

Význam sérových hladin CRP, Lp-PLA2, leptinu a lipokalinu-2 u pacientů s lupénkou

Rendárová S.¹, Ettlér K.¹, Borská L.², Krejsek J.³, Andrýs C.³, Kremláček J.², Řeháček V.⁴

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
přednosta doc. MUDr. Karel Ettlér, CSc.

²Ústav patologické fyziologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
přednosta prof. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

³Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
přednosta prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

⁴Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové
primář MUDr. Vít Řeháček

SOUHRN

Lupénka je systémové zánětlivé onemocnění. V patogenezi se uplatňují genetické faktory a vlivy vnějšího prostředí. Poslední studie ukazují na souvislost lupénky s metabolickým syndromem a kardiovaskulárními onemocněními. V naší práci jsme zkoumali změny sérových hladin vybraných ukazatelů zánětu, jako jsou: C-reaktivní protein (CRP), fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2), adiponektin, leptin, lipokalin 2, rezistin a retinol vázající protein 4 (RBP4). Sérové ukazatele byly měřeny a porovnávány u 32 pacientů se středně závažnou až závažnou formou lupénky (medián PASI 17,1) a u 24 zdravých kontrol (dárce krve). U pacientů s lupénkou byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny CRP, Lp-PLA2, lipokalinu 2 a leptinu v porovnání s kontrolní skupinou. U pacientů s lupénkou byla prokázána významná negativní korelace mezi body mass indexem (BMI) a adiponektinem, pozitivní korelace byly zjištěny mezi BMI a leptinem a mezi BMI a lipokalinem 2. Ukazatelé CRP, Lp-PLA2, lipokalin 2 a leptin můžou sloužit k posouzení přítomnosti systémového postižení při lupénce a k včasnému zachycení a léčení komorbidit lupénky.

Klíčová slova: lupénka – komorbidity – C-reaktivní protein – fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny – adiponektin – leptin – lipokalin 2 – rezistin – retinol vázající protein 4

SUMMARY

Significance of Serum Levels of CRP, Lp-PLA2, Leptin and Lipocalin 2 in Patients with Psoriasis

Psoriasis is a systemic inflammatory disease. Genetic and environmental factors play a role in its pathogenesis. Recent studies refer to association between psoriasis with metabolic syndrome and cardiovascular disease. In our study we examined changes in serum levels of selected indicators of inflammation such as C-reactive protein (CRP), lipoprotein associated phospholipase A2 (LpPLA2), adiponectin, leptin, lipocalin 2, resistin and retinol binding protein 4 (RBP4). Serum indicators were measured and compared in 32 patients with moderate to severe psoriasis (median PASI 17,1) and in 24 healthy controls (donors of blood). Significantly higher levels of CRP, LpPLA2, lipocalin 2 and leptin were found in patients with psoriasis compared to the control group. Negative correlation were observed between body mass index BMI and adiponectin, positive correlations were found between BMI and leptin and between BMI and lipocalin 2 in patients with psoriasis. Indicators like CRP, LpPLA2, lipocalin 2 and leptin could be used to assess the systemic involvement in psoriasis and to recognition and treatment of psoriatic comorbidities early.

Key words: psoriasis – comorbidities – C-reactive protein – lipoprotein associated phospholipase A2 – adiponectin – leptin – lipocalin 2 – resistin – retinol binding protein 4

Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 4, p. 157–163

ÚVOD

Psoriáza je chronické multisystémové zánětlivé onemocnění s projevy převážně na kůži a/nebo kloubech.

Postihuje 2–3 % populace [5] a je charakterizovaná hyperproliferací keratinocytů, angiogenezí a imunopatologickým zánětem, což se klinicky projevuje pod obrazem erytematózních papul a ložisek. PASI (Psoriasis Area

and Severity Index) je klinickým ukazatelem stupně závažnosti lupénky. Jsou známé i komorbidity lupénky, mezi které patří Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, cukrovka [21], chronická neuropatie [36], metabolický syndrom [12], sklony k depresím, lymfomy, roztroušená skleróza. Bílá tuková tkáň je známým zdrojem adipokinů a cytokinů, které mohou zprostředkovat rozvoj inzulinové rezistence, endoteliální dysfunkce a aterosklerózy, proto je důležité důkladně prozkoumat souvislost mezi lupénkou a metabolickým syndromem. Pacienti s lupénkou mají také zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění, a to infarktu myokardu, mozkové příhody a arteriální hypertenze [37], maligního procesu, hlavně lymfoproliferativního, a nemelanomových karcinomů kůže [28]. Pro komorbidity, a hlavně pro zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, je riziko zkrácení života u pacientů s lupénkou o 5–10 let [13].

Výzkum se snaží najít společnou kaskádu zánětových parametrů u lupénky a jejích komorbidit a také zavést měření i jiných parametrů, kromě PASI, které by korelovaly se závažností systémového postižení při lupénce. Rozhodli jsme se sledovat parametry CRP (C-reaktivní protein), fosfolipázu A2 asociovanou s lipoproteiny (LpPLA2), adiponektin, leptin, lipokalin 2 (LCN 2), rezistin a retinol vázající protein 4 (RBP 4).

SOUBOR A METODIKA

Charakteristika souboru

U 32 pacientů s lupénkou, kteří byli hospitalizováni na Klinice nemocí kožních a pohlavních ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, a u kontrolní skupiny, která byla sestavena z 24 dobrovolných dárců krve Transfuzního oddělení Fakultní nemocnici Hradec Králové, jsme měřili sérové hladiny ukazatelů zánětu. Průměrný věk ve skupině pacientů s lupénkou byl 53,8 let, žen bylo 13, mužů 19. Kuřáků bylo 14, nekuřáků 18. Ve skupině nekuřáků s lupénkou bylo 9 žen a 9 mužů, ve skupině kuřáků s lupénkou byly 4 ženy a 10 mužů. Průměrný věk v kontrolní skupině byl 43,5 let, žen bylo 10, mužů 14. Kuřáků bylo 9 a nekuřáků 15. Ve skupině nekuřáků bylo 8 žen a 7 mužů. Ve skupině kuřáků byly 2 ženy a 7 mužů. Body mass index (BMI) byl počítán jako podíl tělesné hmotnosti a druhé mocniny výšky. PASI je nejpoužívanějším nástrojem pro měření závažnosti lupénky. PASI v sobě spojuje posouzení závažnosti projevů, které se pak vyjadřuje ve stupnici v rozsahu od 0 (žádný rozsah) do 72 (maximální závažnost) [33].

Laboratorní vyšetření

Pacientům a kontrolní skupině byla odebrána periferní žilní krev, ze které jsme stanovili zánětové markery: CRP, Lp-PLA2, adiponektin, leptin, lipokalin 2, rezistin a RBP 4. Ke stanovení sérové koncentrace leptinu, adiponektinu, lipokalinu 2, rezistinu a RBP4 byly použity komerční ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) soupravy (R&D Systems, USA), a to Quantikine ELISA

Human Leptin Immunoassay, Quantikine Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay, Quantikine Human Lipocalin-2/NGAL Immunoassay, Quantikine Human Resistin Immunoassay a Quantikine Human RBP-4 Immunoassay. Koncentrace s lipoproteiny asociované fosfolipázy A2 (Lp-PLA2) byla změřena pomocí soupravy ELISA Lp-PLA2 (Cloud-Clone Corp, Čína). Ve všech případech se jednalo o ELISA metodiku. Při analýze jsme postupovali podle doporučení výrobce. Pro měření barevné změny (absorbance) byl použit u všech měřených parametrů ELISA reader Multiskan a software Genesis (Thermo Fisher Scientific, USA). Koncentrace všech měřených parametrů byly vypočteny z kalibračních křivek. Hladina CRP byla stanovena pomocí imunonefelometrické analýzy na přístroji Immage 800 firmy Beckman (USA) s reagenciemi téže firmy.

Etické aspekty

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

Statistika

Získaná data byla analyzována pomocí MATLAB rel. 2014a software (Mathworks, Inc., Massachusetts, USA). Vzhledem k tomu, že Lillieforsova zkouška zamítla hypotézu normálního rozdělení, byla data analyzována za pomoci neparametrického Wilcoxonova jednovýběrového testu. Korelace mezi sérovými ukazateli byly mezi sérovými hladinami vybraných parametrů hodnoceny Spearmanovým testem. Výsledky byly považovány za významné, pokud hladina pravděpodobnosti (p) byla nižší než 0,05.

VÝSLEDKY

Medián BMI u pacientů s lupénkou byl 28,4 (horní kvartil 32,65; dolní kvartil 24,05), u kuřáků s lupénkou byl medián BMI 25,65 (horní kvartil 28,7; dolní kvartil 22,4); u nekuřáků 31,05 (horní kvartil 35,4; dolní kvartil 25). Kontrolní skupina měla medián BMI 26,7 (horní kvartil 28,4; dolní kvartil 24,54), u kuřáků kontrolní skupiny byl medián BMI 25,45 (horní kvartil 27,13; dolní kvartil 24,15), u nekuřáků 26,88 (horní kvartil 30,03; dolní kvartil 24,94). Medián PASI byl 17,1 (horní kvartil 14,5; dolní kvartil 20,6). U skupiny pacientů s lupénkou byly statisticky významně zvýšeny hladiny CRP ($p < 0,001$), Lp-PLA2 ($p < 0,001$), lipokalinu 2 ($p < 0,001$) a leptinu ($p < 0,05$) v porovnání s kontrolní skupinou. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. U pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou byla zjištěna statisticky významná negativní korelace mezi BMI a adiponektinem ($p < 0,001$), pozitivní korelace mezi BMI a leptinem ($p < 0,001$) a mezi BMI a lipokalinem 2 ($p < 0,05$).

U skupiny nekuřáků nebyly pozorovány rozdíly v hladinách významnosti oproti již zjištěným hodnotám na-

Tabulka 1. Hodnoty parametrů zánětu a hladiny významnosti u pacientů s lupénkou a u kontrolní skupiny

Parametry zánětu	Skupiny pacientů	Pacienti s lupénkou (n = 32)	Kontrolní skupina (n = 24)	Hladina významnosti pacientů s lupénkou a kontrolní skupiny
CRP (mg/l) medián horní a dolní kvartil		6,67 (3,97–14)	1,97 (1,37–2,55)	p < 0,001
Lp- PLA2 (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		227,4 (163,75–296,9)	53,25 (38,95–74,3)	p < 0,001
Adiponektin(mg/l) medián horní a dolní kvartil		5,07 (3,79–8,59)	5,22 (3,96– 8,93)	
Leptin (µg/l) medián horní a dolní kvartil		13,65 (7,05–28,25)	6,61 (3,96–16,15)	p < 0,05
Lipokalin2 (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		36,6 (24–53,75)	19,05 (15,9–23,15)	p < 0,001
Rezistin (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		10,1 (7,55–13,15)	8,7 (7,05–11,45)	
RBP 4 (mg/l) medián horní a dolní kvartil		32,15 (22,05–45,4)	37,15 (27,2–53,85)	

Tabulka 2. Hodnoty parametrů zánětu a hladiny významnosti u kuřáků/nekuřáků s lupénkou a u kuřáků/nekuřáků kontrolní skupiny

Parametry zánětu	Skupiny pacientů	Kuřáci s lupénkou (n = 14; 43,75 %)	Kuřáci kontrolní skupina (n = 9; 37,5 %)	Hladina významnosti kuřáků s lupénkou a kuřáků kontrolní skupiny	Nekuřáci s lupénkou (n = 18; 56,3 %)	Nekuřáci kontrolní skupina (n = 15; 62,5 %)	Hladina významnosti nekuřáků s lupénkou a nekuřáků kontrolní skupiny
CRP (mg/l) medián horní a dolní kvartil		7,1 (1,97–14,5)	2,16 (1,2–3,78)		6,44 (5,34–13,5)	1,92 (1,52–2,26)	p < 0,001
Lp-PLA2 (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		207,45 (166,6–275,40)	43,10 (38,55–64,7)	p < 0,001	231,85 (140,5–330,8)	67,9 (38,73–78,45)	p < 0,001
Adiponektin (mg/l) medián horní a dolní kvartil		4,96 (4,43–6,89)	5,06 (4,4–7,71)		5,66 (2,94–11,4)	5,37 (3,81–9,11)	
Leptin (µg/l) medián horní a dolní kvartil		7,48 (2,82–17,4)	4,79 (3,19–7,27)		21,9 (11,4–32,7)	7,48 (5,35–21,7)	p < 0,05
Lipokalin (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		29,2 (21,8–33,7)	16,9 (15,85–22,43)	p < 0,01	50,75 (31,4–65,4)	19,2 (15,63–25,13)	p < 0,001
Rezistin (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		8,2 (7,1–11,7)	8,1 (6,23–10,10)		11,45 (7,8–13,7)	9,1 (7,58–11,63)	
RBP 4 (mg/l) medián horní a dolní kvartil		32 (19–36,9)	28,7 (25,88–46,48)		33 (25,2–71,6)	41 (30,48–55,98)	

Hodnoty jsou vždy mediánové, v závorce je horní a dolní kvartil.

měřeným u skupiny pacientů s lupénkou a kontrolní skupiny. V skupině kuřáků se hladiny mírně lišily – statisticky významně zvýšené byly hodnoty Lp-PLA2 (p < 0,001) a lipokalinu 2 (p < 0,01) u skupiny kuřáků s lupénkou v porovnání s kuřáky kontrolní skupiny. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Při srovnávání podle pohlaví, muži s lupénkou měli v porovnání s muži v kontrolní skupině statisticky významnou elevaci hodnot CRP (p < 0,001), Lp-PLA2 (p < 0,001) a lipokalinu 2 (p < 0,001). U žen s lupénkou byly zjištěny statisticky významné elevace hodnot Lp-PLA2 (p < 0,001), lipokalinu 2 (p < 0,01), CRP (p < 0,05) a lepti-

Tabulka 3. Hodnoty zánětvých parametrů a hladiny významnosti u mužů a žen s lupénkou a u mužů a žen kontrolní skupiny

Parametry zánětu	Skupiny pacientů	Muži s lupénkou (n = 19) (59,4 %)	Muži kontrolní skupina (n = 14) (58,3 %)	Hladina významnosti u mužů s lupénkou a mužů kontrolní skupiny	Ženy s lupénkou (n = 13) (40,63 %)	Ženy kontrolní skupina (n = 10) (41,67 %)	Hladina významnosti u žen s lupénkou a žen kontrolní skupiny
CRP (mg/l) medián horní a dolní kvartil		6,8 (4,44–16,38)	1,97 (1,58–2,92)	p < 0,001	6,53 (3,01–10,83)	1,83 (1,2–2,26)	p < 0,05
Lp-PLA2 (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		212,5 (167,58–304,8)	50,6 (36,4–72,4)	p < 0,001	231,5 (162,7–289,25)	58,15 (40,6–76,2)	p < 0,001
Adiponektin (mg/l) medián horní a dolní kvartil		4,43 (3–5,68)	5,5 (4,43–9,92)		9,37 (5,06–14,05)	4,96 (3,7–8,57)	
Leptin (ug/l) medián horní a dolní kvartil		8,42 (5,41–23,8)	6,61 (4,14–14,5)		17,4 (12,9–43,58)	6,85 (3,77–23)	p < 0,05
Lipokalin (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		33,7 (26,73–49,53)	19,25 (16,7–24,6)	p < 0,001	43,8 (21,43–63,53)	16,75 (15,3–20,1)	p < 0,01
Rezistin (ng/ml) medián horní a dolní kvartil		8,4 (7,53–21,6)	9,3 (7,4–11,8)		10,1 (7,48–12,65)	8,4 (6–9,1)	
RBP 4 (mg/l) medián horní a dolní kvartil		32,6 (20,03–41,78)	38,5 (28,7–49,1)		31,7 (24,98–78,5)	34,65 (26,5–67,1)	

Hodnoty jsou vždy mediánové, v závorce je horní a dolní kvartil.

nu ($p < 0,05$) v porovnání se ženami v kontrolní skupině. Výsledky zobrazuje tabulka 3.

DISKUSE

C-reaktivní protein (CRP) je považován za jeden z nejcitlivějších markerů zánětu. Váže se na fosfocholin mikrobů a poškozených buněk a zvyšuje fagocytózu makrofágů. CRP je převážně syntetizován v játrech (hepatocytech) jako reaktant akutní fáze zánětu a je transkripčně řízen IL-6 (interleukinem 6), se synergickým zvýšením IL-1 (interleukinu 1). Některé nedávné údaje zpochybňují představu, že CRP se tvoří výhradně v játrech a předpokládají také produkci aterosklerotickými lézemi, ledvinami, neurony, alveolárními makrofágy, tukovou tkání [34]. Má krátký poločas (6–8 hodin), proto je vhodným nástrojem pro sledování průběhu nemoci. V publikovaném přehledu literatury do období 6/14, který byl zveřejněn v Journal of the European Academy of Dermatology, jsou hodnoty CRP statisticky významně zvýšené u pacientů se středně závažnou až závažnou lupénkou a plazmatické hodnoty CRP a závažnost lupénky spolu významně pozitivně souvisí [6, 8]. Toto zjištění potvrdila i naše studie, CRP bylo signifikantně vyšší ($p < 0,001$) u skupiny pacientů se středně závažnou až závažnou lupénkou (medián PASI 17,1) v porovnání s kontrolní skupinou. Hladiny CRP jsou všeobecně významně vyšší u kuřáků

v porovnání s nekuřáky [22]. Zajímavé je, že v naší práci jsme u kuřáků s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou kuřáků nezjistili statisticky vyšší hladiny CRP. Hladiny CRP jsou všeobecně vyšší u žen v porovnání s muži [3]. V naší práci mají ženy i muži s lupénkou statisticky významně vyšší hodnoty CRP v porovnání s kontrolní skupinou, ale hladina významnosti u žen s lupénkou ($p < 0,05$) je nižší než u mužů s lupénkou ($p < 0,001$). K zjištění míry závažnosti systémového postižení u pacientů s lupénkou by mohlo sloužit nejen měření PASI, ale i stanovení hodnot CRP. Je potřeba ještě prozkoumat míru vlivu konkrétní terapie na pokles hodnot CRP a porovnat hodnoty CRP u pacientů s psoriatickou artritidou nebo bez ní. CRP je také ukazatelem rizika kardiovaskulárních onemocnění a jeho měření může být použito v primární prevenci [16]. Zvýšení CRP u pacientů s lupénkou patrně souvisí i se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění u těchto pacientů [11, 34].

Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2) se pro schopnost hydrolyzovat a inaktivovat PAF (faktor aktivující destičky) in vitro označuje jako acetylhydroláza faktoru aktivujícího destičky. U lidí jí tvoří 441 aminokyseliny, je tvořena monocyty, makrofágy, žírnými buňkami a trombocyty. V plazmě je Lp-PLA2 převážně vázána na LDL (80 %), ve zbývajícím množství je vázána na HDL (high-density lipoprotein) a VLDL (very-low-density lipoprotein) [27]. Fyziologickou funkcí Lp-PLA2 je hydrolyza oxidovaných fosfatidylcholinů za vzniku dvou pro-

zánětlivých a proaterogenních látek: lysofosfatidylcholinu a oxidovaných mastných kyselin, čímž je přímo zapojena do procesu aterogeneze s výslednou formací nestabilních aterosklerotických plátů. Hladiny Lp-PLA2 nejsou toho času dostatečně prozkoumané v souvislosti s lupénkou, je dostupných málo informací, ale jedna studie popisuje vyšší aktivitu Lp-PLA2 u pacientů s lupénkou [14]. Dosavadní studie se zaměřují hlavně na zkoumání spojitosti mezi kardiovaskulárním onemocněním a zvýšenou koncentrací/aktivitou Lp-PLA2, některé potvrzují přímý vztah mezi Lp-PLA2 a kardiovaskulárními příhodami [10]. Zvýšení Lp-PLA2 může také sloužit jako signální marker brzké ruptury aterosklerotických lézí u starších pacientů [15]. V našem souboru byly u pacientů s lupénkou zjištěny statisticky významně vyšší hladiny Lp-PLA2 v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$), což může být spojeno s vyšším rizikem aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod u pacientů s lupénkou.

Lipokalin 2 (LCN2) je také znám jako neutrofilní, s gelatinázou asociovaný adipokin o hmotnosti 25 kDa. Tvoří se v játrech, plicích, ledvinách, ale i adipocyty, makrofágy, epitelovými buňkami. Lipokalin 2 je antimikrobiální peptid. Je uložen ve specifických granulích neutrofilů a funguje jako modulátor zánětu. Expres neutrofilního lipokalinu mohutně stoupá při zánětlivých (lupénka, ekzém, parodontóza, myokarditida) a nádorových onemocněních. Předpokládá se spojitost mezi lipokalinem 2, lupénkou a metabolickým syndromem. Jeho úloha je prokázána v modulaci imunitní odpovědi, pozoruhodné je jeho bakteriostatické působení, zprostředkované účinnou kompeticí neutrofilního lipokalinu s mikroorganismy o chelátory železa. Zasahuje do regulace angiogeneze. Ukazuje se jako spolehlivý časný marker akutního ledvinného selhání, ledvinné ischemie, karcinogeneze slinivky břišní a při vážných střečních onemocněních. Také je úzce spojen s inzulínovou rezistencí, obezitou, aterosklerotickým onemocněním a diabetes mellitus 2. typu [25]. V naší práci jsme zjistili statisticky významně pozitivní korelaci mezi lipokalinem 2 a BMI ($p < 0,05$) jen ve skupině pacientů s lupénkou, přičemž BMI u skupiny pacientů s lupénkou a u kontrolní skupiny téměř není rozdílné, medián BMI u skupiny pacientů s lupénkou je 28,4, medián BMI u kontrolní skupiny je 26,7. Podle studií jsou hladiny sérového lipokalinu 2 významně zvýšené u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolami. Více specifický pro psoriázu je tkáňový lipokalin 2 než sérový. Naše práce potvrdila toto zjištění, pacienti s lupénkou měli významně vyšší hladiny lipokalinu 2 v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$). Nebyla prokázána korelace hladin lipokalinu 2 se stupněm závažnosti lupénky [4, 19].

Leptin je hormon, který se podílí na udržování energetické homeostázy, omezuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej, signalizuje množství tuku v organismu a nutriční zásoby, přímo inhibuje koncentraci intracelulárních lipidů, zvyšuje vychytávání glukózy a jaterní glukoneogenezi, má podobné imunologické schopnosti jako prozánětlivé cytokiny [3]. Sérové hladiny leptinu zvyšují

Th1 (T helper lymfocyty 1) imunitní odpověď, aktivují a zvyšují činnost makrofágů, s tvorbou různých cytokinů, zejména TNF- α (tumor necrosis factor α) [30]. Je uvolňován do oběhového systému tukovou tkání, ale je tvořen placentou, oocyty, epitelem prsní žlázy, žaludeční sliznicí, hypotalamem, hypofýzou či kosterními svaly [9]. Popisuje se, že exprese leptinu tukovou tkání je ovlivněna stravovacími návyky. K zvýšení cirkulujícího leptinu vede krátkodobé nebo i dlouhodobé zvýšení příjmu potravy. Sérové a plazmatické hladiny leptinu pozitivně korelují s elevací BMI a s vyšším procentem celkového tělesného tuku, svou regulační funkci však ztrácí u dlouhodobě obézních jedinců, kde je zjištěna leptinová rezistence [23]. V naší práci jsme zjistili silně pozitivní závislost mezi leptinem a BMI ($p < 0,001$), ale jen u skupiny pacientů s lupénkou. Další studie zjistily, že bez ohledu na BMI jsou u pacientů s psoriázou měřeny vyšší sérové koncentrace leptinu v porovnání se zdravými jedinci [3, 7, 38]. V naší práci jsme zjistili významně vyšší hladiny leptinu u skupiny pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$). Výsledky nasvědčují tomu, že leptin by mohl sloužit ke screeningu komorbidit spojených s psoriázou [1] a jeho hodnota není zvýšena jen z důvodu vyššího BMI. Také estrogen reguluje účinek leptinu na endoteliální buňky, proto se předpokládá, že hyperleptinémie bude pozorovaná spíše u žen s psoriázou než u mužů. V naší studii mají ženy s lupénkou statisticky významně vyšší hladiny leptinu ($p < 0,05$) než ženy bez lupénky.

Adiponektin je cytokin tvořený hlavně tukovou tkání, který působí jako protektivní faktor při iniciaci a progresi aterosklerózy díky svým protizánětlivým a protiaterogenním vlastnostem [5]. Protizánětlivý efekt může být hlavní složkou jeho kladného působení při potlačování kardiovaskulárních a metabolických onemocnění včetně aterosklerózy a inzulínové rezistence. Jeho sérové hladiny jsou sníženy u obézních jedinců, pacientů s diabetem 2. typu, u pacientů s koronárním syndromem. Hladina adiponektinu pozitivně koreluje s hladinou HDL cholesterolu, negativně naopak s inzulínovou rezistencí, s markery zánětu (TNF- α , IL-6) [29]. Tato korelace je jedním z vysvětlení pro nález nižších hladin adiponektinu [18, 24] u pacientů s lupénkou, u kterých je známo zvýšení cytokinů TNF- α a IL-6. Nižší hladiny také mohou být spojeny s dysfunkcí tukové tkáně u pacientů s lupénkou. Nižší hladiny adiponektinu byly měřeny u pacientů s psoriázou bez ohledu na metabolický syndrom, což naznačuje jeho roli v patogenezi [26]. V našem souboru nebyly zjištěny statisticky významně nižší ani vyšší hladiny adiponektinu u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou, ale byla měřena statisticky významná negativní korelace mezi adiponektinem a BMI u pacientů s lupénkou ($p < 0,001$), což potvrzuje jeho protizánětlivou a protiaterogenní funkci.

Rezistin, původně popisovaný jako specifický hormon adipocytů modulující inzulínovou rezistenci u hlodavců, vykazuje proliferativní, antiapoptotické, prozánětlivé a proangiogenní vlastnosti [35]. Zvýšení hladiny rezistinu

v plazmě koreluje s rizikem kalcifikace koronárních tepen u zdravých jedinců. Také u pacientů po koronární angiografii odpovídá hladina rezistinu závažnosti koronární choroby srdeční [32]. Hromadí se důkazy, které podporují roli rezistinu jako rizikového faktoru a potencionálního diagnostického a prognostického markeru karcinomů. Studie popisují zvýšení rezistinu u pacientů s lupénkou a jeho pozitivní korelaci se stupněm závažnosti onemocnění [17, 35]. V našem souboru nebyla zjištěna statisticky významně vyšší nebo nižší hladina rezistinu u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou.

Retinol vázající protein 4 (RBP 4) je adipokin, který zprostředkovává transport retinolu z jater do cílových tkání. Je syntetizován a ukládán v hepatocytech a adipocytech [31]. Má významnou souvislost s rozvojem inzulínové rezistence a může být považován za její prediktor [20]. Jeho hodnoty se měří pro posouzení nutričního stavu jedince. Očekávalo by se, že u pacientů s lupénkou by měly být jednoznačně vyšší hladiny RBP 4, vzhledem ke spojení lupénky s metabolickým syndromem, ale studie hodnotící hladiny RBP 4 se ve výsledcích liší. U pacientů postižených lupénkou bylo v některých studiích pozorováno zvýšení RBP 4 [31], jiné studie zase popisují pokles hladin RBP 4 u pacientů s lupénkou, což by mohlo fungovat jako ochranný mechanismus rozvoje inzulínové rezistence a cukrovky [12]. Po tříměsíční terapii acitretinem u pacientů s lupénkou byl popsán signifikantní pokles hladin RBP 4 [20]. V našem souboru nebyla zjištěna statisticky významně vyšší nebo nižší hladina RBP 4 u pacientů s lupénkou v porovnání s kontrolní skupinou.

ZÁVĚR

Ve společné patogenezi lupénky a jejich komorbidit se jistě účastní faktory zánětu. Markery CRP, Lp-PLA2, lipokalín 2 a leptin by se mohly využít i k posouzení přítomnosti systémového postižení u lupénky a k včasnému zachycení a léčení komorbidit lupénky. Je nutné ještě prozkoumat míru vlivu konkrétní terapie lupénky na pokles PASI společně s poklesem hodnot jednotlivých markerů. Zjištěné výsledky je potřeba verifikovat i jinou studií s větší skupinou pacientů. Je vhodné zaměřit se také na měření parametrů metabolického syndromu, protože lupénka a metabolický syndrom spolu jistě souvisí.

Seznam použitých zkratk

BMI	– body mass index
CRP	– C-reaktivní protein
ELISA	– enzyme-linked immunosorbent assay
HDL	– high-density lipoprotein
IL-1	– interleukin 1
IL-6	– interleukin 6
JEADV	– Journal of the European Academy of Dermatology
LCN 2	– lipokalín 2
Lp-PLA2	– fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny
PAF	– faktor aktivující destičky

PASI	– psoriasis area and severity index
RBP 4	– retinol vázající protein 4
Th1	– T helper lymfocyt 1
TNF- α	– tumor nekrotizující faktor α
VLDL	– very-low-density lipoprotein

LITERATURA

1. ABDEL HAY, R. M., RASHED, L. A. Association between the leptin gene 2548G/A polymorphism, the plasma leptin and the metabolic syndrome with psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2011, 20, 9, p. 715–719.
2. ABDULLAH, S. M., KHERA, A., LEONARD, D. K. et al. Sex differences in the association between leptin and CRP: results from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*, 2007, 195, 2, p. 404–10.
3. ALY, D. G., ABDALLAH, I. Y., HANAFY, N. S. et al. Elevated serum leptin levels in nonobese patients with psoriasis. *J. Drugs. Dermatol.*, 2013, 12, 2, p. 25–29.
4. ATASEVEN, A., KESLI, R., KURTIPEK, G. S. et al. 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, p. 7.
5. BARAN, A., FLISIAK, I., JAROSZEWICZ, J. et al. Serum adiponectin and leptin levels in psoriatic patients according to topical treatment. *J. Dermatolog. Treat.*, 2014, p. 1–5.
6. BEYGI, S., LAJEVARDI, V., ABEDINI, R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, 28, 6, p. 700–711.
7. CERMAN, A. A., BOZKURT, S., SAV, A. et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2008, 159, 4, p. 820–826.
8. COIMBRA, S., OLIVEIRA, H., REIS, F. et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010, 24, 7, p. 789–796.
9. ENANY, B., EL ZOHIERY, A. K., ELHILALY, R. et al. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz*, 2012, 37, 5, p. 527–533.
10. FRANEKOVÁ, J., JABOR, A. Fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny – nový marker kardiovaskulárního rizika. *Postgraduální medicína – PM příloha*, 2010, s. 5–16.
11. GERDES, S., OSADTSCHY, S., BUHLES, N. et al. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2014, 23, 5, p. 322–325.
12. GERDES, S., OSADTSCHY, S., ROSTAMI-YAZDI, M. et al. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 – mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp. Dermatol.*, 2012, 21, 1, p. 43–47.
13. GULLIVER, W. P. et al. Mortality from psoriasis-related comorbidities in a psoriasis founder population. *EADV*, 2009, Abstract P1199.

14. HOLZER, M., WOLF, P., INZINGER, M. et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, 34, 3, p. 635–642.
15. CHUNG, H., KWON, H. M., KIM, J. Y. et al. Lipoprotein – associated phospholipase A2 is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome. *Yonsei Med. J.*, 2014, 55, 6, p. 1507–1515.
16. ISHA, JAIN, V. K., LAL, H. C-reactive protein and uric Acid levels in patients with psoriasis. *Indian. J. Clin. Biochem.*, 2011, 26, 3, p. 309–311.
17. JOHNSTON, A., AMADOTTIR, S., GUDJONSSON, J. E. et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br. J. Dermatol.*, 2008, 159, 2, p. 342–350.
18. KADRY, D., HEGAZY, R. A., RASHED, L. Osteopontin and adiponectin: how far are they related in the complexity of psoriasis? *Arch. Dermatol. Res.*, 2013, 305, 10, p. 939–944.
19. KAMATA, M., TADA, Y., TATSUTA, A. et al. Serum lipocalin-2 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2012, 37, 3, p. 296–296.
20. KARADAG, A. S., ERTUGRUL, D. T., KALKAN, G. et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology*, 2013, 227, 2, p. 103–108.
21. KHALID, U., HANSEN, P. R., GISLASON, G. H. et al. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care*, 2013, 36, 8, p. 2402–2407.
22. KLEBER, M. E., SIEKMEIER, R., DELGADO, G. et al. C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in smokers and nonsmokers of the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015, 832, p. 15–23.
23. KLOK, M. D., JAKOBSDOTTIR, S., DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, 2007, 8, 1, p. 21–34.
24. LI, R. C., KRISHNAMOORTHY, P., DEROHANNESIAN, S. et al. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2014, 39, 1, p. 19–24.
25. LIU, J. T., SONG, E., XU, A. et al. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165, 2, p. 520–531.
26. MADANAGOBALANE, S., SANDHYA, V., ANANDAN, S. et al. Circulating adiponectin levels in Indian patients with psoriasis and its relation to metabolic syndrome. *Indian. J. Endocrinol. Metab.*, 2014, 18, 2, p. 191–196.
27. MAEDA, T., TAKEUCHI, K., XIAOLING, P. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Regulates Macrophage Apoptosis via the Akt and Caspase-7 Pathways. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014, 21, 8, p. 839–853.
28. MARGOLIS, D., BILKER, W., HENNESSY, S. et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 2001, 137, 6, p. 778–783.
29. NOVOTNY, D., VAVERKOVA, H., KARASEK, D. et al. Adiponektin – parametr s protizánětlivým a protiterogenním potenciálem. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16, 37, s. 171–177.
30. OH, Y. J., LIM, H. K., CHOI, J. H. et al. Serum leptin and adiponectin levels in Korean patients with psoriasis. *J. Korean. Med. Sci.*, 2014, 29, 5, p. 729–734.
31. ROMANI, J., CAIXAS, A., CEPERUELO-MALLAFRE, V. et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch. Dermatol. Res.*, 2013, 305, 2, p. 105–112.
32. SEN, B. B., RIFALIOGLU, E. N., EKIZ, O. et al. Are plasma resistin and omentin levels different in patients with psoriasis with or without atherosclerosis? *Arch. Dermatol. Res.*, 2013, 305, 5, p. 457–458.
33. SCHMITT, J., GOTTFRIED, W. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology*, 2005, 210, p. 194–199.
34. SIEGEL, D., DEVARAJ, S., MITRA, A. et al. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013, 44, 2, p. 194–204.
35. TAKAHASHI, H., TSUJI, H., HONMA, M. et al. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2013, 305, 2, p. 113–116.
36. WAN, J., WANG, S., HAYNES, K. et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013, 347.
37. XU, T., ZHANG, Y. H. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 167, 6, p. 1345–1350.
38. ZHU, K. J., ZHANG, C., LI, M. et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2013, 38, 5, p. 478–483.

Podpořeno projektem LF UK v Hradci Králové:
PRVOUK P37/09 a PRVOUK P37/10.

Do redakce došlo dne 8. 5. 2015.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Simona Rendárová
Klinika nemocí kožních a pohlavních
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: simona.rendarova@fnhk.cz