

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

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

Drahomíra Holmannová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Hygiena, preventivní lékařství

Hradec Králové

2023

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Hygiena, preventivní lékařství, Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Drahomíra Holmannová, Ph.D., Ústav preventivního lékařství, LF HK

Školitel: prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc., Ústav preventivního lékařství, LF HK

Školitel konzultant: prof. MUDr. Lenka Borská, Ph.D., Ústav preventivního lékařství, LF HK

Oponenti: doc. RNDr. Lenka Kujovská Krčmová, Ph.D., Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra analytické chemie, Hradec Králové
doc. MUDr. Pavel Dlouhý, Ph.D., 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Katedra hygieny, epidemiologie a preventivního lékařství, Praha

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Hygiena, preventivní lékařství, dne 3. října, v Seminární místnosti Ústavu hygieny a preventivního lékařství od 10 hod.

Tato práce vznikla za podpory projektů SVV-260397/2017 a SVV-260543/2020 a projekty Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Hradci Králové PROGRES Q40-09, Q40-10 a Q40-11.

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

.....
prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Hygiena, preventivní lékařství

Garant doktorského studijního programu Hygiena, preventivní lékařství

Obsah

1. Souhrn	2
2. Summary	2
3. Úvod do problematiky.....	3
4. Cíle disertační práce	4
5. Materiál a metodika.....	5
6. Výsledky.....	6
<i>Studie 1</i>	6
<i>Studie 2</i>	10
<i>Studie 3</i>	13
7. Diskuse	14
<i>Studie 1</i>	14
<i>Studie 2</i>	16
<i>Studie 3</i>	19
8. Závěry.....	21
9. Použitá literatura	22
10. Přehled publikační aktivity autora.....	28

1. Souhrn

Metabolický syndrom (MetS) je chronické metabolické systémové zánětlivé onemocnění, které je spojené s vysokou morbiditou a mortalitou a narůstající prevalencí. K jeho častým komorbiditám patří psoriáza. Pochopení patofyziologických mechanismů obou nemocí, v nichž dominuje zánět, umožní lépe zacílit nejen léčbu, ale také prevenci. Cílem disertační práce byla analýza změn hladin vybraných parametrů zánětu a buněčného poškození, která prohloubí znalosti o patogenezi zánětlivého procesu obou onemocnění i jejich kombinace.

V rámci tří studií jsme měřili hodnoty vybraných parametrů zapojených do metabolismu tuků, zánětu a buněčné poškození (oxidační poškození DNA/RNA, kalprotektin, angiopoietin-like protein 8 /ANGPTL8/, clusterin, elafin, CRP, vitamín D, chromozomální aberace) u celkem 248 účastníků (122, 85 a 41 osob) Účastníci byli rozděleni do skupin dle přítomnosti MetS a psoriázy (1.+ 2. studie: osoby s MetS, osoby s psoriázou, osoby s psoriázou a MetS, zdravé osoby; 3. studie: osoby s psoriázou a osoby s psoriázou a MetS).

Bylo provedeno porovnání hodnot parametrů mezi jednotlivými skupinami a byla provedena analýza vztahů mezi parametry skupin osob a analýza vztahů mezi parametry MetS a psoriázy. Byl posouzen charakter zánětu u MetS a u psoriázy a zároveň byla zhodnocena úroveň genotoxického rizika (souvisejícího s chronickým zánětem) u osob s MetS a u osob s MetS a psoriázou.

Přítomnost psoriázy a MetS a jejich kombinace významně zvyšovala koncentrace některých parametrů. Významné byly rozdíly v hladinách kalprotektinu, DNA/RNA poškození, CRP, elafinu a clusterinu. Hodnoty reflektující zánět byly vyšší u osob s psoriázou v porovnání s MetS. Kombinace obou onemocnění měla potenciál hodnoty dále zvyšovat, včetně zvýšení výskytu chromozomálních aberací.

Námi provedené studie dokládají, že MetS a psoriáza jsou spjaty s poškozujícím zánětem a vyšší genotoxickou zátěží a jejich kombinace může zdravotní rizika dále zvýšit. Prezentovaná data rozšiřují naše znalosti o patogenezi zánětlivého procesu obou onemocnění (i jejich kombinace). Z tohoto pohledu se jedná o data unikátní, potvrzující důležitost primární i sekundární prevence u osob s metabolickým syndromem a osob s psoriázou.

2. Summary

Metabolic syndrome (MetS) is a chronic metabolic systemic inflammatory disease associated with high morbidity and mortality and increasing prevalence. Its common comorbidities include psoriasis. Understanding the pathophysiological mechanisms of both diseases, in which inflammation dominates, will allow better targeting of not only treatment but also prevention. The aim of this doctoral dissertation was to analyze changes in the levels of selected parameters of inflammation and cellular damage, which will deepen the knowledge of the pathogenesis of the inflammatory process of both diseases and their combination.

In three studies, we measured the levels of selected parameters involved in lipid metabolism, inflammation, and cell damage (oxidative DNA/RNA damage, calprotectin, angiopoietin-like

protein 8 /ANGPTL8/, clusterin, elafin, CRP, vitamin D, chromosomal aberrations) in a total of 248 participants (122, 85 and 41 subjects, respectively). Participants were divided into groups according to the presence of MetS and psoriasis (1. + 2 study: individuals with MetS, with psoriasis, with psoriasis and MetS, and healthy subjects; Study 3: individuals with psoriasis and with psoriasis and MetS).

Comparisons of parameter levels between groups were performed and an analysis of the relationships between person-group parameters and the relationships between the MetS and psoriasis parameters was performed. The character of inflammation in MetS and psoriasis was assessed, and the level of gene-toxic risk (related to chronic inflammation) in subjects with MetS and in subjects with MetS and psoriasis was also assessed.

The presence of psoriasis and MetS and their combination significantly increased the concentrations of some parameters. The differences in calprotectin, DNA/RNA damage, CRP, elafin, and clusterin levels were significant. The values of parameters reflecting inflammation were higher in subjects to psoriasis compared to MetS. The combination of the two diseases had the potential to further increase the values of the selected parameters, including an increase in the incidence of chromosomal aberrations.

Our studies demonstrate that MetS and psoriasis are associated with damaging inflammation and increased genotoxic burden, and their combination may further increase health risks. The data presented here extend our knowledge of the pathogenesis of the inflammatory process in both diseases (and their combination). From this perspective, these data are unique and confirm the importance of primary and secondary prevention in patients with metabolic syndrome and psoriasis.

3. Úvod do problematiky

Metabolický syndrom (MetS) patří mezi civilizační onemocnění a jeho prevalence celosvětově roste. Jelikož je metabolický syndrom spojený s vysokou morbiditou a mortalitou, je tento trend alarmující. Nejčastějšími komorbiditami, které se s metabolickým syndromem pojí, jsou diabetes mellitus, kardiovaskulární, neurodegenerativní, nádorová a další zánětlivá onemocnění.¹⁻³

MetS je dle současné klinické medicíny souhrn patologií, které odrážejí metabolický stav organismu. Diagnostika se se v ČR opírá o určení hodnot krevního tlaku (systolický ≥ 130 mm Hg a/nebo diastolický ≥ 80 mmHg), triglyceridů ($\geq 1,7$ mmol/l), HDL ($< 1,0/1,3$ mmol/l muži/ženy), glykémie na lačno nebo léčba diabetu ($\geq 5,6$ mmol/l) a centrální obezity (obvod pasu $\geq 88/102$ cm, ženy/muži). Musí být přítomné alespoň tři patologické hodnoty.^{4,5}

Do indukce a progresu MetS se zapojuje mnoho faktorů. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory jsou: nadměrný příjem potravy a snížení výdeje energie (ovlivněno centry v hypotalamu), věk, genetika + epigenetika, fetální reprogramování, dysbióza, socio-ekonomické faktory, environmentální znečištění atd.^{6,7} MetS je spojený s chronickým zánětem. Ten je indukován změnami v organismu. Jednu z hlavních rolí v patogenezi zánětu u metabolického syndromu má zbytnění a narušení funkce bílé tukové tkáně (adiposopatie).^{8,9} S tím je spojena zvýšená produkce volných radikálů i produkce prozánětlivých a imunitní buňky atrahujících adipokinů,

posiluje se diferenciaci buněk do zánětlivých fenotypů, infiltrace tkáně zánětlivými buňkami a zároveň klesá aktivita kompenzačních protizánětlivých a zánět resolučních mechanismů. Do zánětu je zapojena jak vrozená, tak adaptivní imunita. Přítomnost zánětu dále poškozuje tukovou tkáň, zvyšuje riziko vzniku inzulínové rezistence, dysbiózy, ovlivňuje funkci CNS a center sytosti a hladu atd. Mezi imunitním systémem, tukovou tkání a CNS tedy existuje úzká komunikace.¹⁰⁻¹²

Jednou z velmi častých komorbidit MetS je psoriáza. Jedná se o multifaktoriální chronické systémové zánětlivé onemocnění, které se manifestuje hlavně na pokožce, nehtech, popř. jako psoriatická artritida. I toto onemocnění je spojené s poruchou metabolismu tuků. V patogenezi psoriázy a metabolického syndromu můžeme najít určité shodné momenty, např. zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů, zvýšenou aktivitu Th17 lymfocytů atd.¹³⁻¹⁵

Námi vybrané parametry jsou zapojené do modulace zánětu a metabolismu tuků. Některé parametry jsou spojené s prozánětlivou aktivitou, např. kalprotektin, CRP a oxidační poškození DNA/RNA, jiné mohou působit jak pro-, tak protizánětlivě v závislosti na prostředí, např. clusterin a angiopoietin-like 8 protein (ANGPTL8), zatímco elafin a vitamín D vykazují hlavně protizánětlivou aktivitu. Clusterin a ANGPTL8 jsou navíc zapojeny do metabolismu tuků. ANGPTL8 inhibuje lipoproteinovou lipázu a clusterin je schopen vázat a transportovat VLDL a LDL, působí proti agregaci a ukládání těchto lipoproteinů, narušuje však také funkce HDL.¹⁶⁻²² Přítomnost chronického zánětu a oxidačního stresu je spojená také s vyšším rizikem genotoxického poškození. To je možné hodnotit např. pomocí testu chromozomálních aberací. Poškození genetického materiálu zvyšuje riziko vzniku nádorových onemocnění.²³

Vybrané parametry mohou poskytnout vhled do intenzity a charakteru zánětu provázejícího vybrané patologie a do rizik, která s sebou přinášejí, a další rozšíření znalostí o patogenezi onemocnění. To může pomoci při vytváření nejen léčebných, dispenzárních, ale také preventivních programů.

4. Cíle disertační práce

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.

5. Materiál a metodika

Demografická data účastníků

Do studií bylo zapojeno celkem 248 osob. V prvních dvou studiích bylo 122 a 85 osob, skupiny byly složené z osob s MetS (OM), osob s psoriázou (OP), osob s psoriázou a metabolickým syndromem (OPM) a osob zdravých (OZ). Třetí studie pracovala se 41 osobami s OP a OPM.

Odběr a zpracování krevních vzorků

Krevní vzorky byly odebírány z kubitální žíly, zpracovány centrifugací a izolované sérum skladováno při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Diagnostická kritéria MetS a psoriázy

MetS byl určen dle NCE/ATPIII, splněna byla alespoň tři kritéria z pěti: obvod pasu ($\geq 102/88$ cm muži/ženy), glykémie na lačno nebo léčba diabetu ($\geq 5,6$ mmol/l), triglyceridy ($\geq 1,7$ mmol/l), HDL ($< 1,0/1,3$ mmol/l muži/ženy), krevní tlak (≥ 130 mmHg a/nebo ≥ 85 mmHg).

PASI (Psoriasis Area Severity Index) skóre bylo použito pro určení tíže psoriázy. Jedná se o standardizované klinické vyšetření, při němž se závažnost kalkuluje na základě rozsahu erytému, deskvamace a kožní infiltrace.

Detekce parametrů

1) K detekci parametrů byly využity ELISA a EIA kity dle instrukcí výrobce.

- ELISA kit Quantikine Human **Clusterin** (R&D Systems, MN, USA)
- ELISA kit **Elafin/Skalp** Human ELISA Kit (Abcam, UK)
- Human S100A8/A9 (**calprotectin**) ELISA kit (BioVendor, Czech Republic)
- ELISA kit for **ANGPTL8** (Cloud-Clone Corp., TX, USA)
- EIA Kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) was used to measure the level of oxidative damage to nucleic acids (**DNA/RNA damage**)
- Absorbance byla odečítána při 450 nm na Multiskan RC ELISA reader (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

2) CRP byl detekován immuno-nephelometrií method za pomoci analyzátoru Immage 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)

3) Chromozomální aberace byly detekovány dle protokolu Málková a Tichý: <https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.mjgc4jw> (26. dubna 2023)

6. Výsledky

Studie 1

Ve studii 1 bylo 122 osob. 80 osob bez psoriázy (ObP all), mezi nimiž bylo 36 osob pouze s metabolickým syndromem (MetS, OM), 44 osob zdravých, bez MetS a psoriáza (OZ). 42 osob mělo psoriázu (OP all), z toho 22 osob mělo pouze psoriázou (OP) a 20 osob s psoriázou a MetS (OPM). Ve všech skupinách byly zastoupeny muži i ženy. Celkem se zúčastnilo studie 60 žen a 62 mužů. 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

Kalprotektin

Koncentrace kalprotektinu v séru byla analyzována u všech účastníků studie. U osob 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 ($p < 0,001$), OM a OP ($p < 0,001$) a OPM a OM ($p < 0,001$), kdy kombinace obou zánětlivých procesů významně zvýšila hodnoty kalprotektinu (Tab. 1, 2, graf 1).

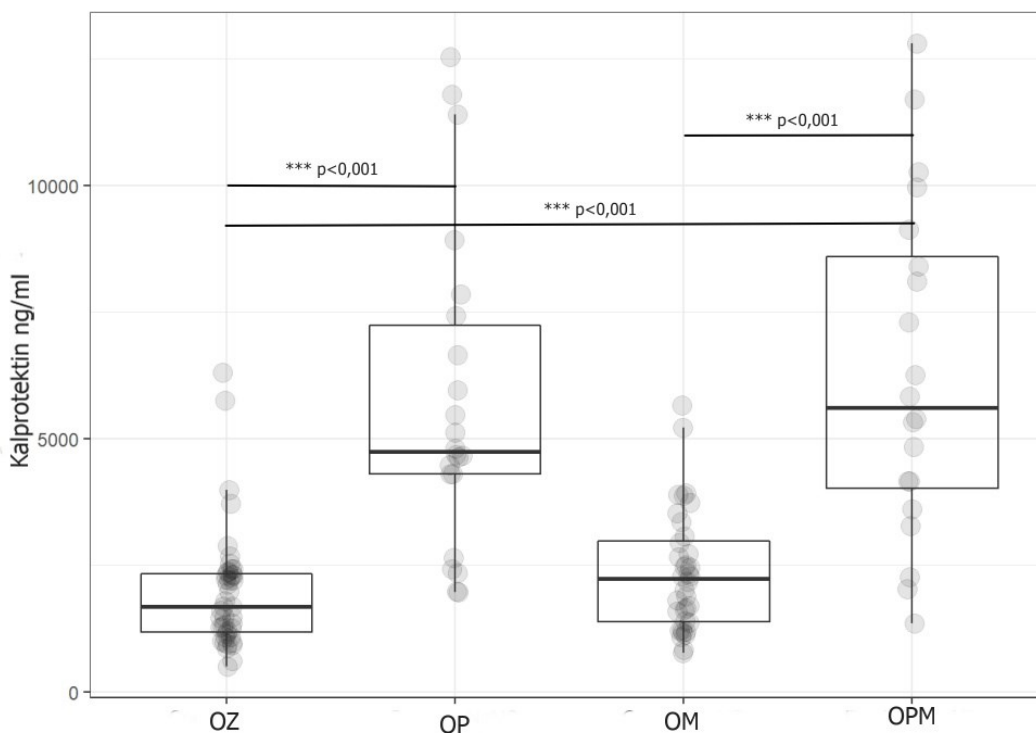
Parametry	Medián (Q1–Q3)	p hodnota
Kalprotektin (pg/ml)		
ObP all	1943,0 (1260,0–2488,0)	p<0,001
OP all	5231,0 (4159,0–8041,0)	
ANGPTL8 (ng/ml)		
ObP all	11,97 (9,63–15,10)	NS
OP all	13,80 (10,8–14,72)	
Oxidační poškození DNA/RNA (pg/ml)		
ObP all	1730,0 (981,0–2643,4)	p<0,001
OP all	3269,3 (2 004,4–4505,9)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

Tab. 1. Hodnoty kalprotektinu, ANGPTL8, DNA/RNA poškození u osob bez psoriázy a osob s psoriázou bez ohledu na přítomnost MetS **Vysvětlivky:** Q1–Q3, interkvartilové rozpětí, OP all a ObP all, všechny osoby s psoriázou a bez psoriázy

Parametry	Q1	Medián	Q3	Průměr	Min.	Max.	p hodnota
Kalprotektin (pg/ml)							
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	
ANGPTL8 (ng/ml)							
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	
Oxidační poškození DNA/RNA (pg/ml)							
OP	2004,375	2931,5	4505,875	3414,636	699,5	8150	p<0,05
OPM	1250,25	1805	32161,125	2664,966	191	16100	
OZ	2270,25	3516,5	4523,25	3651,045	500	13050	p<0,01
OM	785,75	1465,25	2337,5	1897,222	128	7800	
Vitamín D (ng/ml)							
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	
CRP							
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. 2. Hladiny kalprotektinu, ANGPTL8, oxidačního poškození DNA/RNA u jednotlivých skupin účastníků

Vysvětlivky: Q1 a Q3, 1. a 3. kvartil; OP, osoby s psoriázou, OPM, osoby s psoriázou a MetS, OM, osoby s MetS, OZ, osoby zdravé



Graf 1. Hodnoty kalprotektinu v séru u podskupin dle přítomnosti MetS

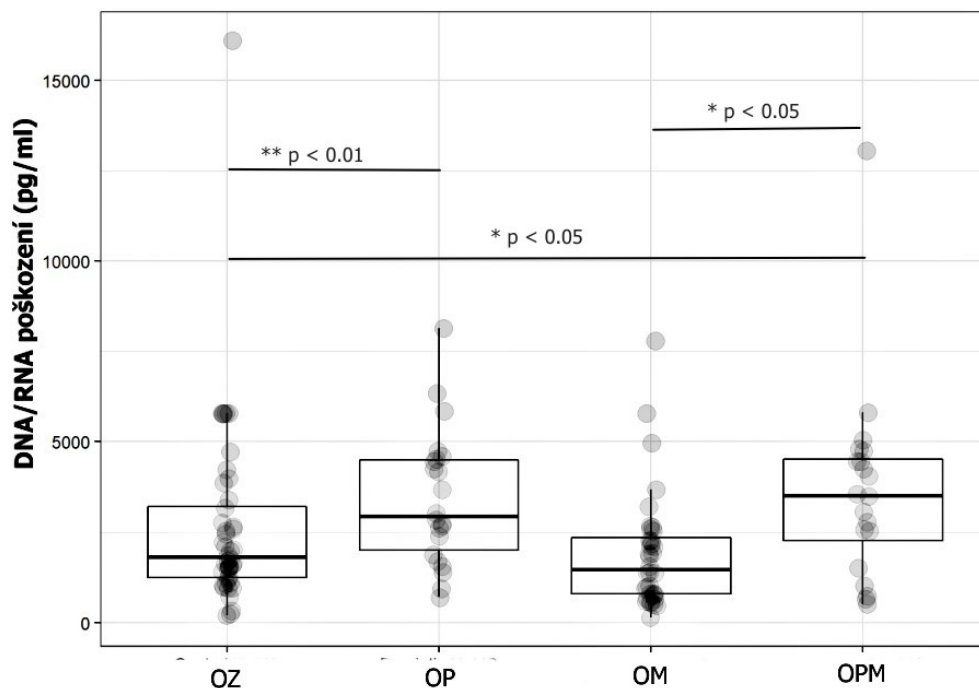
Vysvětlivky: Box zachycuje interkvartilové rozpětí hodnot, hodnotu mediánu (linka uprostřed boxu, a odlehle hodnoty (stejný systém využit u dalších grafů).

ANGPTL8 a vitamín D

Hladiny ANGPTL8 i vitamínu D v séru OP all a ObP all se vzájemně statisticky významně nelišily, a to jak v hlavních skupinách, tak podskupinách (tab. 1,2).

DNA/RNA poškození

DNA/RNA poškození bylo výrazně vyšší u OP all než u 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 ($p < 0,05$). Zajímavý je také rozdíl hodnot mezi OM a OP, kdy jsou hodnoty výrazně vyšší u samotné psoriázy než u MetS ($p < 0,05$) (Tab. 1,2; graf 2).



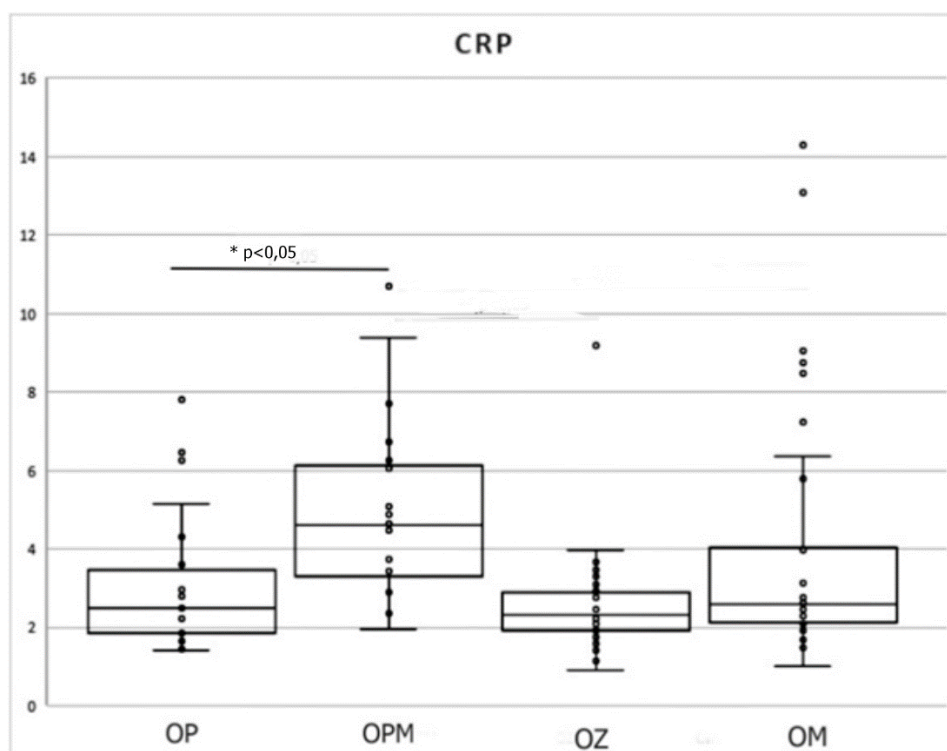
Graf 2. Hodnoty DNA/RNA poškození v séru v podskupinách dle přítomnosti MetS

CRP

V hodnotách CRP byl zachycen statisticky významný rozdíl mezi skupinami OP a OPM ($p < 0,05$) (Tab. 1, 2; graf 3).

Korelace

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 3. Hodnoty CRP u skupin účastníků v závislosti na přítomnosti MetS

Studie 2

Ve studii 2 bylo 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.

Clusterin

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. 3, 4; graf 4).

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

Tab. 3. Hodnoty clusterinu a elafinu ve skupinách OP all a ObP all

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

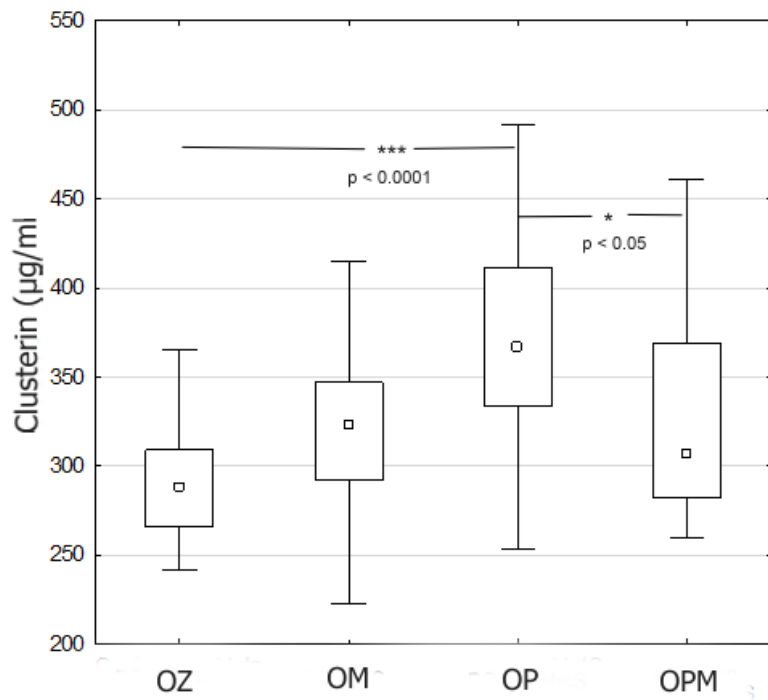
Tab. 4. Hodnoty clusterinu a elafinu v podskupinách dle přítomnosti MetS

Elafin

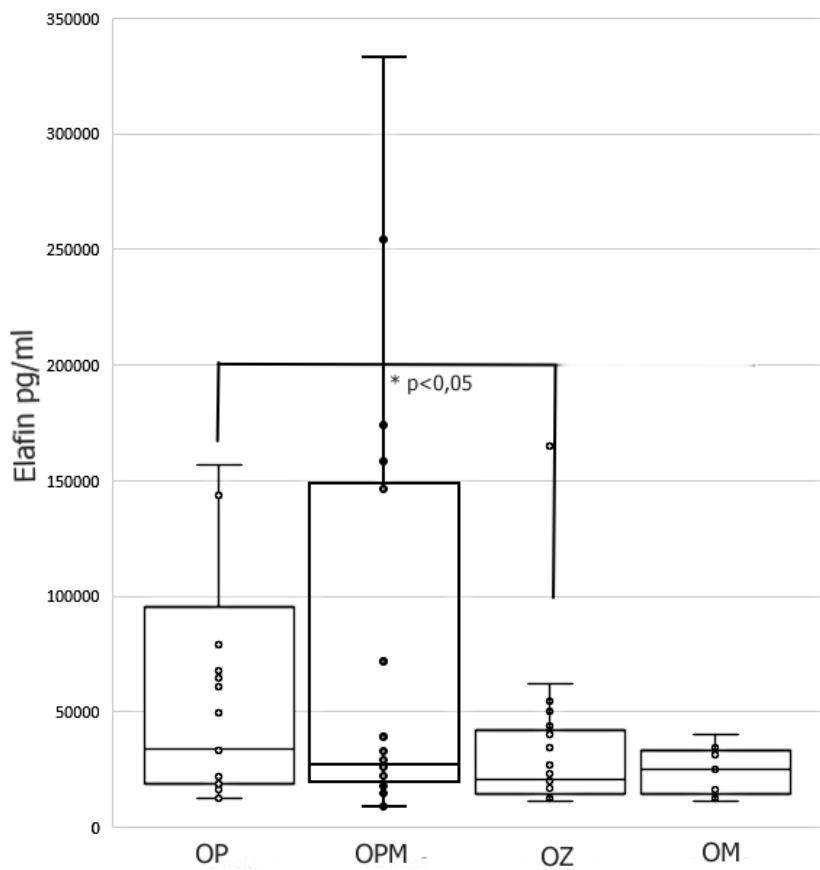
Sérový elafin byl výrazně zvýšený u OP all v porovnání s ObP all ($p < 0,05$). Podskupinová analýza odhalila pouze rozdíl mezi hodnotami elafinu u OZ a OPM ($p < 0,05$) (Tab. 3, 4; graf 5).

Korelace

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 blížící se statistické významnosti mezi elafinem a věkem ($r = 0,30$; $p = 0,059$).



Graf 4. Hodnoty sérového clusterinu v podskupinách dle přítomnosti MetS



Graf 5. Hodnoty sérového elafinu u podskupin dle přítomnosti MetS

Studie 3

Ve skupině bylo 41 pacientů 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.

Mezi skupinami OP a OPM nebyl statisticky významný rozdíl mezi celkovým počtem aberací, strukturálními a numerickými aberacemi (Tab. 5, 6). 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. 7). Pokud se podíváme na individuální analýzu, je patrné, že vyšší výskyt strukturálních i numerických aberací je mezi OPM, kde měly dvě osoby počet aberací ≥ 10 % ABB a v této skupině se objevily také 4 numerické aberace.

Výskyt aberací byl překvapivě vyšší ve skupině kuřáků OPM. Kouření u OP nezvyšovalo výskyt aberací.

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

Tab. 5. 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

	ABB; medián, Q1, Q3, min, max	SAB	NAB (celkem)	p hodnota
OPM	6; 4; 7; 2; 11	5; 4; 7; 2; 11	4	NS
OP	5; 4; 6; 0; 9	5; 4; 6; 0; 9	0	

Tab. 6. Výskyt aberací ve skupinách účastníků

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. 7. Individuální analýza, počty osob s aberacemi

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

Korelace

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

7. Diskuse

Metabolický syndrom i psoriáza jsou multifaktoriální systémová zánětlivá onemocnění, která se zvyšují morbiditu a mortalitu a byla mezi nimi nalezena úzká spojitost. Krom zánětu u nich nalézáme také dysregulaci metabolismu tuků.^{24,25}

Námi vybrané markery kalprotektin, angiopoietin 8, oxidační poškození DNA/RNA, clusterin, elafin, CRP, vitamín D a chromozomální aberace jsou úzce spjaté s patologickými pochody u metabolického syndromu i psoriázy. To nám umožnilo nejen zhodnotit koncentrace markerů, ale také porovnat markery mezi osobami a psoriázou bez metabolického syndromu a osobami bez psoriázy s metabolickým syndromem.

Studie 1

CRP jsme hodnotili pouze v první skupině, neboť je velké množství studií, které potvrzují zvýšení hladiny u osob s psoriázou a metabolickým syndromem, což jsme viděli i v naší studii.^{26,27}

Výsledky ukázaly, že u osob s psoriázou, metabolickým syndromem a kombinací obou nemocí byly hodnoty kalprotektinu vyšší než u zdravých osob. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány u osob s psoriázou a metabolickým syndromem. 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.²⁸ 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.²⁹ Berg a kol. sledovali vliv více typu S100 proteinů, včetně kalprotektinu na velikost na lipidy bohatého nekrotického jádra v aterosklerotických plátech v karotických tepnách osob s psoriázou. Autoři zjistili, že je to právě koncentrace kalprotektinu, která stojí za vznikem a progresí nekrotických jader. Snížení exprese kalprotektinu pomocí biologické léčby vedle také ke zmenšení plochy nekrotických jader.³⁰ Psoriáza je tedy úzce spjatá s kalprotektinem, který je asociován s poškozením kardiovaskulárního systému. U osob pouze s metabolickým syndromem byly hodnoty kalprotektinu v naší studii jen mírně zvýšené v porovnání se zdravými osobami. Metabolický syndrom samotný tedy nemá potenciál výrazně zvyšovat hladiny kalprotektinu v porovnání s psoriázou. Naše výsledky odpovídají dalším studiím, které také zachytily zvýšení hodnot u osob s metabolickým syndromem, byť výraznější než my, a jeho spojitost s komplikacemi jako diabetes typu II a kardiovaskulární onemocnění.^{31,32}

Do intenzity zánětu zasahují i další faktory, mezi něž patří i oxidační stres. Jeho zvýšení je potvrzeno u všech zánětlivých onemocnění, psoriázu a metabolický syndrom nevyjímaje. Oxidační stres je silně poškozující a prozánětlivý. Jeho vlivem dochází také k poškození DNA,

tj. oxidaci bází. To může vyvolat nevratné změny, tj. oxidační stres působí genotoxicky a mutageně. Studie přinesly důkazy, že oxidační stres u metabolického syndromu je spojený se zvýšením výskytu poškození DNA.^{33,34} 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.³⁵ Se stejnou situací se setkáváme také u psoriázy. Zvyšuje se oxidační stres (např. hodnoty malondialdehydu a pokles aktivity antioxidantních enzymů) a výskyt poškození DNA/RNA.^{36,37}

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 s 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- α , 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. Klinické studie potvrzují, že hodnoty ANGPTL8 jsou v porovnání se zdravými jedinci vyšší u osob, u nichž je diagnostikována dyslipidemie, kardiovaskulární nemoci, diabetes mellitus, systémový zánětlivý syndrom (SIRS), hepatosteatóza, hypotyreóza, polycystická ovária atd. V těchto studiích hladiny ANGPTL8 negativně korelují s HDL a lipoproteinovou lipázou a pozitivně s triglyceridy a VEGF (vascular endothelil growth factor).³⁸⁻⁴² 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 odporují zmíněným. 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.^{43,44} Kaewkrasasin a kol. detekovali vyšší hodnoty u pacientů s hyperfaloalbuminemií, zatímco triglyceridémie hodnoty nezvyšovala.⁴⁵ Výsledky jsou tedy poněkud konfliktní.

ANGPTL8 není zapojen pouze do metabolismu, ale také zánětu. Ve studii Zanga a kol. jsou popsány imunomodulační účinky ANGPTL8. Jeho aktivace negativně reguluje NF- κ B, a snižuje tedy expresi prozánětlivých cytokinů, čímž může limitovat vznik i udržení zánětu.⁴⁶ 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.⁴⁷

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 psoriatiků a osob s metabolickým

syndromem v porovnání se zdravými osobami. Je však možné říci, že mírné zvýšení bylo patrné u psoriatiků s metabolickým syndromem a psoriatiků bez metabolického syndromu 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.

To, že nedošlo k očekávanému zvýšení hodnot ANGPTL8, mohlo přispět mnoho faktorů, jedním z nich je 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.^{48,49} To mohlo v naší studii také sehrát roli a limitovat nárůst ANGPTL8.

Rozdíly v hodnotách vitamínu D v naší studii nebyly statisticky významné, ale byl zde patrný trend poklesu u osob s vybranými onemocněními v porovnání s osobami zdravými. 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 pacientů v porovnání s kontrolami.⁵⁰ 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.⁵¹ 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 podařilo zachytit negativní korelace mezi délkou nemoci a koncentrací vitamínu D.⁵² 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.⁵³

Studie 2

Druhá část studie se snažila doplnit poznatky z první části studie o další parametry, která mají souvislost se zánětlivými stavy, metabolickým syndromem a psoriázou. 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.

V naší studii bylo zachyceno zvýšení clusterinu ve skupině 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 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 syndrom byl příčinou zvýšení clusterinu, byť nesignifikantně v porovnání se zdravými osobami.

Ohledně zvýšení hodnot u osob s psoriázou naše výsledky souhlasí s výsledky Buquichio a kol., kteří porovnávali hodnoty u 15 pacientů a 10 kontrol a vyšší hodnoty zachytili u pacientů s

psoriázou.⁵⁴ 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.⁵⁵ García-Rodriguez a kol. dokonce popsali pokles clusterinu u 21 psoriatiků v porovnání s 10 kontrolami. Zajímavé je, že přítomnost ateromatózních plaků byla spojená se zvýšením clusterinu.⁵⁶ Zhu a kol. ve své studii se 627 osobami potvrdil spojitost mezi zvýšenými hodnotami clusterinu a onemocněním koronárních cév.⁵⁷ Ateroskleróza, včetně postižení koronárních cév, běžně provází i metabolický syndrom a psoriázu. 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 osob 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.^{58,59}

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 exprese mRNA nestoupá. Jsou také důkazy o akumulaci clusterinu ve stěnách cév postižených aterosklerózou.^{60,61}

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.⁶² K podobnému zjištění dospěl také Sukuira, který zdokumentoval jak GRP78, tak HDR1 v keratinocytech. Zajímavé je, že exprese obou molekul byla vyšší v proliferujících keratinocytech zdravé lidské kůže v porovnání s proliferujícími keratinocyty z psoriatických lézí.⁶³

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.

Náš předpoklad o zvýšení hodnot clusterinu u osob s chronickým zánětem v porovnání se zdravými osobami se potvrdil. 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. A 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.¹⁸ K podobnému závěru dospěla také Kloučková a kol. Ani zde nebyla hodnota clusterinu závislá na tělesném konstituci, ale byla ovlivněná kalorickým příjmem.⁶⁴

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 biomarkeru, i zde je tedy nejvyšší hodnota u psoriatiků bez metabolického syndromu a nejnižší u zcela zdravých kontrol.

Zvýšení elafinu u pacientů v porovnání s kontrolami 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 markerem zachycujícím tíži psoriázy.⁶⁵ Alkemade a kol. měřili hodnoty elafinu v moči pacientů před a po imunosupresivní léčbě cyklosporinem. Léčba výrazně snížila jak PASI, tak hladinu elafinu.⁶⁶ Tuto korelaci zaznamenali také Fathi a kol., kteří sledovali hladiny elafinu a PASI před a po léčbě UV zářením. Ti dokonce píší, že by elafin mohl být diagnostickým a prognostickým markerem.⁶⁷ To se u nás ve skupině psoriatiků nepotvrdilo.

Pokud se podíváme na hodnoty elafinu u osob s metabolickým syndromem Wang a kol. zjistili, že hodnoty elafinu u prediabetických osob je vyšší v porovnání s kontrolami a podobně jako u clusterinu byl zachycen pokles hodnot společně s redukcí hmotnosti, glykemií nalačno.⁶⁸ 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 vybalancování 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

produkcí leptinu. Když se transplantovaly splenocyty a sérové exosomy myši zvýšeně exprimujících elafin do vysokotučnou dietou krmených myši exprimujících normální hodnoty elafinu, došlo k redukci příjmu potravy a tukové tkáně a nárůstu sekrece leptinu a snížení leptinorezistence. Stejný efekt mělo i subkutánní a orální podání elafinu. Můžeme 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.

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 ukazatelů, které jsou spojené s metabolickým syndromem. Psoriatictí pacienti s metabolickým syndromem měli 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 zaznamenána u pacientů 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.^{69,70} 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.^{71,72}

Oxidační poškození DNA/RNA v případě třetí skupiny byly v obou skupinách shodné, mírně vyšší u pacientů bez metabolického syndromu, což by mohlo být způsobeno i výše popsaným 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 reparace DNA, a tedy i případným vznikem chromozomálních aberací.^{73–75} 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.⁷⁶

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 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.⁷⁷ Rodríguez-Jiménez a kol. popsali sníženou expresi GADD45a v porovnání se zdravými kontrolami. Je známo, že GADD45a je důležitým hráčem v reparaci DNA.⁷⁸ 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 psoriaticů.^{79,80}

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.⁸¹ Ke stejným výsledkům ve své meta-analýze dospěli také Franzke a kol.⁸² 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.⁸³ 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.⁸⁴

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.^{85,86} 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 známo, že nikotin dokáže tlumit imunitní odpověď a má potenciál mírnit zánětlivé procesy v organismu.⁸⁷ Je tedy možné, že v tomto případě by mohlo efekt nikotinu sehrát ochrannou roli přes poškození 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 inzulínovou senzitivitu.⁸⁸ Ovšem kouření jako takové může indukovat a zhoršovat metabolický syndrom, stejně jako to vidíme v případě psoriázy, kterou může exacerbovat.^{89,90}

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 kouření, 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 psoriaticů a psoriaticů 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 ukazatele jako markery přítomnosti nemoci ani jako markery 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 pacienti 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 provázenou poškozujícím zánětem, který má potenciál poškozovat DNA, a že kombinace s dalšími zánětlivým onemocněním může tento negativní efekt dále prohlubovat.

8. Závěry

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 spjatý 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. Presentovaná 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 správné 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.

9. Použitá literatura

1. Malkic Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Cickusic AJ. Psoriasis and metabolic syndrome. *Med Arch*. 2015;69(2):85-87. doi:10.5455/medarh.2015.69.85-87
2. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018;133:277-288. doi:10.1016/J.PHRS.2018.01.009
3. 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
4. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9. doi:10.1186/1741-7015-9-48
5. Ogedengbe OS, Ezeani IU. Metabolic syndrome: Performance of five different diagnostic criterias. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):496-501. doi:10.4103/2230-8210.137494
6. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299-313. doi:10.1007/s42000-018-0051-3
7. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2016;10(2):S150-S157. doi:10.1016/j.dsx.2016.01.024
8. Bays H. Adiposopathy, “sick fat,” Ockham’s razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(5). doi:10.1007/s11883-014-0409-1
9. Christofides EA, Gonzalez-Campoy JM. Adiposopathy. *Bariatric Endocrinology: Evaluation and Management of Adiposity, Adiposopathy and Related Diseases*. Published online October 26, 2018:99-120. doi:10.1007/978-3-319-95655-8_6/COVER
10. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-150. doi:10.1016/J.DIABRES.2014.04.006
11. Saitoh S, van Wijk K, Nakajima O. Crosstalk between metabolic disorders and immune cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18). doi:10.3390/ijms221810017
12. 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
13. 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
 14. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120225
 15. 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
 16. Striz I, Trebichavský I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*. 2004;53(3):245-253. Accessed October 7, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209531>
 17. 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
 18. 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
 19. Luo M, Peng D. ANGPTL8: An Important Regulator in Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:169. doi:10.3389/fendo.2018.00169
 20. Shaw L, Wiedow O. Therapeutic potential of human elafin. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(5):1450-1454. doi:10.1042/BST0391450
 21. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis*. 2015;6(2):109. doi:10.14336/AD.2014.0305
 22. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and metabolic diseases: Growing roles of Vitamin D. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(4):223-232. doi:10.7570/JOMES.2018.27.4.223
 23. Aygun N. Acquired Chromosomal Abnormalities and Their Potential Formation Mechanisms in Solid Tumours. In: *Chromosomal Abnormalities - A Hallmark Manifestation of Genomic Instability*. InTech; 2017. doi:10.5772/67733
 24. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 786*. 2022;23(2):786. doi:10.3390/IJMS23020786
 25. Das S, Manna A, Ahmad N, Banerjee D, Mondal S, Tayal P. Psoriasis and metabolic syndrome: Co-incidence or correlation. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2016;9(2):177. doi:10.4103/0975-2870.167986
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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

44. 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
45. 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
46. Zhang Y, Guo X, Yan W, et al. ANGPTL8 negatively regulates NF- κ B activation by facilitating selective autophagic degradation of IKK γ . *Nat Commun*. 2017;8(1):2164. doi:10.1038/s41467-017-02355-w
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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.
55. 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
56. 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
57. 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

58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. Kloucková J, Lacinová Z, Kaválová 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
65. 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
66. Alkemade HAC, De Jongh GJ, Arnold WP, Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Levels of skin-derived antileukoproteinase (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
67. Fathi N, Albarazeni 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
68. Wang J, Ortiz 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
69. 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
70. 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
71. 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

72. 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
73. 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
74. 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
75. 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
76. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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
 88. 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
 89. 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
 90. 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

10. Přehled publikační aktivity autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

Holmannova D, Borsky P, Andrys C, Hamakova K, Cermakova E, Pochtova G, Fiala Z, Smejkalova J, Blaha V, Borska L. Chromosomal Aberrations and Oxidative Stress in Psoriatic Patients with and without Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022; 12(8):688. IF: 5,581

Holmannova D, Borsky P, Andrys C, Krejsek J, Cermakova E, Fiala Z, Hamakova K, Svadlakova T, Parova H, Rehacek V, Pochtova G, Borska L. The Presence of Psoriasis, Metabolic Syndrome and Their Combination Increases the Serum Levels of CRP and CD5L but not sCD200R1 and sTLR2 in Participants. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(12):1965. IF: 3,5

Karas A, **Holmannova D**, Borsky P, Fiala Z, Andrys C, Hamakova K, Svadlakova T, Palicka V, Krejsek J, Rehacek V, Esterkova M, Kovarikova H, Borska L. Significantly Altered Serum Levels of NAD, AGE, RAGE, CRP, and Elastin as Potential Biomarkers of Psoriasis and Aging—A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2022; 10(5):1133. IF: 6,08

Borsky P, Chmelarova M, Fiala Z, Hamakova K, Palicka V, Krejsek J, Andrys C, Kremlacek J, Rehacek V, Beranek M, Malkova A, Svadlakova T, **Holmannova D**, Borska L. Aging in psoriasis vulgaris: female patients are epigenetically older than healthy controls. *Immun Ageing*. 2021;18(1):10. IF: 6,4

Malkova A, Borska L, Smejkalova J, Hamakova K, Kremlacek J, Svadlakova T, Borsky P, **Holmannova D**, Fiala Z. Genotoxic effect of simultaneous therapeutic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and UV radiation. *Journal of Applied Toxicology* 2021;41(6), 907–914. IF: 3,446

Malkova A, Svadlakova T, Singh A, Kolackova M, Vankova R, Borsky P, **Holmannova D**, Karas A, Borska L, Fiala Z. In Vitro Assessment of the Genotoxic Potential of Pristine Graphene Platelets. *Nanomaterials*. 2021; 11(9):2210. IF: 5,076

Holmannova D, Borsky P, Borska L, Andrys C, Hamakova K, Rehacek V, Svadlakova T, Malkova A, Beranek M, Palicka V, Krejsek J, Fiala Z. Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5617. IF: 5,924

Holmannova D, Borska L, Andrys C, Borsky P, Kremlacek J, Hamakova K, Rehacek V, Malkova A, Svadlakova T, Palicka V, Krejsek J, Fiala Z. The Impact of Psoriasis and Metabolic Syndrome on the Systemic Inflammation and Oxidative Damage to Nucleic Acids. *J Immunol Res*. 2020;2020:7352637. IF: 4,818

Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, Holubcova Z, Andrys C, Krejsek J. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion*. 2017;32(2):141-150. IF 1.442

Holubcova Z, Kunes P, Mandak J, Vlaskova D, Kolackova M, **Holmannova D**, Andrys C, Krejsek J, Holubec T. Pentraxin 3 and other inflammatory biomarkers related to atrial fibrillation in cardiac surgery. *Perfusion*. 2016. pii: 0267659116679248, IF 1.442

Holmannova D, Kolackova M, Kunes P, Krejsek J, Mandak J, Andrys C. Impact of cardiac surgery on the expression of CD40, CD80, CD86 and HLA-DR on B cells and monocytes. *Perfusion*. 2016;31(5):391-400. IF 1.442

Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, Holubcova Z, Krejsek J, Vlaskova D, Andrys C. Inhibitory CD200R and proapoptotic CD95/CD95L molecules on innate immunity cells are modulated by cardiac surgery. *Perfusion*. 2015;30(7):543-55. IF 1.442

Ostatní práce v impaktovaném časopise

Holmannova D, Borsky P, Svadlakova T, Borska L, Fiala Z. Carbon Nanoparticles and Their Biomedical Applications. *Applied Sciences*. 2022; 12(15):7865. IF: 2,838

Holmannova D, Borsky P, Svadlakova T, Borska L, Fiala Z. Reproductive and Developmental Nanotoxicity of Carbon Nanoparticles. *Nanomaterials*. 2022; 12(10):1716. IF: 5,076

Svadlakova T, **Holmannova D**, Kolackova M, Malkova A, Krejsek J, Fiala Z. Immunotoxicity of Carbon-Based Nanomaterials, Starring Phagocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8889. IF: 6,208

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Holmannová D, Císařová B, Borský P, Fiala Z, Andrýs C, Hamaková K, Švadlákova T, Krejsek J, Palička V, Kotingová L, Borská L. Goeckerman Regimen Reduces Alarmin Levels and PASI Score in Paediatric Patients with Psoriasis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2021;64(4):204-212. doi: 10.14712/18059694.2022.3

Krejsek J, Koláčková M, Mand'ák J, Kunes P, Holubcová Z, **Holmannová D**, Abu Attieh M, Andrýs C. TLR2 and TLR4 expression on blood monocytes and granulocytes of cardiac surgical patients is not affected by the use of cardio pulmonary bypass. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2013;56(2):57-66.

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Borský P, **Holmannová D**, Fiala Z, Borská L, Hruška L, Kučera O. Fyziologie stárnutí. *Čas. Lék. čes.* 2022; 161: 11-16

Holmannová D. Imunomodulační proteiny z medicínálních hub. *Prakt. Lék.* 2016; 96(6):251-254.

Holmannová D, Koláčková M, Kondělková K, Kunes P, Krejsek J, Andrýs C. CD200/CD200R paired potent inhibitory molecules regulating immune and inflammatory responses; Part I: CD200/CD200R structure, activation, and function. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(1):12-7.

Holmannová D, Koláčková M, Kondělková K, Kunes P, Krejsek J, Ctírad A. CD200/CD200R paired potent inhibitory molecules regulating immune and inflammatory responses; Part II: CD200/CD200R potential clinical applications. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(2):59-65.

Holmannová D, Koláčková M, Krejsek J. Fyziologická úloha vitamínu C ve vztahu ke složkám imunitního systému. *Vnitř Lék.* 2012;58(10): 743-749.

Krejsek J, Hrnčířová L, **Holmannová D**, Berglová I, Abuattieh M, Andrýs C. Autofagie a její úloha v obranné a poškozující zánětové reakci. *Čas. Lék. Česk.* 2012;151(3):128-34.

Holmannová D, Koláčková M, Krejsek J. Resolviny, maresiny a 14, 21-dihydroxy DHA – lipidové mediátory s protizánětlivými a reparačními účinky vzniklé přeměnou ω -3 nenasycených mastných kyselin. *Alergie.* 2012;14(4):262-265.