi:10.1111/JDV.12257
482. Mirhafez SR, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016 70:11. 2016;70(11):1298-1304. doi:10.1038/ejcn.2016.111
483. Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): A potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/696415
484. Zaki AM, Amer MA, Mohamed NMA, Abdelkhalik MAE saeed. Evaluation of Serum Level of Calprotectin in Patients with Psoriasis and Its Relation to The Clinical Severity of The Disease. *Egypt J Hosp Med*. 2019;76(4):3919-3923. doi:10.21608/ejhm.2019.41574
485. Qian M, Song NJ. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity in psoriasis patients and the decrease of calprotectin predicts better response to tumor necrosis factor inhibitors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;22(13):4299-4309. doi:10.26355/eurrev\_201807\_15426
486. Cheng IT, LI M, LI EK, Lee APW, Tam LS. AB0571 relationship between serum calprotectin level and presence of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):1323.1-1323. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1249
487. Cheng I, Meng H, Li MM, et al. Serum Calprotectin Level is Independently Associated with Carotid Plaque Presence in Patients with Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.932696

488. Berg AR, Hong CG, Svirydava M, et al. Association of S100A8/A9 with Lipid-Rich Necrotic Core and Treatment with Biologic Therapy in Patients with Psoriasis: Results from an Observational Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(11):2909-2919. doi:10.1016/j.jid.2022.05.1085
489. Pedersen L, Nybo M, Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Rasmussen LM. Plasma calprotectin and its association with cardiovascular disease manifestations, obesity and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2261-14-196
490. Calcaterra V, De Amici M, Leonard MM, et al. Serum Calprotectin Level in Children: Marker of Obesity and its Metabolic Complications. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(3):177-183. doi:10.1159/000492579
491. Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, et al. Lipocalin-2 and Calprotectin Potential Prognosis Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(4):648-656. doi:10.1016/J.EJVS.2022.01.012
492. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Increased levels of calprotectin in obesity are related to macrophage content: Impact on inflammation and effect of weight loss. *Molecular Medicine*. 2011;17(11):1157-1167. doi:10.2119/molmed.2011.00144
493. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2020;10:3096. doi:10.3389/fimmu.2019.03096
494. Pirowska M, Obtulowicz A, Lipko-Godlewska S, Goździalska A, Podolec K, Wojas-Pelc A. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(4):360-366. doi:10.5114/ada.2018.77665
495. Karaman A, Aydin H, Geçkinli B, Çetinkaya A, Karaman S. DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015;782:30-35. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.03.009
496. Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, Minamino T. DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab*. 2014;20(6):967-977. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.008
497. Babakr A, Mukhtar M, Althubiti M, et al. Investigation of Hyperlipidemia Associated with Increased Levels of Oxidized Low-Density Lipoproteins and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:447-455. doi:10.2147/DMSO.S396676
498. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010;25(4):388-392. doi:10.1007/s12291-010-0043-9

499. Borska L, Kremlacek J, Andrys C, et al. Systemic inflammation, oxidative damage to nucleic acids, and metabolic syndrome in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). doi:10.3390/ijms18112238
500. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):25. doi:10.1186/s12933-016-0346-0
501. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep.* 2014;4. doi:10.1038/srep05013
502. Yi M, Chen RP, Yang R, Guo XF, Zhang JC, Chen H. Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol. *Int J Endocrinol.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/479157
503. Calan M, Yilmaz O, Kume T, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2016;53(1):271-279. doi:10.1007/s12020-016-0875-z
504. Yang L, Yin R, Wang Z, Wang X, Zhang Y, Zhao D. Circulating Angptl3 and Angptl8 Are Increased in Patients with Hypothyroidism. *Biomed Res Int.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/3814687
505. Lu Q, Lu L, Chen W, Lu P. Expression of angiopoietin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2017;255(8):1515-1523. doi:10.1007/s00417-017-3676-z
506. Wang H, Lai Y, Han C, et al. The Effects of Serum ANGPTL8/betatrophin on the Risk of Developing the Metabolic Syndrome-A Prospective Study. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/srep28431
507. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(10):E2004-E2009. doi:10.1210/jc.2014-1568
508. Kaewkrasasin C, Chatchomchuan W, Muanpetch S, Khovidhunkit W. ANGPTL3 and ANGPTL8 in Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* Published online September 1, 2021. doi:10.1016/j.jacl.2021.08.059
509. Zhang Y, Guo X, Yan W, et al. ANGPTL8 negatively regulates NF- $\kappa$ B activation by facilitating selective autophagic degradation of IKK $\gamma$ . *Nat Commun.* 2017;8(1):2164. doi:10.1038/s41467-017-02355-w
510. Liao Z, Wu X, Song Y, et al. Angiopoietin-like protein 8 expression and association with extracellular matrix metabolism and inflammation during intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med.* 2019;23(8):5737-5750. doi:10.1111/jcmm.14488



511. Stefanska A, Bergmann K, Krintus M, Kuligowska-Prusinska M, Murawska K, Sypniewska G. Serum ANGPTL8 and ANGPTL3 as Predictors of Triglyceride Elevation in Adult Women. *Metabolites*. 2022;12(6):539. doi:10.3390/metabo12060539
512. Wu X, Xiao B. TDAG51 Attenuates Impaired Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus Through SREBP-1/ANGPTL8 Pathway. *Balkan Med J*. Published online March 24, 2023. doi:10.4274/BALKANMEDJ.GALENOS.2023.2022-8-61
513. Guo K, Lu J, Yu H, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals. *Obesity*. 2015;23(4):793-797. doi:10.1002/oby.21038
514. Tuhan H, Abaci A, Anik A, et al. Circulating betatrophin concentration is negatively correlated with insulin resistance in obese children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:37-42. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.008
515. Zhao Z, Deng X, Jia J, et al. Angiotensin-like protein 8 (betatrophin) inhibits hepatic gluconeogenesis through PI3K/Akt signaling pathway in diabetic mice. *Metabolism*. 2022;126. doi:10.1016/j.metabol.2021.154921
516. Fu J, Hou C, Li L, et al. Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk factors among youths at risk for metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):142. doi:10.1186/s12933-016-0461-y
517. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23-P54. doi:10.1530/EJE-18-0736
518. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Wang JH. High-Serum Angiotensin-Like Protein 3 Levels Associated with Cardiovascular Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Hypertens*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/2980954
519. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1-9. doi:10.1186/S12944-016-0337-X/FIGURES/6
520. Garcés MF, Buell-Acosta JD, Rodríguez-Navarro HA, et al. Serum angiotensin-like 3 levels are elevated in obese non diabetic men but are unaffected during an oral glucose tolerance test. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9. doi:10.1038/s41598-020-77961-8
521. Patil A, Deo K, Kalyan D, Deora M, Sharma Y, Deoghare S. Association of Vitamin D deficiency with psoriasis and metabolic syndrome: A case-control study in Indian patients. *Indian J Dermatol*. 2022;67(1):92. doi:10.4103/IJD.IJD\_1068\_20
522. Wang CM, Chang CS, Chang YF, et al. Inverse Relationship between Metabolic Syndrome and 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Elderly People without Vitamin

- D deficiency. *Scientific Reports* 2018 8:1. 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-018-35229-2
523. Aquino SLS, Cunha ATO, Sena-Evangelista KCM, Lima JG, Pedrosa LFC. Vitamin D3 supplementation had no benefits in patients with metabolic syndrome and vitamin D deficiency: A pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:300-303. doi:10.1016/J.CLNESP.2023.02.002
524. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case-control study. *Medicine*. 2018;97(25). doi:10.1097/MD.00000000000011185
525. Alhetheli G, Al-Dhubaibi MS, Bahaj SS, AbdElneam A. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism ApaI as a Predisposing Factor for Psoriasis and Its Relation With Serum Vitamin D Levels and Psoriasis Severity. *Cureus*. 2022;14(12). doi:10.7759/CUREUS.32715
526. Savković V, Gantzer H, Reiser U, et al. Clusterin is protective in pancreatitis through anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356(2):431-437. doi:10.1016/j.bbrc.2007.02.148
527. Hong GH, Kwon HS, Moon KA, et al. Clusterin Modulates Allergic Airway Inflammation by Attenuating CCL20-Mediated Dendritic Cell Recruitment. *The Journal of Immunology*. 2016;196(5):2021-2030. doi:10.4049/jimmunol.1500747
528. Cunin P, Beauvillain C, Miot C, et al. Clusterin facilitates apoptotic cell clearance and prevents apoptotic cell-induced autoimmune responses. *Cell Death Dis*. 2016;7(5):e2215. doi:10.1038/cddis.2016.113
529. Buquicchio R, Foti C, Loconsole F, Polimeno L, Ventura MT. Clusterin serum level: How does it affect psoriatic patients? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(3):785-789.
530. Ataseven A, Kesli R, Kurtipek GS, Ozturk P. Assessment of lipocalin 2, clusterin, soluble tumor necrosis factor receptor-1, interleukin-6, homocysteine, and uric acid levels in patients with psoriasis. *Dis Markers*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/541709
531. García-Rodríguez S, Arias-Santiago S, Perandrés-López R, et al. Decreased plasma levels of clusterin in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):497-503. doi:10.1016/j.adengl.2012.11.018
532. Zhu H, Liu M, Zhai T, et al. High serum clusterin levels are associated with premature coronary artery disease in a Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(4):e3128. doi:10.1002/dmrr.3128
533. Prikrylova Vranova H, Hényková E, Mareš J, et al. Clusterin CSF levels in differential diagnosis of neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci*. 2016;361:117-121. doi:10.1016/j.jns.2015.12.023

534. Sol IS, Kim YH, Lee KE, et al. Serum clusterin level in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(4):335-339. doi:10.2500/aap.2016.37.3953
535. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: Alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):350-361. doi:10.1093/cvr/cvu139
536. Balantinou E, Trougakos IP, Chondrogianni N, Margaritis LH, Gonos ES. Transcriptional and posttranslational regulation of clusterin by the two main cellular proteolytic pathways. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(9):1267-1274. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.025
537. Nizard P, Tetley S, Le Dréan Y, et al. Stress-induced retrotranslocation of clusterin/ApoJ into the cytosol. *Traffic.* 2007;8(5):554-565. doi:10.1111/j.1600-0854.2007.00549.x
538. Wei J, Yuan Y, Chen L, et al. ER-associated ubiquitin ligase HRD1 programs liver metabolism by targeting multiple metabolic enzymes. *Nat Commun.* 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-06091-7
539. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, et al. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 $\beta$ . *EMBO J.* 2015;34(8):1042-1055. doi:10.15252/embj.201489897
540. Li N, Zoubeydi A, Beraldi E, Gleave ME. GRP78 regulates clusterin stability, retrotranslocation and mitochondrial localization under ER stress in prostate cancer. *Oncogene.* 2013;32(15):1933-1942. doi:10.1038/onc.2012.212
541. Shimoura N, Nagai H, Fujiwara S, Jimbo H, Nishigori C. Exacerbation and Prolongation of Psoriasiform Inflammation in Diabetic Obese Mice: A Synergistic Role of CXCL5 and Endoplasmic Reticulum Stress. *Journal of Investigative Dermatology.* 2018;138(4):854-863. doi:10.1016/j.jid.2017.10.023
542. Sugiura K, Muro Y, Futamura K, et al. The unfolded protein response is activated in differentiating epidermal keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology.* 2009;129(9):2126-2135. doi:10.1038/jid.2009.51
543. Kropáčková T, Mann H, Růžicková O, et al. Clusterin serum levels are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and predict disease activity and treatment response. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-90973-2
544. Wu CY, Yang HY, Chien HP, Tseng MH, Huang JL. Urinary clusterin—a novel urinary biomarker associated with pediatric lupus renal histopathologic features and renal survival. *Pediatric Nephrology.* 2018;33(7):1189-1198. doi:10.1007/s00467-018-3924-4
545. Kwon HS, Kim TB, Lee YS, et al. Clusterin expression level correlates with increased oxidative stress in asthmatics. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2014;112(3):217-221. doi:10.1016/j.anai.2013.12.012

546. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, et al. Effect of obesity on plasma clusterin: A proposed modulator of leptin action. *Pediatr Res*. 2011;69(3):237-242. doi:10.1203/PDR.0b013e31820930cb
547. Kloucková J, Lacinová Z, Kaválková P, et al. Plasma concentrations and subcutaneous adipose tissue mrna expression of clusterin in obesity and type 2 diabetes mellitus: The effect of short-term hyperinsulinemia, very-low-calorie diet and bariatric surgery. *Physiol Res*. 2016;65(3):481-492. doi:10.33549/physiolres.933121
548. Elgharib I, Khashaba SA, Elsaid HH, Sharaf MM. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(2):205-209. doi:10.1111/ijd.14217
549. Alkemade HAC, De Jongh GJ, Arnold WP, Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Levels of skin-derived antileukoprotease (SKALP)/elafin in serum correlate with disease activity during treatment of severe psoriasis with cyclosporin A. *Journal of Investigative Dermatology*. 1995;104(2):189-193. doi:10.1111/1523-1747.ep12612749
550. Fathi N, Albarazenji A, El MA, et al. Measurement of Serum Elafin Protein in Psoriasis Vulgaris Patients Before and After Narrowband Ultraviolet (NB-UVB) Therapy. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(Supplement\_1). doi:10.1093/QJMED/HCAB093.033
551. Wang J, Oritz CW, Mukhopadhyay R, Fontenot L, Koon HW. Antimicrobial Peptide Elafin Reverses Obesity, Insulin Resistance, and Liver Steatosis Via Circulating Exosomal Mir181B-5P and Mir219-5P. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-926-S-927. doi:10.1016/s0016-5085(19)39280-7
552. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: Atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):222-232. doi:10.1038/nrcardio.2010.222
553. Namiri-Kalantari R, Gao F, Chattopadhyay A, et al. The dual nature of HDL: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *BioFactors*. 2015;41(3):153-159. doi:10.1002/biof.1205
554. Silva I, de Figueiredo R, Rios D. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14). doi:10.3390/IJMS20143458
555. Hovland A, Retterstøl K, Mollnes TE, Halvorsen B, Aukrust P, Lappegård KT. Anti-inflammatory effects of non-statin low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: an unused potential? *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2020;54(5):274-279. doi:10.1080/14017431.2020.1775878
556. Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)*. 2019;83. doi:10.1016/j.dnarep.2019.102673

557. Holmannova D, Borska L, Andrys C, et al. The Impact of Psoriasis and Metabolic Syndrome on the Systemic Inflammation and Oxidative Damage to Nucleic Acids. *J Immunol Res.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/7352637
558. Borska L, Kremlacek J, Andrys C, et al. Systemic Inflammation, Oxidative Damage to Nucleic Acids, and Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). doi:10.3390/IJMS18112238
559. Usman M, Woloshynowych M, Britto JC, et al. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents. *Int J Obes.* 2021;45(9):2095-2107. doi:10.1038/s41366-021-00879-2
560. Moles JP, Griez A, Guilhou JJ, et al. Cytosolic RNA:DNA duplexes generated by endogenous reverse transcriptase activity as autonomous inducers of skin inflammation in psoriasis. *PLoS One.* 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0169879
561. Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Messina L, Ovejero-Benito MC, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible proteins (GADD45) in psoriasis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-93780-x
562. Ranna D, Andrys C, Krejsek J, et al. Elevated levels of circulating biomarkers of cell death (nucleosomes) in the patients with plaque psoriasis treated with the Goeckerman regimen. *Bratislava Medical Journal.* 2014;115(4):229-232. doi:10.4149/BLL\_2014\_047
563. Malkova A, Kohlerova R, Fiala Z, Hamakova K, Selke-Krulichova I, Borska L. Genotoxic changes in peripheral lymphocytes after therapeutic exposure to crude coal tar and ultraviolet radiation. *Biomedical Papers.* 2016;160(4):553-558. doi:10.5507/bp.2016.032
564. J. Dasouki M, L. Youngs E, Hovanes K. Structural Chromosome Abnormalities Associated with Obesity: Report of Four New Subjects and Review of Literature. *Curr Genomics.* 2012;12(3):190-203. doi:10.2174/138920211795677930
565. Franzke B, Schwingshackl L, Wagner KH. Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity - A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;786:108343. doi:10.1016/j.mrrev.2020.108343
566. Anand S, Nath B, Saraswathy R. Diabetes-increased risk for cancers through chromosomal aberrations? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(11):4571-4573. doi:10.7314/APJCP.2014.15.11.4571
567. Bankoglu EE, Arnold C, Hering I, Hankir M, Seyfried F, Stopper H. Decreased Chromosomal Damage in Lymphocytes of Obese Patients After Bariatric Surgery. *Scientific Reports 2018 8:1.* 2018;8(1):1-8. doi:10.1038/s41598-018-29581-6
568. Haverić A, Haverić S, Ibrulj S. Chromosome aberrations frequency in peripheral blood lymphocytes in young tobacco smoking and non-smoking people. *Journal of Health Sciences.* 2016;6(2):121-127. doi:10.17532/jhsci.2016.368

569. Farkas G, Kocsis ZS, Székely G, et al. Smoking, chromosomal aberrations, and cancer incidence in healthy subjects. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021;867. doi:10.1016/j.mrgentox.2021.503373
570. Elisia I, Lam V, Cho B, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-16. doi:10.1038/s41598-020-76556-7
571. Lakhan SE, Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *Journal of Translational Medicine* 2011 9:1. 2011;9(1):1-10. doi:10.1186/1479-5876-9-129
572. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Dursun R, Uyar M. The effect of smoking on the psoriasis: Is it related to nail involvement? *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13960. doi:10.1111/DTH.13960
573. Sun K, Liu J, Ning G. Active Smoking and Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2012;7(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0047791

