

Serotonin ako biomarker pri zápalových ochoreniach čreva

Zuzana Cingelová^{1,2}, Stanislava Blažičková^{1,2}

¹Katedra laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave, Slovenská republika

²Laboratórium klinickej biochémie, hematológie a transfuziológie, AGEL Lab s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Východiská: Nešpecifické zápalové ochorenia čreva (IBD) – Crohnova choroba a ulcerózna kolitída sú chronické ochorenia gastrointestinálneho traktu. K diagnóze je potrebné endoskopické vyšetrenie s odberom vzorky na histológiu. Okrem kalprotektínu sa v odbornej spoločnosti diskutuje aj o serotoníne ako o vhodnom neinvazívnom biomarkeri na diagnostiku IBD.

Ciele: Cieľom bolo posúdiť možnosť použitia serotonínu ako biomarkera pri diagnostike zápalových črevných ochorení (IBD).

Súbor a metódy: Vzorky séra a stolice boli odobraté zo slovenskej kohorty 60 pacientov s MC a UC s aktívnym ochorením a v remisii. Pacientom sa vyšetřili hodnoty serotonínu a CRP zo séra a stanovila sa hodnota kalprotektínu v stolici. Následne sa opakovao odber serotonínu po 1 a 2 mesiaci u skupiny 25 pacientov.

Výsledky: Pri porovnaní skupín štatisticky najvýznamnejšie zvýšené hodnoty CRP a kalprotektínu boli v skupine pacientov pri relapse MC. Zaujímavé je, že hladiny serotonínu boli významne zvýšené u pacientov pri relapse MC, ale nie u pacientov pri relapse s UC. V remisii oboch ochorení neboli hodnoty štatisticky významné. Pri opakovaných odberoch serotonínu pacienti s MC aj UC, ktorí prešli do stavu remisie mali hodnoty serotonínu klesajúci trend. U pacientov v relapse MC aj UC sme stanovili pretrvávajúce vyššie hodnoty sérového serotonínu. Rozdiel bol medzi hodnotami serotonínu u pacientov, ktorí aj po dvoch mesiacoch boli v relapse. Pri MC vykazoval priemer hodnôt mierne klesajúci charakter na rozdiel od hodnôt serotonínu u pacientov v relapse pri UC. Tu priemer hodnôt mal stúpajúci charakter.

Záver: Je čoraz jasnejšie, že serotonin hrá kľúčovú úlohu a je spojený so zápalovými procesmi, ktoré vedú k mnohým poruchám GIT. Hladina serotonínu v sére je často zvýšená pri aktívnom IBD, najmä pri Crohnovej chorobe, a môže slúžiť ako užitočný neinvazívny biomarker aktivity ochorenia. Je potrebný ďalší výskum na šandardizáciu jeho klinického použitia a objasnenie jeho úlohy pri ulceróznej kolitíde ako aj pri Crohnovej chorobe.

Kľúčové slová: Crohnova choroba, CRP, IBD, kalprotektín, serotonin.

Serotonin as a biomarker in inflammatory bowel diseases

Background: Non-specific inflammatory bowel disease (IBD) – Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic diseases of the gastrointestinal tract. Diagnosis requires endoscopic examination with histology sampling. In addition to calprotectin, serotonin is also being discussed in professional circles as a suitable non-invasive biomarker for the diagnosis of IBD.

Objective: The aim was to assess the possibility of using serotonin as a biomarker in the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD).

Patients and methods: Serum and stool samples were collected from a Slovak cohort of 60 patients with active and remitting MC and UC. Serum serotonin and CRP levels were measured, and stool calprotectin levels were determined. Serotonin sampling was then repeated after 1 and 2 months in a group of 30 patients whose samples were available.

Results: When comparing the groups, the statistically most significant increases in CRP and calprotectin levels were found in the group of patients with MC relapse. Interestingly, serotonin levels were significantly elevated in patients with MC relapse,

but not in patients with UC relapse. In remission of both diseases, the values were not statistically significant. In repeated serotonin samples, patients with MC and UC who had entered remission showed a downward trend in serotonin levels. In patients with relapsed MC and UC, we determined persistently higher serum serotonin levels. There was a difference between serotonin levels in patients who were still in relapse after two months. In MC, the average values showed a slight downward trend, in contrast to serotonin levels in patients with relapsed UC. Here, the average values showed an upward trend.

Conclusion: It is becoming increasingly clear that serotonin plays a key role and is associated with inflammatory processes that lead to many GIT disorders. Serum serotonin levels are often elevated in active IBD, particularly in Crohn's disease, and may serve as a useful non-invasive biomarker of disease activity. Further research is needed to standardize its clinical use and clarify its role in ulcerative colitis as well as Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, CRP, IBD, calprotectin, serotonin.

Úvod

Zápalové ochorenia čreva (IBD - Inflammatory Bowel Disease), ako sú Crohnova choroba (morbus Crohn – MC) a ulcerózna kolitída (colitis ulcerosa – UC), predstavujú závažný medicínsky problém s rastúcou incidenciou. Keďže patria medzi ochorenia, ktoré postihujú najmä osoby v produktívnom veku, táto téma patrí k jednej z najviac skúmaných a diskutovaných oblastí v gastroenterológii (1). Ulcerózna kolitída je definovaná ako nešpecifický hemoragicko-katarálny alebo ulcerózný zápal sliznice hrubého čreva. Vo väčšine prípadov postihuje hrubé črevo a rektum s proximálnym šírením rôzneho rozsahu (2). Klasifikácia aktivity ochorenia vychádza z tzv. Montrealskej klasifikácie, kde štádium S0 je klinická remisia, a štádia S1 – S3 ide o ľahkú, stredne ťažkú až ťažkú UC (3). V remisii je ochorenie pod kontrolou, sliznica je bez aktívneho zápalu alebo s minimálnym reziduálnym zápalom. Medzi typické klinické prejavy patria normálna alebo takmer normálna stolica (1–3x denne), bez prítomnosti krvi v stolici a hnačiek. Bez zmeny hmotnosti a bolesti brucha (4). Z laboratórných výsledkov je CRP a fekálny kalprotektín v norme (často <100 mg/kg, ideálne < 50). Endoskopicky je sliznica bez ulcerácií, bez spontánneho krvácania (5). Pri relapse dochádza aktívnemu zápalu po období remisie. Typické klinické prejavy relapsu sú krv v stolici, hnačky (viac ako 3x denne), pocit urgencie a tenesmy, bolesť brucha, kŕče, hlien v stolici, únava, subfebrilita pri stredne ťažkej/ ťažkej aktivite, pokles hmotnosti (pri dlhšie trvajúcom relapse) (4). Z laboratórných parametrov je zvýšené CRP a zvýšený fekálny kalprotektín (často > 200–250 mg/kg, v ťažších relapsoch > 500). Endoskopicky je prítomný edém, erytém, kontaktne krvácajúca sliznica (5). Pri Crohrovej chorobe sa na rozdiel od UC stretávame s granulomatóznym a transmuralným zápalom postihujúcim všetky vrstvy črevnej steny, postihujúcim segmentálne alebo plurisegmentálne ktorúkoľvek časť tráviacej rúry, od dutiny ústnej až po konečník (6). Pri remisii je minimálna alebo žiadna aktivita zápalu, zlepšenie symptómov aj biomarkerov. Medzi klinické prejavy patria normálna alebo takmer normálna stolica, bez prítomnosti hnačky a steatorey. Pacienti udávajú obdobie bez bolesti brucha a úbytku na hmotnosti (7). Z laboratórných parametrov je CRP v norme a nízky fekálny kalprotektín (obvykle < 100 mg/kg). Endoskopicky je sliznica bez ulcerácií a bez výrazného erytému (8). Pri relapse MC v dôsledku zápalu sliznice tráviaceho traktu dochádza k typickým prejavom ochorenia – hnačkám, bolestiam brucha, chudnutiu, pocitu na vracanie a vracaniu, vzniku chudokrvnosti, nedostatku rôznych vitamínov, pri postihnutí hrubého čreva sa môže objaviť krv a hlien v stolici

a tiež perianálne prejavy ako sú fistuly, abscesy a bolestivé trhliny (7). Okrem toho sa u pacientov s týmto ochorením prejavujú aj klinické ťažkosti z iných orgánových systémov, tzv. extraintestinálne manifestácie. Medzi najčastejšie patria primárna sklerotizujúca cholangitída, uveitída, episkleritída, pyoderma gangrenosum, nodózný erytém, ankylozujúca spondylitída, spondylartropatie a artritída (9). Z laboratórných parametrov sa vyskytuje zvýšené CRP, kalprotektín často (>200–250 mg/kg, pri výraznej aktivite aj >500 mg/kg), anémia, trombocytoza. Endoskopický sú prítomné afity, „skip lesions“, hlboké ulcerácie, stenózy a fistuly (8). Diagnostika a monitorovanie týchto ochorení si vyžaduje kombináciu klinických, endoskopických a laboratórných parametrov. Diagnostika je často náročná, vyžaduje invazívne postupy a opakované sledovanie aktivity ochorenia (9). V posledných rokoch sa pozornosť čoraz viac sústreďuje na hľadanie spoľahlivých, neinvazívnych biomarkerov, ktoré by mohli zjednodušiť diagnostiku ako aj monitorovanie IBD a to predikovať relapsy a sledovať odpoveď na liečbu. V článku porovnávame klasické markery systémového zápalu, ako je C-reaktívny proteín (CRP), s črevne špecifickými markermi, ako je fekálny kalprotektín, a zároveň rozoberáme význam serotoninu ako nového doplnkového ukazovateľa črevnej zápalovej aktivity a hodnotíme jeho diagnostickú výpovednú hodnotu v klinickej praxi ako potenciálneho biomarkera.

CRP (C - reaktívny proteín) je nešpecifická reaktívna bielkovina akútnej fázy. Patrí medzi β - globulíny. Je syntetizovaný v pečeni, pričom signálom na syntézu je pôsobenie cytokínov IL-6, IL-1, TNF α . Má schopnosť aktivovať komplementový systém, viaže sa na fragmenty z rozpadnutých buniek a tým chráni organizmus pred ich škodlivým účinkom. Zvyšuje sa pri akútnych zápalových procesoch vyvolaných bakteriálnymi infekciami, pooperačnými stavmi alebo poškodením tkanív. Vzostup po navodení reakcie akútnej fázy je rýchly, už po 6 hodinách. Maximálne hladiny dosahuje za 24 - 48 hod. Ak nenastanú komplikácie, normalizácia nastáva behom 4 dní. Pri bakteriálnych infekciách dosahuje CRP najvyššie hodnoty. Vírusové infekcie nie sú sprevádzané výrazným vzostupom (10).

Kalprotektín je cytozolový proteín viažuci vápnik a zinok, ktorý sa uvoľňuje z leukocytov po ich aktivácii alebo lýze. Produkujú ho hlavne polymorfonukleárne neutrofily a monocyty. Je to proteín s antimikróbnyimi a antiproliferačnými účinkami. Je možné ho stanoviť v plazme, telových tekutinách a aj v stolici. Obsah kalprotektínu v stolici pritom koreluje s množstvom leukocytov vylúčených do črevného lumenu a tým umožňuje odhad leukocytárnej infiltrácie črevnej sliznice. Jeho

hladina priamo koreluje s počtom neutrofilných granulocytov v dutine čreva, a je teda špecificky zvýšená pri zápalových ochoreniach čreva.

Serotonin (5-hydroxytryptamín) je biogénny amín, ktorý vzniká syntézou z aminokyseliny L-tryptofánu. Je dôležitým neurotransmiterom centrálného aj periférneho nervového systému. Vyskytuje sa tiež v krvných doštičkách a väčšina (asi 90 %) v enterochromafinných bunkách (EC bunkách) gastrointestinálneho traktu. Je zodpovedný za aktivitu peristaltiky čreva, ovplyvňuje sekréciu (uvolňuje vodu, hlien a elektrolyty do lúmenu čreva), reguláciu senzitivity a aktiváciu imunity v čreve (11, 12).

Súbor a metódy

V práci bol analyzovaný súbor 60 pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Skupinu pacientov s MC a UC sme si vyselektovali pomocou telefonických konzultácií s gastroenterologickými ambulanciami a získaných informácií registrovaných pacientov z laboratórnej databázy Stapro Openlims v laboratóriu AGELLab pomocou kódov Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (ICD-10) pre ulceróznou kolitídu (UC) (K51.XX) a Crohnovu chorobu (MC) (K50.XX) v časovom rozmedzí od 1. januára 2025 do 31. decembra 2025. Diagnóza MC a UC bola stanovená na základe anamnézy pacienta, fyzikálneho vyšetrenia a kolonoskopie s histologickým vyšetrením. Všetci účastníci štúdie mali vyšetrené CRP a serotonin v sére a kalprotektín v stolici. CRP v sére bol meraný kvantitatívne imunoturbidimetricky. Serotonin v sére sme stanovili HPLC metódou (High Performance Liquid Chromatography) – vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou a kalprotektín v stolici fluoroenzýmovým testom EliA Calprotectin 2.

Realizácia štúdie bola schválená etickou komisiou Agellab s.r.o. v Bratislave. Účasť respondentov na štúdiu bola dobrovoľná a údaje boli spracované dôverne.

Výsledky boli vyhodnotené štatistickým program SPSS for Windows, verzia 19, od firmy IBM a do grafickej podoby spracované softwarom Microsoft Excel® a Microsoft Word®. Hodnota štatistickej významnosti bola zvolená na úrovni $p < 0,05$.

Výsledky

Náš súbor predstavuje 60 pacientov, kde 30 respodentov malo Crohnovu chorobu a 30 ulceróznou kolitídu. Z toho bolo 27 (45 %) mužov a 33 (55 %) žien. Vek pacientov v súbore sa pohyboval od 16 do 88 rokov, priemerný vek u všetkých pacientov bol $41,40 \pm 15,71$ roka, v skupine s Crohnovou chorobou $37,57 \pm 14,42$ roka a v skupine s ulceróznou kolitídou $45,23 \pm 16,24$ roka. Najpočetnejšou skupinou

boli pacienti vo vekovej kategórii 40 – 49 s počtom 14 (23,3 %). Aktivita ochorenia bola klasifikovaná ako relaps ($n = 33$) alebo remisia ($n = 27$) na základe laboratórnych a endoskopických nálezov zaznamenaných v deň výkonu. V kohortách sme stanovili hodnoty sérového CRP a serotoninu a vyšetrili sme kalprotektín v stolici. V tabuľke 1 uvádzame základnú charakteristiku súboru na základe demografických údajov (vek, pohlavie), priemerov a štandardných odchýlok (SD) nameraných hodnôt CRP, kalprotektínu a serotoninu.

Zmeny v sérových hodnotách markera CRP boli hodnotené v kohortách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s relapsom ochorenia v porovnaní s kohortami s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou v remisii. Stredná hodnota sérového CRP pri MC bola $5,28 \pm 2,83$ mg/l (medián 5,0 [3,0 – 6,7]) v remisii a $26,82 \pm 19,85$ mg/l (medián 18,0 [12,3 – 46,7]) pri relapse ochorenia. Stredné hodnoty CRP pri UC v remisii boli $2,37 \pm 1,67$ mg/l (medián 2,1 [0,93 – 3,3]) a pri relapse boli $9,89 \pm 3,94$ mg/l (medián 9,45 [7,43 – 12,10]). Hodnoty CRP vykazovali významné signifikantné rozdiely medzi relapsom a remisiou v sérovom CRP pri MC (Mann–Whitney $p = 1,96 \times 10^{-5}$; permutačný test $\Delta = 21,54$ mg/l, $p = 0,0000196$; remisia 95 % CI, 3,86 – 6,80 mg/l; relaps 95 % CI, 18,26 – 36,51 mg/l) a v sérovom CRP pri relapse a remisii pri UC (Mann–Whitney $p = 8,53 \times 10^{-6}$; permutačný test $\Delta = 7,52$ mg/l, $p = 0,0000085$; remisia 95 % CI, 1,57 – 3,25 mg/l; relaps 95 % CI, 8,09 – 11,84 mg/l) (graf 1).

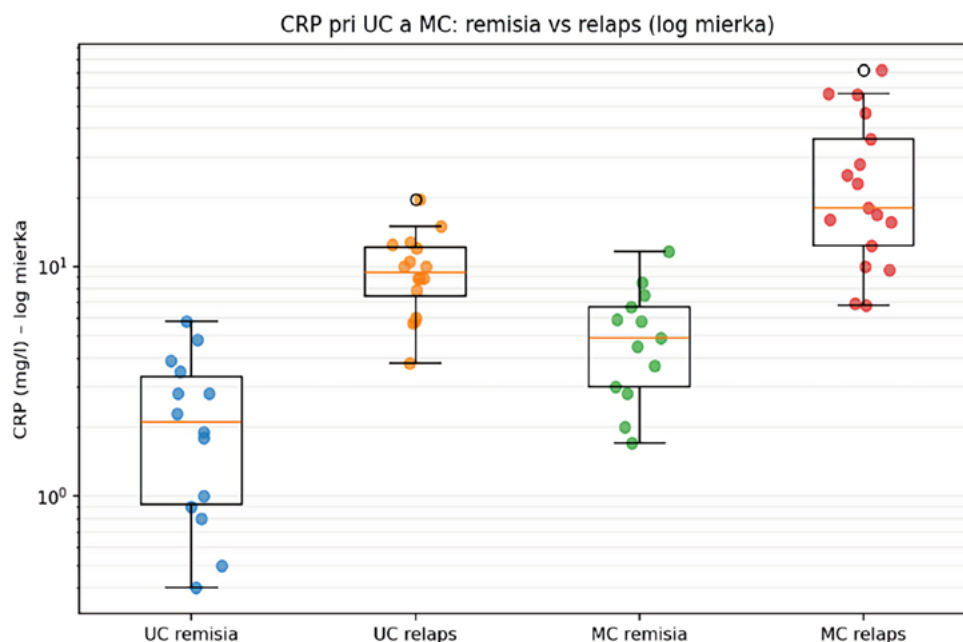
Namerané hodnoty kalprotektínu v stolici boli hodnotené v kohortách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s relapsom ochorenia v porovnaní s kohortami s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou v remisii. Stredná hodnota kalprotektínu pri MC bola $47,36 \pm 33,20$ mg/kg (medián 40,0 [5,4 – 96]) v remisii a $971,94 \pm 1201,15$ mg/kg (medián 564,0 [123,4 – 5304,2]) pri relapse ochorenia. Stredné hodnoty kalprotektínu pri UC v remisii boli $37,86 \pm 25,51$ mg/kg (medián 29,5 [12,0 – 79,0]) a pri relapse boli $442,13 \pm 397,42$ mg/kg (medián 402,5 [55,0–1538,0]). Hodnoty kalprotektínu v stolici vykazovali významné signifikantné rozdiely medzi relapsom a remisiou pri MC (Mann–Whitney $p = 4,15 \times 10^{-6}$; permutačný test $\Delta = 524$ mg/kg, $p = 0,00000415$; remisia 95 % CI, 27,29 – 67,42 mg/kg; relaps 95 % CI, 354,37 – 1589,52 mg/kg) a taktiež hodnoty kalprotektínu v stolici pri relapse a remisii pri UC vykazovali signifikantné rozdiely (Mann–Whitney $p = 1,4 \times 10^{-5}$; permutačný test $\Delta = 373$ mg/kg, $p = 0,0000140$; remisia 95 % CI, 23,13 – 52,59 mg/kg; relaps 95 % CI, 230,48 – 653,85 mg/kg) (graf 2).

Zmeny v sérových hodnotách markera serotoninu boli hodnotené v kohortách s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s relapsom

Tab. 1. Základná charakteristika súboru pacientov

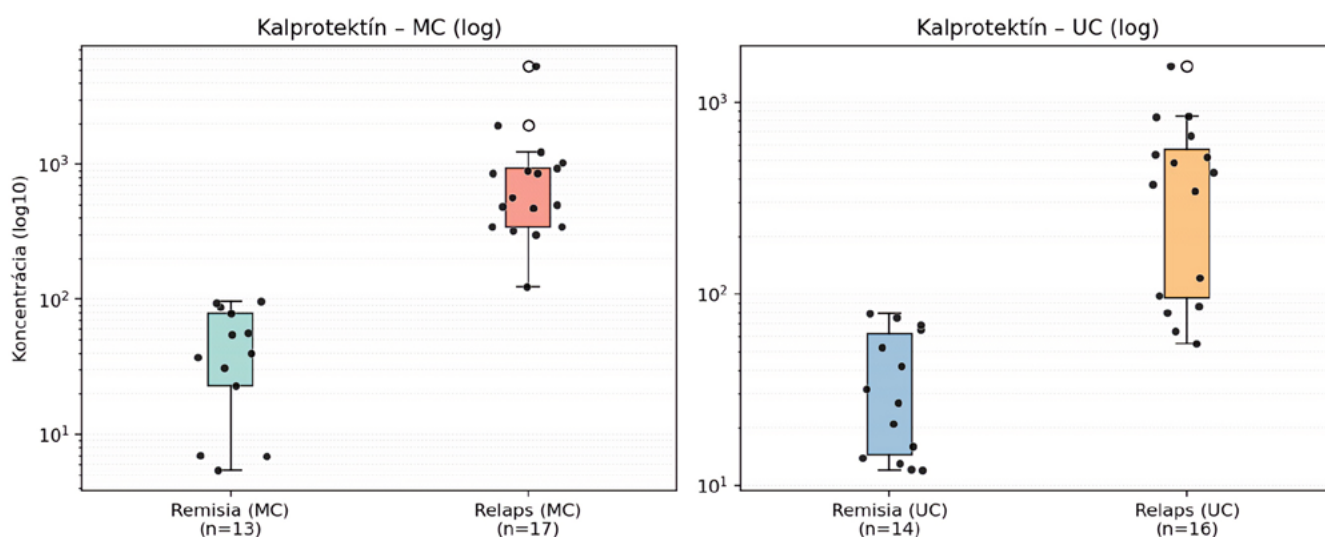
Charakteristika súboru	Crohnova choroba n = 30 (50 %)		Ulcerózna kolitída n = 30 (50 %)	
Stav ochorenia	remisia 13 (43,33 %)	relaps 17 (56,67 %)	remisia 14 (46,67 %)	relaps 16 (53,33 %)
Pohlavie: muži	9 (69,23 %)	3 (17,65 %)	9 (64,29 %)	5 (35,71 %)
ženy	4 (30,77 %)	14 (82,35 %)	6 (37,50 %)	10 (62,50 %)
Priemer ± SD				
Vek (roky)	40,00 ± 16,36	35,70 ± 12,95	49,63 ± 9,39	41,40 ± 20,00
CRP (mg/l)	5,28 ± 2,83	26,82 ± 19,85	2,37 ± 1,67	9,89 ± 3,94
Serotonin (ug/l)	107,70 ± 40,50	309,38 ± 160,80	128,93 ± 61,84	214,69 ± 48,53
Kalprotektín (mg/kg)	47,36 ± 33,20	971,94 ± 1201,15	37,86 ± 25,51	442,13 ± 397,42

Graf 1. ???



Graf 2. ???

Kalprotektín: Remisia vs. Relaps (MC a UC) - logaritmickej škála
Boxploty bez mediánu, s jednotlivými hodnotami



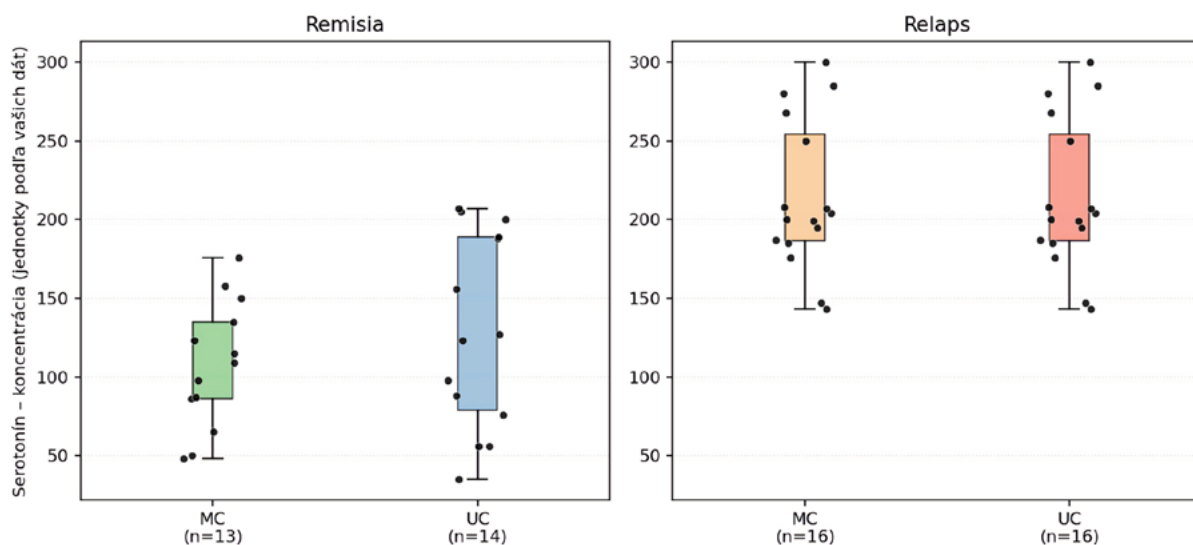
ochorenia v porovnaní s kohortami s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou v remisii. Stredná hodnota sérového serotonínu pri MC bola $107,70 \pm 40,50$ ug/l (medián 109,0 [86,0 – 135,7]) v remisii a $309,38 \pm 160,80$ ug/l (medián 234,0 [198,0 – 345,7]) pri relapse ochorenia. Stredné hodnoty sérového serotonínu pri UC v remisii boli $128,93 \pm 61,84$ ug/l (medián 125,0 [88,0 – 205,7]) a pri relapse boli $214,69 \pm 48,53$ ug/l (medián 202,0 [143,0 – 300,0]). Hodnoty serotonínu vykazovali významné signifikantné rozdiely medzi relapsom a remisiou pri MC (Mann-Whitney $p = 7,5 \times 10^{-6}$; permutačný test $\Delta = 201,6$ ug/l, $p = < 0,001$; remisia 95 % CI, 83,21 – 132,45 ug/l; relaps 95 % CI, 226,63 – 392,70 ug/l) a v sérovom serotoníne pri relapse a remisii pri UC (Mann-Whitney $p = 6,5 \times 10^{-6}$; permutačný test $\Delta = 77$ ug/l, $p = < 0,001$; remisia 95 % CI, 93,25 – 164,60 ug/l; relaps 95 % CI, 189,19 – 240,28 ug/l) (graf 3).

Graf 1 znázorňuje porovnanie hodnôt CRP (mg/l) u pacientov s Crohnovou chorobou v stave remisii a relapsu a pacientov s ulceróznou kolitídou v remisii a v relapse. Vyššie hodnoty CRP pri relapse indikujú aktívny zápal a pri relapse zvýšenú aktivitu zápalu. Mann-Whitney nepárový U test ukázal p-hodnotu = 0,00083, čo znamená štatisticky významný rozdiel medzi celkovými skupinami v remisii a v relapse ($p < 0,05$). Pri porovnaní MC v remisii vs UC v remisii bola p-hodnota = 0,00417 a MC v relapse vs UC v relapse bola p-hodnota = 0,00142. Obe hodnoty poukázali na štatistický významný rozdiel.

Graf 2 znázorňuje porovnanie hodnôt kalprotektínu (mg/kg) u pacientov s Crohnovou chorobou v stave remisii a relapsu a pacientov s ulceróznou kolitídou v remisii a v relapse. Hodnoty kalprotektínu v stolici vykazovali významné signifikantné rozdiely medzi

Graf 3. ???

Serotonin: Porovnanie MC vs. UC (boxploty bez mediánu, s jednotlivými hodnotami)



relapsom a remisiou pri MC. Mann-Whitney nepárový U test ukázal p-hodnotu = 0,0000415, čo znamená štatisticky významný rozdiel medzi celkovými skupinami v remisii a v relapse ($p < 0,05$). Taktiež hodnoty kalprotektínu v stolici pri relapse a remisii pri UC vykazovali signifikantné rozdiely. Mann-Whitney nepárový U test ukázal p-hodnotu = 0,000014. Pri porovnaní MC v remisii vs UC v remisii bola p-hodnota = 0,6943 a MC v relapse vs UC v relapse bola p-hodnota = 0,7789. Rozdiely medzi remisou a relapsom sú výrazné v rámci každého ochorenia, ale medzi Crohn a UC v rovnakom štádiu rozdiel nie je štatisticky významný.

Graf 3 znázorňuje porovnanie hodnôt serotonínu (ug/l) u pacientov s Crohnovou chorobou v stave remisie a relapsu a pacientov s ulceróznou kolitídou v remisii a v relapse. Výrazne vyššie hodnoty serotonínu pri relapse MC a UC oproti remisii MC a UC, ale iba 36,67 % hodnôt bolo nad hornú referenčnú hodnotu (200 ug/l). Obe hodnoty poukázali na štatistický významný rozdiel. Pacienti v relapse MC a UC majú signifikantne vyššie hladiny serotonínu v porovnaní s remisiou. Veľká SD v relapse naznačuje heterogenitu aktivity ochorenia. Pri porovnaní MC v remisii vs UC v remisii bola p-hodnota = 0,18 a MC v relapse vs UC v relapse bola p-hodnota = 0,0299. Najvyššie hodnoty serotonínu sú pri relapsoch Crohnovej choroby, najnižšie pri remisii UC.

Pre lepšiu prehľadnosť sme použili pri grafoch 1, 2, 3, 4, 5 a 6 log-transformáciu, ktorá znižuje vplyv extrémnych hodnôt, umožňuje lepšie porovnanie rozdelenia medzi skupinami a lepšiu vizualizáciu skupín pacientov.

Na indikáciu linearity medzi hladinami v sére a v stolici pre všetky markery bola použitá jednoduchá lineárna regresia a koeficient R^2 (graf 5, 6 a 7). Sérový CRP a kalprotektín v stolici vykazovali najsilnejší lineárny vzťah ($R^2 = 0,411$) pri UC v remisii, sérový serotónin a kalprotektín v stolici vykazovali stredný lineárny vzťah pri MC v remisii ($R^2 = 0,346$) a sérový CRP a sérový serotónin vykazovali slabší lineárny vzťah ($R^2 = 0,280$) pri MC v relapse. Log-transformácia zlepšila linearitu vzťahov medzi jednotlivými parametrami.

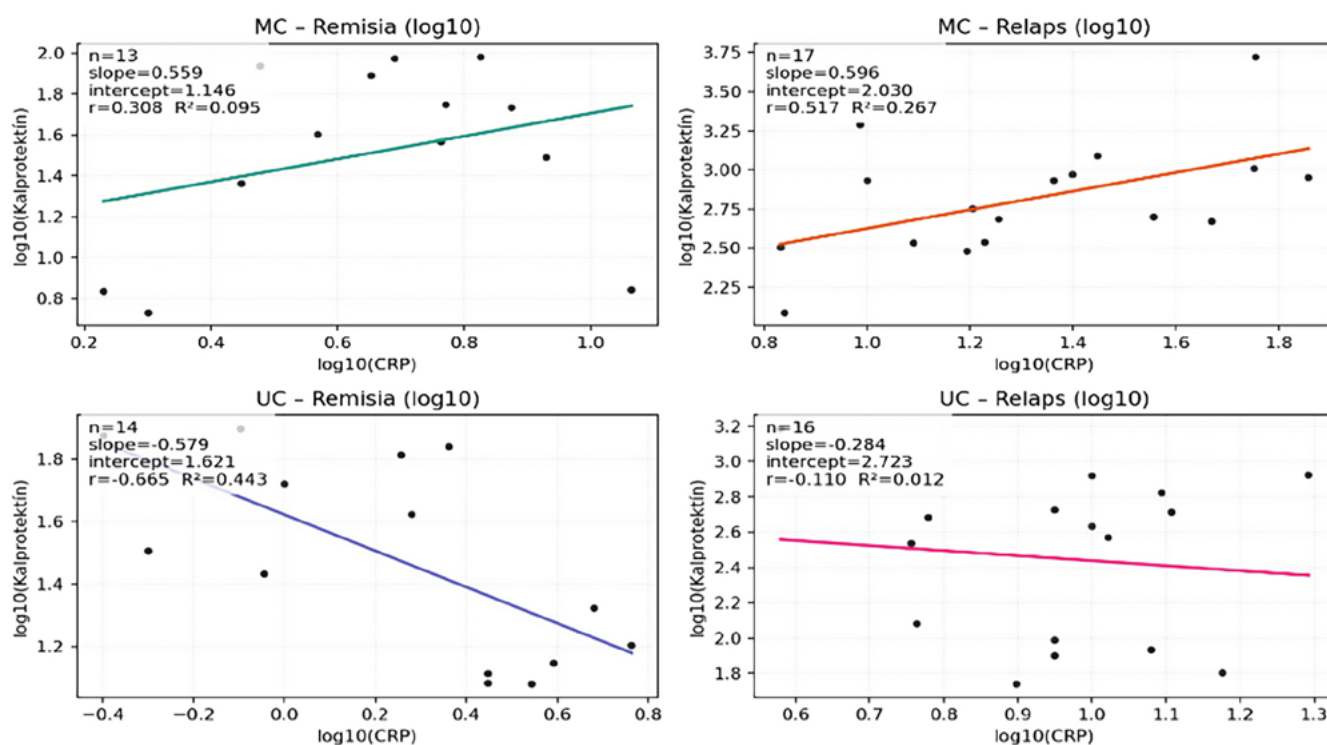
Pri 25 pacientoch sa nám podarilo získať vzorky na vyšetrenie sérového serotonínu 1 mesiac od prvého odberu. Tú istú skupinu pacientov sme vyšetrili aj mesiac po druhom odbere. Skupinu pacientov tvorilo 14 pacientov s MC (z toho 11 prešlo do remisie a 3 mali stále príznaky ťažkého relapsu) a 15 pacientov s UC (kde 11 bolo po mesiaci v remisii a 4 pretrvávali v relapse). Pri MC aj UC pacientov, ktorí prešli do stavu remisie mali hodnoty serotonínu klesajúci trend od 0 → 2 mesiaca. Pri UC mal klesajúci trend výraznejší charakter. Pri nízkom počte pacientov v relapse MC aj UC sme stanovili pretrvávajúce vyššie hodnoty sérového serotonínu. Rozdiel bol medzi hodnotami serotonínu u pacientov, ktorí aj po dvoch mesiacoch boli v relapse. Pri MC vykazoval priemer hodnôt mierne klesajúci charakter na rozdiel od hodnôt serotonínu u pacientov v relapse pri UC. Tu priemer hodnôt mal stúpajúci charakter. Štatisticky významné rozdiely neboli preukázané pri daných počtoch a variabilite.

Diskusia

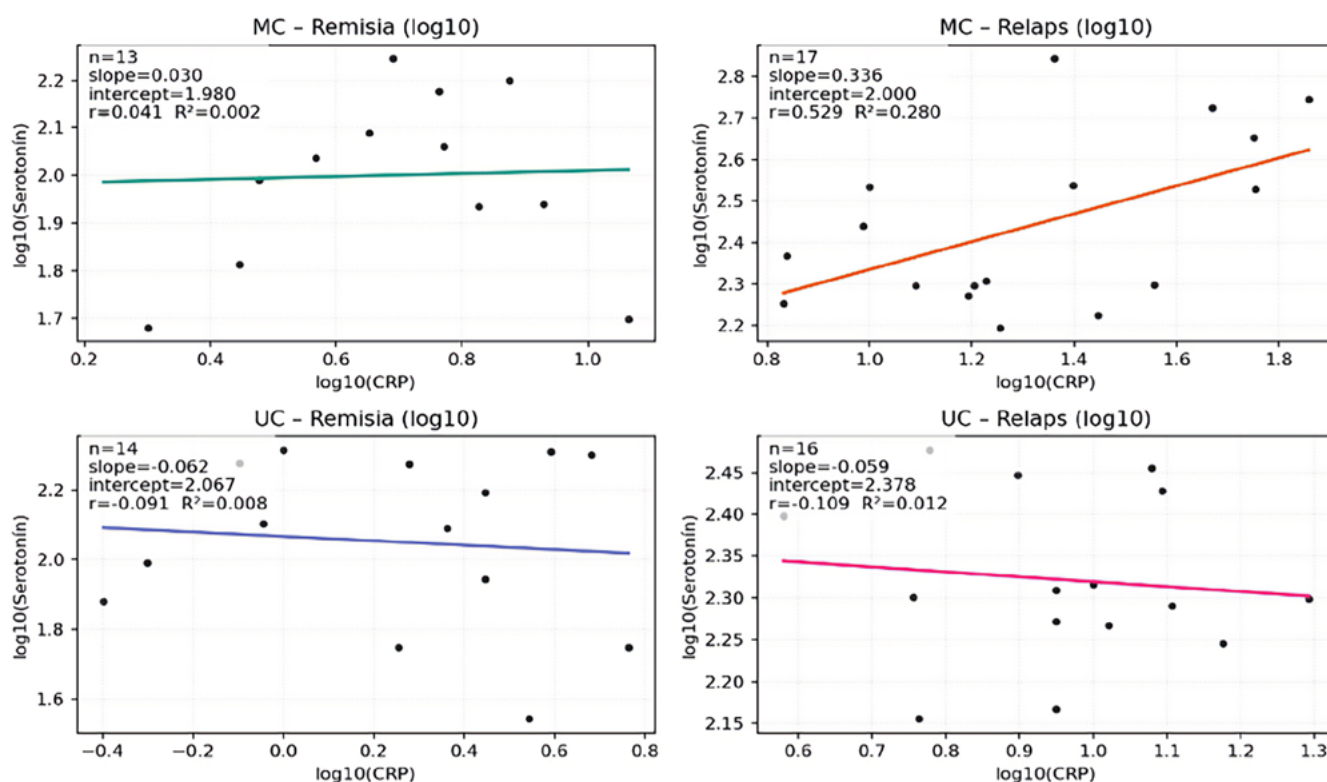
V tejto prospektívnej kohortovej štúdii sme merali hladiny zápalových biomarkerov CRP v sére a kalprotektínu v stolici a serotonínu v sére ako nového potenciálneho biomarkera pri diagnostike IBD. CRP a kalprotektín sú dva kľúčové markery zápalu, ktoré sa používajú na hodnotenie aktivity zápalových ochorení čreva (IBD), teda Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Kalprotektín v stolici je dobre citlivý a špecifický kvantitatívny biomarker slizničného zápalu, ktorý sa používa v klinických podmienkach na monitorovanie ochorenia a predikcie relapsu (13,14). Všetky 3 markery mali štatisticky významne zvýšenú hodnotu pri relapse MC. Najvýznamnejší marker pri relapse MC sa javí kalprotektín v stolici, kde p-hodnota = 0,000000415, ktorá bola štatisticky významná. Fekálny kalprotektín sa doteraz v mnohých štúdiách javí ako veľmi užitočný biomarker pre meranie aktivity IBD a predpovedanie relapsu. Taktiež významný štatistický rozdiel bol pri stanovení hodnôt sérového CRP, kde p-hodnota = 0,000085 bol medzi skupinami pacientov v relapse a v remisii oboch ochorení. Najvyššie hodnoty serotonínu v sére sme zaznamenali pri relapse MC. V remisii oboch ochorení neboli hodnoty

Graf 4. Regresia CRP vs kalprotektín pri remisii a relapse MC a UC

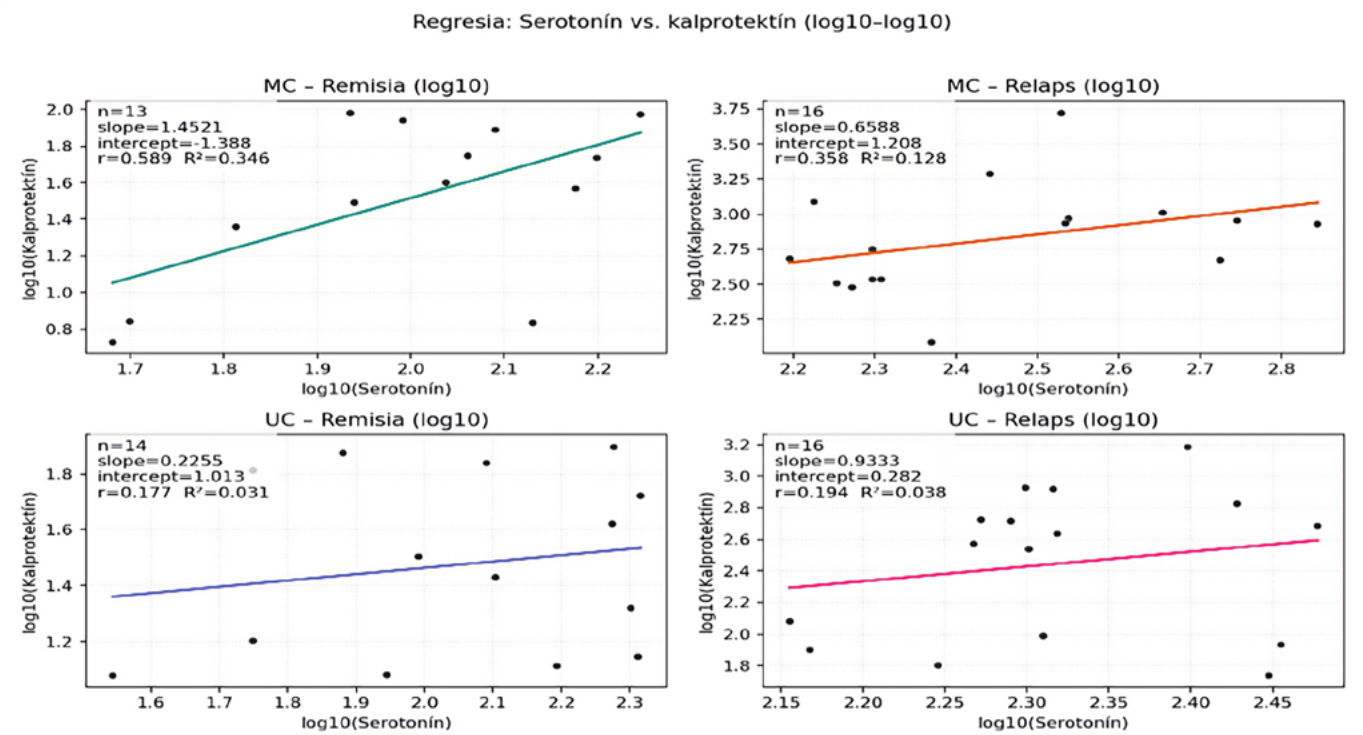
Regresia: CRP vs. kalprotektín (log10-log10)

**Graf 5.** Regresia CRP vs serotonin pri remisii a relapse MC a UC

Regresia: CRP vs. serotonin (log10-log10)



Graf 6. Regresia serotonin vs kalprotektín pri remisii a relapse MC a UC



Tab. 2. Súbor pacientov – opakovaný odber serotoninu po 1 a 2 mesiacoch

Charakteristika súboru	Crohnova choroba n = 14 (46,67 %)		Ulcerózna kolitída n = 15 (50 %)	
	remisia 11 (78,57 %)	relaps 3 (21,43 %)	remisia 11 (73,33 %)	relaps 4 (26,67 %)
Priemer ± SD				
Serotonin – 0 mesiac	245,27 ± 116,10	497,67 ± 181,26	222,27 ± 56,76	197,50 ± 8,81
Serotonin – 1 mesiac	226,45 ± 105,36	479,00 ± 124,11	209,18 ± 71,89	227,75 ± 56,46
Serotonin – 2 mesiac	184,09 ± 70,06	373,33 ± 64,29	178,27 ± 67,25	229,50 ± 142,08

štatisticky významné. Aj keď pri relapsoch oboch ochorení boli sérové hodnoty serotoninu vyššie, ale iba 36,67 % hodnôt bolo nad hornú referenčnú hodnotu (200 ug/l).

Sérové markery zápalu sú vo svojej podstate obmedzené, pokiaľ ide o ich koreláciu s aktivitou ochorenia pri IBD. Pri hodnotení IBD je dobre známe, že fekálny kalprotektín poskytuje silnú koreláciu s aktivitou ochorenia, pretože poskytuje spoľahlivé hodnotenie hojenia sliznice (14, 15). V prípade malej podskupiny (n = 10) boli odobraté vzorky stolice pacientov, kde bol časový rozdiel medzi odberom stolice a odberom krvi na stanovenie serotoninu a CRP. Napriek tomuto rozdielu boli v aktívnej fáze ochorenia v porovnaní s remisiou pozorované štatisticky významné zvýšené hladiny kalprotektínu v stolici. Nie všetky sérové hodnoty CRP v skupine pacientov v relapse pri ulceróznej kolitíde vykazovali hodnoty typické pri aktívnom ochorení. CRP je rýchly, ale nešpecifický marker, vhodný na sledovanie systémového zápalu. CRP je stále bežne používaný, ale v niektorých prípadoch nemusí byť tak citlivý ako fekálny kalprotektín, najmä ak je zápal v čreve, ktorý nemusí výrazne zvýšiť systémové markery. Kombinácia kalprotektínu + CRP v niektorých štúdiách poskytuje lepšiu diagnostiku a monitorovanie ochorenia než len jeden marker (13, 15, 16).

Obdobie pozorovania ako aj opakované odbory nebolo dostatočné na posúdenie serotoninu ako ďalšieho biomarkera, ktorý by bol vhodný pri diagnostike IBD a hlavne pri stanovení relapsu Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Je potrebné dlhšie časové obdobie a väčší počet respondentov v jednotlivých skupinách. Neustála analýza a diagnostika viacerých markerov poskytuje komplexný obraz o zápale, ktorý možno potenciálne využiť na identifikáciu medicínsky rezistentných pacientov alebo pacientov prechádzajúcich z remisie do aktívneho štádia ochorenia, ktorí vykazujú väčšie krátkodobé výkyvy zápalu a vyšší dlhodobý bazálny zápal. Diagnostika viacerých biomarkerov so séra by bolo veľmi prospešné pre pacientov s IBD, pretože k diagnóze daného ochorenia je potrebné endoskopické vyšetrenie s odberom vzorky k histologizácii. Ide o invázivné vyšetrenia a hlavne u detských pacientov je nutnosť prevedenia daného vyšetrenia v celkovej anestézii.

Kombinácia systémových a črevne špecifických biomarkerov poskytuje komplexný obraz o aktivite IBD. CRP rýchlo reaguje na akútny zápal a účinnosť liečby, zatiaľ čo kalprotektín presnejšie odráža stav črevnej sliznice a predikuje relapsy. Serotonin predstavuje nový doplnkový ukazovateľ, ktorý poukazuje na neuro-imunitnú moduláciu a zmeny motility počas zápalu. Jeho integrácia do klinického výskumu môže

viest' k lepšiemu pochopeniu patogenézy IBD a k identifikácii nových terapeutických cieľov.

Záver

Monitorovanie IBD pomocou biomarkerov umožňuje nielen sledovanie aktivity ochorenia, ale aj predikciu relapsov a hodnotenie odpovede na liečbu. CRP a kalprotektín sú veľmi silné indikátory aktivity IBD. Najsilnejší prediktor relapsu je kalprotektín, potom CRP (13, 15, 16). Serotonin ukazuje trend vyšších hodnôt pri relapse, ale jeho diagnostická hodnota je obmedzená, je vhodný skôr ako doplnkový marker. Kombinácia týchto markerov umožňuje multidimenzionálny pohľad na aktivitu ochorenia a podporuje personalizovaný prístup k liečbe pacientov s IBD (17, 18, 19).

Serotonin (5-hydroxytryptamín, 5-HT) je neurotransmiter a biologicky aktívna látka, ktorá sa nachádza najmä v gastrointestinálnom trakte, krvných doštičkách a v centrálnom nervovom systéme. Ovplyvňuje enterický nervový systém a interakciu medzi črevným mikrobiómom a imunitným systémom. Zmeny hladín serotonínu môžu súvisieť s poruchami motility, zápalom a bolesťou pri IBD (18).

Serotonin nie je primárnym diagnostickým markerom Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Má patofyziologický význam, tým že ovplyvňuje motilitu, zápal, bolesť, ale jeho hladina v sére alebo moči sa rutinne nepoužíva na diagnostiku IBD. Priama diagnostická hodnota sérového serotonínu pre IBD je však nízka – jeho meranie sa v klinickej

praxi využíva skôr pri diagnostike karcinoidov a neuroendokrinných nádorov, nie ako štandardný marker IBD (17, 18).

CRP je rýchly, lacný, ale nešpecifický marker, vhodný na sledovanie systémového zápalu, najmä pri Crohnovej chorobe. Kalprotektín je špecifický pre črevný zápal, veľmi citlivý, ideálny na monitorovanie aktivity IBD a včasnú detekciu relapsu (13, 15). Zvýšená hladina serotonínu v črevnej sliznici a lumene čreva prispieva k zápalu, zvýšenej motilite, sekrécii a bolesti. V aktívnej fáze IBD je často zvýšený počet enterochromafínových buniek, tým dochádza k zvýšenej produkcii a uvoľňovaniu serotonínu. Taktiež nastáva zmena exprese transportéra SERT (transportér serotonínu), čím sa znižuje spätné vychytávanie serotonínu. Aktiváciou makrofágov, dendritických buniek a T-lymfocytov prostredníctvom 5-HT receptorov sa serotonin zúčastňuje neuroimunitnej komunikácie v čreve. Predpokladá sa, že podporuje produkciu cytokínov (napr. TNF- α , IL-6) (18, 20, 21).

V rutinnom sledovaní IBD sa serotonin bežne nepoužíva. Stanovovanie jeho sérovej hodnoty má v terajšej dobe výskumný význam. Pomocou neho môžeme pochopiť patofyziológiu IBD a identifikovať nové ciele liečby. Niektoré štúdie skúmajú účinok modulátorov serotonínových receptorov (napr. 5-HT₇ agonistov/antagonistov) ako potenciálnu protizápalovú liečbu (20, 22, 23, 24). Do budúcnosti sa uvažuje aj o iných vhodných biomarkeroch na stanovenie diagnózy IBD. Najviac spomínaným je sérový kalprotektín a 5-HIAA (5-hydroxyindolactoová kyselina) v moči.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-1640.
- Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB, et al. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819-4831.
- Mařatka Z, et al. *Gastroenterologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum UK; 1999. 490 s. ISBN 16-4722-3.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1088-1103.
- Jewell PD. Crohn's disease. *Medicine*. 2008;35:283-289.
- Rejchrt S, Tachecí I, Bureš J. Kapslová endoskopie. In: Špičák J, ed. *Novinky v gastroenterologii a hepatologii*. Praha: Grada Publishing a.s.; 2008:231-259.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-606.
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-819.
- Racek J, et al. *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha: Galén; 2006. 329 s. ISBN 80-7262-324-9.
- Zima T, et al. *Laboratorní diagnostika*. 2. vyd. Praha: Galén a Karolinum; 2007. 906 s. ISBN 978-80-246-1423-6.
- Rehab AH, Kamal AEA, Azza H, et al. Fecal calprotectin and CRP as biochemical markers in predicting inflammatory bowel disease activity in patients with ulcerative colitis. *JMRI*. 2017;38(1):10-15.
- Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41.
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-819.
- Nassar A, Aliouch-Kerboua A, Meriche H, et al. Clinical Profile and Analysis of Biological Markers (Fecal Calprotectin and CRP) during Relapse of Inflammatory Bowel Diseases in a Population of Adults. *Asian J Immunol*. 2025;8(1):104-119.
- Manzella CR, Jayawardena D, Pagani W, et al. Serum Serotonin Differentiates Between Disease Activity States in Crohn's Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(10):1607-1618.
- Sochal M, Witkowska A, Binienda A, et al. The Effect of Serotonin Transmission on Depressive and Insomnia Symptoms in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2023;12(19):6353.
- Pergolizzi S, Alesci A, Centofanti A, et al. Role of Serotonin in the Maintenance of Inflammatory State in Crohn's Disease. *Biomedicines*. 2022;10(4):765.
- Coates MD, Tekin I, Vrana KE, et al. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):569-580.
- Minderhoud IM, Oldenburg B, Shipper MEI, et al. Serotonin Synthesis and Uptake in Symptomatic Patients With Crohn's Disease in Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):714-720.
- Hatamnejad MR, Ghavami SB, Shirvani M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and inflammatory bowel disease: Beneficial or malpractice. *Front Immunol*. 2022;13:777.
- Delgado SG, Garza-Velos I, Trejo-Vazquez, et al. Interplay between Serotonin, Immune Response, and Intestinal Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15632.
- Grondin JA, Khan W. Emerging Roles of Gut Serotonin in Regulation of Immune Response, Microbiota Composition and Intestinal Inflammation. *J CAG*. 2023;7(1):88-96.
- Potřebuju číslce položek, které lze kopírovat (raději prostý neformátovaný text)
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-1640.
- Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB, et al. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819-4831.
- Mařatka Z, et al. *Gastroenterologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum UK; 1999. 490 s. ISBN 16-4722-3.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1088-1103.
- Jewell PD. Crohn's disease. *Medicine*. 2008;35:283-289.

33. Rejchrt S, Tachecí I, Bureš J. Kapslová endoskopie. In: Špičák J, ed. Novinky v gastroenterologii a hepatologii. Praha: Grada Publishing a.s.; 2008:231-259.
34. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-606.
35. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-819.
36. Racek J, et al. *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha: Galén; 2006. 329 s. ISBN 80-7262-324-9.
37. Zima T, et al. *Laboratorní diagnostika*. 2. vyd. Praha: Galén a Karolinum; 2007. 906 s. ISBN 978-80-246-1423-6.
38. Rehab A, Kamal AEA, Azza H, et al. Fecal calprotectin and CRP as biochemical markers in predicting inflammatory bowel disease activity in patients with ulcerative colitis. *JMRI*. 2017;38(1):10-15.
39. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41.
40. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-819.
41. Nassar A, Alliouch-Kerboua A, Meriche H, et al. Clinical Profile and Analysis of Biological Markers (Fecal Calprotectin and CRP) during Relapse of Inflammatory Bowel Diseases in a Population of Adults. *Asian J Immunol*. 2025;8(1):104-119.
42. Manzella CR, Jayawardena D, Pagani W, et al. Serum Serotonin Differentiates Between Disease Activity States in Crohn's Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(10):1607-1618.
43. Sochal M, Witkowska A, Binienda A, et al. The Effect of Serotonin Transmission on Depressive and Insomnia Symptoms in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2023;12(19):6353.
44. Pergolizzi S, Alesci A, Centofanti A, et al. Role of Serotonin in the Maintenance of Inflammatory State in Crohn's Disease. *Biomedicines*. 2022;10(4):765.
45. Coates MD, Tekin I, Vrana KE, et al. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):569-580.
46. Minderhoud IM, Oldenburg B, Shipper MEI, et al. Serotonin Synthesis and Uptake in Symptomatic Patients With Crohn's Disease in Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):714-720.
47. Hatamnejad MR, Ghavami SB, Shirvani M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and inflammatory bowel disease; Beneficial or malpractice. *Front Immunol*. 2022;13:???
48. Delgado SG, Garza-Velos I, Trejo-Vazquez, et al. Interplay between Serotonin, Immune Response, and Intestinal Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15632.
49. Grondin JA, Khan WI. Emerging Roles of Gut Serotonin in Regulation of Immune Response, Microbiota Composition and Intestinal Inflammation. *JCAG*. 2023;7(1):88-96.