

Salivary biomarkers in patients with psoriasis – a meta-analysis

Biomarkery w ślinie pacjentów z łuszczycą – metaanaliza

Houshang Nemati¹, Masoud Sadeghi^{2,3}¹Fertility and Infertility Research Centre, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran²Medical Biology Research Centre, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran³Students Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran¹Centrum Badań nad Niepłodnością i Bezpłodnością, Instytut Technologii Zdrowia, Uniwersytet Medyczny Kermanshah, Kermanshah, Iran²Centrum Badań Biologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny Kermanshah, Kermanshah, Iran³Naukowe Koło Studenckie, Uniwersytet Medyczny Kermanshah, Kermanshah, Iran

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 105–116

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.107280>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE/
AUTOR DO KORESPONDENCJI:
Masoud Sadeghi MSc
Medical Biology Research Centre
Students Research Committee
Kermanshah University
of Medical Sciences
Kermanshah, Iran
phone: +989185960644
e-mail: sadeghi_mbrc@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction. Psoriasis is a chronic, inflammatory cutaneous disease with an unclear aetiology. Several biomarkers have been investigated for their significance in clinical practice.

Objective. This meta-analysis aimed to evaluate the salivary biomarkers in psoriatic patients compared to controls.

Material and methods. The PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases were searched from the beginning of each database. The mean differences (MDs) or odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) in all studies were analysed using Review Manager 5.3 software.

Results. Fourteen studies were analysed in the meta-analysis. Investigating salivary α -amylase, cortisol, IgA, interleukin-1 β , candida incidence, antipyrine clearance, sodium, potassium, chloride, and flow rate levels, there was a significant difference between psoriatic patients and controls in α -amylase (MD = 12.69 IU/ml), interleukin-1 β (MD = 1.60 pg/ml), and candida incidence (OR = 7.64), respectively. Some salivary biomarkers such as α -amylase, interleukin-1 β , and candida incidence were significantly higher in the patients with psoriasis than in the controls.

Conclusions. The results indicate that saliva analysis is a valid non-invasive tool which may be used to monitor inflammation in psoriasis.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Łuszczycą jest przewlekłą chorobą zapalną skóry. Wiele biomarkerów łuszczycy analizowano pod względem ich potencjalnej przydatności w praktyce klinicznej.

Cel pracy. Ocena biomarkerów obecnych w ślinie u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Materiał i metody. Przeszukano bazy danych PubMed, Scopus, Web of Science i Cochrane Library. Średnie różnice (*mean difference* – MD) lub ilorazy szans (*odds ratio* – OR) wraz z 95% przedziałami ufności (*confi-*

dence interval – CI) we wszystkich analizach obliczono za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3.

Wyniki. W metaanalizie uwzględniono 14 badań. Analizując obecność w ślinie α -amylazy, kortyzolu, immunoglobuliny A i interleukiny 1 β , a także częstość występowania drożdży z rodzaju *Candida*, klirens antypiryny, stężenia sodu, potasu, chlorków i natężenie przepływu śliny, znamiennej różnicę pomiędzy pacjentami z łuszczycą a grupą kontrolną stwierdzono wyłącznie pod względem stężenia α -amylazy (MD = 12,69 IU/ml), interleukiny 1 β (MD = 1,60 pg/ml) i częstości występowania *Candida* (OR = 7,64). Stężenia niektórych biomarkerów obecnych w ślinie, m.in. α -amylazy i interleukiny 1 β , a także częstość występowania drożdży z rodzaju *Candida* były znamiennej podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Wnioski. Otrzymane wyniki wskazują, że analiza śliny może być wartościowym, nieinwazyjnym badaniem umożliwiającym monitorowanie stanu zapalnego w łuszczycy.

Key words: psoriasis, saliva, biomarkers, meta-analysis.

Słowa kluczowe: łuszczycyca, ślina, biomarkery, metaanaliza.

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic, inflammatory, T-cell-mediated cutaneous disease with an unclear aetiology [1, 2]. Psoriasis is observed in almost 2% of the general population [3]. The disease is connected with a range of comorbidities [4]. Stress and mood disorders may affect the severity of psoriasis [5]. Psoriasis vulgaris is the most common form of psoriasis, and other forms of psoriasis include guttate, erythrodermic, and pustular psoriasis, the severity of which is measured by the Psoriasis Area Severity Index (PASI) [6]. Environmental and genetic factors may play various roles in the exacerbation and persistence of psoriasis [7]. Some immune factors can have a proinflammatory role and may play a role in the propagation of the inflammatory response in psoriasis [8, 9].

Saliva, a biological fluid containing important biological markers, is easily collected and stored [10]. Although salivary biomarkers have been known in several systemic diseases, there is still little documented on the salivary biomarkers related to psoriasis [11]. A new review has shown that salivary biomarkers may be helpful in identifying the severity and progression of psoriasis and may be valuable in the future [12].

OBJECTIVE

We aimed to investigate the salivary biomarkers in psoriatic patients as prognostic factors

WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, w której pośredniczą limfocyty T. Jej etiologia nie jest w pełni poznana [1, 2]. Częstość występowania schorzenia w populacji ogólnej określa się na prawie 2% [3]. Łuszczycyca jest związana z szeregiem chorób współistniejących [4]. Do czynników potencjalnie wpływających na nasilenie zmian należą stres i zaburzenia nastroju [5]. Najczęstszą odmianą choroby jest łuszczycyca zwyczajna, a wśród innych postaci należy wymienić łuszczycę kropelkową, krostkową oraz erythrodermię łuszczycową. Stopień nasilenia procesu łuszczycowego określa się za pomocą wskaźnika PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) [6]. W utrzymaniu się łuszczycy oraz występowaniu zaostrzeń pewną rolę mogą odgrywać uwarunkowania środowiskowe i genetyczne [7]. Również niektóre czynniki immunologiczne mogą mieć działanie prozapalne i wpływać na rozprzestrzenianie się odpowiedzi zapalnej w przebiegu łuszczycy [8, 9].

Ślina jest płynem biologicznym zawierającym ważne markery biologiczne, a przy tym materiałem, który umożliwia proste pobieranie próbek i ich przechowywanie [10]. Mimo że analiza biomarkerów obecnych w ślinie jest wykonywana w niektórych chorobach układowych, wciąż istnieje niewiele doniesień dotyczących występowania w ślinie biomarkerów związanych z łuszczycą [11]. W niedawnym przeglądzie wykazano, że biomarkery obecne w ślinie mogą być przydatne w ocenie nasilenia i progresji łuszczycy i mogą stanowić wartościowy wskaźnik w przyszłych zastosowaniach [12].

based on case-control studies for the first time in a meta-analysis.

MATERIAL AND METHODS

Search strategy

One author (M.S.) accomplished the initial search, and another author (H.N.) rechecked them. Differences between the 2 authors were resolved by discussion. A comprehensive search was conducted on salivary levels of some biomarkers in psoriatic patients compared with controls. The PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases were searched from the beginning of each database until 25 June 2019 without any restrictions. The search keywords were (“psoriasis” or “psoriatic”) and (“saliva” or “salivary”). A manual search among other databases was done by the same author (M.S.) to find any missed articles. In addition, salivary biomarkers were included in the meta-analysis for studies having at least 2 articles (fig. 1).

Eligibility criteria

Inclusion criteria were as follows: (a) case-control studies; (b) studies including salivary biomarkers on stimulated or unstimulated levels and having at least 2 articles; and (c) studies providing mean (standard deviation (SD)) or event rate (percent) in psoriatic patients and controls. Exclusion criteria were as follows: (a) studies not related to the salivary levels; (b) review, letter to the editor, and conference papers; (c) studies containing overlapping data; and (d) studies with 1 article reporting salivary biomarkers.

Data extraction

Two authors (H.N. and M.S.) independently retrieved the data of each study included in the systematic review based on the criteria. Disagreements between the 2 authors were resolved through further discussion. The extracted data are presented in table 1.

Statistical analysis

One author (M.S.) analysed the data and the other author (H.N.) independently rechecked them. Differences among the authors were resolved via discussion. The mean differences (MDs) or odds ratios (ORs) with corresponding 95% confidence intervals (CIs) in all analyses were determined by Review Manager 5.3 software. Heterogeneity across the studies was estimated using both the Cochrane Q test [13, 14] and I^2 metric [15, 16], ranging from 0 to 100% [17]. There was a statistically significant heterogeneity if p -value < 0.1 and $I^2 > 50\%$, in which case the random-effect model was used to estimate the pooled OR/MDs and CI val-

CEL PRACY

Celem pracy było badanie biomarkerów śliny jako czynników prognostycznych u pacjentów z łuszczycą. Przeprowadzona metaanaliza dostępnych badań kliniczno-kontrolnych po raz pierwszy poddaje ocenie biomarkery występujące w ślinie pacjentów z łuszczycą pod kątem ich przydatności prognostycznej.

MATERIAŁ I METODY

Strategia selekcji badań

Jeden z autorów (M.S.) dokonał wstępnej kwerendy, natomiast drugi autor (H.N.) przeprowadził jej weryfikację. Różnice zdań pomiędzy autorami rozwiązywano w drodze dyskusji. Przeprowadzono dokładne przeszukiwanie baz danych pod kątem opublikowanych prac dotyczących stężeń niektórych biomarkerów w ślinie u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Uwzględniono bazy danych PubMed/Medline, Scopus, Web of Science i Cochrane Library od początku ich istnienia do 25 czerwca 2019 roku, bez żadnych ograniczeń. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: „psoriasis” lub „psoriatic” oraz „saliva” lub „salivary”. W celu wyszukania ewentualnych pominiętych prac jeden z autorów (M.S.) dodatkowo dokonał ręcznego przeszukania innych baz danych. Biomarker został włączony do metaanalizy, jeżeli był uwzględniony w co najmniej dwóch publikacjach (ryc. 1).

Kryteria kwalifikacyjne

Kryteria włączenia: a) badania kliniczno-kontrolne; b) badania obejmujące biomarkery obecne w ślinie w stężeniach stymulowanych lub niestymulowanych, opisane w co najmniej dwóch publikacjach; oraz c) prace określające średnie (odchylenie standardowe (SD)) lub częstości występowania zdarzeń (odsetki) u pacjentów z łuszczycą i w grupie kontrolnej. Kryteria wyłączenia: a) badania, które nie obejmowały stężeń biomarkerów w ślinie; b) recenzje, listy do redakcji i wystąpienia konferencyjne; c) badania zawierające pokrywające się dane; oraz d) pojedyncze prace dotyczące poszczególnych biomarkerów w ślinie.

Ekstrakcja danych

Na podstawie zdefiniowanych kryteriów obaj autorzy (H.N. i M.S.) niezależnie wyodrębnili dane z badań objętych systematycznym przeglądem. Różnice zdań pomiędzy autorami rozwiązywano w drodze dyskusji. Dane wyodrębnione według procedury przedstawiono w tabeli 1.

Analiza statystyczna

Jeden z autorów (M.S.) dokonał analizy danych, a drugi (H.N.) przeprowadził ich niezależną weryfikację. Różnice zdań pomiędzy autorami rozwiązy-

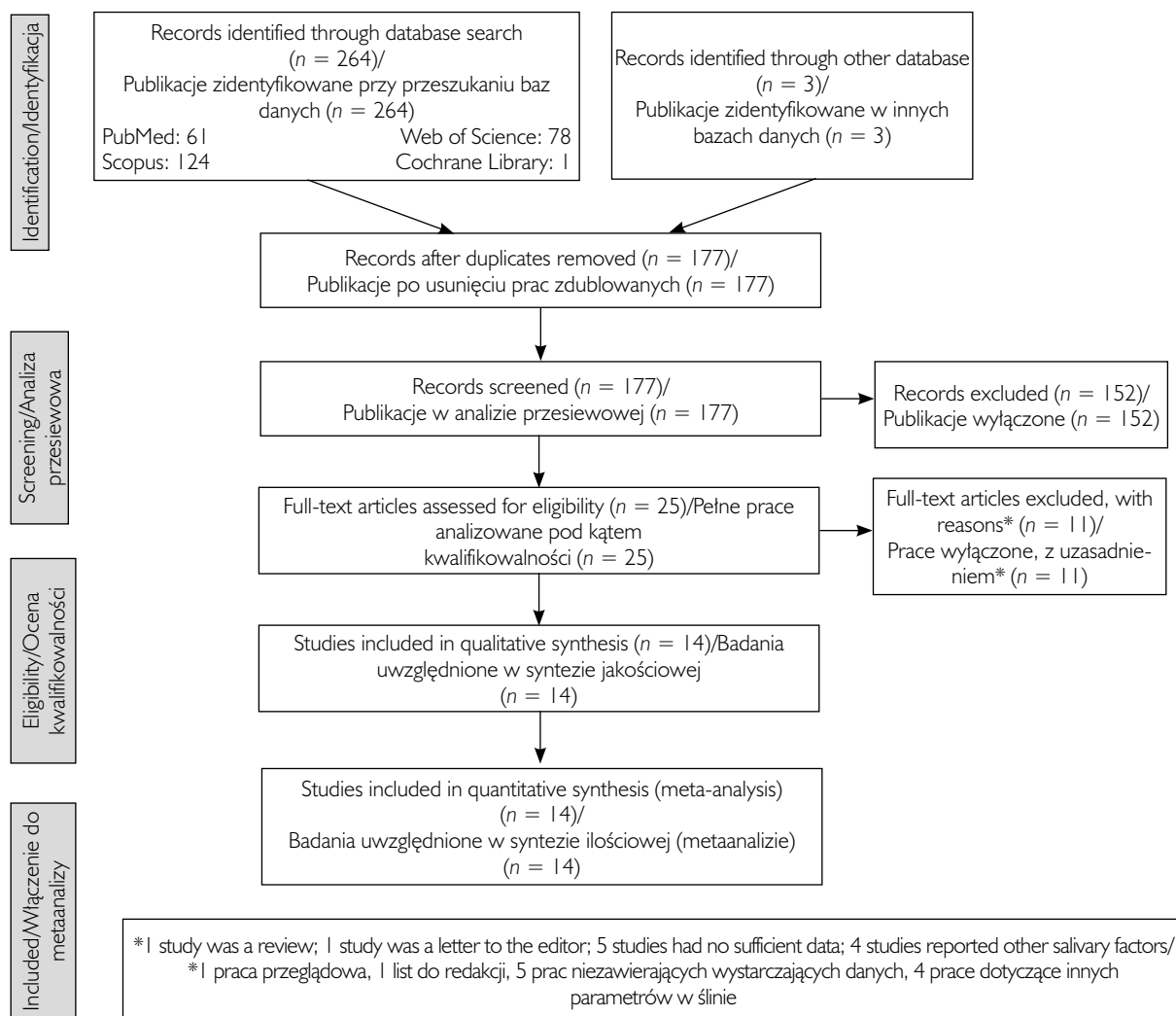


Figure 1. Flow-chart of the study selection

Rycina 1. Schemat blokowy selekcji badań

ues. Otherwise, the fixed-effect model with $p < 0.05$ (2-tailed) was considered statistically significant.

RESULTS

Out of 264 records retrieved from the databases and 3 records through other databases, 177 records were screened after removing the duplicate ones (table 1). Among the screened records, 152 records were irrelevant and were therefore excluded. Thus, 25 articles were assessed for eligibility based on their full text. Among the 25 articles, 11 articles were excluded with reasons (1 study was a review; 1 study was a letter to the editor; 5 studies had no sufficient data; and 4 studies reported other salivary biomarkers having 1 article). Finally, 14 studies were included and analysed in the meta-analysis.

The characteristics of the 14 studies included in the meta-analysis are shown in table 1. The studies had been

wano w drodze dyskusji. Średnie różnice (*mean difference* – MD) lub ilorazy szans (*odds ratio* – OR) wraz z odpowiednimi 95% przedziałami ufności (*confidence interval* – CI) we wszystkich analizach obliczono za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3. Heterogeniczność badań określano przy zastosowaniu testu Q Cochrańa [13, 14] i wskaźnika I^2 [15, 16], w przedziale od 0 do 100% [17]. Heterogeniczność uznawano za znamiennej statystycznie przy wartości $p < 0,1$ i $I^2 > 50\%$. Stosowano wówczas model efektów losowych do oszacowania zbiorczych wartości OR/MD i CI. W pozostałych przypadkach stosowano model efektów stałych (2-stronny) z wartością $p < 0,05$ jako wyznacznikiem znamienności statystycznej.

WYNIKI

Spośród 264 publikacji wyszukanych w bazach danych oraz 3 pozyskanych za pośrednictwem innych

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis ($n = 14$)**Tabela 1.** Charakterystyka badań włączonych do metaanalizy ($n = 14$)

First author, publication year/Pierwszy autor, rok publikacji	Country/Kraj	No. of patients/Liczba pacjentów	No. of controls/Liczebność grupy kontrolnej	Salivary biomarker/Biomarker obecny w ślinie
Oon, 1973 [18]	Great Britain/Wielka Brytania	12	12	IgA/IgA
Guilhou, 1976 [24]	France/Francja	28	40	IgA/IgA
Syrjänen, 1983 [25]	Finland/Finlandia	28	28	Flow rate, sodium, potassium, chloride, α -amylase, IgA/Natężenie przepływu, sód, potas, chlorki, α -amylaza, IgA
del Castillo Carrillo, 1981 [22]	Germany/Niemcy	10	10	IgA/IgA
Marsden, 1984 [19]	Great Britain/Wielka Brytania	41	41	Antipyrine clearance/Klirens antypiryny
Kubota, 1986 [26]	Japan/Japonia	10	20	Antipyrine clearance/Klirens antypiryny
Waldman, 2001 [27]	Israel/Izrael	50	50	Candida/Candida
Buske-Kirschbaum, 2006 [23]	Germany/Niemcy	23	25	Cortisol/Kortyzol
Mastrolonardo, 2007 [20]	Italy/Włochy	25	50	Interleukin-1 β /Interleukina 1 β
Krasteva, 2009 [28]	Bulgaria/Bułgaria	32	31	IgA/IgA
Soudan, 2011 [29]	Syria/Syria	20	20	Flow rate, sodium, potassium, chloride, α -amylase, IgA/Natężenie przepływu, sód, potas, chlorki, α -amylaza, IgA
de Brouwer, 2014 [30]	Netherlands/Holandia	30	25	α -amylase, cortisol/ α -amylaza, kortyzol
Pezeshkpoor, 2015 [6]	Iran/Iran	50	50	Candida/Candida
Ganzetti, 2016 [21]	Italy/Włochy	25	20	Interleukin-1 β /Interleukina 1 β

published from 1973 to 2016. Two studies were reported from England [18, 19], 2 from Italy [20, 21], two from Germany [22, 23], and 1 from each of the following countries: France [24], Finland [25], Japan [26], Israel [27], Bulgaria [28], Syria [29], the Netherlands [30], and Iran [6].

Salivary α -amylase, cortisol, IgA, and interleukin-1 β levels

The pooled analyses of salivary α -amylase, cortisol, IgA, and interleukin-1 β levels are shown in figure 2. The pooled MDs of α -amylase, cortisol, IgA, and interleukin-1 β were 12.69 IU/ml (95% CI: 10.59, 14.79; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$ ($p_{\text{heterogeneity}}$ or $p_h = 0.63$)), -2.03 nmol/l (95% CI: -4.34, 0.27; $p = 0.08$; $I^2 = 76\%$ ($p_h = 0.04$)), 4.46 mg/dl (95% CI: -1.08, 10.00; $p = 0.11$; $I^2 = 97\%$ ($p_h < 0.00001$)), 1.60 pg/ml (95% CI: 1.45, 1.75; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$ ($p_h = 0.90$)), respectively. The results showed that α -amylase and interleukin-1 β levels were significantly higher in the psoriatic patients than in the controls.

Salivary candida incidence, antipyrine clearance, sodium, potassium, chloride, and flow rate levels

The pooled analyses of salivary candida incidence, antipyrine clearance, sodium, potassium, chloride, and flow rate levels are shown in figure 3. The pooled OR of salivary candida incidence was 7.64 (95% CI:

baz, po usunięciu zdublowanych, analizą przesiewową objęto 177 publikacji (tab. 1). Wśród publikacji poddanych analizie przesiewowej łącznie 152 nie miało związku z przedmiotem metaanalizy i zostało wykluczonych. W ten sposób otrzymano 25 publikacji, które na podstawie pełnej treści poddano ocenie pod kątem kryteriów kwalifikacyjnych. Jedenaście spośród 25 publikacji wykluczono z odpowiednim uzasadnieniem (1 praca przeglądowa, 1 list do redakcji, 5 prac niezawierających wystarczających danych, 4 pojedyncze prace dotyczące innych biomarkerów w ślinie). Ostatecznie do metaanalizy włączono 14 badań, które poddano dalszej ocenie.

Charakterystykę 14 prac objętych metaanalizą przedstawiono w tabeli 1. Prace zostały opublikowane od 1973 do 2016 roku. Zbiór obejmował po dwa badania z Wielkiej Brytanii [18, 19], Włoch [20, 21] i Niemiec [22, 23] oraz po jednym z Francji [24], Finlandii [25], Japonii [26], Izraela [27], Bułgarii [28], Syrii [29], Holandii [30] i Iranu [6].

Stężenia α -amylazy, kortyzolu, IgA i interleukiny 1 β w ślinie

Analizę zbiorczą stężeń α -amylazy, kortyzolu, IgA i interleukiny 1 β w ślinie przedstawiono na rycinie 2. Wartości zbiorcze MD dla α -amylazy, kortyzolu,

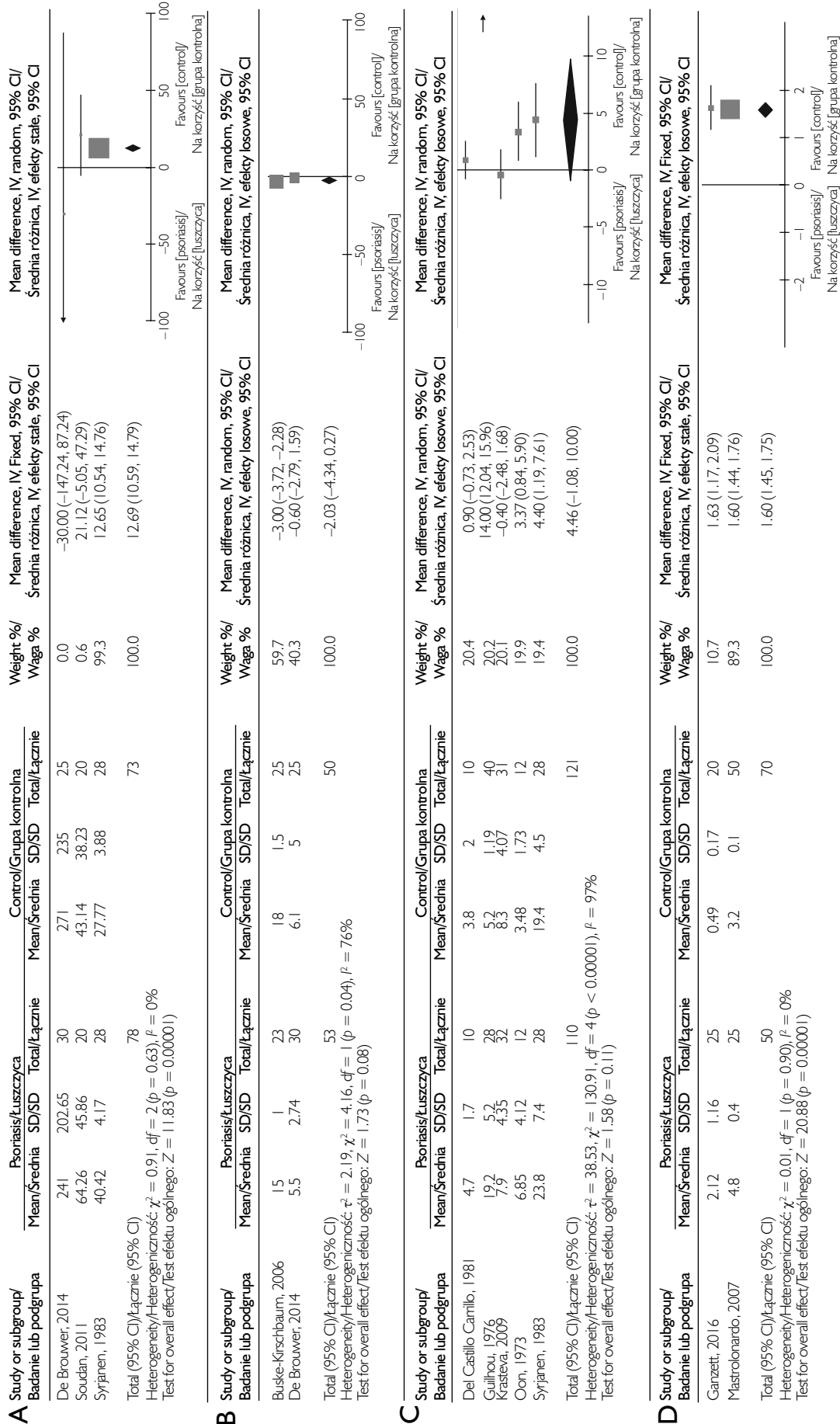


Figure 2. Forest plots of salivary α -amylase (A), cortisol (B), IgA (C), and interleukin-1 β (D) levels in psoriatic patients versus controls
Rycina 2. Wykresy drzewkowe stężeń α -amylazy (A), kortyzolu (B), IgA (C) i interleukiny 1 β (D) u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną

1,08, 54,18; $p = 0,04$; $I^2 = 69\%$ ($p_h = 0,07$)). Furthermore, the pooled MDs of antipyrine clearance, sodium, potassium, chloride, and flow rate levels were $-2,11 \text{ ml/h} \times \text{kg}$ (95% CI: $-12,98, 8,76$; $p = 0,70$; $I^2 = 83\%$ ($p_h = 0,02$)), $4,51 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-7,68, 16,70$; $p = 0,47$; $I^2 = 79\%$ ($p_h = 0,03$)), $1,69 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-1,58, 4,96$; $p = 0,31$; $I^2 = 64\%$ ($p_h = 0,09$)), $2,60 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-3,03, 8,23$; $p = 0,37$; $I^2 = 0\%$ ($p_h = 0,73$)), $0,12 \text{ ml/5 min}$ (95% CI: $-0,35, 0,60$; $p = 0,61$; $I^2 = 42\%$ ($p_h = 0,19$)), respectively.

DISCUSSION

Psoriasis is a chronic and multifactorial inflammatory disease associated with the immune system [31]. Psychosocial stress can be a risk factor for maintaining and exacerbating psoriasis [30]. The present meta-analysis showed that some salivary biomarkers such as α -amylase, interleukin-1 β , and candida incidence were significantly higher in the psoriatic patients than in the controls.

Three studies included in this meta-analysis [25, 29, 30] checked salivary α -amylase levels, of which 1 study [25] showed a significantly increased level and 2 other studies did not report any significant level in psoriatic patients compared to controls. Out of 2 studies [23, 30] reporting salivary cortisol levels, 1 study [23] reported a significantly decreased level in the patients compared to controls and another did not show a significant difference between the 2 groups. Five studies [18, 22, 24, 25, 28] checked salivary IgA levels in the patients versus the controls. The results of 3 studies [18, 24, 25] showed a significantly increased level in psoriatic compared to controls. Examining interleukin-1 β in 2 studies [20, 21], both reported a significantly increased level in the patients compared to controls. Candida incidence was investigated in 2 studies [6, 27], both of which showed a significant incidence in psoriatic patients compared with controls. Antipyrine clearance was also investigated in 2 studies [19, 26], 1 of which [19] showed a significantly decreased level in the patients versus controls. The salivary sodium, potassium, chloride, and flow rate levels were evaluated in 2 studies [25, 29]. Sodium in 1 study [25] and potassium in another study [29] were significantly increased in the patients compared with controls.

Investigating other studies that were not included in the meta-analysis, Koh *et al.* [32] reported a lower concentration and secretion rate for salivary IgA in the patients compared to controls. Moreover, Singh *et al.* [33] showed that salivary sodium levels were significantly increased in psoriasis, while there was no significant rise in salivary potassium levels. However, potassium levels were significantly correlated with the severity of psoriasis.

IgA i interleukiny 1 β wyniosły odpowiednio 12,69 IU/ml (95% CI: 10,59; 14,79; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$ ($p_{\text{heterog.}}$ lub $p_h = 0,63$)), $-2,03 \text{ nmol/l}$ (95% CI: $-4,34, 0,27$; $p = 0,08$; $I^2 = 76\%$ ($p_h = 0,04$)); $4,46 \text{ mg/dl}$ (95% CI: $-1,08, 10,00$; $p = 0,11$; $I^2 = 97\%$ ($p_h < 0,00001$)); $1,60 \text{ pg/ml}$ (95% CI: 1,45; 1,75; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$ ($p_h = 0,90$)). Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że stężenia α -amylazy i interleukiny 1 β są znacząco podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Częstość występowania *Candida*, klirens antypiryny, stężenia sodu, potasu i chlorków oraz natężenie przepływu śliny

Analizy zbiorcze częstości występowania drożdży z rodzaju *Candida* w ślinie, klirensu antypiryny, stężeń sodu, potasu i chlorków oraz natężenia przepływu śliny przedstawiono na rycinie 3. Zbiorcza wartość OR dla częstości występowania *Candida* w ślinie wyniosła 7,64 (95% CI: 1,08; 54,18; $p = 0,04$; $I^2 = 69\%$ ($p_h = 0,07$)). Zbiorcze wartości MD dla klirensu antypiryny, stężeń sodu, potasu i chlorków oraz natężenia przepływu śliny wyniosły odpowiednio $-2,11 \text{ ml/h} \times \text{kg}$ (95% CI: $-12,98, 8,76$; $p = 0,70$; $I^2 = 83\%$ ($p_h = 0,02$)); $4,51 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-7,68, 16,70$; $p = 0,47$; $I^2 = 79\%$ ($p_h = 0,03$)); $1,69 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-1,58, 4,96$; $p = 0,31$; $I^2 = 64\%$ ($p_h = 0,09$)); $2,60 \text{ mmol/l}$ (95% CI: $-3,03, 8,23$; $p = 0,37$; $I^2 = 0\%$ ($p_h = 0,73$)); $0,12 \text{ ml/5 min}$ (95% CI: $-0,35, 0,60$; $p = 0,61$; $I^2 = 42\%$ ($p_h = 0,19$)).

OMÓWIENIE

Łuszczyca jest przewlekłą, wieloczynnikową chorobą zapalną o podłożu immunologicznym [31]. Czynnikiem ryzyka sprzyjającym utrzymywaniu się łuszczycy i występowaniu zaostrzeń może być stres psychospołeczny [30]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stężenia niektórych biomarkerów obecnych w ślinie, takich jak α -amylaza i interleukina 1 β , a także częstość występowania drożdży z rodzaju *Candida*, były znacząco podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

W trzech badaniach objętych metaanalizą [25, 29, 30] oznaczano stężenie α -amylazy. W jednym badaniu [25] stwierdzono znacząco wyższe stężenia, natomiast w pozostałych dwóch nie wykazano znacząco wyższych stężeń u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Spośród dwóch badań [23, 30], w których analizowano stężenie kortyzolu w ślinie, w jednym [23] odnotowano znaczące zmniejszenie stężenia u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną, a w drugim nie wykazano znaczącej różnicy pod względem stężenia kortyzolu pomiędzy grupami. W pięciu badaniach [18, 22, 24, 25, 28] oznaczano stężenie IgA w ślinie pacjentów

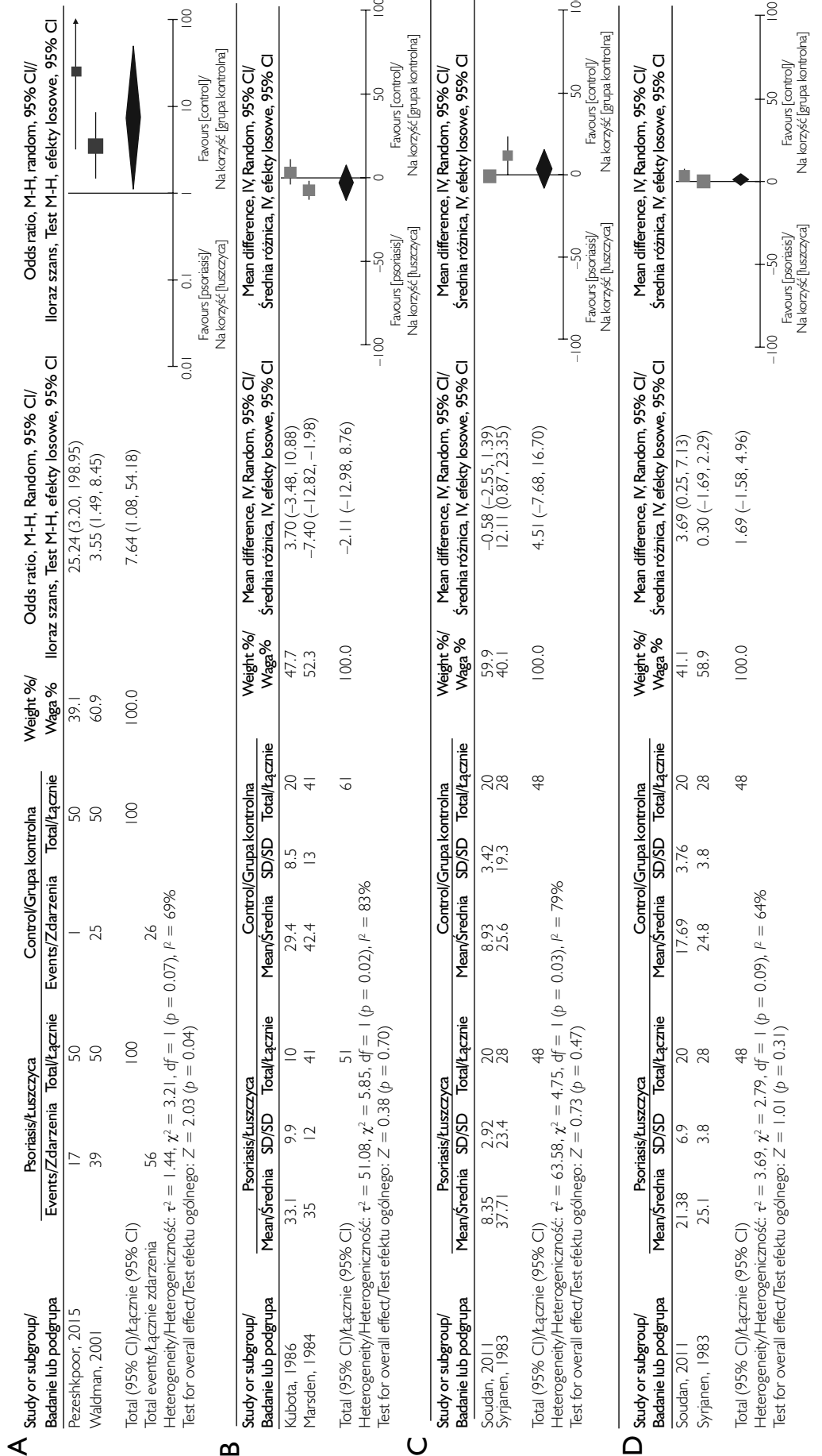
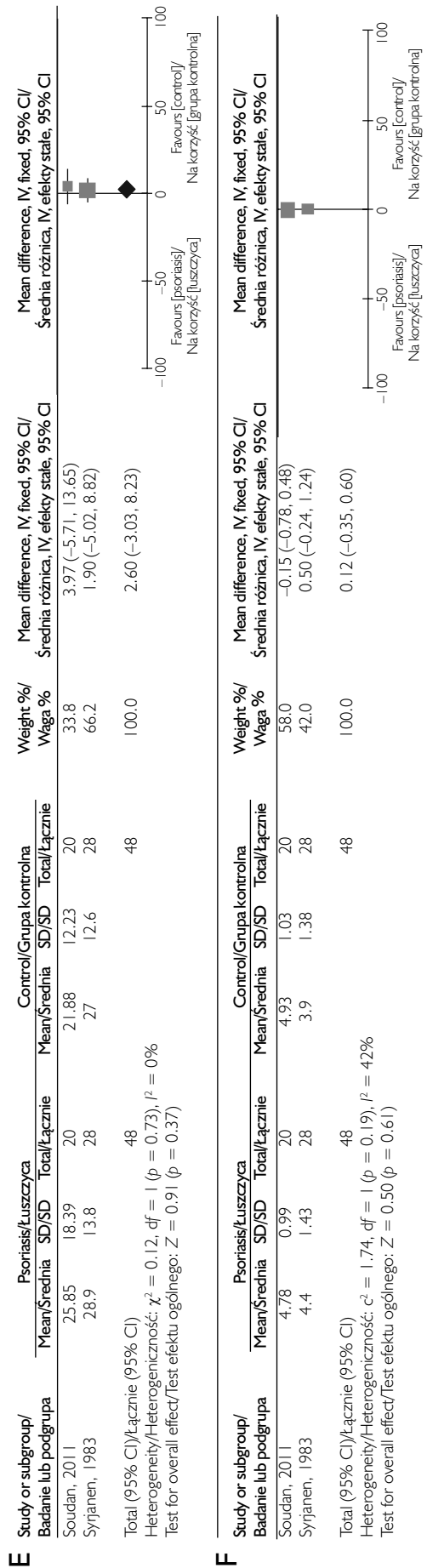


Figure 3. Forest plots of salivary candida incidence (A), antipyrine clearance (B), sodium (C), potassium (D), chloride (E), and flow rate (F) levels in psoriatic patients versus controls
Rycina 3. Wykresy drzewkowe częstości występowania drożdży z rodzaju *Candida* w ślinie (A), klirensu antypiryny (B), stężenia sodu (C), potasu (D) i chlorków (E) oraz natężenia przepływu (F) u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną

Figure 3. Cont.

Rycina 3. Cd.



w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki trzech badań [18, 24, 25] wykazały znamienne podwyższone stężenie IgA u chorych na łuszczycę w stosunku do grupy kontrolnej. Interleukinę 1 β analizowano w dwóch badaniach [20, 21]. W obu stwierdzono znamienne wzrost jej stężenia u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania drożdży z rodzaju *Candida* analizowano w dwóch badaniach [6, 27]. W obu była ona znamienne podwyższona u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Klirens antypiryny również oceniano w dwóch badaniach [19, 26], z których jedno wykazało znamienne obniżony jego poziom u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną [19]. W dwóch badaniach analizowano stężenia sodu, potasu i chlorków oraz natężenie przepływu śliny [25, 29]. W jednym wykazano znamienne podwyższone stężenie sodu [25], a w drugim znamienne podwyższone stężenie potasu w porównaniu z grupą kontrolną [29].

Analizowano także inne badania, które nie zostały uwzględnione w metaanalizie. Koh i wsp. [32] opisali obniżone stężenie i natężenie wydzielania IgA w ślinie u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto Singh i wsp. [33] zaobserwowali, że stężenie sodu w ślinie jest znamienne podwyższone w przebiegu łuszczycy. Nie stwierdzono natomiast znamienne wzrostu stężenia potasu w ślinie. Stężenie potasu wykazywało z kolei istotną korelację ze stopniem nasilenia łuszczycy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono różnice między wynikami badań uwzględnionych w metaanalizie dotyczące stężeń biomarkerów obecnych w ślinie. W przypadku innych biomarkerów występujących w ślinie, m.in. białek o strukturze harmonijki β , losowego zwoju i helisy α [34], hormonu adrenokortykotropowego [23], IgM [22], IgG [22, 28], czynników dotyczących jamy ustnej (stopnia wydzielania i zdolności buforowej śliny, obecności bakterii *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus*) [35], lizosomu [32], białka całkowitego, haptoglobiny i białka C-reaktywnego [28], mocznika i β 2-mikroglobuliny [25], a także iryzyny [36], analizowanych u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną w niektórych badaniach wykazano istotną różnicę między tymi grupami. Powyższe biomarkery nie zostały uwzględnione w przeprowadzonej metaanalizie, ponieważ badania, w których były analizowane, nie spełniały przyjętych kryteriów włączenia. Niespójność wyników może być skutkiem różnego pochodzenia etnicznego uczestników badań, warunków pobierania próbek i liczby uczestników, odmiennych klinicznych typów łuszczycy [25, 28, 32] oraz ograniczeń metodologicznych w analizie biomarkerów obecnych w ślinie [37]. Przeprowadzona metaanaliza, którą objęto niewielką liczbą badań, uniemożliwiła weryfika-

Based on the results, there were differences among studies in the salivary levels of the biomarkers investigated in the meta-analysis. However, other salivary biomarkers such as proteins (β -sheets, random coils, and α -helices) [34], adrenocorticotrophic hormone [23], IgM [22], IgG [22, 28], oral parameters (secretion rate, buffer capacity, mutans streptococci, lactobacilli) [35], lysozyme [32], total protein, haptoglobin, and C-reactive protein [28]; urea and β 2-microglobulin [25]; and irisin [36] were evaluated in the patients compared to the controls, indicating a significant difference between the 2 groups in some studies. These biomarkers were not included in the present meta-analysis because the studies including these biomarkers did not follow the inclusion criteria. The contradictory results of the studies are probably due to different ethnicities, sampling conditions, numbers of participants, the different clinical types of psoriasis [25, 28, 32], and the methodological limits of salivary biomarkers [37], because this meta-analysis, including a low number of studies, could not check these factors and their effects on the levels of salivary biomarkers, and therefore further studies are needed in the future. The important limitations of the present meta-analysis were lack of subgroup analysis and high heterogeneity, probably because of the small sample size and scarcity of studies.

CONCLUSIONS

Although the number of studies in each analysis was low, several salivary parameters in psoriasis were shown in a meta-analysis for the first time. Some salivary biomarkers like α -amylase, interleukin-1 β , and candida incidence were significantly higher in the psoriatic patients than in the controls. Future studies with larger sample sizes are needed to confirm the results.

ACKNOWLEDGMENTS

We sincerely and gratefully thank Kermanshah University of Medical Sciences for providing the financial support.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

cję tych czynników i ich wpływu na stężenia biomarkerów obecnych w ślinie. Z tego względu potrzebne są dalsze badania w tym kierunku. Wśród istotnych ograniczeń metaanalizy należy wymienić brak analizy podgrup oraz duży stopień heterogeniczności wyników, prawdopodobnie z małej liczebności próby i niewielkiej liczby uwzględnionych badań.

WNIOSKI

Mimo że liczby prac dotyczących poszczególnych biomarkerów były niewielkie, w przeprowadzonej metaanalizie po raz pierwszy uwzględniono kilka istotnych parametrów śliny w przebiegu łuszczycy. Stężenia niektórych biomarkerów obecnych w ślinie, takich jak α -amylaza czy interleukina 1 β , a także częstość występowania drożdży z rodzaju *Candida* były znacząco wyższe u chorych na łuszczycę niż u osób z grupy kontrolnej. Aby zweryfikować uzyskane wyniki, potrzebne są jednak dalsze badania na próbie o większej liczebności.

PODZIĘKOWANIA

Serdecznie dziękujemy uczelni Kermanshah University of Medical Sciences za fundusze na przeprowadzenie badania.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

- Nemati H., Khodarahmi R., Sadeghi M., Ebrahimi A., Rezaei M., Vaisi-Raygani A.: Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2014, 32, 268-273.
- Nemati H., Ghahramani M.H., Faridi-Majidi R., Izadi B., Bahrami G., Madani S.H., et al.: Using siRNA-based spherical nucleic acid nanoparticle conjugates for gene regulation in psoriasis. *J Control Release* 2017, 268, 259-268.
- Myers W.A., Gottlieb A.B., Mease P.: Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* 2006, 24, 438-447.
- Hussain I., Haroon T.S.: Comorbidities in psoriasis and their therapeutic implications. *J Pak Assoc Dermatol* 2009, 19, 63-65.
- Verhoeven E.W., Kraaimaat F.W., Jong E.M., Schalkwijk J., van de Kerkhof P.C., Evers A.W.: Effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2075-2077.
- Pezeshkpoor F., Yazdanpanah M.J., Zaman Family S., Sepahi S., Moghaddas E., Shamsian A.: Prevalence of *Candida* in saliva and skin lesions of psoriasis vulgaris patients. *JMR* 2015, 2, 9-14.
- Taheri Sarvtin M., Shokohi T., Hajheydari Z., Yazdani J., Hedayati M.T.: Evaluation of candida colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2014, 53, 1423-1541.
- Schon M., Behmenburg C., Denzer D., Schon M.P.: Pathogenic function of IL-1 beta in psoriasiform skin lesions of flaky skin (fsn/fsn) mice. *Clin Exp Immunol* 2001, 123, 505-510.
- Griffiths C.E.: The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17, 1-5.
- Farnaud S.J., Kostic O., Getting S.J., Renshaw D.: Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Sci World J* 2010, 10, 434-456.
- Malamud D.: Saliva as a diagnostic fluid. *Dent Clin North Am* 2012, 55, 159-178.
- Asa'ad F., Fiore M., Alfieri A., Maria Pigatto P.D., Franchi C., Berti E., et al.: Saliva as a future field in psoriasis research. *Biomed Res Int* 2018, 2018, 7290913.
- Zintzaras E., Ioannidis J.P.: Heterogeneity testing in meta-analysis of genome searches. *Genet Epidemiol* 2004, 24, 1-15.
- Zintzaras E., Hadjigeorgiou G.M.: The role of G196A polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene in the cause of Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2005, 50, 560-566.
- Higgins J.P., Thompson S.E.: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002, 21, 1539-1558.
- Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G.: Measuring inconsistency in meta analyses. *Br Med J* 2003, 327, 557-560.
- Begg C.B., Mazumdar M.: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994, 50, 1088-1101.
- Oon C.H., Goodwin P.G., Kind P.R., Seah P.P., Fry L.: Salivary IgA in patients with psoriasis and dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1973, 53, 340-342.
- Marsden J.R., Williams F.M., Keys B., Rawlins M.D., Shuster S.: Reduction of antipyrine clearance in psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 1984, 17, 331-333.
- Mastrolonardo M., Alicino D., Zefferino R., Pasquini P., Picardi A.: Effect of psychological stress on salivary interleukin-1beta in psoriasis. *Arch Med Res* 2007, 38, 206-211.
- Ganzetti G., Campanati A., Santarelli A., Sartini D., Molinelli E., Brisigotti V., et al.: Salivary interleukin-1β: oral inflammatory biomarker in patients with psoriasis. *J Int Med Res* 2016, 44, 10-14.
- del Castillo Carrillo L.F., Schwarz W., Hornstein O.P.: Immunoglobulins in serum, whole saliva, and parotid saliva of male healthy and psoriatic individuals. *Arch Dermatol Res* 1981, 271, 63-71.
- Buske-Kirschbaum A., Ebrecht M., Kern S., Hellhammer D.H.: Endocrine stress responses in Th1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris) - do they parallel stress-induced endocrine changes in Th2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31, 439-446.
- Guilhou J.J., Meynadier J., Clot J., Charmasson E., Dardenne M., Brochier J.: Immunological aspects of psoriasis. *Br J Derm* 1976, 94, 501-507.
- Syrjänen S.M.: Chemical analysis of parotid saliva and lacrimal fluid in psoriatics. *Arch Dermatol Res* 1983, 275, 152-155.
- Kubota K., Ishizaki T., Chiba K., Takagi A., Nakagawa A., Nakamura K.: Antipyrine clearance and metabolism in patients with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 1986, 22, 455-462.
- Waldman A., Gilhar A., Duek L., Berdicevsky I.: Incidence of *Candida* in psoriasis: a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses* 2001, 44, 77-81.
- Krasteva A., Grozdev I., Ivanova A., Altankova I., Bocheva S., Kisselova A., et al.: Psoriatic patients and salivary components. *OHDMBSC* 2009, 8, 12-15.
- Soudan R.A., Daoud S.A., Mashlah A.M.: Study of some salivary changes in cutaneous psoriatic patients. *Saudi Med J* 2011, 32, 386-389.
- de Brouwer S.J., van Middendorp H., Stormink C., Kraaimaat F.W., Sweep F.C., de Jong E.M., et al.: The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2014, 170, 824-831.
- Preus H.R., Khanifam P., Kolltveit K., Mørk C., Gjermo P.: Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand* 2010, 68, 165-170.
- Koh D., Yang Y., Khoo L., Nyunt S.Z., Ng V., Goh C.L.: Salivary immunoglobulin A and lysozyme in patients with psoriasis. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33, 307-310.
- Singh G., Rajashekar T.S., Krishnamurthy Haneef N.: Salivary electrolytes in psoriasis: a preliminary study. *Indian J Dermatol* 2006, 51, 192-193.

34. **Bottoni U., Tiriolo R., Pullano S.A., Dastoli S., Amoroso G.F., Nisticò S.P., et al.:** Infrared saliva analysis of psoriatic and diabetic patients: similarities in protein components. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016, 63, 379-384.
35. **Fadel H.T., Flytström I., Calander A.M., Bergbrant I.M., Heijl L., Birkhed D.:** Profiles of dental caries and periodontal disease in individuals with or without psoriasis. *J Periodontol* 2013, 84, 477-485.
36. **Tugba Alatas E., Kalayci M., Kara A., Dogan, G.:** Association between insulin resistance and serum and salivary irisin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatol Sin* 2017, 35, 12-15.
37. **Ganzetti G., Campanati A., Santarelli A., Pozzi V., Molinelli E., Minnetti I., et al.:** Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical study. *Br J Dermatol* 2015, 172, 282-285.

Received: 17.06.2020

Accepted: 9.02.2021

Otrzymano: 17.06.2020 r.

Zaakceptowano: 9.02.2021 r.

How to cite this article

Nemati H., Sadeghi M.: Salivary biomarkers in patients with psoriasis - a meta-analysis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 105-116. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.107280>.